

SINOPSIS INFORME CLÍNICO

CeTMAd-VIH-2014

Ensayo clínico Fase I/II, de prueba de concepto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para valorar la seguridad y eficacia del tratamiento con células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas, en pacientes con infección por el VIH con viremia controlada y respuesta inmunológica discordante.

Promotor: Fundación Progreso y Salud- Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas – Fundación Progreso y Salud

Versión 1 de 15 de junio de 2022

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 1/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Tabla de contenido

A.	INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO.....	5
1.	Identificación del ensayo clínico	5
2.	Identificadores.....	5
3.	Promotor	5
4.	Datos pediátricos.....	6
5.	Fase de análisis de resultado.....	6
6.	Información general sobre el ensayo clínico.....	8
7.	Población de los sujetos de ensayo	14
B.	Disposición de los sujetos del ensayo.....	14
8.	Selección	14
C.	Características basales.....	18
D.	Criterios de valoración	19
E.	Acontecimientos Adversos.....	22
1.	Información sobre acontecimientos adversos.....	22
2.	Acontecimientos adversos graves.....	28
3.	Fallecimientos.....	28
F.	INFORMACIÓN ADICIONAL	28
1.	Modificaciones globales sustanciales	28
2.	Interrupciones globales y reanudaciones.....	28
3.	Limitaciones.....	28
4.	Conclusiones.....	29
5.	Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada.....	30



Índice de Tablas

Tabla 1. Datos demográficos y otras características basales.....	18
Tabla 2. Acontecimientos Adversos por grupo y pacientes codificados con diccionario MEDRA V 25.00.	23

Índice de figuras

Figura 1. Flujo de pacientes estudio CeTMAd-VIH-2014.....	15
Figura 2. Evolución de la recuperación inmunológica tras 96 semanas de seguimiento.....	21

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 3/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Definición
AA	Acontecimientos Adversos
AAG	Acontecimientos Adversos Graves
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AIDS	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
Alp	activación inmunológica y de inflamación aberrantes
BPC	Buenas prácticas clínicas
CeTMAd	Células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas.
CI	Consentimiento Informado
CIMD	Comité independiente de monitorización de datos
CMM	Células madres Mesenquimales
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CRO	<i>Clinical Research Organisation</i>
IV	Intravenoso
ITT	Intención de tratar
PAE	Plan de Análisis estadístico
PBMCs	<i>Peripheral blood mononuclear cells</i>
PCR:	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PP	Por protocolo
PT	Población total
PS	Población de seguridad
RID	Respuesta Inmunológica discordante
RAGI	Reacción Adversa Grave e Inesperada
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
TAR	Tratamiento antirretroviral
Treg	Células T reguladoras
UPC	Unidad de Producción Celular
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>



A. INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

1. Identificación del ensayo clínico

Título:

Ensayo clínico Fase I/II, de prueba de concepto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para valorar la seguridad y eficacia del tratamiento con células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas, en pacientes con infección por el VIH con viremia controlada y respuesta inmunológica discordante.

2. Identificadores

Código del Protocolo:

CeTMAd-VIH-2014

EudraCT:

2014-000307-26

3. Promotor

Datos de contacto:

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas-Fundación Progreso y Salud
Avda. Américo Vespucio, 15 • Edificio S-2. Parque Científico y Tecnológico Cartuja 41092 • Sevilla
Tel.: (+34) - (+34) Fax: (+34)

www.juntadeandalucia.es/terapiasavanzadas

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

Parque Científico y Tecnológico Cartuja, Calle Américo Vespucio, 15, 41092 Sevilla

Tel (+34) 954 712 388 Fax +34 955 040 457

www.juntadeandalucia.es/fundacionprogresoysalud

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 5/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



4. Datos pediátricos

El ensayo clínico no permitió la inclusión de pacientes pediátricos.

5. Fase de análisis de resultado

El diseño del ensayo incluía 2 etapas, una primera no aleatorizada, y una segunda fase aleatorizada, superada y evaluada la primera. Durante la etapa de reclutamiento de la fase inicial, se incluyeron 5 paciente de forma secuencial, con 15 días entre cada uno de ellos (entre la infusión de la primera dosis en cada uno). Estos 5 primeros pacientes no fueron aleatorizados, siendo todos ellos tratados con el medicamento en investigación.

El protocolo establecía la realización de una evaluación de los datos de seguridad, por el Comité Independiente de Monitorización de Datos, cuando el último de estos 5 pacientes hubiera recibido las tres primeras dosis previstas, tras lo cual se debería tomar la decisión de pasar o no a la Fase II. Finalmente, este análisis pudo ser realizado con los datos de los 5 pacientes tras recibir el tratamiento completo (las 4 dosis). En este análisis, que tuvo carácter de análisis intermedio y se ha tratado como tal a todos los efectos, redactándose el informe correspondiente, se incluyeron los datos de eficacia además de los de seguridad, y ante la ausencia de indicios de eficacia, se consideró no conveniente continuar con el ensayo con la Fase II.

El seguimiento de cada uno de estos 5 paciente se completó según lo previsto en el estudio hasta las 96 semanas, realizándose las 17 visitas previstas para cada uno de ellos.

Tras finalizar el ensayo, con la última visita del último paciente incluido, procedió a ampliar el análisis de los datos hasta semana 96, y elaborar el presente informe final, así como la correspondiente publicación (Trujillo-Rodríguez M, Viciano P, Rivas-Jeremías I, et al. Mesenchymal stromal cells in Human Immunodeficiency Virusinfected patients with discordant immune response: Early results of a phase I/II clinical trial STEM CELLS Transl Med. 2020;1-8).

Enmascaramiento:

A partir de la inclusión del sexto paciente (inclusive), el ensayo hubiera sido ciego para los sujetos participantes y para los investigadores hasta la apertura del ciego al finalizar el estudio, o cuando hubiera sido necesario realizar una apertura prematura del ciego según los criterios descritos recogidos en el apartado “Apertura prematura del ciego” .

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 6/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Desde la Unidad de Producción Celular e Ingeniería Tisular se facilitaría el producto placebo, envasado y etiquetado para garantizar el enmascaramiento para el sujeto participante. Sólo la persona del promotor responsable de la aleatorización y el equipo encargado de la fabricación del medicamento, CetMAd, o placebo, conocería el tratamiento asignado.

