

SINOPSIS INFORME CLÍNICO

CMMAd/InFe/2011

ESTUDIO FASE I/II, MULTICÉNTRICO, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADO, COMPARATIVO EN DOS GRUPOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DE CÉLULAS MESENQUIMALES TRONCALES AUTÓLOGAS DE TEJIDO ADIPOSO EN EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA FECAL

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

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Es copia auténtica de documento electrónico



Consejería de Salud
y Familias

Fundación
Progreso y Salud

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 1/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Contenido

LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO.....	5
1. Identificación del ensayo clínico.....	5
2. Identificadores.....	5
3. Promotor.....	5
4. Datos pediátricos.....	6
5. Fase de análisis de resultado	6
6. Información general sobre el ensayo clínico.....	7
7. Población de los sujetos de ensayo	14
B. Disposición de los sujetos del ensayo.....	15
1. Selección.....	15
2. Periodos previo y posterior a la asignación.....	19
C. Características basales.....	20
D. Criterios de valoración	22
E. Acontecimientos Adversos	27
1. Información sobre acontecimientos adversos.....	27
2. Acontecimientos adversos graves	31
F. INFORMACIÓN ADICIONAL.....	33
1. Modificaciones globales sustanciales.....	33
2. Interrupciones globales y reanudaciones	33
3. Limitaciones.....	33
4. Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada.....	33

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 2/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de poblaciones del ensayo	14
Tabla 2. Listado de pacientes-aleatorización	18
Tabla 3. Distribución de frecuencias de la variable sexo	20
Tabla 4. Distribución de la variable Edad (años).....	21
Tabla 5. Inicio de la sintomatología (años)	21
Tabla 6. Distribución de frecuencias de la variable tipo de incontinencia	22
Tabla 7. Acontecimientos Adversos por grupo y paciente.	30
Tabla 8. Acontecimientos adversos graves.	31
Tabla 9. Incidencia acumulada de AAGs.....	31
Tabla 10. AAGs relacionados con reacciones asociadas al procedimiento de extracción de tejido adiposo. .	32

Índice de figuras

Figura 1. Flujo de pacientes	15
Figura 2. Periodos pre-post autorización	19
Figura 3. Representaciones de los cambios en la puntuación del test de Jorge-Wexner	25
Figura 4. Tasa de respondedores al tratamiento según el test de Jorge-Wexner	26

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 3/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimientos Adversos
AAG	Acontecimientos Adversos Graves
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CAEC	Comité Andaluz de Ensayos Clínicos
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CML	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
CMM	Células Madre Mesenquimales
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CRO	Clinical Research Organization
EEO	Ecografía Endoanal
FIQL	Calidad de Vida de la Incontinencia Fecal
HMG-CoA	Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
IF	Incontinencia Fecal
IM	Intramuscular
LPDP	Ley de Protección de Datos Personales
MEI	Medicamento en Investigación
MSC	Mesenchymal Stem Cells
NCF	Normas de Correcta Fabricación
NGF	Factor de Crecimiento Nervioso
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PNT	Procedimiento Normalizado de Trabajo
TASC	<i>Trans-Atlantic Inter-Society Consensus</i>
TSB	Caldo de tripticasa soja (del inglés Tryptic Soy Broth)
UPC	Unidad de Producción Celular

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 4/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



A. INFORMACIÓN SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

1. Identificación del ensayo clínico

Título:

Estudio fase I/II, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, comparativo en dos grupos para evaluar la seguridad y eficacia de células mesenquimales troncales autólogas de tejido adiposo (CMMAd) en el tratamiento de la incontinencia fecal.

2. Identificadores

Código del Protocolo:

CMMAd/InFe/2011

EudraCT:

2010-021659-17

3. Promotor

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas (RADYTТА) - Fundación Progreso y Salud (FPS).

Datos de contacto:

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas (RADYTТА)
Avda. Américo Vespucio, 15 • Edificio S-2. Parque Científico y Tecnológico Cartuja 41092
• Sevilla
Tel.: (+34) 955 048 366 Fax: (+34) 955 267 002
www.juntadeandalucia.es/terapiasavanzadas
Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud
Parque Científico y Tecnológico Cartuja, Calle Américo Vespucio, 15, 41092 Sevilla
Tel (+34) 954 712 388 Fax (+34) 955 040 457
www.juntadeandalucia.es/fundacionprogresoysalud

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011
Versión 1 de 13 de agosto de 2021
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 5/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



4. Datos pediátricos

El ensayo clínico no permitió la inclusión de pacientes pediátricos.

5. Fase de análisis de resultado

El presente documento se elabora tras la finalización del ensayo clínico en cuestión y la realización del correspondiente análisis estadístico final.

Diseño general del estudio y descripción del plan de investigación

Ensayo clínico en fase I/II, multicéntrico (cuatro centros), controlado, doble ciego y aleatorizado para evaluar la seguridad y factibilidad hasta los 12 meses de las células troncales mesenquimales autólogas procedentes de tejido adiposo (CMMAd) en el tratamiento de la incontinencia fecal.

Durante la fase de reclutamiento, de 12 meses de duración, se incluyeron los 18 sujetos participantes que fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos de intervención (8 pacientes grupo CMMAd / 10 pacientes grupo placebo). La fase de seguimiento de cada paciente dentro del estudio fue de 12 meses, y una vez concluido este periodo se continuó su seguimiento para poder obtener información de seguridad a 24 meses. El estudio se dividió en las 8 visitas.

Enmascaramiento:

Este estudio se planteó como doble ciego. Las jeringuillas de ambos tratamientos (medicación y placebo) presentaban iguales características y fueron cubiertas con una etiqueta que no permitía visualizar el color y transparencia de su contenido. Todos los pacientes han sido sometidos a la extracción de tejido adiposo.

El análisis estadístico fue ciego, por lo que el estudio se puede considerar como triple ciego.

Fecha de inicio del ensayo:

Fecha de inclusión del primer paciente en el ensayo: 03/10/2013.

Fecha de finalización del ensayo:

Fecha de la última visita del último paciente en el ensayo: 29/09/2017.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 6/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Persona responsable del informe clínico

Rosario Mata: Coordinadora Médica y de Asuntos Regulatorios. Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas (RADYTTA). Email: rosario.mata@juntadeandalucia.es. Teléfono: (+34) 955 890 124.

6. Información general sobre el ensayo clínico

6.1 Objetivos del estudio.

Objetivos primarios.

El objetivo principal de este estudio fase I/II fue evaluar la seguridad y la factibilidad de la terapia con células troncales mesenquimales autólogas procedentes de tejido adiposo en el tratamiento de la incontinencia fecal estructural, a través de la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el producto en investigación hasta los 12 meses post-administración intralesional.

Objetivos secundarios.

El objetivo secundario fue evaluar la posible eficacia de la terapia con células madre mesenquimales autólogas procedentes de tejido adiposo preferentemente abdominal en el tratamiento de la incontinencia fecal estructural. Para ello se midieron los cambios a los 6 y los 12 meses respecto al nivel basal en las siguientes variables: número de episodios de incontinencia fecal de heces sueltas o sólidas (según datos del diario defecatorio del paciente), score de Jorge-Wexner y FIQL (escala de calidad de vida de incontinencia fecal), comparándolos con los observados en el grupo control.

6.2 Medicamentos en Investigación

Fármaco experimental:

Suspensión de células mesenquimales troncales autólogas de tejido adiposo expandidas (CMMAd).

Sustancia activa:

- Células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo.

