

## SINOPSIS INFORME CLÍNICO CeTMAd/ICPD/2008

# USO DE LAS CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES DE TEJIDOADIPOSO (CeTMAd) COMO TERAPIA DE REGENERACIÓN CELULAR EN EL SÍNDROME DE ISQUEMIA CRÓNICA CRÍTICA DE MIEMBROS INFERIORES EN PACIENTES DIABÉTICOS

Promotor: Fundación Progreso y Salud M.P.- Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

Versión 1 del 26 de diciembre de 2022

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008  
Versión 1 de 26 de diciembre de 2022  
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Página 1 de 39

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 1/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



## CONTENIDO

A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO.....	4
1. Identificación del ensayo clínico.....	4
2. Identificadores .....	4
3. Promotor .....	4
4. Datos pediátricos .....	4
5. Fase de análisis de resultados.....	4
6. Información general sobre el ensayo clínico.....	5
6.1. Objetivos del Ensayo Clínico. ....	5
6.2. Investigadores Principales .....	5
6.3. Antecedentes científicos y justificación.....	5
6.4. Plan de desarrollo del ensayo clínico .....	7
7. Población de los sujetos del ensayo .....	9
B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO .....	10
1. Selección.....	12
1.1. Criterios de inclusión. ....	12
1.2. Criterios de exclusión.....	12
1.3 Aleatorización y Enmascaramiento. ....	13
1.4 Medicamento en Investigación .....	13
2. Período previo a la asignación del brazo de tratamiento. ....	14
3. Período posterior a la asignación del brazo de tratamiento.....	14
C. CARACTERÍSTICAS BASALES .....	14
1. Edad, sexo, y características específicas del estudio.....	14
D. CRITERIOS DE VALORACIÓN.....	17
1. Valoración de la eficacia.....	17
1.1. Evolución del grado Rutherford-Becker en el miembro diana. ....	18
1.2. Análisis de la variable ulcera. ....	20
1.3. Análisis de la variable Índice Tobillo Brazo. ....	21
1.4. Análisis de la Presión Transcutánea de Oxígeno (PTO2) a lo largo del seguimiento.....	22
1.5. Análisis del Perímetro Gemelar a lo largo del seguimiento .....	22
2. Valoración de la seguridad. ....	22
E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS .....	23
1. Acontecimientos adversos (AAs). ....	23
2. Acontecimientos adversos graves (AAGs).....	31

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

Página 2 de 39

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 2/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



3. Amputaciones Mayores.....	37
4. Exitus.....	37
F. INFORMACIÓN ADICIONAL.....	37
1. Modificaciones globales sustanciales.....	37
2. Interrupciones globales y reanudaciones.....	37
3. Limitaciones.....	38
4. Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada. .	38

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas de exclusión de los sujetos de estudio. ....	11
Tabla 2. Características basales de la población de estudio por brazo de tratamiento. ....	15
Tabla 3. Distribución del grado RB a lo largo del tratamiento por brazo de ensayo.....	19
Tabla 4. Evolución del ITB a lo largo del estudio.....	21
Tabla 5. Estadística descriptiva de la PTO2 a lo largo del estudio.....	22
Tabla 6. Resumen de AAs registrados durante el ensayo por brazo de tratamiento.....	23
Tabla 7. Acontecimientos adversos no graves por paciente codificados con diccionario MedDRA.....	25
Tabla 8. Distribución de AAGs de acuerdo al período de estudio y grupo de tratamiento. ..	31
Tabla 9. Acontecimientos adversos no graves por paciente codificados con diccionario MedDRA.....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Disposición de los sujetos del ensayo.....	10
Figura 2. Distribución de la variable Grado Rutherford-Becker por grupo de tratamiento..	17
Figura 3. Distribución de los pacientes según el grado RB por grupo de aleatorización a lo largo del seguimiento.....	18
Figura 4. Distribución de la evolución de la úlcera en los grupos control y tratamiento a lo largo del seguimiento.....	20
Figura 5. Distribución de la evolución de la úlcera para ambos grupos de tratamiento experimental a lo largo del seguimiento.....	20

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Página 3 de 39

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 3/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



## A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO.

### 1. Identificación del ensayo clínico

**Título:** Uso de las células troncales mesenquimales del tejido adiposo (CeTMAd) como terapia de regeneración celular en el síndrome de isquemia crónica crítica de miembros inferiores en pacientes diabéticos.

### 2. Identificadores

**Código del Protocolo:** CeTMAd/ICPD/2008

**EudraCT:** 2008-001837-88

### 3. Promotor

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas (RADyTAd) a través de la Fundación Progreso y Salud (FPS).

#### *Datos de contacto:*

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas-Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud M.P.

Avda. Américo Vespucio, 15 • Edificio S-2. Parque Científico y Tecnológico Cartuja 41092 • Sevilla. Tel (+34) 954 712 388 Fax +34 955 040 457

[www.juntadeandalucia.es/terapiasavanzadas](http://www.juntadeandalucia.es/terapiasavanzadas)

### 4. Datos pediátricos

El ensayo clínico no permitió la inclusión de pacientes pediátricos.

### 5. Fase de análisis de resultados

El presente documento se elaboró tras la finalización del ensayo clínico en cuestión y la realización del correspondiente análisis estadístico final, que se realizó en base a la enmienda vigente en el momento de finalización del ensayo (enmienda 3 del protocolo versión del 20 de abril de 2012 y el PAE versión 1 de noviembre de 2015).

#### *Fecha de inicio del ensayo:*

Fecha de inclusión del primer paciente en el ensayo: 01/12/2009.

#### *Fecha de finalización del ensayo:*

Fecha de la última visita del último paciente en el ensayo: 14/06/2013.

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 4/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



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

#### *Persona responsable del informe clínico*

Rosario Mata Alcázar-Caballero. Coordinadora Médica y de Asuntos Regulatorios. Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas. Email: [rosario.mata@juntadeandalucia.es](mailto:rosario.mata@juntadeandalucia.es). Tel.: (+34) 955 89 01 24- (+34) 955 04 83 66-(+35) 670948750/ Fax: (+34) 955 267 002.

## 6. Información general sobre el ensayo clínico

### 6.1. Objetivos del Ensayo Clínico.

Evaluar la seguridad y factibilidad del tratamiento regenerativo con células troncales mesenquimales de tejido adiposo (CeTMAd), administradas por vía intraarterial en pacientes diabéticos con isquemia crónica crítica de al menos un miembro inferior y sin posibilidades de revascularización ni otras alternativas terapéuticas. Se analizarán las complicaciones derivadas de la terapia regenerativa y/o procedimientos del estudio.

#### 6.1.1. Objetivos Primarios.

- Seguridad: Complicaciones derivadas del procedimiento en las primeras 24h de la administración de las CeTMAd, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.
- Eficacia: Análisis de la generación de nuevos vasos (vasculogénesis) y la potenciación de la circulación colateral (angiogénesis).

#### 6.1.2. Objetivos Secundarios.

Analizar la evolución del índice tobillo brazo, presión transcutánea de oxígeno, grado de Rutherford-Becker, tamaño de la úlcera y perímetro gemelar.

### 6.2. Investigadores Principales

- Rafael J. Ruiz Salmerón. Unidad de Hemodinámica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla
- Antonio de la Cuesta. Unidad de Isquemia crónica Crítica. Hospital San Lázaro. Sevilla.

### 6.3. Antecedentes científicos y justificación

La isquemia crónica crítica del miembro inferior (conocido con su acrónimo inglés CLI - *critical limb ischemia*) es una de las manifestaciones más severas de aterosclerosis. De acuerdo con la *Trans Atlantic Inter-Society Consensus* (TASC) se define como el cuadro

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

Página 5 de 39

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 5/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



caracterizado por dolor crónico en reposo, úlceras o gangrena atribuible a enfermedad arterial oclusiva comprobada (Dormandy y cols., 2000). Considerada como la manifestación final del proceso de aterosclerosis, puede conllevar la amputación del miembro e incluso la muerte si no se consigue una rápida y eficaz revascularización.

En pacientes con diabetes el cuadro de isquemia crítica de la pierna se desarrolla más precozmente y con mayor intensidad (15% de estos pacientes desarrollan CLI). La incidencia de CLI es de 500-1000 casos por millón y año (15-30% de los pacientes con claudicación intermitentemente desarrollarán isquemia crítica de pierna a lo largo del curso de la enfermedad).

El objetivo principal del tratamiento de CLI es la revascularización quirúrgica o endovascular (Black y cols., 2005). Sin embargo, en el 20-30% de estos pacientes, la extensión anatómica y la distribución de la enfermedad oclusiva arterial hace que sean candidatos poco aptos a la revascularización, con el consiguiente riesgo de que la enfermedad siga su inexorable curso hacia la amputación y la muerte. El tratamiento farmacológico, como única alternativa para estos pacientes sin posibilidades de revascularización, no ha demostrado que afecte favorablemente el curso de CLI (Isner y Rosenfield, 1993). De hecho, en la actualidad se recomienda habitualmente para estos pacientes la amputación como única opción, a pesar de su evidente implicación disfuncional, junto con su conocida morbi-mortalidad asociada (Campbell y cols., 1994).

En este contexto, la posibilidad de terapia de regeneración celular, con sus demostradas propiedades de angiogénesis y cicatrización de úlceras cutáneas, puede tener un máximo interés.

### 6.3.1. Bibliografía.

Black JH 3rd, LaMuraglia GM, Kwolek CJ, Brewster DC, Watkins MT, Cambria RP. Contemporary results of angioplasty-based infrainguinal percutaneous interventions. J Vasc Surg 2005; 42:932-9.

Campbell WB, Johnston JA, Kernick VF, Rutter EA. Lower limb amputation: striking the balance. Ann R Coll Surg Engl. 1994; 76:205-209

Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). J Vasc Surg 2000;31: S1-S296.

