

Informe Clínico Final

Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado, para la evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo en pacientes con Enfermedad Injerto contra Huésped crónica extensa

CMM/EICH/2008

6 de febrero de 2018, versión [0.0]



Fundación Pública Andaluza

Progreso y Salud

Avda. Américo Vespucio 5,
bloque 2, 2º planta.

Sevilla



JUNTA DE ANDALUCÍA

Fundación Progreso y Salud
CONSEJERÍA DE SALUD



1. INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Título

Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado, para la evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo en pacientes con Enfermedad Injerto contra Huésped crónica extensa.

Producto en investigación

Células madre mesenquimales (CMM) alogénicas.

Indicación terapéutica

Enfermedad Injerto contra Huésped crónica extensa

Promotor

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud.

Descripción

Ensayo fase I/II, abierto, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, con dos grupos experimentales (tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de CMM y tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM) de pacientes con Enfermedad Injerto contra Huésped crónica extensa (EICH).

Identificación del protocolo

CMM/EICH/2008

Fase de desarrollo

Fase I/II

Investigadores Principales:

Dr. Manuel Jurado Chacón. Servicio de Hematología, Hospital U. Virgen de las Nieves de Granada

Dr. Ildefonso Espigado Tocino. Servicio de Hematología Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla

Dr. Carlos Solano Vercet. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario de Valencia

Dr. Sebastián Garzón López. Servicio de Hematología Hospital de Jerez. Cádiz

Dra. Ana Isabel Heiniger Mazo. Servicio de Hematología Hospital U. Carlos Haya. Málaga

Dra. Cristina Castilla Llorente. Servicio de Hematología Hospital U. Morales Meseguer. Murcia

Personas de contacto del Promotor

Ana Cardesa Gil, Responsable de Ensayos Clínicos. Iniciativa andaluza en Terapias Avanzadas

ana.cardesa@juntadeandalucia.es

Rosario Mata, Coordinadora Médica y de Asuntos Regulatorios. Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas

rosario.mata.exts@juntadeandalucia.es

Fechas Relevantes

- Fecha aprobación CEIC de referencia: 10-12-2008
- Fecha autorización AEMPS: 09-02-2010
Fecha de inicio del estudio entendida como la fecha de inclusión del primer paciente: 01-06-2010
- Fecha de presentación de enmiendas relevantes del protocolo:

Nº 1: 18-12-2010

Nº 2: 06-04-2010

Nº 3: 25-10-2010

Nº 4: 22-03-2011

Nº 5: 14-10-2011

Nº 6: 31-01-2012

Nº 7: 03-07-2012

A continuación, se resumen brevemente las modificaciones del estudio:

Modificación 1: Ampliación del período de reclutamiento.

El reclutamiento resultó más lento de lo inicialmente estimado, debido a la patología en sí y la dificultad para reclutar a pacientes que cumplan todos los criterios de selección. Inicialmente se estimó un período de inclusión de 12 a 24 meses, pero como no se alcanzó el tamaño muestral deseado, se decide ampliar el período de reclutamiento a 36 meses.

Modificación 2: Eliminación de la rama control.

El ritmo de reclutamiento era muy inferior al esperado, a pesar de haber usado diversas estrategias para activar el mismo. Con el objeto de acelerar la finalización del ensayo clínico y poder analizar el objetivo primario de seguridad y factibilidad de la infusión de células madre mesenquimales (CMM) alogénicas, se decidió eliminar la rama control, puesto que al tratarse de un ensayo fase I-II no es necesaria la existencia de un grupo control.

Modificación 3: Modificación de la selección de donantes.

La dificultad en la disponibilidad de tejido adiposo de donante vivo, unida a la puesta en marcha del Biobanco del Sistema Público Andaluz, llevó a la inclusión como fuente de tejido adiposo a donantes multiorgánicos, a través del consentimiento otorgado por los familiares para el uso de muestras para investigación, extraídas en cualquier caso de forma secundaria a la extracción para trasplante.

Modificación 4: Actualización del diagrama de ensayo.

Para aclarar las instrucciones relativas al estudio biológico, extracción y envío de la muestra, que se ha de realizar al paciente en las visitas basal, semana 7^a, semana 20^a, semana 42^a y semana 56^a, se introdujo el siguiente texto en el apéndice F Seguimiento del estudio:

“Se extraerá una muestra de sangre venosa, de 5cc como mínimo, de forma aséptica por punción venosa en tubo con anticoagulante EDTA (tubo de hemograma) y otra de 5cc en tubo con activador del coágulo para suero (tubo de bioquímica). La muestra de sangre se debe conservar a 4 °C hasta su procesamiento.

*Se enviará la muestra de sangre **el mismo día de la extracción** (antes de las 10h. del día siguiente) al departamento de Hematología del Hospital U. Virgen de las Nieves.”*

Modificación nº 5: Aclaraciones al protocolo y a la HIP, tras la inclusión del Hospital Meseguer al ensayo.

La **modificación nº 6** se refiere a la hoja de información al paciente y consentimiento informado.

- Fecha dictamen favorable CEIC de referencia a las diferentes enmiendas:

Nº 1: 09-02-2010

Nº 2: 08-07-2010

Nº 3: 30-11-2010

Nº 4: 26-04-2011

Nº 5: 22-12-2011

Nº 6: 23-04-2012

Nº 7: 03-10-2012

- Fecha de finalización del periodo de reclutamiento: 24-06-2013
- Fecha de la última visita del último paciente: 10-06-2014
- Fecha de fin del estudio: 10-06-2014
- Fecha de los informes:

-Plan de análisis estadístico: 16-10-2015

-Informe estadístico: 14-08-2017

Cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas (BPCs)

El investigador principal se comprometió a realizar el ensayo de acuerdo con el presente protocolo, a seguir las Buenas Prácticas Clínicas y la última declaración de Helsinki en su ejecución (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008), así como a someterse a los Comités Éticos que evaluarán el estudio, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y, en general, todas las Autoridades Sanitarias competentes.

Confidencialidad

Este informe es propiedad del promotor del estudio, Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud, y por ello no deberá ser ni parcial ni totalmente difundido, compartido, publicado sin el permiso expreso del promotor.

2. RESUMEN DEL ESTUDIO

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
Título del estudio: Ensayo clínico multicéntrico fase I/II aleatorizado y controlado, para la evaluación de seguridad y factibilidad de la terapia con dos dosis distintas de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo en pacientes con Enfermedad Injerto contra Huésped crónica extensa		
Investigadores principales: Dr. Manuel Jurado Chacón. Servicio de Hematología, Hospital U. Virgen de las Nieves de Granada Dr. Ildelfonso Espigado Tocino. Servicio de Hematología Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla Dr. Carlos Solano Vercet. Servicio de Hematología y Oncología Médica Hospital Clínico Universitario de Valencia Dr. Sebastián Garzón López. Servicio de Hematología Hospital de Jerez. Cádiz Dra. Ana Isabel Heiniger Mazo. Servicio de Hematología Hospital U. Carlos Haya. Málaga Dra. Cristina Castilla Llorente. Servicio de Hematología Hospital U. Morales Meseguer. Murcia		
Centros del Estudio: Hospital U. Virgen de las Nieves. Granada Hospital U. Virgen del Rocío. Sevilla Hospital Clínico Universitario. Valencia Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz Hospital U. Carlos Haya. Málaga Hospital U. Morales Meseguer. Murcia		
Publicaciones: Adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as part of therapy for chronic graft-versus-host disease: A phase I/II study. <i>Cytotherapy</i> , 2017; 19: 927–936		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
		Período del estudio (años-meses): 4 años y 9 días Fecha de inclusión del primer paciente: 1 de junio 2010 Fecha última visita último paciente: 10 de junio de 2014.
Objetivos: Primario: Analizar la seguridad y factibilidad de la infusión de dos dosis de células madre mesenquimales (CMM) alogénicas expandidas “in vitro” en el tratamiento de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico que hayan desarrollado una enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica extensa. Secundarios Analizar en cada uno de los grupos resultantes tras la randomización (Grupo A: tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de CMM, Grupo B: tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM). <ul style="list-style-type: none"> - La tasa de respuesta completa y parcial de la EICH crónica. - Porcentaje de pacientes en cada uno de los grupos que pueden llegar a reducir los corticoides a la semana 7, 20 y 42 de iniciado el tratamiento inmunosupresor, así como porcentaje de pacientes que a la semana 56 se les ha suspendido el tratamiento inmunosupresor por completo. - Estudiar la influencia de la infusión de CMM en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad. - Cambios en las poblaciones linfocitarias y nivel de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias en cada uno de los grupos de tratamiento. 		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
Metodología: Se trata de un estudio de fase I/II, abierto, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado. La población de estudio consiste en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICH) El estudio pretende evaluar el efecto inmunomodulador de las células mesenquimales como facilitadoras del injerto. Para ello, los pacientes reclutados se aleatorizaron en dos grupos experimentales: -Tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de células madre mesenquimales (CMM)- Grupo A -Tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM-Grupo B		
Número de Pacientes (planificados y analizados): Planificados: Treinta pacientes, de los cuales 20 se incluyeron en los grupos experimentales, y 10 en el grupo control. Tras enmienda del protocolo con la eliminación del grupo control, el número de pacientes planificados se reduce a 20. El número de pacientes analizados fue de 14 (9 en el grupo A, 5 en el grupo B)		
Diagnóstico y principales criterios de inclusión: La población de estudio son pacientes que desarrollan EICH (enfermedad de injerto contra huésped) crónica extensa según las recomendaciones del “National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic GVHD” realizada por el Subcomité de Inmunoterapia/EICH del GETH. Los pacientes han de cumplir que no han recibido nunca terapia de EICH crónica, y que padecen la EICH de <i>novo</i> (nunca presentaron EICH aguda) o quiescente (tuvieron una EICH aguda que fue resuelta). <ol style="list-style-type: none"> 1. El diagnóstico de EICHc requiere: <ol style="list-style-type: none"> a. El diagnóstico diferencial con la EICH aguda. b. Valoración de síntomas y signos sospechosos de EICHc, con la intención de identificar fundamentalmente aquellos que sean diagnósticos o 		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
<p>característicos. Se exige la presencia de al menos 1 signo clínico diagnóstico (Signos y/o síntomas clínicos que establecen el diagnóstico de EICHc sin necesidad de pruebas complementarias o evidencia de lesión en otro órgano) o de al menos 1 manifestación característica (No se encuentran habitualmente en la EICH aguda pero no son suficientes para establecer el diagnóstico de EICHc de forma inequívoca sin la ayuda de otras pruebas o demostración de lesión en otros órganos) confirmada por la correspondiente biopsia o prueba relevante.</p> <p>c. La exclusión de otros diagnósticos posibles (infecciones, segundas neoplasias).</p> <p>2. <u>Sistema de puntuación de gravedad por órganos y valoración global.</u> A cada órgano o lugar afecto se le asigna un valor de 0 a 3. La combinación de estas puntuaciones por órganos resulta en una valoración global de la gravedad de la EICHc en leve, moderada o grave. El tratamiento sistémico está indicado en los pacientes que reúnen los criterios de EICHc moderada o grave.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes de entre 18 y 65 años que desarrollen EICH crónica extensa y que cumplan los siguientes criterios:</p> <p>a) No han recibido nunca terapia de EICH crónica. b) Padecen una EICH crónica extensa <i>de novo</i> (nunca presentaron EICH aguda) o quiescente (tuvieron una EICH aguda que fue resuelta).</p> <p>Producto en estudio, dosis y modo de administración, número de lote: <u>El medicamento en investigación (células madre mesenquimales) se administra a dosis única de 1 ó 3 millones de células troncales mesenquimales de tejido adiposo (CMMTAd) por kilogramo de peso corporal, según la aleatorización de los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento.</u> La <u>administración</u> del medicamento se realiza por infusión directa intravenosa periférica o central, sin requerir filtros especiales ni medicación profiláctica para</p>		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
<p>evitar reacciones. La velocidad de infusión de este medicamento es de 2 mililitros/minuto en todos los casos.</p> <p>Una vez finalizado el procedimiento se conecta un suero salino o glucosalino para limpiar la vía.</p> <p>La administración de las células madre se produjo entre los días 1-14 tras administrar el tratamiento inmunosupresor (ciclosporina+corticoides). Este tratamiento es llamado tratamiento convencional.</p> <p><u>Números de lote de las células madre mesenquimales en los hospitales donde se reclutaron pacientes:</u></p> <p>H. Carlos Haya: 1305 sublote DO 2</p> <p>H. Universitario Virgen de las Nieves: 1003, 1101, 1103, 1105, 1204, 1203, 1310 sublote DO 1</p> <p>Clínico Valencia: 1102 sublote D01, 1005 sublote D02, 1003 sublote D03, 1003 sublote D02</p> <p>H. Jérez: 1203 sublote D03</p> <p>H. Virgen del Rocío: se reclutó un único paciente que finalmente no participó en el ensayo porque no tenía disponibilidad de vía central, por tanto, no recibió la infusión de las CMM.</p> <p>En el hospital Meseguer no se reclutaron pacientes. (ver apéndice 16.1.6 para más información).</p>		
Duración del tratamiento: Desde la infusión de las CMM al paciente hasta el fin del seguimiento transcurren 36 meses.		
Terapia de referencia: dosis, modo de administración, número de lote Tratamiento inmunosupresor: ciclosporina+corticoides <u>Corticoides tópicos</u> Prednisona: En los días pares y hasta la semana 7 se empieza administrando una dosis de 1 mg/Kg. Posteriormente se disminuye la dosis (0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1 mg/kg) entre las semanas 20 y 46. A partir de la semana 47, no se administra.		

<p>Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud</p>	<p>Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier:</p> <p>Volumen:</p> <p>Página:</p>	<p>(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)</p>
<p>Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.</p>		
<p>Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)</p>		
<p>En los días impares, se administra 1 mg/kg las dos primeras semanas, en las semanas 3, 4,5 y 6 mg/kg se administra 0.5, 0.25, 0.12 y 0.06 mg/kg, respectivamente. A partir de la semana 7, no se administra. La administración de prednisona es oral. <u>Ciclosporina:</u> emulsión oftálmica 0.05% (Restasis® 0.05% unidosis): una gota en ambos ojos 4-5 veces al día. La dosis es 3 mg/kg/bid, diariamente.</p> <p>Número de lote:</p>		
<p>Criterios de evaluación:</p> <p>Variables de Seguridad: Se estudiaron las siguientes variables de seguridad, relacionadas con el objetivo primario del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Número de acontecimientos adversos (AA) en cada grupo de tratamiento. -Número de acontecimientos adversos graves (AAG) en cada grupo de tratamiento. -Número de reacciones adversas graves (RAGIs) en cada grupo de tratamiento. <p>Variables de Eficacia: Se estudiaron las siguientes variables de eficacia, relacionadas con los objetivos secundarios del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tasa de respuesta: completa y parcial - Reducción de corticoides (sí/no) - Supervivencia global - Supervivencia libre de enfermedad - Cambios en las poblaciones linfocitarias y - Cambios en el nivel de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias. - Porcentaje de pacientes que finalizan el estudio. 		
<p>Métodos Estadísticos:</p>		

<p>Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud</p>	<p>Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier:</p> <p>Volumen:</p> <p>Página:</p>	<p>(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)</p>
<p>Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.</p>		
<p>Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)</p>		
<p>Se realizó principalmente un análisis de tipo descriptivo, calculando medias, desviaciones, máximos y mínimos para las variables de tipo numérico. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias y porcentajes. Para la supervivencia se utilizó la mediana como medida de tendencia central.</p> <p>Se estimó la curva de supervivencia de los pacientes durante el tiempo de seguimiento del proyecto a través del método de Kaplan-Meier.</p> <p>Para estudiar los cambios en las poblaciones linfocitarias y los niveles de citocinas se usó el test no paramétrico de Friedman. El test de Wilcoxon se aplicó para comparar cada semana con respecto a la línea basal como un análisis <i>post hoc</i> de comparaciones múltiples.</p> <p>Se usó SPSS (V.21.0, IBM) para los análisis estadísticos. Los resultados se consideraron significativos para un valor de $p < 0.05$.</p>		
<p>RESUMEN-CONCLUSIONES</p> <p>Se seleccionaron 19 pacientes potenciales para participar en el estudio, de los cuales se aleatorizaron 17. Los dos pacientes no aleatorizados fueron fallos de selección ya que uno de ellos no desarrolló EICH crónica, y el otro paciente no firmó el consentimiento informado.</p> <p>De los pacientes aleatorizados, 2 se incluyeron en grupo control, 9 en el grupo A (tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de CMM) y 6 en el grupo B (tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM).</p> <p>Por la definición de la población para el análisis de eficacia y de seguridad (ver Apéndice EICH 16.1.9 stat methods) se excluyen de dicho análisis los siguientes pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con código EC04C01: aleatorizado al grupo control, enmienda del protocolo. - Paciente con código EC04H05: aleatorizado al grupo control, enmienda del protocolo. 		

<p>Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud</p>	<p>Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier:</p> <p>Volumen:</p> <p>Página:</p>	<p>(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)</p>
<p>Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.</p>		
<p>Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)</p>		
<p>- Paciente con código EC04D01: este paciente asignado inicialmente al grupo B no tenía disponibilidad ni posibilidad de vía central, por tanto, no pudo ser infundido.</p> <p>Por tanto, la población de pacientes para el análisis de eficacia y de seguridad consta de:</p> <p>Grupo A: 9 pacientes Grupo B: 5 pacientes</p> <p>RESULTADOS RELACIONADOS CON LA VARIABLE PRINCIPAL DE SEGURIDAD:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Todos los pacientes, excepto tres, toleraron bien la administración de CMM durante el ensayo clínico. Hubo 129 acontecimientos adversos (grupo A=72, grupo B=57). No se observó relación entre la intensidad de los acontecimientos adversos (leve, moderado, grave) y los grupos de tratamiento, ni entre la relación del acontecimiento adverso y los grupos de tratamiento. ✓ Sólo 10 de los 129 acontecimientos adversos fueron considerados graves (grupo A=3, grupo B=7). La probabilidad de experimentar un AAG no difiere entre ambos grupos de tratamiento. ✓ Hubo 3 pacientes que sufrieron acontecimientos adversos relacionados con el procedimiento de la infusión intravenosa de las CMM, no con la medicación: un paciente en el grupo A tuvo prurito en la cara, tronco y piernas; en el grupo B un paciente desarrolló presión arterial alta y otro mostró flebitis y trombosis venosa en miembro superior, pero con síntomas en ambos brazos. Hay que resaltar que sólo el paciente con flebitis y trombosis venosa fue registrado como acontecimiento adverso grave. Todos los pacientes se recuperaron de estas complicaciones sin secuelas. 		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
<p>✓ El acontecimiento adverso más frecuente registrado en los pacientes del estudio fueron los episodios infecciosos. Hubo 26 episodios infecciosos (grupo A=15, grupo B=11). De éstos, 3 episodios (uno en el grupo A y 2 en el grupo B) fueron identificados como graves, pero no hubo mortalidad atribuida a estos casos. No se observó relación entre la intensidad de los acontecimientos adversos y los grupos de tratamiento, ni entre la relación del acontecimiento adverso y los grupos de tratamiento. La mayoría de las infecciones tuvo un origen vírico. No se observaron infecciones fúngicas.</p> <p>✓ No hubo reacciones adversas inesperadas (RAGIS) ocurridas durante el ensayo clínico.</p>		
<p>RESULTADOS RELACIONADOS CON LAS VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA:</p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de respuesta completa y parcial de la EICH crónica: 		
<p>Se estudió la mejoría de la EICH a través de diferentes variables, como estado de la piel (medida a través de la superficie corporal), ojos, boca, pulmón, hígado, hemograma o estado general.</p>		
<p>Se observó reducción en la afectación de la piel a lo largo de las semanas del estudio en ambos grupos de tratamiento, así como una disminución de la sintomatología de la boca asociado al EICH. Además, a fin del estudio ningún paciente tenía eritemas ni sintomatología de esclerosis.</p>		
<p>El tratamiento afectó a los parámetros sanguíneos de leucocitos y eosinófilos. El valor medio de leucocitos aumentó de forma significativa hasta la semana 42 y disminuyó a fin de tratamiento en el grupo A, mientras que en el grupo B esta diferencia no sólo fue significativa en la semana 56. Respecto a los niveles medios de eosinófilos aumentaron significativamente a fin de tratamiento en ambos grupos, y de manera más específica en el grupo A.</p>		

<p>Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud</p>	<p>Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier:</p> <p>Volumen:</p> <p>Página:</p>	<p>(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)</p>
<p>Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.</p>		
<p>Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)</p>		
<p>El tratamiento con CMM también afectó a los parámetros hepáticos de bilirrubina, ALAT/GPT y fosfatasa alcalina, encontrándose un efecto global tanto para el grupo total como para el grupo A. Los niveles medios de bilirrubina aumentaron desde la semana 7 a la 56 en ambos grupos de tratamiento y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Estas diferencias sólo fueron significativas en el grupo total. Los niveles medios de GPT disminuyeron a lo largo del tratamiento, en ambos grupos y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Hubo un efecto global tanto para el grupo total como para el grupo A. Estas diferencias no resultaron significativas salvo en el grupo total en la semana 56. Los niveles medios de fosfatasa alcalina disminuyeron a lo largo del tratamiento, en ambos grupos y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Se encuentra un efecto global tanto en el grupo total como en el grupo A. A nivel total de pacientes, se observó que los valores de fosfatasa alcalina son diferentes con respecto a la visita pretratamiento en las semanas 7 y 20.</p> <p>Cuando se estudió el pulmón, se encontró que el FEV los pacientes no tienen resultados anómalos a partir de la semana 20. En el grupo B, ningún paciente presenta resultados anómalos desde la visita de pretratamiento y este resultado se mantiene hasta la semana 42.</p> <p>El tratamiento afectó al estado general, analizado mediante la escala ECOG, en la semana 42, y por la escala de Karnosky a partir de la semana 20 cuando se analiza el grupo total.</p> <p>Por su parte, no se encontraron cambios significativos en los ojos a lo largo del tratamiento, ni en la prueba DLCO pulmonar, ni en las pruebas de funcionalismo test de la marcha ni fuerza de agarre.</p> <p>De los 10 pacientes que finalizaron el estudio (6 en el grupo A y 4 en el grupo B), y siguieron el protocolo, es decir la PP, los datos de remisión parcial/completa por grupo de tratamiento son los siguientes:</p> <p><u>Semana 20:</u></p>		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
<p>Remisión parcial: 4 pacientes grupo A, 1 paciente grupo B. Remisión completa: 2 pacientes grupo A, 3 pacientes grupo B</p> <p><u>Semana 42:</u> Remisión parcial: 2 pacientes grupo A, 2 pacientes grupo B. Remisión completa: 4 pacientes grupo A, 2 pacientes grupo B</p> <p><u>Semana 56:</u> Remisión parcial: 1 pacientes grupo A, 1 paciente grupo B. Remisión completa: 5 pacientes grupo A, 3 pacientes grupo B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Influencia de la infusión de CMM en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia global a la finalización del estudio <p>Cinco de los 14 pacientes analizados por ITT abandonaron el ensayo clínico. En un caso, fue por decisión del paciente, otro porque no hay disponibilidad ni posibilidad de vía central y los otros 3 (todos del grupo A) fue por la progresión de la enfermedad.</p> <p>La media de supervivencia fue de alrededor de 39 semanas de promedio hasta la finalización del estudio en el Grupo A y 50 semanas en el Grupo B. Esta diferencia no es significativa.</p> <p>Once de los 14 pacientes estaban vivos al finalizar el estudio; la supervivencia global fue de 71.4% (grupo A 66,7% grupo B 80%; no hay diferencias significativas), con una mediana de supervivencia de 45,3 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de enfermedad <p>En la semana 20 cinco pacientes tuvieron una tasa de respuesta completa global, en la semana 42 dos pacientes y en la semana 56, un paciente.</p>		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
<p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de trasplante TPH, en la supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de diagnóstico ni en la supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de diagnóstico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de corticoides en los pacientes a lo largo del estudio <p>Hay una reducción significativa del uso de corticoides según va pasando el tiempo de tratamiento en el grupo total (A+B). Estas diferencias no aparecen en el grupo A y el grupo B cuando se analizan por separado debido posiblemente a cuestiones de tamaño muestral y al uso de una técnica no paramétrica. Para los días pares, todos los pacientes que no son valores perdidos reducen su nivel de corticoides a 0 en la semana 42, manteniéndose ese resultado en la semana 56. Para los días impares, todos los pacientes que no son valores perdidos reducen su nivel de corticoides a 0 desde la semana 7, salvo un paciente del grupo B, cuya reducción se reduce a 0 desde la semana 20, manteniéndose esos resultados hasta la semana 56. Aunando los resultados de los días pares y los días impares, se concluye que a la semana 56, todos los pacientes que se mantienen en el ensayo clínico consiguen reducir la dosis de corticoides según lo establecido en el protocolo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en las poblaciones linfocitarias <p>Se produjo un aumento significativo en los niveles medios de CD4 en la semana 42 en comparación con la basal cuando se considera a ambos grupos de tratamiento.</p> <p>Los niveles de CD19 aumentan en la semana 7 con respecto a la basal y luego bajan hasta el fin del tratamiento.</p> <p>El análisis de ambos grupos reveló que hay significación de los resultados a nivel global y cuando se comparan las semanas 7 y 20 con la basal.</p> <p>En las células NK se observó una disminución significativa cuando se analizan los grupos A y B conjuntamente al comparar las semanas 7 y 42 con la basal.</p>		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.	Volumen:	
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)	Página:	
<ul style="list-style-type: none"> Nivel de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias en cada uno de los grupos de tratamiento: No hay cambios en el total de grupos (A+B), excepto para TNF-α, que fue más alta en la semana 20 en comparación al nivel basal. Porcentaje de pacientes que finalizan el estudio Un 66,6% de los pacientes finalizaron el estudio (10 pacientes de los 15 que lo empezaron, es decir, de la población por protocolo). <p>CONCLUSIONES:</p> <p>El objetivo principal del estudio fue analizar la seguridad y factibilidad de la infusión de células madre mesenquimales (CMM) alogénicas expandidas “<i>in vitro</i>” en el tratamiento de pacientes sometidos a alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) que han desarrollado una enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica extensa, asociada al tratamiento médico estándar. Se planteó analizar este objetivo mediante la infusión de células madre a pacientes aleatorizados a dos grupos. Inicialmente, según el protocolo, se planificó incluir 20 pacientes, se evaluaron 19 para su selección y finalmente se aleatorizaron 17. Los pacientes se aleatorizaron 2 al grupo control (n=2), 9 al grupo A (tratamiento convencional + 1×10^6/Kg de CMM) y 6 al grupo B (tratamiento convencional + 3×10^6/Kg de CMM).</p> <p>Posteriormente, el grupo control se eliminó del estudio ya que el ritmo de reclutamiento fue muy inferior al esperado, y con el objeto de acelerar la finalización del ensayo clínico y poder analizar el objetivo primario de seguridad y factibilidad de la infusión de CMM alogénicas. Se consideró que al tratarse de un ensayo fase I-II no es necesaria la existencia de un grupo control, puesto que el objetivo primario es la evaluación de la seguridad.</p>		

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.	Volumen:	
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)	Página:	

La evaluación de los diferentes objetivos se realizó a las 7, 42 y 56 semanas.

El **objetivo principal de seguridad** del estudio se sustentó tras la observación de una baja incidencia de acontecimientos adversos en los pacientes tras la infusión de CMM. Se registraron 10 acontecimientos adversos graves (3 en el grupo A y 7 en el grupo B) y todos los pacientes se recuperaron de estas complicaciones sin secuelas. La probabilidad de experimentar un AAG no difirió entre ambos grupos de tratamiento. Hubo 3 pacientes que sufrieron acontecimientos adversos relacionados con el procedimiento de la infusión intravenosa de las CMM, no con la medicación. De éstos, sólo un paciente con flebitis y trombosis venosa fue registrado como acontecimiento adverso grave.

El acontecimiento adverso más frecuente registrado en los pacientes del estudio fueron los episodios infecciosos. Hubo 26 episodios infecciosos (grupo A=15, grupo B=11). De éstos, 3 episodios (uno en el grupo A y 2 en el grupo B) fueron identificados como graves, pero no hubo mortalidad atribuida a estos casos. La mayoría de las infecciones tuvo un origen vírico. No hubo reacciones adversas inesperadas (RAGIS) ocurridas durante el ensayo clínico.

Respecto a los **objetivos secundarios** del estudio, se observó mejoría de la EICH a nivel de la afectación de diferentes órganos, del hemograma y de la evaluación del estado general. Un alto número de pacientes mostraron una respuesta completa de la enfermedad

Diez pacientes (6 en el grupo A y 4 en el grupo B) de los 17 aleatorizados finalizaron el estudio. Se observó la remisión completa de la EICH a lo largo del tratamiento en 5 pacientes del grupo A y en 3 del grupo B.