Apertura de ciego:

Una vez que hubiera finalizado el ensayo clínico (última visita del último paciente incluido), se abriría el ciego. Todos aquellos pacientes que hubiesen sido aleatorizados a grupo control, podrían haber sido tratados por la vía de uso compasivo previa autorización a la AEMPS.

Apertura prematura de ciego:

Desde la UPC, acompañando al producto celular, se enviaría para cada paciente, un sobre cerrado que contendría el grupo al que habría sido aleatorizado (tratamiento o placebo). Estos sobres (sobres de emergencia) estarían custodiados en el Archivo del Investigador del Centro. En el caso de que se produjera un Acontecimiento Adverso Grave, que exigiese para su manejo conocer el producto administrado al paciente, el investigador principal, o el miembro del equipo investigador en quien delegara, contactando si es posible con el promotor, procedería a la apertura del sobre correspondiente al paciente en cuestión.

Fecha de inicio del ensayo:

Fecha de inclusión del primer paciente en el ensayo: 08/02/2017.

Fecha de finalización del ensayo:

Fecha de la última visita del último paciente: 30/07/2019.

El presente documento constituye el Anexo 1 del Informe clínico del ensayo.

Persona responsable del informe clínico

Rosario Mata: Coordinadora Médica y de Asuntos Regulatorios. Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas (RADYTTA). Email: rosario.mata@juntadeandalucia.es. Teléfono: 955890124.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 7/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



6. Información general sobre el ensayo clínico

6.1 Objetivos del estudio.

Objetivos primarios.

- Evaluar la seguridad de la infusión intravenosa de 4 dosis de células Mesenquimales troncales alogénicas de tejido adiposo en pacientes con infección por VIH y respuesta inmunológica discordante.
- Evaluar la eficacia de la infusión intravenosa de 4 dosis de CeTMAd en la recuperación inmunológica tras 3 ciclos mensuales de infusión de CeTMAd y una infusión adicional en semana 20 en pacientes con infección por VIH y respuesta inmunológica discordante.

Objetivos secundarios.

Analizar la evolución de los siguientes parámetros a lo largo de un año tras 4 infusiones de CeTMAd

1. Cambios en la Alp, mediante marcadores celulares y solubles.
2. Cambios en ADN proviral integrado en PBMCs y/ en CD4+.
3. Evaluar la relación entre los cambios en los recuentos de linfocitos T CD4+ y sus % porcentajes con los observados en la Alp.

6.2 Medicamentos en Investigación

Tratamiento experimental:

Suspensión de células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas

Dosis: 1×10^6 CeTMAd/Kg de peso.

Sustancia activa:

Células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas (CeTMAd).

Excipientes:

1. Lactato de Ringer. Solución isotónica vehículo para la suspensión celular.
2. Albúmina humana 1%. Protector de la viabilidad celular

Comparador:

Solución inyectable de Lactato de Ringer-albúmina humana 1% de uso clínico IV.

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 8/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



6.3 Patología de estudio

Infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

6.4 Diseño del ensayo

El presente estudio se diseñó como un ensayo clínico fase I/II de prueba de concepto, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado. El reclutamiento incluía 2 etapas, una primera no aleatorizada, y una segunda fase aleatorizada, superada y evaluada la primera

Participó un total de 5 pacientes, dentro de la fase inicial (no aleatorizada) del ensayo. La segunda fase del ensayo (fase aleatorizada), condicionada por la evaluación por parte de un *Comité Independiente de Monitorización de datos* de los datos de seguridad obtenidos en la fase inicial, finalmente no llegó a realizarse, ya que la evaluación del Comité no fue positiva.

6.5 Investigadores Principales

Dr. Luis Fernando López Cortés.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva

Avda. Manuel Siurot, s/n

41013 Sevilla

6.6 Fabricante del medicamento en investigación

Unidad de Producción Celular e Ingeniería Tisular del Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Avenida de las Fuerzas Armadas nº 2, 4ª Planta Ed. de Gobierno. 18014 – Granada

6.7 Comité independiente de monitorización de datos

El ensayo contó con un Comité Independiente de Monitorización de datos formado por 4 miembros con el siguiente perfil: dos asesores clínicos: uno de ellos experto en el área terapéutica en la que se desarrolló el ensayo clínico, un metodólogo clínico y un experto en cuestiones éticas.

6.8 Antecedentes científicos y justificación

La persistencia de un estado de activación inmunológica y de inflamación aberrantes juega un papel fundamental tanto en la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ como en el deterioro funcional y agotamiento progresivo del sistema inmune provocado por la infección VIH, así como

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 9/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



en la aparición de eventos no directamente relacionados con el SIDA, siendo un marcador predictivo de progresión de la enfermedad incluso mejor que la viremia previa al inicio TAR. Entre los mecanismos que contribuyen a esta Alp se encuentran:

i) la replicación del VIH, incluyendo la replicación de bajo nivel tras el inicio del TAR ii) el daño precoz durante la infección VIH del tejido linfático de la mucosa digestiva, incluyendo las células Th17, con el consiguiente aumento de la translocación microbiana, iii) la pérdida de subpoblaciones críticas de CD4+ y la proliferación homeostática de CD4+ memoria, iv) la pérdida en número y función de células T reguladoras y v) el aumento en la síntesis y secreción de distintas citoquinas proinflamatorias. Todos estos mecanismos pueden retroactivarse dando lugar a un círculo vicioso incontrolado. Si bien el TAR consigue el control de la viremia en un porcentaje muy elevado de pacientes que se traduce en un aumento del recuento de linfocitos T CD4+ helper (sobre todo, CD4+ de memoria) en sangre periférica, no consigue la restauración y el equilibrio de todas las subpoblaciones funcionalmente importantes. Además, entre el 15 y 30% de los pacientes presentan una respuesta inmune discordante (RID) en distintos estudios, es decir, no consiguen una recuperación inmunológica significativa a pesar del control continuo de la viremia. En esta situación existen dos factores que juegan un papel fundamental: la Alp y una disminución de la proliferación y salida de células precursoras tímicas. Desde el punto de vista clínico, en pacientes con RID se ha observado una mayor tasa de morbi-mortalidad asociada a neoplasias, eventos cardiovasculares y eventos SIDA, tanto más probables cuanto menores son los recuentos CD4+ . Además, es previsible que, conforme esta población envejezca, a esta situación se le añada el deterioro inmunológico propio del envejecimiento. Por ello, se han ensayado múltiples estrategias para controlar dicha Alp tales como intensificación del TAR, inmunomoduladores (estatinas, hidroxicloroquina, IL-2, IL-7 y hormona del crecimiento), inmunosupresores y probióticos con resultados poco alentadores por lo que, actualmente, no existen alternativas terapéuticas suficientemente efectivas para su aplicación clínica. Por otro lado, varios estudios, tanto in vitro como in vivo, han demostrado que las células madres mesenquimales (CMM) pueden modular la función tanto de los linfocitos T helper (Th1, Th2 y Th17) como de linfocitos B, células NK y células dendríticas a la vez que estimulan a las células Treg, dando lugar a un cambio desde un estado proinflamatorio a otro antiinflamatorio o tolerante mediante i) la inhibición de la producción de TNF- α e IFN- γ por los CD4+ Th1, ii) la inducción de la expresión de IL-10 e IL-4 por parte de linfocitos CD4+ y CD8+ y iii) la inducción de otros factores solubles como IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IFN- γ , PGE2, VEGF, M-CSF, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y TGF- β 1.