Excipientes:

- Solución Lactato de Ringer:

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011
Versión 1 de 13 de agosto de 2021
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 7/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



- Cloruro cálcico dihidratado (27 mg/100ml)
 - Lactato sódico (320 mg/100ml)
 - Cloruro potásico (40 mg/100ml)
 - Cloruro sódico (600 mg/100ml)
-
- 2,5% de glucosa
 - 1% albúmina

Comparador:

Solución Lactato de Ringer:

- Cloruro cálcico dihidratado (27 mg/100ml)
 - Lactato sódico (320 mg/100ml)
 - Cloruro potásico (40 mg/100ml)
 - Cloruro sódico (600 mg/100ml)
-
- 2,5% de glucosa
 - 1% albúmina

Justificación de la dosis:

La identificación de la dosis en terapia celular no sigue las mismas bases que con los fármacos tradicionales. Los estudios previos desarrollados con células autólogas, en su mayoría, incluyen dosis entre 20 y 60 millones de células (20+40 cuando no se observa respuesta a los 20 millones). Para este estudio se ha decidido administrar directamente 40 millones de células, dado que, en los ensayos anteriores, esta dosis no ha demostrado ningún efecto adverso.

Vía de administración:

Inyección intralesional en el esfínter externo y/o interno mediante control ecográfico.

La cantidad de tejido graso necesaria para la expansión de las células mesenquimales será de al menos 50g.

Tras la preparación de la muestra de tejido adiposo, las células obtenidas, se expandirán en condiciones NCF (Normas de Correcta Fabricación), en la Unidad de Producción Celular del Hospital Regional Universitario de Málaga. El tiempo de expansión vendrá determinado por la cantidad de tejido adiposo obtenido y por la dosis predeterminada de células, pero en ningún caso será superior a 7 pases. Una vez que se obtenga el número de células indicado para el paciente que se está tratando, se procederá al envasado de las células en jeringas estériles. Además, se les realizará un fenotipaje por citometría de flujo, para conocer la expresión de los

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 8/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



marcadores de las células, durante su procesamiento y una vez se vayan a envasar. También se tomará una muestra para posterior realización de cariotipo y estudio de estabilidad cromosómica. Antes de su liberación se realizará la determinación de endotoxinas y micoplasmas y se obtendrán muestras para los estudios de esterilidad.

Las jeringas preparadas en la UPC del Hospital Regional Universitario de Málaga, serán enviadas a las Unidades de Coproctología de los centros participantes en el ensayo, debidamente etiquetadas y en bolsas térmicas de transporte y en contenedor para el transporte refrigerado (2-20 °C) hasta el momento de la implantación al paciente, dentro de las 16 h de la liberación del medicamento.

Las CMMAd de los pacientes asignados al brazo placebo serán criopreservadas para que, una vez finalizado el estudio, si los resultados de seguridad son favorables, se les pueda administrar la terapia celular tras solicitar autorización de uso compasivo a la AEMPS.

6.3 Patología de estudio

Incontinencia fecal estructural.

6.4 Diseño del ensayo

Ensayo clínico fase I/II, multicéntrico, controlado, doble ciego y aleatorizado.

6.5 Investigadores Principales

Dr. Fernando de la Portilla de Juan. Investigador coordinador
Hospital U. Virgen del Rocío.
Unidad de Coloproctología.
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
Tel: 955.41.42.77 / 670.400.186
Email: delaportilla@ucpsevilla.es

Dr. Ricardo Rada Morgades.
H. Juan Ramón Jiménez
Unidad de Coloproctología.
Ronda Norte, s/n

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011
Versión 1 de 13 de agosto de 2021
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 9/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



21005 Huelva

Tel: 959.01.67.84

Email: ricardorada@telefonica.net;

ricardoradamorgades@gmail.com

Dr. Damián García Olmo

Fundación Jiménez Díaz

Unidad de Coloproctología

Avda. de los Reyes Católicos nº 2

28040 Madrid

Tel:914.975.494

Email: damian.garcia@uam.es

Dr. Santiago Mera Velasco

Hospital Regional Universitario de Málaga

Unidad de Coloproctología

Avda. Carlos Haya s/n

29010 Málaga

Tel: 666.440.023

E-mail: s.meravelasco@gmail.com

6.6 Fabricante del medicamento en investigación

UPC del Hospital Regional Universitario de Málaga. Avda. Carlos Haya s/n. 29010 Málaga.

- o Dra. Laura Leyva Fernández.
- o Antonio Rodríguez Acosta.
- o Rafael Maldonado Sánchez.

6.7 Antecedentes científicos y justificación

La incontinencia fecal supone la incapacidad para retener los gases y/o el material fecal hasta que su expulsión sea socialmente aceptable. Se estima que entre el 1-7,4% de la población general y alrededor de un 25% de los ancianos pueden padecer incontinencia fecal. La continencia fecal es una función compleja que depende de la interacción de múltiples mecanismos.

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 10/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



En muchas ocasiones es difícil establecer una etiología para la IF. Se podría hacer una clasificación en cuatro categorías dependiendo de la zona afectada: complejo esfinteriano, los nervios y sus vías, la consistencia de las heces o la ampolla rectal (compliance o sensación).

El diagnóstico permite conocer, además, de aspectos etiológicos y clínicos, la severidad de los síntomas y su impacto sobre la calidad de vida. La valoración clínica debe ser exhaustiva y se evaluarán antecedentes personales de otras patologías, etiología y duración de la incontinencia fecal, además se evaluarán las intervenciones quirúrgicas previas para su tratamiento. También es importante conocer la historia obstétrica. Además, es frecuente que la IF vaya acompañada de incontinencia urinaria.

Para obtener una información detallada sobre la función intestinal, los pacientes suelen rellenar el diario evacuatorio durante 4 semanas (a veces solo 7 días) recogiendo información sobre las características de las deposiciones y los episodios de incontinencia y urgencia evacuatoria.

Existen un gran número de escalas de valoración de la incontinencia fecal de complejidad diferente, como por ejemplo la escala del test de Jorge-Wexner, que proporciona de manera objetiva, una valoración de las características de las heces y de la frecuencia de los episodios de incontinencia. Para la evaluación de la calidad de vida, se emplea la escala de calidad de vida en la incontinencia fecal (FIQL) de la Sociedad Americana de Cirugía Colorrectal.

Por otro lado, se realizan exploraciones físicas de forma sistemática, así como exploración neurológica y de los reflejos (8, 11-12). Además, en el diagnóstico se deben incluir pruebas morfológicas (de imagen) y funcionales como, por ejemplo: ecografía endoanal (EEA), manometría anal.

Actualmente, para el tratamiento de la incontinencia fecal, existen gran variedad de alternativas: tratamiento higiénico (dietético), tratamiento farmacológico, biofeedback, agentes de volumen, neuromodulación sacra (NMS), neuromodulación periférica del tibial posterior (NMTP), cirugía que, dependiendo del grado de la enfermedad será: esfinteroplastia, graciloplastia, esfínter anal artificial, lavado anterógrado de Malone o colostomía.

Tantos los estudios preclínicos como clínicos en incontinencia urinaria (que presenta grandes similitudes con la fecal) y los preclínicos en incontinencia fecal, nos hacen pensar que las células madre mesenquimales de tejido adiposo pueden ser adecuadas para el tratamiento de los pacientes con incontinencia fecal por daño del complejo esfinteriano; ya que al menos de forma teórica podríamos recuperar el tejido fibroso periesfinteriano, restituir el músculo y regenerar las vías nerviosas dañadas.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 11/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



El presente estudio se ha diseñado para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento regenerativo con células madre mesenquimales de tejido adiposo administradas por vía intralesional en pacientes con incontinencia fecal.

6.8 Métodos estadísticos

El procesamiento de los datos, así como el análisis estadístico fue realizado por Sermes CRO. Los cuadernos de recogida de datos fueron procesados por un sistema de datos informático prefijado y validado. El procesamiento de los datos se llevó a cabo mediante la doble grabación de los datos, resolución de inconsistencias y codificación empleando diccionarios médicos. Se realizó un control de calidad final quedando de esta manera la base de datos libre de errores para su cierre y elaboración de los análisis estadísticos.

