

ARTÍCULO ORIGINAL

Aplicación de productos inmunoterapéuticos en ensayos clínicos oncológicos en Santiago de Cuba

Implementation of immunotherapeutic products in cancer clinical trials in Santiago de Cuba

MsC. Oneyda Clapé Laffita,^I MsC. Sanlia Landazuri Llago,^I Lic. Dianne Y. Griñán Semaná,^I MsC. Yaimarelis Saumell Nápoles,^{II} Dra. Tatiana Marañón Cardonne,^{III} Lic. Norma García Mora^{IV} y MsC. María Caridad Ricardo Cobas^V

^I Grupo Provincial de Ensayos Clínicos-CENCEC, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Centro de Inmunología Molecular, Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{IV} Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^V Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo sobre la conducción de ensayos clínicos durante 23 años en Santiago de Cuba, con el objetivo de describir la aplicación de 3 productos inmunoterapéuticos (CIMAher-Nimotuzumab, CIMAvax-EGF y Vaxira-Racotumomab) para el tratamiento de pacientes con cáncer en hospitales y polyclínicos de la provincia. Se revisaron los informes finales de dichos ensayos, así como la información disponible del centro promotor desde 1992 hasta 2015. Se ejecutaron 20 protocolos de ensayos clínicos por 500 investigadores de 25 especialidades, distribuidos en 4 hospitales de la provincia y 2 se extendieron a 4 áreas de atención primaria de salud. Se concluyó que la aplicación de estos productos inmunoterapéuticos contribuyó al registro sanitario de estos, lo cual enriqueció el arsenal terapéutico para los afectados por cáncer en Santiago de Cuba, con un elevado impacto social.

Palabras clave: producto inmunoterapéutico, CIMAher-Nimotuzumab, CIMAvax-EGF y Vaxira-Racotumomab, ensayo clínico.

ABSTRACT

A retrospective descriptive study on the presentation of clinical trials was carried out during 23 years in Santiago de Cuba, with the objective of describing the implementation of 3 immunotherapeutic products (CIMAher-Nimotuzumab, CIMAvax-EGF and Vaxira-Racotumomab) for the treatment of patients with cancer in hospitals and polyclinics from the province. The final reports of each clinical trial and the available information of the promoter center were reviewed from 1992 to 2015. Twenty protocols of clinical trials were implemented by 500 investigators of 25 specialties distributed in 4 hospitals of the province and 4 primary health care areas, where 2 clinical trials in patients with lung cancer were carried out. It was concluded that the implementation of these immunotherapeutic products contributed to the

health registration of them, enriching the therapeutic arsenal for the treatment of patients with cancer in Santiago de Cuba, with a high social impact.

Key words: immunotherapeutical products, CIMAher-Nimotuzumab, CIMAvax-EGF and Vaxira-Racotumomab, clinical trial.

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas el tratamiento a los pacientes con cáncer se ha enriquecido progresivamente con una cuarta modalidad terapéutica denominada inmunoterapia, que puede ser utilizada para complementar algunos de los 3 tratamientos oncoespecíficos convencionales. Este se fundamenta en dirigir la respuesta inmune contra las células tumorales para lograr la reparación, estimulación o amplificación de los mecanismos inmunitarios involucrados en la detención del crecimiento y de la diseminación del tumor.^{1,2}

Los ensayos clínicos son investigaciones de elevada calidad científica, con los mejores estándares de tratamientos y evaluaciones, que necesariamente tienen que cumplir con consideraciones éticas que son evaluadas por los Comités de Éticas de Investigaciones de Salud, creadas a los efectos. Estos deben evaluar y avalar desde el punto de vista ético la investigación que se propone ya que incluye seres humanos, por lo que se debe garantizar que el paciente sea bien atendido, informado y que se conserven todos sus derechos. Este requisito es primordial para que la Agencia Reguladora del país -- en Cuba -- el Centro Estatal para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) autorice la realización de dicha investigación.

