

SINOPSIS INFORME CLÍNICO

CAH/Ulc/2010

Ensayo clínico multicéntrico fase I-II para la evaluación de la seguridad y factibilidad de un medicamento de ingeniería tisular alogénico (córnea artificial humana nanoestructurada) en pacientes con úlceras corneales de tipo trófico en estadios avanzados refractarias a tratamiento (oftalmológico) convencional.

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

Versión 1 de 21 de diciembre de 2022

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|-------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 1/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



Tabla de contenido

| | |
|--|-----------|
| A. INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO..... | 5 |
| 1. Identificación del ensayo clínico..... | 5 |
| 2. Identificadores..... | 5 |
| 3. Promotor..... | 5 |
| 4. Datos pediátricos | 5 |
| 5. Fase de análisis de resultados..... | 5 |
| 5.1. Diseño general del estudio y descripción del plan de investigación..... | 5 |
| 6. Información general sobre el ensayo clínico..... | 9 |
| 6.1 Objetivos del estudio..... | 9 |
| 6.2. Medicamentos en Investigación..... | 9 |
| 6.3 Patología de estudio..... | 10 |
| 6.4 Diseño del ensayo..... | 10 |
| 6.5. Investigadores Principales..... | 10 |
| 6.6 Fabricante del medicamento en investigación | 11 |
| 6.7 Comité independiente de monitorización de datos..... | 11 |
| 6.8 Antecedentes científicos y justificación | 11 |
| 6.9 Métodos estadísticos..... | 13 |
| 6.10 Codificaciones..... | 15 |
| 7. Población de los sujetos de ensayo | 15 |
| B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO..... | 16 |
| 1. Selección..... | 16 |
| 1.1. Criterios de inclusión..... | 18 |
| 1.2. Criterios de exclusión | 19 |
| 1.3 Aleatorización | 19 |
| 1.4. Enmascaramiento..... | 19 |
| 1.5 Medicamentos en Investigación..... | 19 |
| 2. Periodos pre y post aleatorización..... | 19 |
| C. CARACTERÍSTICAS BASALES..... | 20 |
| 1. Edad y género | 20 |

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|-------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 2/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



| | |
|--|-----------|
| 2. Características específicas de estudio..... | 20 |
| D. CRITERIOS DE VALORACIÓN. | 21 |
| 1. Análisis de factibilidad..... | 21 |
| 2. Análisis de seguridad | 23 |
| 2.1. Infecciones relacionadas con el implante..... | 24 |
| 2.2. Complicaciones de la superficie ocular (Sotozono)..... | 24 |
| 2.3. Evaluación de queratoconjuntivitis mediante SICCA OSS T-score | 24 |
| 3. Análisis de eficacia..... | 25 |
| 3.1 Agudeza visual central y periférica..... | 25 |
| 3.2. Función lacrimal..... | 25 |
| 3.3. Sensibilidad corneal..... | 26 |
| 3.4. Cuestionario de calidad de vida..... | 26 |
| E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS..... | 26 |
| 1. Información sobre Acontecimientos adversos..... | 26 |
| 2. Acontecimientos adversos graves..... | 33 |
| 3. Reacciones adversas (RA)..... | 33 |
| 3.1 Reacciones adversas Graves e Inesperadas (RAGI)..... | 33 |
| 4. Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves y otros Acontecimientos Adversos significativos..... | 33 |
| F. INFORMACIÓN ADICIONAL..... | 34 |
| 1. Modificaciones globales sustanciales..... | 34 |
| 2. Interrupciones globales y reanudaciones | 34 |
| 3. Limitaciones..... | 34 |
| 4. Conclusiones..... | 34 |
| 5. Declaración del solicitante respecto a la exactitud de la información presentada..... | 35 |

Índice de Tablas

| | |
|------------------------------------|---|
| TABLA1. CRONOGRAMA DE VISITAS..... | 7 |
|------------------------------------|---|

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|-------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 3/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



TABLA 2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO..... 20

TABLA 3. AA POR BRAZO DE TRATAMIENTO CODIFICADOS CON DICCIONARIO MEDDRA

V.25.00 POR SOC Y PT..... 27

Índice de Figuras

FIGURA 1. FLUJO DE PACIENTES ESTUDIO CAH/ULC/2010 17

FIGURA 2. TIEMPO HASTA REABSORCIÓN DEL IMPLANTE POR BRAZO DE TRATAMIENTO..... 22

*Sinopsis Informe clínico CAH/ULC/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas*

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|-------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 4/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



A. INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO.

1. Identificación del ensayo clínico

Título: Ensayo clínico multicéntrico para la evaluación de la seguridad y factibilidad de un medicamento de ingeniería tisular alogénico (córnea artificial humana nanoestructurada) en pacientes con úlceras corneales de tipo trófico refractarias a tratamiento convencional.

2. Identificadores

Código del Protocolo: CAH/Ulc/2010

EudraCT: 2010-024290-40

3. Promotor

Datos de contacto:

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias Avanzadas-Fundación Progreso y Salud
Avda. Américo Vespucio, 15 • Edificio S-2. Parque Científico y Tecnológico Cartuja 41092 • Sevilla
Tel.: (+34) - (+34) Fax: (+34)
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

4. Datos pediátricos

El ensayo clínico no permitió la inclusión de pacientes pediátricos.

5. Fase de análisis de resultados.

5.1. Diseño general del estudio y descripción del plan de investigación

Ensayo clínico fase I-II, controlado, aleatorizado y multicéntrico. El total de pacientes planeados inicialmente fue de 20, que fueron seguidos durante 24 meses según un esquema protocolizado que comprende 3 visitas preimplante, 1 visita de implante y 27 visitas postimplante ([Tabla 1](#)). Una vez finalizado el seguimiento, los pacientes que recibieron el medicamento en investigación completan una seguimiento adicional de seguridad según práctica clínica habitual durante al menos 5 años.

*Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas*

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|-------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 5/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



La población de estudio la componen pacientes afectados de úlceras corneales de tipo trófico refractarias a tratamiento convencional o que, habiendo sufrido con anterioridad úlceras corneales en estadio 3 de Mackie, presenten actualmente secuelas de dicha patología en forma de fibrosis o adelgazamiento estromal, asociadas o no insuficiencia limbar. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y manifestaron su conformidad con la participación en el ensayo mediante la firma del consentimiento informado, fueron incluidos. En una fase inicial, se incluyeron 5 pacientes de forma secuencial, con un mes y medio de período de seguridad entre paciente y paciente, todos ellos sometidos al tratamiento experimental, según los procedimientos descritos abajo. A los 3 meses postimplante de la córnea artificial al 5º paciente, se sometieron los resultados a evaluación por parte de los miembros del Comité de Seguridad y Monitorización de Datos (CSMD), tal como se establecía en el protocolo, para valorar la factibilidad y seguridad del procedimiento, y decidir sobre la continuidad del ensayo y el paso a la fase aleatorizada.

Una vez analizados los y superados los criterios establecidos previamente, se continuó con el reclutamiento de pacientes de, inicialmente, 15 pacientes adicionales que fueron aleatorizados en proporción 2:1 a los grupos experimental:control.

La descripción detallada de cada una de las pruebas realizadas a lo largo del estudio puede consultarse en el protocolo del mismo (Apéndice 16.1.1 del informe clínico final).

5.1.1. Enmascaramiento.

Al tratarse de un ensayo clínico abierto no proceden técnicas de enmascaramiento.