El análisis de datos se llevó a cabo mediante el software estadístico R (versión 3.5.0, R Core Team, 2018) y la interfaz RStudio (versión 1.1.453). Las sintaxis para replicar los resultados quedaron a disposición del cliente. Aparte de las funciones instaladas como Rbase se emplearon los paquetes de R específicos para cada análisis de datos (Anexo IV).

Los puntos de corte de Cohen (1988) para delimitar la magnitud de las diferencias fueron los siguientes:

Pequeño: $0.20 \leq d \leq 0.49$.

Moderado: $0.50 \leq d \leq 0.69$.

Grande: $d \geq 0.70$.

El tamaño del efecto de la prueba U de Mann Whitney se calculó de la siguiente manera:

$$d = Z / \sqrt{N}$$

Donde Z fue el estadístico de contraste de la prueba y N la suma del número total de pacientes disponibles en cada uno de los grupos.

Se realizó un primer análisis ciego. El ciego se desveló, con fecha 8 de marzo de 2019, una vez revisado y aprobado el informe estadístico v1.0, tras lo cual se realizó la v2.0 sobre el cual se ha basado el presente informe.

Se realizaron los siguientes análisis:

- Análisis basales: se analizaron los datos demográficos, medidas antropométricas, signos vitales, antecedentes de incontinencia fecal, tratamientos farmacológicos previos para la

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 12/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



incontinencia fecal, exploración anal, historia médica, medicación actual, hemograma, bioquímica, coagulación, serología, ecografía endoanal, rectoscopia, manometría anorrectal, test de Jorge-Wexner y la escala FIQL.

- **Análisis de factibilidad:** se analizó el porcentaje de pacientes que tuvo complicaciones en la extracción de tejido adiposo, el porcentaje con complicaciones en el procedimiento de infusión y si se completó correctamente el procedimiento de extracción e infusión.
- **Análisis de seguridad:** se evaluó la incidencia de Acontecimientos Adversos (AA), Acontecimientos Adversos relacionados con la terapia de estudio, Acontecimientos Adversos más frecuentes, número de pacientes que han sufrido al menos un Acontecimiento Adverso, frecuencia de Reacciones Adversas (RA) y Acontecimientos Adversos Graves (AAG) así como la incidencia acumulada, Reacciones Adversas Graves e Inesperadas (RAGI), AA y AAG relacionados con la extracción del tejido adiposo, el tratamiento con células mesenquimales y con el procedimiento de administración.

6.9. Descripción de las poblaciones de análisis

- **Población de factibilidad:** incluyó a todos los pacientes que han sido aleatorizados y en los que se alcanzó la visita 0 (implante), sin haber sido retirado del estudio.
- **Población de Seguridad:** constó de todos los pacientes aleatorizados y tratados con el producto en investigación objeto del presente ensayo, incluyendo también al grupo placebo.
- **Población por Intención de Tratar (ITT):** constó de todos los pacientes que, estando incluidos en el ensayo clínico, cumplieron o no los criterios de selección y fueron aleatorizados.
- **Población por Protocolo:** constó de todos aquellos pacientes que, estando incluidos en el ensayo clínico, fueron aleatorizados, cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y de los que se obtuvo la evaluación a los 12 meses de seguimiento post-infusión de test de Jorge-Wexner, sin haber presentado criterios de retirada del ensayo ni haberse producido ninguna desviación mayor durante el ensayo.

6.10 Codificaciones

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

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011
Versión 1 de 13 de agosto de 2021
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 13/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



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

7. Población de los sujetos de ensayo

La población de estudio está constituida por pacientes con incontinencia fecal estructural y que cumplieran los criterios de selección que se detallarán más adelante. Se incluyeron (firmaron el consentimiento), 18 pacientes. Dos de ellos fueron retirados del ensayo por no recibir la intervención asignada aleatoriamente, y por tanto no formaron parte de las poblaciones de factibilidad ni de seguridad.

Resumen del número de pacientes incluidos por población.		
Población	N	Fallo de selección
Factibilidad	16	0
Seguridad	16	0
Intención de Tratar	18	0
Por Protocolo	15*	0
Total	18	0
Nota. *El promotor con fecha 10-10-2018 indica que los pacientes EC11D06 y EC11D13 no forman parte de la PP, por definición. Además, el paciente EC11P01 queda excluido de la población por protocolo por la suma de un gran número de desviaciones de protocolo, que finalmente conllevarían a una desviación mayor.		

Tabla 1. Resumen de poblaciones del ensayo

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 14/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



B. Disposición de los sujetos del ensayo

1. Selección

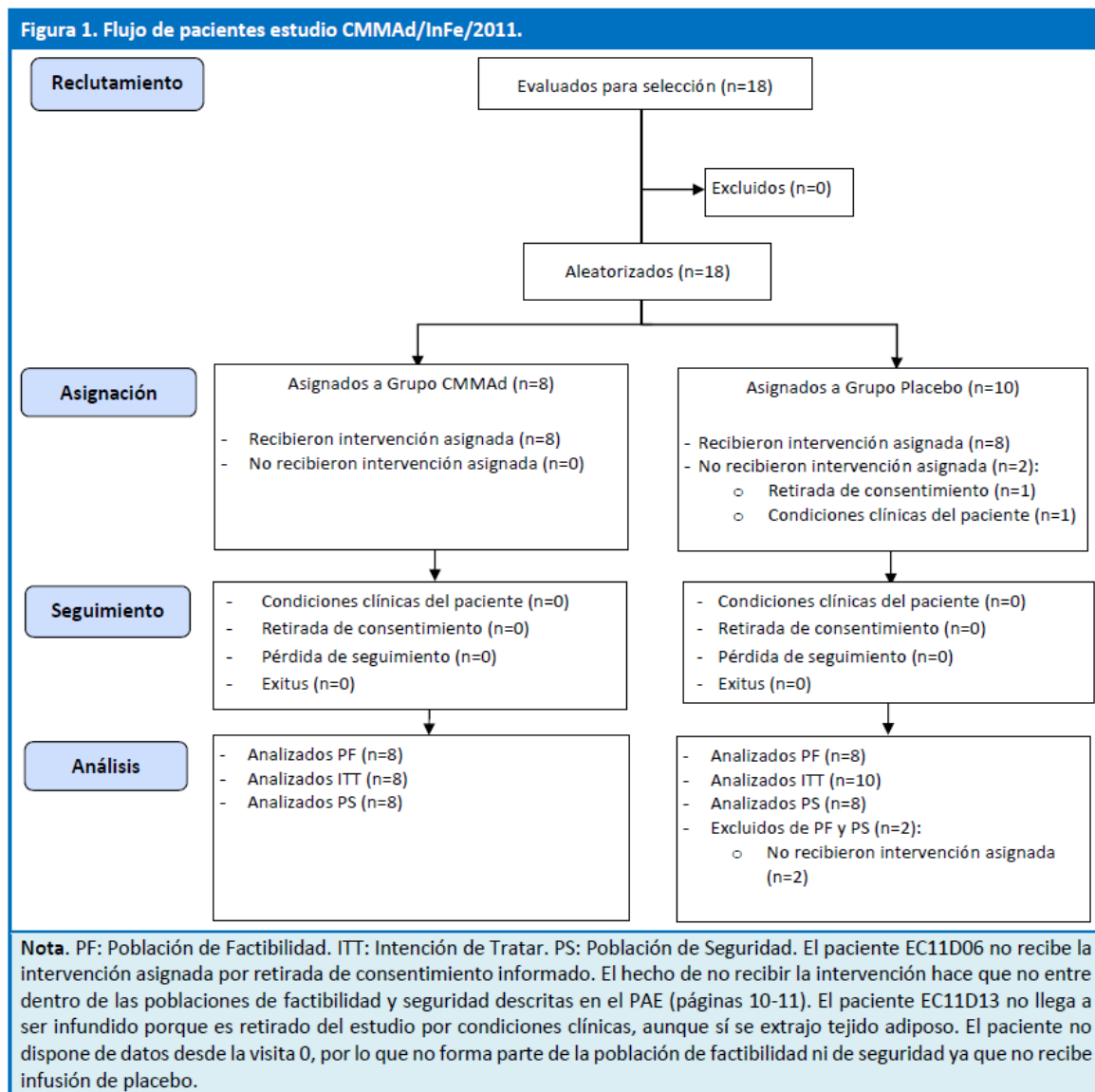


Figura 1. Flujo de pacientes



Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión.