El Grupo Provincial de Ensayos Clínicos de Santiago de Cuba, perteneciente a la Red Nacional del Centro Nacional Coordinador (CENCEC) cuenta con varios años de experiencia en la conducción y monitoreo de investigaciones con productos inmunoterapéuticos, a la vez que se destaca como una de las provincias que más estudios de este tipo desarrolla. Así, se aplican protocolos con productos líderes de centros promotores nacionales pertenecientes al polo científico del país, como son: el Centro de Inmunología Molecular, el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, así como el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, entre otros. El objetivo de esta investigación es describir la aplicación de 3 productos inmunoterapéuticos para el tratamiento de pacientes con cáncer en hospitales y policlínicos de Santiago de Cuba, a través de ensayos clínicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo sobre 23 años de trabajo en la conducción de ensayos clínicos con productos inmunoterapéuticos, para brindar una panorámica de los ensayos ejecutados en la provincia Santiago de Cuba, lo cual ha contribuido al registro de medicamentos en el país. Para ello se revisaron todos los informes finales de cada ensayo clínico desarrollado con estos productos en hospitales y policlínicos de la provincia, así como las monografías e información disponible del centro promotor, desde 1992 hasta 2015. En este período participaron en la ejecución de dichos ensayos clínicos 500 investigadores.

En las carpetas de cada ensayo clínico se revisaron los documentos siguientes:

- Protocolos de investigación de cada ensayo clínico
- Registro de pacientes incluidos y no incluidos en dichos ensayos.
- Informes finales de cada ensayo clínico.
- Visitas de contacto inicial, de evaluación inicial, de inicio y de control de calidad en cada ensayo clínico.

Entre las variables extraídas de cada uno de estos documentos figuraron:

- Investigadores participantes en los ensayos clínicos (se analizó cantidad total por sitios clínicos y según su especialidad de la salud).
- Protocolos de investigación en los ensayos clínicos (se analizó cantidad total según el producto en investigación aplicado y por sitios clínicos).

Se utilizaron la frecuencia absoluta y el porcentaje como medidas de resumen.

Los 3 productos inmunoterapéuticos aplicados fueron: CIMAhher-Nimotuzumab, CIMAvax-EGF y Vaxira-Racotumomab, a través de ensayos clínicos oncológicos (figura 1).



Fig.1. Productos inmunoterapéuticos aplicados (Tomado de las monografías de cada uno de estos productos)

CIMAhher-Nimotuzumab (hR3): anticuerpo humanizado que reconoce al receptor del factor de crecimiento epidérmico con alta afinidad, obtenido por la inserción de las regiones hipervariables o determinantes de la complementariedad del AcM murino ior egf/r3 en marcos de inmunoglobulina humana, presentando además las regiones constantes de las cadenas ligeras (REI) y pesadas (Eu) de origen humano. Bloquea la unión del ligando al EGFr y, por tanto, inhibe el crecimiento de células tumorales de origen epitelial *in vitro* e *in vivo*, con efecto antiangiogénico, antiproliferativo y proapoptótico en aquellos tumores que sobreexpresan el EGFr, tales como gliomas, tumores epiteliales de cabeza y cuello, tumores inoperables de esófago, cáncer de próstata hormonorrefractario, de mama metastásico y de pulmón de células no pequeñas. Se encuentra formulado como una solución estéril, transparente, en un volumen de 10 mL de tampón salino. Cada bulbo contiene 50 mg de CIMAhher h-R3; 4,5 mg de fosfato de sodio dibásico (Na₂HPO₄); 18,0 mg de fosfato de sodio monobásico (NaH₂PO₄); 86,9 mg de cloruro de sodio; 2,0 mg de polisorbato 80 y agua para inyección, en cantidad suficiente para completar 10 mL. Se administra una dosis de 200 mg en infusión intravenosa (a durar 60 minutos, diluido en 250 mL de NaCl-0,9%).³