Isner JM, Rosenfield K. Redefining the treatment of peripheral artery disease. Circulation. 1993; 88:1534-1557

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 6/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



## 6.4. Plan de desarrollo del ensayo clínico

### 6.4.1. Diseño del ensayo.

Ensayo clínico prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado de grupos paralelos para 2 niveles de dosis. La población de estudio prevista en el protocolo era de 30 pacientes diabéticos con isquemia crónica crítica de al menos un miembro inferior y sin posibilidades de revascularización, de los cuales, 20 pacientes serían incluidos en el grupo experimental (dos dosis, 10 por cada nivel de dosis) y 10 en el grupo control.

### 6.4.2. Cronograma.

De acuerdo con el protocolo del ensayo clínico, el seguimiento se realizaría a lo largo de 12 meses con un total de 9 visitas. Los pacientes aleatorizados en el grupo control no realizarían las visitas 2, 3 y 4, ya que no se someterían al proceso de extracción ni de infusión.

### 6.4.2. Métodos estadísticos

El análisis de los resultados se realizó según lo descrito en el Plan de Análisis estadístico (PAE) Versión 1,0 de noviembre de 2015 (Apéndice 16.1.9 del Informe clínico).

Debido al elevado número de pacientes que presentaron desviaciones mayores de protocolo e incumplimientos de algunos de los criterios de inclusión/exclusión, no se ha ejecutado análisis de la población por protocolo (PP) sino por intención de tratar (ITT).

### 6.4.3. Descripción de las poblaciones de análisis

**Población de seguridad:** está constituida por todos aquellos pacientes que han firmado el consentimiento y han sido aleatorizados (población ITT).

**Población de eficacia:** está constituida por todos aquellos pacientes que han firmado el consentimiento, han sido aleatorizados y son clínicamente evaluables (población ITT).

**Población de factibilidad:** está constituida por todos aquellos pacientes que hayan firmado el consentimiento y han sido aleatorizados al grupo de tratamiento (población ITT).

### 6.4.4. Análisis descriptivo

Las variables cualitativas fueron descritas con la distribución de pacientes y porcentajes. Se realizaron comparaciones entre los grupos de estudio utilizando la prueba *chi*-cuadrado y se presentaron en la tabla el *p*-valor asociado al test estadístico.

Las variables cuantitativas se han sido descritas con la media, la desviación típica, la mediana y el intervalo de confianza al 95%, mediante técnicas *bootstrap*.

Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba estadística *T-Student* o su equivalente no paramétrico (según supuestos de normalidad y homogeneidad), mostrándose en las tablas los resultados del *p*-valor asociado a la prueba estadística.

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 7/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



#### 6.4.5. Análisis de factibilidad.

A efectos del presente ensayo clínico se define como factible la situación en la que ha sido posible tanto la extracción de tejido adiposo como la infusión del medicamento en investigación, reportándose como la distribución de pacientes y porcentajes en las que ambos procedimientos fueron satisfactorios.

#### 6.4.6. Análisis de eficacia

##### 6.4.6.1. Análisis de las variables principales de eficacia:

En el protocolo de estudio la variable principal de eficacia se definió como la evaluación cuantitativa del grado de vascularización (extensión y densidad vascular) mediante programa informático MetaMorph® (Meta Series Software v.7.7.0 “Tube Formation application module” ) a los 6 y 12 meses respecto a la basal. Sin embargo, esta variable no fue finalmente incluida en el análisis de eficacia, dado que no fue posible establecer un método de lectura validado de los parámetros indicadores de angiogénesis (LTT y ATT) y ramificación (S y BP), por lo cual los resultados no se consideraron lo suficientemente sólidos.

##### 6.4.6.2. Análisis de las variables secundarias de eficacia:

Se analizó la evolución al mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses de las siguientes variables: índice tobillo brazo, presión transcutánea de oxígeno, grado de Rutherford-Becker, tamaño de la úlcera mayor (según clasificación Texas) y perímetro gemelar. Este análisis se ha realizado comparando los resultados por ambos grupos de tratamiento versus control, así como comparando grupo tratamiento versus control. El efecto de las dos dosis de tratamiento frente al tratamiento convencional se analizó por t-test para medidas pareadas, test no paramétricos y ANOVA para medidas repetidas para las variables clínicas medidas en tiempo basal y en los distintos puntos temporales.

##### 6.4.6.3. Imputación de los valores perdidos

El presente informe recoge los resultados del modelo A de análisis, sin imputación.

El análisis de eficacia se realizó por triplicado de acuerdo a los siguientes criterios:

- Sin imputar ningún valor perdido (*missing*) ni a los pacientes amputados (cuando no hay dato en la visita específica de análisis se excluye el paciente del análisis y las tablas comparativas).
- Imputando los datos perdidos con el último valor que se obtenga del paciente (valor de visitas previas) y en el caso de los amputados se especificará valor RB IV.
- Imputando los datos perdidos y los datos de pacientes amputados con valor RB IV.

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 8/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



#### 6.8.6 Análisis de Seguridad

Se ha realizado sobre la población total de paciente aleatorizados.

El análisis de seguridad comprende el análisis descriptivo de los AAs y AAGs tanto a nivel individual, como agrupados por grupo de aleatorización de acuerdo a la gravedad, intensidad, relación con la medicación de estudio y período de aparición (previo al tratamiento, durante la infusión o durante el seguimiento). Todos los AAs y AAGs se codificaron según la versión más reciente disponible de la clasificación MedDRA (v22).

Se analizó también el número y porcentaje de pacientes con amputaciones mayores, desglosado por grupo de aleatorización y grado de Rutherford Becker.

Finalmente, se describieron el número y porcentaje de pacientes fallecidos por grupo de aleatorización y grado de Rutherford Becker.

#### 6.8.7 Codificaciones

Acontecimientos Adversos Graves y No Graves: Diccionario MedDRA versión 22.0 con niveles SOC y PT.

Medicación Concomitante: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Clasificación System.

#### 6.8.8 Paquete estadístico.

Para el análisis de datos se usó el paquete estadístico SPSS versión SPSS versión 19.0 (SPSS, Chicago, Ill., USA) así como el programa Stata v12 (StataCorp. 201. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

### 7. Población de los sujetos del ensayo

La población de estudio estuvo constituida por 29 pacientes de ambos sexos, con enfermedad vascular infrapoplítea aterosclerótica de grado severo (clase Rutherford-Becker II-III-IV), de al menos un miembro inferior, sin posibilidad de revascularización, que fueron clínicamente evaluables, de los 35 reclutados (**Figura 1**).

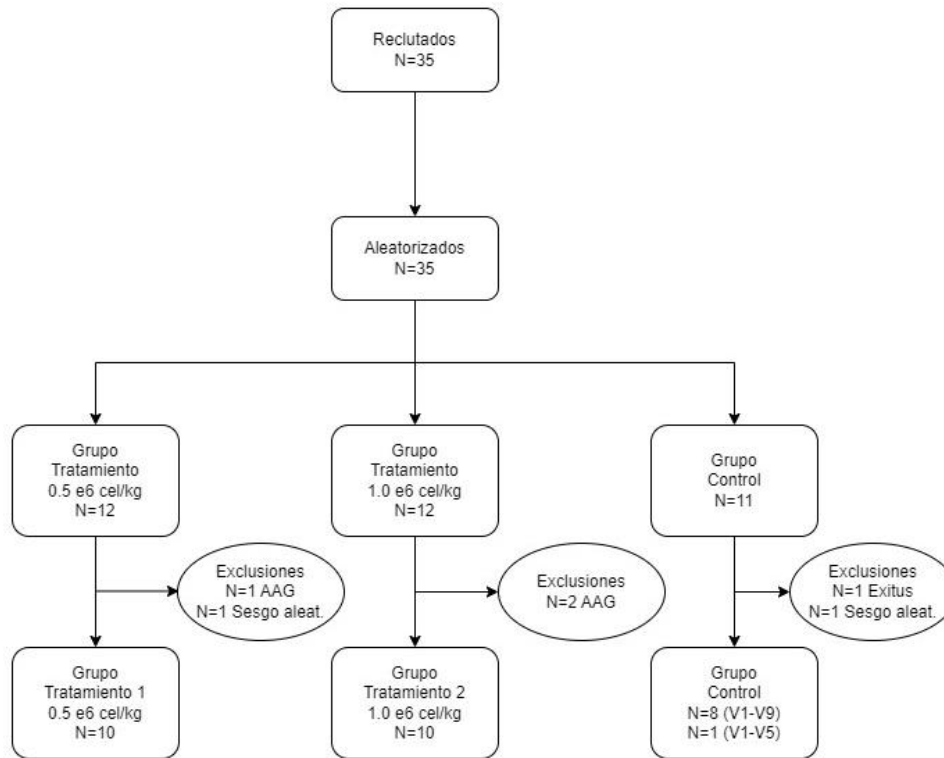
Las causas de exclusión de los seis pacientes no incluidos en el estudio se detallan en la **Tabla 1**. El paciente EC01A28 (control) fue retirado tras la visita 5, ya que se sometió a revascularización del miembro diana.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 9/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



## B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

Figura 1. Disposición de los sujetos del ensayo



FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 10/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



Tabla 1. Causas de exclusión de los sujetos de estudio.