5.1.2. Fecha de inicio del ensayo.

Fecha de inclusión del primer paciente en el ensayo: 17 de enero de 2014

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|-------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 6/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



Tabla1. Cronograma de visitas.

| | V1 (Selección) | V2 (Aleator.) | V3 (Pre-implante) | V4 (Implante) | V5-V11* (Post-implante) | V12-V14 (Post-implante) | V15-V18 (Post-implante) | V19-V27 (Post-implante) | V28-V31 (Post-implante) |
|-------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Consentimiento Informado | ✓ | | | | | | | | |
| Criterios Inclusión/Exclusión | ✓ | ✓ | | | | | | | |
| Condiciones óptimas para implante | | | ✓ | ✓ | | | | | |
| Datos demográficos | ✓ | | | | | | | | |
| Signos vitales | ✓ | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Peso y talla | ✓ | | | | | | | | |
| Historia Médica y Quirúrgica | ✓ | | | | | | | | |
| Etiología ulcera y datos relevantes | ✓ | | | | | | | | |
| Factores Riesgo Cardiovascular | ✓ | | | | | | | | |
| Medicación preinclusión | ✓ | | | | | | | | |
| Hemograma y Bioquímica | ✓ | | | | | | ✓(V18) | ✓(V21,24,27) | ✓ |
| Estudio de coagulación, Rh y ABO | ✓ | | | | | | | | |
| Análítica de orina | ✓ | | | | | | | | |
| Serología (AcVIH/HbsAg/AcVHC) | ✓ | | | | | | | | |

A

| | V1 (Selección) | V2 (Aleator.) | V3 (Pre-implante) | V4 (Implante) | V5-V11* (Post-implante) | V12-V14 (Post-implante) | V15-V18 (Post-implante) | V19-V27 (Post-implante) | V28-V31 (Post-implante) |
|---|-------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Test de embarazo | ✓ | | | | | | | ✓ (V27) | ✓ (V31) |
| Exploración General | ✓ | | | | | | | | |
| Exploración pares craneales | ✓ | | | | | | | | |
| Agudeza visual (ambos ojos) | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Examen ocular breve ¹ | | | ✓ | | | | | | |
| Examen ocular sin colorantes ² | | | | | ✓ | ✓ (V12,13) | ✓ (V15) | | |
| Examen ocular completo ³ | ✓ | | | | | ✓ (V14) | ✓ (V16,17,18) | ✓ | ✓ |
| Valoración del implante | | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Aleatorización | | ✓ | | | | | | | |
| Implante | | | ✓ | | | | | | |
| Retirada de sutura | | | | | | ✓ (V13,14) | ✓ (V15) | | |
| Microscopía confocal In vivo | ✓ | | | | | | ✓ (V18) | ✓ (V21,27) | ✓ (V31) |
| Cuestionario EQ-5D | | | ✓ | | | ✓ (V14) | ✓ (V18) | ✓ (V21,27) | ✓ (V31) |
| Acontecimientos Adversos | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Medicación concomitante | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Cumplimiento tratamiento médico | | | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |



5.1.3. Fecha de finalización del ensayo.

Fecha de la última visita del último paciente: 14 de enero de 2021.

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

5.1.4. Persona responsable del informe clínico

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

6. Información general sobre el ensayo clínico

6.1 Objetivos del estudio.

6.1.1. Objetivo principal.

Evaluar la seguridad, factibilidad e indicios de eficacia clínica de un modelo de córnea artificial humana nanoestructurada lamelar anterior, en un grupo de pacientes afectados de patología corneal grave, para los cuales no existe actualmente una alternativa terapéutica eficaz.

6.1.2. Objetivos secundarios.

- 1.- Generar córneas artificiales humanas nanoestructuradas lamelares de origen alogénico de donante cadáver a partir de limbo esclero-corneal y biomateriales de fibrina y agarosa.
- 2.- Implantar las córneas artificiales humanas nanoestructuradas de origen alogénico de donante cadáver en un grupo de pacientes, aleatorizados a grupo experimental, afectados de patología corneal grave a modo de injerto en el lecho de la lesión.
- 3.- Evaluar la bioseguridad de las córneas artificiales humanas nanoestructuradas de origen alogénico de donante cadáver implantadas en los pacientes para descartar reacciones adversas graves e inesperadas.

6.2. Medicamentos en Investigación.

6.2.1. Fármaco experimental.

Córnea artificial humana nanoestructurada lamelar anterior obtenida con células limbares troncales adultas alogénicas de limbo esclerocorneal expandidas combinadas con queratocitos adultos diferenciados alogénicos de córnea expandidos en matriz biológica.

Forma farmacéutica: Tejido artificial generado mediante ingeniería tisular

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|-------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 9/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



Vía de administración: Implante quirúrgico en la superficie ocular

Sustancia activa: Células obtenidas del limbo esclero-corneal donante

Excipientes: No aplica

6.2.2. Comparador.

Membrana amniótica.

6.3 Patología de estudio.

Úlceras corneales de tipo trófico en estadios avanzados refractarias a tratamiento (oftalmológico) convencional.

6.4 Diseño del ensayo.

Ensayo clínico fase I-II, controlado, abierto, aleatorizado y multicéntrico.

6.5. Investigadores Principales

Coordinador del estudio:

Carmen González Gallardo. FEA del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Avenida Doctor Olóriz, 16, 18012, Granada. 958 02 30 00. Tfn.: 619271254; email: carmengonzalez23283@hotmail.com.

Investigadores principales centros participantes:

- Carmen González Gallardo. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.
- Daniel Martínez Rodríguez y Carmen Gómez Huertas. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.
- Juan Ramón Del Trigo Zamora. Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
- Belén Hoyos Sanabria. Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz
- Beatriz Mataix Albert. Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla
- Manuel Arias Alcalá. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba
- Alberto Villarrubia Cuadrado. Fundación-Hospital La Arruzafa
- Ana María Chinchurreta Capote. Hospital Costa Del Sol
- Ana García Bernal. Hospital Nuestra Sra. De Valme
- Marina Rodríguez Calvo-Mora. Hospital Regional de Málaga
- Antonio Ruiz Montero. Hospital San Juan de Dios de Sevilla
- Miguel Alaminos Mingorance. Universidad de Granada.

*Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas*

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 10/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



6.6 Fabricante del medicamento en investigación

- Unidad de Producción Celular e Ingeniería Tisular del Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Avenida de las Fuerzas Armadas nº 2, 4ª Planta Ed. de Gobierno. 18014 – Granada
Unidad de Producción Celular e Ingeniería Tisular. Director técnico: Salvador Arias Santiago.

6.7 Comité independiente de monitorización de datos

El ensayo contó con un comité independiente de monitorización de datos *ad hoc* formado por 4 miembros: dos asesores clínicos expertos en el área terapéutica, un metodólogo clínico y un asesor científico, que entre otras funciones evaluó los resultados del análisis intermedio de seguridad y factibilidad de los datos de los primeros 5 pacientes tratados, a los 3 meses postimplante de la córnea artificial para posibilitar el inicio de la fase 2 del estudio.

6.8 Antecedentes científicos y justificación

Las úlceras corneales refractarias a los tratamientos convencionales parten de defectos epiteliales persistentes de la córnea como consecuencia de la degradación excesiva de colágeno del estroma subyacente. La progresión de la enfermedad puede conducir a un adelgazamiento corneal (melting), y a la perforación. Estos defectos son la manifestación más grave de la queratopatía neurotrófica y otro tipo de patologías tróficas corneales que requieren tratamiento para prevenir la pérdida de la función visual e incluso del globo ocular. Si bien el diagnóstico clínico se orienta fácilmente a partir de la historia y los hallazgos clínicos, el tratamiento de esta afección es uno de las más difíciles y desafiantes entre todas las enfermedades de la córnea, siendo la queratopatía neurotrófica una de las causas principales de úlceras corneales severas. La queratopatía neurotrófica es una enfermedad degenerativa de la córnea que resulta de la denervación del nervio trigémino (V par craneal). Otro tipo de patología de tipo trófico que conlleva una gran disfunción visual por opacidad corneal, y que puede ser provocada por la queratopatía neurotrófica, es la deficiencia limbar. La deficiencia limbar puede ser de origen congénito, como en la aniridia, o adquirido, siendo mucho más frecuente esta última. El sello distintivo de la deficiencia de células madre limbares es la conjuntivalización de la córnea, siendo la manifestación clínica más significativa los defectos epiteliales persistentes.

