

Resumen de la justificación de la ampliación EC ELA

Ensayo clínico de Terapia celular en ELA fase de ampliación. Justificación de la necesidad del proyecto y población que se beneficia.

Nuestro grupo, en colaboración con el Prof. Salvador Martínez del Instituto de Neurociencias de la Universidad Miguel Hernández, ha desarrollado una línea experimental cuyo objetivo es establecer los fundamentos científicos del uso de células madre derivadas de la médula ósea, como terapia celular en pacientes con ELA. Los primeros experimentos trasplantes de CM de médula ósea en cerebros de ratones neonatos, confirmaron la potencialidad neural de estas células y la gran influencia del micromedioambiente en los fenómenos de diferenciación y especificación (Bonilla et al 2002, Bonilla et al 2005). Posteriormente se realizaron trasplantes de CM de MO en ratones mdf (muscle deficient mice), un modelo experimental de ELA con características especiales. Este animal posee una mutación espontánea en el cromosoma 19 que determina alteraciones clínico-patológicas muy similares a la ELA esporádica, con degeneración de las motoneuronas y astrogliosis que producen parálisis progresiva y atrofia de la parte trasera del cuerpo (Blot 1995). Se implantaron CM de MO en la médula espinal de ratones sintomáticos y posteriormente se les realizaron test de comportamiento, electromiografía, y análisis histológico e inmunohistoquímico post-mortem. Con respecto a los controles, los ratones trasplantados demostraron una mejoría de la función motora que se acompañó de un incremento significativo en la supervivencia de las motoneuronas en la médula espinal. El examen histológico e inmunohistoquímico reveló que las células madre implantadas sobrevivían en la médula espinal, y que no existía un proceso de "transdiferenciación", sino que se disponían alrededor de las motoneuronas aportando factores neurotróficos. Un análisis inmunohistoquímico (anti-GDNF) y molecular paralelo (expresión del gen GDNF por hibridación in situ, así como concentración de GDNF por ELISA), aportó evidencias de que el efecto estaba mediado por el factor GDNF, aunque no son descartables la generación de otras señales intercelulares que modifiquen positivamente la supervivencia de las células, bloqueando la apoptosis o activando el ciclo celular (Moraleda et al 2006, Cabanes et al 2007).

Basados en esta evidencia preclínica elaboramos un ensayo clínico fase I/II para investigar la factibilidad y seguridad de la infusión de CM autólogas de médula ósea en pacientes con ELA. El ensayo fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento (nº de EudraCT 2006-00309612), y registrado en www.clinicaltrials.gov. Los detalles de la técnica neuroquirúrgica y las características del ensayo han sido publicados (Blanquer et al 2010), y se aporta en documento aparte como anexo I. Dado que el estudio no incluía grupo control, se estableció un periodo de seguimiento previo al trasplante de 6 meses para intentar identificar la tasa de progresión de cada paciente y poder compararla con la evolución posterior a la intervención en cada individuo.

La inclusión de los 11 pacientes del estudio comenzó el 13 de Febrero de 2007, la primera y última infusión el 7 de Septiembre del 2007 y el 31/10/2008 respectivamente y la valoración final se realizó en todos los casos a los 12 meses del trasplante, siendo la última el 31/10/2009. Se escogieron como variables principales del estudio la evaluación de eventos adversos, la capacidad vital forzada y la puntuación obtenida en la escala ALS-FRS y otras escalas neurológicas (MRC, Norris). Además se recogieron cada tres meses, de manera rigurosa, datos biológicos, radiológicos (RMN), neurofisiológicos, psicológicos y de calidad de vida, por un equipo multidisciplinar en dos hospitales diferentes. Los resultados del ensayo se han ido publicando de forma preliminar en diferentes foros científicos, dado el carácter multidisciplinar del estudio (Blanquer et al 2008, 2009, 2010).

En resumen:

- a) El procedimiento es factible y seguro. No se han observado efectos adversos graves imputables a la intervención a corto ni a largo plazo y las resonancias magnéticas seriadas no mostraron daño medular funcional ni tumoraciones secundarias.
- b) En los datos exploratorios de eficacia, la curva de la tasa de progresión parece desacelerarse temporalmente en algún paciente.

Entre las fortalezas de nuestro estudio hay que resaltar:

a) Hemos creado un equipo multidisciplinar y experto en la técnica de extracción e implante celular de manera segura y bien coordinado en la valoración de las múltiples y complejas técnicas de evaluación del ensayo, que se realizan con alto rigor científico y en un tiempo mínimo para los pacientes. Existen muy pocos estudios en esta enfermedad con esta tecnología y con tal cantidad de datos controlados científicamente.

b) Los datos generados demuestran preliminarmente la prueba de concepto: el procedimiento es factible y se ha realizado con seguridad.

Por lo que respecta a las debilidades se han identificado las siguientes:

a) Criterios de selección de pacientes:

Un 44% de los pacientes pre-seleccionados para el estudio (14 de 32), tuvieron que ser excluidos durante el periodo de observación de 6 meses previo al trasplante al empeorar sus parámetros respiratorios. Los 6 meses de observación nos permitían teóricamente evaluar la progresión individual, pero establece un sesgo de selección favorable para los que finalmente se trasplantan excluyendo a pacientes de evolución rápida. Por otro lado, el número de observaciones realizadas pre-intervención se ha mostrado insuficiente para valorar estadísticamente la curva de progresión.

b) Tamaño muestral y grupo control:

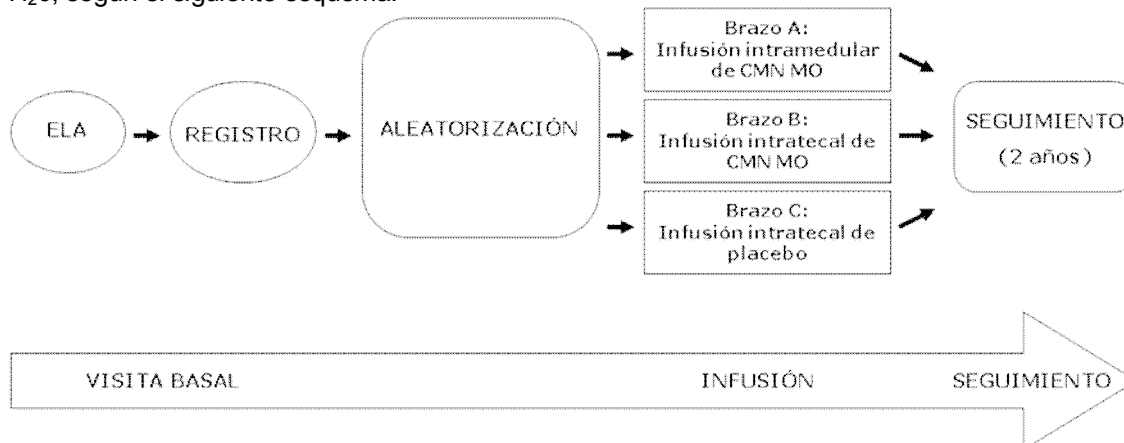
El escaso número de pacientes del ensayo y la falta de un grupo control adecuado son los principales problemas que se han identificado en el momento de interpretar los datos, particularmente los relativos a la eficacia, y son una debilidad considerable que merma el valor científico del estudio. Esta crítica del estudio se hizo patente en reuniones mantenidas con expertos neurólogos y neurocientíficos promocionadas por las asociaciones de pacientes, CIBERNED y la DGTA, y están explícitas en la literatura científica comentando ensayos clínicos similares (Badayan I, 2008).

También nos parece relevante destacar, que durante estos meses las asociaciones de pacientes planteaban su creciente preocupación porque muchos de los pacientes que fueron excluidos de nuestro estudio o que se presentaron tras finalizar el periodo de inclusión, se desplazaban a otros países para recibir implantes celulares, en la mayoría de los casos por vía intratecal, sin control científico apropiado y con fines comerciales (Nelson B, 2008). Incluso recientemente en España hubo un intento de presentación de una de esas compañías (<http://www.xcell-center.es/>).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos pareció justificado bajo el punto de vista científico y de realidad social, hacer cambios en el diseño del ensayo que, sin alterar el objetivo de ampliar la investigación de la seguridad de la vía intramedular, nos permitieran obtener datos de más calidad en relación con la eficacia y explorar con rigor científico la vía intratecal. En tal sentido solicitamos la aprobación por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) de las siguientes enmiendas en la ampliación del ensayo:

1. Inclusión en el estudio de un grupo control.
2. Inclusión en el estudio de un nuevo grupo experimental de infusión intratecal
3. Modificación de los criterios de inclusión y del número de pacientes del ensayo en relación a las consideraciones estadísticas requeridas por los puntos 1 y 2.

Nuestra propuesta actual es la realización de un ensayo prospectivo aleatorizado, controlado con placebo, simple ciego, con estratificación en base al Sniff nasal con punto de corte en 40cm de H₂O, según el siguiente esquema:



Estas modificaciones nos permitirán:

- a) Ampliar los datos de seguridad de la infusión en médula espinal de células mononucleadas de médula ósea según estaba establecido.
- b) Explorar la seguridad y factibilidad de la infusión intratecal de CMN de MO. En este grupo se inyectarán las mismas células y con un manejo idéntico a las inyectadas por vía intraespinal. Su utilización viene avalada por los datos positivos registrados en modelos animales y los ensayos clínicos actualmente en marcha en enfermedades neurodegenerativas (Kim et al 2010, Slavin S, 2008, Karussis et al, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01051882). Es obvia su utilidad práctica, en caso de que se demuestre su potencial terapéutico.

- c) Establecer un grupo control con infusión intratecal de placebo que sirva para los dos grupos anteriores. La decisión del tipo de control ha sido muy debatida, y consultada con expertos en bioética y estadísticos. Se consideró realizar un control ciego con intervención tipo Sham, pero fue rechazada por motivos éticos habida cuenta de la alta morbilidad esperable y el nulo beneficio para los pacientes (Frank S, 2007). Por otro lado, la vía intratecal es una técnica de rutina en la práctica médica, sus efectos secundarios son leves y transitorios, y se ha utilizado en seres humanos como vehículo de infusión de fármacos, proteínas, y factores neurotróficos (Madhavan et al 2010). La inyección intratecal de suero fisiológico es una técnica simple, rápida, con mínima morbilidad y pocos efectos adversos esperados, que se podría realizar de forma ambulatoria. Sería un control placebo ético, ya que todos los pacientes estarán tomando concomitantemente riluzol que es el único tratamiento aprobado para esta enfermedad.
- d) La aleatorización inicial nos permite eliminar el periodo de seguimiento pretrasplante, eliminando el potencial sesgo favorable de selección de los pacientes trasplantados en el anterior estudio.

Conviene resaltar que los cambios efectuados en el diseño del protocolo y todas las modificaciones presentadas, han sido aprobados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Así mismo también han sido aprobados por los Comités éticos de investigación clínica de los hospitales en los que los que va a ser realizado (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y Hospital General Universitario Morales Meseguer)

Dr. José María Moraleda. Director del Grupo Investigador del Ensayo Clínico y Coordinador de la Unidad de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.