

SINOPSIS INFORME CLÍNICO

CMMo-CIC-2009

Ensayo clínico fase II sobre el efecto de la infusión intracoronaria de células mononucleadas de médula ósea sobre la recuperación funcional en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular izquierda.

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

Versión 1 de 30 de noviembre de 2022

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 1/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Contenido

A.	INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO.....	6
1.	Identificación del ensayo clínico.....	6
2.	Identificadores	6
3.	Promotor.....	6
4.	Datos pediátricos	6
5.	Fase de análisis de resultado.....	6
6.	Información general sobre el ensayo clínico.....	7
7.	Población de los sujetos de ensayo	11
B.	Disposición de los sujetos del ensayo.....	11
1.	Selección.....	11
2.	Periodos previo y posterior a la asignación	14
C.	Características basales	15
1.	Características basales, edad y género.....	15
2.	Características basales específicas del estudio	15
D.	Criterios de valoración.....	16
1.	Análisis de eficacia	16
2.	Análisis de Seguridad.....	22
E.	Acontecimientos Adversos	24
1.	Información sobre acontecimientos adversos.....	24
2.	Acontecimientos adversos graves.....	26
3.	Fallecimientos.....	29
F.	INFORMACIÓN ADICIONAL	30
1.	Modificaciones globales sustanciales.....	30
2.	Interrupciones globales y reanudaciones	31
3.	Limitaciones.	31
4.	Conclusiones.	32
5.	Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada	33

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 2/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Índice de tablas

Tabla 1. Datos demográficos basales	15
Tabla 2. Resultados ecocardiograma	17
Tabla 3. Estadística descriptiva de la muestra al inicio. Variables cuantitativas. Ecocardiograma.	17
Tabla 4. Resultados determinación de la fibrosis miocárdica	17
Tabla 5. Datos agrupados Grado Funcional NYHA	18
Tabla 6. Tabla evolutiva grados NYHA. EC CMMo-CIC-2009	19
Tabla 7. Cateterismo. Parámetros ajustados por efecto intrasujeto tras 6 meses.....	20
Tabla 8. Resultados cateterismo Mes 6. Pacientes con ganancia > 3%	22
Tabla 9. Acontecimientos adversos no graves por paciente codificados con diccionario MedDRA V.25.00 por SOC y PT.	25
Tabla 10. Distribución de frecuencias y porcentajes de Acontecimientos Adversos (AA). Porcentaje referido al total de pacientes analizados (20).	25
Tabla 11. Distribución de frecuencias y porcentajes de Reacciones Adversas (RA) durante el procedimiento. Porcentaje referido al total de pacientes analizados (20).	26
Tabla 12. Acontecimientos adversos graves por paciente codificados con diccionario MedDRA V25.00 por SOC y PT.	26
Tabla 13. Distribución de frecuencias y porcentajes de Acontecimientos Adversos Graves (AAG) durante el seguimiento. Porcentaje referido al total de pacientes analizados (20).	29

Índice de figuras

Figura 1. Disposición de sujetos	13
Figura 2. Cambios observados en la FE sinusal tras 6 meses	21

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 3/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento Adverso
AAG	Acontecimiento Adverso Grave
AIT	Accidente Isquémico Transitorio
ARA	Antagonista del Receptos de Angiotensina
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BNP	Péptido Natriurético Cerebral o Péptido Natriurético tipo B
CFR	Reserva coronaria
C. Hipoq	Cuerda Hipoquinética
CMN	Células mononucleadas
CRD	Cuaderno Recogida Datos
DAI	Desfibrilador Automático Implantable
ECG	Electrocardiograma
FE	Fracción de Eyección
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
IECA	Inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina
IMC	Índice de Masa Corporal
MACE	<i>Mayor Adverse Cardiac Event</i>
MI	Miembro Inferior
MO	Médula ósea
mo-CMNs	Células Mononucleadas de la Médula Ósea
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O₂	Oxígeno
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PNT	Procedimientos Normalizados de Trabajo
PT	<i>Preferred Term</i>
PTD	Presión Telediastólica Ventricular
PVC	Presión Venosa Central

Sinopsis Informe clínico CMMo-CIC-2009
Versión 1 de 30 de noviembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 4/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



SCA	Segmento de Contracción Anormal
SOC	<i>System Organ Class</i>
TIA	<i>Transient Ischaemic Attack</i>
TIMI	<i>Thrombolysis In Miocardial Infraction</i>
TLR	<i>Toll-Like Receptor</i>
Vel. Engrosa. pared anterior	Velocidad de Engrosamiento de la pared anterior
VtdVI	Volumen Telediastólico de VI
VtdVI	Volumen Telesistólico de VI

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 5/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

1. Identificación del ensayo clínico

Título:

Ensayo clínico fase II sobre el efecto de la infusión intracoronaria de células mononucleadas de médula ósea sobre la recuperación funcional en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular izquierda.

2. Identificadores

Código del Protocolo: CMMo-CIC-2009

EudraCT: 2009-016599-66

3. Promotor

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

Datos de contacto:

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

Avda. Américo Vespucio, 15 • Edificio S-2. Parque Científico y Tecnológico Cartuja 41092 • Sevilla

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

www.juntadeandalucia.es/terapiasavanzadas

4. Datos pediátricos

Ensayo realizado a sujetos mayores de edad, no se permitió la inclusión de población pediátrica.

5. Fase de análisis de resultado

El presente informe corresponde al resumen del Informe clínico final realizado tras el análisis estadístico. La finalización del mismo, definida como la fecha de la última visita del último paciente incluido fue el 27/02/2015.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 6/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



6. Información general sobre el ensayo clínico

6.1 Objetivos del estudio

6.1.1 Objetivos primarios

Determinar la eficacia de la inyección intracoronaria de células madre adultas de MO Autóloga en pacientes con infarto de miocardio anterior crónico en términos de mejoría de la función ventricular, determinada por parámetros hemodinámicos, clínicos y ecocardiográficos.

6.1.2 Objetivos secundarios.

1. Investigar los mecanismos celulares básicos subyacentes al proceso de regeneración miocárdica mediante la correlación entre los parámetros hemodinámicos de mejora de la función ventricular y los biológicos correspondientes a la composición y funcionalidad de las células infundidas.
2. Analizar los factores clínicos, hemodinámicos y biológicos capaces de influir favorablemente en un mayor grado de recuperación funcional tras tratamiento regenerativo en el infarto de miocardio crónico.
3. Diseñar, a la vista de los resultados obtenidos, el protocolo idóneo de aplicación de terapia celular al tratamiento de pacientes con infarto anterior crónico, tanto en lo relativo a las características ideales del injerto medular como en cuanto a los pacientes más susceptibles de ser beneficiarios del mismo, con el fin de establecer una estrategia definitiva de inclusión de la terapia celular en el tratamiento estándar de esta patología en un futuro cercano si los resultados así lo aconsejan.

6.2 Diseño y desarrollo

Se trata de un estudio en fase II, unicéntrico, abierto y no controlado en el que se incluyeron un total de 20 pacientes diagnosticados de infarto de Miocardio anterior crónico de más de 6 meses de evolución desde la fase aguda y de la revascularización completa y disfunción ventricular severa.

Dichos pacientes fueron atendidos en el Servicio de Cardiología del Hospital Reina Sofía de Córdoba, una vez que se comprobó que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y que manifestaron su conformidad con la participación en el ensayo mediante la firma de consentimiento informado, fueron asignados a un solo grupo de tratamiento y seguidos durante 12 meses tras la administración del medicamento en investigación.