Recientemente, investigadores de la Universidad de Granada lograron diseñar nuevos biomateriales biocompatibles de origen natural, los cuales posibilitaron la generación en laboratorio del primer modelo descrito que reproducía las tres principales capas de la córnea del conejo, así como un modelo lamelar de córnea humana que incluía el estroma y el epitelio corneal humano. (Alaminos et al., 2006; González-Andrades et al., 2009; Ionescu et al., 2010; Cardona et al., 2010).

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 11/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM325J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



El análisis de estas córneas humanas artificiales nanoestructuradas demostró su analogía con la córnea humana nativa, así como adecuados niveles de transparencia al espectro de luz visible y absorción de luz ultravioleta dañina, tal como ocurre en la córnea nativa (Ionescu et al., 2010; Cardona et al., 2010). A nivel histológico, se desarrolló un epitelio estratificado en el que las células fueron capaces de expresar correctamente citoqueratinas específicas de la córnea, así como marcadores de uniones intercelulares (proteínas constituyentes de los desmosomas, las uniones estrechas y las uniones comunicantes), la membrana basal, etc, mientras que las células estromales se desarrollaron de forma adecuada, expresando vimentina a niveles comparables a los de la córnea normal (González-Andrades et al., 2009). Por otro lado, el análisis in vivo llevado a cabo sobre un modelo animal (conejos de laboratorio *Oryctolagus cuniculus*) demostró la plena integración de las córneas artificiales en el ojo del conejo receptor, así como la ausencia de rechazo o efectos secundarios de relevancia, y la capacidad de manipulabilidad quirúrgica, pudieron suturarse sin problema a la córnea receptora utilizando sutura de nylon monofilamento. Tras el desarrollo preclínico se procedió a la traslación de la fabricación en condiciones GMP en uno de los laboratorios GMP de la Red de laboratorios de Terapias Avanzadas del Sistema Andaluz de Salud, la Unidad de Producción Celular e Ingeniería Tisular del Hospital U. Virgen de las Nieves de Granada. El medicamento fue validado como medicamento en Investigación para su empleo en el ensayo clínico objeto del presente informe.

6.8.1. Bibliografía.

Alaminos M, Sánchez Quevedo MC, Muñoz-Ávila JI, Serrano D, Medialdea S, Carreras I, Campos A. Construction of a complete rabbit cornea substitute using a fibrin-agarose scaffold. Invest Ophthalmol Vis Sci (IOVS). 2006; 47: 3311-3317.

Cardona JC, Ionescu AM, Gómez-Sotomayor R, González-Andrades M, Campos A, Alaminos M, Pérez MM. Transparency in a fibrin and fibrin-agarose corneal-stroma substitute generated by tissue engineering. Cornea. 2010 (en prensa).

González-Andrades M, Garzón I, Gascón MI, Muñoz-Ávila JI, Sánchez-Quevedo MC, Campos A, Alaminos M. Sequential development of intercellular junctions in bioengineered human corneas. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2009; 3(6):442-449.

Ionescu AM, de la Cruz Cardona J, González-Andrades M, Alaminos M, Campos A, Hita E, Del Mar Pérez M. UV Absorbance of a Bioengineered Corneal Stroma Substitute in the 240-400 Range. Cornea. 2010; 29(8):895-898.

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 12/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



6.9 Métodos estadísticos

Para cada variable del estudio se aplicaron estadísticos descriptivos. Para variables categóricas nominales (dicotómicas o politómicas) se utilizó una tabla de distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se describieron como medianas y cuartiles 1 (Q) y 3 (Q3); la distribución y normalidad de estas variables se inspeccionó mediante histogramas.

El análisis estadístico se efectuó desde dos aproximaciones diferenciadas. Por una parte, se aplicó en estudio analítico a los 5 primeros sujetos de la fase inicial no aleatorizada, primero de los análisis intermedios del ensayo clínico. Esta primera aproximación se completó con el análisis de sujetos que comprenden la fase aleatorizada del ensayo clínico (15 inicialmente planificados) y que engloba tanto a sujetos que reciben córnea artificial como aquellos tratados con membrana amniótica, realizándose un análisis a la muestra global.

6.9.1. Datos demográficos y basales.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables demográficas y antropométricas recogidas, así como de los datos clínicos oftalmológicos y generales previos al inicio del tratamiento y posteriores al implante en cada una de las visitas programadas.

6.9.2 Análisis de la factibilidad y eficacia.

El análisis de factibilidad se entiende sobre la consideración, en el caso de las terapias avanzadas, del tratamiento como un “procedimiento”, que se extiende desde la fabricación del medicamento a su implante, incluyendo liberación y transporte.

El **análisis de factibilidad** se llevó a cabo con la población de factibilidad y supone la aplicación de un análisis descriptivo. La evaluación de los parámetros cualitativos dicotómicos se realizó mediante la comparación entre los grupos de tratamiento, mediante el test de chi-cuadrado o la prueba de Fischer datos no pareados. El tiempo hasta reabsorción del implante se describió utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.

En el **análisis de eficacia**, se realizó un análisis descriptivo de evolución de las variables, y un análisis inferencial entre los dos grupos de aleatorización.

Para el análisis estadístico inferencial, la evaluación de los parámetros cualitativos dicotómicos se realizó mediante la comparación entre los valores previos al implante y las sucesivas visitas de seguimiento postimplante mediante el uso de modelos lineales mixtos (MLMs). La comparación entre los grupos de tratamiento de las variables cualitativas dicotómicas no dependientes, se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, en función del tamaño muestral de los

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 13/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



grupos, reportándose la Odds Ratio (OR) e Intervalos de confianza (ICs) al 95%. La evaluación de las variables cuantitativas de escala ordinal se realizó mediante la comparación entre los valores previos al implante y las sucesivas visitas de seguimiento, utilizando el test de rangos con signo de Wilcoxon, describiéndose como medianas y cuartiles Q1 y Q3. La comparación entre los grupos de tratamiento para determinar diferencias en variables cuantitativas se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney de asociación de variables no paramétricas y no pareadas. El límite de significación estadística mínimo para poder rechazar la hipótesis nula se estableció en un p-valor asociado a la prueba de significación de al menos 0.05 (error $\alpha=5\%$) con un nivel de confianza mínimo aceptable del 95%.

La descripción detallada de las variables de estudio puede consultarse el Plan de Análisis Estadístico del estudio, Apéndice 16.1.9 del informe clínico.

6.9.3. Análisis de seguridad.

La seguridad se evaluó a tres niveles:

- Seguridad durante el procedimiento: complicaciones derivadas del procedimiento en las primeras 24 horas tras la aplicación del producto: membrana amniótica o constructo.
- Seguridad a lo largo del seguimiento, en todas las visitas, con el fin de conocer la aparición de eventos que de forma definitiva o probable pudieran estar relacionados con la terapia.
- Seguridad a lo largo del seguimiento, en todas las visitas, con el fin de conocer la incidencia de eventos graves o no, relacionados con la terapia celular.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables relacionadas con la seguridad de los pacientes reclutados, en todos los estadios del ensayo.

El análisis descriptivo de seguridad se completó con el análisis inferencial en los casos en los que era pertinente la comparación entre ambos brazos de tratamiento. Todos los p-valores e intervalos de confianza que se obtengan fueron calculados y evaluados usando un nivel de confianza bilateral del 95%, y representados gráficamente si se facilitaba la interpretación de resultados.

Se realizó un análisis de frecuencia de AAs, estudiando diferencias significativas entre los grupos mediante la prueba chi-cuadrado o test de Fisher de asociación de variables categóricas no dependientes, reportándose OR e ICs al 95% de dicho valor.