Código paciente	Grupo de Aleatorización	Motivo exclusión	Comentarios	Visitas realizadas
EC01A04	Grupo 1 (Control)	Sesgo de aleatorización		V1-V9
EC01A07	Grupo 2 (Tratamiento 0,5 e6 cel/Kg)	AAG	Infarto cerebral isquémico. Marcadores tumorales altos tras V1.	V1
EC01A08	Grupo 2 (Tratamiento 0,5 e6 cel/Kg)	Sesgo de aleatorización	Ver descripción.	V1-V9
EC01A21	Grupo 3 (Tratamiento 1,0 e6 cel/Kg)	AAG	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tras V1.	V1
EC01A26	Grupo 3 (Tratamiento 1,0 e6 cel/Kg)	AAG	Insuficiencia cardíaca descompensada. Infección respiratoria. Cariotipo anómalo.	V2
EC01A30	C Grupo 1 (Control)	AAG	Éxitus tras V1	V1



## 1. Selección

La selección de los pacientes candidatos se realizó en la consulta de la Unidad de Isquemia Crónica Crítica en el Hospital San Lázaro de Sevilla. Para alcanzar el tamaño muestral de 30 pacientes previsto por protocolo, fueron incluidos 35 pacientes que firmaron el consentimiento informado de participación en el ensayo (Figura 1). Finalmente, seis de los pacientes fueron excluidos a lo largo del estudio; las causas de exclusión de estos pacientes se detallan en la Tabla 1 y en los apartados 9 y 10, estando por tanto la población de estudio formada por 29 pacientes.

Se detallan a continuación los criterios de selección de los pacientes de estudio.

### 1.1. Criterios de inclusión.

1. Pacientes de ambos sexos de edad  $\geq 18$  y 85 años.
2. Diabético tipo I o II, en tratamiento.
3. Enfermedad vascular infrapoplítea aterosclerótica de grado severo (clase Rutherford-Becker II-III-IV), de al menos un miembro inferior. Se define la isquemia crítica del pie como dolor persistente/recurrente que requiere analgesia y/o úlceras no cicatrizantes presentes  $>4$  semanas, sin evidencia de mejoría con terapias convencionales y/o walking test entre 1-6 minutos en dos ergometrías separadas al menos por 2 semanas y/o índice tobillo-brazo en reposo  $< 0,8$ .
4. Imposibilidad de revascularización quirúrgica o endovascular.
5. Expectativa de vida  $> 2$  años.
6. No existe previsión de amputación mayor en ninguno de los miembros en los próximos 12 meses tras la inclusión.
7. Parámetros bioquímicos normales
8. Consentimiento Informado por escrito para la participación en el estudio.
9. Las mujeres en edad fértil debieron obtener resultados negativos en una prueba de embarazo realizada en el momento de la inclusión en el estudio y comprometerse a usar un método anticonceptivo médicamente aprobado mientras dure el estudio.

### 1.2. Criterios de exclusión.

1. Antecedente de neoplasia o enfermedad hematológica (enfermedad mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico o leucemia) en los últimos 2 años.
2. Pacientes con hipertensión arterial incontrolada (definida como tensión arterial  $> 180/110$  en más de una ocasión).
3. Insuficiencia cardíaca severa (NYHA IV).

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 12/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



4. Pacientes con arritmias ventriculares malignas o angina inestable.
5. Diagnóstico de trombosis venosa profunda en los 3 meses previos.
6. Infección activa o gangrena húmeda el día de infusión de las CeTMAd.
7. Terapia concomitante que incluye oxígeno hiperbárico, sustancias vasoactivas, agentes contra angiogénesis o inhibidores Cox-II. Se permite el uso de agentes antiplaquetarios.
8. Índice de masa corporal > 40 Kg/m<sup>2</sup>.
9. Pacientes con el diagnóstico de alcoholismo en el momento de la inclusión.
10. Retinopatía proliferativa no tratada.
11. Enfermedad concomitante que reduzca la expectativa de vida a menos de un año.
12. Imposibilidad prevista para obtener una biopsia de 10 g de tejido adiposo.
13. Infección por VIH, Hepatitis B o Hepatitis C.
14. Dificultad en el seguimiento.
15. ACV o infarto de miocardio en los últimos 3 meses.
16. Anemia (Hemoglobina < 7,9 g/dl).
17. Leucopenia.
18. Trombocitopenia (<100000 plaquetas/ml).
19. Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no tengan un método anticonceptivo adecuado.

### 1.3 Aleatorización y Enmascaramiento.

La asignación aleatoria de pacientes se realizó por la CRO contratada por el promotor, en base a la lista de aleatorización elaborada con el programa nQuery Advisor Version 7.0

Al tratarse de un estudio abierto, no se aplicaron técnicas de enmascaramiento.

Tal como se describe en la Figura 1, los pacientes fueron aleatorizados en 3 grupos:

- **Grupo experimental 1:** 0,5x10<sup>6</sup> células/kg, 10 pacientes
- **Grupo experimental 2:** 1x10<sup>6</sup> células/kg, 10 pacientes
- **Grupo control:** 9 pacientes

### 1.4 Medicamento en Investigación

Fármaco experimental: Células mesenquimales troncales adultas autólogas de tejido adiposo, expandidas.

Sustancia activa: Células mesenquimales troncales adultas de tejido adiposo

Dosificación, presentación y vía de administración: Se establecieron 2 niveles de dosis:

- 0,5x10<sup>6</sup> células / kg de peso paciente
- 1x10<sup>6</sup> células / kg de peso paciente

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 13/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



El medicamento en investigación se presentó en suspensión celular para su administración por vía intraarterial.

Comparador: El control consistió en el tratamiento convencional según práctica clínica.

## 2. Período previo a la asignación del brazo de tratamiento.

Tras la firma del consentimiento informado, los pacientes fueron identificados con un código alfanumérico secuencial. Dicho código fue exclusivo para cada paciente, independientemente de que por algún motivo no pudiera continuar en el ensayo.

No se produjeron retiradas durante este periodo.

## 3. Período posterior a la asignación del brazo de tratamiento.

Tras la adjudicación del brazo de tratamiento, se produjeron seis exclusiones/retiradas: Pacientes EC01A04, EC01A07, EC01A08, EC01A21, EC01A26 y EC01A30. Aquellos que se habían sometido a tratamiento antes de la retirada (EC01A04 y EC01A08), formaron parte del análisis de seguridad.

# C. CARACTERÍSTICAS BASALES

## 1. Edad, sexo, y características específicas del estudio

La **Tabla 2** recoge las características basales de los pacientes por grupos de aleatorización (control vs experimental). Los grupos fueron homogéneos en todos los parámetros, siendo la frecuencia de antecedentes cerebrovasculares agudos (ACVA) el único parámetro que presentó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo experimental ( $p=0,033$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento para ninguna de las variables analizadas con la excepción de los neutrófilos ( $6(1,1); (5,4-6,7) \times 10^3/\mu\text{l}$  vs  $4,7(1); (4-5,4) \times 10^3/\mu\text{l}$ ,  $p=0,020$ ) y los valores de potasio ( $5(0,4); (4,8-5,3) \text{ mEq/L}$  vs  $4,5(0,3); (4,3-4,7) \text{ mEq/L}$ ,  $p=0,013$ ) más elevados en el grupo de tratamiento con dosis baja.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 14/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Tabla 2. Características basales de la población de estudio por brazo de tratamiento.

Características demográficas				
	Muestra total N=29	Grupo Control N=9	Grupo Tratamiento N=20	p
Sexo (Hombre)	23 (79,3)	7 (77,8)	16 (80)	1
Edad (años)	65,8(11); (61,8-69,6)	66,6(14,8); (57-75,1)	65,5(9,3); (61,4-69,3)	0,840
IMC (kg/m2)	30,1(4,3); (28,6-31,6)	31(3,8); (28,6-33,2)	29,7(4,6); (27,7-31,7)	0,462
Signos vitales				
Frecuencia Cardíaca (lpm)	87,3(14,3); (82,4-92,5)	81,8(14,1); (72,6-91,2)	89,8(14); (83,9-95,3)	0,168
PAS (mmHg)	143,7(22,7); (135,9-152,2)	146,4(22,7); (133,1-160,6)	142,5(23,2); (132,6-152,7)	0,670
PAD (mmHg)	73,4(16); (67,4-79)	74,2(16,9); (65,6-85,3)	72,9(16,1); (65,7-79,8)	0,849
Historia Médica				
Historia de ACVA	8 (27,6)	0 (0)	8 (40)	0,033
Cardiopatía isquémica	7 (24,1)	3 (33,3)	4 (20)	0,642
Arritmias	4 (13,8)	3 (33,3)	1 (5)	0,076
Valvulopatías	1 (3,4)	1 (11,1)	0 (0)	0,310
Hipertensión arterial	24 (82,8)	7 (77,8)	17 (85)	0,633
Hiperlipidemia	18 (62,1)	5 (55,6)	13 (65)	0,694
Historia de Cirugía	22 (75,9)	8 (88,9)	14 (70)	0,382
Historia de Alergia	3 (10,3)	0 (0)	3 (15)	0,532
Historia de Tabaco	16 (55,2)	6 (66,7)	10 (50)	0,454
T. desde el diagnóstico de enfermedad vascular (años)	2,6(2,4); (1,7-3,9)	3,3(1,5); (2,3-4,3)	2,5(2,6); (1,2-4,1)	0,346



