

## SINOPSIS INFORME CLÍNICO

### CeTMAd/ICC/2009

ENSAYO CLÍNICO FASE I/II MULTICÉNTRICO, ABIERTO Y ALEATORIZADO PARA EL ESTUDIO DEL USO DE LAS CÉLULAS TRONCALES MESENQUIMALES DE TEJIDO ADIPOSEO (CeTMAd) COMO TERAPIA DE REGENERACIÓN CELULAR EN EL SÍNDROME DE ISQUEMIA CRÓNICA CRÍTICA DE MIEMBROS INFERIORES EN PACIENTES NO DIABÉTICOS.

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

Versión 1 del 29 de diciembre de 2022

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 1/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



## CONTENIDO

A.	INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO.....	4
1.	Identificación del ensayo clínico.....	4
2.	Identificadores.....	4
3.	Promotor.....	4
4.	Datos pediátricos .....	4
5.	Fase de análisis de resultados .....	4
6.	Información general sobre el ensayo clínico.....	5
7.	Población de los sujetos de ensayo .....	10
B.	DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO.....	11
1.	Selección.....	12
2.	Periodos previo y posterior a la asignación.....	14
3.	Periodo posterior a la asignación del brazo de tratamiento.....	14
C.	CARACTERÍSTICAS BASALES.....	15
D.	CRITERIOS DE VALORACIÓN. ....	18
1.	Evaluación de la eficacia.....	18
2.	Evaluación de la seguridad.....	22
E.	ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	23
1.	Acontecimientos adversos.....	23
2.	Acontecimientos adversos graves.....	28
3.	Amputaciones mayores .....	29
4.	Mortalidad.....	29
F.	INFORMACIÓN ADICIONAL .....	32
1.	Modificaciones globales sustanciales.....	32

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 2/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



2. Interrupciones globales y reanudaciones ..... 32
3. Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias. . 32
4. Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada ..... 33

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Causas de exclusión de los sujetos de estudio.....	12
Tabla 2. Análisis bivariante entre grupos control y de tratamiento para las características basales. ....	16
Tabla 3. Estadística descriptiva del grado RB en cada momento del estudio. ....	19
Tabla 4. Contrastes entre visitas según grupo de tratamiento y entre grupos de tratamiento según visitas. ....	21
Tabla 5. Acontecimientos adversos por gravedad y brazo de tratamiento.....	23
Tabla 6. AAs por brazo de tratamiento. ....	23
Tabla 7. Acontecimientos adversos no graves por paciente codificado con diccionario MedDRA.....	25
Tabla 8. AAGs por brazo de tratamiento.....	28
Tabla 9. Acontecimientos adversos graves por paciente, codificado con diccionario MedDRA.....	30

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Disposición de los sujetos del ensayo. ....	11
Figura 2. Evolución del grado Rutherford-Becker.....	20
Figura 3. Análisis multivariante: Estimaciones del modelo para la evolución (probabilidad de mejora) según el tratamiento a lo largo del seguimiento de estudio.....	21

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 3/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



## A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

### 1. Identificación del ensayo clínico

**Título:** Ensayo clínico fase I/II multicéntrico, abierto y aleatorizado para el estudio del uso de las células troncales mesenquimales del tejido adiposo (CeTMAd) como terapia de regeneración celular en el síndrome de isquemia crónica crítica de miembros inferiores en pacientes no diabéticos.

### 2. Identificadores

Código del Protocolo: CeTMAd/ICC/2009.

EudraCT: 2009-013554-32

### 3. Promotor

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

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

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

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

### 4. Datos pediátricos

El ensayo clínico no permitió la inclusión de pacientes pediátricos.

### 5. Fase de análisis de resultados

El presente documento se elaboró tras la finalización del ensayo clínico y la realización del correspondiente análisis estadístico final, que se realizó en base a la enmienda vigente en el momento de finalización del ensayo: enmienda 3, 20 de abril de 2012, y elPAE versión 15 de julio de 2017.

*Fecha de inicio del ensayo:*

Fecha de inclusión del primer paciente en el ensayo: 21/02/2011.

*Fecha de finalización del ensayo:*

Fecha de la última visita del último paciente en el ensayo: 18/07/2013.

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

*Persona responsable del informe clínico*

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 4/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



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

## 6. Información general sobre el ensayo clínico

### 6.1 Objetivos del ensayo clínico

Evaluar la seguridad y factibilidad del tratamiento regenerativo con células troncales mesenquimales de tejido adiposo (CeTMAd), administradas por vía intraarterial en pacientes no diabéticos con isquemia crónica crítica de al menos un miembro inferior y sin posibilidades de revascularización ni otras alternativas terapéuticas. Se analizarán las complicaciones derivadas de la terapia regenerativa y/o procedimientos del estudio

#### 6.1.1 Objetivo Principal.

- **Seguridad:** Analizar las posibles complicaciones derivadas del procedimiento en las primeras 24h de la administración de las CeTMAd, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses. Se analizaron los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves en primeras 24h de la administración de las CeTMAd, 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses.
- **Eficacia:** Estudiar la generación de nuevos vasos (vasculogénesis) y la potenciación de la circulación colateral (angiogénesis/arteriogénesis) mediante el análisis cuantitativo y cualitativo por angiografía a los 6 y a los 12 meses de la infusión de las CeTMAd y su comparación con la angiografía pre-infusión.

#### 6.1.2 Objetivos Secundarios.

Analizar la evolución del índice tobillo brazo, presión transcutánea de oxígeno, grado de Rutherford-Becker, tamaño de la úlcera mayor (según clasificación Texas), perímetro gemelar, score del dolor y claudicación intermitente (*walking test* a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses), comparando los resultados con los basales.

#### 6.1.3 Investigadores Principales.

Rafael J. Ruiz Salmerón. Unidad de Hemodinámica. Hospital U. Virgen Macarena. Sevilla

Antonio de la Cuesta. Unidad de Isquemia crónica Crítica. Hospital San Lázaro. Sevilla.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 5/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



#### 6.1.4 Fabricante del medicamento en investigación.

Las células mesenquimales se obtendrán mediante cultivo del tejido adiposo del propio paciente, procedimiento realizado en CABIMER. Directora Técnica de la Unidad de Apoyo de Producción Celular: Patricia Gálvez- Itziar Ochotorena. Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa. Edif. CABIMER- Avda. Américo Vespucio s/n Parque Científico y Tecnológico Cartuja 93. 41092- Sevilla

#### 6.1.5 Antecedentes científicos y justificación

La isquemia crónica crítica del miembro inferior es una de las manifestaciones más severas de aterosclerosis en nuestro organismo. La isquemia crítica de miembros inferiores, conocido con su acrónimo inglés CLI (*critical limb ischemia*) se ha definido por la *Trans Atlantic Inter-Society Consensus* (TASC) como el cuadro caracterizado por dolor crónico en reposo, úlceras o gangrena atribuible a enfermedad arterial oclusiva comprobada (1). Así pues, la isquemia crítica de la pierna es el final del proceso de aterosclerosis que puede conllevar la amputación del miembro e incluso la muerte si no se consigue una rápida y eficaz revascularización.