1. Edad de 18-80 años (ambos inclusive), hombre o mujer.
2. Un único defecto del esfínter interno y/o externo, de no más de 100 grados. Si ambos esfínteres fueron defectos de distintos grados, se tomó la decisión con el defecto del Externo.
3. Severidad de incontinencia fecal de 12 o más en el test de Jorge-Wexner y/o como mínimo 6 episodios de incontinencia fecal durante un período de 28 días, registrados en el Diario del Paciente *.
4. Duración de la incontinencia fecal de cómo mínimo 2 años anteriores a la inclusión.
5. Consentimiento informado obtenido por escrito.
6. Compromiso de utilizar un método anticonceptivo efectivo, tanto en hombres como en mujeres, durante todo el periodo de seguimiento del ensayo clínico.

*Para que el diario haya sido válido, ha tenido que completarse como mínimo 21 días y el paciente debió entender correctamente la forma de completar el mismo (diario no completado de acuerdo con las instrucciones).

Criterios de exclusión.

1. Más de un defecto del esfínter externo y/o interno en cualquier nivel del canal anal.
2. Haber sido objeto de tratamiento previo con:
 - Agentes de volumen.
 - Esfinteroplastia (siempre que se evidencia solapamiento de la plastia por ecografía anal o RM).
 - Esfínter anal artificial no explantado.
 - Graciloplastia pasiva o dinámica.
 - Gluteoplastia.
 - Cerclaje de cualquier tipo.
 - Neuromodulación sacra activa.
3. Tumores anorrectales actuales.
4. Pacientes con enfermedades perianales activas: fisura, fístula, enfermedad venérea y absceso.
5. Estenosis anorrectal, que impida la realización de ecografía.
6. Dolor anorrectal o pélvico crónico significativo.
7. Mujeres embarazadas o en los 6 meses postparto.

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 16/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



8. Antecedentes médicos de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o cualquier estado inmunocomprometido grave o administración de terapia inmunosupresora.
9. Malignidades en remisión durante menos de un año antes del estudio. Una excepción al requisito fue el carcinoma basocelular (CBC). El CBC en “remisión” durante menos de un año no fue un criterio de exclusión, a condición de que se haya tratado el CBC y no haya evidencia de enfermedad activa.
10. Diátesis hemorrágica o terapia anticoagulante actual, tal y como warfarina, heparina o sustancias similares a la heparina, que no han podido ser suspendidas durante un periodo especificado en el protocolo.
11. Quimioterapia durante los 6 meses anteriores al estudio.
12. Radiación previa con evidencia de lesión por radiación en el área a tratar.
13. Participación en cualquier otro estudio clínico durante los 3 meses anteriores a la visita pre-estudio.
14. Pacientes con otros trastornos graves, anticipados como poco fiables o los que de otro modo no fueron adecuados para la participación a juicio del investigador. En el momento de iniciar el estudio, los pacientes continuaron con las medicaciones que les prescribió su médico, las cuales se registraron en el cuaderno de recogida de datos. Además, se registró cualquier proceso diagnóstico o terapéutico realizado durante el estudio. Se proporcionaron al paciente las medidas terapéuticas necesarias para el tratamiento de sus enfermedades. El paciente no pudo recibir fármacos en fase de experimentación ni tratamientos quirúrgicos relacionados con el aparato esfinteriano anal.
15. Enfermos con enfermedad inflamatoria no controlada o controlada con inmunosupresores, incluido inmunomoduladores o terapia biológica. Tampoco pudieron incluir sujetos con Enfermedad de Crohn perianal.

Criterios de retirada del tratamiento o de la evaluación

Los pacientes interrumpirían el ensayo clínico si ocurría al menos una de las siguientes situaciones:

1. Se obtiene una cantidad insuficiente (< 50 g) de tejido adiposo.
2. En caso de no alcanzar la concentración final óptima de la suspensión celular el investigador decidirá sobre su administración, aunque el paciente quedará excluido del análisis de eficacia.
3. Presencia de acontecimiento adverso grave desde la inclusión del paciente en el estudio (firma del consentimiento informado) hasta la infusión de las células mesenquimales, que a juicio

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 17/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



del promotor y del investigador principal pueda poner en riesgo la seguridad del paciente o afecte a los resultados del ensayo.

4. Condiciones clínicas del paciente que impiden su continuidad.

Además, los sujetos podían ser retirados del estudio por las siguientes razones:

- Cuando el paciente no coopere o no cumpla los requerimientos del estudio.
- Cuando el investigador considere que la salud del paciente está comprometida debido a reacciones adversas, enfermedades concomitantes o cualquier otra circunstancia que se presente durante el estudio.
- Acontecimiento (s) adverso(s) grave (s).
- Valor(es) anormal(es) de laboratorio clínicamente significativos.
- Resultado(s) anormal(es) de los procedimientos de las pruebas.
- Violación del protocolo.
- Retirada del consentimiento por parte del paciente.
- Pérdida de seguimiento del paciente.

Aleatorización

El método de aleatorización fue simple, sin restricciones. La lista de aleatorización fue custodiada y manejada por la Unidad de Producción Celular que envió los viales etiquetados para mantener el ciego.

CMMAd	Placebo
EC11D01	EC11B01
EC11D02	EC11D03
EC11D04	EC11D05
EC11D07	EC11D06
EC11D08	EC11D10
EC11D09	EC11D11
EC11L02	EC11D12
EC11P01	EC11D13
	EC11D14
	EC11L01

Tabla 2. Listado de pacientes-aleatorización

Enmascaramiento

Este estudio se planteó como doble ciego: ni el paciente ni el médico que realizó la evaluación han tenido conocimiento del grupo al que pertenecía. Las jeringas de ambos tratamientos

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011
Versión 1 de 13 de agosto de 2021
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 18/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



(medicación y placebo) presentaban iguales características y fueron cubiertas con una etiqueta que no permitía visualizar el color y transparencia de su contenido. Para mantener el ciego todos los pacientes han sido sometidos a la extracción de tejido adiposo. Desde el punto de vista ético, esta medida fue asumida ya tras la apertura del ciego, a estos pacientes se les ofreció realizar el tratamiento por vía uso compasivo.