Sinopsis Informe clínico CeTMAAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 10/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Estas propiedades se han comprobado en múltiples modelos animales de enfermedad y se han empleado con éxito en humanos en patologías tales como enfermedad injerto contra huésped, lupus eritematoso sistémico refractario a tratamiento, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y otras enfermedades autoinmunes. Además, su baja inmunogenicidad permite tanto el uso de CMM autólogas . como alogénicas, siendo sus efectos similares independientemente de su procedencia (médula ósea, tejido adiposo o cordón umbilical).

Inicialmente se creía que la mayor parte de las CMM infundidas migraban a distintos tejidos donde se diferenciaban y ejercían sus efectos. Sin embargo, se observó que gran parte de ellas quedaban atrapadas en la microcirculación pulmonar donde sufrirían un proceso de apoptosis y serían fagocitadas por macrófagos y células dendríticas. Recientemente se ha publicado que las microvesículas liberadas a partir de las CMM, conteniendo receptores de superficie propios de las CMM, migran y ejercen los mismos efectos biológicos que las células de las que proceden.

En pacientes con infección por el VIH y RID se ha observado un aumento considerable de linfocitos T CD4 circulantes, tanto naïves como de memoria, y de las respuestas inmunes específicas frente a diversos péptidos de VIH-1 (gag-1, gag-2 y nef) y CMV tras la infusión mensual (x3) de 0,5x10⁶/kg CMM obtenidas a partir de gelatina de cordón umbilical. Estos efectos estuvieron asociados a una disminución notable de la Alp celular y de los distintos mediadores solubles que participan en ella, no observándose efectos adversos importantes (tan sólo se registró fiebre tras la infusión de CMM en 1 de 7 pacientes) ni cambios en el control de la viremia tras un año de seguimiento.

En modelos animales también se ha observado que tras la infusión de CMM se produce una regeneración de la mucosa intestinal y disminución de la translocación microbiana y, por otro lado, un aumento de la capacidad regenerativa de linfocitos T mediante la producción de CXCL-12 e IL-7; ambos factores serían claves en la mejoría de la Alp y la regeneración inmunitaria en estos pacientes.

6.8 Métodos estadísticos

Las diferencias en la incidencia y severidad de los efectos adversos y fracasos virológicos (viremia VIH >200 copias/ml confirmada) se analizaron mediante los tests de χ^2 y Mann-Whitney U test. Las comparaciones en los mismos sujetos se han realizado mediante el test de Wilcoxon para muestras pareadas. En todos los casos se han utilizado test con dos colas y los valores p <0.05 se han considerado significativos. Dado el escaso número de casos, también se han considerado,

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 11/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



arbitrariamente, como significativos incrementos o disminuciones persistentes mayores del 50% en pacientes individuales. El análisis estadístico fue realizado usando el software IBM (SPSS, version 23.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

Los resultados se expresaron como valores medianos con rangos intercuartílicos para variables continuas y como números y porcentajes de casos para variables categóricas. La prueba de los rangos con signo de Wilcoxon fue realizada para comparar cambios en variables continuas a lo largo del tiempo.

Aunque el Plan de Análisis Estadístico y Plan de Queries fue elaborado por la CRO Sermes CRO, Promotor e Investigador Principal acordaron que fuera el propio Investigador Principal, siguiendo el PAE elaborado, el encargado de realizar el análisis intermedio con los datos disponibles tras 48 semanas de seguimiento. Dicha decisión fue justificada basándose en la enorme experiencia del equipo investigador en investigación clínica y en análisis de los datos, y a la simplicidad del análisis necesario al no haberse procedido a iniciar la fase aleatorizada.

El objetivo inicial del análisis intermedio fue realizar un análisis de los datos de seguridad, una vez que los 5 primeros pacientes de la fase no aleatorizada hubiesen completado las 4 dosis de terapia, y aunque no se contemplaba, finalmente fueron analizados también algunos datos de eficacia.

Tras este análisis, no se llegó a iniciar la fase II del ensayo o fase aleatorizada, ya que el Comité Independiente de Monitorización de datos recomendó la suspensión del mismo, dado que hasta 48 semanas de seguimiento no se observaban indicios de eficacia. El Promotor junto con el IP consideraron no justificado realizar un análisis final independiente, sino ampliar el análisis con los datos de seguimiento hasta 96 semanas de seguimiento, y preparar paralelamente la publicación de los mismos (Trujillo-Rodríguez, 2020), sin que se evidenciara ningún cambio respecto a los resultados obtenidos en el análisis intermedio.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 12/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



6.9. Descripción de las poblaciones de análisis

Población por Protocolo (PP): Según el Promotor, la Población por Protocolo constó de aquellos pacientes que, estando incluidos en el ensayo clínico, fueran seleccionados, aleatorizados (fase aleatorizada), o se confirmó la asignación del tratamiento (fase no aleatorizada), cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, completaron su tratamiento (cuatro dosis) y se dispuso de la evaluación de las variables principales del estudio hasta completar al menos 48 semanas de seguimiento (visita 13), sin haber presentado criterios de retirada del ensayo ni haberse producido ninguna desviación mayor durante el ensayo.