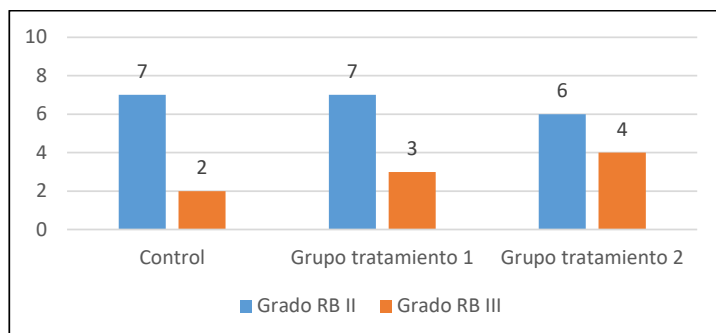
	Muestra total N=29	Grupo Control N=9	Grupo Tratamiento N=20	P
T. desde el diagnóstico de ICC de miembros inferiores (años)	1,7(1,8); (1,1-2,5)	1,8(2); (0,4-3,4)	1,7(1,8); (0,9-2,7)	0,891
Dos extremidades afectadas	23 (20,7)	8 (88,9)	15 (75)	0,633
Grado Rutherford-Becker II miembro diana				
Grado II	20 (69)	7 (77,8)	13 (65)	0,675
Grado III	9 (31)	2 (22,2)	7 (35)	
Amputación menor en miembro diana	4 (13,8)	1 (11,1)	3 (15)	1
Úlceras basales en miembro diana	9 (100)	2 (100)	7 (100)	-
Diámetro mayor de la úlcera (mm) miembro diana	14,5(17,9); (4,7-25,7)	2,4(3); (2,4-2,4)	18,6(19,1); (5,6-31,8)	0,126
Índice Tobillo/Brazo miembro diana	1(0,2); (0,9-1,1)	1,1(0,1); (1-1,2)	0,9(0,2); (0,8-1)	0,253
Presión Transcutánea de O2 en miembro diana (mmHg)	29,4(14,3); (24,3-34,4)	30,6(14,9); (20,9-41)	29,1(14,4); (22,9-35,1)	0,813
Perímetro Gemelar m diana (cm)	34,4(5,2); (32,4-36,2)	35,2(3,4); (33,2-37,4)	34,1(5,9); (31,4-36,5)	0,597
Tiempo Parcial Tromboplastina (seg)	31,2(6,2); (28,8-33,8)	33,4(9,5); (27-40,1)	30,3(4,4); (28,1-32,5)	0,467
Fibrinógeno (mg/dl)	509,8(191); (442,6-591,6)	564,9(292,1); (380,8-783)	486,2(136); (423,5-555,5)	0,551

Las variables categóricas se describen como contajes (%); las variables continuas se describen como media (DE); (95%LCI-95%UCI). (-) El número de datos en algún grupo es 2 o menor, por lo que no se realiza el test estadístico.



Con respecto al grado RB, en la visita basal el 69% (20/29) de los pacientes presentaron grado II y el 31% (9/29) grado III (**Figura 2**), sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre los brazos control y experimental ( $p=0.675$ ), ni entre ambas dosis de tratamiento (Fisher 1gl  $p=1$ ).

Figura 2. Distribución de la variable Grado Rutherford-Becker por grupo de tratamiento.



## D. CRITERIOS DE VALORACIÓN

### 1. Valoración de la eficacia.

El protocolo recoge como variable principal de eficacia el análisis cuantitativo del grado de vascularización mediante programa informático MetaMorph®, con evaluación de la angiografía a los 6 meses y a los 12 meses de la administración de las CeTMAd. Sin embargo, a lo largo del desarrollo del ensayo se comprobó la imposibilidad de validar el método de medición, por lo que, aunque se realizaron las evaluaciones previstas, el estudio y análisis de las imágenes por Metamorph, los resultados no se consideraron lo suficientemente sólidos por lo que no fue considerada como la variable principal del ensayo. En su lugar, el (grado RB), fue considerado como el parámetro más representativo de la evolución de la patología de estudio, pasando a ser la variable principal de referencia. Otras variables secundarias de eficacia fueron: los cambios en el índice tobillo-brazo (ABI), el tamaño de la úlcera, la presión transcutánea de O<sub>2</sub> y el perímetro gemelar. Estas variables se analizaron del mismo modo que las variables principales de eficacia, comparando sus valores basales con los obtenidos al mes 1, 3, 6, 9 y 12.

Se realizó el análisis estadístico de eficacia en los 29 pacientes clínicamente evaluables de la muestra de pacientes por ITT.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 17/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



### 1.1. Evolución del grado Rutherford-Becker en el miembro diana.

Tal como se describe en el PAE versión 1 (Apéndice 16.1.9 del informe clínico), el análisis de la evolución del grado RB se ha realizado comparando la evolución de ambos niveles de dosis de CeTMAd, así como comparando grupo tratamiento total (unificando en dicho los dos grupos de dosis tratamientos) versus control.

A partir de la variable principal, se generaron diversas variables categóricas empleadas para el análisis, no observándose significación estadística ni entre grupos de tratamiento vs control, ni al comparar cada grupo de dosis vs control. En este documento se recogen los resultados del análisis sin imputar en el miembro diana.

#### 1.1.1. Análisis del grado Rutherford-Becker en el miembro diana a lo largo del seguimiento.

Las **Figuras 3** muestran la distribución de los pacientes según el grado RB por grupo de aleatorización a lo largo del seguimiento. Considerados globalmente, al finalizar el seguimiento de 12 meses del seguimiento, 12 de los 19 pacientes tratados con la terapia experimental tuvieron una evolución positiva en el grado RB: 7 de ellos alcanzaron grado RB 0, y 5 mejoraron hasta grado RB I (**Tabla 3**). Por el contrario, ninguno de los pacientes asignados al grupo control mejoró en la evaluación del grado RB hasta alcanzar un grado 0, y solo dos pacientes de este grupo alcanzaron grado I. La distribución por categorías de la escala RB al inicio del ensayo no difirió entre grupos de tratamiento (Fisher 4gl  $0.051 \leq p \leq 1,0$ ), mientras que al final del mismo fue significativamente diferente entre los grupos control y el experimental considerando ambas dosis simultáneamente (Fisher 4gl  $p=0.023$ ), aunque más evidente en la dosis alta (Fisher 4gl  $p=0.011$ ) que en la baja (Fisher 4gl  $p=0.189$ ), a pesar de no observarse diferencias entre dosis (Fisher 4gl  $p=0.341$ ). En consecuencia, considerando la evolución intracohorte, no se observaron diferencias significativas entre el inicio y el final del estudio en el grupo de controles (Fisher 4gl  $p=0.4624$ ) pero sí en el grupo experimental (Fisher 4gl  $p=0.0001$ ), de nuevo más evidente en el grupo 2 (Fisher 4gl  $p=0.0003$ ) que en el 1 (Fisher 4gl  $p=0.063$ ).

*Figura 3. Distribución de los pacientes según el grado RB por grupo de aleatorización a lo largo del seguimiento.*

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 18/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

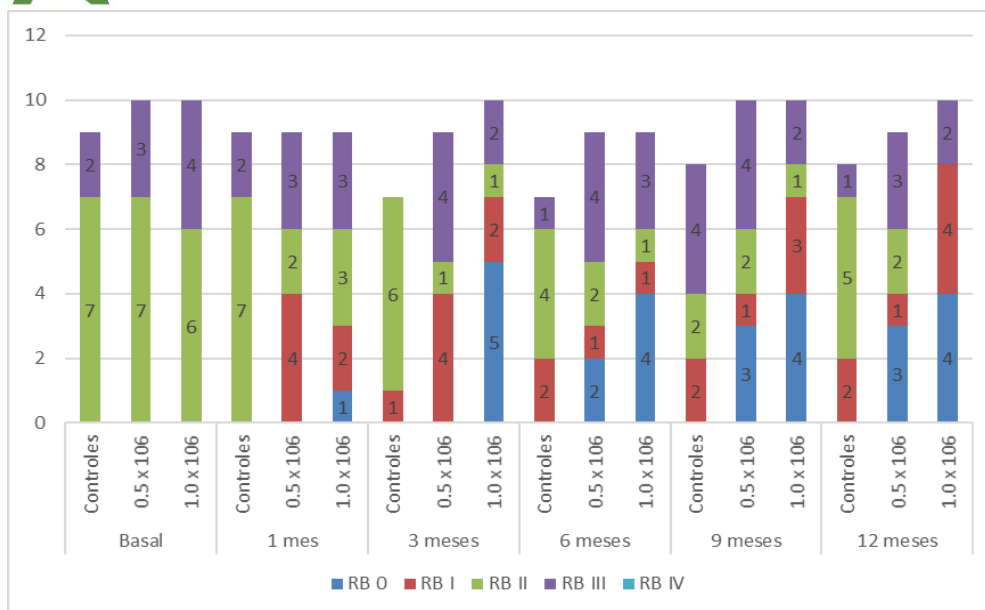


Tabla 3. Distribución del grado RB a lo largo del tratamiento por brazo de ensayo.

		Basal		1 mes		3		6 meses		9 meses		12 meses	
Controles		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	RB 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	RB I	0	0	0	0	1	14,	2	28,6	2	25	2	25
	RB II	7	77,	7	77,	6	85,	4	57,1	2	25	5	62,
	RB III	2	22,	2	22,	0	0	1	14,3	4	50	1	12,
	RB IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TOTALES	9	10	9	10	7	10	7	10	8	0	8	0
0,5 x 106	RB 0	0	0	0	0	0	0	2	22,2	2	22,2	3	33,
	RB I	0	0	4	44,	4	44,	1	11,1	1	11,1	1	11,
	RB II	7	70	2	22,	1	11,	2	22,2	2	22,2	2	22,
	RB III	3	30	3	33,	4	44,	4	44,4	4	44,4	3	33,
	RB IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TOTALES	10	10	9	10	9	10	9	100	9	100	9	100
1,0 x 106	RB 0	0	0	1	11,	5	50	4	44,4	4	40	4	40
	RB I	0	0	2	22,	2	20	1	11,1	3	30	4	40
	RB II	6	60	3	33,	1	10	1	11,1	1	10	0	0
	RB III	4	40	3	33,	2	20	3	33,3	2	20	2	20
	RB IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TOTALES	10	10	9	10	1	10	9	100	10	100	10	100
TRATADOS	RB 0	0	0	1	5,6	5	26,	6	33,3	6	31,6	7	36,
	RB I	0	0	6	33,	6	31,	2	11,1	4		5	26,
	RB II	13	65	5	27,	2	10,	3	16,7	3	15,8	2	10,
	RB III	7	35	6	33,	6	31,	7	38,9	6	31,6	5	26,
	RB IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TOTALES	20	10	18	10	1	10	1	100	19	100	19	100



Considerando el cambio cuantitativo en el grado RB de V1 a V9, la mediana fue 0 (sin cambios) en el grupo control y -1 (reducción de 1 grado) en el grupo experimental, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Sin embargo, aunque no se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento experimental, la comparación del grupo control con el grupo 1 de tratamiento no fue significativa, pero sí la comparación con el grupo 2 (Wilcoxon test  $p=0,033$ ).