El objetivo principal del tratamiento de CLI es la revascularización, bien quirúrgica o endovascular (2). Sin embargo, en una gran proporción de estos pacientes (20-30%), la extensión anatómica y la distribución de la enfermedad oclusiva arterial hacen que sean candidatos poco aptos a la revascularización, y que la enfermedad siga su inexorable curso hacia la amputación y la muerte. El tratamiento farmacológico, como única alternativa para estos pacientes sin posibilidades de revascularización, no ha demostrado que afecte favorablemente el curso de CLI (3). De hecho, en la actualidad se recomienda habitualmente para estos pacientes la amputación como única opción, a pesar de su evidente implicación disfuncional, junto con su conocida morbi-mortalidad asociada (4).

Las células mesenquimales (MSC), también denominadas células troncales mesenquimales (*Mesenchymal Stem Cells*), son células multipotenciales presentes en diferentes tejidos del ser humano adulto tales como médula ósea y tejido adiposo. Son capaces de multiplicarse *in vitro* como células indiferenciadas y pueden ser inducidas bajo ciertas condiciones a diferenciarse a células de tejido óseo, cartilaginoso, muscular, adiposo o también a estroma medular (5, 6); tienen la capacidad de producir citoquinas y factores de crecimiento, de migrar al lugar de daño tisular y de ejercer acciones inmunomoduladoras, por lo que en el momento actual es ampliamente aceptado que pueden constituir una herramienta de alto potencial en la medicina regenerativa y terapia celular.

#### 6.1.6 Bibliografía.

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

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 6/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



- 2.- Black JH 3rd, LaMuraglia GM, Kwolek CJ, Brewster DC, Watkins MT, Cambria RP. Contemporary results of angioplasty-based infrainguinal percutaneous interventions. J Vasc Surg 2005; 42:932-9.
- 3.- Isner JM, Rosenfield K. Redefining the treatment of peripheral artery disease. Circulation. 1993;88:1534-1557
- 4.- Campbell WB, Johnston JA, Kernick VF, Rutter EA. Lower limb amputation: striking the balance. Ann R Coll Surg Engl. 1994;76:205-209
- 5.- Le Blanc, K., and Ringden, O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant .2005;11, 321-334.
- 6.- Pittenger, M. F., Mackay, A. M., Beck, S. C., Jaiswal, R. K., Douglas, R., Mosca, J.D., Moorman, M. A., Simonetti, D. W., Craig, S., and Marshak, D. R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999; 284, 143-147.

## 6.2 Plan de desarrollo del ensayo clínico

### 6.2.1 Diseño del ensayo.

Prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado de grupos paralelos para 2 niveles de dosis. La población de estudio prevista en el protocolo la estaba constituida por 30 pacientes no diabéticos con isquemia crónica crítica de al menos un miembro inferior y sin posibilidades de revascularización, de los que se pudieran obtener resultados clínicamente evaluables, de los cuales, 20 pacientes serían incluidos en el grupo experimental (10 por cada nivel de dosis) y 10 en el grupo control.

### 6.2.2 Cronograma.

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

## 6.3 Métodos estadísticos.

El análisis de los resultados se realizó según lo descrito en el Plan de Análisis estadístico (PAE) Versión 1.0 de julio de 2017 (Apéndice 16.1.9 del Informe clínico).

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

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 7/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



El análisis se realizó comparando los 3 grupos de tratamiento: CeTMAd (dosis de  $0.5 \times 10^6$  células/kg de paciente) vs. CeTMAd (dosis de  $1 \times 10^6$  células/kg de paciente) vs. tratamiento convencional y en paralelo, grupo experimental (en el que se engloban ambos grupos de dosis) vs. tratamiento convencional.

Se presenta el análisis descriptivo de la muestra y de todas las variables recogidas en la visita 1 según grupo. Las cualitativas son descritas con la distribución de frecuencias y porcentajes. Se realizan comparaciones entre los grupos de estudio utilizando la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y se presenta en la tabla el p-valor asociado al test estadístico. Las variables cuantitativas se describen con la media, desviación estándar (DE) y/o intervalos de confianza al 95% (LCI-UCI). Se realizarán las comparaciones entre grupos utilizando la prueba estadística T-Student o su equivalente no paramétrico U-Mann Whitney o test de Wilcoxon (según supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas), mostrándose en las tablas los resultados del valor de p asociado a la prueba estadística.

### 6.3.1 Descripción de las poblaciones de análisis.

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

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

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

### 6.3.2 Análisis descriptivo

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

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

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

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 8/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	





## 6.4 Análisis de eficacia

### 6.4.1 Análisis de las variables principales de eficacia:

La variable principal de eficacia es la evaluación **cuantitativa en el grado de vascularización** (extensión y densidad vascular) mediante programa informático MetaMorph® Meta Series Software v.7.7.0 “Tube Formation application module” a los 6 y 12 meses respecto a la basal. Sin embargo, a lo largo del desarrollo del ensayo se comprobó la imposibilidad de validar el método de medición, por lo que, aunque se realizaron las evaluaciones previstas, el estudio y análisis de las imágenes por Metamorph no fue considerado como la variable principal del ensayo. En su lugar, el grado Rutherford-Becker (grado RB), fue considerado como el parámetro más representativo de la evolución de la patología de estudio, considerándose la variable principal de eficacia.

### 6.4.2 Análisis de las variables secundarias de eficacia:

Se analizó la evolución al mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses de las siguientes variables: índice tobillo brazo, presión transcutánea de oxígeno, grado de Rutherford-Becker, tamaño de la úlcera mayor (según clasificación Texas) y perímetro gemelar.

El análisis se ha realizado comparando los resultados por ambos grupos de tratamiento versus control, así como comparando grupo tratamiento (unificando en dicho grupo ambas dosis de tratamientos) versus control.

El efecto de las dos dosis de tratamiento frente al tratamiento convencional se analizó por t-test para medidas pareadas, test no paramétricos y ANOVA para medidas repetidas para las variables clínicas medidas en tiempo basal y en los distintos puntos temporales.

### 6.4.3 Imputación de los valores perdidos.

Se presentan los resultados del análisis estadístico en la muestra de pacientes por intención de tratar (ITT), sin imputación de valores perdidos.

## 6.5 Análisis de Seguridad

Se ha realizado sobre la población total de paciente aleatorizados. El análisis de seguridad comprende el análisis descriptivo de los AAs y AAGs tanto a nivel individual, como agrupados por grupo de aleatorización de acuerdo a la gravedad, intensidad, relación con la medicación de estudio y período de aparición (previo al tratamiento, durante la infusión o durante el seguimiento).

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 9/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



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

## 6.6 Codificaciones

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

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

## 6.7 Paquete estadístico

SPSS versión 19.0 (SPSS, Chicago, Ill., USA) así como el programa Stata v12 (StataCorp. 201. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP).

