

¿En qué consiste un ensayo clínico?

Un ensayo clínico es un tratamiento experimental que requiere frecuentes visitas al Centro hospitalario para el seguimiento y control de posibles efectos, tanto de eficacia como de seguridad del fármaco.

Todo ensayo comienza por una visita programada por el investigador, llamada de '*screening*', cribado en español. En ella y, antes de nada, el investigador le explica al paciente en qué consiste el ensayo. El paciente puede y debe preguntar todo aquello que considere necesario para entenderlo satisfactoriamente y, si está de acuerdo en participar, firmar su Consentimiento al mismo.

Dado que la información puede ser extensa, antes de la visita programada con el investigador, se le dan al paciente unas hojas informativas sobre el ensayo aprobadas por el Comité de Ética en Investigación Clínica correspondiente y las autoridades sanitarias pertinentes para que las lea y pueda preguntar al investigador para aclarar cualquier duda que tenga.

Una vez firmado este Consentimiento Informado, el investigador preguntará detalladamente sobre la historia médica del paciente y en especial sobre las características de su enfermedad y de su evolución, y le pasará algunos test. Luego, lo examinará médica y neurológicamente, la enfermera del ensayo le extraerá sangre para análisis, y se le harán diferentes pruebas para medir su capacidad respiratoria, su fuerza, y a veces el ritmo cardíaco u otros valores.

Los resultados de todas estas evaluaciones determinarán si el paciente cumple con todos los criterios de inclusión requeridos y no tiene ningún criterio de exclusión, criterios determinados en el protocolo internacional del ensayo y de obligado cumplimiento por todos los pacientes para poder ser incluidos en el ensayo.

Entre ellos, los que excluyen a más pacientes son el tiempo de enfermedad (menor de 24 meses desde el primer síntoma de debilidad focal progresiva en la mayoría de ensayos), la velocidad de progresión (entre niveles determinados en algunos ensayos y que calculará el neurólogo), la capacidad vital respiratoria forzada (medida soplando un espirómetro y variable en los diferentes ensayos), y la existencia de otras enfermedades que puedan interferir con la evaluación del estudio o la seguridad del fármaco.

Después de esta primera visita, si el paciente no tiene aparentemente ningún criterio de exclusión, y el investigador ya ha recibido los

resultados de los análisis y pruebas evaluadas también de forma centralizada internacional, el paciente es citado para la llamada visita basal o de día 1, aproximadamente 7-14 días después de la visita de cribado. Si los resultados de los análisis y pruebas centralizadas cumplen los criterios establecidos en el protocolo del ensayo, la neuróloga investigadora los considera evaluación basal de inicio de ensayo, y contacta con un sistema informático centralizado que asigna un número de lote del medicamento para dárselo al paciente ese mismo día.

Luego, se le cita al paciente para una visita a las pocas semanas de la del día 1 para comprobar que hay una buena tolerancia a la medicación recibida, o para hacer un reajuste de la dosificación. En el Consentimiento Informado se le da al paciente un número de teléfono de la coordinadora del ensayo para que pueda llamar en cualquier momento si se presentara cualquier incidente, problema o duda durante todo el ensayo.

Si el ensayo prevé aumentar la dosis inicial del fármaco, podrá haber alguna otra visita al mes. Luego, serán ya visitas trimestrales para evaluar las mismas funciones y pruebas sobre eficacia y seguridad medidas en la visita basal, hasta el final del ensayo a las 48 semanas de iniciarlo. Durante esas visitas el paciente recibe nuevos frascos con el lote de medicación que tiene asignado. En algunos ensayos hay evaluaciones intermedias por llamada telefónica. Es importante que el paciente lleve un buen control de las dosis tomadas y devuelva las sobrantes en cada visita.

Al final de las 48 semanas de tratamiento hay una visita final, y luego se inicia un periodo de extensión que se explica más tarde en el cual el paciente tomará el fármaco hasta que se sepan los resultados finales del ensayo.

¿Todos los participantes toman el fármaco en ensayo?

Cualquier paciente con una enfermedad tan grave y desesperante como la ELA que reciba cualquier "tratamiento" nuevo, cualquiera, incluyendo los fraudulentos, le mejorarán los síntomas de su enfermedad durante las primeras semanas o meses de ese "tratamiento", tal es su deseo de tomar o hacer algo que le mejore y el poder de la mente esperanzada para sacar fuerzas de donde parece no haberlas y aún las hay. Es lo que llamamos el 'efecto placebo'. No tenerlo en cuenta conduce a graves errores en los análisis sobre la eficacia de tratamientos realmente ineficaces.