CIMAvax-EGF: vacuna terapéutica que contiene (EGF/ p64k/ Montanide ISA 51) ampliamente estudiada en Cuba (estudios preclínicos y clínicos). Es optimizada en transportador (*carrier*) y adyuvante. Se administra por vía intramuscular y recibe en total 2,4 mg del preparado vacunal (EGF como principio activo), unido a la proteína transportadora RP64K y adyuvado en Montanide ISA 51 VG. La vacuna se administra en 4 sitios de inoculación por vía intramuscular (las 2 regiones deltoideas y ambos glúteos) para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. En cada uno de los 4 sitios de inoculación la cantidad de EGF será equivalente a 0,6 mg.⁴

Vaxira-Racotumomab (1E10): vacuna antiidiotípica, que contiene el anticuerpo antiidiotipo monoclonal murino (AcM anti-Id), perteneciente a la subclase IgG1, que reconoce los gangliósidos con ácido siálico N-glicolilado, glucolípidos sulfatados y antígenos expresados en melanomas y carcinomas de mama y pulmón. Es altamente específico contra AcM P3 e inhibe la unión de P3 con el gangliósido Neu-GcGM3. Se presenta con hidróxido de aluminio como adyuvante, en bulbos de vidrio que contienen 1 mL de una solución tampón del AcM (a una concentración de 1mg/mL) adsorbido en hidróxido de aluminio. Se administra por vía subcutánea a razón de 1 mg/mL, divididas en 4 subdosis (0,25 mL), cada una, en 4 de los posibles sitios que se relacionan a continuación: región deltoidea, cara anterior de los antebrazos, cara anterior de los muslos y cara posterior de las piernas.⁵

RESULTADOS

Los sitios clínicos que mayor cantidad de investigadores aportaron (figura 2) fueron el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" y el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" (con 187 y 175, respectivamente).