## 7. Población de los sujetos de ensayo

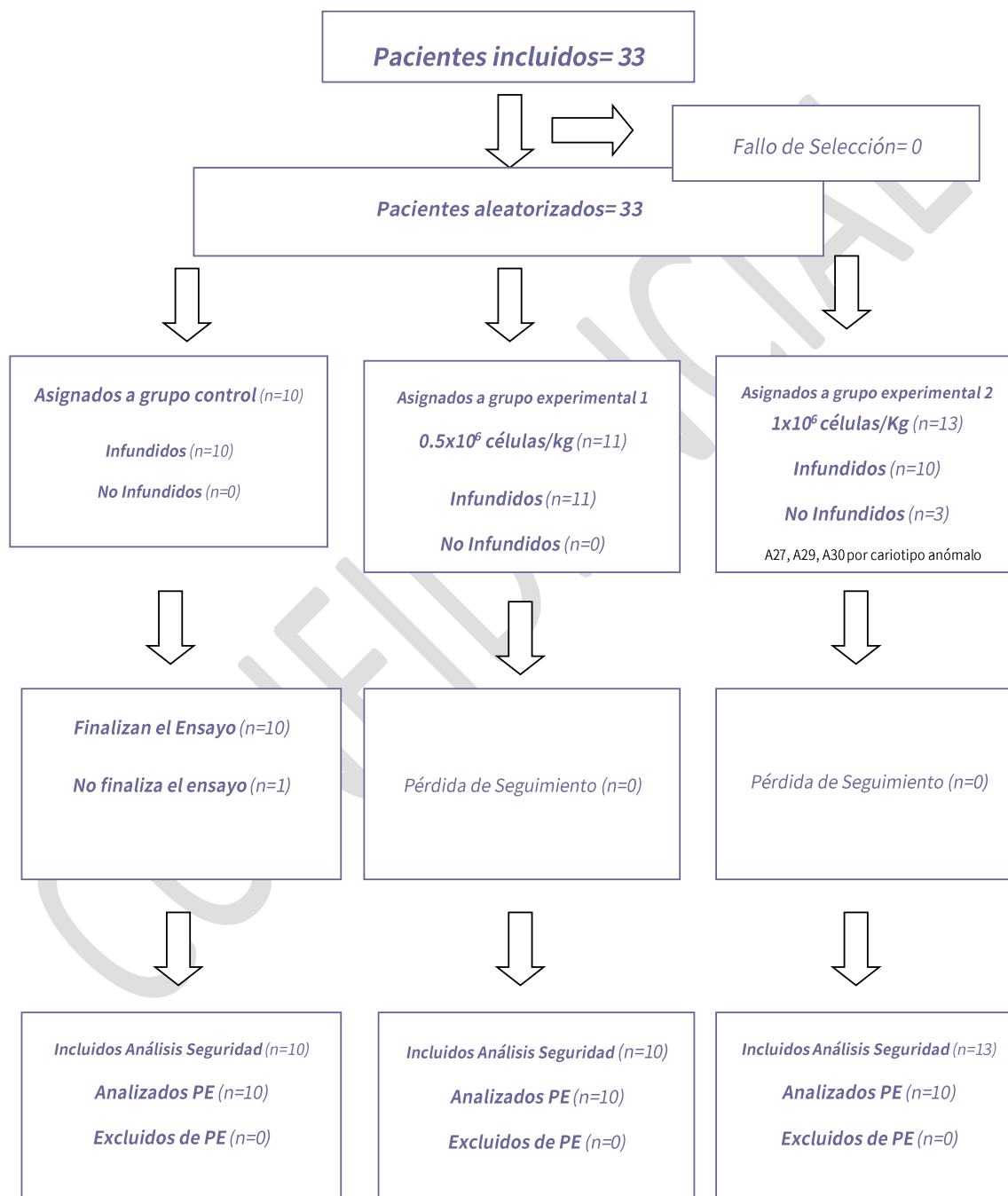
Pacientes no diabéticos con isquemia crónica crítica de miembros inferiores y sin posibilidad de revascularización.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 10/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



## B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DE ENSAYO

Figura 1. Disposición de los sujetos del ensayo.



FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 11/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



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

Código paciente	Grupo de Aleatorización	Motivo exclusión	Visitas realizadas
EC07-A27	Grupo 3 (Tratamiento 1x10e6 cel/Kg)	Cariotipo anómalo	V1-V2
EC07-A29	Grupo 3 (Tratamiento 1x10e6 cel/Kg)	Cariotipo anómalo	V1-V2
EC07-A30	Grupo 3 (Tratamiento 1x10e6 cel/Kg)	Cariotipo anómalo	V1-V2

## 1. Selección.

La selección de los pacientes candidatos se realizó en la consulta de la Unidad de Isquemia Crónica Crítica en el Hospital San Lázaro de Sevilla. Para alcanzar el tamaño muestral previsto por protocolo de 30 pacientes, fueron seleccionados 33 pacientes que firmaron el consentimiento informado de participación en el ensayo. Finalmente, 3 de los 33 pacientes fueron excluidos de la muestra de estudio, llegando a una “n” final de 30 pacientes clínicamente evaluables (Figura 1).

### 1.1. Criterios de Inclusión.

1. Pacientes de ambos sexos de edad  $\geq 18$  y  $\leq 89$  años.
2. No diabético.
3. Enfermedad vascular infrapoplítea aterosclerótica de grado severo con claudicación severa o grado Rutherford-Becker II-III-IV, de al menos un miembro inferior. Se define la isquemia crítica del miembro inferior como dolor persistente/recurrente que requiere analgesia y/o úlceras no cicatrizantes presentes > 4 semanas, sin evidencia de mejoría con terapias convencionales y/o walking test (prueba de esfuerzo) entre 1-6 minutos en dos ergometrías separadas al menos por 2 semanas y/o índice tobillo-brazo en reposo < 0,8.
4. Imposibilidad de revascularización quirúrgica o endovascular según recomendaciones de la TASC.
5. Fracaso en la cirugía de revascularización realizada al menos 30 días antes, con persistencia o entrada en fase de isquemia crítica.
6. Expectativa de vida > 2 años.
7. No se prevé amputación mayor en el miembro a tratar en los próximos 12 meses tras la inclusión.
8. Parámetros bioquímicos normales
9. Pacientes que den su Consentimiento Informado por escrito para la participación en el estudio.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 12/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



10. Las mujeres en edad fértil deberán obtener resultados negativos en una prueba de embarazo realizada en el momento de la inclusión en el estudio y comprometerse a usar un método anticonceptivo médicamente aprobado mientras dure el estudio.

### 1.2. Criterios de exclusión

1. Antecedente de neoplasia o enfermedad hematológica (enfermedad mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico o leucemia) en los últimos 2 años.
2. Hipertensión arterial incontrolada (definida como tensión arterial >180/110 en más de una ocasión).
3. Insuficiencia cardíaca severa (clase NYHA IV) o FEVI inferior al 30%.
4. Pacientes con arritmias ventriculares malignas o angina inestable en el momento de la infusión.
5. Diagnóstico de trombosis venosa profunda en los 3 meses previos.
6. Infección activa o gangrena húmeda el día de infusión de las CeTMAd.
7. Terapia concomitante que incluye oxígeno hiperbárico. Se permite el uso de agentes antiplaquetarios.
8. Índice de masa corporal > 40 Kg/m<sup>2</sup>.
9. Pacientes con el diagnóstico de alcoholismo en el momento de la inclusión.
10. Retinopatía proliferativa no tratada.
11. Enfermedad concomitante que reduzca la expectativa de vida a menos de un año.
12. Imposibilidad prevista para obtener una biopsia de 10 g de tejido adiposo.
13. Infección por VIH, Hepatitis B o Hepatitis C.
14. Dificultad en el seguimiento.
15. ACV o infarto de miocardio en los últimos 3 meses.
16. Anemia (Hemoglobina < 7.9 mg/dl).
17. Leucopenia.
18. Trombocitopenia (<100000 plaquetas/l).
19. Mujeres embarazadas o mujeres en edad fértil que no tengan un método anticonceptivo adecuado.
20. Pacientes que hayan participado en un ensayo clínico dentro de los últimos 3 meses anteriores

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 13/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



### 1.3. Aleatorización y Enmascaramiento

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

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

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

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

### 1.4. Medicamentos en Investigación

Farmaco experimental: Células mesenquimales autólogas de tejido adiposo expandidas.