El ensayo se desarrolla en 5 visitas según el siguiente esquema:

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 7/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5
	Inclusión	Infusión, Día 0	3 meses post infus	6 meses post infus	12 meses post infus
Consentimiento Informado	✓				
Criterios Inclusión/Exclusión	✓	□			
Historia clínica	✓	✓	✓	✓	✓
Exploración general	✓	✓	✓	✓	✓
Hemograma	✓	✓	✓	✓	✓
Estudio de coagulación	✓	✓	✓	✓	✓
Serología	✓				
Bioquímica	✓	✓	✓	✓	✓
Determinaciones CPK / Troponina	✓	✓	✓	✓	✓
Electrocardiograma	✓	✓	✓	✓	✓
Ecocardiograma	✓		✓	✓	✓
Grado NYHA	✓		✓	✓	✓
Test 6 minutos	✓		✓	✓	✓
Cateterismo		✓		✓	
Obtención MO y Administración CMMo		✓			
Acontecimientos Adversos	✓	✓	✓	✓	✓
Estudio angiográfico/TAC multicorte	✓				
Medicación concomitante	✓	✓	✓	✓	✓

Cronograma:

Fecha de inclusión del primer paciente en el ensayo: 16/12/2010

Fecha de finalización del ensayo: fecha de la última visita del último paciente: 27/02/2015.

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

Persona de contacto del promotor:

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

6.3 Medicamentos en Investigación

Células Mononucleadas de médula Ósea Autóloga

Forma farmacéutica: suspensión celular

Vía de administración: vía intracoronaria mediante cateterismo cardíaco

Dosis: la dosis establecida en el protocolo correspondía a la totalidad de las células mononucleadas obtenidas a partir de 100 a 150 ml de médula ósea (entre 5×10^8 a 7×10^8 células totales). La dosis media administrada fue de $9,66 \pm 2,95 \times 10^8$. La suspensión celular se administrará en un volumen constante de 10ml de suero salino al 0,9% de uso farmacéutico habitual, sin ningún otro aditivo.

El medicamento de terapia celular se administraría en todos los casos por vía intracoronaria.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 8/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



6.4 Patología de estudio

Infarto de miocardio anterior de más de seis meses de evolución.

6.5 Investigadores Principales

Dr. Miguel Ángel Romero Moreno. Investigador coordinador
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.
Unidad de Cardiología.
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba
Tel: 957 010 438
Email: mromero@grupocorpal.com

6.6 Fabricante del medicamento en investigación

Dra. Rosario Jiménez Moreno
Responsable de producción del Área de Terapia Celular
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba
Tlfno 957 012 965
e-mail: tcelular.hrs.sspa@juntadeandalucia.es

6.7 Antecedentes científicos y justificación

En los últimos años hemos asistido a una auténtica explosión en la aplicación de biología celular a la terapia de diversas enfermedades, al producirse importantes avances en el conocimiento de las llamadas “stem cells”, células troncales o células madre.

La investigación traslacional de los hallazgos de la biología básica a la clínica humana se encuentra especialmente avanzada en el caso del corazón, tal vez debido a la relativa facilidad con que pueden medirse cambios en la función cardíaca, y al alto interés que despiertan las enfermedades cardiovasculares por su alta incidencia y su elevada morbimortalidad; sin embargo, existe poca información sobre la aplicación de este tipo de terapia en pacientes con infarto de miocardio crónico y menos aún, cuando padecen una depresión severa de la función ventricular e insuficiencia cardíaca. Los desfibriladores automáticos y la resincronización han mejorado el pronóstico y nuevos diseños terapéuticos pueden también contribuir. En el caso de la terapia celular, diferentes estudios han mostrado un efecto favorable, pero se precisa mayor información.

Sinopsis Informe clínico CMMo-CIC-2009
Versión 1 de 30 de noviembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 9/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Otro aspecto a considerar es el relativo desconocimiento que aún hoy tenemos respecto a los mecanismos biológicos exactos responsables de la reparación del miocardio mediada por células. Varios posibles mecanismos han sido invocados para explicar los efectos beneficiosos de la infusión de células de MO sobre la función miocárdica: transdiferenciación de las células medulares en miocitos cardíacos, activación de células troncales cardíacas resistentes por citokinas derivadas de las células de MO, proliferación de miocitos viables residuales por efecto paracrino a partir de las células de MO, y fusión entre las células medulares y los miocitos supervivientes. De estos cuatro posibles mecanismos, sobre los que se han centrado la mayoría de las investigaciones, los dos primeros parecen ser los más probables. Una quinta posibilidad, tal vez la más excitante, surgió a partir de un trabajo reciente de Kucia y cols. en el que se reportaba la presencia de un conjunto de células no-hematopoyéticas en la MO con fenotipo CXCr4 + / lin - / CD45 - que expresaban marcadores precoces de célula cardíaca ((Nkx2.5/Csx, GATA-4 y MEF2C) y que parecen poseer, por tanto, un compromiso de línea hacia la diferenciación miocárdica. Estas células no-hematopoyéticas, que se conocen desde antiguo como formadoras del estroma medular, son células de origen mesenquimal y han despertado recientemente un extraordinario interés al haberse podido comprobar su capacidad de diferenciarse en diversos tejidos, incluido células miocárdicas. Sin embargo, lo cierto es que, a pesar de los múltiples estudios experimentales y clínicos realizados durante estos últimos años, no se conocen aún los mecanismos biológicos exactos que contribuyen a la mejoría de la función ventricular mediada por células de MO.

En resumen, al día de hoy contamos con evidencias preliminares suficientes para considerar la inyección intracoronaria de células progenitoras de MO como un tratamiento viable, seguro y beneficioso en pacientes con Infarto Crónico de Miocardio, si bien el mecanismo biológico de actuación de las células de MO en el miocardio no es conocido. El objetivo del presente ensayo clínico ha sido analizar la eficacia de la inyección intracoronaria de células madre adultas de MO Autóloga en pacientes con infarto de miocardio anterior crónico en términos de mejoría de la función ventricular, determinada por parámetros hemodinámicos, clínicos y ecocardiográficos

6.8 Métodos estadísticos

Se realizó el análisis estadístico en el total de la muestra por protocolo (20 pacientes). Todos los p-valores e intervalos de confianza se han calculado y evaluado usando un nivel confianza bilateral del 95%.

El plan de análisis estadístico y el análisis fueron elaborados por SEPLIN Soluciones Estadísticas. Para el análisis de los datos se utilizó el software estadístico SPSS versión 19.

6.8.1. Descripción de las poblaciones de análisis

Población de Seguridad (PS): Incluirá a todos los pacientes que hayan sido tratados.

Sinopsis Informe clínico CMMo-CIC-2009
Versión 1 de 30 de noviembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 10/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Población por Intención de tratar: Incluirán a todos los pacientes que hayan sido tratados, cumplan o no los criterios de selección.

Población por Protocolo (PP): Incluirá a aquellos pacientes que, estando incluidos en el ensayo clínico, hayan sido tratados, cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y se disponga de la evaluación del cateterismo tanto en el día 0 como al menos a los 6 meses de seguimiento, sin haber presentado criterios de retirada.

6.18.2 Codificaciones

Los acontecimientos adversos, Graves y No graves, ocurridos durante el trascurso del ensayo fueron codificados mediante el diccionario MedDRA, categorizado por con niveles LLT, PT, HLT, HLGT y SOC.

La medicación concomitante fue codificada mediante el código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical).

7. Población de los sujetos de ensayo

La población en estudio correspondió a pacientes de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y 80 años diagnosticados de infarto crónico anterior de más de 6 meses de evolución y depresión severa de la función ventricular izquierda. Se incluyeron 20 pacientes.

B. Disposición de los sujetos del ensayo

1. Selección

La población de estudio está compuesta por 20 pacientes de ambos sexos diagnosticados de infarto de miocardio anterior crónico (más de 6 meses desde la fase aguda) y disfunción ventricular. Los 20 pacientes incluidos recibieron el tratamiento experimental objeto del ensayo (véase sección 6.2.2 del protocolo para más detalle). El medicamento de terapia celular se administrará en todos los casos por vía intracoronaria.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión.