6.9.4. Contabilización de datos perdidos e imputación de casos

Los datos perdidos o valores “missing” se describen en la presentación de los resultados. Se realizó asimismo un análisis de sensibilidad imputándose los datos mediante el reemplazo del valor perdido con el valor anterior más reciente disponible (*Last Observation Carried Forward*, LOCF)

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 14/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



6.9.5. Descripción de las poblaciones de análisis

Población por intención de tratar (ITT): La población por intención de tratar está constituida por todos los sujetos reclutados en este ensayo clínico, es decir aquellos que firmaron el consentimiento y cumplieron los criterios de selección, hayan recibido o no el implante, incluidos los individuos retirados antes de completar el seguimiento.

Población por protocolo (PP): La población por protocolo incluyó a aquellos pacientes que, estando incluidos en el ensayo clínico, fueron tratados, cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión y disponían de un mínimo de datos para ser considerados evaluables, sin haber presentado criterios de retirada del ensayo, ni haberse producido ninguna desviación mayor durante el ensayo.

Población de seguridad: Incluyó a todos los sujetos reclutados en este ensayo clínico, que firmaron el consentimiento informado, cumplieron los criterios de selección y recibieron el implante corneal.

Población de factibilidad: La factibilidad se definió como la viabilidad de aplicar el tratamiento. Por lo tanto, la población de factibilidad incluyó a todos los pacientes que seleccionados y asignados al grupo experimental.

6.10 Codificaciones

La historia médica previa de los pacientes y los acontecimientos adversos ocurridos durante el transcurso del ensayo fueron codificados con la versión 25.1 del diccionario MedDRA.

La medicación concomitante fue codificada mediante el código ATC.

7. Población de los sujetos de ensayo

Pacientes afectos de úlceras corneales de tipo trófico refractarias a tratamiento convencional, asociadas o no a insuficiencia del limbo, o por pacientes que habiendo sufrido con anterioridad úlceras corneales en estadio 3 de Mackie, presentan actualmente como secuela, adelgazamiento.

Se estimaba incluir un total de 20 pacientes (5 pacientes del brazo experimental en la fase I y 15 pacientes en la fase II, de ellos 5 pacientes en el grupo control y 10 pacientes en el grupo experimental); sin embargo, se incluyeron 17 pacientes en la fase II, 5 pacientes del brazo control (con un fallo de selección) y 7 pacientes del grupo experimental. El reclutamiento fue cerrado antes de alcanzar la población estimada por falta de reclutamiento en los centros.

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 15/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO.

1. Selección.

En el presente análisis se incluyeron 16 pacientes, 12 asignados al grupo experimental y 4 asignados al grupo control. Esta población comprende los cinco primeros sujetos asignados al grupo experimental en la fase inicial de estudio más los 11 pacientes reclutados en la segunda fase del estudio y aleatorizados al grupo control (4 pacientes) o al experimental (7 pacientes).

Todos ellos se consideraron clínicamente evaluables y no presentaron desviaciones mayores del protocolo, por lo que todos entraron a formar parte de la población PP. De esta forma, las poblaciones, PP, ITT y de factibilidad son idénticas y comprenden los 16 individuos mencionados. ([Figura 1](#)).

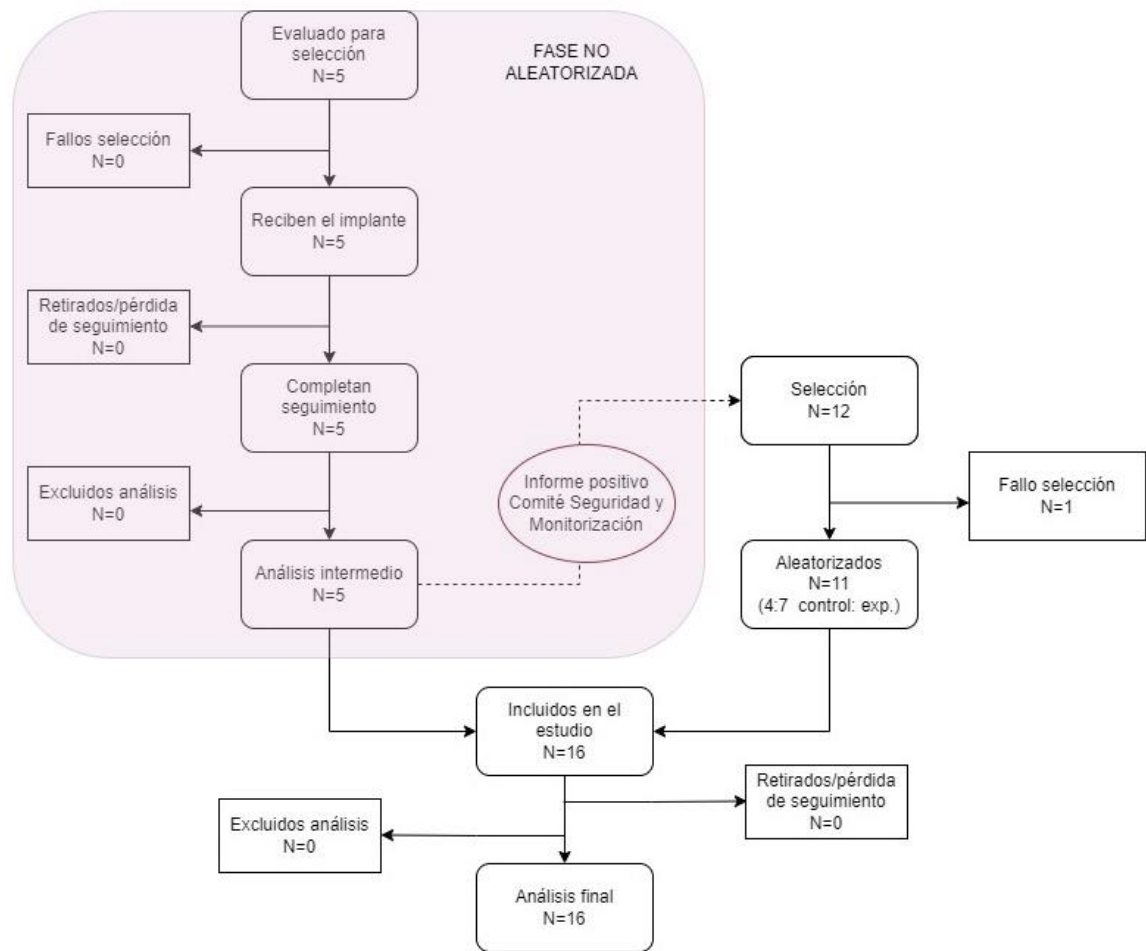
*Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas*

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 16/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



Figura 1. Flujo de pacientes estudio CAH/Ulc/2010





1.1. Criterios de inclusión

1. Pacientes que otorguen su consentimiento informado para la participación en el estudio.
2. Presencia de úlceras corneales en estadio 3 de Mackie que no respondan al tratamiento médico convencional, pudiendo ser secundarias a alguna de las causas especificadas en la siguiente tabla:

| Nivel | Tipo Causal | Enfermedad |
|--------------------------|---------------|---|
| Sistémico | Genético | Síndrome de Riley-Day (disautonomía familiar) |
| | | Síndrome de Goldenhar-Gorlin |
| | | Síndrome de Mobius |
| | | Hipoestesia corneal familiar |
| | Otros | Diabetes |
| | | Esclerosis múltiple |
| | | Lepra |
| | | Hipovitaminosis A |
| | | Trastornos autoinmunes |
| Sistema Nervioso Central | Neurocirugía | Neuroma acústico |
| | | Meningioma |
| | | Neuralgia |
| | Otros | Aneurisma |
| | | Ictus |
| | | Neoplasia |
| Superficie ocular | Infeccioso | Herpes simple |
| | | Herpes zóster |
| | Traumático | Causticación |
| | | Herida, inflamación, o portar lentes de contacto |
| | | Cirugía de catarata o queratoplastia (agresión a nervios ciliares) |
| | Farmacológico | Abuso de anestésicos tópicos |
| | | Toxicidad de timolol, betaxolol, diclofenaco sódico o sulfacetamida |
| | Distrofias | Lattice o granular |
| | Neoplasia | Neoplasia orbital |

3. Pacientes que habiendo sufrido con anterioridad úlceras corneales en estadio 3 de Mackie, asociadas o no a insuficiencia de limbo, presenten actualmente como secuelas adelgazamiento o fibrosis estromal.
4. Presencia de afectación estromal, que no alcance la membrana de Descemet.
5. Ausencia de infección ocular activa.
6. Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
7. Duración de la enfermedad causante de la úlcera corneal igual o superior a 6 semanas.