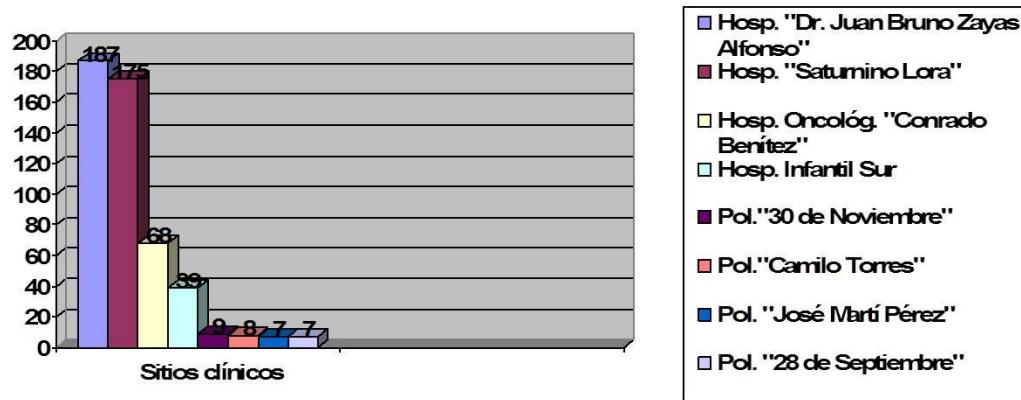


Fig. 2. Investigadores según sitios clínicos

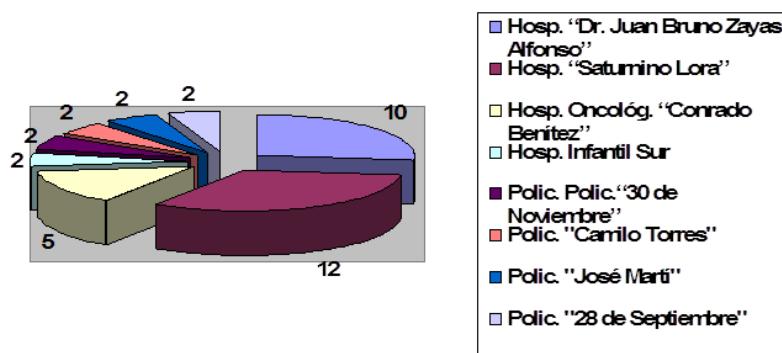
Los ensayos clínicos oncológicos fueron ejecutados por investigadores de 25 especialidades que incluyen las diferentes especialidades médicas, así como los licenciados y técnicos en los distintos perfiles de la salud. Del total de estos (tabla), predominaron los médicos especialistas (276).

Tabla. Investigadores según especialidad y por sitios

Sitios clínicos	Médicos especialistas		Licenciados y técnicos		Total
	No.	%	No.	%	
Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso"	116	42,02	71	31,69	187
Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora"	119	43,11	56	25,00	175
Hospital Oncológico "Conrado Benítez"	22	7,97	46	20,53	68
Hospital Infantil Sur Docente	10	3,62	29	12,94	39
Policlínico "30 de Noviembre"	3	1,08	6	2,67	9
Policlínico "Camilo Torres"	2	0,72	6	2,67	8
Policlínico "José Martí Pérez"	2	0,72	5	2,23	7
Policlínico "28 de Septiembre"	2	0,72	5	2,23	7
Total	276	100,00	224	100,00	500

En el período en estudio se ejecutaron en la provincia 20 protocolos de ensayos clínicos con la aplicación de los 3 productos ya mencionados, distribuidos de la manera siguiente: 13 con el anticuerpo humanizado CIMAher-Nimotuzumab-hR3; 4 con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF y 3 con la vacuna antiidiotípica Vaxira-Racotumomab-1E10.

Los 20 protocolos se desarrollaron en 8 instituciones de salud de la provincia, que incluyen 4 hospitales y 4 policlínicos (figura 3) y las que ejecutaron mayor número de protocolos resultaron ser el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" con 12 y el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" con 10.

**Fig.3.** Protocolos de investigación según sitios clínicos

DISCUSIÓN

Los resultados describen el desarrollo que ha alcanzado la provincia Santiago de Cuba en la ejecución de ensayos clínicos oncológicos con estos 3 productos inmunoterapéuticos producidos por centros del polo científico del país. Resulta significativo que en estos 23 años se logró incluir a 500 investigadores de hospitales y policlínicos de la provincia en la ejecución de los 20 protocolos de ensayos clínicos con dichos productos.

Estos investigadores, en su mayoría profesionales de las diferentes especialidades médicas, trabajaron en las investigaciones clínicas junto con otros profesionales y técnicos de la salud, principalmente de los hospitales "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" y "Saturnino Lora Torres", sitios con mayor tiempo de trabajo en esta actividad de ensayos clínicos coordinados por el CENCEC, con lo cual contribuyeron al registro sanitario de estos productos inmunoterapéuticos para el tratamiento oncológico. Lo anterior se corrobora con las publicaciones recientes relacionadas con el desarrollo de dichos ensayos en ambos sitios clínicos de la provincia.⁶⁻⁸

Los 20 protocolos de investigación ejecutados con estos 3 productos, muestran, a su vez, la amplia aplicación de estos productos en pacientes con enfermedades neoplásicas. En especial el Nimotuzumab se ha aplicado en mayor cuantía en 3 hospitales ("Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", "Saturnino Lora Torres" y "Conrado Benítez") en tumores epiteliales de cabeza y cuello, tumores inoperables de esófago, gliomas, así como en los cánceres de próstata hormonorrefractario, de mama metastático y de pulmón de células no pequeñas, lo cual coincide con lo descrito en estudios efectuados por investigadores del CENCEC, de centros promotores y otros sobre este producto inmunoterapéutico.⁹⁻¹²

Es lógico destacar que un protocolo de investigación (con el mismo producto en investigación) se puede repetir en más de un sitio clínico, así el protocolo correspondiente al ensayo clínico fase II-III, de tipo comparativo, entre Nimotuzumab y Racotumomab en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, se aplica al mismo tiempo en los 4 policlínicos del municipio Santiago de Cuba. De igual manera, la ejecución del protocolo con Nimotuzumab en el tratamiento de quienes presentan tumores epiteliales de cabeza y cuello se repite en 3 hospitales del citado municipio ("Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", "Saturnino Lora Torres" y "Conrado Benítez").