## 1.2. Análisis de la variable úlcera.

### 1.2.1. Análisis de la evolución de las úlceras en el miembro diana a lo largo del seguimiento.

Las figuras 4 y 5 muestran la distribución de pacientes con úlcera a lo largo del estudio. La distribución de pacientes con úlcera al inicio del ensayo fue semejante en los brazos control y experimental. El número de pacientes con úlcera en el grupo control se incrementó en un individuo de la visita basal a la final (de 2 a 3 individuos, +50%), mientras que en el grupo tratado se redujo de 7 a 5 (-28,5%). Considerando individualmente cada una de las dosis, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ni al inicio ni al final del seguimiento, ni tampoco entre el grupo control y cada uno de los grupos experimentales, ni en el análisis intracohorte.

Figura 4. Distribución de la evolución de la úlcera en los grupos control y tratamiento a lo largo del seguimiento.

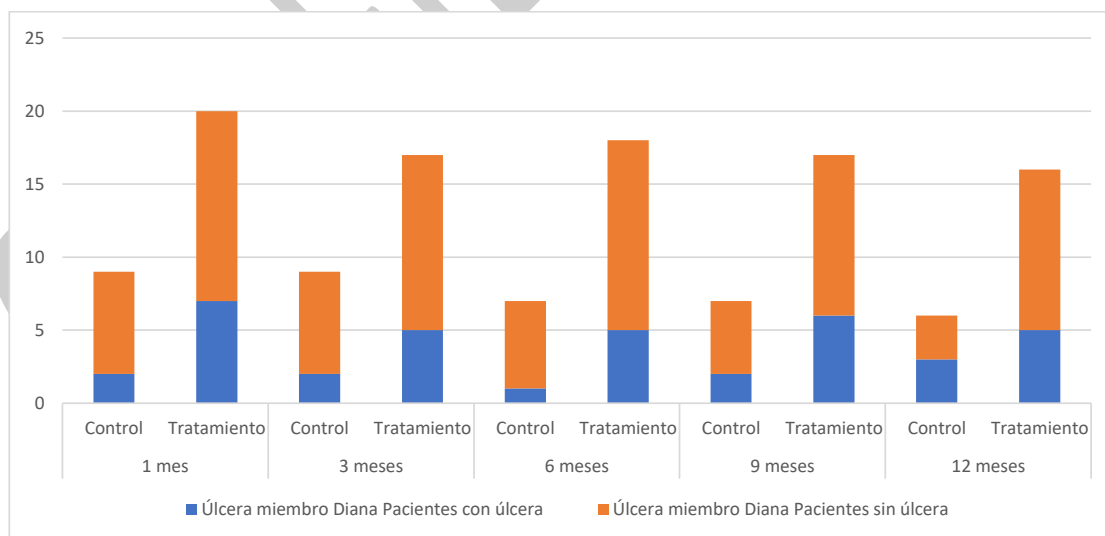
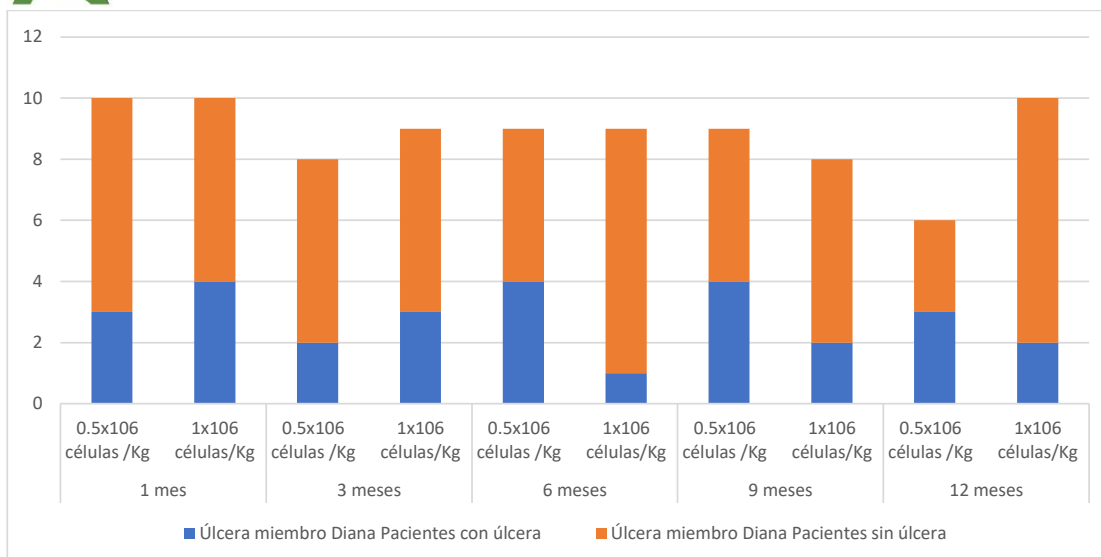


Figura 5. Distribución de la evolución de la úlcera para ambos grupos de tratamiento experimental a lo largo del seguimiento.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 20/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



### 1.3. Análisis de la variable Índice Tobillo Brazo.

#### 1.3.1. Análisis descriptivo de la evolución del Índice Tobillo Brazo (ITB).

En la **Tabla 4** se recogen los resultados de las determinaciones de ITB a lo largo del ensayo. Las pruebas estadísticas semi-paramétricas (prueba T para igualdad de medias) realizadas no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo tratamiento al finalizar el seguimiento. Si se observaron a los 6 meses, donde en la extremidad diana el grupo tratamiento obtuvo valores superiores al control de manera significativa ( $t=-3,164$ ,  $gl= 11,29$ ,  $p=0.009$ ). Tampoco se encontraron diferencias al comparar ambos grupos de dosis al final del seguimiento.

Tabla 4. Evolución del ITB a lo largo del estudio.

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Control	1,09 (0,14); (0,97-1,2)	1,09 (0,3); (0,88-1,25)	1,05 (0,36); (0,71-1,28)	0,65 (0,23); (0,5-0,83)	0,94 (0,44); (0,6-1,26)	1 (0,25); (0,84-1,21)
0,5x10 <sup>6</sup> células /Kg	0,84 (0,26); (0,67-0,99)	0,78 (0,35); (0,55-1,03)	0,95 (0,23); (0,76-1,14)	1,08 (0,19); (0,93-1,22)	0,92 (0,14); (0,78-1,02)	0,91 (0,27); (0,69-1,16)
1x10 <sup>6</sup> células/Kg	1,01 (0,22); (0,88-1,15)	1,21 (0,34); (1,01-1,45)	1,02 (0,22); (0,87-1,16)	0,99 (0,31); (0,77-1,19)	0,92 (0,44); (0,57-1,26)	1,26 (0,2); (1,11-1,39)
Tratados	0,93 (0,25); (0,82-1,04)	1,01 (0,4); (0,82-1,21)	0,99 (0,22); (0,87-1,1)	1,02 (0,27); (0,88-1,16)	0,92 (0,32); (0,73-1,12)	1,12 (0,28); (0,95-1,28)

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 21/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38R3X6PHRHF5LEZELL5CWLWG		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



## 1.4. Análisis de la Presión Transcutánea de Oxígeno (PTO2) a lo largo del seguimiento

### 1.4.1. Análisis descriptivo de la presión transcutánea de oxígeno a lo largo del seguimiento.

Las determinaciones de la presión transcutánea de oxígeno (PTO2) registrada a lo largo del estudio se muestran en la **Tabla 5**. En general, se observa similitud en los resultados obtenidos entre los grupos de estudio. Las pruebas estadísticas semi-paramétricas realizadas tan solo indicaron diferencias estadísticas entre el grupo control y tratamiento a los 9 meses ( $t=-2,549$ ,  $gl=18,131$ ,  $p=0,02$ ).

Tabla 5. Estadística descriptiva de la PTO2 a lo largo del estudio.

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Controles	30,57 (14,9); (19,73-39,71)	25,56 (15,98); (16,11-36)	29,29 (11,38); (21,14-36,29)	25,43 (13,35); (17-35,42)	14,38 (12,82); (7-23,44)	24,5 (18,94); (12,86-37,25)
0,5x106 cél /Kg	31 (16,89); (21,3-40,7)	31,89 (17,71); (21,56-43,66)	36 (15,47); (27-46,88)	29 (18,97); (17,34-41,11)	36,89 (18,58); (25,45-48)	27,67 (18,33); (16,01-39,56)
1x106 cél/Kg	27,1 (12,04); (19,6-34,5)	29,89 (20,01); (17,12-42,44)	28,67 (15,35); (19,22-38)	17,11 (10,39); (11-23,89)	23 (13,71); (14,56-31)	41 (17,87); (30,12-51,66)
TRATADOS	29,05 (14,41); (22,85-35,6)	30,89 (18,36); (22,17-38,89)	32,33 (15,42); (25,28-39,38)	23,06(16,05); (16,56-30,78)	29,94 (17,38); (21,61-37,77)	34,33 (18,85); (26,11-42,06)

## 1.5. Análisis del Perímetro Gemelar a lo largo del seguimiento

### 1.5.1. Análisis descriptivo del Perímetro Gemelar a lo largo del seguimiento.

Se observa similitud en los resultados obtenidos entre los grupos de estudio. Las pruebas estadísticas semi-paramétricas realizadas indicaron que no existían diferencias estadísticas entre el grupo control y tratamiento, ni entre los grupos de tratamiento, en ninguno de los momentos de seguimiento.