2. Periodos previo y posterior a la asignación

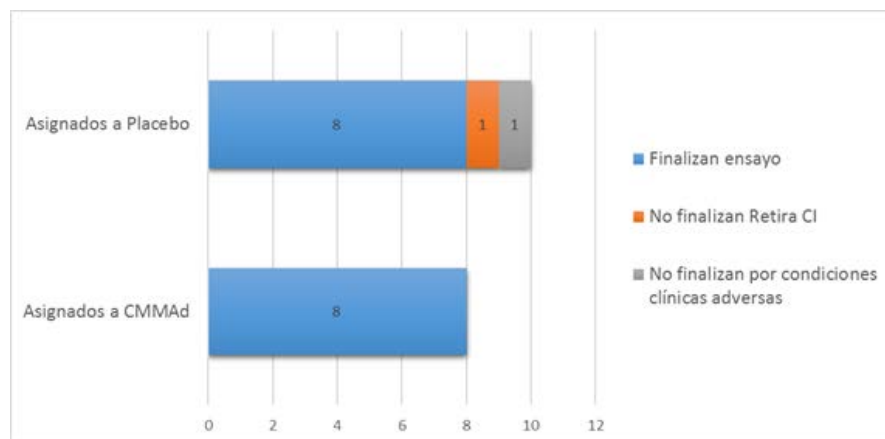


Figura 2. Periodos pre-post autorización

Todos los pacientes que firmaron el consentimiento fueron aleatorizados. Los pacientes EC11D06 y EC11D13 forman parte de la ITT por definición, sin embargo, no se incluyeron en el análisis de seguridad ni de factibilidad. En el caso del EC11D06 (grupo placebo) no se le extrajo tejido adiposo ni se le infundió el producto en investigación debido a que el paciente retiró el consentimiento informado en la visita -2, tras conocer el resultado de la aleatorización. Por otro lado, el paciente EC11D13 (grupo placebo) no llegó a ser infundido debido a que fue retirado del estudio por su condición clínica, aunque sí fue sometido a la extracción de tejido adiposo.

La decisión del IP de retirar al paciente del ensayo se debió a la evolución clínica del paciente antes de la visita 0 (implante), presentando un cuadro psicótico, situación que contaba con antecedentes previos recogidos en su historia clínica, aunque no evidentes en el momento de la firma del CI. Un análisis más profundo llevó a pensar que realmente, en el momento de la firma del consentimiento, ya presentaba una serie de patologías que podían suponer el cumplimiento del *criterio de exclusión número 14: Pacientes con otros trastornos graves, anticipados como poco fiables o los que de otro modo no son adecuados para la participación a juicio del investigador*. Considerando, por tanto, que no debería recibir la medicación de estudio, lo que podría poner en

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 19/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



riesgo su seguridad y la fiabilidad de los datos obtenidos del seguimiento posterior, el paciente fue retirado del ensayo. En esos momentos el paciente ya se había sometido a la extracción de tejido adiposo.

C. Características basales

El número de pacientes incluidos en este análisis, según la definición de población por intención de tratar, fue de 18. Diez (10) pacientes fueron asignados al grupo control, 8 al grupo experimental.

La distribución de frecuencias de la variable sexo se expone en la Tabla 3. No hay asociación significativa entre las variables.

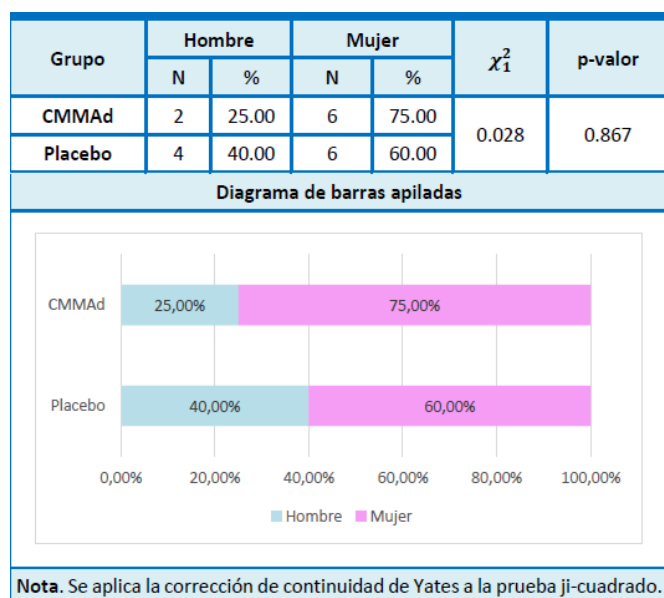


Tabla 3. Distribución de frecuencias de la variable sexo.



La Tabla 4 muestra los estadísticos descriptivos de la edad. Se observa que existen diferencias entre grupos, teniendo el grupo CMMAd una edad media significativamente mayor ($t=2.261$, $gl=16$, $p=0.038$, $d=1.072$).

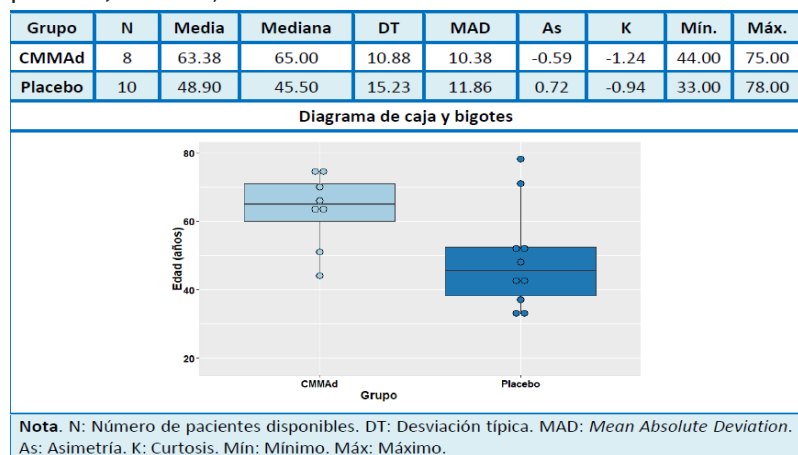


Tabla 4. Distribución de la variable Edad (años).

No existen diferencias entre grupos en peso ($t=0.206$, $gl=16$, $p=0.840$) y en talla ($t=-0.127$, $gl=16$, $p=0.901$).

Características basales específicas del estudio

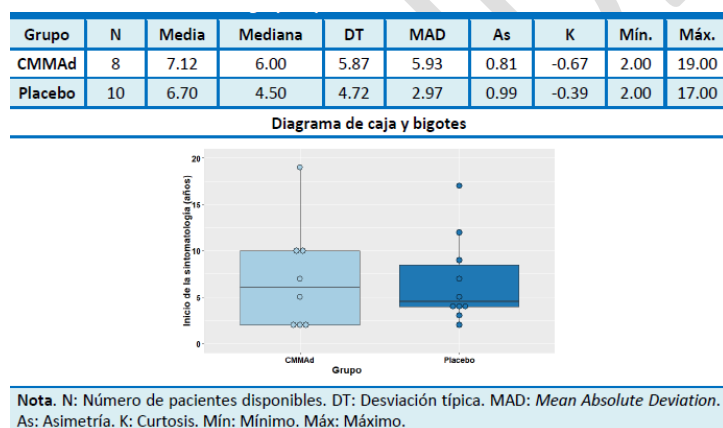


Tabla 5. Inicio de la sintomatología (años)



El análisis del tipo de incontinencia se ofrece en la Tabla 8. No hay diferencias entre grupos en el tipo de incontinencia. Nótese que algunos pacientes presentan más de un tipo de incontinencia.

Tipo de incontinencia		Grupo				χ^2_1	p-valor
		CMMAd		Placebo			
		N	%	N	%		
Pasiva	No	1	12.50	3	30.00	0.100	0.751
	Sí	7	87.50	7	70.00		
Urgencia	No	1	12.50	4	40.00	0.585	0.444
	Sí	7	87.50	6	60.00		
Soiling	No	2	25.00	7	70.00	2.025	0.155
	Sí	6	75.00	3	30.00		

Tabla 6. Distribución de frecuencias de la variable tipo de incontinencia

D. Criterios de valoración

1. Análisis de factibilidad

Para el análisis de factibilidad se evaluó el porcentaje de pacientes que concluyeron con éxito el procedimiento de administración del producto celular/placebo. El procedimiento concluyó con un éxito en el 100% de los pacientes de la población de factibilidad.