Sustancia activa: Células mesenquimales troncales adultas de tejido adiposo

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

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

Presentación: Suspensión celular para su administración por vía intraarterial.

**Comparador:** Tratamiento convencional según práctica clínica habitual.

## 2. Periodos previo y posterior a la asignación.

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

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

Adicionalmente, y siguiendo las recomendaciones de las guías de cultivo de terapia celular de la EMA, a todas las muestras que son procesadas en sala GMP de CABIMER para fabricar el medicamento del ensayo clínico se les realizó una prueba de cariotipado para confirmar, antes de la liberación del medicamento, de la presencia o no de alguna anomalía. Los resultados de las fueron normales a

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 14/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



excepción de los pacientes **EC07-A27, EC07-A29 y EC07-A30**, lo que supuso su retirada del ensayo previo a la infusión de terapia celular.

### C. CARACTERÍSTICAS BASALES

La **Tabla 2** recoge las características basales de los pacientes por grupo de aleatorización (control vs. tratamiento). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las características basales como historia médica, características basales de la enfermedad vascular del paciente o variables analíticas (bioquímica, coagulación, hemograma), pudiendo asumirse la homogeneidad entre los grupos en el momento inicial del estudio. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos experimentales para ninguna de estas variables ( $p>0,05$ ).

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 15/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

Tabla 2. Análisis bivariante entre grupos control y de tratamiento para las características basales.

	Total (N=33)	Grupo Control (N=10)	Grupo Experimental (N=23)	P
Sexo (Hombre)	30(90,9)	9(90)	21(91,3)	1
Edad (años)	63,7(12,6):(59-68,3)	66,1(11,2):(59,3-72,7)	62,6(13,3):(56,8-67,7)	0,434
IMC (kg/m2)	28(3,8):(26,7-29,3)	27,7(4,6):(24,8-30,4)	28,1(3,5):(26,7-29,7)	0,756
Frecuencia Cardíaca	81,6(15,8):(76,6-87)	81,7(13,8):(73,9-90)	81,6(17):(74,4-88,7)	0,989
PAS (mmHg)	129(16):(123,6-134,6)	129,1(10,3):(122,8-135)	129(18,3):(121,1-136,2)	0,981
PAD (mmHg)	73(11,1):(69,5-77)	70,6(11,2):(63,3-76,7)	74,1(11,1):(69,4-78,8)	0,415
Historia Médica				
Historia de ACVA	5(15,2)	0(0)	5(21,7)	0,291
Cardiopatía isquémica	6(18,2)	1(10)	5(21,7)	0,64
Aritmias	4(12,1)	0(0)	4(17,4)	1
Valvulopatías	2(6,1)	1(10)	1(4,3)	0,521
Hipertensión arterial	19(57,6)	4(40)	15(65,2)	0,257
Hiperlipidemia	20(60,6)	4(40)	16(69,6)	0,139
Historia de Cirugía	23(69,7)	8(80)	15(65,2)	0,339
Historia de Alergia	8(24,2)	3(30)	5(21,7)	0,673
Historia de Tabaco	27(81,8)	8(80)	19(82,6)	1
Enfermedad Vascular Periférica				
Dos extremidades afectadas	23(30,3)	6(60)	17(73,9)	0,444





	Total (N=33)	Grupo Control (N=10)	Grupo Experimental (N=23)	p
Grado Rutherford-Becker II miembro diana	26(78,8)	8(80)	18(78,3)	
Grado Rutherford-Becker III miembro diana	7(21,2)	2(20)	5(21,7)	1
Amputación menor en miembro diana	4(12,1)	1(10)	3(13)	1
Úlceras basales en miembro diana	6(19,4)	2(20)	4(19)	1
T. desde el diagnóstico de enfermedad vascular (años)	4,6(3,5);(3,6-5,9)	6,3(3,1);(4,6-8,2)	3,8(3,5);(2,5-5,4)	0,064
T. desde el diagnóstico de ICC en MI (años)	4,1(3,6);(3-5,4)	5,3(3,5);(3,3-7,3)	3,5(3,5);(2,1-5,4)	0,206
Índice Tobillo/Brazo en miembro diana	1(0,3);(0,9-1,1)	0,9(0,3);(0,7-1,2)	1(0,2);(0,9-1,1)	0,902
PTO2 en miembro diana (mmHg)	30,8(15,9);(25-36,5)	31,8(13,2);(23,3-40,4)	30,4(17,3);(22,8-38,1)	0,832
Perímetro Gemelar en miembro diana (cm)	34,6(3,9);(33,3-36,1)	34,3(4,8);(31,8-37,4)	34,8(3,5);(33,4-36,4)	0,772

Las variables categóricas se muestran por cuentas y porcentajes; las variables cuantitativas como media (DE) (95% UC-IC).

## D. CRITERIOS DE VALORACIÓN.

### 1. Evaluación de la eficacia.

El grado Rutherford-Becker fue considerado como el parámetro más representativo de la evolución de la patología de estudio, pasando a ser la variable principal de referencia (ver apartado 6.6.1 Análisis de las variables principales de eficacia). Variables secundarias de eficacia fueron: los cambios en el índice tobillo-brazo (ABI), el tamaño de la úlcera, la presión transcutánea de O<sub>2</sub> y el perímetro gemelar. Estas variables se analizaron del mismo modo que las variables principales de eficacia, comparando sus valores basales con los obtenidos al mes 1, 3, 6, 9 y 12.

#### 1.1. Evolución del grado Rutherford-Becker en el miembro diana a lo largo del seguimiento

En la **Tabla 3** se muestran los resultados descriptivos de los datos de los pacientes respecto a esta variable, según grupo de aleatorización a lo largo de todo el periodo de seguimiento.

Porcentualmente, se observó una reducción en el grado R-B en los pacientes del grupo tratamiento, considerado globalmente, pasando de estar el 20% de los pacientes con grado RB III inicial a no existir ningún paciente con este grado al finalizar el seguimiento, y del 80% de los pacientes con grado RB II inicial a solo un 5% de pacientes con dicho grado al final del estudio. Como se puede observar en la tabla, en el momento basal, tal como exigía el criterio de inclusión 3, los pacientes presentaban grado R-B II y III (8 y 2 en el grupo control, y 16 y 4, respectivamente en el grupo tto); al finalizar el seguimiento, en el mes 12, en el grupo tto, con 17 valores disponibles, ninguno presentaba grado III o IV, y sólo 1, grado II, presentando el 94% de los pacientes analizados, grado R-B, 0 ó I; sin embargo, en el caso de los pacientes del grupo control, apenas se redujo el grado, manteniendo casi todos los pacientes el estadio desde el inicio hasta el final. Los análisis mostraron diferencias significativas entre el grado RB de los pacientes controles y los pacientes tratados al final del seguimiento ( $p=0,00007$ ).