## 2. Valoración de la seguridad.

El análisis de seguridad se ha realizado sobre la población total de pacientes aleatorizados. Se han descrito los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves y se ha analizado la incidencia de estos en cada grupo de estudio, así como su posible relación con el medicamento en estudio y el procedimiento de infusión del mismo. Se hizo un desglose del análisis por grupo de aleatorización (control, tratados y dentro de tratados se distinguió entre los dos grupos de dosis). La información específica se incluye en el apartado E del presente informe.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 22/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



## E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

### 1. Acontecimientos adversos (AAs).

Los AAs registrados a lo largo de estudio por grupo de aleatorización se resumen en la **Tabla 6**. El listado completo de AAs registrados para cada individuo puede consultarse en el apéndice 16.2.7 del informe clínico. De los 35 pacientes incluidos, 24 (68,6%) presentaron algún acontecimiento adverso a lo largo del seguimiento, 6/11 (54,5%) del grupo control y 18/24 (75%) del grupo experimental ( $p=0,2872$ ). En total se registraron 51 eventos, 39 en el grupo experimental y 12 en el grupo control. El AA más común fue la Glucemia subcutánea disminuida (LLT 10064175), más frecuente en el grupo experimental, aunque sin significación estadística ( $p=0,443$ ), seguido de la Necrosis cutánea isquémica (LLT 10074876), observado únicamente en el grupo control aunque tampoco se alcanzó significación estadística ( $p=0,052$ ). No se identificaron diferencias entre los grupos control y experimental en cuanto a la severidad, la relación con el procedimiento o la acción tomada, pero sí en cuanto a la resolución del AA, con un mayor porcentaje de casos resueltos sin secuelas en el grupo experimental ( $p=0,042$ ). No se identificaron diferencias entre ambos grupos experimentales para ninguno de los parámetros analizados.

Tabla 6. Resumen de AAs registrados durante el ensayo por brazo de tratamiento.

	Control (N=12)	G1 (N=19)	G2 (N=20)	Total (N=51)	P*	P**
<b>N</b>					<b>0,906</b>	<b>0,276</b>
N	12	19	20	51		
Median	2	1	2	2		
Q1, Q3	1,00,2,25	1,00,2,50	1,00,3,25	1,00,3,00		
<b>Severidad (Grado OMS)</b>					<b>1</b>	<b>0,356</b>
1	9(75,0%)	13(68,4%)	16(80,0%)	38(74,5%)	1	0,48
2	3(25,0%)	6(31,6%)	3(15,0%)	12(23,5%)	1	0,273
3	0(0,0%)	0(0,0%)	1(5,0%)	1(2,0%)	1	1
<b>Relación</b>					<b>0,748</b>	<b>0,605</b>
No relacionado	12(100,0%)	17(89,5%)	17(85,0%)	46(90,2%)	0,323	1
Improbable	0(0,0%)	2(10,5%)	1(5,0%)	3(5,9%)	1	0,48
Posible	0(0,0%)	0(0,0%)	2(10,0%)	2(3,9%)	1	0,273
<b>Resolución</b>					<b>0,036</b>	<b>0,345</b>
Sin secuelas	7(58,3%)	15(78,9%)	19(95,0%)	41(80,4%)	0,042	0,48
Con secuelas	2(16,7%)	1(5,3%)	0(0,0%)	3(5,9%)	0,134	0,273

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 23/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



	Control (N=12)	G1 (N=19)	G2 (N=20)	Total (N=51)	P*	P**
<b>Acción</b>					0,302	0,94
Ninguna	10(83,3%)	12(63,2%)	14(70,0%)	36(70,6%)	0,47	1
Retirada del estudio	0(0,0%)	1(5,3%)	1(5,0%)	2(3,9%)	1	0,48
Medicación	0(0,0%)	3(15,8%)	2(10,0%)	5(9,8%)	0,323	0,273
Medicación + tratamiento farmacológico	no 1(8,3%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(2,0%)	0,235	0,273
Tratamiento no farmacológico	1(8,3%)	3(15,8%)	3(15,0%)	7(13,7%)	1	1

CONFIDENCIAL

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Página 24 de 39

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 24/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



Tabla 7. Acontecimientos adversos no graves por paciente codificados con diccionario MedDRA

Paciente	Grupo	Definición AA	Cod. MedDRA (LLT)	Cod. MedDRA (PT)	Cod. MedDRA (SOC)	Severidad	Relación
							d n
EC01-A01	G1	HIPOTENSION	10021097 Hipotensión	10021097 Hipotensión	10047065.Trastornos vasculares	1	0
EC01-A02	G1	DESCAMACION PIEL.	10012528 Descamación	10040844 Exfoliación de la piel	10040785 Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1	1
		CIANOSIS DISCRETA	10011708 Cianosis periférica	10011703 Cianosis	10047065 Trastornos vasculares	1	1
EC01-A03	G1	HEMATURIA	10018867 Hematuria	10018867 Hematuria	10038359 Trastornos renales y urinarios	1	0
		CRISIS HIPOGLUCEMICAS	10020993 Hipoglucemia	10020993 Hipoglucemia	10014698 Trastornos endocrinos	1	0
		CANSANCIO AL CAMINAR	10043890 Cansancio	10016256 Fatiga	10018065 Trastornos generales y alteraciones lugar de administración	1	0
		DISMINUCION DEL TACTO EN LAS MANOS	10000184 Sensación anormal al tacto	10033775 Parestesia	10029205 Trastornos del sistema nervioso	1	0
EC01-A04	Control	PERDIDA DE PESO (>20KG)	10024849 Pérdida de peso	10047895 Peso disminuido	10022891 Exploraciones complementarias	1	0
		PERDIDA DE APETITO	10003017 Falta de apetito	10061428 Apetito disminuido	10027433 Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1	0
		DOS CRISIS HIPOGLUCEMICAS	10064175 Glucemia subcutánea disminuida	10005555 Glucosa disminuida en sangre	10022891 Exploraciones complementarias	1	0



		ELEVACION TENSION ARTERIAL	10020775 Hipertensión arterial	10020772 Hipertensión	10047065 Trastornos vasculares	1	0
EC01-A07	G1	MARCADORES TUMORALES ELEVADOS	10048621 Elevación de marcadores tumorale	10048621 Elevación de marcadores tumorale	10022891 Exploraciones complementarias	2	0
EC01-A08	G1	AUMENTO DEL DOLOR	10033499 Agravamiento del dolor	10033371 Dolor	10018065 Trastornos generales y alteraciones lugar de administración	1	0
EC01-A10	G1	INFECCION URINARIA	10046544 Infección urinaria	10046571 Infección del tracto urinario	10021881 Infecciones e infestaciones	1	0
		TENDINITIS EXTENSORES DEDOS PIE	10043232 Tendinitis	10043255 Tendinitis	10022117 Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	0
		DOLOR SEMEJANTE AL DEL PRINCIPIO	10000424 Dolor	10033371 Dolor	10018065 Trastornos generales y alteraciones lugar de administración	1	0
EC01-A11	Control	GONALGIA MECANICA BILATERAL	10064238 Gonalgia	10003239 Atralgia	10028395 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	0
		CALAMBRES MID	10011297 Calambres en la pierna	10028334 Espasmos musculares	10028395 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	0
EC01-A12	G1	COLOCACION DE STENT EN MID	10051310 Implante de un dispositivo médico NEOM	10049812 Implantación de dispositivo médico	10042613 Procedimientos médicos y quirúrgicos	2	0



		NECROSIS 2º DEDO PIE DERECHO AMPUTACION	Necrosis isquémica [10028863]	Necrosis isquémica [10028862]	Trastornos vasculares [10047065]	2	0
		DOLOR AL CAMINAR	10009240 Claudicación	10022562 Claudicación intermitente	10047065 Trastornos vasculares	1	0
EC01- A13	G1	PROBABLE AXONOPRAXIA RAICES LZ-LA-MI	10058657 Neuroproxia	10052897 Lesión traumática de nervio	10022117 Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	2	0
EC01- A15	G1	CUADRO PRESINCOPAL	10066203 Estado presincopal	10036653 Presíncope	10029205 Trastornos del sistema nervioso	1	0
		EN ESTUDIO POR ANEMIA.	10002034 Anemia	10002034 Anemia	10005329 Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2	0
		PARESTESIA AMBOS PIES	10033775 Parestesia	10033775 Parestesia	10029205 Trastornos del sistema nervioso	2	0
EC01- A17	Control	CELULITIS MID	Celulitis de pie [10007911]	Celulitis [10007882]	Infecciones e infestaciones [10021881]	1	0
EC01- A18	G2	DESORIENTACION DISARTRIA SINDROME CONFUSIONAL AGUDO AUTOLIMITADO	10000693 Estado confusional agudo	10010305 Estado confusional	10037175 Trastornos psiquiátricos	1	1
		HERIDA EN PULPEJO DEL 3º DEDO PIE IZQUIERDO	10030834 Herida abierta de dedo(s) del pie	10061225 Lesión traumática de miembro	10022117 Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	0