1. Análisis de eficacia

La variable empleada para evaluar la eficacia clínica en este estudio fue la valoración de los cambios en la severidad de la incontinencia mediante el test de Jorge-Wexner. Esta escala permitió obtener de forma objetiva y sencilla, una valoración tanto de las características de las heces como de los episodios de incontinencia. La escala puede tomar valores entre 0 (continencia perfecta) y 20 (máximo grado de incontinencia). La escala se calculó de forma preoperatoria y en las distintas visitas. Además, se evaluó el número de episodios de escapes que el paciente presentó y recogió en su diario defecatorio. Se tomaron los datos en la visita basal y a las 4, 12, 24 y 48 semanas.



1 Severidad de la incontinencia: Escala de Jorge-Wexner.

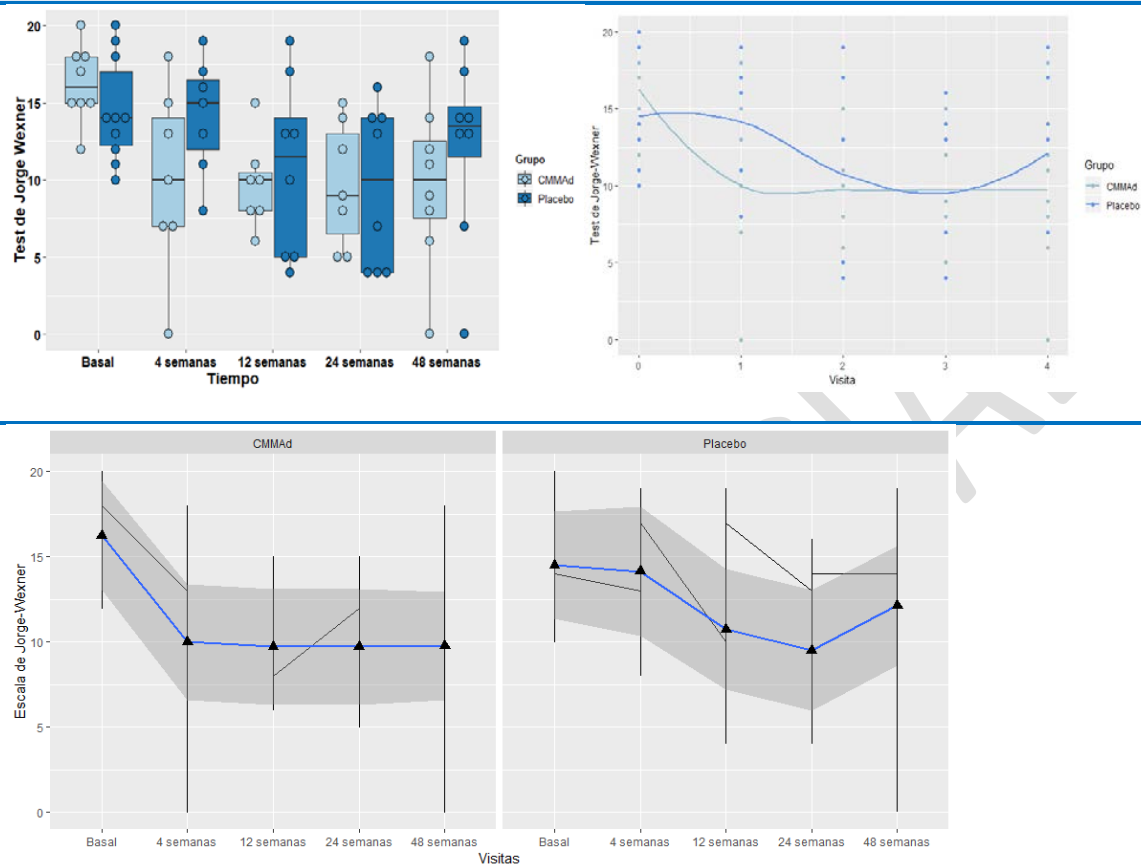
Se observó que el cambio en las puntuaciones del test de Jorge-Wexner fue significativo a lo largo de las fases del estudio. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio ni tampoco un efecto de la interacción entre variables. Por tanto, la disminución de las puntuaciones en el test de Jorge-Wexner conforme fue avanzando el estudio clínico fue significativa, independientemente del grupo de aleatorización. Además, se observó que los pacientes de ambos grupos comenzaron con un nivel de incontinencia entre moderado y alto, finalizando el estudio con un nivel de incontinencia entre moderado y bajo.

La Figura 13, muestra los resultados de la escala tanto de cada uno de los grupos de tratamiento como por grupo y paciente individualmente. Aunque la disminución en las puntuaciones fue más abrupta en el grupo CMMAd, especialmente entre la visita basal y la visita 1, y esa disminución de las puntuaciones se mantuvo hasta el final del estudio, no se encontró evidencia estadística de que esa disminución fuera diferente de la del grupo placebo, lo cual podría ser un indicador de falta de potencia estadística asociada al tamaño muestral reducido del estudio y no tanto a la no existencia real del efecto de la interacción entre los grupos del estudio y el paso del tiempo. Si consideramos en su totalidad los pacientes que disminuyeron las puntuaciones en el test de Jorge-Wexner y siempre desde el punto de vista descriptivo, el 87.50% de pacientes del grupo CMMAd presentaron una disminución de la puntuación en esta escala, frente a un 40.00% de los pacientes del grupo placebo. Desde el punto de vista descriptivo, se observó que los pacientes de ambos grupos comienzan con un nivel de incontinencia entre moderado y alto, finalizando el estudio con un nivel de incontinencia entre moderado y bajo.

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 23/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Resultados grupales



FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 24/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

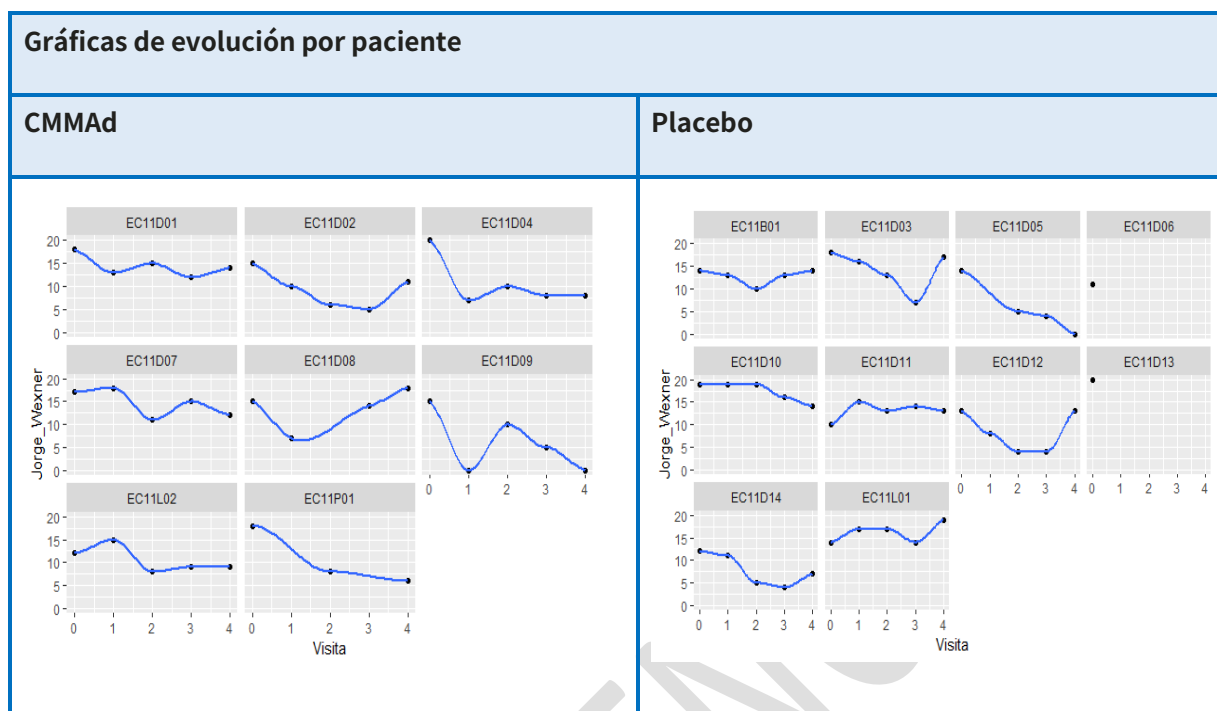


Figura 3. Representaciones de los cambios en la puntuación del test de Jorge-Wexner