Además, en la semana 56 (la última del estudio) todos los pacientes redujeron la dosis de corticoides

Se observaron cambios en las poblaciones linfocitarias (CD4, CD19 y NK) considerando a ambos grupos de tratamiento a lo largo del tratamiento, lo que es indicativo de una mejoría en la evolución de la EICH. Las células NK muestran

Nombre del Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud	Tabla de Estudio Individual Referido a las Partes del Dossier: Volumen: Página:	(Sólo para uso de la Autoridad Nacional)
Nombre del Producto Terminado: Suspensión para infusión intravenosa de células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo.		
Nombre de la sustancia activa: Células madre mesenquimales procedentes de tejido adiposo (terapia celular)		
<p>una disminución como consecuencia de la infusión de las CMM aunque al final del tratamiento aumentan, lo que indica una evolución de la enfermedad. En particular, el grupo B, que recibió una mayor cantidad de CMM, muestra una mejor recuperación de células CD19 y NK, aunque el bajo número de pacientes en cada grupo de tratamiento implica una precaución a la hora de interpretar los resultados. Respecto a las citocinas inflamatorias y antiinflamatorias, no hubo cambios en el total de grupos (A+B), excepto para TNF-α, que fue más alta en la semana 20 en comparación al nivel basal. No hay una explicación clara sobre los resultados inesperados de los niveles de citocinas. Como resultado del tratamiento, las citocinas proinflamatorias deberían haber sido más bajas según la literatura, algo que no ocurre en este grupo de pacientes.</p> <p>En conclusión, la infusión de células madre mesenquimales es un tratamiento seguro para la enfermedad injerto contra huésped crónica.</p>		
Fecha del informe: 6/2/2018		

3. TABLA DE CONTENIDOS DEL INFORME

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	- 1 -
2. RESUMEN DEL ESTUDIO	- 5 -
3. TABLA DE CONTENIDOS DEL INFORME	- 20 -
4. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES	- 25 -
5. ASPECTOS ÉTICOS DEL ENSAYO	- 26 -
5.1 COMITÉ ÉTICO	- 26 -
5.2 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO	- 26 -
5.3 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	- 26 -
6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO-	28
-	
7. INTRODUCCIÓN	- 28 -
8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	- 32 -
9. PLAN DE INVESTIGACIÓN	- 34 -
9.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN	- 34 -
9.2 DISCUSIÓN DEL DISEÑO DEL ESTUDIO, INCLUYENDO LA ELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL	- 38 -
9.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	- 39 -
9.3.1 Criterios de inclusión	- 39 -
9.3.2 Criterios de exclusión	- 39 -
9.3.3 Criterios de retirada de los pacientes incluidos en el estudio	- 40 -
9.4 TRATAMIENTOS	- 40 -
9.4.1 Tratamientos administrados	- 40 -
9.4.2 Identificación de los productos en investigación	- 41 -
9.4.3 Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento	- 41 -
9.4.4 Selección de las dosis del estudio	- 43 -
9.4.5 Selección y pauta de las dosis para cada paciente	- 43 -
9.4.6 Enmascaramiento	- 43 -
9.4.7 Terapia previa y concomitante	- 43 -
9.4.8 Cumplimiento del tratamiento	- 43 -
9.5 VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD	- 44 -
9.5.1 Medidas de eficacia y seguridad y diagrama de flujo	- 44 -
9.5.2 Idoneidad de las medidas	- 44 -

9.5.3 Variables de eficacia primaria.....	- 45 -
9.5.4 Medidas de concentración del fármaco.....	- 45 -
9.6 GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS DATOS	- 46 -
9.7 MÉTODOS ESTADÍSTICOS PLANIFICADOS EN EL PROTOCOLO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	- 46 -
9.7.1 Plan de análisis estadístico y analítico	- 46 -
9.7.2 Determinación del tamaño muestral.....	- 47 -
9.8 CAMBIOS EN LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO O LOS ANÁLISIS PLANIFICADOS	- 47 -
10. PACIENTES DEL ESTUDIO	- 49 -
10.1 DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES	- 49 -
10.2 DESVIACIONES DEL PROTOCOLO	- 52 -
11. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	- 55 -
11.1 GRUPOS DE PACIENTES ANALIZADOS	- 55 -
11.2 DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES	- 56 -
11.3 MEDIDAS DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	- 59 -
11.4 RESULTADOS DE EFICACIA Y TABULACIONES DE DATOS DE PACIENTES DE MANERA INDIVIDUAL.....	- 60 -
11.4.1 Análisis de eficacia.....	- 60 -
11.4.2 Análisis estadístico.....	- 86 -
11.4.3 Tabulación de datos de respuestas individuales	- 88 -
11.4.4 Dosis de fármaco, concentración de fármaco y relaciones con la respuesta.....	- 89 -
11.4.5 Interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad.....	- 89 -
11.4.6 Gráficas por paciente.....	- 89 -
11.4.7 Conclusiones de eficacia	- 89 -
12. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	- 91 -
12.1 GRADO DE EXPOSICIÓN.....	- 92 -
12.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	- 92 -
12.2.1 Breve resumen de acontecimientos adversos	- 92 -
12.2.2 Manifestación de acontecimientos adversos	- 92 -
12.2.3 Análisis de acontecimientos adversos	- 96 -
12.2.4 Listado de acontecimientos adversos por paciente	- 108 -
12.3 MUERTES, OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES Y OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS	- 108 -
12.3.1 Listado de las muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos	- 108 -

12.3.2 Narrativa de las muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos	- 109 -
12.3.3 Análisis y discusión de las muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos	- 109 -
12.4 EVALUACIÓN CLÍNICA DE LABORATORIO	- 109 -
12.5 SIGNOS VITALES, HALLAZGOS FÍSICOS Y OTRAS OBSERVACIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD	- 115 -
12.6 CONCLUSIONES DE SEGURIDAD	- 116 -
13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES	- 118 -
14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERENCIADOS, PERO NO INCLUIDOS EN EL TEXTO	- 120 -
14.1 DATOS DEMOGRÁFICOS	- 120 -
14.2 DATOS DE EFICACIA	- 120 -
14.3 DATOS DE SEGURIDAD	- 120 -
14.3.1 Gráficas de los acontecimientos adversos	- 120 -
14.3.2 Listados de las muertes y otros acontecimientos adversos graves o significativos	- 120 -
14.3.3 Narrativa de las muertes y otros acontecimientos adversos graves o significativos	- 120 -
14.3.4 Listado de los valores anómalos de laboratorio (por cada paciente)..	- 120 -
15. LISTA DE REFERENCIAS	- 121 -
16. APÉNDICES	- 123 -

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Funciones delegadas a SERMES CRO	- 28 -
Tabla 2 Cronología del tratamiento y la infusión de CMM a los pacientes	- 35 -
Tabla 3. Desglose de las visitas del ensayo	- 36 -
Tabla 4. Pacientes aleatorizados en el ensayo clínico	- 42 -
Tabla 5. Variables de eficacia analizadas en el ensayo clínico	- 44 -
Tabla 6. Pacientes discontinuados agrupados por tratamientos y razones	- 51 -
Tabla 7 Listado de las desviaciones del protocolo	- 52 -
Tabla 8. Listado de pacientes no incluidos en el análisis de eficacia y seguridad y causas	- 55 -
Tabla 9. Estadísticos descriptivos basales: sexo.	- 56 -
Tabla 10. Estadísticos descriptivos basales: edad.	- 56 -
Tabla 11. Estadísticos descriptivos basales: peso (en Kg).	- 56 -
Tabla 12. Estadísticos descriptivos basales: temperatura (en °C).	- 57 -
Tabla 13. Estadísticos descriptivos basales: PAS (en mmHg).	- 57 -
Tabla 14. Estadísticos descriptivos basales: PAD (en mmHg).	- 57 -
Tabla 15. Fecha diagnóstica EICH (en días)	- 57 -
Tabla 16. Valoración global de la EICH	- 58 -
Tabla 17. Fecha trasplante TPH (en meses)	- 58 -
Tabla 18. Valores basales de diferentes variables cuantitativas	- 58 -
Tabla 19. Valores basales de diferentes variables cualitativas	- 59 -
Tabla 20. Estado general ECOG	- 59 -
Tabla 21. Pacientes incluidos en el análisis de eficacia	- 60 -
Tabla 22. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cuantitativas) .-	61 -
Tabla 23. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cualitativas) ...-	63 -
Tabla 24. Tasa de remisión por paciente	- 65 -
Tabla 25. Reducción de corticoides: días pares	- 66 -
Tabla 26. Análisis inferencial para la reducción de corticoides (días pares)	- 67 -
Tabla 27. Reducción de corticoides: días impares	- 67 -
Tabla 28. Estadísticos descriptivos para las poblaciones linfocitarias	- 69 -
Tabla 29. Análisis inferencial para las poblaciones linfocitarias en función de la visita (p-values)	- 70 -
Tabla 30. Poblaciones linfocitarias: Comparación entre grupos (p-values)	- 71 -
Tabla 31. Estadísticos descriptivos para los niveles de citocinas inflamatorias	- 71 -
Tabla 32. Estadísticos descriptivos para los niveles de citocinas inflamatorias	- 71 -
Tabla 33. Análisis inferencial para las citocinas inflamatorias en función de la visita (p-values)	- 72 -
Tabla 34. Análisis inferencial para las citocinas antiinflamatorias en función de la visita (p-values)	- 72 -
Tabla 35. Nivel de citocinas inflamatorias: comparación entre grupos (p-values) .-	73 -
Tabla 36. Nivel de citocinas inflamatorias: Comparación entre grupos (p-values) -	73 -
Tabla 37. Media del tiempo de supervivencia (en semanas)	- 74 -
Tabla 38. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia	- 75 -
Tabla 39. Media de supervivencia en función del grupo de aleatorización (en semanas)	- 75 -

Tabla 40. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de trasplante (en meses)	- 77 -
Tabla 41. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia	- 78 -
Tabla 42 Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de trasplante (en meses) por grupos de aleatorización.....	- 79 -
Tabla 43. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de trasplante (en meses)	- 81 -
Tabla 44. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia	- 81 -
Tabla 45. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de diagnóstico de la EICH (en meses) por grupos de aleatorización	- 82 -
Tabla 46. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de infusión de CMM (en semanas)	- 84 -
Tabla 47. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia	- 85 -
Tabla 48. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de infusión de CMM (en semanas) por grupo de aleatorización	- 85 -
Tabla 49. Número de pacientes reclutados por centro	- 88 -
Tabla 50. Pacientes incluidos en el análisis de seguridad	- 92 -
Tabla 51. Listado de acontecimientos adversos más frecuentes	- 93 -
Tabla 52. Número de infecciones por paciente	- 94 -
Tabla 53. Tipo de infecciones	- 95 -
Tabla 54. Número de infecciones y gravedad	- 96 -
Tabla 55. Acontecimientos adversos y relación con la intensidad.....	- 97 -
Tabla 56. Acontecimientos adversos y relación con el tratamiento	- 97 -
Tabla 57. Infecciones y relación con la intensidad	- 97 -
Tabla 58. Infecciones y relación con el tratamiento.....	- 97 -
Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas	- 98 -
Tabla 60. Acontecimientos graves en el grupo A	- 106 -
Tabla 61. Acontecimientos graves en el grupo B.....	- 107 -
Tabla 62. Acontecimientos adversos graves y relación con la intensidad	- 108 -
Tabla 63. Acontecimientos adversos graves y relación con el tratamiento	- 108 -
Tabla 64. Acontecimientos adversos graves en el grupo control	- 109 -
Tabla 65. Valores de laboratorio	- 110 -
Tabla 66: Alteraciones relacionadas con el hemograma y la bioquímica	- 115 -
Tabla 67 Volumen y tiempo de infusión de las células madre mesenquimales	- 115 -
Tabla 68. Listado de los apéndices disponibles en el informe final.....	- 123 -

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Diseño del ensayo	- 36 -
Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes	- 50 -
Figura 3. Reducción de corticoides (días pares)	- 67 -
Figura 4. Reducción de corticoides (días impares)	- 68 -
Figura 5. Modelo de supervivencia	- 75 -
Figura 6. Función de supervivencia por grupos de aleatorización	- 76 -
Figura 7. Función 1-supervivencia desde la fecha de trasplante TPH	- 78 -
Figura 8. Función de 1-supervivencia por grupos de aleatorización.....	- 80 -
Figura 9. Función de 1-supervivencia desde la fecha de diagnóstico de la EICH..	- 81 -
Figura 10. Función de 1-supervivencia por grupos de aleatorización.....	- 83 -

Figura 11. Función de 1-supervivencia desde la fecha de infusión de CMM..... - 84 -
 Figura 12. Función de 1-supervivencia por grupos de aleatorización..... - 85 -

4. LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CI	Consentimiento Informado
CRA	Investigador clínico asociado, monitor de ensayos clínicos (<i>Clinical Research Associate</i>)
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CRO	Organización de Investigación por Contrato (<i>Contract Research Organization</i>)
CMMTAd	Células madre mesenquimales de tejido adiposo
CMV	Citomegalovirus
DE	Desviación Estándar
EC	Estudio o Ensayo Clínico
ECG	Electroencefalograma
EICH	Enfermedad Injerto Contra Huésped
HIP	Hoja de Información al Paciente
HTA	Hipertensión arterial
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
IMC	Índice de Masa Corporal
IP	Investigador Principal
ITT	Población por intención de tratar
IV	Infusión intravenosa
M	Media
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
PAE	Plan de Análisis Estadístico
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
PNT	Procedimiento Normalizado de Trabajo
RAGI	Reacción Adversa grave e Inesperada
RD	Real Decreto
Rx	Radiografía
TAC	Tomografía axial computerizada

TPH	Trasplante de precursores hematopoyéticos
U	Unidades
UE	Unión Europea
VEB	Virus de Epstein-Barr
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
WMA	Asociación médica mundial (<i>The World Medical Association</i>)

5. ASPECTOS ÉTICOS DEL ENSAYO

5.1 COMITÉ ÉTICO

El CEIC de referencia fue el CEIC Autonómico de Andalucía. Los CEIC del Hospital Clínico Universitario de Valencia y del Hospital Morales Meseguer de Murcia revisaron y aprobaron el protocolo y el consentimiento informado antes de proceder a la inclusión de sujetos. Antes de realizar cualquiera de los procedimientos especificados en el protocolo, los sujetos participantes firmaron y fecharon el documento de consentimiento informado aprobado por el CEIC.

5.2 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones para Ensayos Clínicos y evaluación de producto en fase de investigación que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en las sucesivas asambleas mundiales (WMA, 2004), y la Legislación Española en materia de Ensayos Clínicos que aplicaba en el momento de la realización del estudio (RD 223/2004). Se siguieron las normas ICH-GCP (CPMP/ICH/135/95).

El producto en investigación se ajusta a la definición de “Medicamento de Terapia Celular” según lo descrito en la Orden SCO/3461/2003 de 26 de noviembre.

5.3 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento del sujeto participante en el ensayo se obtuvo por escrito. Todos los sujetos firmaron y fecharon el consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio, es decir, antes de emprender cualquier procedimiento del estudio. El investigador explicó a cada paciente la naturaleza del estudio, su propósito, los procedimientos implicados, la duración prevista, los riesgos y los beneficios posibles implicados y cualquier malestar que pudiera producirse y entregó al sujeto una copia de la hoja de información al paciente y consentimiento firmado. El investigador informó de que la participación del sujeto en el estudio era voluntaria y que tenía derecho a retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que su retirada derivara en responsabilidad ni perjuicio alguno, afectara a su tratamiento médico posterior o a la relación con el médico que le está tratando. Se dio tiempo

suficiente para considerar el estudio antes de decidir si el sujeto va a participar en el ensayo o de retirarse en cualquier momento.

Dado que se introdujeron 7 enmiendas al protocolo inicial que afectaron directamente a la participación del sujeto en el estudio, la hoja de información y el formulario de consentimiento informado se actualizaron para incorporar las modificaciones y el sujeto firmó los formularios enmendados para indicar que mantiene su consentimiento a participar en el estudio.

El investigador fue el encargado de facilitar a cada sujeto o su representante legal una hoja de información al paciente y un formulario de consentimiento informado, que fueron los aprobados por el CEIC correspondiente.

El sujeto expresó su consentimiento por escrito. El sujeto cumplimentó el formulario de consentimiento informado. Una vez firmado y fechado por el sujeto participante (o su representante) y por el investigador, se le entregó una copia. El original de dicho documento se guarda en el centro junto al resto de la documentación del estudio.

En el apéndice 16.1.3 se incluye un modelo de la hoja de información al paciente y de consentimiento informado.

6. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

Tabla 1. Funciones delegadas a SERMES CRO

1.ASPECTOS REGULADORES
Notificaciones a CEIC/Investigadores/AEMPS
2.MONITORIZACIÓN- CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO
CEIC: Preparación, presentación y seguimiento hasta la aprobación (80% de los centros)
Preparación archivo maestro del estudio
Preparación archivo del investigador
Monitorización visita de inicio
Monitorización visitas intermedias
Monitorización visita de cierre
Informe anual a las CCAAs, CEICs y AEMPS
3.DATA MANAGEMENT Y BIOESTADISTICA
Gestión de inconsistencias (queries)
Análisis estadístico
Informe clínico-estadístico final

Los detalles de las diferentes personas y entidades en relación con el ensayo clínico se presentan en el apéndice 16.1.4.

7. INTRODUCCIÓN

El trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) alogénicos como procedimiento curativo para el control de determinadas hemopatías, está asociado a una elevada toxicidad como consecuencia del desarrollo de la Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) aguda y crónica. En los últimos años, diferentes factores han contribuido a mejorar la supervivencia a los 100 días de los pacientes trasplantados con el resultado de que un alto porcentaje de estos, en torno a un 60%, son susceptibles de desarrollar una EICH crónica, complicación que aparece como consecuencia de una estimulación de los linfocitos T del donante que no reconocen determinados antígenos menores HLA del receptor. Entre las razones que determinan que un buen número de pacientes no fallezcan en los primeros 100 días se encuentra: el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida que permite trasplantar a pacientes de mayor edad, la reducción de la mortalidad precoz por toxicidad e infecciones gracias a la introducción de herramientas diagnósticas y terapéuticas más eficaces, así como el uso de precursores hematopoyéticos de sangre periférica. La profunda inmunosupresión que conlleva la EICH crónica junto con las infecciones graves asociadas, ocasiona que un elevado número de enfermos con EICH crónica no controlada acaben falleciendo,

paradójicamente cuando estos pacientes se consideran curados de su hemopatía maligna (1).

La patogénesis, presentación clínica, el efecto *graft versus* leucemia, las complicaciones a largo plazo (neoplasias, trastornos del crecimiento y nutrición, etc) y la histología de la EICH crónica son bien conocidas, sin embargo, la terapia óptima aún no está bien definida. En particular, el tratamiento puede variar en intensidad dependiendo de los órganos afectados o de factores de riesgo conocidos. El tratamiento de primera línea en pacientes de riesgo estándar con EICH crónica extensa consiste en ciclosporina o prednisona, o bien en combinación, especialmente entre los pacientes considerados de alto riesgo (2,3). Aunque el tiempo establecido de tratamiento se estima en 12 meses, hay poca información en la literatura acerca de la evolución de este grupo de pacientes que desarrollan EICH crónica, en relación con la duración del tratamiento inmunosupresor, mortalidad tóxica y supervivencia libre de enfermedad. El único estudio realizado sobre un total de 853 pacientes con EICH crónica que fueron trasplantados en el Fred Hutchinson de Seattle y que fueron seguidos durante 7 años (entre 1994-2000) indica que la realidad es que sólo un 30% de pacientes consiguen dejar de precisar el tratamiento inmunosupresor tras los 23 meses y hasta un 15 % de la totalidad están bajo tratamiento a los 7 años; todo ello con una mortalidad tóxica del 24%, como consecuencia del uso de inmunosupresores y las infecciones asociadas (4). Ello da idea de que aún caben esfuerzos dirigidos a simplificar el tratamiento inmunosupresor de la EICH crónica y de este modo también reducir la mortalidad tóxica. Además, los pacientes que fallan a la terapia estándar pueden ser tratados con agentes inmunosupresores alternativos con diferentes grados de éxito (5-10), sin embargo, un número elevado de pacientes acaban falleciendo por complicaciones.

Las **células madre mesenquimales** (CMM) constituyen un componente del microambiente medular, junto con otros elementos celulares como los macrófagos, fibroblastos, adipocitos, osteoprogenitores y células endoteliales reticulares, contribuyendo a soportar la hematopoyesis y la homeostasis ósea. Las CMM juegan un papel crucial en el desarrollo y diferenciación del sistema linfohematopoyético secretando factores de crecimiento y citocinas reguladoras, y promoviendo interacciones celulares (11,12). Estas células pueden ser aisladas también del cordón umbilical, hígado fetal, pulmón fetal, líquido amniótico, dientes y tejido adiposo con capacidad de diferenciarse *in vitro* a células de la línea mesodérmica, incluyendo osteoblastos, adipocitos, condrocitos, tendones y músculo, y en condiciones experimentales a células neuronales (13,14). En ausencia de marcadores particulares, las CMM son típicamente definidas como una combinación de características fenotípicas y funcionales. Son negativas para marcadores hematopoyéticos como el CD14, CD34 y CD45, mientras que son positivas para moléculas de adhesión como CD73, CD90, CD105 y CD166.

Tienen un efecto facilitador del injerto que se ha demostrado en el modelo animal y en dos Ensayos Clínicos (EC).

Las CMM expresan bajos niveles de moléculas HLA clase I, y no expresan de clase II ni moléculas coestimuladoras CD40, CD80 o CD86, siendo incapaces de inducir

proliferación de linfocitos alogénicos. Como resultado de todo ello pueden escapar de la detección de los linfocitos T, es decir, son potencialmente ignoradas por el sistema inmune. Las CMM inhiben la proliferación de linfocitos por inhibición de la división celular y también inhiben fuertemente *in vitro* la activación de linfocitos citotóxicos aloantígenos específicos. Esto soporta la hipótesis de que las CMM son los supresores universales (15-21).

Un aspecto preocupante asociado al uso de células madre como medicamentos es el mantenimiento de la estabilidad genética de las células tras los diferentes pases en los cultivos celulares. Éste es un hecho de vital importancia para la utilidad clínica de las mismas. Para las CMM procedentes de tejido adiposo, se observó que sólo después de numerosos pases en cultivos (entre 4-5 meses), se incrementa su actividad telomerasa y podrían pasar a una transformación maligna (33). De otro lado un aspecto de gran relevancia en la práctica clínica es la capacidad proliferativa y rapidez en el crecimiento que parece ser superior para las CMM procedentes de grasa en relación a las de médula ósea. Además, la experiencia clínica en torno a la eficacia y seguridad de las CMM expandidas a partir de grasa indican que son equivalentes a las de médula ósea (22-25). Otro aspecto a favor de la grasa como fuente de CMM es que sólo basta con obtener unos 30 gramos de grasa de la zona abdominal. Por estos motivos, se considera beneficioso el uso de las CMM procedentes de grasa en relación con las de la médula ósea.

La necesidad de realización de este ensayo clínico se basa en los siguientes aspectos:

- a) La existencia de un importante grupo de pacientes sometidos a alo-TPH que desarrollan EICH crónica extensa.
- b) La terapia estándar con ciclosporina-prednisona es subóptima para lograr curar esta complicación, que trae consigo una mortalidad tóxica elevada.
- c) Es posible obtener un número elevado de CMM a partir de una muestra de grasa mediante cultivo “*in vitro*”.
- d) Existe evidencia de que tras la infusión de CMM en pacientes con EICH aguda refractaria hay una respuesta clínica favorable en un porcentaje muy elevado de los mismos.
- e) La infusión de CMM puede tener un control adicional favorable sobre la EICH crónica y sus consecuencias.

Las citocinas juegan un papel importante en el desarrollo de EICH y varios estudios muestran producciones aberrantes en estos pacientes, cuyos niveles en algunos casos se correlacionan con la severidad de la presentación clínica, de tal forma que se incrementan las citocinas proinflamatorias como IL-1b, IL-6, TNF- α (44). Además, en el caso de EICH con predominio cutáneo se ha observado un incremento de los niveles de IFN γ (45).

En este ensayo clínico se determina, siguiendo el calendario previsto:

- niveles de las citocinas proinflamatorias IL-1b, IL-6, TNF- α , IFN- γ .
- los niveles de citocinas inhibitorias IL-10 y TGF- β , que parecen jugar también un importante papel.
- Poblaciones linfocitarias que incluyan los marcadores CD45, CD3, CD19, CD4, CD8, CD56 y CD16.

La determinación de citocinas y poblaciones linfocitarias determinaciones se realizaron mediante citometría de flujo con el empleo de anticuerpos monoclonales específicos. En el caso de la cuantificación de citocinas se empleó un marcaje previo para la selección de la población T linfoide para poder hacer una posterior cuantificación intracelular.

8. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo principal:

Analizar la seguridad y factibilidad de la infusión de células madre mesenquimales (CMM) alogénicas expandidas “*in vitro*” en el tratamiento de pacientes sometidos a alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) que hayan desarrollado una enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica extensa, asociada al tratamiento médico estándar.

Relacionado con el objetivo de seguridad, se estudió:

- Acontecimientos adversos (AA).
- Acontecimientos adversos graves (AAG).
- Reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI).
- Número de recaídas (recaída hematológica).
- Número de infecciones.
- Tipo de infecciones.

Objetivos secundarios:

Analizar en cada uno de los grupos resultantes tras la randomización (Grupo A: tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de CMM, Grupo B: tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM):

- La tasa de respuesta completa y parcial de la EICH crónica:
 - ✓ Se define la **tasa de respuesta completa global** como resolución de todas las manifestaciones reversibles en todos los órganos afectados.
 - ✓ Se define la **tasa de respuesta parcial global** como mejoría en al menos un órgano sin empeoramiento de los demás.
 - ✓ Se define como supervivencia global la finalización del estudio.
- Porcentaje de pacientes en cada uno de los grupos que pueden llegar a reducir los corticoides (Prednisona) a la semana 7, 20 y 42 de iniciado el tratamiento inmunosupresor, así como porcentaje de pacientes que a la semana 56 se les ha suspendido el tratamiento inmunosupresor por completo.
- Estudiar la influencia de la infusión de CMM en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad:
 - ✓ Se define como **supervivencia libre de enfermedad** la finalización del estudio sin tener sintomatología de la enfermedad.
- Cambios en las poblaciones linfocitarias y nivel de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias en cada uno de los grupos de tratamiento.

- Estudiar el porcentaje de pacientes que finalizan el estudio (es decir, que no abandonan el estudio porque hayan requerido tratamientos adicionales).

9. PLAN DE INVESTIGACIÓN

9.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO Y DESCRIPCIÓN DEL PLAN DE INVESTIGACIÓN

El diseño del estudio fue el de un ensayo clínico de fase I/II, abierto, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado.

Aunque inicialmente el protocolo diseñó para reclutar 20 pacientes en dos grupos de tratamiento y un grupo control, finalmente se consiguió el reclutamiento de 19 pacientes de ambos sexos, de edad comprendida entre los 18 y los 65 años, que desarrollan EICH crónica extensa.

Los sujetos que cumplieron todos los criterios de selección se asignaron al azar a uno de los 2 grupos de tratamiento (Grupo A: tratamiento convencional (corticoides, prednisona + 1×10^6 /Kg de CMM; Grupo B: tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM).

Desde la infusión de las CMM al paciente hasta el fin del seguimiento transcurrieron 36 meses.

Hay donantes de CMM y receptores (los pacientes a los que se inyecta las CMM).

Las muestras de donante de CMM pueden ser de donante vivo o cadáver.

-El procedimiento de extracción de muestras fue el siguiente:

Se efectuó una liposucción bajo anestesia local y sedación extrayendo al paciente una cantidad de grasa que variaba entre 400 a 1000 gramos en función de las condiciones de reserva de grasa (panículo adiposo) del donante. La muestra de tejido graso se introdujo en suero fisiológico y se transportó al Laboratorio de Producción Celular para su procesamiento y expansión de CMM.

Dado que el cultivo y expansión de CMM precisa en torno a 3-4 semanas, la extracción de grasa se realizó a demanda de los posibles donantes de la misma, con el objeto de poder disponer de las CMM en el momento adecuado de la inclusión del paciente en el ensayo clínico. Para ello, y dado que los donantes no tienen que guardar ningún grado de parentesco ni de identidad HLA con el paciente, las CMM obtenidas se criopreservaron para su posterior infusión al paciente.

El ensayo clínico se estructuró en diferentes fases en función de los procedimientos realizados en cada punto de este:

- Evaluación pretratamiento del donante de CMM
 - Historia clínica y exploración física completas. La selección del donante se estableció acorde a los mismos criterios básicos que para la selección de donantes de sangre (RD 1088/2005, de 16 de septiembre por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión).

- Exploraciones complementarias según el protocolo estándar para alotrasplantes: hemograma con recuento diferencial, bioquímica completa, serologías para citomegalovirus (CMV), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis B y C, electroencefalograma (ECG) y radiografía de tórax.
- Los potenciales donantes proceden de los pacientes de servicios del Hospital Virgen de las Nieves que presentan un pániculo adiposo considerable y voluntariamente cedieron una pequeña porción de tejido graso subcutáneo.
- Consentimiento informado.

- Visita Día 0: Evaluación pretratamiento del paciente (ver Tabla 3)
- Visita Día 1: inicio del tratamiento inmunosupresor (ciclosporina + corticoides)
- La infusión de CMM se realiza dentro de las dos primeras semanas desde que los pacientes han iniciado el tratamiento estándar (ver Tabla 2).
- Visita semanas 1-4
- Visita semana 7
- Visita semana 20
- Visita semana 42
- Visita semana 56

Tabla 2 Cronología del tratamiento y la infusión de CMM a los pacientes

	CONTROL	Grupo A	Grupo B
Tratamiento estándar	Día 1*	Día 1*	Día 1*
Infusión CMM		Entre el Día 1 y 14	Entre el Día 1 y 14

*Día 1: es el día en el que el paciente ya tiene un diagnóstico por los síntomas, signos, pruebas complementarias y eventualmente biopsias, y ya puede ser catalogado como una EICH crónica moderada o grave.

El objetivo de la infusión de CMM fue obtener una respuesta clínica completa o parcial. El producto en investigación se envió desde la Unidad de Producción Celular del Hospital Virgen de las Nieves para ser recibido en el centro receptor, en el día acordado para realizar la infusión de CMM a cada paciente del estudio.

Las determinaciones y exploraciones complementarias que se realizaron durante el curso del tratamiento fueron las siguientes:

Durante el primer mes: 5-6 y 22-24 semanalmente.

En la semana 7^a: 3-8, 21-25.

En la semana 20^a: 3-8, 11-14, 21-25.

En la semana 42^a: 3-8, 11-14, 21-25.

En la semana 56^a: 3-8, 21-25.

Los estudios microbiológicos y los niveles de inmunosupresores se realizaron de manera basal y siempre que la situación clínica lo requiera.

Para cuantificar adecuadamente la respuesta individual de cada órgano presumiblemente afectado por la EICH crónica, se utilizó el score que figura en el *Apéndice D* del protocolo. Dichas valoraciones se realizaron en las semanas 7, 22, 42 y 56.