1. Edad comprendida entre 18 y 80 años.
2. Pacientes diagnosticados de Infarto de Miocardio Anterior Crónico (más de 6 meses desde el episodio agudo) con síntomas y/o signos de insuficiencia cardíaca.
3. FEVI < 45% y alteraciones de la distensibilidad.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 11/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



4. Revascularización completa realizada, al menos, 6 meses antes de la infusión de células.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes en lista de espera activa de trasplante cardíaco.
2. Pacientes susceptibles de tratamiento con resincronización.
3. pacientes mayores de 80 años.
4. Coexistencia de otras enfermedades sistémicas graves.
5. Infección activa por VIH; hepatitis B o Hepatitis C.
6. Pacientes con tumores malignos o pre-malignos.
7. Coexistencia de cualquier tipo de enfermedad hematológica.
8. Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o en edad fértil que no estén usando un método anticonceptivo eficaz.
9. Pacientes que estén actualmente participando o hayan finalizado su participación en un ensayo clínico en un periodo inferior a 3 meses.

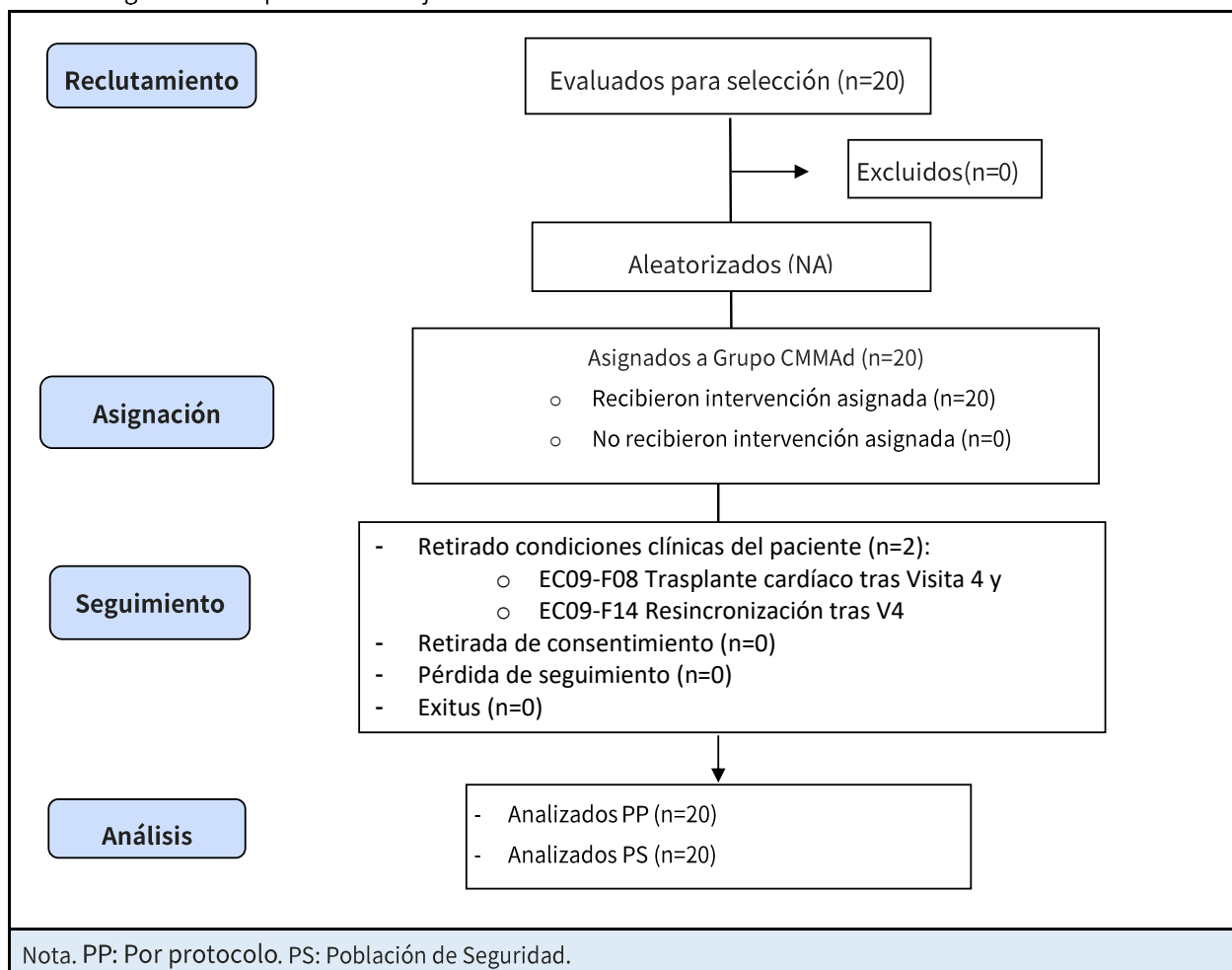
Aleatorización y enmascaramiento

Se trata de un ensayo abierto y no controlado, por lo tanto, no proceden ni la aleatorización ni enmascaramiento. Los pacientes fueron identificados con un código alfanumérico de identificación secuencial asignado a cada paciente según el orden correlativo a su inclusión.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 12/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Figura 1. Disposición de sujetos



Medicamento en investigación utilizado

Los pacientes fueron sometidos a un procedimiento de cateterismo, en el que se evaluaron los parámetros hemodinámicos basales y se procedió a la administración del medicamento: suspensión de células mononucleadas de médula ósea autóloga (6.3 Medicamentos en Investigación), por vía intracoronaria. El producto celular se administró a través de la arteria descendente anterior practicando un procedimiento de “stop-flow”, es decir administrando la suspensión celular en condiciones de flujo coronario estancado.

Cuatro horas antes de este cateterismo se obtendría la MO autóloga. El procedimiento de obtención se realizó en una habitación dotada con presión positiva para garantizar al máximo las condiciones de esterilidad. La MO del paciente se obtuvo mediante aspiraciones repetidas sobre la cresta ilíaca

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 13/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



posterior bajo anestesia local, hasta alcanzar un volumen aproximado de 100 a 150 ml de médula. La médula obtenida fue recolectada en una bolsa de transferencia conteniendo solución ACD-A como anticoagulante en una proporción de 1:5 del volumen de MO. El procesamiento de la MO consistió únicamente en la eliminación de plasma, hematíes y granulocitos, obteniéndose exclusivamente CMN. El procedimiento se realizó mediante una centrifugación en gradiente de densidad sobre Ficoll-Hypaque densidad 1077, en una procesadora de células semiautomática COBE-2991. Finalmente, las células fueron resuspendidas en 10 ml de CINA al 0.9% con 1% de heparina libre de conservantes, filtrada y distribuidas en dos jeringas para inyección. Se obtuvieron además muestras para recuento celular, viabilidad y control microbiológico de cada uno de los injertos.

2. Periodos previo y posterior a la asignación

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de infarto de miocardio anterior crónico (más de 6 meses desde la fase aguda y de la revascularización completa) y disfunción ventricular severa en el Servicio de Cardiología del Hospital Reina Sofía de Córdoba, que cumplieron los criterios de inclusión y que manifestaron su conformidad con la participación en el ensayo mediante la firma del consentimiento informado.

Así, todos los pacientes que hubieran sufrido un infarto agudo de miocardio anterior extenso serían tratados inicialmente de acuerdo con el protocolo estándar vigente en el Servicio de Cardiología del Hospital Reina Sofía. Del mismo modo, e independientemente de su disposición a participar en el ensayo, todos los pacientes recibirían la terapia farmacológica idónea, según los estándares actuales y se les realizaría revascularización completa percutánea con stents farmacoactivos. Pasados 6 meses el paciente sería evaluado clínica y no invasivamente para valorar su situación. Aquellos pacientes, que a pesar de un tratamiento estándar óptimo presentaran disfunción ventricular izquierda y clínica de insuficiencia cardiaca serían candidatos a la infusión de células madre intracoronarias.