Respecto a la tasa de respuesta, se definió como respondedor “a aquel paciente que presenta una reducción del 50% o superior respecto al valor basal de la escala de Jorge-Wexner.” Se observó que a las 48 semanas hay 3 pacientes del grupo CMMAd respondedores, mientras que en el grupo placebo solo un paciente fue respondedor. Por otro lado, en el grupo CMMAd, 2 pacientes que no respondieron en ningún momento del estudio frente a 4 del grupo placebo. Las diferencias asociadas al paso del tiempo en la tasa de respuesta en cada grupo no fueron estadísticamente significativas. La Figura 14 resume los resultados correspondientes a la tasa de respuesta en función de los grupos, mostrando que no hubo diferencias entre ellos. Figura 14. Tasa de respondedores al tratamiento según el test de Jorge-Wexner.

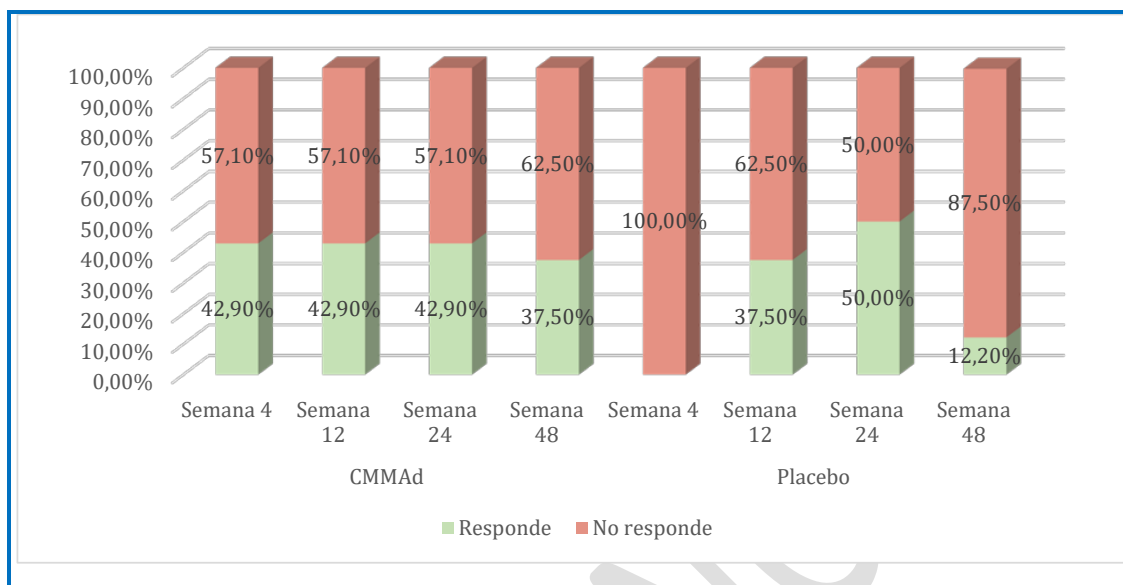


Figura 4. Tasa de respondedores al tratamiento según el test de Jorge-Wexner

2. Número de episodios de incontinencia

Esta variable se evaluó a través del Diario del paciente. Se encontró que el cambio en el número de episodios de incontinencia no fue significativo a lo largo de las visitas, y tampoco se encontraron diferencias entre los grupos de estudio ni un efecto de la interacción entre variables.

3. Variables que midieron el impacto sobre la calidad de vida: escala FIQL

Para la evaluación de estas variables, se ha tenido en cuenta la siguiente aclaración: “para el análisis estadístico se han descartado aquellos test de FIQL que no han sido contestados en al menos un 70% de las preguntas. De acuerdo con las instrucciones de Rockwood, las preguntas no contestadas han sido consideradas como valores perdidos y el ítem ha sido ajustado en cada caso.”

NOTA: Se debe tener en cuenta que, en esta variable, la tasa de valores perdidos fue muy elevada debido al alto número de cuestionarios invalidados. Esto implicó una falta de potencia estadística debida fundamentalmente al tamaño muestral reducido y a la presencia de valores perdidos por los cuestionarios invalidados. Debido al elevado número de valores perdidos, los resultados de esta sección se manejaron con cautela.



Respecto a los cambios en la puntuación de la escala FIQL y sus dimensiones (estilo de vida, conducta, depresión/autopercepción y vergüenza), todos los pacientes del estudio presentaron niveles de calidad de vida intermedios, según los valores de esta escala. Además, el análisis inferencial determinó que, solo en el caso de la conducta se produjo un incremento en la puntuación de la escala desde el inicio del ensayo hasta la visita duodécima, a partir de ese momento la puntuación se estabilizó. El grupo CMMAd presentó un patrón estable de puntuaciones, no detectándose cambios notables en el tiempo.

4. Fisiología anorectal, exploración anal, ecografía endoanal y rectoscopia

No se encontraron diferencias en las variables de fisiología anorrectal, salvo en umbral sensitivo, donde se observaron variaciones en ambos grupos asociadas con el paso del tiempo, sin diferencias estadísticas entre ellos.

La puntuación en la clasificación Starck disminuyó con el paso del tiempo, y este efecto fue igual para ambos grupos de estudio. Esto supuso que los defectos esfintéricos de los pacientes evaluables disminuyen conforme pasa el estudio y este efecto fue el mismo para ambos grupos.

No se encontró asociación entre el resultado de la rectoscopia, la presencia de hemorroides y los grupos de estudio.

E. Acontecimientos Adversos

1. Información sobre acontecimientos adversos

Se evaluó la incidencia de Acontecimientos Adversos (AA), Acontecimientos Adversos relacionados con la terapia de estudio, Acontecimientos Adversos más frecuentes, número de pacientes que sufrieron al menos un Acontecimiento Adverso, frecuencia de Reacciones Adversas (RA) y Acontecimientos Adversos Graves (AAG) así como la incidencia acumulada, Reacciones Adversas Graves e Inesperadas (RAGI), AA y AAG relacionados con la extracción del tejido adiposo, tratamiento con células mesenquimales y con el procedimiento de administración.

En total, han ocurrido 18 Acontecimientos Adversos a lo largo de todo el estudio en la Población de Seguridad, 10 en el grupo CMMAd y 8 en el grupo placebo, lo que supone una odds ratio de 1.25, es decir, la probabilidad de que ocurra un AA es muy similar para ambos grupos de estudio.

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011

Versión 1 de 13 de agosto de 2021

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 27/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



La incidencia acumulada de Acontecimientos Adversos atribuidos al a terapia de estudio fue nula, dado que ningún paciente sufre ningún Acontecimiento Adverso cuya causalidad sea atribuible a la terapia de estudio.

El listado de Acontecimientos Adversos por paciente y grupo de aleatorización se expone en la Tabla 7.