El diseño del ensayo, las visitas y sus correspondientes evaluaciones a lo largo de todo el ensayo se resumen en la Figura 1 y la Tabla 3

El protocolo del estudio se incluye en el apéndice 16.1.1 y el cuaderno de recogida de datos en el apéndice 16.1.2.

Por su parte, el diagrama de flujo del ensayo se incluye en el apartado 10.1.

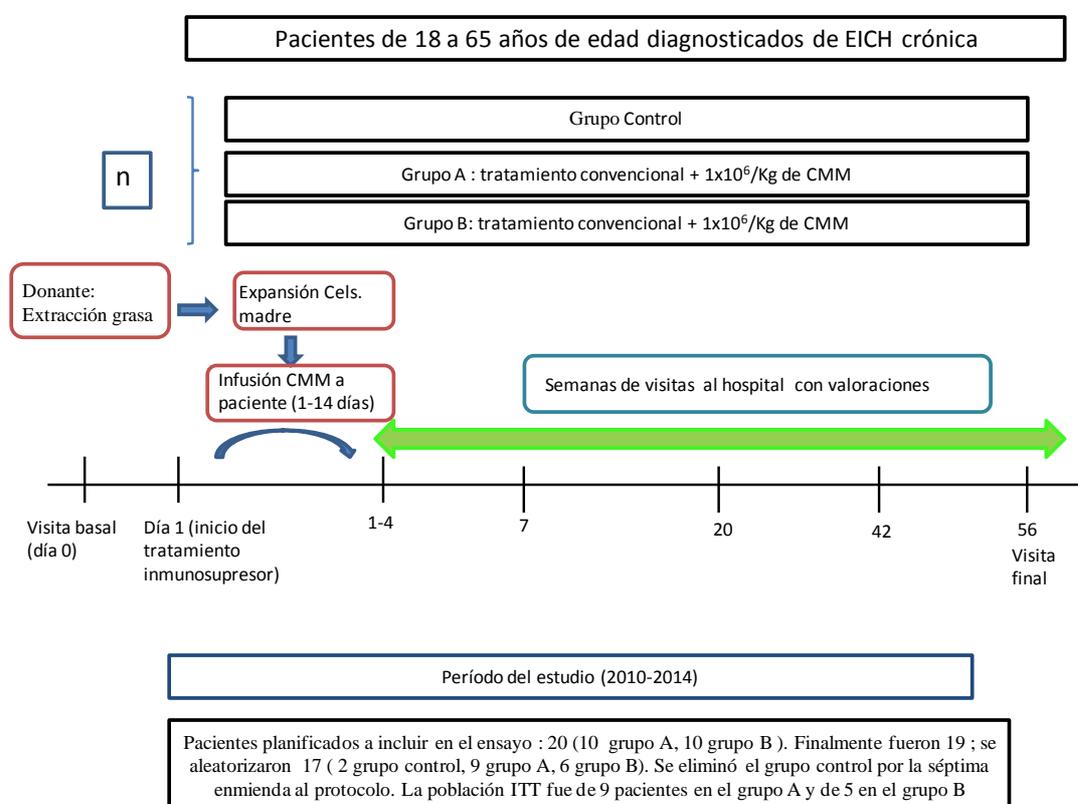


Figura 1. Diseño del ensayo

Tabla 3. Desglose de las visitas del ensayo

	Visita basal (día 0)	Día 1	Sem 1 ^a - 4 ^a	Sem 7 ^a	Sem 20 ^a	Sem 42 ^a	Sem 56 ^a
Consentimiento Informado	X						
Anamnesis	X						
Exploración física	X			X	X	X	X
Peso, T ^a , TA	X			X	X	X	X
Hemograma, EC	X		X	X	X	X	X
Bioquímica sangre	X		X	X	X	X	X
Bioquímica orina	X			X	X	X	X
Rx de Tórax ¹	X			X	X	X	X
ECG	X						
Eco abdominal ¹	X						
E. Oftalmológico Test de Schirmer ¹					X	X	
PFR ¹ (DLCO, FEV1)					X	X	
TAC torácico alta resolución ¹					X	X	
Estado funcional (ECOG, Karnofsky)					X	X	
Biopsia cutánea ²	X (si procede)						
Biopsia glándula salival labio inferior ²	X (si procede)						
Biopsia hepática ²	X (si procede)						
Endoscopia digestiva ²	X (si procede)						
Estudios microbiológicos	X	X (β)	X (β)	X (β)	X (β)	X (β)	X (β)
Prueba de embarazo	X						
Estudios biológicos ³	X			X	X	X	X
Escala de Lee	X		X	X	X	X	X
Evaluación actividad EICH crónica				X	X	X	X
Acontecimientos Adversos	X	X	X	X	X	X	X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X
Revisión de criterios de inclusión/exclusión		X					
Aleatorización		X					

9.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio 19 pacientes de ambos sexos de edades comprendidas entre los 18 y los 65 años que desarrollan EICH crónica extensa según las recomendaciones del “National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic GVHD” que presentan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

9.3.1 Criterios de inclusión

Los pacientes debieron cumplir todos los criterios de inclusión que se enumeran a continuación para participar en el estudio:

- a) No han recibido nunca terapia de EICH crónica.
- b) Padecen una EICH crónica extensa *de novo* (nunca presentaron EICH aguda) o quiescente (tuvieron una EICH aguda que fue resuelta).

9.3.2 Criterios de exclusión

No pudieron participar en el estudio los pacientes que cumplieran cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:

1. Presentar una infección sistémica concomitante grave y no controlable con tratamiento antiinfeccioso.
2. Presentar recaída de su patología oncohematológica, que precise de tratamiento quimioterápico simultáneo o presentar segundas neoplasias postrasplante simultáneas a la EICH crónica.
3. Embarazo.
4. Esperanza estimada de vida a juicio del investigador inferior a 1 semana.
5. Pacientes que no firmen el consentimiento informado.

Selección del donante de las células mesenquimales (CMM)

La muestra puede ser obtenida de donante vivo, o de donante cadáver.

Criterios de inclusión:

En el caso de donantes vivos:

-Pacientes de ambos sexos menores de 61 años, no embarazadas, que sean sometidos a cirugía programada y que quieran donar parte de su tejido adiposo que pueda ser obtenido durante el procedimiento quirúrgico o que quieran donar parte de su tejido adiposo obtenido mediante un procedimiento quirúrgico específico para ello o por liposucción.

-Deben de cumplir todos los criterios de selección de donantes de sangre y de donación de precursores hematopoyéticos.

- Que firme el consentimiento informado.

En el caso de donante cadáver:

-Donante cadáver multiorgánico con edad inferior a 61 años, cuyos familiares hayan otorgado su consentimiento para la donación para uso en investigación solicitada por el Biobanco Andaluz, responsable último de la adecuación del donante.

Criterios de exclusión:

-Cualquier criterio de no cumplimiento de los criterios de inclusión.

-HIV positivo.

9.3.3 Criterios de retirada de los pacientes incluidos en el estudio

Los pacientes pudieron abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicación alguna, y sin que esto repercutiera en ningún modo sobre el normal seguimiento y tratamiento de su enfermedad. Asimismo, la participación de un sujeto en el estudio también pudo finalizarse a juicio del investigador o si se presentaban alguno de los siguientes criterios:

- Presencia de acontecimiento adverso grave anterior a la infusión de las CMM que bajo criterio del investigador y del promotor ponga en riesgo la seguridad del paciente para ser infundido. Este hecho será notificado por el investigador al promotor mediante un informe, y será el promotor quien decida si el AAG es clínicamente relevante para someter al paciente a la infusión de las CMM.
- Condiciones clínicas del paciente que impiden su continuidad.
- Otras violaciones del protocolo.
- Decisión facultativa.
- Renuncia del enfermo a continuar en el estudio.

El listado de pacientes que abandonaron, la fecha del abandono y la causa se describe en el apéndice 16.2.1.

9.4 TRATAMIENTOS

9.4.1 Tratamientos administrados

Según la primera versión del protocolo había un grupo control, pero se eliminó en la segunda enmienda.

Los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se aleatorizaron en dos grupos (2 pacientes en el grupo control, 9 pacientes en el grupo A y 6 en el grupo B):

Grupo A.- Tratamiento convencional + 1×10^6 CMM/Kg

Grupo B.- Tratamiento convencional + 3×10^6 CMM /Kg

A los dos grupos se les administró el tratamiento estándar de la EICH crónica según figura en el *Apéndice C* del protocolo, que se inició en el momento en que se confirmaron los criterios de elegibilidad del paciente y se dispuso de todas las pruebas según figura en el *Apéndice F* “Día 1” del protocolo. La infusión de CMM se realizó dentro de las dos primeras semanas desde que se inició el tratamiento estándar.

Infusión de las CMM alogénicas

Las CMM a la dosis de 1 ó 3×10^6 CMM/Kg se administraron a través de una infusión intravenosa utilizando un catéter central o una vía periférica, sin premedicación previa.

El personal responsable de la infusión de CMM del centro comprobó y registró las constantes vitales, la temperatura corporal y la saturación de oxígeno del paciente antes y después de realizar la infusión. El investigador anotó esta información en la historia clínica del paciente, así como la hora de inicio y fin de la infusión, y el volumen total infundido.

La infusión de CMM se suspendió si se registró cualquiera de los acontecimientos que se describen a continuación:

- 1.- Tensión arterial no superior a 200/120 ni inferior a 80/40.
- 2.- Fiebre muy elevada y escalofríos.
- 3.- Disnea o compromiso respiratorio.
- 4.- Urticaria o edema angioneurótico.
- 5.- Cualquier otro acontecimiento grave que a criterio del investigador del centro suponga la interrupción del tratamiento.

En el apartado de Seguridad se describe las alteraciones que hubo durante el ensayo.

9.4.2 Identificación de los productos en investigación

Células troncales mesenquimales de tejido adiposo (CMMTAd).

Composición cuantitativa y cualitativa

Composición por mililitro (mL):

- ✓ Componente activo:

Células madre mesenquimales humanas alogénicas expandidas de tejido adiposo (CMMTAd): 2 millones de células viables

- ✓ Excipientes: Lactato de Ringer: 0.95 ml; Albúmina humana al 20%: 0.05 ml

Forma farmacéutica: Suspensión para infusión intravenosa (IV).

9.4.3 Método de asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento

Los pacientes que fueron incluidos en el ensayo inicialmente, por código y centro, fueron aleatorizados de la forma que aparece en la Tabla 4.

Tabla 4. Pacientes aleatorizados en el ensayo clínico

N.º aleatorización	Paciente	Hospital	Control	Grupo A (1x10 ⁶ /Kg)	Grupo B (3x10 ⁶ /Kg)
1	EC04C01	Virgen de las Nieves	X		
2	EC04C02	Virgen de las Nieves		X	
3	EC04H01	Clínico de Valencia		X	
4	EC04H02	Clínico de Valencia		X	
5	EC04H03	Clínico de Valencia			X
6	EC04C03	Virgen de las Nieves			X
7	EC04C04	Virgen de las Nieves		X	
8	EC04H04	Clínico de Valencia			X
9	EC04C05	Virgen de las Nieves		X	
10	EC04H05	Clínico de Valencia	X		
11	EC04C07	Virgen de las Nieves		X	
12	EC04D01*	Virgen del Rocío			X
13	EC04I01	Jerez		X	
14	EC04C08	Virgen de las Nieves			X
15	EC04C09	Virgen de las Nieves		X	
16	EC04B01	Carlos de Haya			X
17	EC04C10	Virgen de las Nieves		X	

*Este paciente finalmente no fue infundido al no tener disponibilidad ni posibilidad de vía central.

La aleatorización de los 2 grupos homogéneos resultantes tras la eliminación del grupo control (por enmienda al protocolo) se realizó siguiendo la lista de randomización inicial asignándole a los pacientes la dosis que le correspondía, hasta completar un número total de pacientes que recibieron una dosis de 1x10⁶/Kg (n=10) o una dosis de 3x10⁶/Kg (n=10) Sin embargo, de estos 20 pacientes previstos en la última versión del protocolo sólo 15 fueron analizados, ya que un paciente de grupo B no tenía disponibilidad ni posibilidad de vía central.

9.4.4 Selección de las dosis del estudio

Se administró el tratamiento inmunosupresor habitual (corticoides y ciclosporina) y 1×10^6 CMM/Kg ó 3×10^6 CMM/Kg.

Según el protocolo, la doctora Le Blanc recogió los resultados en términos de respuesta y supervivencia de 55 pacientes con EICH aguda resistente, que recibieron CMM entre octubre de 2001 y enero de 2007 de donantes HLA compatibles y no compatibles, con las siguientes cifras: hasta 39 de los 55 pacientes respondieron de forma completa o experimentaron mejoría, con una mortalidad relacionada con el trasplante menor y una supervivencia global superior a aquellos que no respondieron media de 1.4×10^6 /Kg ($0.4-9 \times 10^6$). Por ello, los investigadores empiezan administrando una dosis de 1×10^6 Kg/CMM.

La dosis de ciclosporina es 3 mg/kg/12 h

Las dosis de corticoides oscilan de 0.1 a 1 mg/Kg.

Estas dosis de ciclosporina y corticoides son las que se utilizan habitualmente en la práctica clínica.

9.4.5 Selección y pauta de las dosis para cada paciente

Los pacientes asignados al grupo A recibieron una dosis de 1×10^6 CMM/Kg de peso del receptor, mientras que los del grupo B recibieron 3×10^6 CMM/Kg.

9.4.6 Enmascaramiento

Se trata de un estudio abierto ya que se conoce qué tratamiento recibe cada paciente de estudio.

9.4.7 Terapia previa y concomitante

Las células madre se administran a los pacientes que están sometidos a un tratamiento inmunosupresor para la EICH crónica, tal como se ha descrito anteriormente.

Además, los pacientes tienen otras medicaciones concomitantes debido a diferentes patologías. El listado de medicación concomitante administrada a cada paciente durante el ensayo se muestra en el Anexo 6.2. del Informe Estadístico, incluido en este informe como Apéndice 16.1. 9.

9.4.8 Cumplimiento del tratamiento

Los pacientes cumplieron con el tratamiento, dado que se trató de una administración hospitalaria.

Sin embargo, se recogió una desviación grave al protocolo ya que al séptimo paciente incluido en el ensayo (EC04C04), al que le correspondería recibir una cantidad de células madre mesenquimales (CMM) de 3×10^6 CMM/Kg, se le administró el tratamiento de 1×10^6 CMM/Kg. La Unidad de Producción Celular del Hospital Virgen de las Nieves informó al Promotor de que no tenía disponible el número de células

necesarias para infundir 3×10^6 CMM/Kg por lo que se realizó una infusión de CMM en la cantidad inferior que indica el protocolo, de 1×10^6 CMM/Kg.

Con el último paciente incluido en el ensayo (EC04C010), ocurrió la misma desviación al protocolo que la descrita para el paciente EC04C04.

9.5 VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD

9.5.1 Medidas de eficacia y seguridad y diagrama de flujo

En la Tabla 5 se muestran las diferentes variables analizadas durante las diferentes semanas del ensayo clínico.

Tabla 5. Variables de eficacia analizadas en el ensayo clínico

Variable	Pretratamiento	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
Remisión completa/parcial			X	X	X
Reducción de corticoides		X	X	X	X
Poblaciones linfocitarias	X	X	X	X	X
Nivel de citocinas	X	X	X	X	X
Supervivencia global	X	X	X	X	X
Supervivencia libre de enfermedad	X	X	X	X	X

Las determinaciones de **seguridad** en este estudio fueron:

- Número de acontecimientos adversos (AA) en cada grupo de tratamiento.
- Número de acontecimientos adversos graves (AAG) en cada grupo de tratamiento.
- Número de reacciones adversas graves (RAGIs) en cada grupo de tratamiento.

Las variables que se monitorizaron para evaluar la seguridad

Se analizó el tipo de AA, relación con el medicamento e intensidad de cada acontecimiento adverso, el inicio y la finalización del AA y si requirió hospitalización.

Todos estos registros se realizaron desde la firma del consentimiento informado hasta 30 días después de que el paciente completó o abandonó el estudio.

9.5.2 Idoneidad de las medidas

En relación con los parámetros para medir la *evaluación de la eficacia*:

- Criterios de respuesta al EICH.

Se tienen en cuenta los siguientes órganos o funciones:

Piel: rash eritematoso de cualquier tipo, esclerosis móvil, esclerosis fija o subcutánea (fascitis) (medición de %SC), úlceras

Ojos: examen oftalmológico con el test de Schirmer

Boca

Hemograma: plaquetas, leucocitos, eosinófilos.

Función hepática: bilirrubina, ALT, fosfatasa alcalina.

Gastrointestinal alto: puntuaciones del 1-3, siendo 0 asintomático y 3 grave.

Gastrointestinal bajo: puntuaciones del 1-3, siendo 0 asintomático y 3 grave.

Esófago: puntuaciones del 1-3, siendo 0 asintomático y 3 grave.

Pulmón: pruebas funcionales respiratorias FEV-1, DLCO

Puntuación global: gravedad global de la EICH, siendo 0 ausente y 3 grave.

Funcionalismo: test de la marcha

Estado funcional: Karnofsky y ECOG

La valoración global de la respuesta de EICHc a tratamiento puede ser completa o parcial.

En el apéndice D del protocolo figuran los criterios de respuesta al EICH.

La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, la reducción de corticoides, los cambios en poblaciones de linfocitos y citocinas son variables relacionadas con la evolución de la EICH.

En relación con el *objetivo principal de seguridad* se estudiaron como variables los acontecimientos adversos, los acontecimientos adversos graves, las reacciones adversas graves e inesperadas, que son las que se miden habitualmente en este tipo de estudios. Además, se analizaron el número y el tipo de infecciones porque es muy frecuente en los pacientes con EICH.

9.5.3 Variables de eficacia primaria

- Tasa de respuesta a la EICH: completa y parcial
- Supervivencia global
- Reducción de corticoides (sí/no)
- Supervivencia libre de enfermedad
- Cambios en las poblaciones linfocitarias
- Cambios en el nivel de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias.
- Porcentaje de pacientes que finalizan el estudio.

9.5.4 Medidas de concentración del fármaco

En este estudio no se realizaron medidas de concentración de fármaco (células madre) en tejidos.

9.6 GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS DATOS

El Promotor aceptó la responsabilidad de implantar y mantener sistemas de control y de garantía de la calidad con PNT por escrito para garantizar que se realizan los estudios y que se generan, documentan y comunican los datos cumpliendo el protocolo, las normas aceptadas sobre Buena Práctica Clínica y todas las leyes, normas y reglamentos relacionados con la ejecución del estudio clínico.

Al firmar el protocolo, el investigador aceptó permitir la monitorización, auditoría, y revisión por el comité ético de investigación clínica e inspección por las autoridades competentes de los documentos y procedimientos relacionados con el ensayo, y facilitar acceso directo a todos los datos y documentos originales relacionados con el estudio. El investigador tuvo que facilitar al promotor la documentación del estudio con prontitud y en su totalidad previa petición y además de mantener la documentación disponible en el centro del investigador a petición para inspección, copia, revisión y auditoría en momentos razonables por parte de representantes del promotor o de cualquier organismo regulador.

El monitor del estudio realizó visitas periódicas al centro en las que se revisó la información registrada por los investigadores en los Cuadernos de Recogida de Datos (CRD) y los contrastó con los documentos fuentes originales, para asegurar que los datos recogidos eran exactos, completos y fiables.

9.7 MÉTODOS ESTADÍSTICOS PLANIFICADOS EN EL PROTOCOLO Y DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

9.7.1 Plan de análisis estadístico y analítico

Antes de bloquear la base de datos, se preparó un plan de análisis estadístico (SAP) completo y se definieron las siguientes poblaciones:

- Población total

La población total consta de todos los sujetos reclutados en este ensayo clínico, incluidos los que se retiraron antes de la extracción y posterior infusión de células mesenquimales. No se realizó ningún análisis a esta población.

- Población por protocolo (PP)

La población por protocolo consta de todos los sujetos que completaron el ensayo clínico de acuerdo con el protocolo, incluidos aquellos que se retiraron en cualquier momento después de la infusión de células mesenquimales.

- Población por Intención de Tratar (ITT)

La Población por Intención de Tratar consta de todos los sujetos que recibieron la infusión de células mesenquimales. La población ITT también incluye los casos que incumplieron el protocolo.

- Población de Seguridad (PS)

La Población de Seguridad (PS) consta de todos los sujetos que recibieron la infusión de células madre mesenquimales.

Uno de los grupos a asignar (el grupo control) se eliminó en la séptima enmienda del protocolo. Estos pacientes serán incluidos dentro del análisis de las variables basales. La denominación de la población de pacientes será:

Grupo A: Tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de CMM

Grupo B: Tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM

Se realizó un análisis principalmente descriptivo. Cada variable del estudio se resume mediante estadísticos descriptivos:

- Para variables categóricas, se utiliza una tabla de distribución de frecuencias absolutas (número de casos en cada categoría) y relativas (porcentaje de respuesta sobre el total de casos).
- Para variables cuantitativas, se describen los valores máximos y mínimos. Se calcula la media y desviación típica, o mediana y rango intercuartil en caso de acusada asimetría.

Para la supervivencia se utilizó la mediana como medida de tendencia central.

Se estimó la curva de supervivencia de los pacientes durante el tiempo de seguimiento del proyecto a través del método de Kaplan-Meier.

Para estudiar los cambios en las poblaciones linfocitarias y los niveles de citoquinas se usó el test no paramétrico de Friedman. El test de Wilcoxon se aplicó para comparar cada semana con respecto a la línea basal como un análisis post hoc de comparaciones múltiples.

Se usó SPSS (V.21.0, IBM) para los análisis estadísticos.

Los resultados se consideraron significativos para un valor de $p < 0.05$.

9.7.2 Determinación del tamaño muestral

Se incluyeron 19 pacientes en el estudio, de los 20 inicialmente planificados en el protocolo. EICH se trata de una enfermedad con poca incidencia y prevalencia, por lo que este número de pacientes se considera aceptable.

9.8 CAMBIOS EN LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO O LOS ANÁLISIS PLANIFICADOS

- ✓ Las modificaciones con respecto a la primera versión del protocolo son las siguientes:

1.-Se diseñó un estudio para reclutar 20 pacientes en 24 meses. Sin embargo, debido a la baja prevalencia del EICH y a la dificultad para reclutar a pacientes que cumplieran todos los criterios de selección, solamente se consiguieron reclutar 19 pacientes en 36 meses.

2.- Eliminación de la rama control.

El ritmo de reclutamiento era muy inferior al esperado. Con el objeto de acelerar la finalización del ensayo clínico y poder analizar el objetivo primario de seguridad y

factibilidad de la infusión de CMM alogénicas, se decidió eliminar la rama control, puesto que al tratarse de un ensayo fase I-II no es necesaria la existencia de un grupo control.

3.- Modificación de la selección de donantes.

La dificultad en la disponibilidad de tejido adiposo de donante vivo, unida a la puesta en marcha del Biobanco del Sistema Público Andaluz, llevó a la inclusión como fuente de tejido adiposo de donantes multiorgánicos, a través del consentimiento otorgado por los familiares para el uso de muestras para investigación, extraídas en cualquier caso de forma secundaria a la extracción para trasplante.

4.- Actualización del diagrama de ensayo.

Para aclarar las instrucciones relativas al estudio biológico, extracción y envío de la muestra, que se realiza al paciente en las visitas basal, semana 7ª, semana 20ª, semana 42ª y semana 56ª, se introdujo el siguiente texto en el apéndice F Seguimiento del estudio:

“Se extraerá una muestra de sangre venosa, de 5cc como mínimo, de forma aséptica por punción venosa en tubo con anticoagulante EDTA (tubo de hemograma) y otra de 5cc en tubo con activador del coágulo para suero (tubo de bioquímica). La muestra de sangre se debe conservar a 4 °C hasta su procesamiento.

*Se enviará la muestra de sangre **el mismo día de la extracción** (antes de las 10h. del día siguiente) al departamento de Hematología del Hospital U. Virgen de las Nieves.”*

- ✓ Respecto a las diferencias entre los análisis planeados en el plan de análisis estadístico (SAP) y lo análisis realizados que figuran en el informe estadístico:
 - En el SAP figuraba estudiar la correlación entre el grado de respuesta clínica con los cambios de las poblaciones y citocinas, sin embargo, en el informe estadístico no hay datos porque no se pudo analizar.
 - Un objetivo de seguridad en el SAP era estudiar el número de recaídas (recaída hematológica). Sin embargo, en el informe estadístico no hay datos porque no se pudo analizar.

- ✓ Por otra parte, en el protocolo se describe que se mediría la escala de Lee como parte del seguimiento de la evolución de la EICH, pero finalmente en el CRD no se recogió.

10. PACIENTES DEL ESTUDIO

10.1 DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES

En este estudio se planificaron 20 pacientes en el protocolo, se consideraron 19 para su selección y finalmente se aleatorizaron 17. Los 2 pacientes no aleatorizados fueron fallos de selección: uno de los pacientes porque no desarrolló EICH crónica y el otro por no haber firmado el consentimiento informado.

Los pacientes que fueron aleatorizados se asignaron a los siguientes grupos:

Grupo control (n=2): recibieron la intervención asignada a su grupo.

Grupo A (n=9): tratamiento convencional + 1×10^6 /kg CMM. Todos los pacientes recibieron la intervención asignada.

Grupo B (n=6): tratamiento convencional + 3×10^6 /kg CMM. Uno de los pacientes no recibió la intervención asignada porque no había disponibilidad ni posibilidad de vía central.

De los 9 pacientes del grupo A que recibieron tratamiento, 2 interrumpieron la intervención (uno porque sus condiciones físicas le impedían continuar y otro por la progresión de EICH que requiere rapamune).

De los 6 pacientes del grupo B que recibieron tratamiento, 2 interrumpieron la intervención (uno porque renunció a continuar el estudio y otro porque la progresión de EICH requería rapamune).

Del grupo A todos los pacientes fueron analizados, y del grupo B 5 pacientes, ya que uno fue excluido del estudio porque no había disponibilidad ni posibilidad de vía central, y por tanto no recibió el tratamiento asignado.

El grupo control se eliminó del estudio ya que el ritmo de reclutamiento fue muy inferior al esperado, y con el objeto de acelerar la finalización del ensayo clínico y poder analizar el objetivo primario de seguridad y factibilidad de la infusión de células madre mesenquimales (CMM) alogénicas. Se consideró que al tratarse de un ensayo fase I-II no es necesaria la existencia de un grupo control (enmienda número 7 del 3 de julio de 2012), puesto que el objetivo primario es la evaluación de la seguridad.

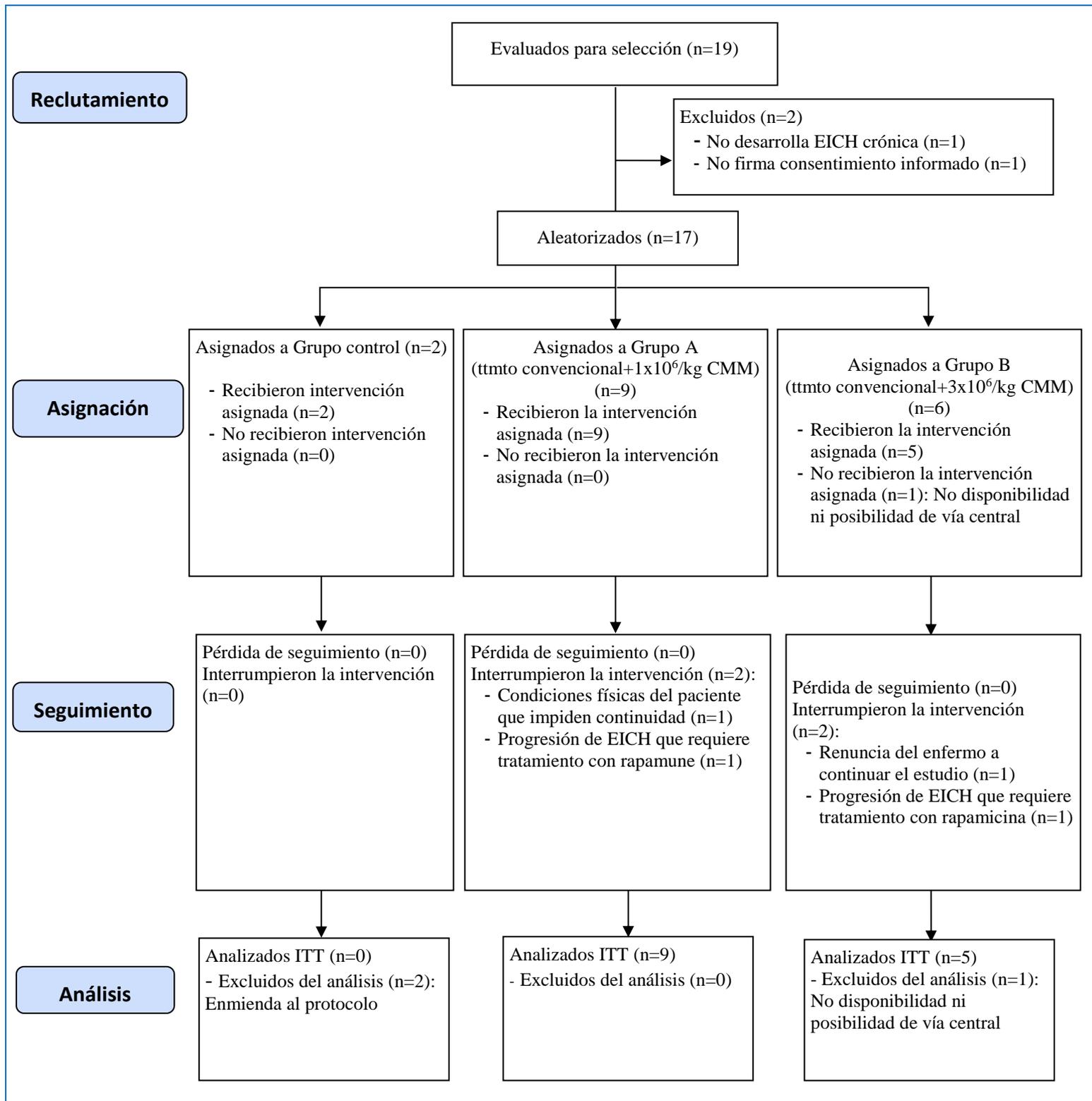


Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes

La Tabla 6 muestra el listado de pacientes discontinuados del ensayo:

Tabla 6. Pacientes discontinuados agrupados por tratamientos y razones.