Respecto a las dos pautas posológicas analizadas, se observó una reducción del grado RB en los pacientes del grupo experimental 2 ( $1,0 \times 10^6$  células /Kg) desde un 70% de pacientes con grado II al inicio a un 12.5% al final del estudio, y del 30% al 0% de pacientes con grado III. En el grupo experimental 1 ( $0,5 \times 10^6$  células /Kg), el porcentaje de pacientes grado II se redujo del 90% al 0% y el de grado III del 10% al 0%. En ambos casos, estas diferencias fueron significativas al compararlas con el grupo control y

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 18/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



similares entre sí, no identificándose diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento ( $p=0,046$ ).

Tabla 3. Estadística descriptiva del grado RB en cada momento del estudio.

	Nivel	Basal N/%	1 mes N/%	3 meses N/%	6 meses N/%	9 meses N/%	12 meses N/%	Intragrup o Basal vs. 12m	Contraste Grupos a 12m
Controles	0	0/0	1/10	1/10	0/0	0/0	0/0		
	I	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/11,1		
	II	8/80	7/70	7/70	8/80	8/80	6/66,7		
	III	2/20	2/20	2/20	2/20	2/20	2/22,2		
	IV	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		
	total	10	10	10	10	10	9	0,7771*	0,00007*
Tratados 0,5 x 10 <sup>6</sup> cel/Kg	0	0/0	0/0	4/44,4	5/55,6	4/50	6/66,7		
	I	0/0	2/22,2	3/33,3	2/22,2	3/37,5	3/33,3		
	II	9/90	6/66,7	2/22,2	2/22,2	1/12,5	0/0		
	III	1/10	1/11,1	0/0	0/0	0/0	0/0		
	IV	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		
	total	10	9	9	9	8	9	0,00002	0,00032¥
Tratados 1,0 x 10 <sup>6</sup> cel/Kg	0	0/0	1/10	2/22,2	2/20	2/25	3/37,5		
	I	0/0	3/30	3/33,3	4/40	5/62,5	4/50		
	II	7/70	4/40	1/11,1	1/10	1/12,5	1/12,5		
	III	3/30	2/20	3/33,3	3/30	0/0	0/0		
	IV	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		
	total	10	10	9	10	8	8	0,0006	0,0097‡
Tratados	0	0/0	1/5,3	6/33,3	7/36,8	6/37,5	9/52,9		
	I	0/0	5/26,3	6/33,3	6/31,6	8/50	7/41,2		
	II	16/80	10/52,6	3/16,7	3/15,8	2/12,5	1/5,9		
	III	4/20	3/15,8	3/16,7	3/15,8	0/0	0/0		
	IV	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		
	total	20	19	18	19	16	17	1,383e-09	0,4558#

\*: Grupo experimental vs Control (G1, 0,5 x10<sup>6</sup> cel/Kg + G2, 1,0 x10<sup>6</sup> cel/Kg); ¥: Grupo experimental 1 (G1, 0,5 x10<sup>6</sup> cel/Kg) vs Control; ‡: Grupo experimental 2 (G2, 1,0 x10<sup>6</sup> cel/Kg) vs Control; #Grupo experimental 1 vs Grupo experimental 2.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 19/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

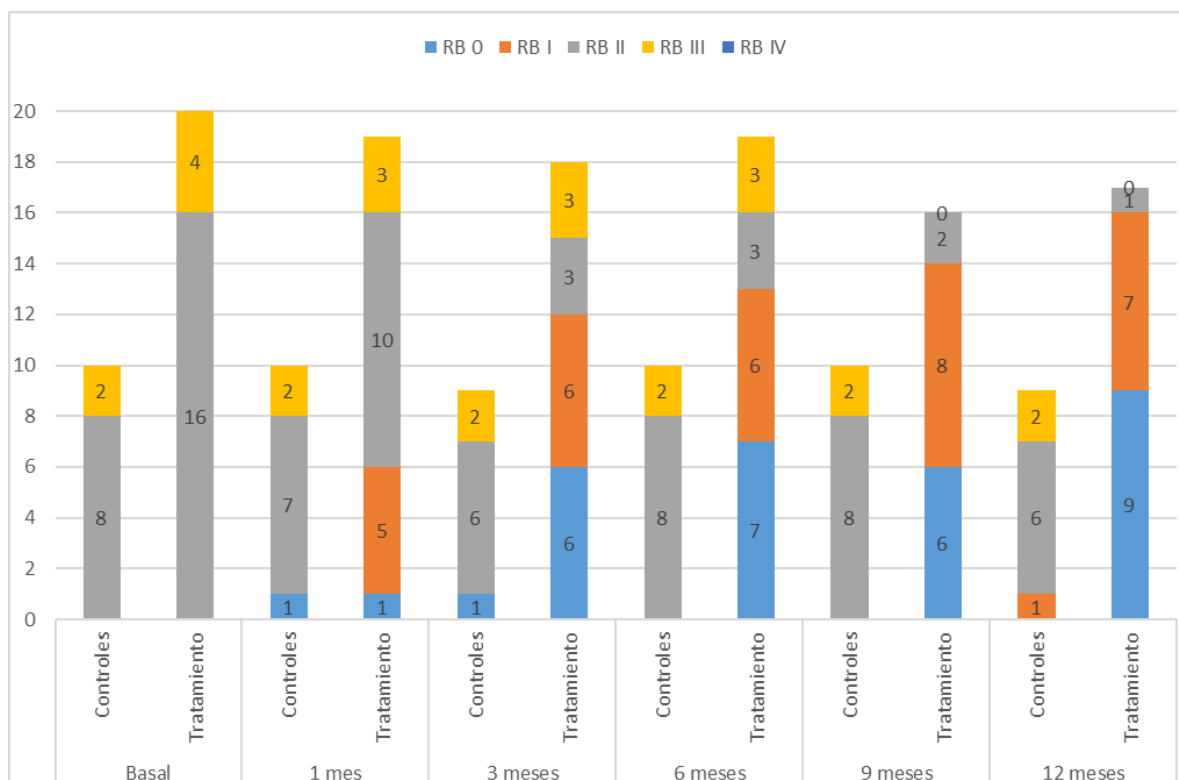


Figura 2. Evolución del grado Rutherford-Becker

### 1.2 Análisis del grado Rutherford-Becker en el miembro diana a lo largo del seguimiento: modelos lineales mixtos.

La variable dependiente en estos análisis fue la variable del grado RB que determina la mejora o no de cada individuo a lo largo del seguimiento. Al ser un evento dicotómico, el modelo empleado fue un modelo de regresión logística mixto donde el sujeto se consideró un efecto aleatorio, y se analizaron los efectos fijos del tratamiento y de las diferentes visitas a lo largo del tiempo. Los datos no permitieron estimar el efecto independiente del tratamiento en cada visita mediante un término de interacción entre estas dos variables, ya que el modelo con este término no llega a converger. Por último, se estudió la incorporación al modelo como variables de ajuste de los siguientes factores: Grado R-B basal, Edad, Sexo, IMC, Historia de tabaquismo, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial e hiperlipidemia.