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | | |
|--------------|---------------------------------------|--|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 18/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



8. Pacientes con parámetros analíticos normales

1.2. Criterios de exclusión

1. Ausencia de afectación estromal.
2. Patología corneal que responda correctamente a tratamientos médicos habituales en un plazo menor de 3 – 5 semanas.
3. Infección ocular activa.
4. Descompensaciones endoteliales o queratopatía bullosa.
5. Serología positiva para VHB, VHC, HIV o coexistencia de cualquier otra patología que, a criterio del investigador, impida el seguimiento del paciente en el ensayo.
6. Mujeres gestantes o en periodo de lactancia o mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo de eficacia médicamente probada.
7. Antecedentes de neoplasia activa en los últimos 5 años.
8. Participación en ensayo clínico en los 3 meses previos a la inclusión, o en los 5 años previos para ensayos clínicos en terapias avanzadas.

1.3 Aleatorización

Se realizó según el Plan de Aleatorización, Versión 1.0 del 03 de mayo de 2016. La fase inicial No aleatorizada, incluyó 5 pacientes de forma secuencial, todos ellos sometidos al tratamiento experimental. La segunda fase, aleatorizada, preveía un total de 15 pacientes, en una proporción 2:1 grupo experimental/grupo control (10 pacientes al grupo experimental, córnea artificial humana nanoestructurada, y 5 pacientes al grupo control, membrana amniótica. *La aleatorización se realizará por bloques de 5 sujetos.*

1.4. Enmascaramiento

No aplica

1.5 Medicamentos en Investigación

Ver apartado 6.2. Medicamentos en Investigación

2. Periodos pre y post aleatorización

La preselección de los pacientes se realizó desde los servicios de oftalmología de todos los centros implicados en el ensayo. Durante la visita de selección, los pacientes firmaron el CI, quedando reflejado en la historia clínica. Tras la firma del CI se programaron los procedimientos necesarios para confirmar que el paciente cumplía los criterios de selección. En uno de los pacientes, tras firmar el

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 19/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



consentimiento informado con fecha, se constató que presentaba infección activa en el ojo de estudio, contraveniendo el criterio de inclusión nº 5, por lo que fue considerado un fallo de screening y retirado del estudio.

C. CARACTERÍSTICAS BASALES.

1. Edad y género

Se observó una cierta distorsión en cuanto a la distribución de sexos por brazo de tratamiento, ya que todos los pacientes del grupo control eran mujeres (Tabla 2). La mediana de edad fue 62.35[50.47,71.92], no observándose diferencias entre los grupos. Tampoco se observaron diferencias basales en cuanto a peso, talla, BMI, frecuencia cardíaca, valores de tensión arterial o en la prevalencia de hipertensión, dislipemia, consumo de tabaco y alcohol, enfermedad vascular o diabetes.

Tabla 2. Características basales de la población de estudio.

| | Control (N=4) | Experimental (N=12) | Total (N=16) |
|---------------|---------------|---------------------|------------------|
| Sexo | | | |
| Hombre | 0 (0.0%) | 7 (58.3%) | 7 (43.8%) |
| Mujer | 4 (100.0%) | 5 (41.7%) | 9 (56.2%) |
| Edad | | | |
| N | 4 | 12 | 16 |
| Median | 62.35 | 59.85 | 62.35 |

2. Características específicas de estudio

La causa más frecuente de la úlcera fue la infección por herpes (simple, zoster o de origen desconocido) con 7 de los 16 casos (43.75%, 4 en el grupo experimental y 3 en el control, Fisher $p=0.2615$) seguida de la cirugía de cataratas o queratoplastia (5 de 16, 31.25%, todas en el grupo experimental Fisher $p=0.2445$).

No se identificaron diferencias en cuanto al uso previo de tratamientos oftalmológicos. Todos los pacientes estaban recibiendo alguna medición en el momento de su inclusión en el estudio, y todos los tratamientos reportados presentaron una distribución homogénea entre ambos brazos ($p>0.05$).

En cuanto a la historia médica del paciente, no se identificaron diferencias entre brazos con excepción de una mayor prevalencia de cataratas (3/24 ojos, 12.5% del grupo experimental vs 4/8 ojos, 50% del grupo control, $p=0.023$) y neoplasias benignas en el grupo control (1/12 individuos, 8.3% del grupo experimental vs 3/4 pacientes, 75%, del grupo control, $p=0.001$).

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 20/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



Los valores de cada paciente se listan en el Apéndice 16.2.8 el informe clínico.

D. CRITERIOS DE VALORACIÓN.

1. Análisis de factibilidad.

Se evaluó en función de los siguientes parámetros:

- Proporción de sujetos que reciben el implante entre los asignados al grupo experimental
- Proporción de sujetos en los que el implante mantiene su integridad
- Proporción de sujetos en los que se describe desprendimiento del implante
- Tiempo medio hasta la reabsorción completa del implante

El implante se realizó con éxito en todos los pacientes en el estudio; siete de ellos recibieron el implante en el ojo derecho y nueve en el ojo izquierdo. Durante el procedimiento de implante únicamente se reportaron cuatro incidencias: 1 sangrado intraoperatorio que requirió una cauterización de vasos preimplante, y en 3 casos fue necesario el raspado de calcio con escarificador, sin necesidad de queratectomía.

Todos los sujetos asignados a grupo experimental recibieron el medicamento en investigación. No se registraron AAs en las 24h posteriores al implante.

En 15 de los 16 pacientes, la reabsorción del implante se observó durante el periodo de estudio, entre las visitas 8 y 17. El tiempo medio hasta la reabsorción [95%IC] fue significativamente superior en el grupo experimental (47.0[22,NA] días) que en el control (11[4-NA] (log-rank $p=0.031$) ([Figura 2](#)).