Los pacientes inicialmente pre-seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, que aceptaron participar en el ensayo fueron asignados a un único grupo de tratamiento con el medicamento de terapia celular propuesto. Tras su inclusión definitiva en el ensayo, 20 pacientes recibieron el tratamiento experimental objeto del ensayo.

El seguimiento posterior fue realizado en la misma Unidad según el cronograma descrito en el apartado 6.2. El periodo de reclutamiento de los pacientes fue de 38 meses, comenzando en diciembre de 2010. El seguimiento de los pacientes fue de 12 meses, y se realizaron 5 visitas en total: considerándose la visita 1 como el momento basal del estudio y la visita 2 el momento de la administración del tratamiento experimental. Las visitas de seguimiento 3, 4 y 5 correspondieron a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento post-tratamiento. A lo largo del seguimiento, 2 pacientes 8EC09-F08 y

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 14/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



EC09-F14 tuvieron que ser retirados tras visita 4 por ser sometido a un trasplante cardíaco y a una resincronización cardíaca, respectivamente. No se alcanzaron criterios de parada del ensayo clínico tal como se definía en el protocolo.

C. Características basales

1. Características basales, edad y género

Se incluyeron 20 pacientes, 19 hombres y 1 mujer con una mediana de edad basal de 59 años.

2. Características basales específicas del estudio

Tabla 1. Datos demográficos basales

	Nº de pacientes	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
Edad basal (años)	20	19	75	58,60	13,35
Altura (cm)	20	152	178	166,97	8,06
Peso (kg)	20	52	89	76,02	10,89
IMC (kg/m²)	20	19,63	31,63	27,22	3,14
Frecuencia cardíaca	19	51	110	70,32	15,26
PAS (mmHg)	19	89	160	113,16	15,65
PAD (mmHg)	19	48	86	68,11	9,63
Características basales específicas					
Cate basal - Tiempo IAM (días)	15	0	1210	94,26	311,36
Tiempo Cate basal - Cate células (días)	15	0	8370	1636,13	2352,62
Tiempo Cate células - Cate seg. (días)	13	169	344	204,60	41,21
Tiempo dolor - recanalización (horas)	19	3	198720	10837,28	45500,40
Tiempo dolor - stent (horas)	18	4	175200	10243,50	41170,50
Tiempo dolor - infusión células (meses)	20	6	999	147,25	298,78
Número de vasos procedimiento	20	0	3	1,40	0,68
Colesterol total	17	92	186	143,65	26,11
LDL	17	34	123	81,76	20,32
HDL	17	15	58	33,76	9,77
Triglicéridos	17	58	359	138,71	71,61
CK pico	11	33	7853	2569,27	2584,04
Ckmb pico	1	1	1	1,00	.
CK 24h post-infusión	19	25	302	85,32	66,99
Tiempo MACE (NUM)	18	6	13	11,44	2,01
Mortalidad - Tiempo (meses)	20	6	13	11,80	1,40

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 15/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



TLR - Tiempo (meses)	20	6	13	11,60	1,64
Reestenosis - Tiempo (meses)	20	6	13	11,70	1,45

D. Criterios de valoración

1. Análisis de eficacia

Se consideró como variable principal la mejoría de la función ventricular en el seguimiento. Con este objetivo, todos los pacientes fueron evaluados en cuatro condiciones: basal, a los tres (condición de seguimiento 1), seis (condición de seguimiento 2), y a los doce meses (condición de seguimiento 3), mediante las siguientes exploraciones (con la excepción del cateterismo cardiaco que se realizó únicamente en el momento de la administración del medicamento y a los seis meses):

Las variables principales de eficacia se analizaron mediante modelos mixtos (lineales o generalizados) donde se ajusta el efecto intra-sujeto de las medidas repetidas a lo largo del tiempo (estudio longitudinal). Con respecto a los datos faltantes, no se han imputados, ya que el modelo mixto nos permite ajustar solo hasta el momento en que tengamos información.

Se trata de un estudio no controlado en el que la eficacia del medicamento de terapia celular se ha medido mediante la comparación de las variables de función ventricular tras el tratamiento, frente a la condición basal previa a la aplicación del mismo.

El plan de análisis estadístico diseñado para este ensayo, define cómo establecer la mejora en las diferentes variables analizadas en el cateterismo (FE sinusal, Cuerdas Hipoq., SCA, Reserva, y FE post-PVC). Se consideró una mejora en aquellos pacientes que obtuvieron una ganancia del 3% con respecto a los valores basales de los diferentes parámetros analizados.

No se pudo aplicar un modelo multivariante debido a la reducida cantidad de pacientes que completaron el estudio (16 de los 20) para los que se pudo obtener dicha ganancia. Además, solo 3 pacientes no obtuvieron mejora en la variable principal por lo que no se tuvo cantidad suficiente de pacientes en ambas categorías (presencia o no de ganancia) para aplicar un modelo logístico (al menos 10 casos en cada una de las categorías de respuesta 0 y 1).

Criterio de valoración nº1. Ecocardiograma

Los parámetros obtenidos en las mediciones realizadas mediante ecocardiograma:

- Fracción de Eyección
- Volumen diastólico
- Volumen Sistólico
- Engrosamiento. Pared anterior y septo.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 16/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



- Fibrosis miocárdica (variable dicotómica definida como existencia o no de fibrosis miocárdica)

Análisis criterio de valoración nº1. Ecocardiograma

Los valores de FE sinusal (Simpson) aumentaron a lo largo del ensayo para la mayoría de los pacientes. Dicho aumento resultó ser significativo, indicando una mejora clínica de los pacientes a lo largo del ensayo (Tabla 2). El resto de parámetros no mostró diferencias significativas a lo largo del seguimiento. Hay que tener en cuenta el elevado número de datos faltantes para las variables de engrosamiento de la pared anterior y septo, y de la medición de la fibrosis miocárdica (tablas 3 y 4).

Tabla 2. Resultados ecocardiograma

Ecocardiograma. Estimación global ajustada por el efecto intra-paciente (Medias marginales)					
	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	p-valor asociado a una evolución significativa en el tiempo
FE (Simpson)	M=29,3;S.E=1,679	M=35,56;S.E=1,963	M=32,421;S.E=1,802	M=34,239;S.E=1,758	0,034
Volumen diastólico	M=153,355;S.E=13,852	M=165,295;S.E=14,726	M=152,531;S.E=14,167	M=172,497;S.E=14,179	0,205
Volumen sistólico	M=108,296;S.E=10,561	M=108,863;S.E=11,224	M=105,032;S.E=10,693	M=115,485;S.E=10,693	0,586
Vel. Engros. Pared ant	M=0,046;S.E=0,006	M=0,046;S.E=0,006	M=0,043;S.E=0,006	M=0,046;S.E=0,006	0,975
Vel. Engros. septo	M=0,053;S.E=0,006	M=0,065;S.E=0,008	M=0,06;S.E=0,007	M=0,064;S.E=0,007	0,303

Tabla 3. Estadística descriptiva de la muestra al inicio. Variables cuantitativas. Ecocardiograma.