CONFIDENCIAL

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 28/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

A

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	AAG	Severidad	Relación con el tratamiento	Nº AA (% por paciente)	Nº de AA (% sobre total de AA)
CMMAd	EC11D01	10027433	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	10058108	Dislipidemia	No	Leve	No relacionado	1 (100%)	1 (10,00 %)
		10018065	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	10037660	Pirrexia	No	Leve	No relacionado	1 (14,29%)	
		10017947	Trastornos gastrointestinales	10012735	Diarrea	No	Leve	No relacionado	1 (14,29%)	
		10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10040102	Seroma	No	Leve	No relacionado	1 (14,29%)	
		10028395	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	10039710	Esclerodermia	No	Leve	No relacionado	1 (14,29%)	
		10022891	Exploraciones complementarias	10049187	Velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada	No	Leve	No relacionado	1 (14,29%)	
		10022891	Exploraciones complementarias	10005521	Fibrinógeno en sangre elevado	No	Leve	No relacionado	1 (14,29%)	
		10038738	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10013968	Disnea	No	Moderado	No relacionado	1 (14,29%)	
		10017947	Trastornos gastrointestinales	10017866	Gastritis hemorrágica	Sí	Leve	No relacionado	1 (50,00%)	
		10017947	Trastornos gastrointestinales	10017788	Hemorragia gástrica	No	Leve	No relacionado	1 (50,00%)	
	EC11L02									2 (20,00 %)

A

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción SOC	Código PT	Descripción PT	AAG	Severidad	Relación con el tratamiento	Nº AA (% por paciente)	Nº de AA (% sobre total de AA)
Placebo	EC11D03	10021881	Infecciones e infestaciones	10051511	Diarrea viral	No	Leve	No relacionado	1 (14.29%)	7 (87.50 %)
		10017947	Trastornos gastrointestinales	10012735	Diarrea	No	Leve	No relacionado	1 (14.29%)	
		10038738	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10011224	Tos	No	Leve	No relacionado	1 (14.29%)	
		10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10020100	Fractura de cadera	Sí	Severo	No relacionado	1 (14.29%)	
		10015919	Trastornos oculares	10007739	Catarata	No	Leve	No relacionado	1 (14.29%)	
	EC11D14	10029104	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (30ersi. Quistes y pólipos)	10051656	Fibroma oral	No	Leve	No relacionado	1 (14.29%)	1 (12.50 %)
		10017947	Trastornos gastrointestinales	10013946	Dispepsia	No	Leve	No relacionado	1 (14.29%)	
		10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10063188	Hematoma postprocedimiento	Sí	Moderado	No relacionado	1 (100%)	

Tabla 7. Acontecimientos Adversos por grupo y paciente.



2. Acontecimientos adversos graves

Considerando la Población de seguridad, han ocurrido 3 AAG, 1 en el grupo CMMAd y 2 en el grupo placebo siendo la odds ratio de ocurrencia de AAG igual a 0.5, lo que indica que la probabilidad de AAG es muy similar entre grupos. Ningún AAG está relacionado con el tratamiento. La descripción de los AAG, la intensidad y la relación se exponen en la Tabla 8.

Tabla 8. Acontecimientos adversos graves.

Grupo	Paciente	Código SOC	Descripción	Código PT	Descripción	Intensidad	Relación
CMMAd	EC11L02	10017947	Trastornos gastrointestinales	10017866	Gastritis hemorrágica	Leve	No relacionado
Placebo	EC11D03	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10020100	Fractura de cadera	Severo	No relacionado
	EC11D14	10022117	Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10063188	Hematoma postprocedimiento	Moderado	No relacionado

No hubo ningún AAG acumulado a lo largo del estudio que tuviera relación con la terapia de estudio.

Grupo	Previos al inicio del tratamiento/V-3 a V-2	Durante el periodo de tratamiento/V-1 a V0	Durante el periodo de seguimiento/V1 a V4
CMMAd	0/0%	0/0%	0/0%
Placebo	0/0%	0/0%	0/0%

Nota. Porcentajes condicionados al número de AA de cada grupo de aleatorización.

Tabla 9. Incidencia acumulada de AAGs.



2.1 Acontecimientos adversos graves relacionados con el procedimiento de extracción de tejido adiposo.

Por otro lado, se analizó la ocurrencia de AAGs relacionados con reacciones asociadas al procedimiento de extracción de tejido adiposo. Dentro de la Población de seguridad, se ha producido un AAG asociado al procedimiento de extracción de tejido adiposo en el grupo placebo.

El promotor aclaró con fecha 16-05-2018 que se producen dos hematomas postquirúrgicos en dos pacientes, y que ambos eventos ocurrieron tras la extracción de tejido adiposo, previo a la infusión del PEI, es decir, para la obtención de la materia prima para la fabricación del medicamento en investigación. Por tanto, se consideraron como relacionados con el procedimiento de extracción de tejido adiposo. No obstante, uno de los AAG ocurrió en el paciente EC11D13 que no pertenece a la Población de Seguridad, y, por tanto, no se incluye en la Tabla 16.

AA/AAG	CMMAd	Placebo
Infección de la herida posquirúrgica	0/0%	0/0%
Hematoma posquirúrgico	0/0%	1/20.00%
Dolor posquirúrgico	0/0%	0/0%
Nota. Porcentajes calculados sobre el número de pacientes dentro de cada grupo.		

Tabla 10. AAGs relacionados con reacciones asociadas al procedimiento de extracción de tejido adiposo.

2.2 Acontecimientos adversos graves relacionados con el procedimiento de infusión.

No se registraron AAGs relacionados con reacciones asociadas al tratamiento con células mesenquimales.

Fallecimientos

No se produjeron exitus en ninguno de los periodos del estudio, en ninguno de los grupos.



F. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. Modificaciones globales sustanciales

Se realizaron 4 enmiendas al protocolo inicial.

2. Interrupciones globales y reanudaciones

No se produjeron.

3. Limitaciones.

Los datos del ensayo permitieron concluir que el tratamiento de la incontinencia fecal con CMMAd es factible y seguro. Sin embargo, a la hora de valorar la eficacia del mismo, a nivel estadístico, la principal debilidad del estudio consiste en la falta de potencia estadística debido al reducido tamaño muestral, lo que es frecuente en ensayos de terapia avanzada fase I/II. Esto implicó que algunos análisis inferenciales no disponían de potencia suficiente para tener significación estadística. Además, el alto número de cuestionarios de calidad de vida invalidados por falta de respuesta a los ítems conllevó una pérdida notoria de información, con lo que las conclusiones extraídas respecto a esta variable y sus dimensiones deben manejarse con la debida cautela.

El presente estudio se desarrolló en una fase muy temprana de investigación y a pesar de haber ciertos indicios de eficacia, se requieren estudios posteriores en muestras más numerosas que permitan garantizar la potencia estadística necesaria para detectar cambios significativos con el paso del tiempo y diferencias entre los grupos de tratamiento.

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

El promotor del ensayo clínico objeto del presente informe, la Red Andaluza en Diseño y Traslación de 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.

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011
Versión 1 de 13 de agosto de 2021
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 33/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	



Gonzalo Balbontín Casillas

Firma: _____

Director Gerente

Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

Fecha: _____

CONFIDENCIAL



Junta de Andalucía

Consejería de Salud y Familias

Fundación Progreso y Salud

Sinopsis Informe clínico CMMAd-Infe-2011
Versión 1 de 13 de agosto de 2021
Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas

FIRMADO POR	GONZALO BALBONTIN CASILLAS	01/09/2021 09:25:58	PÁGINA 34/34
VERIFICACIÓN	UUM32QXBWPMHLVD263B2URSG8YCKYL	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	