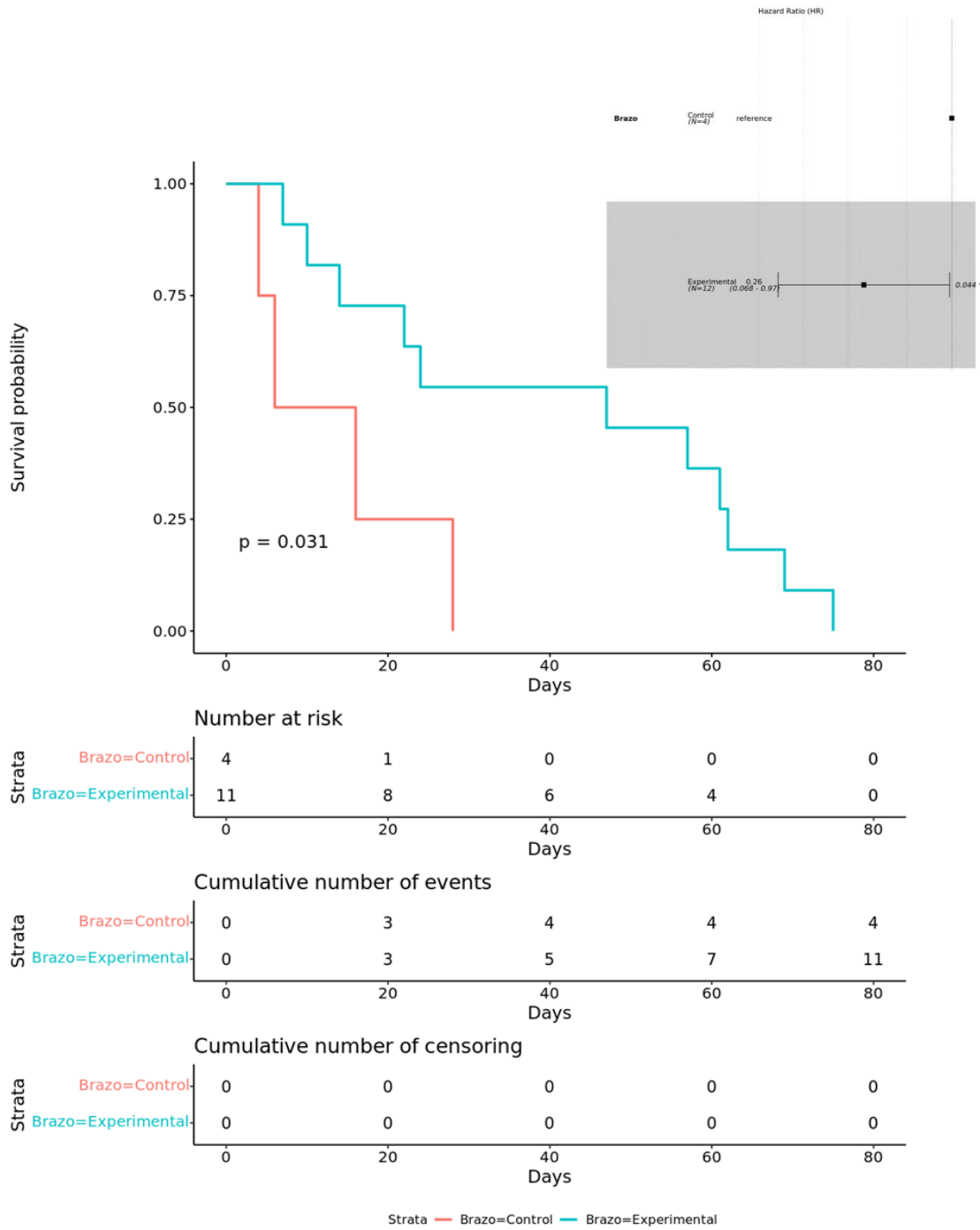
En 7 de 12 (58.3%) pacientes del grupo experimental y en 2 de 4 pacientes del grupo control se observó pérdida de la integridad del producto (Fisher $p=1.0$). El tiempo durante el cual el producto mantuvo su integridad fue superior en el grupo experimental (mediana de supervivencia[95%IC]: 83[47,NA] días) que en el control (mediana de supervivencia[95%IC]: 16[4,NA], aunque no se alcanzó significación estadística en el modelo de regresión de Cox (log-rank $p=0.84$).

El medicamento en investigación pudo ser fabricado, liberado y transportado cumpliendo todas las especificaciones, en todos los casos. El procedimiento se consideró factible.

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 21/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



Figura 2. Tiempo hasta reabsorción del implante por brazo de tratamiento.





2. Análisis de seguridad

El análisis de seguridad se realizó sobre la población de seguridad que coincide en composición con la población de eficacia. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables relacionadas con la seguridad de los pacientes reclutados, en todos los estadíos del ensayo. Se analizaron los siguientes parámetros:

- Incidencia de infecciones (locales, regionales o generales) relacionadas con el implante
- Incidencia de AAs relacionados con el implante (graves y no graves). Evaluación de frecuencia y descripción de AAs a lo largo del seguimiento, en todas las visitas, con el fin de conocer posibles reacciones adversas (Ver apartado E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS).
- Evolución del grado global de complicaciones oculares superficiales (según escala de Sotozono) del ojo implantado en los distintos tiempos de evaluación. Además, se estratificó el análisis según las tres categorías que componen la descripción del grado (corneales, conjuntivales y parpebrales) en los distintos tiempos de evaluación.
- Evolución del componente de neovascularización según escala de Sotozono en los tiempos de evaluación considerados.
- Evolución del puntaje SICCA OSS de complicaciones queratoconjuntivales del ojo implantado en los distintos tiempos de evaluación. Igualmente, esta variable podrá categorizarse según un empeoramiento especificado con respecto al puntaje SICCA OSS basal.

El análisis descriptivo de seguridad se completó con el análisis inferencial en los casos en los que era pertinente la comparación entre ambos brazos de tratamiento. Todos los p-valores e intervalos de confianza que se obtengan fueron calculados y evaluados usando un nivel de confianza bilateral del 95%, y representados gráficamente si se facilitaba la interpretación de resultados.

Se realizó un análisis de frecuencia de AAs, estudiando diferencias significativas entre los grupos mediante la prueba chi-cuadrado o test de Fisher de asociación de variables categóricas no dependientes, reportándose OR e ICs al 95% de dicho valor.

Todos los pacientes registraron algún AA ocular. Estos ascendieron a 91; 63 en el grupo experimental (69.2%) y 28 (30.8%) en el grupo control. En concreto, cuatro pacientes del grupo experimental y dos del grupo control manifestaron una recidiva de la úlcera (Fisher $p=1.0$). Sólo 4 de los 91 (4.4%) AAs registrados fueron AAGs, y 9 (9.9%, 1 en el brazo control y 8 en el experimental) se consideraron posible o probablemente relacionados con el procedimiento. La queratopatía bullosa (LLT 10006564) fue al evento más frecuente y afectó únicamente al brazo experimental (Fisher $p=0.016$).

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 23/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



2.1. Infecciones relacionadas con el implante.

Seis (50%) pacientes del brazo experimental y dos (50%) del grupo control registraron infecciones oculares a lo largo del estudio (Fisher $p=1.0$), aunque ninguna de ellas se consideró relacionada con el procedimiento, y todas se resolvieron mediante la administración de medicación concomitante.

2.2. Complicaciones de la superficie ocular (Sotozono).

Se utilizó la clasificación de Sotozono para analizar las alteraciones corneales, conjuntivales y palpebrales. Esta prueba se realizó en la visita de selección (V1), la visita preimplante (V3) y en todas las visitas postimplante (V5 a V31).

2.2.1. Complicaciones corneales.

No se identificaron diferencias en las complicaciones corneales entre brazos de tratamiento en ninguna de las visitas, pre o postimplante, realizadas ($p>0.05$). Considerando la visita inmediatamente anterior al implante (V3) como visita basal, se calculó la diferencia entre este valor y el valor obtenido en la última visita (V31), la mediana[Q1,Q3] de variación en la escala Sotozono fue de -2.0[-5.00,2.25] en el grupo experimental y de -1.0[-3.75,3.00] en el grupo control ($p=0.903$); sólo un paciente del grupo control y tres del grupo experimental aumentaron en dos o más puntos su valor basal de la escala de Sotozono al final del estudio (Fisher $p=1.0$).

2.2.2. Complicaciones conjuntivales.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre brazos del estudio en la escala de Sotozono para complicaciones conjuntivales en ninguna de las visitas analizadas ($p>0.05$).