Ecocardiograma	Número de observaciones	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Típica
FE (Simpson)	20	16	41	29,30	7,00
Volumen diastólico	19	84	373	154,68	63,60
Volumen sistólico	18	61	245	108,44	45,25
Vel. Engros. pared ant.	7	0,03	0,07	0,05	0,01
Vel. Engros. septo.	10	0,03	0,09	0,05	0,02

Tabla 4. Resultados determinación de la fibrosis miocárdica

Fibrosis miocárdica	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
---------------------	-------	---------	---------	----------

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 17/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Sí		6(30)	3(21,4)	5(29,4)	3(16,7)
No		14(70)	11(78,6)	12(70,6)	15(83,3)

Criterio de valoración nº2. Test de esfuerzo

Se analizó la evolución en el tiempo de los valores de:

- Consumo de O₂
- Umbral anaeróbico
- Grado funcional NYHA

Un incremento en los valores desde el inicio implica una mejoría en el paciente. También se evaluó el grado funcional NYHA mediante la distribución de frecuencias y porcentajes de pacientes por categoría de respuesta según el momento del estudio.

Análisis criterio de valoración nº2. Test de esfuerzo

El análisis de los valores de consumo de O₂ y el umbral anaeróbico en el tiempo no ofreció cambios significativos en los valores recogidos a lo largo del seguimiento. No obstante, hay que tener en cuenta el alto número de datos faltantes.

En relación con el grado funcional NYHA, el análisis estadístico descriptivo realizado ofreció los siguientes datos:

Tabla 5. Datos agrupados Grado Funcional NYHA

Grado Funcional NYHA	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Clase I	2(10,5)	5(45,5)	3(16,7)	13(76,5)
Clase II	14(73,7)	4(36,4)	13(72,2)	4(23,5)
Clase III	3(15,8)	2(18,2)	2(11,1)	0
Clase IV	0	0	0	0
Total n	19	11*	18*	17*

*Se eliminará del análisis el paciente que no tuvo datos basales

En el análisis intrapaciente (tabla 6), debemos considerar que 19 de los 20 pacientes tuvieron datos de NYHA en el momento basal, por lo que en el paciente sin datos basales (F13), no se pudo valorar el cambio a lo largo del seguimiento respecto a basal. De ellos, 5 pacientes tenían Grado III, 14 GII, y 2 pacientes GI.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 18/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Hay que matizar que, puesto que 2 pacientes partían con un NYHA de 1 (F04 y F05), no era posible la mejoría, por lo que no se incluirán en el denominador al analizar la mejoría. Estos pacientes mantuvieron su situación funcional a mes 12, aunque en mes 6 sufrieron empeoramiento a Grado II.

En Mes 3, se observó una mejoría en 6 de los 9 pacientes analizables (66,6%).

En Mes 6, fueron analizables 15 de pacientes, mejorando en 1 grado respecto a basal 5 de ellos (33,3%).

En mes 12, fueron analizados 14 pacientes, mejorando respecto a basal 11 de ellos (78,57%) (F01, F02, F06, F07, F10, F11, F15, F16, F17, F18, F20).

Los 6 pacientes que mejoran en M3 (F01, F07, F11, F15, F16 y F18) mantienen esta mejoría en M12. Los dos pacientes incluidos con un peor estado funcional (F01 y F07), mejoran desde el mes 3). Tras 12 meses de seguimiento ningún paciente empeora en el grado funcional NYHA.

Tabla 6. Tabla evolutiva grados NYHA. EC CMMo-CIC-2009

Pacientes	BASAL	M3	M6	M12
F01	III	II	II	I
F02	II	II	II	1
F03	II		II	II
F04	I	I	II	I
F05	I		II	I
F06	II			I
F07	III	II	II	II
F08	II	III	III	
F09	II		II	
F10	II		II	I
F11	II	I	II	I
F12	II		II	II
F13		III	II	I
F14	III		III	
F15	II	I	1	I
F16	II	I	1	I
F17	II			I
F18	II	I	II	I
F19	II	II	I	II
F20	II		II	I

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 19/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Criterio de valoración nº3. Cateterismo.

Las variables de cateterismo se recogieron solo al inicio y a los 6 meses de estudio. Se analizó la evolución o cambio de los valores en los seis meses de seguimiento, procediendo a realizar un análisis descriptivo en estos dos tiempos. Se analizó la evolución en el tiempo de los valores de:

- Fracción de eyección sinusal
- Fracción de eyección post PVC
- Volumen telediastólico del Ventrículo Izquierdo sinusal,
- Volumen telesistólico del Ventrículo Izquierdo sinusal,
- Volumen telediastólico del Ventrículo Izquierdo post PVC
- Volumen telesistólico del Ventrículo Izquierdo post PVC.
- C.hipoq. Sinusal,
- C.hipoq. Post-PVC,
- SCA sinusal y
- SCA post-PVC

Análisis criterio de valoración nº3. Cateterismo.

El análisis de los parámetros del cateterismo, comparando de forma global la evolución tras 6 meses de seguimiento, reveló cambios significativos en FE sinusal, VtsVI sinusal y VtsVI post-PVC. En relación con ello, comparando los valores basales respecto a los obtenidos a los 6 meses, pudimos observar como la FE sinusal aumentó, el VtsVI sinusal y el VtsVI post-PVC disminuyeron. Dichos cambios estarían asociados a una mejoría en la función cardíaca de los pacientes. En la siguiente tabla se pueden observar todas las estimaciones ajustadas por el efecto intra-sujeto en relación con los valores analizados a partir del cateterismo realizado a los pacientes en ambos tiempos:

Tabla 7. Cateterismo. Parámetros ajustados por efecto intrasujeto tras 6 meses

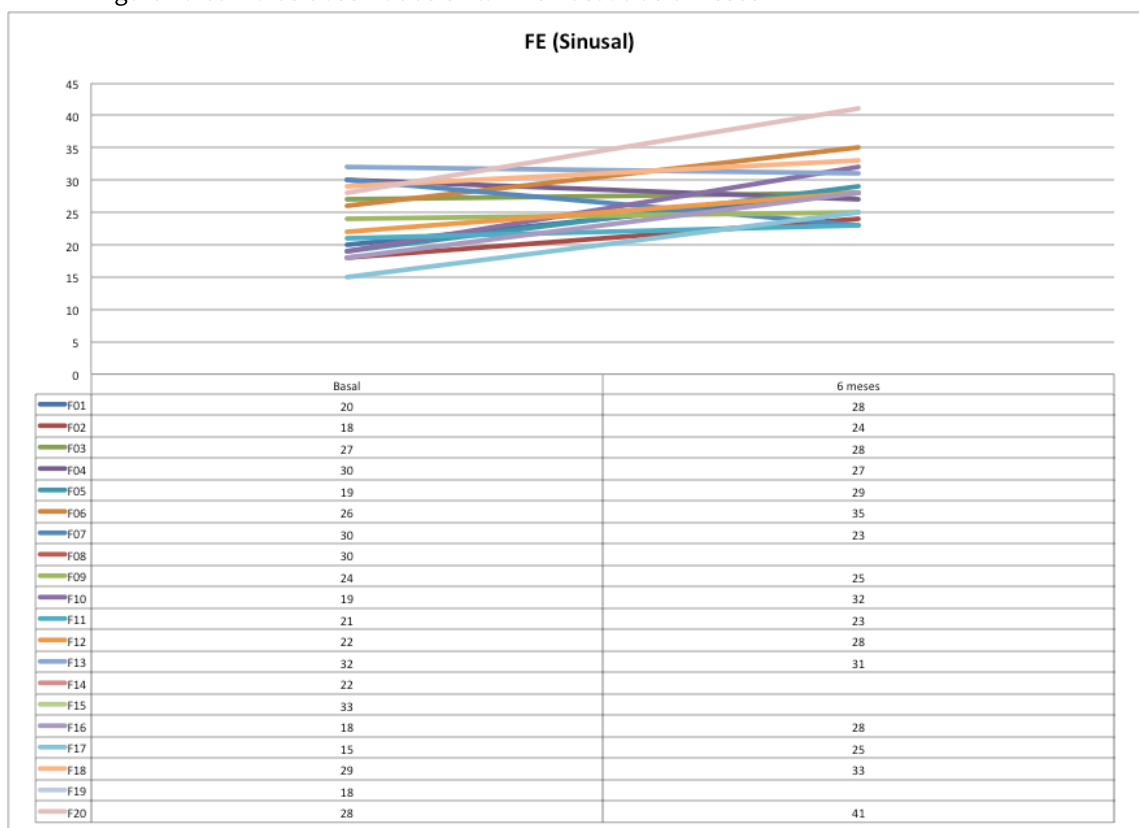
Estimaciones ajustadas por el efecto intra-sujeto. Cateterismo.	Basal	A los 6 meses	p-valor asociado a un cambio en el tiempo de estudio
FE sinusal	M=24,05;S.E=1,169	M=28,897;S.E=1,292	0,004
FE post-PVC	M=33,059;S.E=1,963	M=36,458;S.E=2,064	0,055
VtdVI sinusal	M=149,25;S.E=9,286	M=144,952;S.E=9,505	0,367
VtsVI sinusal	M=112,85;S.E=6,368	M=100,911;S.E=6,571	0,006
VtdVI post-PVC	M=152,222;S.E=9,991	M=146,576;S.E=10,406	0,391
VtsVI post-PVC	M=102,889;S.E=6,744	M=92,579;S.E=7,033	0,034
C. Hipoq. Sinusal	M=57,3;S.E=1,852	M=53,695;S.E=1,994	0,063
C. Hipoq. Post-PVC	M=54,611;S.E=2,197	M=52,7;S.E=2,274	0,159
SCA sinusal	M=38,4;S.E=2,823	M=34,298;S.E=2,996	0,105
SCA post-PVC	M=27,667;S.E=3,619	M=23,801;S.E=3,889	0,254
PtdVI	M=24,75;S.E=2,009	M=20,487;S.E=2,177	0,057
Ganancia FE sinusal	-	M=5,125;S.E=5,864; Min:-7;Max:13	-
Ganancia Cuerdas Hipoq	-	M=3,4375;S.E=7,284; Min:-12;Max:16	-