La Población por Protocolo, si bien incluía también a los pacientes aleatorizados al grupo control (fase aleatorizada), esta fase no fue iniciada, siguiendo las recomendaciones del CSMD, por lo que la Población por Protocolo estuvo formada por los pacientes incluidos en la fase no aleatorizada que cumplieron los requisitos mencionados.

Población por Intención de Tratar (ITT): Según el IP (aclaración con fecha 04/04/2017), la Población de análisis por ITT constó de todos los pacientes que, estando incluidos en el ensayo clínico, cumplieron o no los criterios de selección, y que además fueron aleatorizados (fase aleatorizada), o se confirmó la asignación del tratamiento (fase no aleatorizada).

Según el Promotor (aclaración con fecha 07/04/2017), la población ITT constó de los pacientes que iniciaron el procedimiento de infusión de la primera dosis (por ejemplo, que marcaran una fecha de infusión en el CRD, aunque se indicara que no se completa por alguna incidencia).

Población de Seguridad: La Población de Seguridad incluiría a todos los pacientes aleatorizados y que hubieran sido tratados con el tratamiento objeto del presente ensayo, incluyendo también al grupo control (placebo).

Según el protocolo (página 26): “Los 5 primeros pacientes recibirán infusiones de CeTMAd. A partir del 6º paciente la asignación de tratamiento será aleatoria, a grupo experimental (CeTMAd), o placebo.” A pesar de que estos primeros pacientes no fueron aleatorizados, recibieron el tratamiento (infusión de CeTMAd), por lo que se incorporaron en la población de Seguridad.

6.10 Codificaciones

La historia médica previa de los pacientes y los acontecimientos adversos ocurridos durante el transcurso del ensayo fueron codificados con la versión 25.0 del diccionario MedDRA.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 13/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



La medicación concomitante fue codificada mediante el código ATC.

7. Población de los sujetos de ensayo

Pacientes adultos (≥ 18 años) con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral estable, con viremia <20 copias/ml durante ≥ 1 año, recuento de CD4+ $<350/\mu\text{l}$ y respuesta inmunológica discordante definida como:

1. incremento <75 o <150 CD4+/ μl tras uno o dos años de viremia indetectable, respectivamente, con respecto a la determinación basal, o bien
2. recuento de CD4+ $<350/\mu\text{l}$ tras 3 años de tratamiento antirretroviral y viremia indetectable (<20 copias/ml) ≥ 1 año.

Aunque se estimaba incluir un total de 15 pacientes (5 pacientes en la fase I y 10 pacientes en la fase II, de ellos 5 pacientes en el grupo CeTMAd y 5 pacientes en el grupo placebo), finalmente, tras la evaluación de los resultados de la fase inicial por parte del CIMD, la segunda fase no llegó a realizarse, por lo que solo se incluyeron 5 pacientes.

B. Disposición de los sujetos del ensayo

1. Selección

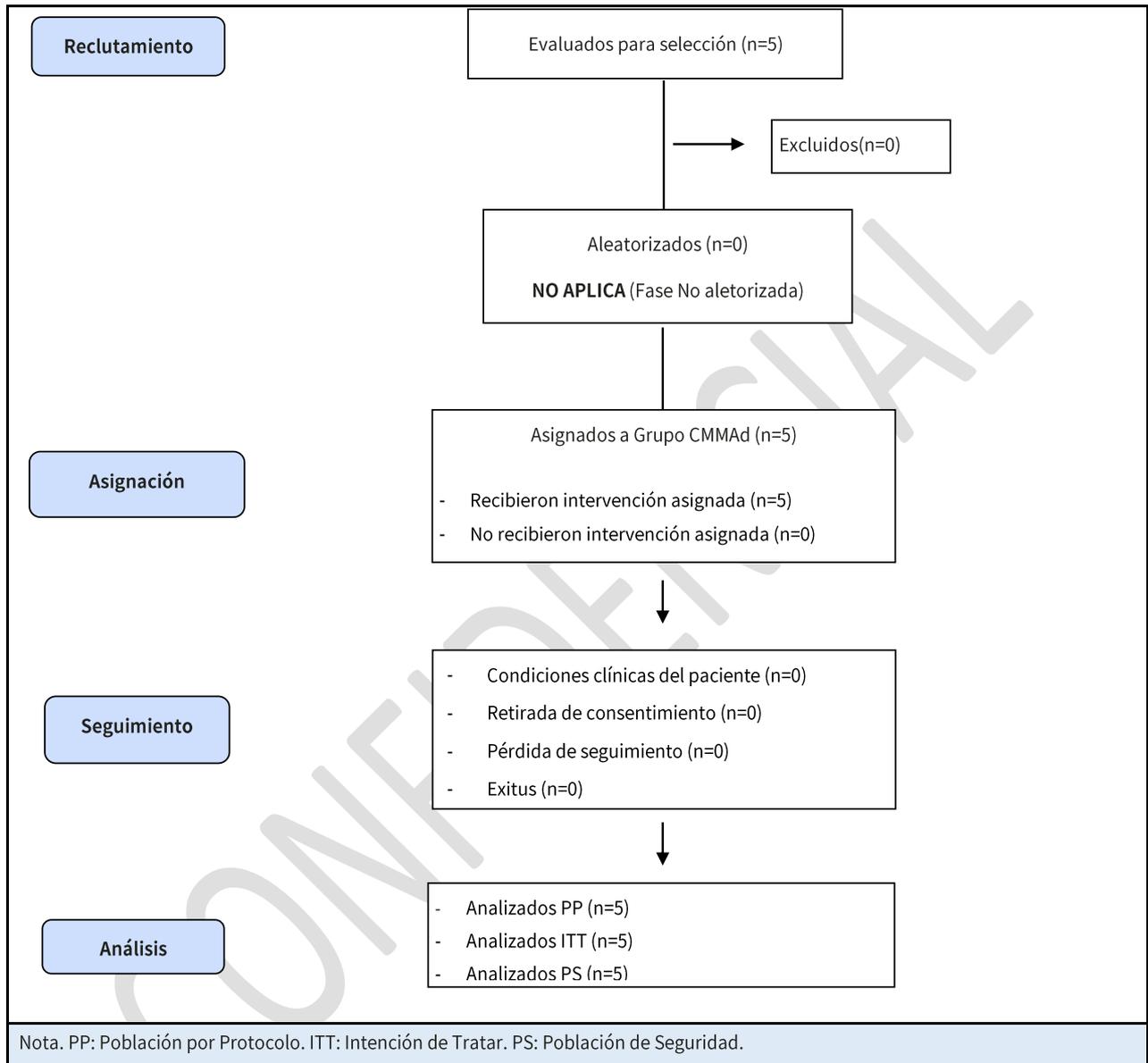
La selección de los pacientes candidatos se realizó desde la Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva del Hospital U. Virgen del Rocío. Después de la firma del consentimiento informado se realizaron los procedimientos necesarios para confirmar que el paciente cumplía los criterios de selección.