EC01-A19	Control	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR TRANSITORIO	10000374 Accidente cerebrovascular	10000374 Accidente cerebrovascular	10029205 Trastornos del sistema nervioso	2	0
		QUEMAZON EN PLANTA PIE DERECHO	10015884 Sensación de ardor en las extremidades	10006784 Sensación de ardor	10029205 Trastornos del sistema nervioso	1	0
EC01-A20	G2	PARESTESIA POR ESPONDILOARTROSIS	10056449 Espondiloartrosis	10041591 Artrosis de la columna vertebral	10028395 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1	0
EC01-A22	CONTROL	DOLORES PUENZANTES EN MMII	10036662 Dolor punzante	10033371 Dolor	10018065 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	0
EC01-A23	G2	ERUPCION NO PRURIGINOSA PARED ABDOMINAL	10059625 Alteración de la pared abdominal	10059625 Alteración de la pared abdominal	10017947 Trastornos gastrointestinales	1	0
		DOLORE EN CICATRIZ DE EXTRACCION DE GRASA	10065599 Dolor en el lugar de punción	10065599 Dolor en el lugar de punción	10022117 Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1	0
		HINCHAZON TOBILLO IZDO	10002546 Edema de tobillo	10030124 Edema periférico	10018065 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	0
		INSUFICIENCIA PRERENAL	Insuficiencia prerrenal (10072370)	10072370 insuficiencia prerrenal	10038359 Trastornos renales y urinarios	1	0



		DISARTRIA	10013887 Disartria	10013887 Disartria	10029205 Trastornos del sistema nervioso	1	0
EC01-A24	G2	CANSANCIO GENERALIZADO	10003549 Astenia	10003549 Astenia	10018065 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	0
		HERIDA QUIRURGICA NO CICATRIZADA	10048036 Cicatrización lenta de herida	10021519 Alteración de la cicatrización	10018065 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	0
EC01-A26	G2	INFECCION RESPIRATORIA	Infección respiratoria 10038700	Infección del tracto respiratorio 10062352	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos 10038738	3	0
EC01-A27	G2	CIFRAS DE GLUCEMIA ALTERADAS	10064175 Glucemia subcutánea disminuida	10005555 Glucosa disminuida en sangre	10022891 Exploraciones complementarias	1	2
EC01-A29	G2	HTA TRAS LA INFUSION	10020799 Empeoramiento de la hipertensión	10020772 Hipertensión	10047065 Trastornos vasculares	1	0
		VARIACION EN LA GLUCEMIA.	10064175 Glucemia subcutánea disminuida	10005555 Glucosa disminuida en sangre	10022891 Exploraciones complementarias	1	2
		DOLOR MID	0062610 Dolor isquémico en un miembro	10062610 Dolor isquémico en un miembro	10047065 Trastornos vasculares	1	0
		INFECCION HERIDA Q 5º DEDO	Infección postquirúrgica de la herida (10036410)	Complicaciones de procedimientos terapéuticos de	Infecciones e infestaciones (10021881)	2	0

A

		ADORMECIMIENTO MI Y MS IZQUIERDO HEMICARA IZQUIERDA	10033778 Parestesias generalizadas	10033775 Parestesia (10029559)	10029205 Trastornos del sistema nervioso	1	0
		LESION CRITICA EN MIL. ANGIOPLASTIA STENT	10057518 Angioplastia de arteria periférica	10057518 Angioplastia de arteria periférica	10042613 Procedimientos médicos y quirúrgicos	2	0
EC01-A31	G2	DOLOR ZONA INFUSION	10053483 Dolor en el lugar de infusión	10053483 Dolor en el lugar de infusión	10018065 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1	0
EC01-A33	CONTROL	NECROSIS SECA 5º DEDO PIE IZQUIERDO	Necrosis cutánea isquémica (10074876)	Gangrena seca (10049927)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (10040785)	2	0
		NECROSIS 3º DEDO pie derecho	Necrosis cutánea isquémica (10074876)	Gangrena seca (10049927)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (10040785)	2	0
EC01-A34	G2	2 STENTS CORONARIOS	10056586 Implantación de un dispositivo de administración de fármaco	10056586 Implantación de un dispositivo de administración de fármaco	10042613 Procedimientos médicos y quirúrgicos	2	0



## 2. Acontecimientos adversos graves (AAGs).

Considerando únicamente los acontecimientos adversos graves (AAG), el porcentaje de pacientes afectados fue también muy similar en el grupo control (8/11, 72,7%) y experimental (13/24, 54,2%, Fisher 1gl  $p=0,461$ ). Tampoco en este caso se observó relación con la dosis del tratamiento experimental (7/12 vs 6/12, Fisher 1gl  $p=1,00$ ). En todos los grupos de tratamiento, la mayoría de estos AAGs se produjeron durante el período de seguimiento entre las visitas 5 y 9. El evento más frecuente fue la Neumonía (LLT 10035664), que incidió únicamente en el grupo experimental, aunque sin alcanzar significación estadística ( $p=0,537$ ) (Tabla 7). También fueron frecuentes la Gangrena húmeda (LLT 10063586) y los Absceso en el pie (LLT 10016959), de nuevo sin diferencias entre los grupos experimental y control. Sí se observaron diferencias entre los brazos control y experimental en las acciones tomadas ( $p=0,009$ ), fundamentalmente debido a una mayor proporción de eventos para los que no fue necesario ejecutar ninguna acción en el grupo control ( $p=0,042$ ). La comparación de ambos grupos de tratamiento señaló una mayor incidencia de Trastornos vasculares (SOC 10047065) en el grupo experimental 1 ( $p=0,022$ ).

Tabla 8. Distribución de AAGs de acuerdo al período de estudio y grupo de tratamiento.

	CONTROL (N=12)	G1 (N=14)	G2 (N=8)	Total (N=34)	P*	P**
<b>N eventos</b>					0,224	0,766
N	12	14	8	34		
Median	1	1,5	1,5	1		
Q1, Q3	1,00,2,00	1,00,2,00	1,00,2,25	1,00,2,00		
<b>Amputación</b>					0,118	NA
No	10(83,3%)	14(100,0%)	8(100,0%)	32(94,1%)		
Sí	2(16,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(5,9%)		
<b>Miembro diana</b>					1	0,515
No	11(91,7%)	12(85,7%)	8(100,0%)	31(91,2%)		
Sí	1(8,3%)	2(14,3%)	0(0,0%)	3(8,8%)		
<b>Severidad (Grado OMS)</b>					0,248	0,423
1	3(25,0%)	2(14,3%)	2(25,0%)	7(20,6%)	0,677	0,602
2	8(66,7%)	8(57,1%)	2(25,0%)	18(52,9%)	0,297	0,204
3	1(8,3%)	4(28,6%)	4(50,0%)	9(26,5%)	0,113	0,386
<b>Relación</b>					0,482	1
No relacionado	12(100,0%)	10(71,4%)	7(87,5%)	29(85,3%)	0,137	0,613
Improbable	0(0,0%)	1(7,1%)	0(0,0%)	1(2,9%)	1	1

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 31/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



	CONTROL (N=12)	G1 (N=14)	G2 (N=8)	Total (N=34)	P*	P**
Posible	0(0,0%)	2(14,3%)	1(12,5%)	3(8,8%)	0,537	1
Probable	0(0,0%)	1(7,1%)	0(0,0%)	1(2,9%)	1	1
<b>Resolución</b>					<b>0,361</b>	<b>0,443</b>
NA	0	0	1	1	0,469	0,183
Sin secuelas	8(66,7%)	5(35,7%)	5(71,4%)	18(54,5%)	0,278	0,361
Con secuelas	3(25,0%)	8(57,1%)	2(28,6%)	13(39,4%)	1	1
Muerte	1(8,3%)	1(7,1%)	0(0,0%)	2(6,1%)	1	0,364
<b>Acción</b>					<b>0,009</b>	<b>1</b>
Ninguna	4(33,3%)	1(7,1%)	0(0,0%)	5(14,7%)	0,042	1
Medicación + Tratamiento no farmacológico	1(8,3%)	0(0,0%)	0(0,0%)	1(2,9%)	0,353	NA
Medicación + Tratamiento no farmacológico + Hospitalización o prolongación	0(0,0%)	1(7,1%)	0(0,0%)	1(2,9%)	1	1
Medicación + Hospitalización o prolongación	0(0,0%)	2(14,3%)	1(12,5%)	3(8,8%)	0,534	1
Tratamiento no farmacológico	2(16,7%)	0(0,0%)	0(0,0%)	2(5,9%)	0,118	NA
Tratamiento no farmacológico + Hospitalización o prolongación	0(0,0%)	1(7,1%)	0(0,0%)	1(2,9%)	1	1
Hospitalización o prolongación	5(41,7%)	9(64,3%)	7(87,5%)	21(61,8%)	0,139	0,351

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 32/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Tabla 9. Acontecimientos adversos Graves por paciente, codificados con diccionario MedDRA

Paciente	Grupo	Definición AA	Descripción LLT	Descripción PT	Descripción SOC	Severidad	Relación
EC01-A01	G1	Neumonía basal derecha	Neumonía [10035664]	Neumonía [10035664]	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos [10038738]	2	0
		Neumonía	Neumonía [10035664]	Neumonía [10035664]	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos [10038738]	1	0
		Neumonía basal derecha	Neumonía [10035664]	Neumonía [10035664]	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos [10038738]	1	0
EC01-A02	G1	Infarto mesentérico	Infarto mesentérico (10021761)	Infarto intestinal (10022657)	Trastornos gastrointestinales (10017947)	3	0
		Trombosis arterial postinfusión MID diana	Trombosis arterial (miembros) 10003179	Trombosis en arteria periférica 10072564	Trastornos vasculares (10047065)	3	2
		Enfisema pulmonar centroacinar	Enfisema pulmonar [10014563]	Enfisema [10014561]	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos [10038738]	2	1
		Hemorragia digestiva alta	Hemorragia gastrointestinal alta (10046274)	Hemorragia gastrointestinal alta (10046274)	Trastornos gastrointestinales (10017947)	2	0
EC01-A05	Control	Accidente laboral. Fractura húmero derecho. Traumatismo torácico con derrame pleural	Accidente laboral [10000372]	Accidente laboral [10000372]	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos [10022117]	2	0