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 20/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Ganancia SCA	-	M=4,1875;S.E=9,887; Min:-12;Max:20	-
Ganancia Reserva	-	M=0,5571;S.E=0,785; Min:-0,4;Max:1,8	-
Ganancia FE post-PVC	-	M=3,6429;S.E=6,16; Min:-6;Max:13	-
Potenciación FE sinusal	M=7,824;S.E=1,292	M=7,189;S.E=1,369	0,595

Figura 2. Cambios observados en la FE sinusal tras 6 meses



El Plan de análisis define una mejora como una ganancia del 3% con respecto a los valores basales de los diferentes parámetros analizados. Sólo se dispone de datos de cateterismo a mes 6 de 16 de los 20 pacientes. Debido a este bajo número, no se pudo aplicar un modelo multivariante. De estos 16 pacientes, 13 presentaron una ganancia de la FE sinusal superior al 3%, por lo que no se pudieron analizar dos grupos de pacientes (presencia o no de ganancia) para aplicar un modelo logístico (al menos 10 casos en cada una de las categorías de respuesta 0 y 1).

La valoración media global de los resultados de ganancia de los pacientes de todo el estudio mostró cómo todos los valores de ganancia, excepto la ganancia de reserva, eran iguales o superiores al 3%,



mostrando así una mejoría. En relación con ello, el análisis de distribución de frecuencias y porcentajes con ganancia mostró cómo dicha mejoría se dio en más del 50% de los pacientes en todas las variables analizadas (Ganancia FE sinusal, Ganancia Cuerdas Hipoq, Ganancia SCA, Ganancia Reserva, Ganancia FE post-PVC) (Tabla 8):

Tabla 8. Resultados cateterismo Mes 6. Pacientes con ganancia > 3%

Cateterismo	N Pacientes con datos cateterismo M6	6 meses	
		Pacientes con ganancias > 3%	
		N	%
Ganancia FE sinusal	16	13	81,3
Ganancia Cuerdas Hipoq	16	10	62,5
Ganancia SCA	16	9	56,3
Ganancia Reserva	7	5	71,4
Ganancia FE post-PVC	14	9	64,3

2. Análisis de Seguridad

La evaluación de los acontecimientos adversos se ha llevado a cabo teniendo en cuenta toda la información disponible sobre acontecimientos adversos, base de datos del estudio y formularios de notificación de acontecimientos adversos graves.

La seguridad se evaluó a dos niveles:

- Seguridad durante el procedimiento: se evaluaron las posibles complicaciones derivadas del procedimiento en las primeras 24 horas tras la administración de células.
- Seguridad a 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses, con el fin de conocer la aparición de eventos que de forma definitiva o probable pudieran estar relacionados con la terapia celular.

Eventos adversos No graves:

Número y descripción de AAG.

Eventos adversos graves

Número y descripción de AAG.

- Número y descripción de AAG previos al inicio del tratamiento
- Número y descripción de AAG durante el periodo de seguimiento.

Análisis de AAGs categorizado por SOC (System Organ Class).

El análisis de seguridad se realizará sobre la población total de pacientes, se describirán los acontecimientos adversos y la gravedad de estos. Se comprobará el que existan o no complicaciones derivadas del proceso y en caso afirmativo el tipo de dichas complicaciones. Se mostrarán las frecuencias de complicaciones en cada medición del tiempo observada. Se contabilizarán los eventos adversos.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 22/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Exposición al medicamento en Investigación

El medicamento en investigación generado a partir de la médula ósea de estos 20 pacientes presentó, de forma homogénea, unos valores de viabilidad en torno al 100% y control microbiológico negativo. Se realizó, mediante citometría de flujo, la determinación de la composición celular en cuanto al contenido en progenitores inmaduros hematopoyéticos CD34+/CD117+, CD34+/CD38-, CD34+/CXCR4+, progenitores de línea endotelial circulantes (CECs) CD133-/CD31+/CD146+, progenitores de línea endotelial (EPCs) CD34+/CD133+/VEGFR2+, progenitores de la línea mesenquimal CD90+ y expresión de moléculas de adhesión del medicamento de todos los pacientes. Las variabilidades en el porcentaje de las diferentes poblaciones estudiadas se consideraron las propias de la variabilidad intrínseca entre pacientes.

Se estudiaron, como parámetro de funcionalidad, la capacidad de formar colonias endoteliales y su capacidad migratoria. El 85% de las muestras analizadas presentó una capacidad de formar colonias EPC en las condiciones establecidas, aunque se observa variabilidad en los resultados obtenidos. El 30% de las muestras presentó una frecuencia en torno a 1×10^6 CFU-EC, en otro 30% los valores variaron entre un 2 y 4×10^6 CFU-EC, y el 25% restante tenía valores de entre 7 y 13×10^6 CFU-EC. La capacidad migratoria se analizó empleando dos citoquinas, el VEGF y el SDF-1. Se observó tendencia a una mayor migración en respuesta al estímulo específico SDF-1, frente al estímulo VEGF, valor promedio de $1,1 \times 10^8$ vs $0,73 \times 10^8$ células migradas, respectivamente. A pesar de que los datos no tienen significancia estadística por la alta variabilidad ya mencionada, podemos concluir que, funcionalmente, las células presentan capacidad de migración en mayor o menor medida ante uno u otro estímulo.