En el estudio se incluyeron y trataron un total de 5 pacientes de forma secuencial, (Fase I No aleatorizada), con 15 días mínimo de cadencia entre cada uno. La distribución del grupo se muestra en el siguiente flujo de pacientes.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 14/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Figura 1. Flujo de pacientes estudio CeTMAd-VIH-2014



Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión.

1. Infección por VIH-1
2. Edad > 18 años. Ambos sexos
3. En tratamiento antirretroviral

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas



4. Carga viral VIH < 50 copias/ml durante ≥ 1 año
5. Valor de CD4+ <350/ μ l.
6. Respuesta Inmunológica discordante (RID) definida como:
 - incremento <75 o <150 CD4+/ μ l tras uno o dos años de viremia indetectable, respectivamente, con respecto a la determinación basal o bien,
 - recuento de CD4+ <350/ μ l tras 3 años de tratamiento antirretroviral y viremia indetectable (<50 copias/ml) ≥ 1 año.
7. Consentimiento informado por escrito del paciente
8. Compromiso de utilización de un método anticonceptivo de eficacia probada tanto en hombres como en mujeres durante la duración del ensayo clínico.

Criterios de exclusión.

1. Embarazo, lactancia, o negativa al uso de métodos anticonceptivos de eficacia probada tanto en hombres como en mujeres.
2. Infecciones oportunistas en tratamiento durante los últimos 12 meses.
3. Coinfecciones activas por los virus B y C de la hepatitis
4. Cirrosis hepática estadio C de la clasificación de Child Pugh de cualquier etiología.
5. Hipertensión portal y/o hiperesplenismo de cualquier etiología.
6. Presencia de neoplasias malignas.
7. Tratamiento en los últimos doce meses con esteroides, inmunomoduladores, interferón, quimioterápicos o cualquier fármaco que pueda repercutir en la cifra de CD4.
8. Cualquier alteración analítica grado 3 o 4 (escala AIDS Clinical Trials Group), confirmada, en la analítica previa a la primera infusión de CeTMAd.

Criterios de retirada del tratamiento o de la evaluación

En el presente estudio, independientemente de que el paciente pudiera retirar su consentimiento en cualquier momento y sin dar explicaciones, las especiales características del presente protocolo en el que la administración del producto en investigación se realizó en momentos puntuales (4 dosis), hizo puntualizar lo siguiente:

1. Los pacientes que fueron incluidos, hubieran sido o no aleatorizados, pero sin recibir el producto en investigación, interrumpirían su participación en el ensayo clínico si se hubiese producido alguna de las siguientes situaciones:

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 16/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



- Presencia de acontecimiento adverso grave desde la inclusión del paciente en el estudio hasta la infusión de las CeTMAd, que a juicio del investigador o del promotor hubiera podido poner en riesgo la seguridad del paciente o afectara a los resultados del ensayo.
- Condiciones clínicas del paciente que hubieran impedido su continuidad.
- En caso de no poder elaborar, en el momento necesario, el Medicamento en Investigación.
- Cuando el paciente no cooperara o no cumpliera los requerimientos del estudio.
- Valor(es) anormal(es) de laboratorio, siempre que a juicio del investigador y/o promotor hubiera estado en riesgo la seguridad del paciente o hubiese podido interferir en la interpretación de los resultados del estudio.
- Retirada del consentimiento por parte del paciente
- Pérdida de seguimiento del paciente

2. Los pacientes que hayan sido incluidos, hayan sido aleatorizados y recibido al menos 1 dosis del producto en investigación, interrumpirán su participación en el ensayo clínico solamente si retiran su consentimiento.

Criterios de interrupción:

El estudio hubiera sido interrumpido en cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Toxicidad grave relacionada con la infusión de células mesenquimales en ≥ 2 pacientes.
2. Infecciones graves relacionadas con el procedimiento de extracción o infusión celular en ≥ 2 pacientes.
3. Mortalidad relacionada con el procedimiento de infusión en 1 paciente.

Aleatorización

No aplica, ya que, finalmente la segunda fase, aleatorizada, no llegó a realizarse.

Enmascaramiento

A partir de la inclusión del sexto paciente (inclusive), el ensayo hubiera sido ciego para los sujetos participantes y para los investigadores. Desde la UPCIT se facilitaría el producto (medicamento o placebo), envasado y etiquetado de forma que se garantizara el enmascaramiento para el sujeto participante. Sólo la persona del promotor responsable de la aleatorización y el equipo que se encargara de la fabricación del medicamento, conocería el tratamiento asignado.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 17/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



2. Periodos pre y post aleatorización

La preselección de los pacientes se realizó desde la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva del H. U. Virgen del Rocío de Sevilla. Durante esta visita, los pacientes firmaron el CI, quedando reflejado en la historia clínica. Tras la firma del CI se programaron los procedimientos necesarios para confirmar que el paciente cumplía los criterios de selección. Todos los pacientes incluidos recibieron la medicación de estudio.

C. Características basales

Todos los pacientes fueron hombres y completaron el estudio, con una adherencia al TAR del 100%. La mediana de edad basal fue de 53 años (45-58), Nadir CD4+/ μ 16 (2-108), CD4/ μ 253 (211-340), ratio CD4+/CD8+ 0,42 (0,19-0,48), % CD4+ 24,1% (11,4-25,5), meses TAR previo 109 (73-210), y 69 meses (53-84) ARN-VIH < 20 copias/ml antes de la inclusión en el estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos y otras características basales.