Tratamiento	Pacientes	Fecha de inclusión	Fecha de discontinuación	Motivo discontinuación
Grupo A (ttmto convencional+1x10 ⁶ /kg CMM) Grupo B (ttmto convencional+3x10 ⁶ /kg CMM)				
No aleatorizado. Fallo de screening.	EC04C06	-	-	No firma Consentimiento Informado
No aleatorizado. Fallo de screening.	No disponible	No disponible	No disponible	No desarrolló EICH crónica
Control	EC04C01	01/06/2010	20/06/2011	Enmienda al protocolo.
Control	EC04H05	23/11/2011	19/12/2012	Enmienda al protocolo.
A	EC04C02	28/09/2010	08/11/2010	Condiciones clínicas del paciente que le impiden continuar. Progresión de su enfermedad EICH
A	EC04C07	04/01/2012	28/03/2012	El avance de la EICH provoca un cambio de tratamiento
A	EC04C09	21/08/2012	30/10/2013	La progresión de la enfermedad provoca un cambio de tratamiento
B	EC04D01	25/01/2012	09/02/2012	No hay disponibilidad ni posibilidad de vía central
B	EC04B01	09/04/2013	28/05/2013	Renuncia del paciente

Las variables demográficas de los pacientes incluidos en el ensayo se describen en el apartado 11.2. así como en el apéndice 16.2.4.

10.2 DESVIACIONES DEL PROTOCOLO

Sermes CRO se encargó de la monitorización, y por lo tanto la revisión y correspondiente notificación de las desviaciones mayores del protocolo detectadas durante el estudio en los diferentes centros.

Se han notificado un total de 7 desviaciones mayores, las cuales fueron comunicadas a la AEMPS y al CEIC. La Tabla 7 muestra el listado de las desviaciones del protocolo.

Tabla 7 Listado de las desviaciones del protocolo

Categoría	N.º centro	N.º paciente	Descripción de la desviación	Acciones tomadas
Desviación mayor	Hospital Universitario de las Nieves	EC04C04	Le correspondería recibir una cantidad de 3×10^6 CMM/Kg. Sin embargo, se le administra el tratamiento de 1×10^6 CMM/Kg. El protocolo describe la asignación del tratamiento (CMM) en función del reclutamiento de los pacientes. En el momento de la inclusión del paciente, la Unidad de Producción Celular del H. Virgen de las Nieves informa al Promotor que no tiene disponible el número de células necesarias para infundir 3×10^6 CMM/Kg por lo que se realiza una infusión de CMM en la cantidad inferior que indica el protocolo, de 1×10^6 CMM/Kg.	Se notificó esta desviación a todos los IP para no modificar la asignación del resto del tratamiento del resto de pacientes que se reclutan, teniendo en cuenta que el próximo paciente reclutado recibiría una infusión de 3×10^6
Desviación mayor	Hospital Universitario de las Nieves	EC04C010	Le correspondería recibir una cantidad de 3×10^6 CMM/Kg. Sin embargo, se le administra el tratamiento de 1×10^6 CMM/Kg. El protocolo describe la asignación del tratamiento (CMM) en función del reclutamiento de los pacientes. En el momento de la inclusión del paciente, la Unidad de Producción Celular del H. Virgen de las Nieves informa al Promotor que no tiene disponible el número de células necesarias para infundir 3×10^6 CMM/Kg por lo que se realiza una infusión de CMM en la cantidad inferior que	Con el fin de no modificar la asignación del tratamiento del resto de los pacientes, el próximo paciente en ser reclutado recibiría una infusión de 3×10^6 CMM/Kg.

Categoría	N.º centro	N.º paciente	Descripción de la desviación	Acciones tomadas
			indica el protocolo, de 1x10 ⁶ CMM/Kg.	
Desviación mayor	Hospital Universitario de las Nieves		Los primeros 3 donantes de tejido graso incluidos en el ensayo clínico en los meses de junio, septiembre y diciembre de 2010 no completaron el CI del donante vigente (versión 25 de junio de 2008). La versión del 25 de junio de 2008 de la HIP/CI fue aprobada por el CEIC de referencia el día 10 de diciembre de 2008 y era la versión vigente que debían haber completado los donantes del ensayo.	Puesto que no es posible que los donantes de tejido graso pudieran proporcionar su consentimiento firmando el CI vigente, la desviación se comunicó al Dr. Manuel de la Rosa responsable de la Unidad de Producción Celular (UPC) y al coordinador del estudio Dr. Manuel Jurado, el cual confirmó el procedimiento que se siguió para la obtención de los CIs de estos pacientes mediante una Nota de Archivo
Desviación mayor	Hospital Universitario de las Nieves	EC04C03 EC04C04	Firmaron la versión de la HIP/CI de participación del 18/12/08 y no la versión en vigor del 2/11/10.	Los pacientes firmaron la versión correcta del CI vigente en la siguiente visita al centro. Esta desviación se comunicó al Promotor y al coordinador del estudio Dr. Manuel Jurado
Desviación mayor	Hospital Universitario de las Nieves	EC04C04	Inició el tratamiento inmunosupresor del estudio el día 6/04/11 con anterioridad a la firma del CI (firmado el día 7/04/11) y de su asignación a la rama de tratamiento del estudio,	Desviación revisada con el equipo investigador del centro y ha sido comunicada al

Categoría	N.º centro	N.º paciente	Descripción de la desviación	Acciones tomadas
			<p>ya que el centro comunicó la inclusión de este paciente a la monitora y al promotor el 8/04/11, cuando se le asignó el tratamiento de estudio. Las pruebas de pretratamiento se realizaron con posterioridad al inicio del tratamiento inmunosupresor del estudio.</p>	<p>Promotor al coordinador del estudio Dr. Manuel Jurado</p>
Desviación mayor	Hospital Universitario de las Nieves	EC04C06	Incluido en el ensayo y randomizado a un grupo de tratamiento del estudio sin haber firmado el Consentimiento Informado.	<p>Se informó exhaustivamente que ningún paciente puede ser incluido en el ensayo sin haber firmado el Consentimiento Informado del estudio. Finalmente, el paciente no participó en el ensayo clínico por no cumplir criterios de selección.</p>
Desviación mayor	Hospital Universitario de las Nieves	EC04C10	El Consentimiento Informado del donante cuyas células fueron infundidas al paciente fue firmado el 08/10/2013, pero las células le fueron infundidas al paciente el 14/06/2013.	<p>La persona encargada en la Unidad de Producción Celular fue informada sobre la desviación identificada y comentó que por olvido el donante no llegó a firmar el Consentimiento en el momento de la donación, por lo que tuvo que ser contactado después para solicitarle que volviera al centro para firmarlo. El CI para este donante archivado en la</p>

Categoría	N.º centro	N.º paciente	Descripción de la desviación	Acciones tomadas
				Unidad de Producción Celular es una fotocopia ya que el original se encuentra en el archivo del hospital.

El apéndice 16.2.2. recoge todas las desviaciones del protocolo.

11. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

11.1 GRUPOS DE PACIENTES ANALIZADOS

La muestra del estudio eran 20 pacientes. Se seleccionaron un total de 19 pacientes, de los que se aleatorizaron 17 pacientes: 2 al grupo control, 9 al grupo A (recibieron el tratamiento convencional y 1×10^6 CMM/Kg) y 6 al grupo B (recibieron el tratamiento convencional y 3×10^6 CMM/Kg). El análisis de los datos recogidos se realizó sobre la población ITT. Esta población ITT se compone de todos los pacientes asignados al grupo A, y de 5 pacientes del grupo B, dado que un paciente no pudo tratarse al no haber disponibilidad ni posibilidad de vía central.

Los pacientes no incluidos en el análisis de eficacia y seguridad aparecen descritos en la Tabla 8.

Tabla 8. Listado de pacientes no incluidos en el análisis de eficacia y seguridad y causas

Tratamiento	Paciente	Edad	Sexo	Última visita	Motivo exclusión
Control.	EC04C01	29	Mujer	20/06/2011	Enmienda al protocolo
Control	EC04H05	52	Hombre	19/12/2012	Enmienda al protocolo
Grupo B (Tto. convencional y 3×10^6 CMM/Kg)	EC04D01	45	Mujer	9/02/2012	No disponibilidad ni posibilidad de vía central

11.2 DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

En esta sección se describen las características sociodemográficas y basales de los pacientes del estudio.

Las variables sociodemográficas basales se han analizado de forma descriptiva por grupo de tratamiento. Para las variables de tipo continuo se ha calculado la media, mediana, desviación estándar, máximo y mínimo, mientras que las variables absolutas y de tipo categórico se han analizado mediante análisis de frecuencias absolutas (número de casos en cada categoría) y relativas (porcentaje de respuesta sobre el total de casos).

- Variables demográficas basales categóricas: sexo.
- Variables demográficas y características basales continuas: edad (años), peso (kg), talla (cm), temperatura, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD).

La edad de los pacientes reclutados se encuentra entre los 29 años (paciente EC04C01) y 60 años (paciente EC04C02 y EC04H03), con una mediana de 40.50 años y desviación típica de 16.26 años para el grupo control, una mediana de 54.00 años y desviación típica de 10.85 años para el grupo A, y una mediana de 44 años y desviación típica de 7,92 años para el grupo B.

En las siguientes Tablas (9-14) se resumen los datos demográficos y características basales de la población en estudio:

Tabla 9. Estadísticos descriptivos basales: sexo.

Variables sociodemográficas		Control n=2	Grupo A n=9	Grupo B n=6	Total n=40
Sexo	Mujer	1 (50%)	6 (66.7%)	2 (33.3%)	9 (52.9%)
	Hombre	1 (50%)	3 (33.3%)	4 (66.7%)	8 (47.1%)

Tabla 10. Estadísticos descriptivos basales: edad.

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Control	40.50	40.50	16.26	29	52
Grupo A	51.11	54.00	10.85	24	60
Grupo B	45.50	44.00	7.92	36	60

Tabla 11. Estadísticos descriptivos basales: peso (en Kg).

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Control	69.55	69.55	25.53	51.5	87.6
Grupo A	68.70	69.00	12.93	46.5	85.0
Grupo B	85.47	79.95	22.84	65.0	127.0

Tabla 12. Estadísticos descriptivos basales: temperatura (en °C).

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Control	36.6	36.6	0.28	36.4	36.8
Grupo A	36.76	36.40	0.87	36.0	38.8
Grupo B	36.30	36.25	0.28	36.0	36.7

Tabla 13. Estadísticos descriptivos basales: PAS (en mmHg).

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Control	116.00	116.00	14.14	106.0	126.0
Grupo A	115.67	120.00	14.97	95.0	133.00
Grupo B	111.83	111.00	16.79	93.0	131.00

Tabla 14. Estadísticos descriptivos basales: PAD (en mmHg).

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Control	72.50	72.50	19.09	59.0	86.0
Grupo A	69.00	71.00	11.63	48.0	80.0
Grupo B	68.50	67.00	12.97	54.0	90.0

Historia de la EICH crónica

Las Tablas 15, 16 y 17 muestran la fecha de diagnóstico de la EICH, la valoración global y las fechas del trasplante, respectivamente.

Para calcular la fecha de diagnóstico de la EICH en días, se calcula la diferencia entre la fecha de diagnóstico de la EICH crónica y la fecha de firma del consentimiento informado.

Para calcular la fecha de la historia del trasplante TPH en meses, se calculó la diferencia entre la fecha del trasplante y la fecha de firma del consentimiento informado.

Tabla 15. Fecha diagnóstica EICH (en días)

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Control	0	0	0	0	0
Grupo A	69.33	1.00	206.89	-4*	621
Grupo B	5.50	3.00	6.53	0	15

Nota: *Los pacientes EC04H01 y EC04H02 tienen fecha de diagnóstico de la EICH posterior a la fecha de firma del consentimiento informado.
En los 2 pacientes del grupo control coincidió la fecha de diagnóstico de la EICH con la firma del consentimiento informado, por tanto, media, mediana, etc. tienen un valor de 0.

Tabla 16. Valoración global de la EICH

	Moderada		Grave	
	N	%	N	%
Control	2	100	0	0
Grupo A	4	44.4	5	55.6
Grupo B	4	66.7	2	33.3
Total	10	58.8	7	41.2

Tabla 17. Fecha trasplante TPH (en meses)

	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Control	6.50	6.50	4.95	3	10
Grupo A	9.44	7.00	7.04	3	25
Grupo B	9.0	8.50	4.29	4	15

En las Tabla 18, 19 y 20 se muestran los valores de algunas variables cuantitativas y cualitativas, relacionadas con la tasa de respuesta al EICH (completa y parcial). Para más información del resto de variables, remitirse al Informe Estadístico del apéndice 16.1.9.

Tabla 18. Valores basales de diferentes variables cuantitativas

	Grupo	M	DT	Valores perdidos
% SC	C	-	-	2
	A	47.75	39.04	4
	B	52.00	2.83	5
Test de Schirmer (OD)	C	7.50	3.54	
	A	7.33	6.66	
	B	12.50	12.37	
Test de Schirmer (OI)	C	6.00	7.07	
	A	7.33	6.43	
	B	14.25	8.30	
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	C	8.87	9.28	0
	A	6.13	1.93	0
	B	5.35	1.53	0
Eosinófilos (x10 ³ /μl)	C	0.87	2.47	0
	A	0.56	0.71	0
	B	0.63	0.45	0
Bilirrubina (mg/dl)	C	0.71	0.25	0
	A	0.57	0.17	0

	B	0.45	0.09	0
ALA/GPT (U/l)	C	30.00	7.07	0
	A	117.67	135.48	0
	B	91.00	47.07	0
Fosfatasa alcalina (U/l)	C	136.00	132.94	0
	A	374.89	650.44	0
	B	187.17	115.60	0
Escala de Karnofsky	C	75.00	21.21	
	A	78.89	18.33	
	B	86.67	10.33	
<i>Nota:</i> M (media), DT (desviación típica).				
SC: % superficial corporal, OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo. U: unidades				

Tabla 19. Valores basales de diferentes variables cualitativas

	Grupo	N	%
Eritemas*	C	2	100
	A	6	66.7
	B	5	83.3
Esclerosis*	C	2	100
	A	8	88.9
	B	5	83.3
Prueba pulmón (DLCO)**	C	1	50
	A	5	71.4
	B	5	100

*Se muestran los valores en los cuales NO existe respuesta

**Se muestran los valores normales

Tabla 20. Estado general ECOG

Grupo	0		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Control	1	50	0	0	1	50	0	0	0	0
A	2	22.2	3	33.3	4	44.4	0	0	0	0
B	1	16.7	5	83.3	0	0	0	0	0	0

11.3 MEDIDAS DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Se trata de un tratamiento hospitalario, por lo que no es necesario establecer medidas de adherencia.

11.4 RESULTADOS DE EFICACIA Y TABULACIONES DE DATOS DE PACIENTES DE MANERA INDIVIDUAL

11.4.1 Análisis de eficacia

En un principio, el estudio se diseñó con un grupo control para obtener datos de eficacia más relevantes. Sin embargo, por el bajo reclutamiento del estudio, se eliminó esta rama control, mediante la séptima enmienda al protocolo.

Por la definición de la población para el análisis de eficacia y de seguridad (ver Apéndice EICH 16.1.9 stat methods) se excluyen de dicho análisis los siguientes pacientes:

- Paciente con código EC04C01: aleatorizado al grupo control, enmienda del protocolo.
- Paciente con código EC04H05: aleatorizado al grupo control, enmienda del protocolo.
- Paciente con código EC04D01: este paciente asignado inicialmente al grupo B no tenía disponibilidad ni posibilidad de vía central, por tanto, no pudo ser infundido.

Por tanto, la población de pacientes para el análisis de eficacia y de seguridad consta de:

Grupo A: 9 pacientes

Grupo B: 5 pacientes

(Tabla 21)

Tabla 21. Pacientes incluidos en el análisis de eficacia

Grupo A	Grupo B
EC04C02	EC04B01
EC04C04	EC04C03
EC04C05	EC04C08
EC04C07	EC04H03
EC04C09	EC04H04
EC04C10	
EC04H01	
EC04H02	
EC04I01	

El análisis de eficacia constituye el objetivo secundario del estudio. Esta eficacia se valoró en base a las siguientes variables:

- Tasa de respuesta de la EICH crónica en cada grupo de aleatorización: completa y parcial
- Reducción de corticoides (sí/no)
- Supervivencia global
- Supervivencia libre de enfermedad
- Cambios en las poblaciones linfocitarias
- Cambios en el nivel de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias.
- Porcentaje de pacientes que finalizan el estudio.

A continuación, se analizan detalladamente todas estas variables.

- **Tasa de respuesta de la EICH crónica en cada grupo de aleatorización**

Las Tablas 22 y 23 muestran la tasa de respuesta de EICH crónica por órganos (para estudiar las variables tasa de respuesta de la EICH y remisión completa/parcial), para variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, y desde la semana 7 hasta el fin del tratamiento en la semana 56 (en las Tablas 18 y 19 ya se mostraron los valores basales).

En algunas variables sólo se analizaron datos totales, no por grupo de tratamiento, ya que hay muchos datos no disponibles a lo largo del estudio.

Tabla 22. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cuantitativas)

Tabla 22. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cuantitativas).									
	Grupo	Semana 7		Semana 20		Semana 42		Semana 56	
		M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
% SC	Total	13.33	23.09	3.00	5.20	0	0	0	0
Test de Schirmer (OD)	A			20.00	21.21	11.00	12.73		
	B			8.00	6.25	15.33	9.50		
Test de Schirmer (OI)	A			9.50	6.36	4.50	0.71		
	B			12.33	7.51	12.67	11.24		
Leucocitos (x10 ⁹ /l)	A	9.70	3.95	9.84	3.85	9.58	4.72	5.78	1.51
	B	5.99	2.93	6.83	2.30	5.88	2.32	4.78	3.26
Eosinófilos (x10 ³ /μl)	A	0.52	0.25	0.83	0.67	1.32	1.00	2.97	1.51
	B	0.58	0.13	0.48	0.43	0.66	0.50	8.60	12.75
	A	0.70	0.40	0.86	0.39	0.77	0.41	0.68	0.33

Tabla 22. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cuantitativas).

	Grupo	Semana 7		Semana 20		Semana 42		Semana 56	
		M	DT	M	DT	M	DT	M	DT
Bilirrubina (mg/dl)	B	0.82	0.39	0.97	0.40	0.92	0.62	0.74	0.24
ALA/GPT (U/l)	A	33.80	21.66	27.40	18.84	24.60	8.26	29.80	23.25
	B	73.66	38.50	50.33	21.78	36.67	16.17	27.33	14.29
Fosfatasa alcalina (U/l)	A	237.75	244.91	153.80	118.84	157.80	123.49	230.40	201.50
	B	141.33	76.85	118.67	29.26	179.67	90.23	194.00	89.37
Test de la marcha (Pasos)	Total	218.33	18.00	217.67	39.12	206.33	37.90	219.00	37.16
Test de la marcha (Metros)	Total	160.00	20.00	156.67	10.41	142.67	6.43	156.67	15.28
Fuerza de agarre	Total	19.11	3.89	23.33	3.33	28.33	8.33	26.67	5.77
Escala de Karnofsky	A			98.33	4.08	96.67	8.17		
	B			95.00	5.77	95.00	5.77		

Nota: M (media), DT (desviación típica). Total: se ofrecen datos generales para grupos A y B por la presencia de muchos datos perdidos.
 SC: % superficie corporal, OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo. U: unidades

Las conclusiones para cada variable de la Tabla 22 son las siguientes:

-Porcentaje de superficie corporal (SC): la afectación de la piel se evaluó a través del porcentaje de SC. Hay datos completos de 3 pacientes. A lo largo de las visitas, el porcentaje de SC se va reduciendo de manera significativa. Desde la semana 42 y hasta la finalización del estudio, es decir, la semana 56, ningún paciente presenta afectación de la piel.

-Ojos: No se observan cambios significativos en ninguno de los grupos para ninguno de los ojos. En el grupo total tampoco se detectan cambios estadísticamente significativos.

-Hemograma:

Leucocitos: los niveles medios aumentan desde la semana 7 a la 42 y bajan en la semana 56, a fin del tratamiento, en ambos grupos de tratamiento y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Hay significación estadística a nivel global tanto para el grupo total de pacientes como en el grupo A. Haciendo comparaciones por pares con respecto a la visita pretratamiento, se observa que los resultados son significativos en el grupo A en las semanas 42 y 56, mientras que para el grupo total esta diferencia únicamente es significativa en la semana 56.

Eosinófilos: los niveles medios aumentan en la semana 56, a fin del tratamiento, en ambos grupos de tratamiento y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Hay efecto significativo del tratamiento a lo largo de las visitas cuando se considera el grupo total de pacientes analizables, y de manera más específica en el grupo A. Este efecto significativo se refleja cuando se comparan los datos de la semana 56 con respecto a la basal, y en el grupo A cuando se comparan estos mismos datos y además en la semana 42.

-Hígado:

Bilirrubina: los niveles medios aumentan desde la semana 7 a la 56 en ambos grupos de tratamiento y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Hay evidencia de significación estadística cuando se tiene en cuenta al grupo total, apareciendo además diferencias significativas entre los valores de bilirrubina en la semana 20 comparada con la basal.

GPT: los niveles medios disminuyen a lo largo del tratamiento, en ambos grupos y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Hay un efecto global tanto para el grupo total como para el grupo A. Cuando se analizan las diferencias por pares de visitas con respecto a la basal, esta diferencia no resulta significativa salvo en el grupo total en la semana 56.

Fosfatasa alcalina: los niveles medios disminuyen a lo largo del tratamiento, en ambos grupos y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Se encuentra un efecto global tanto en el grupo total como en el grupo A. Esta diferencia se desvanece cuando se estudian por pares los resultados para este grupo, pero, a nivel total de pacientes, se observa que los valores de fosfatasa alcalina son diferentes con respecto a la visita pretratamiento en las semanas 7 y 20.

-Funcionalismo: hay datos de 3 pacientes para analizar las variables.

Test de la marcha (2 minutos): no hay evidencia de diferencias significativas a lo largo del tiempo ni en pasos ni en metros.

Fuerza de agarre: no existen diferencias estadísticamente significativas.

-Estado general:

Escala de estado general de Karnofsky: se evaluó en pretratamiento, y en las semanas 20 y 42, no evaluándose al finalizar el estudio (semana 56). Se observó significación estadística cuando se juntan el grupo A y el grupo B.

Tabla 23. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cualitativas)

Tabla 23. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cualitativas).									
	Grupo	Semana 7		Semana 20		Semana 42		Semana 56	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Eritemas	A	4	66.7	5	83.3	6	100	6	100

Tabla 23. Tasa de respuesta de la EICH crónica por órganos (variables cualitativas).

	Grupo	Semana 7		Semana 20		Semana 42		Semana 56	
		N	%	N	%	N	%	N	%
	B	4	100	4	100	4	100	4	100
Esclerosis	A	6	100	5	100	5	100	5	100
	B	4	80	4	100	4	100	4	100
Test de Shubert (escala 1)	A	2	50	3	75	3	75	4	100
	B	2	66.7	2	66.7	1	33.3	2	66.7
Test de Shubert (escala 2)	A	2	100	1	50	2	100	2	100
	B	1	100	1	100	1	100	1	100
Prueba pulmón (FEV)	A			5	100	5	100		
	B			4	100	4	100		
Prueba pulmón (DLCO)	A			3	75	5	100		
	B			2	66.7	2	66.7		
Estado general ECOG=0 (asintomático)	A			5	83.3	5	83.3		
	B			2	50	3	75		
% Respuesta completa a EICH crónica	A			2	33.3	4	66.7	5	83.3
	B			3	75	2	50	3	75

Nota: N representa aquellos pacientes que NO muestran eritemas, esclerosis, etc. En la prueba FEV y DLCO se muestran los valores normales. En el % de la respuesta completa a EICH crónica se muestran los datos de pacientes con remisión completa

Las conclusiones para cada variable de la Tabla 23 son las siguientes:

-Eritemas: se dispone de datos completos en 10 pacientes. Todos los pacientes desde la semana 42 no presentan eritemas, esta ausencia, en el grupo B, aparece desde la semana 20. Aunque la reducción de la sintomatología no es estadísticamente significativa por cuestiones de tamaño muestral y falta de potencia estadística, se puede concluir que todos los pacientes en los que hay datos disponibles no tienen eritemas al finalizar el estudio.

Esclerosis: engloba la esclerosis móvil y esclerosis (siguiendo instrucciones del IP). Se observa que al final del ensayo clínico, ningún paciente presenta sintomatología de esclerosis.

- Boca: se aplicó el test de Schubert, distinguiendo Escala 1 y 2 según las dimensiones de dolor y sequedad. Se observa que, aunque hay una mejoría de la gravedad de los síntomas en la práctica totalidad de los pacientes, el análisis no tiene potencia suficiente para detectar esa mejoría debido a que el tamaño muestral es reducido y a que las escalas

utilizadas para evaluar esta sintomatología durante el pretratamiento son diferentes de las utilizadas desde la semana 7 a la semana 56.

-Pulmón:

FEV: hay datos disponibles en todas las visitas en 6 pacientes. Los pacientes no tienen resultados anómalos en la prueba FEV a partir de la semana 20. En el grupo B, ningún paciente presenta resultados anómalos desde la visita de pretratamiento y este resultado se mantiene hasta la semana 42.

DLCO: hay datos disponibles en todas las visitas en 4 pacientes. La mayoría de los pacientes presenta valores normales.

Estado general:

Escala ECOG: se evaluó en pretratamiento, y en las semanas 20 y 42, no evaluándose al finalizar el estudio (semana 56). Existe un impacto global del tratamiento en las puntuaciones de la escala ECOG, resultado que también se comprueba en el grupo A de tratamiento. Las comparaciones por pares con respecto a la visita pretratamiento permiten ver que en la semana 42 y cuando se considera al total de los pacientes con datos evaluados hay significación estadística, el estado ECOG mejora en la semana 42 con respecto a la visita pretratamiento.

Valoración de la respuesta: remisión completa/remisión parcial.

No hay diferencias significativas cuando se compara la evolución de los pacientes con respecto a la semana 20. Asimismo, no diferencias significativas en la distribución de frecuencias de la respuesta completa y parcial.

La Tabla 24 muestra las tasas de remisión por paciente.

Tabla 24. Tasa de remisión por paciente

Grupo	Paciente	Semana 20	Semana 42	Semana 56
A	EC04C04	Respuesta parcial	Respuesta Completa	Respuesta Completa
	EC04C05	Respuesta parcial	Respuesta Completa	Respuesta Completa
	EC04C10	Respuesta Completa	Respuesta Completa	Respuesta Completa
	EC04H01	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Respuesta Completa
	EC04H02	Respuesta Completa	Respuesta Completa	Respuesta Completa
	EC04I01	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Respuesta parcial
B	EC04C03	Respuesta Completa	Respuesta Completa	Respuesta Completa
	EC04C08	Respuesta Completa	Respuesta Completa	Respuesta Completa
	EC04H03	Respuesta Completa	Respuesta parcial	Respuesta Completa
	EC04H04	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Respuesta parcial

Por último, destacar que no se analizaron las siguientes variables relacionadas: úlceras (ya que ningún paciente presentó úlceras), plaquetas (ya que en la visita pretratamiento, no hay valores de plaquetas recogidos, con lo cual la comparación con respecto a la visita pretratamiento, no se puede establecer), gastrointestinal (ningún paciente presenta sintomatología desde la semana 7. No se puede realizar un análisis inferencial porque ninguna de las variables presenta variabilidad para ser analizada).

- **Porcentaje de pacientes que reducen la dosis de corticoides en las diferentes semanas una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor.**

La Tabla 25 presenta la reducción de los corticoides para los días pares por grupos de aleatorización y para el total de pacientes (suma de grupos A y B).

Tabla 25. Reducción de corticoides: días pares

		Semana 7		Semana 20		Semana 42		Semana 56	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Grupo A	Reducción	5	62.5	5	71.4	6	100	6	100
	No reducción	3	37.5	2	28.6	0	0	0	0
	Valores perdidos	1		2		3		3	
Grupo B	Reducción	3	60	3	75	4	100	4	100
	No reducción	2	40	1	25	0	0	0	0
	Valores perdidos	1		2		2		2	
Total	Reducción	8	61.5	8	72.7	10	100	10	100
	No reducción	5	38.5	3	27.3	0	0	0	0
	Valores perdidos	2		4		5		5	

De manera gráfica, esta reducción de los corticoides para los días pares se ofrece en la Figura 3.