Para evitar que ese 'efecto placebo' interfiera en la evaluación de la eficacia de un nueva molécula o compuesto, los ensayos clínicos en las fases más avanzadas, la II y la III, se hacen 'aleatorizados y doble ciego controlado por placebo'. Así, una parte de los pacientes, habitualmente entre la mitad o un tercio tomarán algo que imita en forma y sabor al medicamento que se ensaya pero que no tiene ninguna eficacia, esto es, un placebo. Y al final del estudio, se comparará la evolución de ese grupo con el que toma el medicamento. Si no hay diferencias significativas, quiere decir que el medicamento es igual a un placebo y, por lo tanto, no tiene una eficacia específica en la enfermedad.

Para que no haya diferencias en las características clínicas de ambos grupos, un algoritmo informático central asigna de forma aleatorizada al paciente a uno de los grupos de forma que se mantenga su similitud clínica (por edad, sexo, forma de inicio, velocidad de progresión, estado clínico actual, etc.).

Finalmente, para que el paciente no se vea influido en su relato por el hecho de saber si toma o no el fármaco real, el paciente no puede saber lo que toma. De igual forma, para que el investigador no se vea influenciado en sus evaluaciones por el hecho de saberlo, tampoco lo sabe. Por eso se llama ensayo 'doble ciego'. La influencia psicológica del efecto placebo la tienen por igual los dos grupos.

En la visita basal, de día 1, el algoritmo le asigna al paciente un número de lote del frasco de pastillas o sobres, que solo el sistema sabe qué contiene. Este 'doble ciego' (paciente e investigador) solo se rompería si el paciente tuviera un acontecimiento inesperado grave que requiriera saberlo. Y en ese caso, el paciente no podría continuar en el ensayo.

Este 'doble ciego' que puede parecer injusto, es fundamental para conocer si un posible fármaco que se ensaya es beneficioso o no, y evita lo que en el pasado y presente a veces ocurre, que pacientes toman de forma abierta 'tratamientos' fraudulentos, estafas, de 'tratamientos' que promocionan gente sin escrúpulos, incluidos médicos, sin haber demostrado su eficacia en un ensayo clínico con los requerimientos que estipula la ciencia actual.

La proporción entre pacientes con fármaco y con placebo solía ser de 1:1, aunque en los actuales ensayos en ELA es de 2:1 o 3:2, sobre todo si se ensayan dos diferentes dosis.

¿Qué es eso de ensayo en Fase III?

En los ensayos de fase II, se investiga sobre todo la seguridad en pacientes de la molécula o sustancia, y también si se aprecia beneficio.

Como el número de pacientes participantes en una fase II es limitado, los resultados estadísticos no son definitivos. Los ensayos fase II, que también estudian la eficacia, están más enfocados en conocer la seguridad del fármaco. Si se ha apreciado beneficio y parece seguro, se realiza el ensayo fase III con un número mayor, determinado y suficiente de pacientes para que los resultados sean claros y definitivos.

Al final de cada ensayo, el análisis estadístico de los resultados de las evaluaciones que se hacen a los pacientes a lo largo del ensayo determinará si los que han tomado el fármaco, y a qué dosis, han tenido un menor o más lento deterioro en sus funciones motoras que los que tomaron el placebo. Eso es lo requerido por todas las autoridades sanitarias para autorizar la comercialización de un nuevo fármaco.

Con los conocimientos actuales que tenemos de la enfermedad, limitados aún, no esperamos que ninguno de los fármacos ensayados 'pare' la enfermedad. Sí esperamos que frenen significativamente el deterioro funcional motor. Ganar tiempo al tiempo hasta que conociendo mejor la enfermedad llegue el tratamiento definitivo. Dado que las moléculas y compuestos ensayados actúan sobre diferentes procesos patológicos de la enfermedad, sí creemos que de ser efectivas podrán combinarse y sumar efectos positivos.

¿Si no noto beneficio puedo y debo dejar el ensayo?

Puede, pero no debe. Algunos pacientes que han iniciado un ensayo con altas expectativas pueden sentir frustración cuando al cabo de unos meses no 'sienten' un posible efecto beneficioso. Si eso se combina con un estado emocional depresivo o una situación social difícil, pueden pensar en dejar el ensayo. Tienen el derecho a hacerlo. Sin embargo, eso es generalmente un error, personal y social.

El paciente puede no 'sentir' ningún efecto por varias razones. El paciente toma el placebo, el fármaco no es eficaz, o el fármaco sí es eficaz frenando la progresión, pero el paciente individual no es capaz de apreciarlo porque no sabe realmente cómo iría su deterioro sin el fármaco. En este caso de paciente frustrado, recomendamos con determinación que el paciente llegue hasta la última visita.