El medicamento administrado a los 20 pacientes, cumplió con las especificaciones establecidas. El estudio de caracterización, tanto del contenido celular como de los parámetros funcionales, presentó heterogeneidad en sus resultados. Con el número de muestras analizadas y la variabilidad encontrada (tanto en dosis como la variabilidad en frecuencia de poblaciones celulares, intrínseca del propio paciente), no se ha podido establecer una correlación entre el medicamento y la evolución clínica del paciente.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 23/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



E. Acontecimientos Adversos

1. Información sobre acontecimientos adversos

Un total de 24 Acontecimientos adversos ocurrieron a lo largo de todo el estudio, ninguno relacionado con la medicación en estudio. Siete fueron acontecimientos adversos no graves ocurridos en 5 pacientes (tabla 9). La clasificación por SOC para los acontecimientos adversos no graves ha sido: lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos, trastornos cardiacos , trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, trastornos hepatobiliares, trastornos oculares, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo , trastornos oculares y trastornos vasculares (tabla 10). Durante el procedimiento se observó una complicación en los puntos de extracción de la médula ósea (sangrado zona de punción) y dos complicaciones ocurridas en el mismo paciente, en el punto de introducción del catéter a nivel femoral para la infusión del medicamento celular (diplopía e hipotensión), (tabla 11). Los tres eventos fueron resueltos sin secuelas.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 24/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Tabla 9. Acontecimientos adversos no graves por paciente codificados con diccionario MedDRA V.25.00 por SOC y PT.

Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	Definición AA	Severidad	Relación con el tratamiento
EC09-F-01	10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10008479	Dolor torácico	Dolor centro torácico opresivo irradiado a ambos hombros	1	No relacionado
	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10051101	Hemorragia en la zona de punción	Sangrado en la zona de punción	1	No relacionado
EC09-F-04	10015919	Trastornos oculares	10013036	Diplopía	Diplopía	1	No relacionado
	10047065	Trastornos vasculares	10021097	Hipotensión	Hipotensión	1	No relacionado
EC09-F-08	10007541	Trastornos cardíacos	10002383	Angina de pecho	Angor a mínimos esfuerzos	2	No relacionado
EC09-F-10	10019805	Trastornos hepatobiliares	10008629	Colelitiasis	Intervención vesícula por laparoscopia	1	No relacionado
EC09-F-12	10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10016970	Fractura del pie	Fractura del calcáneo (hueso)	1	No relacionado

Tabla 10. Distribución de frecuencias y porcentajes de Acontecimientos Adversos (AA). Porcentaje referido al total de pacientes analizados (20).

AA	
	N (%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1 (5%)



Trastornos cardiacos	1 (5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	1 (5%)
Trastornos hepatobiliares	1 (5%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	1 (5%)
Trastornos oculares	1 (5%)
Trastornos vasculares	1 (5%)

En la Tabla 11 se recogen tres reacciones adversas relacionadas con el procedimiento. No se observaron reacciones adversas graves inesperadas o no.

Tabla 11. Distribución de frecuencias y porcentajes de Reacciones Adversas (RA) durante el procedimiento. Porcentaje referido al total de pacientes analizados (20).

RA	
	N (%)
Complicaciones en los puntos de extracción de la médula ósea	1 (5%)
Complicaciones en el punto de introducción del catéter a nivel femoral para la infusión del producto celular	2 (10%)

2. Acontecimientos adversos graves

Ningún paciente presentó un acontecimiento adverso grave previo al inicio del tratamiento. Ningún paciente presentó un acontecimiento adverso grave durante el periodo de tratamiento (v 2). Se registraron 17 acontecimientos adversos graves (AAGs) durante el periodo de seguimiento, que afectaron a 9 pacientes. Durante el seguimiento el 25% de los participantes padeció trastornos cardiacos y un 10% infecciones e infestaciones y trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos, ninguno relacionado con la medicación en estudio (tabla 12). Durante el seguimiento, no se produjeron: muertes de causa cardiaca, IAM, revascularización de la arteria descendente anterior, inclusiones en el programa de trasplante cardiaco, terapia de resincronización. En relación con la necesidad de ingreso hospitalario y arritmias mayores, dos pacientes sufrieron una taquicardia ventricular que precisó ingreso e implantación de DAI. Se produjeron 17 hospitalizaciones en 9 pacientes (tabla 12). Un paciente tuvo una recidiva de laparocèle que fue tratada mediante plastia. Dos pacientes tuvieron edema agudo de pulmón uno por toma de AINES por odontalgia y otro que se resolvió sin secuelas con tratamiento médico. Ninguno de estos eventos estuvo relacionado con la medicación en estudio.

Tabla 12. Acontecimientos adversos graves por paciente codificados con diccionario MedDRA V25.00 por SOC y PT.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 26/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	Definición AA	Severidad	Relación con el tratamiento
EC09-F-01	10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10008479	Dolor torácico	Ingreso por dolor torácico	1	No relacionado
	10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10008479	Dolor torácico	Ingreso por dolor torácico	1	No relacionado
EC09-F-02	10007541	Trastornos cardíacos	10002383	Angina de pecho	Angor	2	No relacionado
	10007541	Trastornos cardíacos	10047302	Taquicardia ventricular	Taquicardia ventricular	2	No relacionado
EC09-F03	10029205	Trastornos vasculares	10047065	Síncope	Hipotensión y síncope	1	No relacionado
	10038738	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10037423	Edema pulmonar	Emergencia hipertensiva . Edema pulmón	1	No relacionado
EC09-F-07	10021881	Infecciones e infestaciones	10024198	Leishmaniosis	Leishmaniosis	1	No relacionado
	10007541	Trastornos cardíacos	10002383	Angina de pecho	Angor	2	No relacionado
EC09-F-08	10007541	Trastornos cardíacos	10011078	Enfermedad de las arterias coronarias	Lesión significativa arteria coronaria derecha	2	No relacionado



EC09-F-14	10021881	Infecciones e infestaciones	1006235 2	Infección del tracto respiratorio	Infección respiratoria	2	No relacionado
	10021881	Infecciones e infestaciones	1006235 2	Infección del tracto respiratorio	Infección respiratoria	2	No relacionado
	10038738	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1000102 9	Edema pulmonar agudo	Edema agudo de pulmón por aines	3	No relacionado
	10007541	Trastornos cardíacos	1004730 2	Taquicardia ventricular	Taquicardia ventricular	3	No relacionado
EC09-F-16	10042613	Procedimientos médicos y quirúrgicos	1004944 2	Insertión de un desfibrilador implantable	Implantación DAL-TRC	1	No relacionado
	10017947	Trastornos gastrointestinales	1006095 4	Hernia abdominal	Plastia de laparoscopia por laparoscopia	2	No relacionado
	10007541	Trastornos cardíacos	1000102 9	Edema pulmonar agudo	Edema agudo de pulmón	2	No relacionado
EC09-F-18	10029205	Trastornos cardíacos	1000754 1	Síncope	Hospitalización por síncope	1	No relacionado

Tabla 13. Distribución de frecuencias y porcentajes de Acontecimientos Adversos Graves (AAG) durante el seguimiento. Porcentaje referido al total de pacientes analizados (20).

Durante el seguimiento	
	N (%)
Trastornos cardíacos	5 (25%)
Infecciones e Infestaciones	2 (10%)
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	2 (10%)
Trastornos generales y en el lugar de administración	1 (5%)
Trastornos gastrointestinales	1 (5%)
Trastornos vasculares	1 (5%)
Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5%)

2.1 Severidad.

Los acontecimientos adversos graves se han clasificado según la severidad de los mismos (leve, moderada o grave) (tabla 14).

Tabla 14. Distribución de frecuencias y porcentajes de Acontecimientos Adversos Graves (AAG) según severidad.