La aplicación de estos productos inmunoterapéuticos contribuyó al registro sanitario de estos, lo cual enriqueció el arsenal terapéutico para los afectados por cáncer en Santiago de Cuba, con un elevado impacto social.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peláez O. Hacedores de una profecía. Periódico Granma, 21 de enero de 2012.
2. Perdomo Leyva D, Herrero Aguirre H, Landazuri Llago S, Griñan Semanat D, Peacock Aldana S. Experiencia en la ejecución de ensayos clínicos multicéntricos en Santiago de Cuba durante 15 años. MEDISAN. 2010 [citado 12 Nov 2015]; 14(1).
3. Aguilera Calvo N, Cristo Domínguez IS del, Muñoz Morejón Y, Palomino Machado L, Macías Abraham A. Evaluación de la seguridad del nimotuzumab en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas portadores de metástasis cerebral. Rev Electrónica "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2015 [citado 9 Feb 2017];40(9).
4. Ramos TC, Vinageras EN, Ferrer MC, Verdecia BG, Rupalé IL, Pérez LM, *et al.* Treatment of NSCLC patients with an EGF-based cancer vaccine: report of a phase I trial. Cancer Biol Ther. 2006;5(2): 145-9.

5. Bardor M, Nguyen D, Diaz S, Varki A. Mechanism of uptake and incorporation of an immunogenic non human sialic acid N-glycolylneuraminic acid into human cells. *J Biol Chem.* 2005; 280(6): 4228-37.
6. Marañón Cardonne T, Landazuri Llago S, Clapé Laffita O, Vaillant Lora L, Mastrapa Cantillo K. Desarrollo y principales resultados en la ejecución de los ensayos clínicos en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso". MEDISAN. 2016 [citado 9 Feb 2017]; 20(5).
7. Martínez Feria F, Acosta Brooks SC, Cobián Caballero CO. Supervivencia libre de progresión de cáncer pulmonar de células no pequeñas en pacientes vacunados con CIMAavax-EGF. MEDISAN. 2015 [citado 9 Feb 2017]; 19(12).
8. Cobián Caballero CO, Acosta Brooks SC, Martínez Feria F, Romero García LI. Supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas vacunados con CIMAavax-EGF. MEDISAN. 2016 [citado 9 Feb 2017]; 20(3):320-8.
9. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP, American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2895-903.
10. Lorenzo Monteagudo G, Bermúdez del Sol A, Torres Gemeil O. Ensayos clínicos con medicamentos para el tratamiento del cáncer en la atención primaria de salud. *Rev Cubana Farm.* 2016 [citado 9 Feb 2017]; 50(4).
11. Saborido Martín L, Soriano García JL, Álvarez Guerra S, González Hernández Z, Riquelme Abreu I. Evaluación del efecto antitumoral del nimotuzumab combinado con radioquimioterapia en tumores de esófago. *Rev Cubana Farm.* 2015 [citado 9 Feb 2017]; 49(2).
12. Gorry C. The ABCs of Clinical Trials in Cuba. MEDICC Rev. 2016 [citado 9 Feb 2017]; 18(3): 9-14.

Recibido: 10 de agosto de 2016.

Aprobado: 17 de diciembre de 2016.

Oneyda Clapé Laffita. Universidad de Ciencias Médicas, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: oneyda.clape@medired.scu.sld.cu