Código Paciente	Edad (años)	IMC, kg/m ²	Factor riesgo VIH	Casificación CDC	Meses de tratamiento	Meses con ARN-VIH < 20 copias/ml	Células T Nadir CD4+/ μ	Células T CD4+/ μ L	% Células T CD4+	Cociente CD4+/CD8+
EC19-D01	47	31.5	UDI	A3	109	52	3	269	24.10	0.46
EC19-D02	56	33.7	HTS	C3	184	69	16	251	11.44	0.20
EC19-D03	53	18.0	UDI	C3	237	77	2	171	11.49	0.19
EC19-D04	61	27.4	HTS	C3	93	91	37	412	24.30	0.42
EC19-D05	43	30.8	HTS	A3	54	54	180	253	26.70	0.50

IMC, índice de masa corporal; CDC, centros para el control de enfermedades; UDI, usuario de drogas inyectables; HTX, contacto heterosexual.

Si bien el paciente EC19-D04 no cumplía estrictamente el criterio de ≤ 350 CD4+ en la determinación previa, dado su historial, el equipo médico consideró su evolución como respuesta discordante, lo que fue ratificado por el promotor.



D. Criterios de valoración

1. Definiciones.

Para la evaluación de los objetivos primarios y secundarios, se analizaron las siguientes variables:

Variable principal de seguridad:

- Incidencia de efectos adversos grado 3 y 4, incluyendo los relativos a alteraciones de parámetros de laboratorio, para los que se utilizó la escala. “Division of aids table for grading the severity of adult and paediatric adverse Events” . Publish Date: November, 2014.
- Incidencia de enfermedades oportunistas.

Variable principal de eficacia:

Diferencia en el recuento de linfocitos T CD4+/ μ l, su % y el cociente células T CD4+/CD8+ tras 28 semanas desde la cuarta infusión de CeTMAd/Placebo determinados mediante citometría de flujo.

Variables que midieron los cambios evolutivos durante las 96 semanas de seguimiento:

1. Identificación y conteo de distintas subpoblaciones celulares T CD3+, T CD4+, T CD8+, células B, células dendríticas mieloides, células plasmocitoides, células NK, células TNK y células T γ δ .
2. Fenotipo de las distintas subpoblaciones celulares.
3. Mediadores solubles.
4. Cuantificación de la viremia de VIH-1.
5. Cuantificación del ADN proviral.

2. Seguridad

Eventos adversos No graves:

El análisis de seguridad se realizó en la Población de Seguridad, que incluyó los 5 pacientes incluidos en la primera fase del ensayo. Entre los efectos adversos observados cabe destacar un

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 19/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



total de 10 eventos de trombosis venosas (grado 1-2 y hasta grado 3 en dos pacientes), 24 a 48 horas después de la infusión de CeTMAd, que requirieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular en 3 pacientes. Estos eventos no tuvieron la consideración de graves, pero por su cronología estuvieron relacionados con la perfusión de CeTMAd, pudiendo ser factores facilitadores el acceso venoso en venas de pequeño calibre en manos, una agitación insuficiente de las células o, como está descrito en la literatura, la liberación de plasminógeno tisular.

Esta elevada incidencia determinó establecer un plan de medidas, consistente en:

- Implementar tratamiento con heparina de bajo peso molecular (-1, 0, +1, +2 días infusión; 80 mg de enoxaparina/día), previo informe Ad-Hoc que se envió a la AEMPS el 6 de junio de 2017.
- Realizar, una actualización del curso de formación sobre el procedimiento de infusión celular.
- Supervisar algunas de las infusiones

Además, se observaron otros 17 acontecimientos adversos no relacionados con el tratamiento experimental a juicio de los investigadores.

Eventos adversos graves

No se ha notificado ningún acontecimiento adverso grave ni reacción adversa grave a lo largo del ensayo.

3. Eficacia

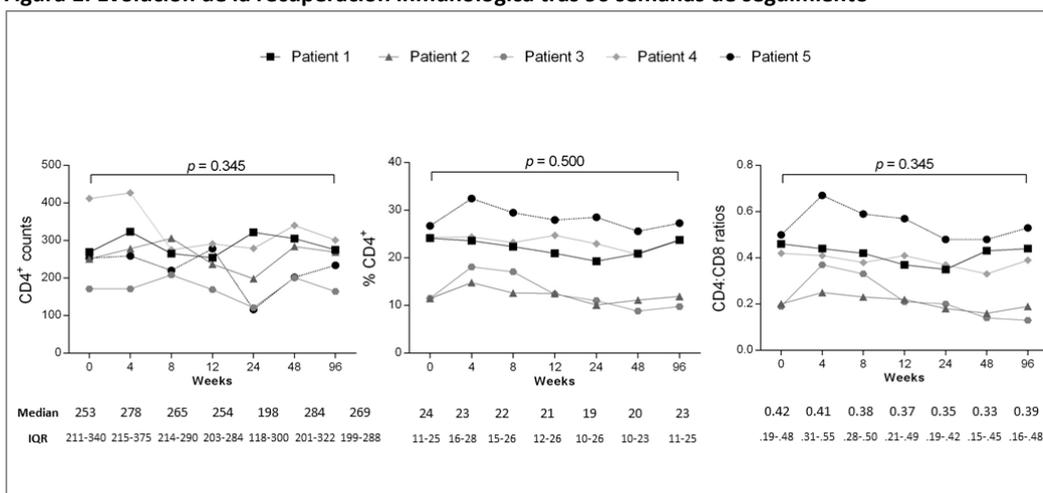
Cambios en el cociente CD4+/CD8+, CD4+/ μ l absolutos (aCD4) y % CD4+:

La eficacia de las infusiones de CeTMAd en la recuperación inmunológica se midió como el incremento del cociente CD4+/CD8+, CD4+/ μ l absolutos (aCD4) y % CD4+ tras 4, 8, 12, 24, 36, 48 y 96, sin que se observaran cambios ni clínica ni estadísticamente significativos en ninguno de los pacientes (Figura 2)

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 20/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Figura 2. Evolución de la recuperación inmunológica tras 96 semanas de seguimiento



Identificación y conteo de distintas subpoblaciones celulares T CD3+, T CD4+, T CD8+, células B, células dendríticas mieloides, células plasmocitoides, células NK, y células T $\gamma\delta$. No hubo cambios en el porcentaje de células NK, células T reguladoras, células dendríticas mieloides y células dendríticas plasmocitoides a semana 96

Fenotipo de las distintas subpoblaciones celulares. No hubo cambios significativos en las diferentes subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ (T Naive, T CD4+ naives emigrantes recientes del timo, T centrales de memoria, T efectoras de memoria y terminalmente diferenciadas), excepto un aumento en la subpoblación T CD8+ efectoras de memoria en todos los pacientes.