		Retirada material osteosíntesis	Retirada de material quirúrgico (10053554)	Retirada dispositivo médico (10052971)	Procedimientos médicos y quirúrgicos (10042613)	1	0
EC01-A07	G1	Infarto parieto-occipital izquierdo	Infarto cerebral isquémico [10060840]	Infarto cerebral isquémico (10060840)	Trastornos vasculares (10047065)	3	0
EC01-A09	G1	Fenómenos de isquemia en dedos y aumento de temperatura en peroneo largo	Isquémia periférica 10023020	Isquémia periférica 10034576	Trastornos vasculares (10047065)	2	2
		Lesiones necróticas en 3,4,5 dedos, base del primer dedo y cabeza del 5º metatarsiano	Necrosis isquémica periférica 10076907	Gangrena seca 10049927	Trastornos vasculares (10047065)	2	3
EC01-A12	G1	Celulitis en antepie derecho (no diana)	Celulitis de pie [10007911]	Celulitis [10007882]	Infecciones e infestaciones (10021881)	2	0
		Gangrena húmeda antepie -sobreinfección e isquemia crítica del MLD (no diana)	Gangrena húmeda [10063586]	Gangrena (10017711)	Trastornos vasculares (10047065)	2	0
EC01-A13	G1	Gangrena húmeda con necrosis seca en MII (diana)	Gangrena húmeda [10063586]	Gangrena (10017711)	Trastornos vasculares (10047065)	2	0
		Necrosis y amputación 1º dedo pie der. (no diana)	Necrosis isquémica [10028863]	Necrosis isquémica (10028862)	Trastornos vasculares (10047065)	2	0
EC01-A16	G1	Edema agudo de pulmón de origen cardíaco	Edema pulmonar agudo 10001029	Edema pulmonar agudo 10001029	Trastornos cardíacos 10007541	3	0



EC01-A17	Control	Rectorragia en paciente anticoagulado	Rectorragia 10063014	Hemorragia rectal 10038063	Trastornos gastrointestinales (10017947)	2	0
		Ingreso reglado para realizar colonoscopia tras polipectomía	Polipectomía intestinal 10052756	Polipectomía intestinal 10052756	Procedimientos médicos y quirúrgicos (10042613)	2	0
EC01-A21	G2	Síndrome coronario agudo sin elevación del ST	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (10071111)	Síndrome coronario agudo (10051592)	Trastornos cardíacos (10007541)	3	0
EC01-A22	Control	Sepsis grave por celulitis en MII debido a Streptococcus Pyogenes	Síndrome del shock tóxico por Strept pyogenes(10042203)	Síndrome del shock tóxico estrept. (10044251)	Infecciones e infestaciones (10021881)	3	0
		Celulitis miembro inferior izquierdo	Celulitis estreptocócica (10042177)	Celulitis estreptocócica (10007922)	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (10040785)	2	0
EC01-A23	G2	Pancreatitis Crónica	Pancreatitis obstructiva (10079822)	Pancreatitis obstructiva (10079822)	Trastornos gastrointestinales (10017947)	3	0
		Distrofia quística duodenal	Quiste intestinal (10062023)	Quiste intestinal (10062023)	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) (10029104)	3	0
		Anastomosis de intestino delgado	Anastomosis del intestino delgado (10041094)	Anastomosis del intestino delgado (10041094)	Procedimientos médicos y quirúrgicos (10042613)	2	0
		Colecistectomía	Extracción de la vesícula biliar (10081796)	Colecistectomía (10008611)	Procedimientos médicos y quirúrgicos (10042613)	2	0



EC01-A25	G2	Eritema en el lugar de la infusión	Eritema en la zona de infusión (10048634)	Eritema en la zona de infusión (10048634)	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (10018065)	1	2
EC01-A26	G2	Insuficiencia cardiaca descompensada	Insuficiencia cardiaca descompensada (10066159)	Insuficiencia cardiaca (10007554)	Trastornos cardiacos (10007541)	3	0
EC01-A28	Control	Rabdomiolisis por obstrucción arterial severa	Obstrucción arterial poplitea (10036167)	Enf. oclusiva arterial periférica (10062585)	Trastornos vasculares (10047065)	1	0
EC01-A29	G2	Infección herida quirúrgica con flemón plantar	Infección postquirúrgica de la herida (10036410)	Complicaciones de proc. terapéuticos de localiz. inespecífica (10029559)	Infecciones e infestaciones (10021881)	1	0
EC01-A30	Control	Accidente vascular cerebral masivo	Accidente cerebrovascular 10008190	Accidente cerebrovascular 10008190	Trastornos del sistema nervioso 10029205	1	0
EC01-A32	Control	Cuadro sincopal por hipoglucemia severa por cambio en el tipo de insulina	Pérdida de conciencia por hipoglucemia 10065981	Pérdida de conciencia por hipoglucemia 10065981	Trastornos endocrinos 10014698	2	0
EC01-A33	Control	Ingreso absceso plantar izquierdo	Absceso en el pie (10016959)	Absceso extremidad (10050473)	Infecciones e infestaciones (10021881)	2	0
		Absceso plantar izquierdo	Absceso en el pie (10016959)	Absceso extremidad (10050473)	Infecciones e infestaciones (10021881)	2	0
EC01-A35	G2	Lesión arterial circunfleja dominante	Enfermedad de las arterias coronarias (10011078)	Enfermedad de las arterias coronarias (10011078)	Trastornos cardiacos (10007541)	2	0



### 3. Amputaciones Mayores.

Únicamente se produjo una amputación mayor a lo largo del ensayo. En la visita 6 se realizó una amputación mayor en el miembro derecho al paciente EC01A02 del grupo experimental con dosis de infusión 0,5x10<sup>6</sup> células /Kg, presentando un grado RB II en la visita basal.

### 4. Exitus.

Se han registrado 2 fallecimientos a lo largo del seguimiento en el ensayo:

**EC01-A02** (grupo tratamiento dosis 0,5x10<sup>6</sup> cel/kg paciente): infarto mesentérico 361 días después de recibir tratamiento con células troncales mesenquimales de tejido adiposo (entre la visita 8 y la 9)

**EC01-A30** (grupo control): accidente cerebrovascular masivo (entre la visita 1 y la 4)

## F. INFORMACIÓN ADICIONAL

### 1. Modificaciones globales sustanciales.

Se realizaron 3 enmiendas al protocolo inicial. La única modificación sustancial tuvo lugar en la segunda enmienda que conllevó una modificación principal en el protocolo de este ensayo clínico consistente en la eliminación de una de las ramas de tratamiento especificadas en dicho protocolo. En concreto se trata de la eliminación de la rama de tratamiento de 2 x 10<sup>6</sup> células / kg paciente, lo que conlleva a su vez, a una disminución del número de pacientes a reclutar pasado de 36 a 30 pacientes evaluables en total.

### 2. Interrupciones globales y reanudaciones

El 20 de abril de 2010 se notificó a la AEMPS y el CEIm la parada temporal del reclutamiento, debido a que los pacientes EC20-A02 y EC20-A09 habían sufrido AAGs tras ser tratados con el MEI.

Esta decisión fue tomada bajo criterio clínico y del promotor, dado que en esos momentos no podía descartarse la relación con el procedimiento de infusión de las CeTMAd. A pesar de no concurrir en ninguna de las circunstancias que motivaban la interrupción del ensayo clínico descritas en el protocolo, primando el principio de prudencia, se tomó la decisión de interrumpir temporalmente el reclutamiento a la espera de modificar en el protocolo del ensayo el procedimiento de infusión con la idea de maximizar la relación beneficio-riesgo para los pacientes (enmienda 1 v. 17 de mayo de 2010). La modificación principal describía

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 37/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



un nuevo procedimiento de infusión especificándose la velocidad (células / minuto) y concentración de infusión (células / ml).

Tras la autorización de las autoridades competentes, se procedió a la reactivación del reclutamiento el 9 de septiembre de 2010.

### 3. Limitaciones.

La mayor limitación encontrada fue la dificultad en validar la técnica de evaluación angiográfica basada en el software MetaMorph® planteada inicialmente como variable principal de eficacia.

A nivel estadístico, la principal limitación de estudio es el reducido tamaño muestral, lo cual reduce el poder estadístico para identificar asociaciones significativas, especialmente cuando se trata de eventos poco frecuentes. Se ha tratado de minimizar este efecto empleando técnicas de análisis apropiadas para tamaños muestrales bajos (e.g Test de Fisher en lugar de Chi-cuadrado), técnicas no paramétricas (e.g. test de Wilcoxon) y el cálculo de los intervalos de confianza mediante técnicas de bootstrapping. El elevado número de datos faltantes y desviaciones al protocolo han sido igualmente una potente limitación del estudio.

### 4. Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada.

El promotor del ensayo clínico objeto del presente informe, la Red Andaluza de diseño y traslación de Terapias Avanzadas (RAdytTA), a través de la Fundación Progreso y Salud, declara que ha monitorizado el 100% de la información incluida en los Cuadernos de Recogida de Datos, cotejando la misma con los documentos fuente correspondientes, y declara que la información presentada es exacta.

Sinopsis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008

Versión 1 de 26 de diciembre de 2022

Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Página 38 de 39

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 38/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Aprobado por:

Rosario Mata Alcázar-Caballero  
Coordinadora médica y de asuntos regulatorios  
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas-Fundación Pública Andaluza  
Progreso y Salud M.P.

Firmado por:

Gonzalo Balbontín Casillas  
DIRECTOR GERENTE  
Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud M.P.



Síntesis Informe clínico CeTMAd-ICPD-2008  
Versión 1 de 26 de diciembre de 2022  
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

Página 39 de 39

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	10/01/2023 09:36:11	PÁGINA 39/39
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	30/12/2022 14:07:09	
VERIFICACIÓN	UUM32Y38B3X6PHRHE5LEZELL5CWLWG	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	