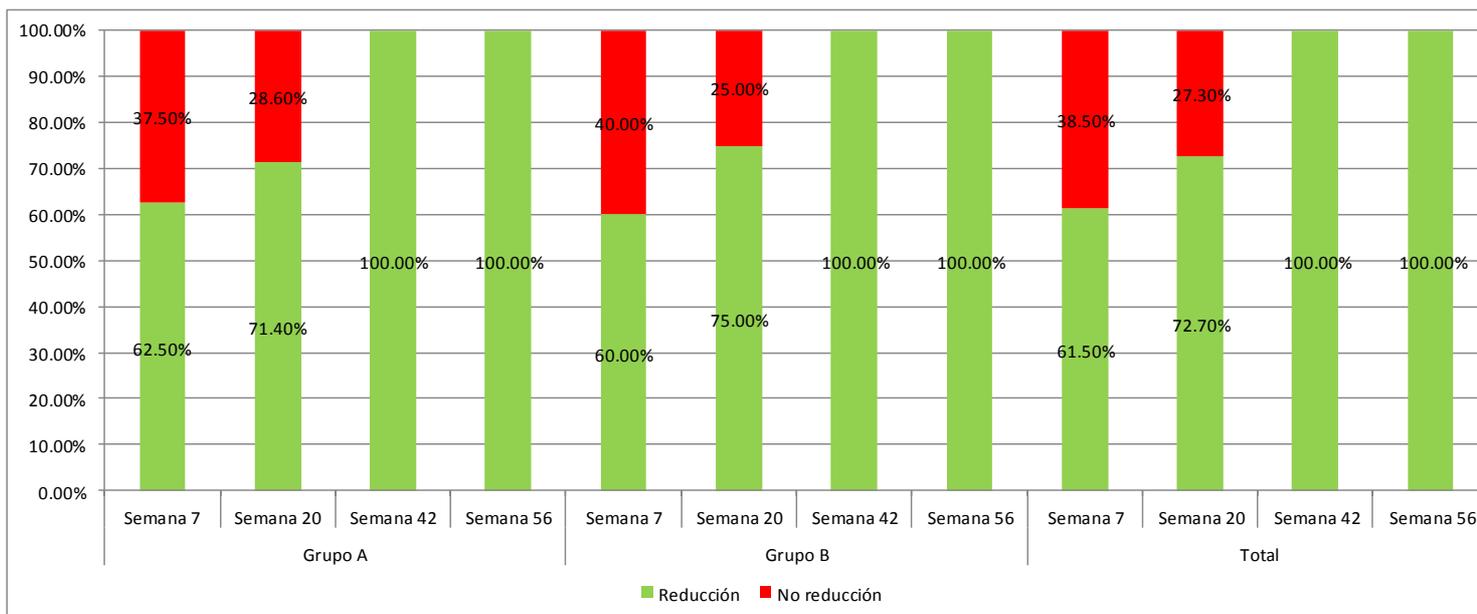


Figura 3. Reducción de corticoides (días pares)

El análisis inferencial que permite concluir si la reducción es estadísticamente significativa se presenta en la Tabla 26. Se observa que hay una reducción significativa de los corticoides según va pasando el tiempo en el grupo total (Grupo A + Grupo B). Estas diferencias no aparecen en el grupo A y el grupo B cuando se analizan por separado debido posiblemente a cuestiones de tamaño muestral y al uso de una técnica no paramétrica, lo que conlleva a una falta de potencia estadística para la detección de cambios relevantes en las variables. A nivel de distribución de frecuencias, se observa que, para los días pares, todos los pacientes que no son valores perdidos reducen su nivel de corticoides a 0 en la semana 42, manteniéndose ese resultado en la semana 56.

Tabla 26. Análisis inferencial para la reducción de corticoides (días pares)

Grupo	Q de Cochran	Grados de libertad	p-value
A	6.000	3	0.112
B	4.714	3	0.194
Total	10.200	3	0.017

Nota. El p-value significativo se destaca en **negrita**.

La Tabla 27 presenta la reducción de los corticoides para los días impares por grupos de aleatorización y para el total de pacientes (suma de grupos A y B).

Tabla 27. Reducción de corticoides: días impares

	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
--	----------	-----------	-----------	-----------

		N	%	N	%	N	%	N	%
Grupo A	Reducción	8	100	7	100	6	100	6	100
	No reducción	0	0	0	0	0	0	0	0
	Valores perdidos	1		2		3		3	
Grupo B	Reducción	4	80	4	100	4	100	4	100
	No reducción	1	20	0	0	0	0	0	0
	Valores perdidos	2		2		2		2	
Total	Reducción	12	92.3	11	100	10	100	10	100
	No reducción	1	7.7	0	0	0	0	0	0
	Valores perdidos	3		4		5		5	

De manera gráfica, esta reducción de los corticoides para los días impares se ofrece en la Figura 4.

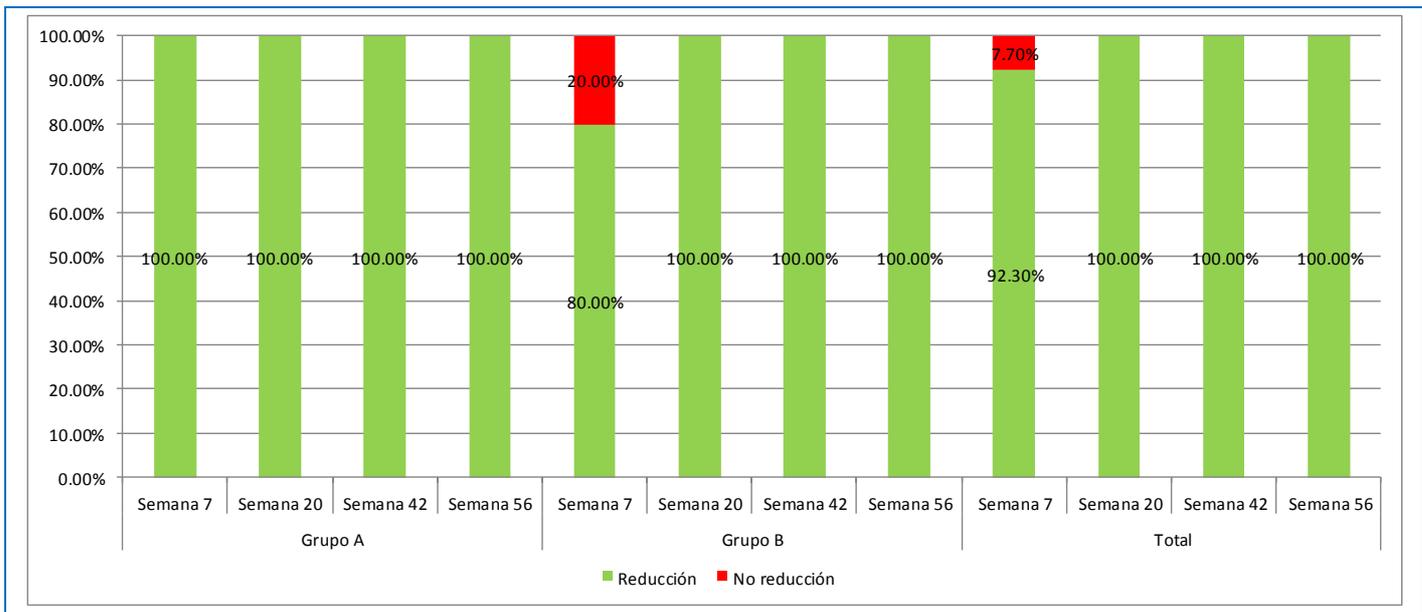


Figura 4. Reducción de corticoides (días impares)

A nivel de distribución de frecuencias, se observa que, para los días impares, todos los pacientes que no son valores missing reducen su nivel de corticoides a 0 desde la semana 7, salvo un paciente del grupo B, cuya reducción se reduce a 0 desde la semana 20, manteniéndose esos resultados hasta la semana 56.

Aunando los resultados de los días pares y los días impares, se concluye que a la semana 56, el 100% de los pacientes que se mantienen en el ensayo clínico consigue reducir la dosis de corticoides según lo establecido en el protocolo.

- **Estudio de las diferencias entre grupos en las poblaciones linfocitarias**

En la Tabla 28 se presentan la media y la desviación típica por grupos de aleatorización y visita de las distintas poblaciones linfocitarias.

Tabla 28. Estadísticos descriptivos para las poblaciones linfocitarias

Marcador celular	Grupo	Pretratamiento			Semana 7			Semana 20			Semana 42			Semana 56		
		N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT
CD3	A	7	70.16	11.28	4	66.63	18.01	3	70.67	14.97	5	76.10	7.84	4	74.85	7.74
	B	5	62.52	8.08	4	65.63	14.84	3	62.97	22.81	3	68.80	11.23	3	67.37	10.60
	Total	12	66.98	10.42	8	66.13	15.29	6	66.82	17.76	8	73.36	9.24	7	71.64	9.13
CD4	A	7	22.79	9.29	4	31.95	6.54	3	25.40	11.43	5	32.82	13.79	4	29.50	10.26
	B	5	26.36	6.58	4	29.18	10.42	3	26.23	3.78	3	31.40	7.39	3	29.57	8.44
	Total	12	24.28	8.13	8	30.56	8.19	6	25.82	7.63	8	32.29	11.17	7	29.53	8.74
CD8	A	7	43.59	16.89	4	32.80	20.67	3	44.27	26.74	5	42.16	19.75	4	43.68	19.09
	B	5	33.74	11.86	4	35.28	17.14	3	34.60	17.52	3	35.53	17.20	3	35.30	17.39
	Total	12	39.48	15.24	8	34.04	17.63	6	39.43	20.90	8	39.68	17.87	7	40.09	17.40
CD19	A	7	12.89	12.43	4	26.60	16.90	3	18.97	15.13	5	11.40	6.81	4	10.40	8.14
	B	5	12.82	10.64	4	21.63	16.63	3	22.97	19.13	3	16.20	13.46	3	12.07	10.12
	Total	12	12.86	11.20	8	24.11	15.75	6	20.97	15.58	8	13.20	9.19	7	11.11	8.25
Células NK	A	7	16.19	7.25	4	5.95	3.16	3	9.57	0.58	5	11.32	3.08	4	13.60	2.35
	B	5	22.66	6.33	4	9.90	12.01	3	13.30	5.60	3	13.67	3.60	3	19.23	4.35
	Total	12	18.88	7.37	8	7.93	8.40	6	11.43	4.11	8	12.20	3.25	7	16.01	4.26

Para estudiar si hay cambios en las poblaciones linfocitarias a lo largo de las visitas, se utilizó la prueba de Friedman para estudiar si hay un cambio a nivel global, y la prueba de Wilcoxon para comparar cada una de las semanas con respecto a la visita basal. Estos análisis se han dividido por grupo de aleatorización. Los p-values resultantes del análisis se presentan en la Tabla 29. En general, no se observan cambios en estas poblaciones salvo algunas excepciones:

- CD4: En la semana 42 comparada con la basal se observa un cambio significativo cuando se considera a ambos grupos simultáneamente.
- CD19: En el grupo B se observa un impacto global. No obstante, cuando se comparan cada una de las semanas con la basal, estas diferencias no son relevantes, pudiendo aparecer estas diferencias cuando se comparan otro par de visitas diferente al considerado en la tabla. El análisis del grupo A+B revela que hay significación de los resultados a nivel global y cuando se comparan las semanas 7 y 20 con la basal.
- Células NK: Se observa un impacto global cuando se analizan los grupos A y B conjuntamente, apareciendo esta significación cuando se comparan las semanas 7 y 42 con la basal.

Tabla 29. Análisis inferencial para las poblaciones linfocitarias en función de la visita (p-values)

Marcador celular	Grupo	Global	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
CD3	A	0.355	1	0.180	0.144	0.285
	B	0.938	1	1	0.285	0.285
	Total	0.780	1	0.500	0.091	0.116
CD4	A	0.171	0.144	0.180	0.068	0.109
	B	0.856	0.465	1	0.285	1
	Total	0.364	0.123	0.500	0.028	0.173
CD8	A	0.406	0.144	0.180	1	0.285
	B	0.856	1	1	0.593	0.593
	Total	0.663	0.327	0.500	1	0.674
CD19	A	0.147	0.273	0.180	0.144	0.109
	B	0.034	0.068	0.109	1	0.593
	Total	0.002	0.036	0.043	0.310	0.173
Células NK	A	0.267	0.068	0.180	0.273	0.593
	B	0.053	0.068	0.285	0.102	1
	Total	0.007	0.012	0.138	0.042	0.752

Nota. Los p-values significativos se destacan en **negrita**.

En la Tabla 30 se presentan los p-values de las comparaciones entre el Grupo A y el Grupo B en las distintas visitas. Los resultados muestran que las medias entre ambos grupos son similares ya que todos los p-values son mayores de 0.05.

Tabla 30. Poblaciones linfocitarias: Comparación entre grupos (p-values)

Marcador celular	Basal	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
CD3	0.432	1	1	0.571	0.400
CD4	0.530	0.686	0.700	0.786	1
CD8	0.149	0.686	0.700	0.786	0.857
CD19	0.871	0.686	1	0.786	1
Células NK	0.062	0.886	0.700	0.393	0.229

- **Estudio de las diferencias entre grupos en el nivel de citocinas**

En las Tablas 30 y 31 se presentan la media y la desviación típica por grupos de aleatorización y visita de los niveles de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias.

Tabla 31. Estadísticos descriptivos para los niveles de citocinas inflamatorias

Citocinas inflamatorias	Grupo	Pretratamiento			Semana 7			Semana 20			Semana 42			Semana 56		
		N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT
IFN- γ	A	7	2.33	1.12	5	3.28	1.00	5	3.10	0.44	5	2.78	0.66	5	3.15	2.14
	B	5	2.67	0.33	4	2.71	0.84	3	4.09	2.32	3	4.32	1.74	3	2.91	0.28
	Total	12	2.48	0.87	9	3.02	0.92	8	3.47	1.38	8	3.36	1.32	8	3.06	1.63
TFN- α	A	7	1.28	0.62	5	1.46	0.23	5	2.34	1.72	5	1.44	0.26	5	1.35	0.84
	B	5	1.32	0.13	4	1.29	0.22	3	1.68	0.43	3	1.69	0.61	3	1.38	0.32
	Total	12	1.30	0.47	9	1.39	0.23	8	2.09	1.37	8	1.53	0.40	8	1.36	0.66
IL-2	A	7	1.69	0.38	5	1.78	0.45	5	1.90	0.36	5	1.52	0.99	5	1.85	1.14
	B	5	1.10	1.00	4	0.91	1.06	3	1.31	1.35	3	1.46	1.54	3	0.46	0.79
	Total	12	1.44	0.73	9	1.39	0.86	8	1.68	0.83	8	1.50	1.11	8	1.33	1.20

Tabla 32. Estadísticos descriptivos para los niveles de citocinas antiinflamatorias

Citocinas antiinflamatorias	Grupo	Pretratamiento			Semana 7			Semana 20			Semana 42			Semana 56		
		N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT	N	M	DT
IL-10	A	7	2.43	0.84	5	1.84	0.41	5	2.04	0.78	5	1.89	0.85	5	2.00	0.87
	B	5	2.13	0.58	4	2.22	0.86	3	1.88	0.38	3	2.10	0.62	3	1.46	0.13
	Total	12	2.31	0.73	9	2.01	0.63	8	1.98	0.63	8	1.97	0.73	8	1.80	0.72

IL-4	A	7	1.24	0.15	5	1.44	0.21	5	1.57	0.36	5	1.53	0.49	5	1.69	1.17
	B	5	1.12	0.64	4	1.46	0.50	3	1.58	0.73	3	1.68	0.94	3	0.90	0.79
	Total	12	1.19	0.41	9	1.45	0.34	8	1.58	0.47	8	1.59	0.63	8	1.40	1.06
IL-5	A	7	1.53	0.33	5	1.59	0.61	5	1.73	0.99	5	1.78	0.97	5	1.68	1.06
	B	5	1.53	0.22	4	1.32	0.08	3	1.61	0.51	3	1.56	0.50	3	1.40	0.16
	Total	12	1.53	0.28	9	1.47	0.46	8	1.68	0.80	8	1.70	0.79	8	1.58	0.82

Para estudiar si hay cambios en niveles de citocinas a lo largo de las visitas, se utiliza la prueba de Friedman para estudiar si hay un cambio a nivel global, y la prueba de Wilcoxon para comparar cada una de las semanas con respecto a la visita basal. Estos análisis se han dividido por grupo de aleatorización. Los p-values resultantes del análisis se presentan en las Tablas 33 y 34. En general, no se observan cambios en estas poblaciones salvo la excepción de la citocina TFN- α en la que, cuando se consideran a los grupos A y B simultáneamente, aparecen diferencias en la semana 20 comparada con la basal.

Tabla 33. Análisis inferencial para las citocinas inflamatorias en función de la visita (p-values)

		Global	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
IFN- γ	Grupo A	0.241	0.273	0.068	0.715	0.465
	Grupo B	0.970	1	1	0.285	0.593
	Total	0.442	0.310	0.128	0.499	0.310
TFN- α	Grupo A	0.642	0.144	0.144	0.593	0.465
	Grupo B	0.483	0.593	0.109	0.109	0.593
	Total	0.317	0.310	0.043	0.141	0.397
IL-2	Grupo A	0.182	0.715	0.066	0.141	0.715
	Grupo B	0.983	0.655	0.593	0.655	0.655
	Total	0.522	0.917	0.176	0.462	0.917

Nota. Los p-values significativos se destacan en **negrita**.

Tabla 34. Análisis inferencial para las citocinas antiinflamatorias en función de la visita (p-values)

		Global	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
IL-10	Grupo A	0.139	0.068	0.066	0.068	0.273

		Global	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
	Grupo B	0.171	0.273	0.593	0.285	0.109
	Total	0.139	0.263	0.176	0.310	0.128
IL-4	Grupo A	0.392	0.273	0.273	0.854	0.465
	Grupo B	0.970	0.465	0.285	0.285	0.785
	Total	0.781	0.362	0.128	0.352	0.553
IL-5	Grupo A	0.703	0.715	0.715	0.715	0.715
	Grupo B	0.760	0.068	1	1	0.593
	Total	0.564	0.161	0.735	0.735	0.612

En las Tablas 35 y 36 se presentan los p-values de las comparaciones entre el Grupo A y el Grupo B en las distintas visitas. Los resultados muestran que las medias entre ambos grupos son similares.

Tabla 35. Nivel de citocinas inflamatorias: comparación entre grupos (p-values)

	Basal	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
IFN-γ	0.755	0.730	1	0.143	0.393
TFN-α	0.530	0.286	0.786	0.786	1
IL-2	0.755	0.413	0.571	0.786	0.143

Tabla 36. Nivel de citocinas inflamatorias: Comparación entre grupos (p-values)

	Basal	Semana 7	Semana 20	Semana 42	Semana 56
IL-10	0.639	0.413	0.786	0.393	0.571
IL-4	0.530	0.413	0.571	0.571	0.143
IL-5	0.639	0.730	1	0.393	0.393

- **Análisis de supervivencia**

Se estudia el porcentaje de pacientes que finalizan el estudio (es decir, que no abandonan el estudio porque hayan requerido tratamientos adicionales)

Según el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD, página 61), las interrupciones prematuras pueden deberse a: presencia de acontecimiento adverso grave anterior a la infusión de CMM; condiciones clínicas del paciente que impidan su continuidad; otras violaciones del protocolo; renuncia del enfermo a continuar en el estudio, otros motivos (que se deben especificar).

Se estudió el tiempo de espera transcurrido hasta el abandono del estudio, cualquiera de las circunstancias descritas anteriormente es considerada el evento terminal.

Como momento de partida se utilizó la fecha de la firma de consentimiento informado para todos los pacientes. La fecha de interrupción prematura es la reflejada en la variable Fecha último día en el estudio (página 61 del CRD). Las fechas de interrupción son las siguientes:

- Paciente B01 (asignado al grupo B de tratamiento): abandonó el estudio por renuncia a continuar. Fecha: 28/05/2013.
- Paciente C02 (asignado al grupo A de tratamiento): abandonó el estudio por condiciones clínica del paciente que le impiden continuar debido a la progresión de la enfermedad EICH. Fecha: 08/11/2010.
- Paciente C07 (asignado al grupo A de tratamiento): abandonó el estudio por otros motivos, especificándose que el avance de la EICH provoca un cambio de tratamiento. Fecha: 28/03/2012.
- Paciente C09 (asignado al grupo A de tratamiento): abandonó el estudio por otros motivos, especificándose que la progresión de la enfermedad provoca un cambio de tratamiento. Fecha: 07/11/2012.
- Paciente D01 (asignado al grupo B de tratamiento): abandonó el estudio por otros motivos, especificándose que no hay disponibilidad ni posibilidad de vía central. Fecha: 09/02/2012.

La fecha asignada a los pacientes que no abandonan el estudio es la de finalización del estudio.

El método elegido fue el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Dependiendo de la naturaleza de los datos se utiliza la media o la mediana de los tiempos de supervivencia. Se realizó el análisis en función de los dos grupos de aleatorización, y también en función del total. Para la comparación de los tiempos de espera se usaron los contrastes estadísticos de Log-rango, Breslow y Tarone-Ware.

Los 14 pacientes tienen datos suficientes para incluirlos en el análisis de los tiempos de espera. De éstos, 10 (un 71.4%) fueron casos censurados (esto es, no abandonaron el estudio porque hayan requerido tratamientos adicionales). La media del tiempo de supervivencia hasta el evento terminal fue de algo más de 45 semanas (ver Tabla 37). No se puede calcular la mediana de los tiempos de espera puesto que no hay un valor temporal que delimite cuándo la mitad de la muestra sufrió el evento terminal.

Tabla 37. Media del tiempo de supervivencia (en semanas)

Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
45.286	6.657	32.239	58.333

El gráfico de la función de supervivencia (ver Figura 5) muestra el tiempo de los pacientes en alcanzar el cambio de estado (abandono del estudio).

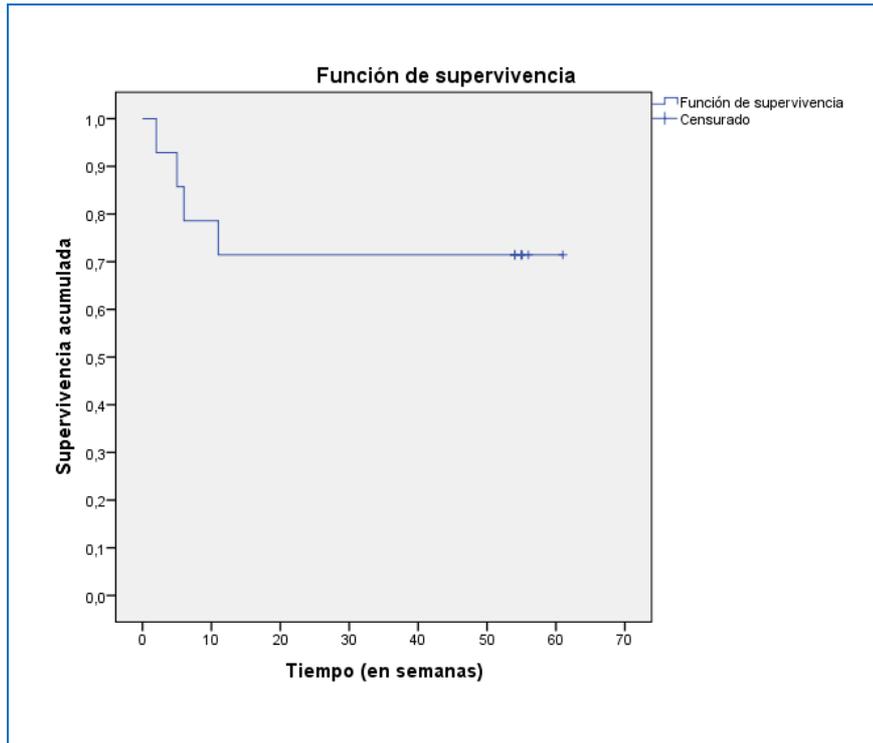


Figura 5. Modelo de supervivencia

El análisis anterior se repite comparando esta vez el Grupo A (9 pacientes, con un 66.7% de casos censurados, es decir, que no abandonaron el estudio porque hayan requerido tratamientos adicionales) y el Grupo B (5 pacientes con valor válido y un 80.0% de casos censurados, es decir, que no abandonaron el estudio porque hayan requerido tratamientos adicionales). Estos casos se presentan junto con el global en la Tabla 38.

Tabla 38. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia

Grupo de aleatorización	N.º total	N.º de eventos	Censurado	
			N.º	%
A	9	3	6	66.7
B	5	1	4	80.0
Total	14	4	10	71.4

En este caso podemos ver distintas medias para ambos grupos: alrededor de 39 semanas de promedio hasta el evento terminal en el grupo A y 50 semanas en el grupo B (ver Tabla 28).

Tabla 39. Media de supervivencia en función del grupo de aleatorización (en semanas)

Grupo de aleatorización	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
A	39.333	7.890	23.870	54.797
B	50.000	9.839	30.716	69.284
Total	45.286	6.657	32.239	58.333

El gráfico de supervivencia (Figura 6) muestra también cierta diferencia en la función de supervivencia. Sin embargo, esta diferencia no es significativa según los contrastes de Breslow ($p = 0.565$), y Tarone-Ware ($p = 0.578$).

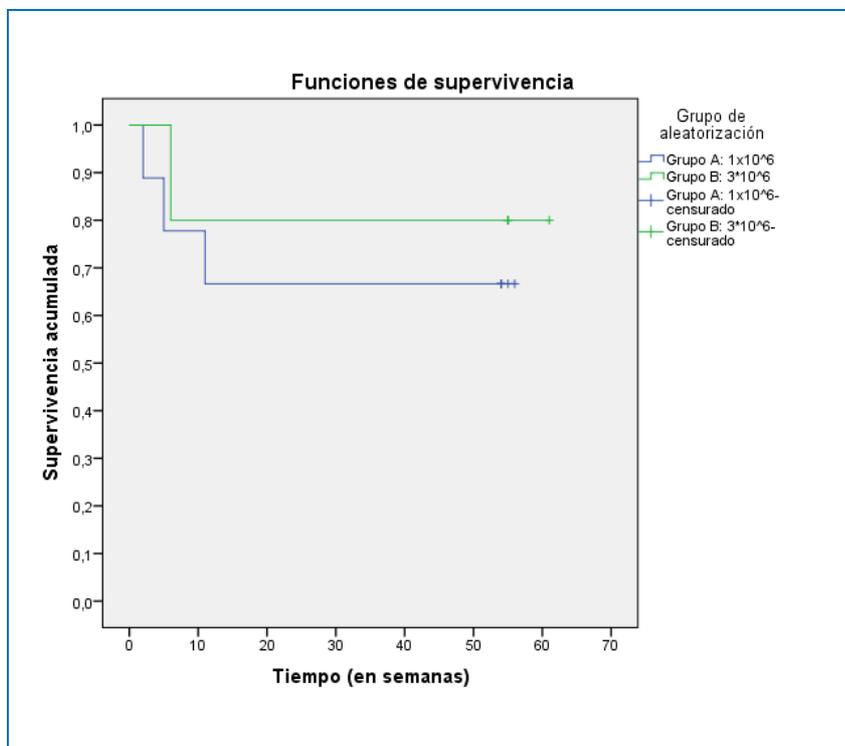


Figura 6. Función de supervivencia por grupos de aleatorización

En conclusión, las diferencias no son significativas en la supervivencia global entre ambos grupos de tratamiento.

- **Supervivencia libre de enfermedad**

La tasa de respuesta completa global según el Plan de Análisis de Datos (pág. 5) se hace de acuerdo con “la variable que se denomina “Valoración de Respuesta” recogida en el CRD”.

La fecha de remisión es la reflejada en la variable creada a tal fin. Para los pacientes de esta muestra estas fechas de remisión completa son las siguientes:

Semana 20 tras el inicio del tratamiento:

- Paciente C03: Fecha: 12/08/2011
- Paciente C08: Fecha: 04/02/2013
- Paciente C10: Fecha: 08/10/2013
- Paciente H02: Fecha: 01/06/2011
- Paciente H03: Fecha: 11/04/2012

Semana 42 tras el inicio del tratamiento:

- Paciente C04: Fecha: 19/01/2012
- Paciente C05: Fecha: 26/07/2012

Semana 56 tras el inicio del tratamiento:

- Paciente H01: Fecha: 12/12/2011.

✓ ***Supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de trasplante TPH.***

Según el PAE (pág. 16), se estudia el “tiempo desde la fecha de trasplante: Fecha de trasplante y fecha fin de estudio. En el caso de abandono (independientemente del motivo) prematuro, se considerará esa fecha con fin de estudio”.

Se estudia el tiempo de espera transcurrido desde la fecha de trasplante TPH hasta la supervivencia libre de enfermedad, necesitando que los pacientes hayan remitido de su enfermedad y mantenido los resultados hasta la finalización del estudio.

Como momento de partida se utiliza la fecha de trasplante TPH para todos los pacientes que fueron infundidos, tanto del Grupo A como del Grupo B. La fecha asignada a los pacientes que no alcanzan la respuesta completa global es la de finalización del estudio. Hay 10 pacientes que tienen datos suficientes para incluirlos en el análisis de los tiempos de espera. De estos, 2 (un 20.0%) fueron casos censurados (esto es, pacientes que no alcanzaron la respuesta completa global, si bien estos pacientes presentaron respuesta parcial a lo largo de las visitas que esta variable fue evaluada). La media del tiempo de supervivencia hasta el evento terminal fue de algo más de 20 meses. La mediana de los tiempos de espera es de unos 17 meses. En la Tabla 40 se presentan los estadísticos y los intervalos de confianza para la media y la mediana de los tiempos de espera (en meses).

Tabla 40. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de trasplante (en meses)

Media ^a			Mediana		
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%

		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
20.133	3.039	14.177	26.090	17.000	1.549	13.964	20.036

Nota. a: La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Se presenta en la Figura 7 la función 1-la supervivencia para facilitar la comprensión del análisis. Se opta por la presentación de esta función ya que es una función creciente, y ayuda a visualizar en qué semanas se producen un incremento en la tasa de respuesta completa global a la EICH.