Después de la última visita, el paciente recibirá el fármaco de forma abierta hasta que el último paciente reclutado en el ensayo internacional termine el año de tratamiento, y el análisis estadístico de los resultados del mismo, que tardan semanas o meses, muestren si tiene eficacia o no, esto es, el grupo o grupos que han tomado el fármaco han ido

significativamente mejor que el grupo que tomó el placebo.

Si no ha sido efectivo, dejará la medicación. Si ha sido efectivo se le seguirá suministrando de por vida. El paciente no tendrá que esperar a que se apruebe su comercialización para seguir tomándolo, el proceso de revisión de datos de todo el ensayo por las autoridades sanitarias europeas que puede tardar uno o dos años como mínimo. Si hubiera dejado el ensayo antes de terminarlo está fuera del mismo y no podría volver a tomarlo hasta su aprobación. Merece la pena terminar el ensayo.

La segunda razón para no dejar un ensayo es social, de solidaridad con los miles de pacientes que no han podido participar en el mismo pero que esperan con ansiedad su resultado. Si un número significativo de pacientes participantes han abandonado un ensayo puede ser que los análisis estadísticos de resultados no alcancen la fiabilidad que se requiere para que las autoridades sanitarias autoricen el fármaco, y podría ser el caso de un ensayo fallido que no alcanzamos a saber si el fármaco es beneficioso o no. El paciente participante tiene esa responsabilidad social, representando a miles de compañeros de enfermedad.

¿Qué ensayo tiene mejores expectativas?

Si hay varios ensayos ELA en marcha, aunque actúan sobre diferentes moléculas, tienen las mismas expectativas, retrasar el deterioro funcional motor, las diversas discapacitaciones funcionales. Cada fármaco ensayado actúa sobre un diferente proceso celular, y los ensayos en fase III ya han mostrado en los ensayos previos que son beneficiosos o prometedores. Ahora en fase III, confiamos en que lo demuestren definitivamente.

Cada ensayo tiene unos criterios de inclusión/exclusión propios, generalmente parecidos, pero diferentes. Puede ser que pueda entrar en uno, pero no en otro. La recomendación para el paciente es que entre en el primero que pueda entrar, ya que si espera a otro, su deterioro progresivo puede que le impida entrar después. Si el Centro hospitalario está realizando varios ensayos simultáneos, el investigador, conocedor de sus características, situación clínica y requerimientos de cada ensayo, le propondrá el más adecuado. Por ejemplo, su capacidad vital respiratoria puede excluirlo de uno, pero no de otro. Si tiene dificultades para tragar pastillas pueden ofrecerle otro en el que el tratamiento es en forma líquida, y así.

¿Tengo derecho a participar en un ensayo?

Un ensayo clínico no es una prestación del Sistema Nacional de Salud, es un estudio experimental de una empresa farmacéutica privada que lo acuerda contractualmente con investigadores y Centros médicos específicamente capacitados para realizarlo.

El estudio tiene un protocolo internacional, igual para todos los investigadores y centros participantes, que limita la participación a pacientes que cumplan unos criterios específicos de inclusión y no tengan ninguno de exclusión, establecidos por sus comités conductores internacionales, para que se obtengan unos resultados válidos estadísticamente y sepamos si ese posible fármaco es beneficioso o no.

Los criterios pueden excluir a pacientes con características específicas o enfermedades concomitantes que puedan interferir en el desarrollo del ensayo o en los resultados del mismo. Según los requerimientos de visitas del ensayo, pueden ser excluidos pacientes que residan muy lejos del centro participante y en riesgo de que el curso de la enfermedad o la situación social les pueda impedir cumplir con las visitas requeridas. Por ello, no se permite en ningún caso la inclusión de pacientes residentes fuera del país.

¿Debo pagar por participar en estudio experimental de una empresa privada?

Todas las visitas y pruebas de un ensayo clínico serio, esto es, aprobado por los Comités de Ética e Investigación Clínica y autoridades sanitarias nacionales e internacionales pertinentes, son gratuitos. Si alguien le ofrece un 'tratamiento experimental' cobrando, le están estafando.

Los gastos más habituales a tener en cuenta son los de desplazamiento al centro, sobre todo si se vive lejos. En estos ensayos el promotor puede ofrecer ayudas para ese gasto. Consúltelo con el personal investigador que le atienda.

*Texto escrito por el **Dr. Jesús Mora Pardina***

Coordinador Nacional y director de la Unidad de Ensayos Clínicos en la ELA, en el Hospital San Rafael de Madrid (ela.sanrafael@gmail.com)