La **Figura 2** muestra los resultados de las estimaciones del modelo para la evolución (probabilidad de mejora, con intervalos de confianza del 95%) a lo largo del seguimiento. Este modelo asume un efecto homogéneo del tratamiento durante el seguimiento.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 20/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

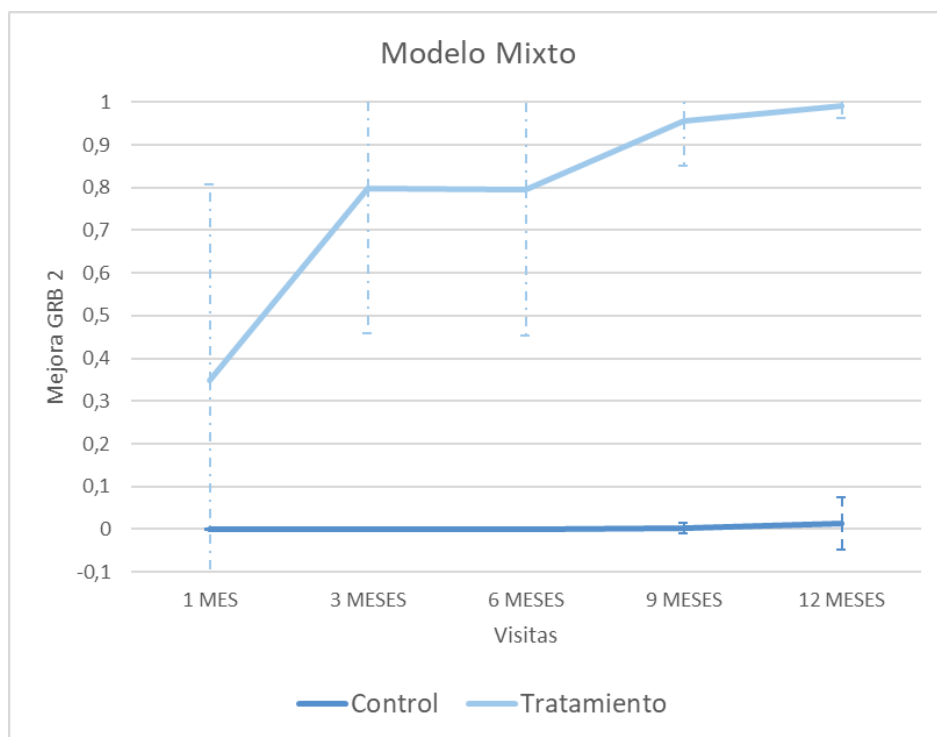


Figura 3. Análisis multivariante: Estimaciones del modelo para la evolución (probabilidad de mejora) según el tratamiento a lo largo del seguimiento de estudio.

Como se aprecia en esta figura, la evolución de la probabilidad de mejora con respecto al grado basal según este modelo es sustancialmente más favorable entre los individuos que reciben el tratamiento. De hecho, la probabilidad de mejora en sujetos que reciben el tratamiento resultó sustancialmente superior que en los que no lo recibieron, y este resultado alcanzó la significación estadística, aunque con un amplísimo intervalo de confianza debido al reducido tamaño de la muestra (OR=8232,8, IC95%:24,1-2809252). Al analizar los contrastes entre las diferentes visitas (**Tabla 4**) no observamos ninguna diferencia significativa entre individuos en el grupo control, mientras que en el grupo tratamiento la probabilidad de mejora es significativamente mayor durante todo el seguimiento, que resulta estadísticamente significativa a partir de la segunda visita (mes 3). Cuando analizamos el contraste entre la probabilidad de mejora en tratados y no tratados en cada visita, encontramos que en los primeros es mayor a lo largo de todo el seguimiento, tal y como se deduce también de la figura 1.

Tabla 4. Contrastes entre visitas según grupo de tratamiento y entre grupos de tratamiento según visitas.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 21/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



Grupo / Estrato	Contraste	Diferencia en probabilidad de mejora (IC95%)	p-valor
<b>Control</b>	Mes 3 vs, Mes 1	0,00 (0,00,0,00)	0,72
	Mes 6 vs, Mes 1	0,00 (0,00,0,00)	0,72
	Mes 9 vs, Mes 1	0,00 (-0,01,0,02)	0,70
	Mes 12 vs, Mes 1	0,01 (-0,05,0,08)	0,66
<b>Tratamiento</b>	Mes 3 vs, Mes 1	0,45 (0,04,0,86)	0,03
	Mes 6 vs, Mes 1	0,45 (0,04,0,86)	0,03
	Mes 9 vs, Mes 1	0,61 (0,18,1,04)	<0,01
	Mes 12 vs, Mes 1	0,64 (0,19,1,10)	<0,01
<b>Mes 1</b>			
<b>Mes 3</b>	Tto, vs, Control	0,35 (-0,11,0,81)	0,14
<b>Mes 6</b>	Tto, vs, Control	0,80 (0,46,1,14)	<0,01
<b>Mes 9</b>	Tto, vs, Control	0,80 (0,45,1,14)	<0,01
<b>Mes 12</b>	Tto, vs, Control	0,95 (0,85,1,06)	<0,01

### 1.3. Otras variables secundarias de eficacia

Las pruebas estadísticas semi-paramétricas realizadas no indicaron diferencias estadísticas entre grupos en ninguno de los momentos de seguimiento en ninguna de las restantes variables analizadas:

- Presencia de úlceras
- Índice Tobillo Brazo.
- Presión Transcutánea de O<sub>2</sub> (PTO<sub>2</sub>).
- Perímetro Gemelar

## 2. Evaluación de la seguridad

El análisis de seguridad se ha realizado sobre la población total de pacientes aleatorizados. Se han descrito los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves y se ha analizado la incidencia de estos en cada grupo de estudio, así como su posible relación con el medicamento en estudio y el procedimiento de infusión del mismo. Se hizo un desglose del análisis por grupo de aleatorización

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 22/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



(control, tratados y dentro de tratados se distinguió entre los dos grupos de dosis). La información específica se incluye en el apartado E del presente informe.

## E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Se notificaron de 39 acontecimientos adversos, 13 (33,3%) de los cuales fueron definidos como graves (AAG). La distribución de los mismos se muestra en la **Tabla 5**, no observándose diferencias respecto a su frecuencia entre los brazos control y experimental ni entre los dos grupos de tratamiento.

Tabla 5. Acontecimientos adversos por gravedad y brazo de tratamiento.

	CT (N=8)	G2 (N=15)	G3 (N=16)	Total (N=39)	P*	P#
AAG					0,694	1
NO	6 (75,0%)	10 (66,7%)	10 (62,5%)	26 (66,7%)		
SI	2 (25,0%)	5 (33,3%)	6 (37,5%)	13 (33,3%)		

G1, 0,5 x10<sup>6</sup> cel/Kg; G2, 1,0 x10<sup>6</sup> cel/Kg; \*: Grupo experimental (G1+G2) vs Control; # G1 vs G2

### 1. Acontecimientos adversos

Considerando únicamente los 26 AAs no graves (**Tabla 7**), el más frecuente fue el Dolor en cadera (LLT 10033432), más frecuente en el grupo control. Sólo se identificaron diferencias entre los grupos control y experimental en cuanto a la acción tomada, ya que la mayoría de los AAs del grupo experimental no fue necesaria realizar ninguna acción (p=0,004) (**Tabla 6**). En la comparación de ambos grupos de tratamiento, se observaron diferencias en cuanto a la resolución del evento, ya que todos los AAs del grupo de alta dosis se resolvieron sin secuelas durante el periodo de seguimiento.

Tabla 6. AAs por brazo de tratamiento.