Marcadores de activación, proliferación, senescencia y apoptosis, o de disfunción celular de las células T CD4+ o CD8+. No se observaron cambios significativos. Se observó una disminución en la expresión de PD1+ en los linfocitos T CD4+ (5.2 vs 1.6; P= 0.043) y una tendencia a la disminución de la expresión de PD1+ en los linfocitos T CD8+ (0.9 vs 0.4; P= 0.080) en la semana 96.

Mediadores solubles: solo se obtuvieron resultados de IL-1ra, IP-10, MIP-1 α y MIP-1 β estando el resto de concentraciones plasmáticas por debajo del límite de detección: No se observaron cambios significativos en las diferentes proteínas proinflamatorias a lo largo del seguimiento, salvo en el paciente 3, que muestra una disminución en la concentración de IL-6 de >50% en la semana 48 con respecto a la determinación basal, manteniéndose hasta fin del seguimiento. Por



otro lado, no se han observado cambios en la activación monocítica evaluada mediante las concentraciones plasmáticas de sCD14 en ninguno de los pacientes.

Cuantificación de la viremia de VIH-1. La carga viral plasmática se mantuvo indetectable (< 20 copias/ml) en el conjunto de pacientes durante el seguimiento de 96 semanas.

Cuantificación del ADN proviral integrado en PBMCs. Los valores de ADN-VIH total en PBMCs (log10 copias/106 células) se mantuvieron estables a lo largo del seguimiento de las 96 semanas.

E. Acontecimientos Adversos

1. Información sobre acontecimientos adversos

Un total de 27 Acontecimientos adversos ocurrieron a lo largo de todo el estudio. De estos 27 AA, 10 fueron trombosis venosas localizadas en la zona de infusión. Las trombosis tuvieron lugar en 3 de los 5 pacientes incluidos, lo que supone un 60% de los pacientes tratados. Los 17 acontecimientos adversos restantes se consideraron no relacionados con el tratamiento experimental.

Se observaron como posibles enfermedades oportunistas, no relacionadas con el tratamiento experimental a juicio de los investigadores:

- 1 episodio de conjuntivitis del ojo derecho en semana 13 (dudas sobre su etiología herpética en opinión del oftalmólogo que atendió al paciente) que se resolvió en menos de una semana.
- 1 faringoamigdalitis de 4 días de evolución en semana 36 (episodios frecuentes en el paciente previo al inicio del ensayo).
- 1 neumonía sin criterios de gravedad por *Hemophilus influenzae* en semana 37.

La información extraída de la base de datos del ensayo clínico fue codificada de acuerdo a la terminología del diccionario MedDRA versión 25.00 con niveles SOC (Clasificación por Órganos y Sistemas del inglés *System Organ Class*) y PT (Término Preferente del inglés *Preferred Term*) con el fin de homogeneizar los términos y facilitar el análisis (Tabla 2).

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 22/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Tabla 2. Acontecimientos Adversos por grupo y pacientes codificados con diccionario MEDRA V 25.00.

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	Definición AAG	AAG	Severidad	Relación con el tratamiento	Nº AA (% por paciente)	Nº de AA (% sobre total de AA)
CETMAD	EC19-D01	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10000369	Accidente	Traumatismo accidental	No	ND	No relacionado	1 (11,11%)	9 (33,33%)
		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10037660	Pirexia	Tos y fiebre	No	ND	No relacionado	1 (11,11%)	
		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (11,11%)	
		10021881	Infecciones e infestaciones	10028810	Nasofaringitis	Catarro	No	ND	No relacionado	1 (11,11%)	
		10018065	Trastornos generales y alteraciones en	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (11,11%)	

A

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	Definición AAG	AAG	Severidad	Relación con el tratamiento	Nº AA (% por paciente)	Nº de AA (% sobre total de AA)
			el lugar de administración								
		10021881	Infecciones e infestaciones	10010741	Conjuntivitis	Conjuntivitis en OD	No	ND	No relacionado	1 (11,11%)	
		10021881	Infecciones e infestaciones	10062004	Herpes oftálmico	Queratitis herpética en OD	No	ND	No relacionado	1 (11,11%)	
		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (11,11%)	
		10017947	Trastornos gastrointestinales	10020028	Hernia de hiato	Hernia de hiato	No	1	No relacionado	1 (11,11%)	
		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (25%)	
	EC19-D02	10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (25%)	4 (14,81%)

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

A

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	Definición AAG	AAG	Severidad	Relación con el tratamiento	Nº AA (% por paciente)	Nº de AA (% sobre total de AA)		
EC19-D03		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (25%)	7 (25,92%)		
			Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (14,28%)			
			Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3	Relacionado	1 (14,28%)			
		10018065		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3		Relacionado	1 (14,28%)
					Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3		Relacionado	1 (14,28%)
					Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3		Relacionado	1 (14,28%)
					Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10065489	Trombosis en la localización de una infusión	Trombosis venosa en la zona de infusión	No	3		Relacionado	1 (14,28%)

A

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	Definición AAG	AAG	Severidad	Relación con el tratamiento	Nº AA (% por paciente)	Nº de AA (% sobre total de AA)
			el lugar de administración								
		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10037660	Pirexia	Febrícula y tos	No	1	No relacionado	1 (14,28%)	
		10021881	Infecciones e infestaciones	10035664	Neumonía	Neumonía comunitaria	No	1	No relacionado	1 (14,28%)	
		10038738	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10013968	Disnea	Tos con expectoración verdosa y disnea	No	1	No relacionado	1 (14,28%)	
		10040785	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	10037087	Prurito	Prurito generalizado	No	1	No relacionado	1 (14,28%)	
		10029205	Trastornos del sistema nervioso	10042772	Síncope	Síncope	No	1	No relacionado	1 (50%)	
	EC19-D04	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	10022116	Lesión traumática	Traumatismo	No	1	No relacionado	1 (50%)	2 (7,40%)

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 26/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

A

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	Definición AAG	AAG	Severidad	Relación con el tratamiento	Nº AA (% por paciente)	Nº de AA (% sobre total de AA)
EC19-D05			procedimientos terapéuticos								
		10037175	Trastornos psiquiátricos	10002855	Ansiedad	Episodio de ansiedad	No	1	No relacionado	1 (20%)	
		10021881	Infecciones e infestaciones	10044008	Amigdalitis	Amigdalitis	No	1	No relacionado	1 (20%)	
		10017947	Trastornos gastrointestinales	10012735	Diarrea	Diarrea	No	1	No relacionado	1 (20%)	
		10027433	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	10047626	Déficit de vitamina D	Hipovitaminosis D	No	1	No relacionado	1 (20%)	
		10038359	Trastornos renales y urinarios	10027525	Microalbuminuria	Microalbuminuria	No	1	No relacionado	1 (20%)	5 (18,52%)

2. Acontecimientos adversos graves

No se han notificado acontecimientos adversos graves a lo largo del ensayo.