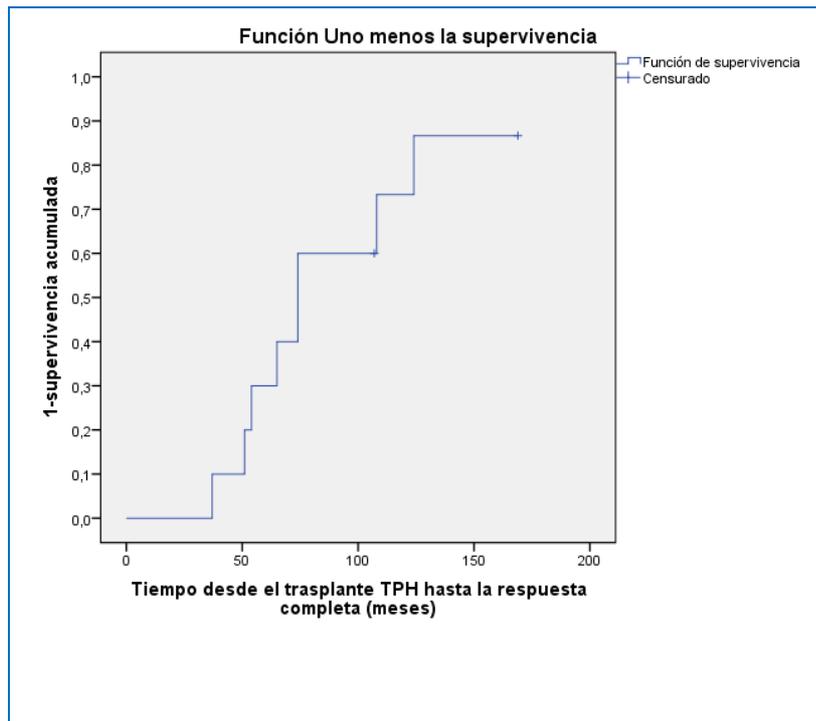


Figura 7. Función 1-supervivencia desde la fecha de trasplante TPH

El análisis anterior se repite comparando esta vez el Grupo A (6 pacientes, con un 16.7% de casos censurados) y el Grupo B (4 pacientes con valor válido y un 25.0% de casos censurados). Estos casos se presentan junto con el global en la Tabla 40.

Tabla 41. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia

Grupo de aleatorización	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
A	6	5	1	16.7
B	4	3	1	25.0
Total	10	8	2	20.0

En este caso podemos ver distintas medias para ambos grupos: 21.167 meses de promedio hasta la respuesta completa global en el Grupo A y 17.250 meses en el Grupo B (consultar Tabla 42).

Tabla 42 Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de trasplante (en meses) por grupos de aleatorización

Grupo de aleatorización	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
A	21.167	3.677	13.959	28.374	17.000	1.155	14.737	19.263
B	17.250	4.790	7.861	26.639	11.000	5.667	0.000	22.107
Total	20.133	3.039	14.177	26.090	17.000	1.549	13.964	20.036

Nota. a: La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

El gráfico de 1-supervivencia (Figura 8) muestra también cierta diferencia en la función. Sin embargo, esta diferencia no es significativa según los contrastes de Breslow ($p=0.499$), y Tarone-Ware ($p=0.539$).

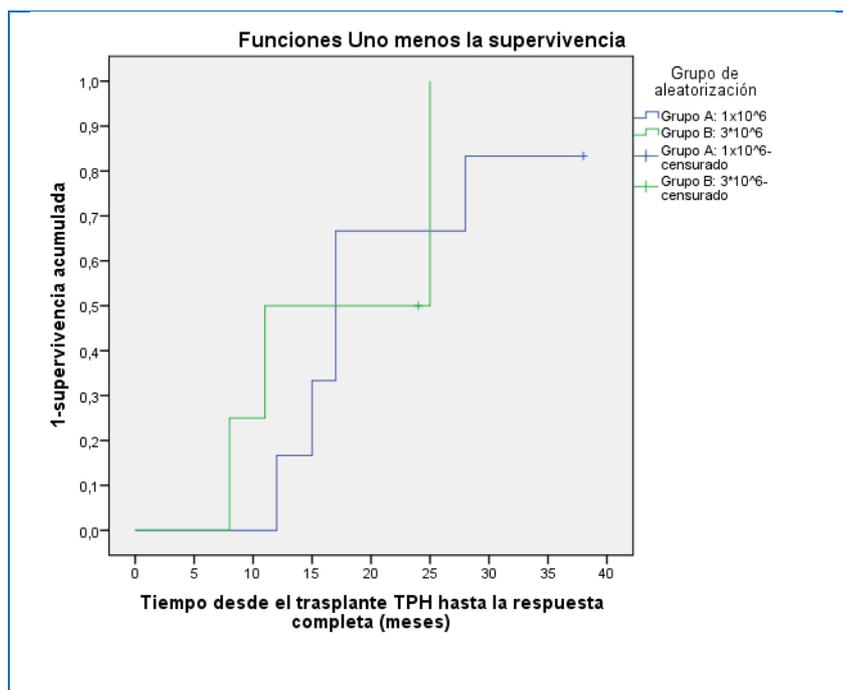




Figura 8. Función de 1-supervivencia por grupos de aleatorización

En conclusión, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

✓ ***Supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de diagnóstico de la EICH crónica***

Según el PAE (pág. 16), se estudia el “Tiempo desde el diagnóstico de la EICH: Se considera el tiempo desde el diagnóstico de la EICH y fecha fin de estudio”.

Se estudia el tiempo de espera transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la EICH hasta la supervivencia libre de enfermedad, necesitando que los pacientes hayan remitido de su enfermedad y mantenido los resultados hasta la finalización del estudio. Como momento de partida se utiliza la fecha de diagnóstico de la EICH para todos los pacientes que fueron infundidos, tanto del grupo A como del grupo B. La fecha asignada a los pacientes que no alcanzan la respuesta completa global es la de finalización del estudio.

Hay 10 pacientes que tienen datos suficientes para incluirlos en el análisis de los tiempos de espera. De estos, 2 (un 20.0%) fueron casos censurados (esto es, no alcanzaron la respuesta completa global, si bien son pacientes que presentaron respuesta parcial a lo largo de las visitas que esta variable fue evaluada). La media del tiempo de supervivencia hasta el evento terminal fue de algo más de 12 meses. La mediana de los tiempos de espera es de unos 9 meses. En la Tabla 43 se presentan los estadísticos y los intervalos de confianza para la media y la mediana de los tiempos de espera (en meses).

Tabla 43. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de trasplante (en meses)

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
12.600	3.374	5.987	19.213	9.000	3.098	2.927	15.073

Nota. a: La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Se presenta en la Figura 9 la función 1-la supervivencia para facilitar la comprensión del análisis. Se opta por la presentación de esta función ya que es una función creciente, y ayuda a visualizar en qué semanas se producen un incremento en la tasa de respuesta completa global a la EICH.

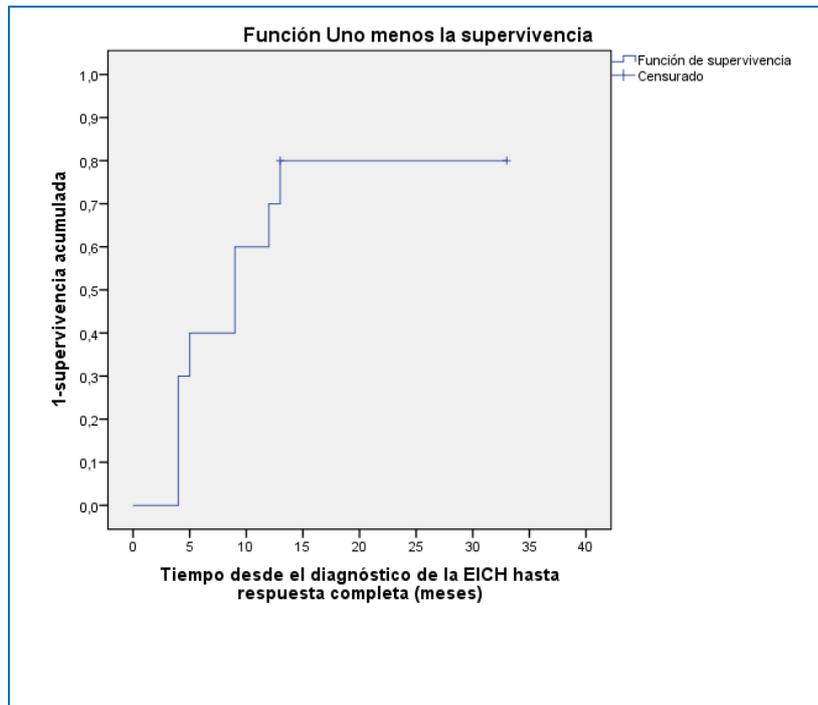


Figura 9. Función de 1-supervivencia desde la fecha de diagnóstico de la EICH

El análisis anterior se repite comparando esta vez el grupo A (6 pacientes, con un 16.7% de casos censurados) y el grupo B (4 pacientes con valor válido y un 25.0% de casos censurados). Estos casos se presentan junto con el global en la Tabla 44.

Tabla 44. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia

Grupo de aleatorización	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
A	6	5	1	16.7
B	4	3	1	25.0
Total	10	8	2	20.0

En este caso podemos ver distintas medias para ambos grupos: 12 meses de promedio hasta la respuesta completa global en el grupo A y 8.5 meses en el grupo B (ver Tabla 44).

Tabla 45. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de diagnóstico de la EICH (en meses) por grupos de aleatorización

Grupo de aleatorización	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
A	12.000	4.041	4.079	19.921	9.000	2.887	3.342	14.658
B	8.500	2.016	4.549	12.451	5.000	4.000	0.000	12.840
Total	12.600	3.374	5.987	19.213	9.000	3.098	2.927	15.073

Nota. a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

El gráfico de 1-supervivencia (Figura 10) muestra que las funciones son muy similares, no existiendo diferencias significativas según los contrastes de Breslow ($p = 0.915$), y Tarone-Ware ($p = 0.921$).

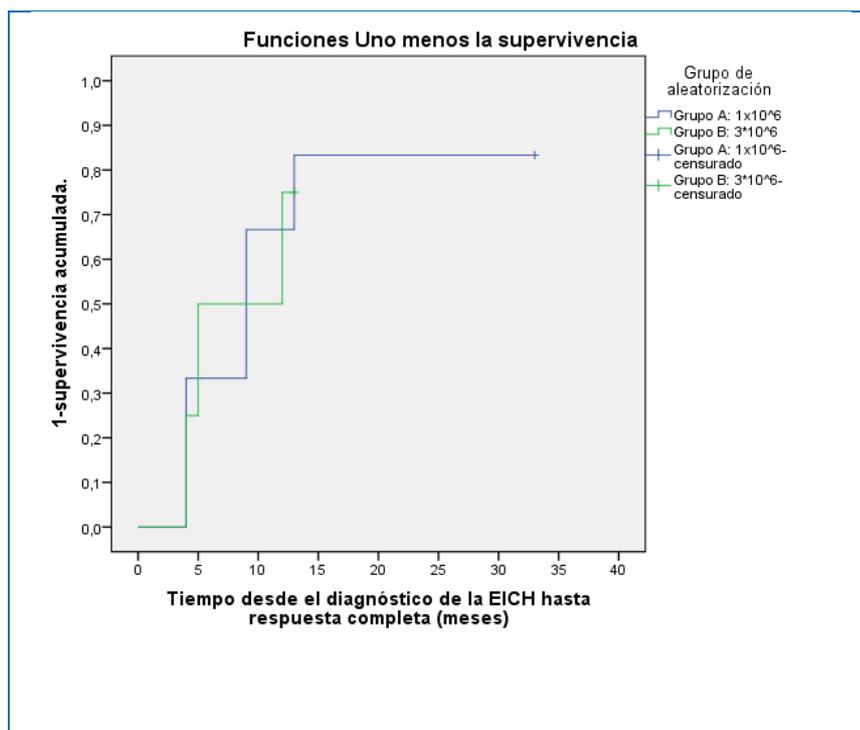


Figura 10. Función de 1-supervivencia por grupos de aleatorización

En conclusión, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Supervivencia libre de enfermedad desde el inicio del tratamiento

Según el PAE (pág. 16), se estudia “la fecha de inicio del tratamiento y la fecha en la que se finaliza el estudio”.

Se estudia el tiempo de espera transcurrido desde la fecha de la infusión de CMM hasta la supervivencia libre de enfermedad, necesitando que los pacientes hayan remitido de su enfermedad y mantenido los resultados hasta la finalización del estudio.

Como momento de partida se utiliza la fecha de infusión de CMM para todos los pacientes que fueron infundidos, tanto del grupo A como del grupo B. La fecha asignada a los pacientes que no alcanzan la respuesta completa global es la de finalización del estudio.

Hay 10 pacientes que tienen datos suficientes para incluirlos en el análisis de los tiempos de espera. De estos, 2 (un 20.0%) fueron casos censurados (esto es, no alcanzaron la respuesta completa global, si bien son pacientes que presentaron respuesta parcial a lo largo de las visitas que esta variable fue evaluada). La media del tiempo de supervivencia hasta el evento terminal fue de algo más de 36 semanas. La mediana de los tiempos de espera es de unas 39 semanas. En la Tabla 45 se presentan los estadísticos

y los intervalos de confianza para la media y la mediana de los tiempos de espera (en semanas).

Tabla 46. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de infusión de CMM (en semanas)

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
36.567	5.432	25.921	47.213	39.000	15.021	9.559	68.441

Nota. a: La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Se presenta en la Figura 11 la función 1-la supervivencia para facilitar la comprensión del análisis. Se opta por la presentación de esta función ya que es una función creciente, y ayuda a visualizar en qué semanas se producen un incremento en la tasa de respuesta completa global a la EICH.

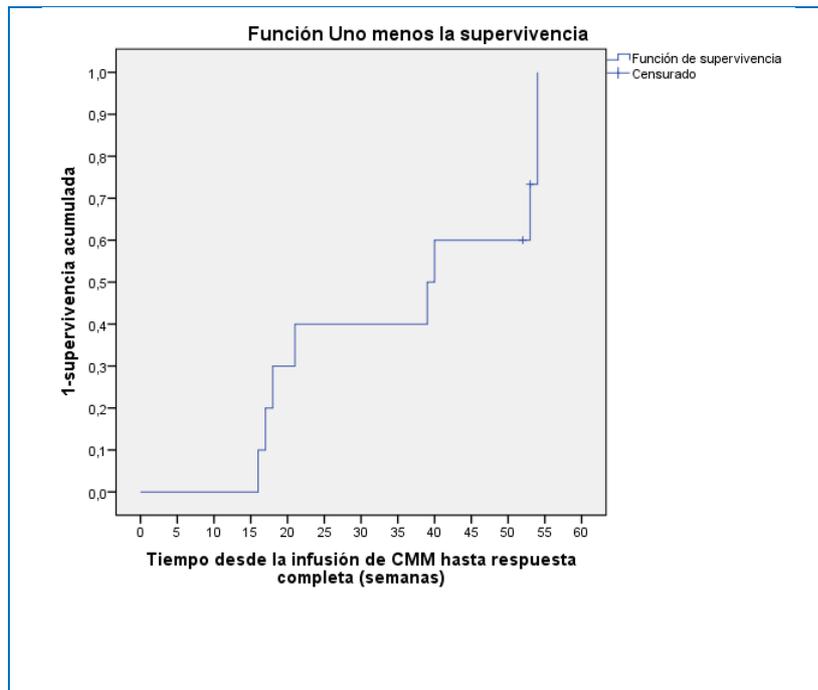


Figura 11. Función de 1-supervivencia desde la fecha de infusión de CMM

El análisis anterior se repite comparando esta vez el grupo A (6 pacientes, con un 16.7% de casos censurados) y el grupo B (4 pacientes con valor válido y un 25.0% de casos censurados). Estos casos se presentan junto con el global en la Tabla 47.

Tabla 47. Procesamiento de casos para el análisis de supervivencia

Grupo de aleatorización	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	%
A	6	5	1	16.7
B	4	3	1	25.0
Total	10	8	2	20.0

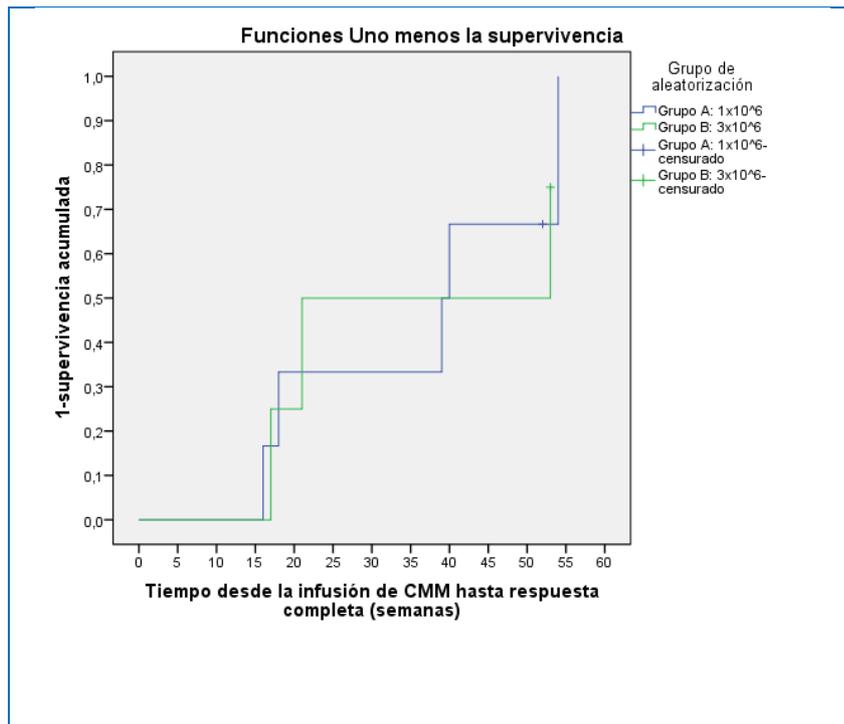
En este caso podemos ver distintas medias para ambos grupos: 36.8 semanas de promedio hasta la respuesta completa global en el grupo A y 36 semanas en el grupo B (consultar Tabla 48).

Tabla 48. Media y mediana para la respuesta completa global desde la fecha de infusión de CMM (en semanas) por grupo de aleatorización

Grupo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
A	36.833	6.954	23.203	50.464	39.000	13.472	12.595	65.405
B	36.000	10.446	15.525	56.475	21.000	18.000	0.000	56.280
Total	36.567	5.432	25.921	47.213	39.000	15.021	9.559	68.441

El gráfico de 1-supervivencia (Figura 12) muestra que las funciones son muy similares, no existiendo diferencias significativas según los contrastes de Breslow ($p=0.915$), y Tarone-Ware ($p=0.934$).

Figura 12. Función de 1-supervivencia por grupos de aleatorización



En conclusión, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

11.4.2 Análisis estadístico

Se han evaluado las características basales de los grupos de tratamientos control, A y B para determinar si éstos son diferentes o no y si son homogéneos.

Las variables de eficacia y los datos de seguridad se han resumido empleando estadísticos descriptivos y presentaciones gráficas exploratorias de los datos. Las variables demográficas, y los datos físicos basales también se han presentado por estadísticos descriptivos.

Análisis de las variables de eficacia:

- Tasa de respuesta completa y parcial de la EICH crónica en cada grupo de aleatorización: para el análisis inferencial se utilizó la prueba de Cochran, la cual evalúa si las dos tasas de respuesta varían en función del paso de las semanas. Se empleó la prueba de McNemar para comparar los resultados de las diferentes semanas de tratamiento.
- Porcentaje de pacientes que reducen los corticoides en las diferentes semanas una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor: el análisis a nivel global se llevó a cabo mediante la prueba Q de Cochran.
- Cambios en las poblaciones linfocitarias: se utilizó la prueba de Friedman para estudiar si hay un cambio a nivel global, y la prueba de Wilcoxon para comparar cada una de las semanas con respecto a la visita basal. Estos análisis se dividieron por grupo de aleatorización.

- Cambios en el nivel de citocinas: se utilizó la prueba de Friedman para estudiar si hay un cambio a nivel global, y la prueba de Wilcoxon para comparar cada una de las semanas con respecto a la visita basal. Estos análisis se dividieron por grupo de aleatorización.
- Supervivencia: Se estimó la curva de supervivencia de los pacientes durante el tiempo de seguimiento del estudio a través del método de Kaplan-Meier.

Los resultados se consideraron significativos para todas las pruebas estadísticas se fijó en un valor de $p < 0.05$.

Análisis de las variables de seguridad

Los AA se han codificado mediante el diccionario MedDRA y se presentan mediante estadístico descriptivos (porcentaje y número).

11.4.2.1 Ajuste de covarianzas

No se ha realizado ajuste de covariables.

11.4.2.2 Manejos de los datos de pacientes discontinuados o de los datos faltantes

Cuando faltan datos de un paciente, se realizó una eliminación por lista (*listwise*).

11.4.2.3 Análisis intermedios y monitorización de datos

No se han realizado análisis intermedios.

11.4.2.4 Estudios multicéntricos

El ensayo clínico se realizó en 5 centros: Carlos Haya, Universitario de las Nieves, Universitario Virgen del Rocío, Clínico Universitario de Valencia y Hospital de Jerez. También se iba a realizar en el Hospital Morales de Meseguer, sin embargo, este centro no reclutó ningún paciente.

No se realiza análisis de las variables del estudio por centro debido al bajo número de pacientes que se recluta en cada uno de ellos.

A continuación, se detalla el número de pacientes reclutados por centro (Tabla 49):

Tabla 49. Número de pacientes reclutados por centro

Centro	N.º centro	Investigador	Pacientes incluidos
Hospital Carlos Haya	B	Dra. Ana Isabel Heiniger	1
Hospital Universitario Virgen de las Nieves	C	Dr. Manuel Jurado Chacón	10
Hospital Universitario Virgen del Rocío	D	Dr. Ildefonso Espigado Tocino	1
Hospital Morales Meseguer	G	Dra. Cristina Castilla	0
Hospital Clínico Universitario de Valencia	H	Dr. Carlos Solano Vercet	5
Hospital de Jerez de la Frontera	I	Dr. Sebastián Garzón López	1

11.4.2.5 Comparaciones múltiples/multiplicidad

Se realizaron técnicas no paramétricas porque no se cumplen los supuestos contemplados en el protocolo. Por protocolo no está previsto realizar un ajuste del p-valor.

11.4.2.6 Uso de subpoblaciones de pacientes para el análisis de eficacia

El análisis de eficacia excluye un paciente en el grupo B debido a la no disponibilidad ni posibilidad de vía central. Los detalles de su exclusión se detallan en el apartado 11.1. Los motivos de su exclusión justifican que no se utilicen sus datos cuando estén disponibles.

11.4.2.7 Estudios de “Control Activo” destinados a demostrar equivalencia

N.A.

11.4.2.8 Examen de subgrupos

No se ha realizado examen de subgrupos debido a que la población reclutada es pequeña.

11.4.3 Tabulación de datos de respuestas individuales

Los datos individuales por paciente se aportarán en caso de que fueran solicitados por las autoridades.

11.4.4 Dosis de fármaco, concentración de fármaco y relaciones con la respuesta

El medicamento en investigación son células madres mesenquimales, administradas mediante infusión a dos dosis diferentes: $1 \times 10^6/\text{Kg}$; $3 \times 10^6/\text{Kg}$. La relación dosis de fármaco con la relación de la respuesta se analizó a lo largo del estudio.

11.4.5 Interacciones fármaco-fármaco y fármaco-enfermedad

No se han realizado estudios de interacción fármaco-fármaco, ni interacciones fármaco-enfermedad.

11.4.6 Gráficas por paciente

No se han realizado gráficas por paciente de las variables medidas

11.4.7 Conclusiones de eficacia

- Tasa de respuesta completa y parcial de la EICH crónica:

Se estudió la mejoría de la EICH a través de diferentes variables, como piel (medida a través de la superficie corporal), ojos, boca, pulmón, hígado, hemograma o estado general.

Se observó reducción en la afectación de la piel a lo largo de las semanas del estudio en ambos grupos de tratamiento, así como una disminución de la sintomatología de la boca asociado al EICH. Además, a fin del estudio ningún paciente tenía eritemas ni sintomatología de esclerosis.

El tratamiento afectó a los parámetros sanguíneos de leucocitos y eosinófilos. El valor medio de leucocitos aumentó de forma significativa hasta la semana 42 y disminuyó a fin de tratamiento en el grupo A, mientras que en el grupo B esta diferencia no sólo fue significativa en la semana 56. Respecto a los niveles medios de eosinófilos aumentaron significativamente a fin de tratamiento en ambos grupos, y de manera más específica en el grupo A.

El tratamiento con CMM también afectó a los parámetros hepáticos de bilirrubina, ALAT/GPT y fosfatasa alcalina, encontrándose un efecto global tanto para el grupo total como para el grupo A. Los niveles medios de bilirrubina aumentaron desde la semana 7 a la 56 en ambos grupos de tratamiento y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Estas diferencias sólo fueron significativas en el grupo total. Los niveles medios de GPT disminuyeron a lo largo del tratamiento, en ambos grupos y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Hubo un efecto global tanto para el grupo total como para el grupo A. Estas diferencias no resultaron significativas salvo en el grupo total en la semana 56. Los niveles medios de fosfatasa alcalina disminuyeron a lo largo del tratamiento, en ambos grupos y cuando se tiene en cuenta el conjunto. Se encuentra un efecto global tanto en el grupo total como en el grupo A. A nivel total de pacientes, se observó que los valores de fosfatasa alcalina son diferentes con respecto a la visita pretratamiento en las semanas 7 y 20.

Cuando se estudia el pulmón, se encontró que el FEV los pacientes no tienen resultados anómalos a partir de la semana 20. En el grupo B, ningún paciente presenta resultados anómalos desde la visita de pretratamiento y este resultado se mantiene hasta la semana 42.

El tratamiento afectó al estado general, analizado mediante la escala ECOG, en la semana 42, y por la escala de Karnofsky a partir de la semana 20 cuando se analiza el grupo total.

Por su parte, no se encontraron cambios significativos en los ojos a lo largo del tratamiento, ni en la prueba DLCO pulmonar, ni en las pruebas de funcionalismo test de la marcha ni fuerza de agarre.

Respecto a la remisión completa o parcial del EICH, de los 10 pacientes que finalizaron el estudio (6 en el grupo A y 4 en el grupo B) y siguieron el protocolo los datos por semana son los siguientes:

Semana 20:

Remisión parcial: 4 pacientes grupo A, 1 paciente grupo B.

Remisión completa: 2 pacientes grupo A, 3 pacientes grupo B

Semana 42:

Remisión parcial: 2 pacientes grupo A, 2 pacientes grupo B.

Remisión completa: 4 pacientes grupo A, 2 pacientes grupo B

Semana 56:

Remisión parcial: 1 paciente grupo A, 1 paciente grupo B.

Remisión completa: 5 pacientes grupo A, 3 pacientes grupo B

- Influencia de la infusión de CMM en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad.

Supervivencia global a la finalización del estudio

5 de los 14 pacientes analizados por ITT abandonaron el ensayo clínico. En un caso, fue por decisión del paciente, otro porque no hay disponibilidad ni posibilidad de vía central y los otros 3 (todos del grupo A) fue por la progresión de la enfermedad.

La media de supervivencia es de alrededor de 39 semanas de promedio hasta la finalización del estudio en el grupo A y 50 semanas en el grupo B. Esta diferencia no es significativa.

11 de los 14 pacientes estaban vivos al finalizar el estudio; la supervivencia global fue de 71.4% (grupo A 66,7% grupo B 80%; no hay diferencias significativas), con una mediana de supervivencia de 45,3 semanas.

Supervivencia libre de enfermedad

En la semana 20 cinco pacientes tuvieron una tasa de respuesta completa global, en la semana 42 dos pacientes y en la semana 56, un paciente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de trasplante TPH, en la supervivencia libre de

enfermedad desde la fecha de diagnóstico ni en la supervivencia libre de enfermedad desde la fecha de diagnóstico.

- Reducción de corticoides en los pacientes a lo largo del estudio

Hay una reducción significativa de los corticoides según va pasando el tiempo de tratamiento en el grupo total (A+B). Estas diferencias no aparecen en el grupo A y el grupo B cuando se analizan por separado debido posiblemente a cuestiones de tamaño muestral y al uso de una técnica no paramétrica. Para los días pares, todos los pacientes que no son valores perdidos reducen su nivel de corticoides a 0 en la semana 42, manteniéndose ese resultado en la semana 56. Para los días impares, todos los pacientes que no son valores perdidos reducen su nivel de corticoides a 0 desde la semana 7, salvo un paciente del grupo B, cuya reducción se reduce a 0 desde la semana 20, manteniéndose esos resultados hasta la semana 56. Aunando los resultados de los días pares y los días impares, se concluye que a la semana 56, el 100% de los pacientes que se mantienen en el ensayo clínico consiguen reducir la dosis de corticoides según lo establecido en el protocolo.

Cambios en las poblaciones linfocitarias

Se produjo un aumento significativo en los niveles medios de CD4 en la semana 42 en comparación con la basal cuando se considera a ambos grupos de tratamiento.

Los niveles de CD19 aumentan en la semana 7 con respecto a la basal y luego bajan hasta el fin del tratamiento.

El análisis de ambos grupos reveló que hay significación de los resultados a nivel global y cuando se comparan las semanas 7 y 20 con la basal.

En las células NK se observó una disminución significativa cuando se analizan los grupos A y B conjuntamente al comparar las semanas 7 y 42 con la basal.

Nivel de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias en cada uno de los grupos de tratamiento:

No hay cambios en el total de grupos (A+B), excepto para TNF- α , que fue más alta en la semana 20 en comparación al nivel basal.

Porcentaje de pacientes que finalizan el estudio

Un 66,6% de los pacientes finalizaron el estudio (10 pacientes de los 15 que lo empezaron).

12. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Por la definición de Población de Seguridad, la rama control no se incluyó dentro de los análisis de seguridad.

Hay un paciente que no fue infundido (paciente EC04D01 del grupo B). Los pacientes disponibles para el análisis de seguridad son los mostrados en la Tabla 50.

Por tanto, la población de pacientes para el análisis de seguridad consta de:

Grupo A: 9 pacientes

Grupo B: 5 pacientes

Tabla 50. Pacientes incluidos en el análisis de seguridad

Grupo A	Grupo B
EC04C02	EC04B01
EC04C04	EC04C03
EC04C05	EC04C08
EC04C07	EC04H03
EC04C09	EC04H04
EC04C10	
EC04H01	
EC04H02	
EC04I01	

12.1 GRADO DE EXPOSICIÓN

El grupo A fue tratado con tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de CMM y el grupo B con el tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM.

12.2 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

12.2.1 Breve resumen de acontecimientos adversos

En total ocurrieron 129 acontecimientos adversos durante el ensayo clínico, 72 (un 55.82%) en el grupo A y 57 (un 44.18%) en el grupo B. La mayoría de AA fueron episodios infecciosos.