	CT (N=6)	G2 (N=10)	G3 (N=10)	Total (N=26)	P*	P#
N eventos					0,159	0,126
N	6	10	10	26		
Median	1	2,5	1,5	2		

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 23/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



	CT (N=6)	G2 (N=10)	G3 (N=10)	Total (N=26)	P*	P#
Q1, Q3	1,00,1,75	2,00,3,75	1,00,2,00	1,00,3,00		
<b>Severidad</b>					<b>0,542</b>	<b>0,582</b>
Leve	6(100,0%)	9(90,0%)	7(70,0%)	22(84,6%)		
Moderado	0(0,0%)	1(10,0%)	3(30,0%)	4(15,4%)		
<b>Relación</b>					<b>1,000</b>	<b>1,000</b>
No relacionado	6(100,0%)	10(100,0%)	9(90,0%)	25(96,2%)		
Relacionado	0(0,0%)	0(0,0%)	1(10,0%)	1(3,8%)		
<b>Resolución</b>					<b>1,000</b>	<b>0,011</b>
Con secuelas	0(0,0%)	1(10,0%)	0(0,0%)	1(3,8%)	1,000	1
Continua	1(16,7%)	5(50,0%)	0(0,0%)	6(23,1%)	1,000	0,033
Sin secuelas	5(83,3%)	4(40,0%)	10(100,0%)	19(73,1%)	1,000	0,011
<b>Acción</b>					<b>0,005</b>	<b>0,777</b>
Administración de medicación concomitante	3(50,0%)	1(10,0%)	2(20,0%)	6(23,1%)	-	-
Administración de tratamiento farmacológico	3(50,0%)	1(10,0%)	1(10,0%)	5(19,2%)	-	-
Hospitalización	0(0,0%)	0(0,0%)	1(10,0%)	1(3,8%)	1	1
Ninguna	0(0,0%)	8(80,0%)	6(60,0%)	14(53,8%)	0,004	0,628

G1, 0,5 x10<sup>6</sup> cel/Kg; G2, 1,0 x10<sup>6</sup> cel/Kg; \*: Grupo experimental (G1+G2) vs Control; # G1 vs G2

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 24/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	



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

PACIENTE	GRUPO ASIGNADO	DEFINICION	SOC MedDRA Code	SOC MedDRA Term	PT MedDRA Code	PT MedDRA Term	LT MedDRA Code	LT MedDRA Term
EC07-A01	G2	Cuadro sincopal secundario a tratamiento hipotensor	10007541	Trastornos cardiacos	10042772	Síncope	10060743	Síncope hipotensor
		Dolor de cadera	10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10003239	Artralgia	10033432	Dolor en cadera
EC07-A04	G2	Disnea	10007541	Trastornos cardiacos	10013968	Disnea	10013963	Disnea
		Dolor de carácter mecánico en hombro	10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10003239	Artralgia	10040618	Dolor de hombro (debido a trastorno articular)
		Dolor de carácter mecánico en cadera	10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10003239	Artralgia	10033432	Dolor en cadera
		Cateterismo	10022891	Exploraciones complementarias	10007815	Cateterismo cardiaco	10007527	Cateterismo cardiaco
		Temblores	10029205	Trastornos del sistema nervioso	10044565	Temblores	10044565	Temblores
EC07-A06	CONTROL	Dolor de carácter mecánico cervical	10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10028836	Cervicalgia	10008296	Dolor cervical
		Intoxicación (desconoce el producto)	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10061355	Envenenamiento	10022727	Intoxicación
EC07-A09	CONTROL	Cólico biliar	10019805	Trastornos hepato biliares	4663	Cólico biliar	10009883	Cólico biliar
		Dolor de cadera por caída	10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10003239	Artralgia	10033432	Dolor en cadera



EC07-A12	CONTROL	Caída accidental con puntos de sutura	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10016173	Caída	10016173	Caída
EC07-A13	G2	Lesiones de carácter eczematoso no pruriginosas en la cara posterior de 113 aprox. De MII	10040785	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	10014184	Eczema	10014209	Erupción eczematosa
		Lesiones herpéticas MID	10021881	Infecciones e infestaciones	10019973	Infección por virus herpes	10020006	Lesión herpetiforme
EC07-A15	CONTROL	Intervenido de cataratas	10042613	Procedimientos médicos y quirúrgicos	10063797	Cirugía de cataratas	10063797	Cirugía de cataratas
EC07-A16	G3	Lesión onicomicrotica en primer dedo	10040785	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	10030338	Onicomiosis	10030338	Onicomiosis
EC07-A17	G3	Varios episodios de crisis HTA	10047065	Trastornos vasculares	10020802	Crisis hipertensiva	10011395	Crisis hipertensiva
		Prurito generalizado por todo el cuerpo	10040785	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	10052576	Prurito generalizado	10037092	Prurito generalizado
EC07-A20	G3	Pólipo gástrico hiperplásico	10029104	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	10017817	Pólipos gástricos	na	na
		Flebitis	10047065	Trastornos vasculares	10034879	Flebitis	10034899	Flebitis NEOM
		Diagnosticado de valvulopatía aórtica	10007541	Trastornos cardíacos	na	na	na	na
EC07-A21	CONTROL	Artritis rodilla derecha	10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10003246	Artritis	10067624	Artritis de rodilla
EC07-A31	G3	Rash cutáneo tras infusión	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10059830	Erupción en el lugar de infusión	10059830	Erupción en el lugar de infusión

A

		Gran estado de ansiedad	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10075204	Ansiedad por procedimiento médico	10075204	Ansiedad por procedimiento médico
		carcinoma vesical transaccional papilar	10038359	Trastornos renales y urinarios	10005084	Carcinoma de células transicionales de la vejiga	10066280	Carcinoma transiccional papilar de vejiga
EC07-A32	G3	Aftas bucales	10017947	Trastornos gastrointestinales	10002959	Úlcera aftosa	10030960	Aftas orales

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 27/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

## 2. Acontecimientos adversos graves.

En la **Tabla 8** se recogen el número y porcentaje de pacientes que presentaron algún acontecimiento adverso grave (AAG) según el grupo de tratamiento. Los 13 AAGs registrados (**Tabla 9**) se produjeron durante el período de seguimiento y ninguno se consideró relacionado con el procedimiento de infusión.

Los AAGs más frecuentes fueron los trastornos vasculares (4 pacientes: Obstrucción arterial poplítea, varicoflebitis, Gangrena seca en el dedo del pie y Trombosis múltiple), seguidos de los cardíacos (3 pacientes: Bloqueo auriculoventricular paroxístico, Edema pulmonar agudo y Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST) y los neurológicos (2 pacientes: Dolor neuropático periférico y Accidente cerebro vascular isquémico). Los trastornos cardíacos fueron más frecuentes en el grupo control, siendo esta la única diferencia significativa con el grupo experimental ( $p=0,038$ ). En global, el número de AAGs fue más elevado en el grupo experimental de dosis alta comparado con el de dosis baja ( $p=0,006$ ), aunque no se identificaron diferencias en la distribución de los AAGs individuales.

Tabla 8. AAGs por brazo de tratamiento.