3. Fallecimientos

Según lo descrito en el PAE se definió éxitus como “una muerte de un sujeto participante del estudio durante la duración del estudio (desde la infusión de la medicación (V3) hasta la finalización del seguimiento (V17)” .

En el presente estudio clínico no hubo muertes en ninguno de los periodos del estudio.

F. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. Modificaciones globales sustanciales

A lo largo del estudio fue realizada una sola enmienda al protocolo inicial. Dicha enmienda fue una modificación sustancial.

2. Interrupciones globales y reanudaciones

Tras la evaluación de los resultados obtenidos en la primera fase del ensayo por parte del CSMD, la segunda fase del ensayo (fase aleatorizada) no fue iniciada.

3. Limitaciones.

La principal limitación del ensayo es la escasa “n” , ya que los resultados del análisis intermedio no mostraban indicios de eficacia en los 5 primeros pacientes, lo que sumado a la aparición de un elevado número de eventos de trombosis, condujeron al promotor a detener el ensayo clínico tras la fase no aleatorizada.

La falta de grupo control en esta primera fase, impidió valorar los escasos cambios encontrados. Así, aunque no se encontró una disminución en la activación, el agotamiento, apoptosis y senescencia de las diferentes subpoblaciones celulares en la semana 96, sí se observaron

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 28/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



fluctuaciones en varios parámetros inmunológicos en algunos pacientes, no pudiendo ser valoradas estadísticamente por el escaso número de pacientes y la falta de un grupo control.

4. Conclusiones

El presente ensayo clínico planteó como objetivos primarios evaluar la seguridad de la infusión intravenosa de 4 dosis de CeTMAd en pacientes con infección por VIH y respuesta inmunológica discordante, así como evaluar la eficacia de estas infusiones. El ensayo se diseñó en dos fases, una fase inicial donde se trataron los 5 pacientes de forma secuencial, y una segunda fase aleatorizada, condicionada a la evaluación de los datos de seguridad del análisis intermedio por parte del Comité independiente de Monitorización de Datos. Finalmente, la segunda fase no llegó a realizarse, ya que los cinco miembros del mencionado Comité coincidieron en el balance beneficio-riesgo desaconsejaba la continuidad del ensayo. Esta decisión fue tomada por el promotor e investigador principal el 17 de abril de 2019, fecha en la que se confirmó la finalización de la selección de sujetos para este ensayo clínico.

Esta decisión fue adoptada, principalmente, debido a la falta de eficacia observada en los resultados del análisis intermedio y a la existencia de un elevado número de eventos de trombosis venosa observados que pudo tener una causalidad multifactorial compleja. Por un lado, los sujetos del estudio podían tener un mayor riesgo de ETV debido a los antecedentes de uso de fármacos por vía parenteral de los pacientes (2/5), un mayor riesgo de recurrencia en casos de episodios trombóticos previos, o una tasa de infusión alta (>2 mL/min) registrada en 5 infusiones de 2 pacientes (EC19-D01 y EC19D-02), cuando la velocidad recomendada según las instrucciones de manejo de la medicación era de un ritmo de 2 ml/min máximo. De hecho, el total de 10 eventos ocurrió en solo tres sujetos, todos recibieron las cuatro dosis previstas de la suspensión de CeTMAd. Además, en uno de los pacientes, los eventos de trombosis venosa podrían haber sido favorecidos por el pequeño calibre de las venas del dorso de las manos, que tuvieron que ser empleadas para las infusiones ante la imposibilidad de utilizar otra vía de mayor calibre. Adicionalmente, se ha informado de que las CMM expresan factor tisular y tienen actividad procoagulante, observándose con mayor frecuencia en las Mesenquimales de tejido adiposo que en las de otras fuentes.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 29/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Estos eventos dejaron de manifestarse tras adoptar una serie de medidas correctoras: uso de heparina de bajo peso molecular como profilaxis y un curso de reentrenamiento sobre el procedimiento de infusión celular al equipo implicado.

Los resultados del presente estudio no arrojaron cambios en los recuentos de células T CD4+, porcentajes o proporciones de CD4+/CD8+, y no se observaron cambios consistentes en las diferentes subpoblaciones y fenotipos de células T CD4+ y CD8+ o porcentaje de mDC, pDC, células NK o células Treg. Asimismo, las infusiones de CeTMAd no tuvieron efectos sobre los niveles plasmáticos de sCD14, IL-6, TNF- α y hsCRP. En general, no se encontró una disminución en la activación, el agotamiento, apoptosis y senescencia en la semana 96. Solo se encontró una disminución significativa en las células T CD4+ PD1+, pero su significado no está claro y este cambio no influyó en la recuperación de las células T CD4+.

En conclusión, los datos del presente ensayo clínico no han permitido demostrar que la infusión de células Mesenquimales de tejido adiposo favorezca la recuperación inmunológica, ni han logrado reducir la activación inmune o los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con infección por VIH y respuesta inmunológica discordante, al menos con el esquema de dosificación seleccionado.

5. Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada

La Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas, a través de la Fundación Progreso y Salud, promotor del presente estudio, declara que la información presentada es veraz, que han sido monitorizados el 100% de los datos incluidos en el cuaderno de recogida de datos y que estos han sido contrastados con la historia clínica de los pacientes.

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-VIH-2014
Versión 1 de 15 de junio de 2022

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	25/07/2022 20:19:22	PÁGINA 30/30
VERIFICACIÓN	UUM32TCADWE5HSFLWPDS9PW8LM3LR2	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	