Sólo 10 fueron considerados acontecimientos adversos graves (grupo A=3, grupo B=7), pero no hay diferencias significativas entre grupos ($P > 0.899$).

No hubo reacciones adversas inesperadas (RAGIS) ocurridas durante el ensayo.

12.2.2 Manifestación de acontecimientos adversos

La Tabla 51 muestra los acontecimientos adversos más frecuentes en los grupos de tratamiento.

Tabla 51. Listado de acontecimientos adversos más frecuentes

Grupo de tratamiento A

PT MedDRA	Leve		Moderado		Grave		Total		Total
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
Diarrea*		2		2				4	4
Fiebre		4						4	4
Infecciones		1		4				5	5
Sequedad ocular		3						3	3
Sequedad bucal		4						4	
Cuadro pseudogripal/ catarro		4						4	
Eritema /flash/lesiones en la piel		9						9	

R: Relacionado con el medicamento

NR=No relacionado con el medicamento

*Hubo un acontecimiento adverso de “deposiciones diarreicas con fiebre alta, cefalea y astenia (*Clostridium difficile*)” y con intensidad severa registrado como “no valorable” en relación con la administración del medicamento.

Grupo B

PT MedDRA	Leve		Moderado		Grave		Total		Total
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
Diarrea				1				1	1
Fiebre		2						2	2
Infecciones		3		2				5	5
Sequedad ocular		1						1	
Sequedad bucal									

PT MedDRA	Leve		Moderado		Grave		Total		Total
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
Cuadro pseudogripal / catarro									
Eritema /flash/lesiones en la piel		1						1	1
Trombosis de la vena subclavia, axilar y humeral profundo					1		1		1

En rojo se representan los AA graves

Los acontecimientos adversos más frecuentes son infecciones, diarrea y sequedad de boca.

Con respecto a las **infecciones**, un total de 26 acontecimientos adversos serían catalogados como infecciones, suponiendo aproximadamente un 20.15% del total de AA. Se han producido un total de 15 infecciones en el grupo A, lo que supone un 20.83% del total de AA ocurridos en este grupo y 11 en el grupo B, es decir, un 19.30% de los AA de este grupo.

El número de infecciones por paciente estratificado por grupo de aleatorización se presenta en la Tabla 52.

Tabla 52. Número de infecciones por paciente

Grupo	Paciente	N.º de infecciones	% Total	% Dentro del grupo	% Total del grupo
A	EC04C02	0	0%	0%	57.69%
	EC04C04	2	7.69%	13.33%	
	EC04C05	0	0%	0%	
	EC04C07	1	3.84%	6.66%	
	EC04C09	1	3.84%	6.66%	
	EC04C10	2	7.69%	13.33%	
	EC04H01	2	7.69%	13.33%	
	EC04H02	4	15.38%	26.66%	
	EC04I01	3	11.53%	20.0%	
B	EC04B01	3	11.53%	27.27%	42.31%
	EC04C03	1	3.84%	9.09%	

Grupo	Paciente	N.º de infecciones	% Total	% Dentro del grupo	% Total del grupo
	EC04C08	3	11.53%	27.27%	
	EC04H03	1	3.84%	9.09%	
	EC04H04	3	11.53%	27.27%	

El tipo de infecciones por paciente y grupo de aleatorización se presenta en la Tabla 53a para el grupo A y 53b para el grupo B.

Nota. La categoría “Desconocido” se utiliza para acontecimientos adversos que se sospecha que pueden ser infecciones, pero su tipología no está especificada.

Tabla 53. Tipo de infecciones

Tabla 53a. Tipo de infecciones (Grupo A).					
Paciente	Acontecimiento adverso	Tipo	Gravidad	Intensidad	Relación con el medicamento
EC04C04	Cuadro pseudogripal	Vírico	No	Leve	Improbable
EC04C04	Catarro	Vírico	No	Leve	Improbable
EC04C07	<i>Campylobacter jejuni jejuni</i>	Bacteriano	No	Leve	Improbable
EC04C09	Infección por CMV (citomegalovirus)	Vírico	No	Leve	Improbable
EC04C10	Catarro de vías altas	Vírico	No	Leve	Improbable
	Absceso en zona de inserción catéter de Hicman	Bacteriano	No	Leve	Improbable
EC04H01	Resfriado común	Vírico	No	Leve	Improbable
	Infección por parvovirus	Vírico	No	Moderado	Improbable
EC04H02	Infección por rotavirus	Vírico	No	Moderado	Improbable
	Infección vías respiratorias superiores	Desconocido	No	Moderado	Improbable
	Herpes labio inferior	Vírico	No	Moderado	Improbable
	Infección respiratoria	Desconocido	No	Moderado	Improbable
EC04I01	Deposiciones diarreicas con fiebre alta, cefalea y astenia (<i>Clostridium difficile</i>)	Bacteriano	Sí	Severo	No valorable
	Resfriado (mucosidad y cefalea). Faringoamigdalitis o sinusitis	Vírico	No	Leve	Improbable
	Herpes zóster con neuralgia postherpética	Vírico	No	Leve	Improbable

Tabla 53b. Tipo de infecciones (Grupo B).

Paciente	Acontecimiento adverso	Tipo	Gravedad	Intensidad	Relación con el medicamento
EC04 B01	Posibilidad PCR CMV	Vírico	No	Leve	Improbable
	Infección vías respiratorias altas	Desconocido	No	Leve	Improbable
	Posibilidad PCR VEB	Vírico	No	Leve	Improbable
EC04 C03	Catarro	Vírico	No	Leve	Improbable
EC04 C08	Cuadro respiratorio con febrícula	Desconocido	No	Leve	Improbable
	Gripe A	Vírico	Sí	Moderado	Improbable
	Cuadro respiratorio con rinorrea, tos con expectoración y fiebre	Desconocido	No	Leve	Improbable
EC04 H03	Reactivación de infección por citomegalovirus	Vírico	Sí	Moderado	Improbable
EC04 H04	Infección respiratoria	Desconocido	No	Moderado	Improbable
	Enteritis por rotavirus	Vírico	Sí	Severo	Improbable
	Virus herpes zóster en ojo derecho	Vírico	Sí	Severo	Improbable

En la Tabla 54 se presenta el número de infecciones y su gravedad.

Tabla 54. Número de infecciones y gravedad

Grupo	Grave	No grave	Total
A	1 (6.66%)	14 (93.34%)	15
B	4 (36.36%)	7 (63.64%)	11
Total	5 (19.23%)	21 (80.77%)	26

Nota. Porcentajes calculados condicionados a cada fila.

12.2.3 Análisis de acontecimientos adversos

En las Tablas 55 y 56 se presenta la relación de los acontecimientos adversos con la intensidad y el tratamiento respectivamente.

Tabla 55. Acontecimientos adversos y relación con la intensidad

Grupo	Leve	Moderado	Severo	p-value
A	57 (79.2%)	12 (16.7%)	3 (4.2%)	0.053
B	34 (59.6%)	19 (33.3%)	4 (7.1%)	
Total	91 (70.4%)	31 (24.0%)	7 (5.6%)	

Nota. Porcentajes calculados condicionados a cada fila.

Tabla 56. Acontecimientos adversos y relación con el tratamiento

Grupo	Improbable	Posible	Probable	Seguro	No valorable	p-value
A	70 (97.2%)	0 (0%)	1 (1.4%)	0 (0%)	1 (1.4%)	0.098
B	52 (91.2%)	0 (0%)	5 (8.78%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	125 (94.7%)	0 (0%)	6 (4.5%)	0 (0%)	1 (0.8%)	

Nota. Porcentajes calculados condicionados a cada fila.

Las Tablas 57 y 58 presentan las **infecciones** y su relación con la intensidad y con el tratamiento. Los p-values revelan que no hay evidencia de relación entre la intensidad y el grupo de aleatorización, y tampoco existe asociación entre la relación de las infecciones con el tratamiento y el grupo de aleatorización. Es importante destacar que ambos p-values se han obtenido mediante pruebas de ji-cuadrado en las que no se verifican los supuestos que garantizan que la prueba tenga potencia estadística, con lo cual los resultados deben considerarse con la debida cautela.

Tabla 57. Infecciones y relación con la intensidad

Grupo	Leve	Moderada	Severa	p-value
A	9 (60.0%)	5 (33.3%)	1 (6.7%)	0.658
B	6 (54.5%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	
Total	15 (57.7%)	8 (30.8%)	3 (11.5%)	

Nota. Porcentajes calculados condicionados a cada fila.

Tabla 58. Infecciones y relación con el tratamiento

Grupo	Improbable	Posible	Probable	Seguro	No valorable	p-value
A	14 (93.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.7%)	0.382
B	11 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	25 (96.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.8%)	

Nota. Porcentajes calculados condicionados a cada fila.

En la Tabla 59 se presentan los acontecimientos adversos agrupados por el término SOC (System Organ Class) de la clasificación MedDRA junto con la frecuencia de aparición

del acontecimiento adverso. Aquellos acontecimientos adversos en los que se ven implicados diversos SOC tras la codificación MedDRA no se contabilizan en el porcentaje de SOC frente al número total de acontecimientos adversos y se indican marcados con asterisco (*) tanto el verbatim correspondiente, como el nº de aleatorización del paciente, como el porcentaje de SOC.

El cálculo del porcentaje del SOC se hizo sobre el total de acontecimientos adversos del grupo A y B, es decir, 129.

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas						
SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Anorexia	EC04C02	A	3 (60 %)*	4 (3.1 %)*
	Apetito disminuido	Falta de apetito	EC04C03	B		
	Apetito disminuido	Náuseas, dificultad al tragar, anorexia y pérdida de peso y picor generalizado*	EC04C08*	B		
	Hiperglucemia	Hiperglucemia	EC04C08	B	1 (20 %)	
	Hiperlipidemia	Hiperlipemia	EC04C08	B	1 (20 %)	
Trastornos gastrointestinales	Irregularidad de la mucosa bucal	Sensación de aspereza bucal	EC04C07	A	2 (8.7 %)	21 (16.27 %)*
	Irregularidad de la mucosa bucal	Aspereza bucal	EC04C07	A		
	Apitalismo	Hiposecreción acuosa	EC04C05	A	1 (4.35 %)	
	Boca seca	Sequedad bucal	EC04C07	A	2 (8.7 %)	
	Boca seca	Sequedad oro faríngea	EC04C07	A		
	Diarrea	Diarrea	EC04C02	A	6 (21.7 %)	
	Diarrea	Diarrea	EC04C02	A		
	Diarrea	Síndrome diarreico por EICH empeoramiento	EC04C09	A		
	Diarrea	Diarrea	EC04C10	A		
	Diarrea	Diarrea	EC04H04	B		
	Diarrea	Diarrea	EC04H05	Control		
	Disfagia	Tos seca irritativa oro faríngea y odinofagia*	EC04C03*	B	3 (13.04 %)*	
	Disfagia	Náuseas, dificultad al tragar, anorexia y pérdida de peso y picor generalizado*	EC04C08*	B		
Disfagia	Disfagia	EC04H04	B			

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
	Dolor abdominal	Dolor abdominal	EC04C02	A	3 (13.04 %)	
	Dolor abdominal	Dolor abdominal	EC04C03	B		
	Dolor abdominal	Dolor abdominal	EC04C09	A		
	Dolor gingival	Empeoramiento sensibilidad en encías inferiores y superiores	EC04C08	B	1 (4.35 %)	
	Estreñimiento	Estreñimiento	EC04C03	B	2 (8.7 %)	
	Estreñimiento	Estreñimiento	EC04H04	B		
	Náuseas	Náuseas, dificultad al tragar, anorexia y pérdida de peso y picor generalizado*	EC04C08*	B	1 (4.35 %)*	
	Úlcera aftosa	Eritema en colon y lesiones aftoides en colon*	EC04C09*	A	1 (4.35 %)*	
	Vómitos	Vómitos	EC04C07	A	1 (4.35 %)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artrosis de la columna vertebral	Osteoporosis / gonartrosis espondiloartrosis	EC04C08	B	1 (6.25 %)	16 (12.4 %)
	Dolor de espalda	Dolor en la columna	EC04C08	B	1 (6.25 %)	
	Espasmos musculares	Calambres musculares en manos	EC04C01	Control	6 (37.5 %)	
	Espasmos musculares	Calambres musculares ocasionales	EC04C01	Control		
	Espasmos musculares	Espasmos carpianos	EC04C04	A		
	Espasmos musculares	Espasmos en dedos de manos y pies	EC04C08	B		
	Espasmos musculares	Calambre en zona lumbar	EC04I01	A		
	Espasmos musculares	Calambres en miembros inferiores	EC04I01	A		
	Mialgia	Dolor osteomuscular a nivel lumbosacro	EC04C03	B	1 (4.35 %)	
	Molestias en miembros	Molestias en tendones (manos) y articulaciones (rodillas y muñecas)	EC04I01	A	1 (4.35 %)	
	Osteoartritis	Osteoporosis / gonartrosis espondiloartrosis	EC04C08	B	1 (4.35 %)	
	Osteopenia	Osteopenia	EC04C04	A	1 (4.35 %)	

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
	Osteoporosis	Osteoporosis / gonartrosis espondiloartrosis	EC04C08	B	1 (4.35 %)	
	Miopatía	Miopatía esteroidea + artralgiás + astenia	EC04B01	B	1 (4.35 %)	
	Artralgia	Miopatía esteroidea + artralgiás + astenia	EC04B01	B	2 (12.5 %)	
	Artralgia	Artralgiás generalizadas	EC04C01	Control		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquiolitis obliterante	Bronquiolitis obliterans	EC04C03	B	1 (4 %)	20 (15.5 %)*
	Catarro	Catarro	EC04C03	B	3 (12 %)	
	Catarro	Catarro	EC04C04	A		
	Catarro	Catarro de vías altas	EC04C10	A		
	Disnea de esfuerzo	Disnea de grandes esfuerzos	EC04C05	A	2 (8 %)	
	Disnea de esfuerzo	Disnea de moderados esfuerzos	EC04C08	B		
	Dolor orofaríngeo	Irritación de garganta	EC04C03	B	2 (8 %)	
	Dolor orofaríngeo	Dolor de garganta	EC04C08	B		
	Fallo respiratorio agudo	Insuficiencia respiratoria aguda	EC04C02	A	1 (4 %)	
	Rinorrea	Mucosidad / rinorrea	EC04C05	A	4 (16 %)*	
	Rinorrea	Cuadro respiratorio con rinorrea, tos con expectoración y fiebre*	EC04C08*	B		
	Rinorrea	Rinorrea	EC04C10	A		
	Rinorrea	Rinorrea	EC04C10	A		
	Tos	Tos con expectoración	EC04C01	Control	4 (16 %)*	
	Tos	Tos seca irritativa orofaríngea y odinofagia*	EC04C03*	B		
	Tos	Tos y mucosidad	EC04C04	A		
	Tos	Tos	EC04C10	A		
	Tos	Tos	EC04H05	Control		
	Tos productiva	Tos con expectoración	EC04C08	B	3 (12 %)*	
	Tos productiva	Cuadro respiratorio con rinorrea, tos con expectoración y fiebre*	EC04C08*	B		
Tos productiva	Tos con expectoración	EC04C10	A			
Trastorno respiratorio	Trastorno respiratorio	Cuadro respiratorio con febrícula	EC04C08	B	2 (8 %)*	

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
	Trastorno respiratorio	Cuadro respiratorio con rinorrea, tos con expectoración y fiebre*	EC04C08*	B		
	Viscosidad aumentada de secreción de las vías respiratorias superiores	Tos y mucosidad	EC04C04	A	1 (4 %)	
Exploraciones complementarias	Glutamyltransferasa gamma (GGT) elevada	Aumento significativo de leucocitos, neutrófilos y GGT	EC04I01	A	1 (10 %)	9 (6.98 %)*
	Peso disminuido	Náuseas, dificultad al tragar, anorexia y pérdida de peso y picor generalizado*	EC04C08*	B	3 (30 %)*	
	Peso disminuido	Pérdida de peso	EC04H03	B		
	Peso disminuido	Pérdida de peso	EC04H05	Control		
	Prueba de citomegalovirus	Posibilidad PCR CMV (citomegalovirus)	EC04B01	B	3 (30 %)	
	Prueba de citomegalovirus	Infección por CMV	EC04C09	A		
	Prueba de citomegalovirus	Infección por CMV	EC04H05	Control		
	Recuento elevado de leucocitos	Aumento significativo de leucocitos, neutrófilos y GGT	EC04I01	A	1 (10 %)	
	Recuento elevado de neutrófilos	Aumento significativo de leucocitos, neutrófilos y GGT	EC04I01	A	1 (10 %)	
	Triglicéridos en sangre	Hipertrigliceridemia	EC04H05	A	1 (10 %)	
Infecciones e infestaciones	Infección por Cándida	Candidiasis oral	EC04C01	Control	2 (9.52 %)	
	Infección por Cándida	Candidiasis	EC04C01	Control		
	Conjuntivitis	Conjuntivitis	EC04C08	B	1 (4.76 %)	
	Hepatitis infecciosa con mononucleosis	Posibilidad pcr VEB	EC04B01	B	1 (4.76 %)	
	Infección por <i>Campylobacter</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	EC04C07	A	1 (4.76 %)	
	Infección por rotavirus	Rotavirus	EC04C01	Control	1 (4.76 %)	
	Influenza	Cuadro pseudogripal	EC04C04	A	1 (4.76 %)	

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
	Absceso	Absceso en zona de inserción catéter de Hicman	EC04C10	A	1 (4.76 %)	
	Faringoamigdalitis	Resfriado (mucosidad y cefalea). Faringoamigdalitis o sinusitis	EC04I01	A	1 (4.76 %)	
	Foliculitis	Foliculitis inespecífica autolimitada	EC04C03	B	1 (4.76 %)	
	Herpes zóster	Herpes labio inferior	EC04H02	A	2 (9.52 %)	
	Herpes zóster	Herpes zoster con neuralgia postherpética	EC04I01	A		
	Infección de oído	Otitis media	EC04H05	Control	1 (4.76 %)	
	Infección del tracto respiratorio superior	Infección vías respiratorias altas	EC04B01	B	5 (23.8 %)	
	Infección del tracto respiratorio superior	Catarro de vías altas	EC04C01	Control		
	Infección del tracto respiratorio superior	Infección vías respiratorias superiores	EC04H02	A		
	Infección del tracto respiratorio superior	Infección respiratoria	EC04H02	A		
	Infección del tracto respiratorio superior	Infección respiratoria	EC04H04	B		
	Infección por parvovirus	Infección por parvovirus	EC04H01	A	1 (4.76 %)	
	Infección por rotavirus	Infección por rotavirus	EC04H02	A	1 (4.76 %)	
Nasofaringitis	Resfriado común	EC04H01	A	1 (4.76 %)		
Inflamaciones e infecciones del tracto reproductivo femenino	Inflamación vaginal	Irritación mucosa vaginal	EC04H02	A	1 (100 %)	1 (0.77 %)
Procedimientos	Extracción dental	Extracción pieza dental	EC04H02	A	1 (100 %)	1 (0.77 %)

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
médicos y quirúrgicos						
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lesión de la piel	Lesiones residuales en la piel	EC04C05	A	1 (10 %)	7 (5.4 %)*
	Úlcera de la piel	Úlceras	EC04B01	B	1 (10 %)	
	Eczema	Eczema en cuero cabelludo	EC04C01	Control	1 (10 %)	
	Eritema	Eritema	EC04C04	A	3 (30 %)*	
	Eritema	Eritema en colon y lesiones aftoides en colon*	EC04C09*	A		
	Eritema	Eritema en zona escote	EC04C10	A		
	Erupción papular	Liquen	EC04H03	B	1 (10 %)	
	Prurito	Prurito, edemas	EC04B01	B	2 (20 %)*	
	Prurito	Aumento prurito, edemas, úlceras*	EC04B01*	B		
	Prurito generalizado	Náuseas, dificultad al tragar, anorexia y pérdida de peso y picor generalizado*	EC04C08	B*	1 (10 %)*	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Anemia	EC04C01	Control	1 (33.3 %)	3 (2.32 %)
	Leucopenia	Leucopenia	EC04C01	Control	1 (33.3 %)	
	Trombocitopenia	Trombopenia	EC04C09	A	1 (33.3 %)	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Cefalea	EC04C03	B	1 (20 %)	5 (3.87 %)
	Cefalea sinusal	Resfriado (mucosidad y cefalea). Faringoamigdalitis o sinusitis	EC04I01	A	1 (20 %)	
	Neuralgia postherpética	Herpes zoster con neuralgia postherpética	EC04I01	A	1 (20 %)	
	Neuropatía periférica	Mononeuropatía múltiple mixta axonal	EC04H05	Control	1 (20 %)	
	Parestesia	Hormigueo en pies	EC04C04	A	1 (20 %)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Miopatía esteroidea + artralgias + astenia	EC04B01	B	3 (15 %)	17 (13.2 %)*
	Astenia	Astenia	EC04C04	A		
	Astenia	Astenia	EC04C08	B		
	Dolor	Dolor mandibular izquierdo	EC04H01	A	4 (20 %)	
	Dolor	Dolor lumbar	EC04H02	A		
	Dolor	Dolor articular	EC04H04	B		
	Dolor	Dolor herpético en ojo izquierdo	EC04H05	Control		

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
	Edema	Prurito, edemas	EC04B01	B	2 (10 %)*	
	Edema	Aumento prurito, edemas, úlceras*	EC04B01*	B		
	Malestar torácico	Sensación de opresión precordial	EC04C08	B	1 (5 %)	
	Pirexia	Febrícula	EC04C05	A	6 (30 %)*	
	Pirexia	Cuadro respiratorio con febrícula	EC04C08	B		
	Pirexia	Cuadro respiratorio con rinorrea, tos con expectoración y fiebre*	EC04C08*	B		
	Pirexia	Síndrome febril	EC04C09	A		
	Pirexia	Fiebre	EC04H02	A		
	Pirexia	Febrícula (37.5)	EC04I01	A		
	Sensación de inquietud	Inquietud y sensación de flash a nivel facial, ansiedad*	EC04C04*	A	1 (5 %)*	
	Úlcera	Úlcera fibrada sobre válvula ileocecal	EC04C09	A	3 (15 %)	
	Úlcera	Ulceración crónica inespecífica en intestino delgado	EC04C09	A		
Úlcera	Úlcera corneal dendrítico ojo izquierdo (probable origen herpético)	EC04H05	Control			
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Citólisis hepática	EC04C03	B	1 (33.3 %)	1 (2.3 %)
	Hepatotoxicidad	Toxicidad hepática	EC04B01	B	1 (33.3 %)	
	Hiperbilirrubinemia	Hiperbilirrubinemia	EC04C04	A	1 (33.3 %)	
Trastornos oculares	Blefaritis	Blefaritis	EC04C05	A	1 (11.1 %)	9 (6.98 %)
	Ceguera	Pérdida visión	EC04H04	B	1 (11.1 %)	
	Hipertensión ocular	Hipertensión ocular	EC04C04	A	1 (11.1 %)	
	Ojo seco	Sequedad ocular	EC04C02	A	6 (66.7 %)	
	Ojo seco	Molestias leves con sequedad en los ojos	EC04C04	A		
	Ojo seco	Sequedad ocular	EC04C04	A		
	Ojo seco	Sequedad de ojos	EC04C08	B		
	Ojo seco	Ojo seco	EC04H05	Control		
Ojo seco	Sequedad y molestias oculares	EC04I01	A			
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Inquietud y sensación de flash a nivel facial, ansiedad*	EC04C04*	A	1 (50 %)*	1 (0.77 %)
	Insomnio	Insomnio	EC04C10	A	1 (50 %)	

Tabla 59. Acontecimientos adversos por sistemas

SOC	PT	Verbatim	N.º aleatorización	Grupo de tratamiento	n PT (% SOC)	N SOC (% AAs)
Trastornos renales y urinarios	Fallo renal	Insuficiencia renal secundaria a ciclosporina	EC04C08	B	1 (100 %)	2 (1.55 %)
	Fallo renal	Insuficiencia renal (secundaria a microangiopatía)	EC04H03	B		
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipertensión	EC04C03	B	4 (80 %)	5 (3.87 %)
	Hipertensión	Hipertensión	EC04C08	B		
	Hipertensión	HTA (post-infusión de CMM)	EC04H03	B		
	Hipertensión	Hipertensión	EC04H05	Control		
	Microangiopatía	Microangiopatía (secundaria a ciclosporina)	EC04C02	A	1 (20 %)	

Acontecimientos adversos graves (AAG)

De los 129 AA que han ocurrido durante el ensayo, 10 de ellos son considerados AAG, lo cual supone un 7.75% del total de AA (10 sobre 129).

En el grupo A se han producido 3 AAG (un 4.2% sobre los 72 AA acaecidos en este grupo) mientras que en el grupo B se han producido un total de 7 AAG (un 12.3% sobre los 57 AA acaecidos en este grupo). La *odds ratio* de ocurrencia de AAG en función del grupo arroja un valor de 1.074 ($p=0.899$), con un intervalo de confianza del 95% que sitúa los valores de la OR entre $[0.358 < OR < 3.220]$, lo cual implica, que, la *odds* de experimentar un AAG en el grupo B no difiere de la *odds* de experimentar un AAG en el grupo A.

Las Tablas 60 y 61 describen los AAG agrupados por pacientes y grupos de aleatorización.

Las Tablas 62 y 63 presentan los AAG y su relación con la intensidad y con el tratamiento. Los p-values revelan que no hay relación entre la intensidad del AAG y el grupo de aleatorización, y tampoco existe asociación entre la relación del AAG con el tratamiento y el grupo de aleatorización. Es importante destacar que ambos p-values se han obtenido mediante pruebas de ji-cuadrado en las que no se verifican los supuestos que garantizan que la prueba tenga potencia estadística, con lo cual los resultados deben considerarse con la debida cautela

Tabla 60. Acontecimientos graves en el grupo A

Paciente	Descripción	Intensidad	Relación	Nº de AAG (% por paciente)	Nº de AAG (% sobre el total de AAG)
EC04C02	Cuadro diarreico	Moderado	Improbable	1 (100%)	1 (10.00%)
EC04I01	Deposiciones diarreicas con fiebre alta, cefalea y astenia (<i>Clostridium difficile</i>)	Severo	No valorable	1 (50.0%)	2 (20.00%)
	Prurito en cara y miembros inferiores hasta rodilla. Sensación de aplomo y mareos	Leve	Probable	1 (50.0%)	

Tabla 61. Acontecimientos graves en el grupo B

Paciente	Descripción	Intensidad	Relación	N.º de AAG (% por paciente)	N.º de AAG (% sobre el total de AAG)
EC04B01	Crisis hiperglucemia	Severo	Improbable	1 (100%)	1 (10.00%)
EC04C08	Gripe A	Moderado	Improbable	1 (100%)	1 (10.00%)
EC04H03	Reactivación de infección por citomegalovirus	Moderado	Improbable	1 (100%)	1 (10.00%)
EC04H04	Trombosis de la vena subclavia, vena axilar, vena humeral profunda en miembro superior, pero con síntomas (edema, eritema y dolor) en ambos brazos	Severo	Probable	1 (14.28%)	4 (40.00%)
	Bradycardia	Leve	Improbable	1 (14.28%)	
	Enteritis por rotavirus	Severo	Improbable	1 (14.28%)	
	Virus herpes zóster en ojo derecho	Severo	Improbable	1 (14.28%)	

Tabla 62. Acontecimientos adversos graves y relación con la intensidad

Grupo	Leve	Moderada	Severa	p-value
A	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0.635
B	1(14.3%)	2 (28.6%)	4 (57.2%)	
Total	2 (20.0%)	3 (30.0%)	5 (50.0%)	

Nota. Porcentajes calculados condicionados a cada fila.

Tabla 63. Acontecimientos adversos graves y relación con el tratamiento

Grupo	Improbable	Posible	Probable	Seguro	No valorable	p-value
A	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0.170
B	6 (85.7%)	0 (0%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Total	7 (70.0%)	0 (0%)	2 (20.0%)	0 (0%)	1 (10.0%)	

Nota. Porcentajes calculados condicionados a cada fila.

Por último, resaltar que no se estudió el número de recaídas (recaída hematológica), uno de los objetivos dentro del análisis de seguridad dado que no se recogen estos datos en el CRD.

12.2.4 Listado de acontecimientos adversos por paciente

En el apéndice 16.2.7 se recogen todos los acontecimientos adversos por paciente de manera individual.

12.3 MUERTES, OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES Y OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS

12.3.1 Listado de las muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos

En el presente ensayo clínico no se han presentado Reacciones Adversas Graves e Inesperadas relacionadas con el tratamiento en investigación.

Según el Promotor (aclaración con fecha 14-08-2017): El episodio de trombosis venosa que se notificó en el paciente EC04H04, no fue considerado como Reacción Adversa, ya que se siguió el criterio de considerar sólo aquellas relacionadas con la medicación y no con los procedimientos de infusión, con el que, tanto el investigador, como el promotor, lo consideraron relacionado.”

El listado de AAG registrados durante el estudio ha sido expuesto con anterioridad en este informe para los grupos A y B en las Tablas 60 y 61. En la Tabla 64 se ofrecen los AAG para los pacientes del grupo control.

Tabla 64. Acontecimientos adversos graves en el grupo control

Paciente	Descripción	Intensidad	Relación
EC04C01	Cuadro gastrointestinal y malestar general	Severa	Improbable
	Cuadro gastrointestinal y náuseas, vómitos y diarrea	Severa	Improbable
	Cuadro dolor abdominal y síndrome diarreico	Severa	Improbable
EC04H05	Bronquitis aguda	Moderada	Improbable

12.3.1.1 Muertes

A fin de estudio no hubo ningún paciente fallecido.

12.3.1.2 Otros acontecimientos adversos graves

No se han registrado otros acontecimientos adversos graves en este estudio.

12.3.1.3 Otros acontecimientos adversos significativos

No se han registrado otros acontecimientos adversos significativos en este estudio.

12.3.2 Narrativa de las muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos

A fin de estudio no hay ningún paciente fallecido.