SEVERIDAD	AAG	N (%)
LEVE	Trastornos cardíacos	2 (10%)
	Infecciones e infestaciones	1 (5%)
	Procedimientos médicos y quirúrgicos	1 (5%)
	Trastornos generales y en el lugar de administración	1 (5%)
	Trastornos vasculares	1 (5%)
MODERADO	Trastornos cardíacos	3 (15%)
	Trastornos gastrointestinales	1 (5%)
	Infecciones e infestaciones	1 (5%)
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1 (5%)
SEVERO	Trastornos cardíacos	1 (5%)

3. Fallecimientos

En el presente ensayo clínico el exitus se define como una muerte de un sujeto participante del estudio durante la duración del estudio. El análisis del exitus se fundamentará en los siguientes puntos:

1. Número de fallecimientos durante el periodo de tratamiento (el mismo día de la infusión y en las 24 horas posteriores)
2. Número de fallecimientos previos al inicio del tratamiento

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 29/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



3. Número de fallecimientos durante el periodo de seguimiento

Frecuencias de la variable categórica **Principal Causa de Defunción**.

En el presente estudio clínico no se produjeron exitus en ninguno de los periodos del estudio.

F. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. Modificaciones globales sustanciales

A lo largo del estudio fueron realizadas 6 enmiendas al protocolo inicial de las cuales, las 4 últimas fueron enmiendas no relevantes. Dichas modificaciones, conllevó a la aparición de diferentes versiones de los documentos esenciales del ensayo.

CEIC de referencia	Aprobación 14 de abril de 2010
	Versión vigente: Versión 18 de enero de 2010
Autorización AEMPS	Autorización 17 de septiembre de 2010
	Versión vigente: Versión 18 de enero de 2010
Hoja de Información al Paciente	Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado de Participación. Versión del 28 de enero de 2011
	Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado para la infusión por angiografía versión de 18 de enero de 2010
	Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado para la punción de medula ósea versión 18 de enero de 2010
	Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado para para la angiografía versión 18 de enero de 2010
Dossier del Producto en Investigación	Versión 30 de noviembre de 2009
Protocolo. Modificaciones	Versión 1 de 3 de octubre de 2009
	Enmienda nº 1 Versión de 18 de enero de 2010.
	Enmienda nº 2 Versión de 27 de agosto de 2010.
	Enmienda nº 3 Versión de 28 de enero de 2011. Enmienda no relevante

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 30/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



	Enmienda nº 4 Versión de 20 de abril de 2012. Enmienda no relevante
	Enmienda nº 5 Versión de 12 de junio de 2013. Enmienda no relevante
	Enmienda nº 6 Versión de 16 de diciembre de 2013. Enmienda no relevante

2. Interrupciones globales y reanudaciones

No se produjeron.

3. Limitaciones.

El ensayo ha tenido limitaciones decisivas a la hora de obtener resultados concluyentes:

La principal es el diseño no controlado. En este sentido, aunque un porcentaje importante de pacientes ha alcanzado el criterio de mejoría establecido para las variables de eficacia, como una ganancia del 3% en la fracción de eyección, la ausencia de un grupo comparador, dificulta obtener una conclusión clara, ya que puede argumentarse en contra que en una evolución espontánea tras un infarto previo ya se obtiene una recuperación funcional en la mayoría de los casos. En este sentido, el hecho de que se hayan incluido pacientes con más de 6 meses de evolución desde el episodio agudo reduce el sesgo que pudiera achacarse al diseño.

Otra limitación ha sido la dificultad encontrada por los investigadores para reclutar pacientes, a pesar de la pequeña “n” establecida sin cálculo de tamaño muestral previo; debido a esto se solicitaron tres ampliaciones de periodo de reclutamiento que se prolongó finalmente hasta 38 meses frente a los 18 meses previstos inicialmente. Una duración tan prolongada de un ensayo clínico puede provocar una reducción en la calidad de los datos por diferentes motivos, como la priorización hacia otros ensayos más activos.

En otro orden de cosas, un problema importante a la hora del análisis ha sido el elevado número de desviaciones al protocolo, y el alto porcentaje de datos faltantes, lo que ha impedido en algunos casos aplicar métodos estadísticos previstos y ejecutar completamente el Plan de análisis aprobado inicialmente. Respecto a las desviaciones al protocolo, se ha producido una desviación fundamental respecto a la dosis del medicamento en investigación administrada, que debía oscilar entre 5 y 7 x 10⁸ células totales, obtenidas a partir de 100 a 150 ml de médula ósea. Sólo 2 de los 20 pacientes recibió la

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 31/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



dosificación establecida por protocolo, y solamente en 7 de los 20 se extrajo un volumen de partida entre 100-150 cc, según lo establecido. Aunque esta desviación no ha tenido repercusiones en la seguridad de los pacientes, si ha impedido alcanzar uno de los objetivos secundarios: diseñar, a la vista de los resultados obtenidos, el protocolo idóneo de aplicación de terapia celular al tratamiento de pacientes con infarto anterior antiguo.

Lo expuesto nos lleva a aconsejar la realización de un ensayo clínico controlado en el que se calcule el tamaño muestral necesario para alcanzar una potencia estadística de los datos, y una valoración realista de la capacidad de reclutamiento, que será, sin duda, potenciada por un diseño multicéntrico.

4. Conclusiones.

1. Conclusiones del análisis de seguridad

En total ocurrieron 24 Acontecimientos Adversos a lo largo de todo el estudio. De estos 24 AA, 3 fueron reacciones adversas relacionadas con el procedimiento, una complicación en los puntos de extracción de la médula ósea (sangrado zona de punción) y dos complicaciones ocurridas en el mismo paciente, en el punto de introducción del catéter a nivel femoral para la infusión del medicamento celular (diplopía e hipotensión), todas fueron resueltas sin secuelas. Los resultados obtenidos en el análisis de seguridad permiten concluir que la infusión Intracoronaria de Células Mononucleadas de Médula Ósea en Pacientes con Infarto Crónico Anterior y Depresión Severa de la Función Ventricular Izquierda, presenta un perfil de seguridad muy amplio, ya que no se ha producido ninguna Reacción Adversa Grave e Inesperada durante el curso del ensayo clínico.

2. Conclusiones del análisis de eficacia

Respecto al análisis de las variables principales de eficacia previstas en el presente ensayo clínico, y con las limitaciones propias de ser un ensayo no controlado, y con un tamaño muestral pequeño, de 20 pacientes, podemos concluir que la administración de células mononucleadas de médula ósea autóloga en infusión intracoronaria para el tratamiento de pacientes con Infarto Crónico Anterior y Depresión Severa de la Función Ventricular Izquierda, muestra indicios de eficacia, que se ponen de manifiesto en el análisis de varias de las variables analizadas, aunque con una escasa potencia estadística.

Tanto a nivel del análisis obtenido por ecocardiograma como por el cateterismo, muestran como la FE sinusal aumenta significativamente a lo largo del tiempo tras la infusión de la terapia celular

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 32/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO	20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



mostrando una mejoría clínica de los pacientes. Esto es consistente con la disminución observada en el porcentaje de pacientes con fibrosis miocárdica y en el aumento del porcentaje de pacientes que presentan grado funcional NYHA clase I, disminuyendo el porcentaje en el resto de clases más severas (II, III y IV). Además, se observó una disminución significativa en el VtsVI sinusal y el VtsVI post-PVC, lo cual también estaría asociado a una mejoría en la función cardíaca de los pacientes. Todo ello sugiere que la administración de células mononucleadas de médula ósea autóloga en infusión intracoronaria estimularía la recuperación de la funcionalidad miocárdica en pacientes con Infarto Crónico Anterior y Depresión Severa de la Función Ventricular Izquierda.

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

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

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.

Sinopsis Informe clínico CMMo-CIC-2009
Versión 1 de 30 de noviembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

Página **33** de **34**

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 33/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Sinopsis Informe clínico CMMo-CIC-2009
Versión 1 de 30 de noviembre de 2022

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

Página **34** de **34**

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS		23/12/2022 13:49:32	PÁGINA 34/34
	ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO		20/12/2022 14:09:12	
VERIFICACIÓN	UUM32GNHEHGGZ2KQ83VRT3PJ8SY5PU		https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	