	CT (N=2)	G2 (N=5)	G3 (N=6)	Total (N=13)	P*	P#
<b>N eventos</b>					<b>0,143</b>	<b>0,006</b>
N	2	5	6	13		
Median	1,00	1,00	3,00	2,00		
Q1, Q3	1,00,1,00	1,00,1,00	3,00,3,75	1,00,3,00		
<b>Severidad</b>					<b>0,551</b>	<b>1,000</b>
Grave	2(100,0%)	3(60,0%)	2(33,3%)	7(53,8%)	0,462	0,462
Leve	0(0,0%)	0(0,0%)	1(16,7%)	1(7,7%)	1,000	1,000
Moderado	0(0,0%)	2(40,0%)	3(50,0%)	5(38,5%)	0,487	0,767
<b>Resolución</b>					<b>1,000</b>	<b>1,000</b>
Con secuelas	1(50,0%)	2(40,0%)	1(16,7%)	4(30,8%)	1,000	0,580
Muerte	0(0,0%)	0(0,0%)	1(16,7%)	1,000	1	1,000
Sin secuelas	1(50,0%)	3(60,0%)	4(66,7%)	8(61,5%)	1,000	1,000
<b>Acción</b>					<b>0,551</b>	<b>0,610</b>



	CT (N=2)	G2 (N=5)	G3 (N=6)	Total (N=13)	P*	P#
Administración de medicación concomitante	1(50,0%)	2(40,0%)	1(16,7%)	4(30,8%)	-	-
Administración de tratamiento farmacológico	0(0,0%)	3(60,0%)	2(33,3%)	5(38,5%)	-	-
Hospitalización	1(50,0%)	0(0,0%)	3(50,0%)	4(30,8%)	1	0,189

G1, 0,5 x10<sup>6</sup> cel/Kg; G2, 1,0 x10<sup>6</sup> cel/Kg; \*: Grupo experimental (G1+G2) vs Control; # G1 vs G2.

### 3. Amputaciones mayores

El paciente EC07-A10 (0,5x10<sup>6</sup> cel/Kg) a los 3 meses de la infusión del MEI, sufrió una obstrucción completa de la arteria poplítea con evolución nefasta que precisó amputación supracondílea, no relacionada con el medicamento en investigación y resuelta con secuelas.

### 4. Mortalidad.

El paciente EC07-A16 (1,0 x 10<sup>6</sup> cel/Kg) falleció a los 6 meses de seguimiento a consecuencia de una trombosis masiva arterial de grandes vasos que ocasionó un fracaso multiorgánico, no relacionada con el medicamento en investigación.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 29/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273EQ7KV98QH8Z7N		<a href="https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/">https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/</a>	

Tabla 9. Acontecimientos adversos graves por paciente, codificado con diccionario MedDRA.

PACIENTE	GRUPO ASIGNADO	DEFINICION	SOC MedDRA Code	SOC MedDRA Term	PT MedDRA Code	PT MedDRA Term	LLT MedDRA Code	LLT MedDRA Term
EC07-A02	G2	Bloqueo Auriculoventricular completo paroxístico	10007541	Trastornos cardiacos	10077503	Bloqueo auriculoventricular paroxístico	10077503	Bloqueo auriculoventricular paroxístico
EC07-A10	G2	Colocación de stent para eliminación de aneurisma popliteo derecho de varios años de evolución por riesgo de trombosis	10042613	Procedimientos médicos y quirúrgicos	10049812	Implantación de dispositivo médico	10049812	Implantación de dispositivo médico
		Obstrucción completa de la arteria poplitea con evolución nefasta que precisa amputación supracondílea	10047065	Trastornos vasculares	10057525	Oclusión arterial periférica	10036167	Obstrucción arterial poplitea
		Edema agudo de pulmón con daño miocárdico leve, insuficiencia aguda respiratoria parcial.	10007541	Trastornos cardiacos	10001029	Edema pulmonar agudo	10001029	Edema pulmonar agudo
EC07-A12	CONTROL	Disfunción ventricular izquierda	10007541	Trastornos cardiacos	10001029	Edema pulmonar agudo	10001029	Edema pulmonar agudo
EC07-A13	G2	Proceso varicoflebitico MII	10047065	Trastornos vasculares	10056717	Varicoflebitis	10056717	Varicoflebitis
EC07-A14	G2	Adenoma prostático	10029104	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	10036940	Adenoma prostático	10036940	Adenoma prostático
EC07-A16	G3	Crisis de agudización de dolor neuropático, en puntas de dedos, con lesiones micóticas	10029205	Trastornos del sistema nervioso	10029223	Neuralgia	10077974	Dolor neuropático periférico
		Necrosis seca 2º y 3º dedo pie izquierdo	10047065	Trastornos vasculares	10049927	Gangrena seca	10049931	Gangrena seca en el

A

							dedo del pie
		Trombosis masiva arterial de grandes vasos que condiciona fracaso multiorgánico	10047065	Trastornos vasculares	10043607	Trombosis	10043627 Trombosis múltiple
EC07-A18	CONTROL	Ingreso por dolor torácico, SCASEST	10007541	Trastornos cardiacos	10051592	Síndrome coronario agudo	Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
EC07-A20	G3	Accidente cerebro vascular isquémico con hemiparrestesia residual	10029205	Trastornos del sistema nervioso	10061256	Ictus isquémico	Accidente cerebro vascular isquémico
EC07-A31	G3	Adenoflemón antepié izquierdo	10005329	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	10025188	Linfadenitis	Adenitis
		Hematuria	10038359	Trastornos renales y urinarios	10018867	Hematuria	Hematuria

## F. INFORMACIÓN ADICIONAL

### 1. Modificaciones globales sustanciales

Se realizaron 3 enmiendas al protocolo inicial. La segunda conllevó una modificación sustancial en el protocolo de este ensayo clínico consistente en la eliminación de una de las ramas de tratamiento especificadas en dicho protocolo, en concreto se trata de la eliminación de la rama de tratamiento de mayor dosis,  $2 \times 10^6$  células / kg paciente, lo que conlleva a su vez, a una disminución del número de pacientes a reclutar pasado de 48 a 30 pacientes evaluables en total. La decisión se tomó en virtud de un análisis de datos preliminar en un ensayo previo, con el mismo medicamento, sin relación con aspectos de seguridad.

### 2. Interrupciones globales y reanudaciones

No se produjeron.

### 3. Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias.

A nivel estadístico, la principal debilidad del estudio consistió en la baja frecuencia observada en algunas comparaciones, debido al reducido tamaño muestral y al elevado número de datos faltantes. Esto obligó a emplear test estadísticos no paramétricos menos robustos que los correspondientes paramétricos. Para intentar minimizar este efecto, se utilizaron técnicas de remuestreo o bootstrapping con el objetivo de aproximar la varianza gracias a la realización de remuestreos aleatorios de la muestra inicial y no de la población. De este modo se hace más sencillo la construcción de modelos estadísticos mediante la creación de intervalos de confianza y contrastes de hipótesis.

A nivel clínico, la mayor limitación encontrada fue la dificultad en validar la técnica angiográfica basada en el software MetaMorph® y que indujo al abandono de esta variable como variable principal de eficacia.

Por otra parte, el elevado número de desviaciones de protocolo ha supuesto una clara limitación del estudio, motivando que no se pudiera realizar un análisis por protocolo, sino solamente por Intención de tratar.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 32/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	





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

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

Aprobado por:

Rosario Mata Alcázar-Caballero

Coordinadora médica y de asuntos regulatorios

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

Firmado por:

Gonzalo Balbontín Casillas

DIRECTOR GERENTE

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud M.P.



FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/01/2023 11:34:18	PÁGINA 33/33
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	18/01/2023 15:25:50	
VERIFICACIÓN	UUM32MN5C7NTV2273E07KV980H8Z7N	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	