12.3.3 Análisis y discusión de las muertes, otros acontecimientos adversos graves y otros acontecimientos adversos significativos

A fin de estudio no hay ningún paciente fallecido.

12.4 EVALUACIÓN CLÍNICA DE LABORATORIO

En la Tabla 65 exponen los valores de laboratorio organizados según los valores de hemograma, bioquímica, bioquímica orina y proteinograma

Tabla 65. Valores de laboratorio

Parámetro	Grupo	Paciente	Basal	S 2	S 3	S 4	S 7	S 20	S 42	S 56	
Hemoglobina (g/dl)	Control	EC04C01	11.7	10.8	10.1	8.8	10	12	11.3	11.4	
		EC04H05	14	14.3	14.5	14.5	14	11.7	12.6	12.6	
	A	EC04C02	9.6	10.5	10.4	10.6	9.9				
		EC04C04	11.8	12.7	13.9	13.1	13.1	13.9	14.5	12.9	
		EC04C05	15.2	14.6	14	16	15	12.6	13.4	13	
		EC04C07	10.5	8.9	9.8	11.6	13				
		EC04C09	11.2	10.8	10.1						
		EC04C10	14.5	13.7	14.2	14.1	13.8	14	13.7	14.1	
		EC04H01	13.6	13.9	14	13.6	14.7	13.2	13.9	12.9	
		EC04H02	13.3	13.4	14.4	13.6	14.5	14	13.6	12.6	
		EC04I01	12.8	12.9	12.4	13.2	12.9	13.3	12.8	13	
		B	EC04B01	10.4	9.9	11	10.1	8.9			
	EC04C03		12.4	13.2	13.5	14	14.5	14	15.6	15.4	
	EC04C08		13.2	13.5	13	13.5	14	12.4	12.8	12.9	
	EC04D01		13.8								
	EC04H03		11.8	13.2	13.9	13.4	10.4	11.3	12.3	11.2	
	EC04H04		12.3	12.8	12.9	12.9	14.7	13.7	11.1	11.6	
	Leucocitos (x10 ³ µl)	Control	EC04C01	2.3	1.66	4.41	2.04	14.84	1.6	1.96	4.8
EC04H05			15.43	14.16	14.76	14.89	18.24	11.86	10.54	11.2	
A		EC04C02	2.7	2.21	4.31	5.91	5.71				
		EC04C04	6.64	7.49	6.26	6.83	3.36	7.58	5.63	4.39	
		EC04C05	6.05	9.91	10.8	11.1	15.09	8.44	8.78	4.42	
		EC04C07	7.11	6.48	6.71	7.37	7.19				
		EC04C09	3.97	4.08	3.42						
		EC04C10	4.71	6.8	5.24	5.29	7.43	6.31	5.76	4.7	
		EC04H01	7.9	13.4	13.8	11	10.94	7.82	7.8	6.56	
		EC04H02	7.9	15.4	12.29	14.16	10.6	16.44	11.33	6.5	
		EC04I01	8.15	20.07	22.7	14.79	10.76	12.47	18.2	8.1	
		B	EC04B01	4.19	4.23	7.43	7.28	3.03			
EC04C03			3.38	9.79	13.71	5.79	5.62	5.4	5.27	3.4	
EC04C08			4.84	10.23	10.93	8.63	9.25	4.8	8.14	5.33	
EC04D01			5.88								
EC04H03			6.2	8.9	10	8.6	2.22	7.29	2.9	1.35	
EC04H04			7.62	9.44	13.28	9.85	6.85	9.93	7.2	9.02	
Hematocrito (%)		Control	EC04C01	35.1	32	29.9	24.8	29.4	36.3	34.5	33.9
	EC04H05		39	40	40	40	39	34	35	37	
	A	EC04C02	28.6	30.5	29.8	31.5	28.6				
		EC04C04	35.2	38.3	41.8	38.7	39.6	41.6	43.5	39.6	
		EC04C05	46.3	44.3	41	49.5	45.1	37.4	39.9	38.5	
		EC04C07	30.8	26.7	29.2	34.5	38.1				
		EC04C09	32.5	29.8	28.9						

Parámetro	Grupo	Paciente	Basal	S 2	S 3	S 4	S 7	S 20	S 42	S 56	
		EC04C10	44	41.1	42.7	43	40.4	40.6	40.1	40.4	
		EC04H01	41	40	41	39	44.4	37	39	37	
		EC04H02	37.1	38	46	40	42	36	39	37	
		EC04I01	40.3	38.9	37.2	42.1	39.1	40.9	40	38.5	
	B	EC04B01	31.6	29.6	33	29.3	26.8				
		EC04C03	35.9	37.8	39.9	41.5	41.4	42.8	47	47.5	
		EC04C08	40	40.9	39.3	42.3	41.3	37.5	38.6	37.9	
		EC04D01	43								
		EC04H03	34	40	42	38	31	31	35	35	
		EC04H04	37	38	39	39	40	40	32	34	

Hematíes (x10 ⁶ µl)	Control	EC04C01	4.16	3.92	3.64	3.12	3.65	4.08	4.04	4.3	
		EC04H05	4.57	4.86	4.87	4.98	4.83	3.71	4.15	4.15	
	A	EC04C02	3.27	3.52	3.43	3.55	3.18				
		EC04C04	4.12	4.54	4.93	4.59	4.74	4.57	4.96	4.56	
		EC04C05	4.69	4.46	4.17	4.74	4.43	3.77	4.09	4.1	
		EC04C07	3.05	2.6	2.8	3.32	3.7				
		EC04C09	3.27	3	2.87						
		EC04C10	4.91	4.6	4.8	4.87	4.66	4.29	4.31	4.37	
		EC04H01	4.5	4.4	4.5	4.4	4.89	4.28	4.38	4.46	
		EC04H02	4.21	4.28	5.34	4.73	4.69	4.31	4.55	4.07	
		EC04I01	4.23	4.13	4.03	4.32	4.04	4.18	4.14	4.09	
	B	EC04B01	2.75	2.52	2.77	2.47	2.16				
		EC04C03	3.67	3.85	3.96	4.07	4.18	4.15	4.74	4.76	
		EC04C08	4.18	4.26	4.06	4.4	4.38	3.66	4.24	4.22	
		EC04D01	4.3								
		EC04H03	3.73	4.18	4.38	4.21	3.53	3.37	4.07	4	
		EC04H04	3.67	3.81	3.83	3.79	4.08	3.93	3.06	3.24	
	Neutrófilos (x10 ³ µl)	Control	EC04C01	1.53	1.22	3.95	1.62	13.89	0.93	1.34	3.14
			EC04H05	6.96	8.16	8.39	10.14	13.6	6.42	4.57	5
A		EC04C02	1.71	1.42	3.33	4.48	4.69				
		EC04C04	4.92	5.6	5.08	5.33	2.1	5.33	3.81	1.86	
		EC04C05	3.75	7.64	8.01	7.97	13.51	5.47	6.14	2.62	
		EC04C07	3.11	4.62	4.83	5.65	4.25				
		EC04C09	2.58	3.18	2.96						
		EC04C10	2.37	4.27	3.88	3.68	4.64	3.92	3.8	2.65	
		EC04H01	3.7	6.1	7.4	5.7	5.86	3.49	3.3	2.53	
		EC04H02	3.6	9.2	8.37	9.64	6.7	12.61	7.93	4.1	
		EC04I01	5.16	18.49	19.63	9.44	6.18	8.78	14.76	4.51	
B		EC04B01	1.63	2.6	5.5	4.3	1.8				
		EC04C03	2.1	8.14	12.22	4.72	3.86	3.77	3.5	1.31	
		EC04C08	2.67	7.37	8.28	6.18	6.15	3.28	5.8	3.28	
	EC04D01	3.77									

Parámetro	Grupo	Paciente	Basal	S 2	S 3	S 4	S 7	S 20	S 42	S 56
Linfocitos (x10 ³ µl)		EC04H03	2.4	6.3	7.8	7.1	1.5	5.67	2	0.64
		EC04H04	4.17	4.73	9.51	6.67	4.33	7.94	4.4	4.39
	Control	EC04C01	0.36	0.21	0.09	0.11	0.32	0.39	0.2	0.88
		EC04H05	3.13	4.11	4.11	3.28	3.34	3.78	4.16	4.9
	A	EC04C02	0.44	0.5	0.59	0.71	0.67			
		EC04C04	1.12	1.21	0.83	1.13	0.97	1.71	1.43	2.03
		EC04C05	1.19	1.44	2.09	2.11	0.74	2.17	1.86	1.2
		EC04C07	1.21	1.31	1.28	1.18	2.55			
		EC04C09	0.82	0.61	0.3					
		EC04C10	0.98	1.62	0.81	1	2.09	1.64	1.14	1.31
		EC04H01	3.1	6.2	5.1	4.3	4.28	3.26	3.3	3.03
		EC04H02	1.6	3.3	1.56	2.45	2.3	1.48	1.3	0.9
		EC04I01	2.23	0.89	2.39	4.56	3.5	2.91	2.42	2.85
		B	EC04B01	1.84	1.1	1.52	2.29	0.94		
	EC04C03		0.76	0.7	0.7	0.63	1.23	1.17	1.16	1.44
	EC04C08		0.83	1.88	1.91	1.75	2.25	0.61	1.62	1.36
	EC04D01		1.02							
	EC04H03		1.6	1.1	1.2	0.9	0.66	0.94	0.5	0.4
EC04H04	1.29		3.3	2.56	2.1	1.88	1.19	1.9	1.25	

Monocitos (x10 ³ µl)	Control	EC04C01	0.25	0.17	0.28	0.24	0.48	0.21	0.3	0.62
		EC04H05	1.48	1.55	2.05	1.24	1.02	1	1.24	0.9
	A	EC04C02	0.4	0.21	0.28	0.55	0.26			
		EC04C04	0.38	0.6	0.27	0.28	0.22	0.42	0.28	0.28
		EC04C05	0.62	0.68	0.68	0.82	0.71	0.46	0.53	0.29
		EC04C07	0.43	0.46	0.48	0.32	0.19			
		EC04C09	0.34	0.22	0.13					
		EC04C10	0.48	0.71	0.33	0.4	0.48	0.5	0.6	0.37
		EC04H01	0.5	1.2	1.3	0.9	0.73	0.75	1	0.56
		EC04H02	1.3	2.8	1.48	1.27	1.5	1.58	1.11	1.3
		EC04I01	0.62	0.68	0.66	0.36	0.97	0.66	0.89	0.58
		B	EC04B01	0.32	0.33	0.31	0.41	0.18		
	EC04C03		0.29	0.67	0.64	0.32	0.33	0.35	0.41	0.38
	EC04C08		0.44	0.71	0.55	0.47	0.55	0.5	0.55	0.4
	EC04D01		0.64							
	EC04H03		1.2	1.5	0.9	0.6	0.02	0.55	0.4	0.22
	EC04H04		0.89	1.12	0.95	0.61	0.47	0.54	0.9	0.63
	Eosinófilos (x10 ³ µl)	Control	EC04C01	0.02	0.01	0	0.03	0.01	0.01	0.02
EC04H05			3.51	0.02	0.02	0.01	0.03	0.36	0.13	0.4
A		EC04C02	0.01	0	0.01	0.02	0.02			
		EC04C04	0	0.02	0.01	0.03	0.01	0.01	0.01	0.04
		EC04C05	0.31	0.03	0.01	0.6	0.02	0.07	0.09	0.14
		EC04C07	2.1	0	0.02	0.12	0.04			

Parámetro	Grupo	Paciente	Basal	S 2	S 3	S 4	S 7	S 20	S 42	S 56
		EC04C09	0.04	0.01	0.01					
		EC04C10	0.65	0.06	0.11	0.08	0.06	0.06	0.09	0.23
		EC04H01	0.3	0	0	0.1	0.06	0.16	0.1	0.21
		EC04H02	1.2	0	0.05	0.01	0	0.06	0.33	0.3
		EC04I01	0.12	0	0	0.02	0.07	0.07	0.05	0.11
	B	EC04B01	0.13	0.02	0.01	0.03	0.01			
		EC04C03	0.05	0.05	0.03	0.05	0.04	0.04	0.05	0.04
		EC04C08	0.62	0.02	0.03	0.03	0.04	0.04	0.02	0.14
		EC04D01	0.13							
		EC04H03	1	0	0.1	0	0.01	0.01	0	0.04
	EC04H04	1.02	0.05	0.02	0.02	0.04	0.01	0.1	2.5	
	Basófilos (x10 ³ µl)	Control	EC04C01	0	0.01	0.01	0	0.02	0	0
EC04H05			0.05	0.04	0.05	0.02	0.08	0.05	0.12	0
A		EC04C02	0	0	0.01	0.01	0.02			
		EC04C04	0.12	0.01	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.03
		EC04C05	0.03	0.02	0	0.01	0.01	0.02	0.04	0.03
		EC04C07	0.02	0	0	0.01	0.01			
		EC04C09	0.02	0.01	0					
		EC04C10	0.05	0.03	0.01	0.02	0.03	0.04	0.03	0.01
		EC04H01	0.1	0	0	0	0.01	0.05	0.1	0.05
		EC04H02	0.1	0	0.04	0.09	0	0.04	0.06	0.1
		EC04I01	0.02	0.01	0.02	0.03	0.04	0.05	0.08	0.05
B		EC04B01	0.01	0.01	0.01	0.04	0.01			
		EC04C03	0.03	0.17	0.06	0.02	0.04	0.01	0.02	0.02
		EC04C08	0.03	0.01	0.03	0.01	0.02	0.02	0.01	0.03
		EC04D01	0.08							
		EC04H03	0	0	0	0	0.01	0.04	0	0.01
		EC04H04	0.02	0.02	0.05	0.3	0.02	0.01	0	0.06

VSG (mm/h)	Control	EC04C01								
		EC04H05	19	3	2	8	33	20	25	
	A	EC04C02								
		EC04C04								
		EC04C05				6				
		EC04C07								
		EC04C09								
		EC04C10								
		EC04H01								35
		EC04H02						12	23	
		EC04I01	23	29	19	13		22		
	B	EC04B01	102							
		EC04C03								
		EC04C08								

Parámetro	Grupo	Paciente	Basal	S 2	S 3	S 4	S 7	S 20	S 42	S 56	
		EC04D01									
		EC04H03						10	15	11	
		EC04H04	67	36	16		11	22	8	17	
VCM (fl)	Control	EC04C01	84	108.7	102.7		103.1	105.4	109.2	79	
		EC04H05	86	83	83	80	81	92	84	88	
	A	EC04C02	87.3	86.7	87.1	88.9	89.8				
		EC04C04	85.5	84.3	84.7	84.4	83.5	91	87.6	86.9	
		EC04C05	115.4	99.3	98.3	104	101.9	99.5	97.4	93.8	
		EC04C07	100.9	102.6	104.2	104.1	103				
		EC04C09	99.3	99	100.7						
		EC04C10	89.7	89.2	89.1	88.3	86.7	94.6	93	92.4	
		EC04H01	90	91	91	90	91	87	90	83	
		EC04H02	88.2	89	86	85	89	84	87	90	
	EC04I01	95.3	94.2	92.3	97.5	96.8	97.8	96.6	94.1		
	B	EC04B01	114.9	117.3	119.5	118.6	124				
		EC04C03	97.7		100.9	101.8	99.1	103	99.2	99.9	
		EC04C08	95.8	95.9	96.8	96	94.4	102.6	91	89.7	
		EC04D01	101.2								
		EC04H03	92	94	95	90	88	93	87	87	
EC04H04		100	100	101	102	98	101	105	106		
Reticulocitos (x10 ³ µl)	Control	EC04C01		52.8	102.2		83.7	68.2	73		
		EC04H05	108.3	109.1	14.8	62.5	66.9	79.8	68.5		
	A	EC04C02	117.9	81.6	59.1	65.4	72.1				
		EC04C04	61.3	50.4	33.2	46.1	97	105.3	116	76.4	
		EC04C05	63.8	42.3		38.1	69.7	56.4	61.1	51.7	
		EC04C07	58.5	86.2	72.6	54.9	56.6				
		EC04C09	67.3	67.7	100.4						
		EC04C10	88.5	86.9	76.8	82.6	73.1	148.9	58.4	101.2	
		EC04H01								66.2	
		EC04H02						74.6	55.2		
	EC04I01	52.9	75.8								
	B	EC04B01	40	52							
		EC04C03	179.4	118.7	161	128.6	126.6		104.1	130.6	
		EC04C08		140.9	106.8	77.6	82.1	112.7	83.8	98.5	
		EC04D01									
		EC04H03						102.9	80.4	82.6	
EC04H04		77.3	61.8	51.7	36.5	70.3	34.1	45.4	17.7		

S: semana

12.5 SIGNOS VITALES, HALLAZGOS FÍSICOS Y OTRAS OBSERVACIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD

El personal responsable de la infusión de CMM del centro comprobó y registró las constantes vitales, la temperatura corporal y la saturación de oxígeno del paciente antes y después de realizar la infusión. El investigador de cada centro anotó esta información en la historia clínica del paciente, así como la hora de inicio y fin de la infusión, y el volumen total infundido.

Las alteraciones en el hemograma y la bioquímica se muestran en la Tabla 66.

Por su parte, el volumen y el tiempo de infusión aparecen reflejados en la Tabla 67.

Tabla 66: Alteraciones relacionadas con el hemograma y la bioquímica

Código paciente	Grupo de tratamiento	Alteración	Visita (semana)
EC04C01	Control	Leucopenia	20
EC04C01	Control	Anemia	20
EC04H05	Control	Hipertensión	20
EC04I01	A	Aumento significativo de leucocitos, neutrófilos y GGT	42
EC04C09	A	Hipertrigliceridemia	56
EC04C09	A	Trombocitopenia	3
EC04C04	A	Hiperbilirubinemia	3
EC04C08	B	Hiperlipemia	42
EC04C08	B	Hiperglucemia	42
EC04C03	B	Hipertensión	42
EC04C08	B	Hipertensión	7

Tabla 67 Volumen y tiempo de infusión de las células madre mesenquimales

Código paciente	Grupo de tratamiento	Volumen de infusión (cc/ml)	Tiempo de infusión (minutos)
EC04C01	Control	ND	ND
EC04C02	A	42.8 ml	30
EC04C04	A	41 ml	21
EC04C05	A	22.6 ml	15
EC04C07	A	26 ml	13
EC04C09	A	29.5 ml	52
EC04C10	A	42.1 ml	ND
EC04H01	A	31 ml	25
EC04H02	A	34.5 ml	19

Código paciente	Grupo de tratamiento	Volumen de infusión (cc/ml)	Tiempo de infusión (minutos)
EC04C03	B	122 cc	1 h. 10 min.
EC04C08	B	195 ml	110
EC04D01	B	ND	ND
EC04H03	B	128 ml	1 h 39
EC04B01	B	97.5 cc	5

Nota: en el CRD el volumen de infusión aparece como cc o ml
ND: no disponible

Sólo 3 pacientes sufrieron efectos adversos relacionados con la infusión intravenosa del medicamento: un paciente en el grupo A tuvo prurito en la cara, tronco y piernas; en el grupo B un paciente tuvo alta la presión arterial y otro mostró flebitis y trombosis venosa en la parte superior del brazo izquierdo. Todos los pacientes se recuperaron de estas complicaciones sin secuelas.

12.6 CONCLUSIONES DE SEGURIDAD

- ✓ Todos los pacientes, excepto tres, toleraron bien la administración de CMM durante el ensayo clínico. Hubo 129 acontecimientos adversos (grupo A=72, grupo B=57). No se observó relación entre la intensidad de los acontecimientos adversos (leve, moderado, grave) y los grupos de tratamiento, ni entre la relación del acontecimiento adverso y los grupos de tratamiento.
- ✓ Sólo 10 de los 129 acontecimientos adversos fueron considerados graves (grupo A=3, grupo B=7). La probabilidad de experimentar un AAG no difiere entre ambos grupos de tratamiento.
- ✓ Hubo 3 pacientes que sufrieron acontecimientos adversos relacionados con el procedimiento de la infusión intravenosa de las CMM, no con la medicación: un paciente en el grupo A tuvo prurito en la cara, tronco y piernas; en el grupo B un paciente desarrolló presión arterial alta y otro mostró flebitis y trombosis venosa en miembro superior, pero con síntomas en ambos brazos. Hay que resaltar que sólo el paciente con flebitis y trombosis venosa fue registrado como acontecimiento adverso grave. Todos los pacientes se recuperaron de estas complicaciones sin secuelas.
- ✓ El acontecimiento adverso más frecuente registrado en los pacientes del estudio fueron los episodios infecciosos. Hubo 26 episodios infecciosos (grupo A=15, grupo B=11). De éstos, 3 episodios (uno en el grupo A y 2 en el grupo B) fueron identificados como graves, pero no hubo mortalidad atribuida a estos casos. No se observó relación entre la intensidad de los acontecimientos adversos y los grupos de tratamiento, ni entre la relación del acontecimiento adverso y los grupos de tratamiento. La mayoría de las infecciones tuvo un origen vírico. No se observaron infecciones fúngicas.

- ✓ No hubo reacciones adversas inesperadas (RAGIS) ocurridas durante el ensayo clínico.

13. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

El objetivo principal del estudio fue analizar la seguridad y factibilidad de la infusión de células madre mesenquimales (CMM) alogénicas expandidas “*in vitro*” en el tratamiento de pacientes sometidos a alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) que han desarrollado una enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica extensa, asociada al tratamiento médico estándar.

Se planteó analizar este objetivo mediante la infusión de células madre a pacientes aleatorizados a dos grupos. Inicialmente, según el protocolo, se planificó incluir 20 pacientes, se evaluaron 19 para su selección y finalmente se aleatorizaron 17. Los pacientes se aleatorizaron 2 al grupo control (n=2), 9 al grupo A (tratamiento convencional + 1×10^6 /Kg de CMM) y 6 al grupo B (tratamiento convencional + 3×10^6 /Kg de CMM).

Posteriormente, el grupo control se eliminó del estudio ya que el ritmo de reclutamiento fue muy inferior al esperado, y con el objeto de acelerar la finalización del ensayo clínico y poder analizar el objetivo primario de seguridad y factibilidad de la infusión de CMM alogénicas. Se consideró que al tratarse de un ensayo fase I-II no es necesaria la existencia de un grupo control, puesto que el objetivo primario es la evaluación de la seguridad.

La evaluación de los diferentes objetivos se realizó a las 7, 42 y 56 semanas.

El **objetivo principal de seguridad** del estudio se sustentó tras la observación de una baja incidencia de acontecimientos adversos en los pacientes tras la infusión de CMM. Se registraron 10 acontecimientos adversos graves (3 en el grupo A y 7 en el grupo B) y todos los pacientes se recuperaron de estas complicaciones sin secuelas. La probabilidad de experimentar un AAG no difirió entre ambos grupos de tratamiento. Hubo 3 pacientes que sufrieron acontecimientos adversos relacionados con el procedimiento de la infusión intravenosa de las CMM, no con la medicación. De éstos, sólo un paciente con flebitis y trombosis venosa fue registrado como acontecimiento adverso grave.

El acontecimiento adverso más frecuente registrado en los pacientes del estudio fueron los episodios infecciosos. Hubo 26 episodios infecciosos (grupo A=15, grupo B=11). De éstos, 3 episodios (uno en el grupo A y 2 en el grupo B) fueron identificados como graves, pero no hubo mortalidad atribuida a estos casos. La mayoría de las infecciones tuvo un origen vírico. No hubo reacciones adversas inesperadas (RAGIS) ocurridas durante el ensayo clínico.

Respecto a los **objetivos secundarios** del estudio, se observó mejoría de la EICH a nivel de la afectación de diferentes órganos, del hemograma y de la evaluación del estado general. Un alto número de pacientes mostraron una respuesta completa de la enfermedad

10 pacientes (6 en el grupo A y 4 en el grupo B) de los 17 aleatorizados finalizaron el estudio. Se observó la remisión completa de la EICH a lo largo del tratamiento en 5 pacientes del grupo A y en 3 del grupo B.

Además, en la semana 56 (la última del estudio) todos los pacientes redujeron la dosis de corticoides. Esta observación es muy importante para reducir la toxicidad por el largo tratamiento de corticoides.

Se observaron cambios en las poblaciones linfocitarias (CD4, CD19 y NK) considerando a ambos grupos de tratamiento a lo largo del tratamiento, lo que es indicativo de una mejoría en la evolución de la EICH. Las células NK muestran una disminución como consecuencia de la infusión de las CMM aunque al final del tratamiento aumentan, lo que indica una evolución de la enfermedad. En particular, el grupo B, que recibió una mayor cantidad de CMM, muestra una mejor recuperación de células CD19 y NK, aunque el bajo número de pacientes en cada grupo de tratamiento implica una precaución a la hora de interpretar los resultados.

Respecto a las citocinas inflamatorias y antiinflamatorias, no hubo cambios en el total de grupos (A+B), excepto para TNF- α , que fue más alta en la semana 20 en comparación al nivel basal. No hay una explicación clara sobre los resultados inesperados de los niveles de citocinas. Como resultado del tratamiento, las citocinas proinflamatorias deberían haber sido más bajas según la literatura, algo que no ocurre en este grupo de pacientes.

En conclusión, la infusión de células madre mesenquimales es un tratamiento seguro para la enfermedad injerto contra huésped crónica.

14. TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS REFERENCIADOS, PERO NO INCLUIDOS EN EL TEXTO

14.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

No aplica

14.2 DATOS DE EFICACIA

No aplica

14.3 DATOS DE SEGURIDAD

No aplica

14.3.1 Gráficas de los acontecimientos adversos

No aplica

14.3.2 Listados de las muertes y otros acontecimientos adversos graves o significativos

No aplica

14.3.3 Narrativa de las muertes y otros acontecimientos adversos graves o significativos

No aplica

14.3.4 Listado de los valores anómalos de laboratorio (por cada paciente)

Bajo petición.

15. LISTA DE REFERENCIAS

1. Socie G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med.* 1999; 341:14-21.
2. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease:a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood.* 2002; 100:48-51.
3. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. *Blood.* 1988; 72:555-561.
4. Stewart BL, Storer B, Storek J, Deeg HJ et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2004; 104:3501-3506
5. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005; 11:307-13.
6. Chiang KY, Abhyankar S, Bridges K, Godder K, Henslee-Downey JP. Recombinant human tumor necrosis factor receptor fusion protein as complementary treatment for chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2002; 27:665-667.
7. Parker PM, Chao N, Nademanee A, O'Donnell, et al. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1995; 86:3604-3609.
8. Marcellus DC, Altomonte VL, Farmer ER, et al. Etretnate therapy for refractory sclerodermatous chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 1999; 93:66-70.
9. Seaton ED, Szydlo RM, Kanfer E, Apperley JF, Russell-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood.* 2003; 102:1217-23.
10. Jurado M, Vallejo C, Pérez-Simon JA, et al. Sirolimus as part of immunosuppressive therapy for refractory chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:701-706
11. Zhang J, Niu C, Ye L, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature* 2003; 425:836-41.
12. Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:93–106.
13. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284:143-7.
14. Bianco P, Gehron Robey P. Marrow stromal stem cells. *J Clin Invest* 2000; 105:1663-8.
15. Le Blanc K, Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:321-34.
16. Aggarwal S, Pittinger MF: Human mesenchymal stem cells modulate alloantigen immune cell responses. *Blood* 2005; 105:1815-22.

17. Maccario R, Podestà M, Moretta A, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica* 2005; 90:516-25.
18. Le Blanc K, Ringden O. Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation. *Curr Opin Immunol* 2006; 18:586-91.
19. Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K, Zetterberg E, Ringden O. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 2003; 10:890–6.
20. Yañez R, Lamana ML, García-Castro J, Colmenero I, Ramírez M, Bueren JA. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have in vivo immunosuppressive properties applicable for the control of the graft-versus-host disease. *Stem Cells*. 2006; 24:2582-91.
21. Fang B, Song Y, Liao L, Zhang Y, Zhao RC. Favorable response to human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplant Proc*. 2007; 39:3358-62.
22. Rubio D, Garcia-Castro J, Martín MC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005; 65:3035-9.
23. Fang B, Song Y, Lin Q, Zhang Y, Cao Y, Zhao RC, Ma Y. Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells as salvage therapy for treatment of severe refractory acute graft-vs.-host disease in two children. *Pediatr Transplant*. 2007; 11:814-7.
24. Fang B, Song Y, Zhao RC, Han Q, Cao Y. Treatment of resistant pure red cell aplasia after major ABO-incompatible bone marrow transplantation with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Am J Hematol*. 2007; 82:772-3.
25. Fang B, Song YP, Liao LM, Han Q, Zhao RC. Treatment of severe therapy-resistant acute graft-versus-host disease with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38:389-90.

16. APÉNDICES

Tabla 68. Listado de los apéndices disponibles en el informe final

16.1.1. Protocolo del estudio
16.1.2. Cuaderno de recogida de datos (CRD)
16.1.3. Listado de CEIC –muestras representativas de la hoja de información al paciente y del consentimiento informado
16.1.4. Listado y descripción de investigadores y otros participantes en el estudio.
16.1.5. Firmas del investigador o coordinador principal o del responsable médico del promotor dependiendo de la autoridad regulatoria
16.1.6. Listado de pacientes recibiendo el medicamento en investigación de un lote específico si se usa más de un lote
16.1.7. Esquema de aleatorización y códigos (identificación del paciente y tratamiento asignado)
16.1.9. Documentación de métodos estadísticos
16.1.10. Documentación de estandarización de métodos entre laboratorios y garantía de calidad de los procedimientos
16.1.11. Publicaciones basadas en el estudio
16.1.12. Publicaciones importantes referenciadas en el informe clínico final
<u>Listado de datos de pacientes</u>
16.2.1. Pacientes discontinuados
16.2.2. Desviaciones del protocolo
16.2.3. Pacientes excluidos del análisis de eficacia
16.2.4. Datos demográficos
16.2.7. Listados de acontecimientos adversos (cada paciente)
16.2.8. Listados de las mediciones de laboratorio individuales por pacientes si lo requieren las autoridades regulatorias