2.2.3. Complicaciones palpebrales.

La incidencia de complicaciones palpebrales se analizó empleando la clasificación de Sotozono. Considerando las visitas individualmente, tan solo en la visita V6 se observó una mediana superior en la puntuación de Sotozono en el grupo control (12.00[9.50, 12.00]) que en el grupo de tratamiento (1.00[1.00, 2.25], $p=0.033$). Ni la variación global en la escala al final del seguimiento ni el número de pacientes con un aumento igual o superior a dos (uno en el grupo control, y cuatro en el grupo experimental, Fisher $p=1.0$) fueron significativamente diferentes en ambos grupos de tratamiento.

2.3. Evaluación de queratoconjuntivitis mediante SICCA OSS T-score

Las complicaciones queratoconjuntivales del ojo implantado se analizaron mediante la escala SICCA OSS, que utiliza las medidas de tinción de verde de lisamina, correspondiente al epitelio conjuntival, y fluoresceína, para medir la integridad del epitelio corneal. La puntuación global se calculó como la

| | | | | |
|--------------|---------------------------------------|--|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 24/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



suma de los puntos obtenidos en la evaluación de los patrones de fluoresceína (PTF) y verde de lisamina (PTVL). A partir de la visita 29 se observó una menor puntuación en la escala PTVL en el grupo experimental comparado con el grupo control ($0.005 \leq p \leq 0.43$). Esta tendencia también se observó en la tinción PTF, aunque no se alcanzó significación estadística ($0.19 \leq p \leq 0.438$). La puntuación total en la escala SICCA (PTF+PTVL), resultó significativamente más baja en la rama experimental a partir de la semana 30 ($0.028 \leq p \leq 0.042$). La disminución en la escala SICCA global observada entre las visitas 3 y 31 fue superior en el grupo experimental (-4.00[-6.25,-3.25]) que en el grupo control (-3.00[-3.00,-2.50]), aunque no se alcanzó significación estadística ($p=0.235$).

A lo largo del seguimiento, los valores de SICCA se mantuvieron por debajo en el grupo experimental y esta diferencia se incrementó con el tiempo, aunque de nuevo no se alcanzó significación estadística.

3. Análisis de eficacia

3.1 Agudeza visual central y periférica.

La evaluación por baja agudeza visual (BAV) en la visita preimplante (V3) se realizó en 6 de los 7 pacientes intervenidos del ojo derecho y en 8 de los 9 pacientes intervenidos del ojo izquierdo. La diferencia en este score entre la visita preimplante (V3) y la última visita del seguimiento (V31) pudo determinarse en ocho pacientes, siete del grupo experimental y uno del grupo control. Mientras que el único paciente del grupo control disminuye su agudeza visual en un punto, todos los pacientes del grupo experimental la mantuvieron o la aumentaron ($0.00[0.00,2.00]$), si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.16$).

3.2. Función lacrimal.

3.2.1. Test de Schirmer.

Este parámetro cuantitativo se recogió en la visita basal y en las visitas postimplante V14 (1 mes), V16 (2 meses) hasta V31 (24 meses). Los valores observados en ambos grupos fueron similares a lo largo de todo el estudio.

Tras la imputación, tampoco se observaron diferencias significativas en el análisis de las visitas individuales, en las diferencias V31-V1 en los brazos control (-4.50[-7.00,-0.50]) y experimental (-3.50[-10.25,4.25], $p=1.0$) o en las tendencias a lo largo del tiempo de acuerdo al MLM.

3.2.2. Tiempo de ruptura lacrimal.

El tiempo de ruptura lacrimal fue en general mayor en el grupo experimental a lo largo del estudio, aunque no se alcanzó significación estadística en ninguna de las visitas ($p > 0.05$) ni en el cambio

| | | | | |
|--------------|---------------------------------------|--|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 25/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



global de V1 a V31, a pesar de registrarse un aumento en el grupo experimental (1.00[0.90,1.70]) y una disminución en el grupo control (-2.30[-4.15,-2.15], $p=0.143$), ni en el modelo de regresión.

3.3. Sensibilidad corneal.

El test de sensibilidad corneal se subdivide en cuatro escalas: superonasal, inferonasal, superotemporal e inferotemporal, determinadas en las visitas V1, V14 (1 mes) y de V16 (2 meses) hasta V31 (24 meses). La tendencia fue de una menor puntuación de los pacientes del grupo experimental a lo largo del estudio, pero en ninguna de las visitas se alcanzó significación estadística ($p>0.05$)

3.4. Cuestionario de calidad de vida.

No se encontraron diferencias en la distribución de categorías EQ5 para ninguno de los cinco subapartados (Movilidad, Cuidado personal, Actividades cotidianas, Dolor y Depresión), con la excepción de Dolor en la visita V21 ($p>0.05$). Tampoco se identificaron diferencias entre las medianas al considerar las distintas categorías como variables cuantitativas ni en la variación global entre las visitas V3 y V31.

La parte II del cuestionario EQ5 tiene como variable respuesta una variable continua de rango 0-100. Considerando las visitas individuales, no se identificaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento ($p>0.05$).

E. Acontecimientos Adversos

1. Información sobre Acontecimientos adversos.

Tal y como queda definido en el protocolo, se consideraron reacciones adversas todos aquellos acontecimientos adversos clasificados como posible, probable o seguramente relacionados con el medicamento en investigación o el procedimiento quirúrgico de implante. El listado completo de los AAs por paciente se recoge en el Apéndice 16.2.7 del informe clínico global. A lo largo del ensayo clínico todos los pacientes registraron algún AA, contabilizándose un total de 120 AAs, 81 en el grupo experimental y 31 en el grupo control (Tabla 3). El 56.7% de los pacientes sufrieron trastornos oculares (SOC 10015919). Las infecciones e infestaciones fueron frecuentes (16.7%, SOC 10021881), seguidas de las lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (9.2%, SOC 10022117). No se identificaron diferencias entre ambos brazos en cuanto a la duración, la relación con el procedimiento, la resolución o las acciones tomadas, pero sí en cuanto a la graduación de estos AAs, debido fundamentalmente a un mayor porcentaje de AAs Grado I en el grupo experimental y de Grado

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 26/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



III en el grupo control. La distribución de los AAs registrados en ambos grupos fue muy semejante, salvo una mayor incidencia de queratopatía bullosa (LLT 10006564, $p=0.035$), que se enmarca dentro de la categoría PT (PT 10010996) “Degeneración corneal”, en el brazo experimental.

No se registraron AAs en las 24h posteriores al implante.

Tabla 3. AA por brazo de tratamiento codificados con diccionario MedDRA V.25.00 por SOC y PT.

| | Control (N=32) | Experimental (N=88) | Total (N=120) | p |
|---|-------------------|------------------------|------------------|--------------|
| AAG | | | | 0.68 |
| No | 31(96.9%) | 81(92.0%) | 112(93.3%) | |
| Si | 1(3.1%) | 7(8.0%) | 8(6.7%) | |
| LLT | | | | 0.186 |
| 10001709_Conjuntivitis alérgica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10001718_Reacción alérgica | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10001720_Reacción alérgica a antibióticos | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10001902_Amaurosis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10002692_Hemorragia de la cámara anterior del ojo | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10002895_Disección aórtica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10004086_Queratopatía en banda | 2(6.2%) | 1(1.1%) | 3(2.5%) | 0.173 |
| 10006564_Queratopatía bullosa | 0(0.0%) | 11(12.5%) | 11(9.2%) | 0.035 |
| 10007741_Catarata (derecha) | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10007774_Catarro | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10007965_Opacidad central de la córnea | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10009851_Resfriado | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10010751_Conjuntivitis NEOM | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10010986_Absceso corneal NEOM | 1(3.1%) | 1(1.1%) | 2(1.7%) | 0.464 |
| 10011010_Defecto del epitelio corneal | 3(9.4%) | 4(4.5%) | 7(5.8%) | 0.382 |
| 10011011_Trastorno del epitelio corneal | 1(3.1%) | 1(1.1%) | 2(1.7%) | 0.464 |
| 10011013_Erosion corneal | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10011023_Inflamación corneal | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10011031_Neovascularización corneal | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10011035_Opacidad corneal | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10011039_Perforación corneal | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10011044_Cicatriz corneal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |



| | Control (N=32) | Experimental (N=88) | Total (N=120) | P |
|--|-------------------|------------------------|------------------|-------|
| 10012367_Depósito de calcio | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10012526_Descemetocèle | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10012689_Retinopatía diabética | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10013395_Desorientación | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10014012_Infección de oído NEOM | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10015906_Dolor de ojo | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10015923_Extirpación del ojo | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10015965_Arañazo en el ojo | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10016173_Caída | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10017582_Inestabilidad de la marcha | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10019998_Queratitis herpética | 1(3.1%) | 3(3.4%) | 4(3.3%) | 1 |
| 10020565_Hiperemia | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10020775_Hipertensión arterial | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10020784_Hipertensión ocular | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10020869_Hipertrigliceridemia | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10021086_Hipopion | 1(3.1%) | 2(2.3%) | 3(2.5%) | 1 |
| 10023332_Queratitis | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10023338_Queratitis punteada | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10023478_Esguince de rodilla | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10025415_Edema macular | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10028331_Rotura muscular | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10030062_Perforación ocular | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10030066_Presión ocular aumentada | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10030910_Atrofia óptica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10033071_Otitis | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10038442_Empeoramiento de la insuficiencia renal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10040752_Taquicardia sinusal | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10042341_Hemorragia subconjuntival | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10042736_Simbléfaron | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10043273_Tensión ocular aumentada | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10044043_Lesión traumática de diente | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10045295_Úlcera corneal | 2(6.2%) | 3(3.4%) | 5(4.2%) | 0.608 |
| 10046307_Infección de las vías respiratorias altas NEOM | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10046543_Incontinencia urinaria | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 28/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



| | Control (N=32) | Experimental (N=88) | Total (N=120) | P |
|--|-------------------|------------------------|------------------|--------------|
| 10047437_Conjuntivitis vírica | 2(6.2%) | 1(1.1%) | 3(2.5%) | 0.173 |
| 10047513_Visión borrosa | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10049959_Fractura vertebral lumbar L3 | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10050156_Cirugía del glaucoma 10050156 | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10051625_Hiperemia conjuntival | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10052122_Dellen corneal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10052557_Otitis externa fúngica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10054760_Adelgazamiento de la córnea | 3(9.4%) | 1(1.1%) | 4(3.3%) | 0.058 |
| 10056910_GGT aumentada | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10057383_Queratoconjuntivitis alérgica | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10057446_Lesión traumática en el oído | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10058108_Dislipidemia | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10061161_Fractura de pelvis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10063797_Cirugía de cataratas | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10064132_Conjuntivocalasia | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10066968_Leucoma corneal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10069732_Queratopatía neurotrófica | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10071164_Engrosamiento corneal | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10071238_Consumo episódico excesivo de alcohol | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10075413_Neovascularización corneal periférica | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10078854_Herida por corte | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10082572_Molestia en el ojo | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10085889_Blefaritis posterior | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| PT | | | | 0.243 |
| 10001902_Amaurosis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10002895_Disección aórtica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10005148_Blefaritis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10006938_Calcinosis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10007739_Catarata | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10007774_Catarro | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10010719_Hemorragia conjuntival | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10010741_Conjuntivitis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10010744_Conjuntivitis alérgica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10010755_Conjuntivitis vírica | 2(6.2%) | 1(1.1%) | 3(2.5%) | 0.173 |
| 10010985_Absceso corneal | 1(3.1%) | 1(1.1%) | 2(1.7%) | 0.464 |

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 29/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



| | Control (N=32) | Experimental (N=88) | Total (N=120) | P |
|--|-------------------|------------------------|------------------|-------|
| 10010996_Degeneración corneal | 0(0.0%) | 11(12.5%) | 11(9.2%) | 0.035 |
| 10011010_Defecto del epitelio corneal | 3(9.4%) | 4(4.5%) | 7(5.8%) | 0.382 |
| 10011013_Erosion corneal | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10011035_Opacidad corneal | 1(3.1%) | 1(1.1%) | 2(1.7%) | 0.464 |
| 10011039_Perforación corneal | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10011044_Cicatriz corneal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10012689_Retinopatía diabética | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10013395_Desorientación | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10013700_10013700 Hipersensibilidad a fármaco | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10014011_Infección de oído | 0(0.0%) | 3(3.4%) | 3(2.5%) | 0.564 |
| 10015923_Extirpación del ojo | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10015958_Dolor ocular | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10016173_Caída | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10017577_Alteración de la marcha | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10017693_Gamma glutamiltransferasa elevada | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10020565_Hiperemia | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10020751_Hipersensibilidad | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10020772_Hipertensión | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10020869_Hipertrigliceridemia | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10020923_Hifema | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10021086_Hipopion | 1(3.1%) | 2(2.3%) | 3(2.5%) | 1 |
| 10022806_Presión intraocular aumentada | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10023332_Queratitis | 1(3.1%) | 2(2.3%) | 3(2.5%) | 1 |
| 10023365_Queratopatía | 2(6.2%) | 1(1.1%) | 3(2.5%) | 0.173 |
| 10024453_Esguince de ligamento | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10025415_Edema macular | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10028331_Rotura muscular | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10028810_Nasofaringitis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10030043_Hipertensión ocular | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10030910_Atrofia óptica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10037508_Queratitis puntiforme | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10038435_Fracaso renal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10040752_Taquicardia sinusal | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10042530_Lesión traumática superficial del ojo | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10042736_Simbléfaron | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 30/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



| | Control (N=32) | Experimental (N=88) | Total (N=120) | P |
|---|-------------------|------------------------|------------------|--------------|
| 10044043_Lesión traumática de diente | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10046306_Infección del tracto respiratorio superior | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10046543_Incontinencia urinaria | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10047513_Visión borrosa | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10049947_Fractura de la vértebra lumbar | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10050156_Cirugía del glaucoma 10050156 | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10051625_Hiperemia conjuntival | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10052122_Dellen corneal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10052143_Molestia ocular | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10052428_Herida | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10052557_Otitis externa fúngica | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10054760_Adelgazamiento de la córnea | 3(9.4%) | 1(1.1%) | 4(3.3%) | 0.058 |
| 10055665_Neovascularización corneal | 2(6.2%) | 0(0.0%) | 2(1.7%) | 0.069 |
| 10057380_Queratitis alérgica | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10057446_Lesión traumática en el oído | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10058108_Dislipidemia | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10061161_Fractura de pelvis | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10061453_Alteración corneal | 2(6.2%) | 1(1.1%) | 3(2.5%) | 0.173 |
| 10062004_Herpes oftálmico | 1(3.1%) | 3(3.4%) | 4(3.3%) | 1 |
| 10063797_Cirugía de cataratas | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10064132_Conjuntivocalasia | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10064996_Queratitis ulcerosa | 2(6.2%) | 3(3.4%) | 5(4.2%) | 0.608 |
| 10066968_Leucoma corneal | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10069732_Queratopatía neurotrófica | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10071164_Engrosamiento corneal | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10071238_Consumo episódico excesivo de alcohol | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10076717_Lesión traumática con globo ocular abierto | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| SOC | | | | 0.654 |
| 10007541_Trastornos cardíacos | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| 10015919_Trastornos oculares | 21(65.6%) | 47(53.4%) | 68(56.7%) | 0.299 |
| 10018065_Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10021428_Trastornos del sistema inmunológico | 1(3.1%) | 1(1.1%) | 2(1.7%) | 0.464 |
| 10021881_Infecciones e infestaciones | 5(15.6%) | 15(17.0%) | 20(16.7%) | 1 |

Sinopsis Informe clínico CAH/UIC/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 31/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



| | Control (N=32) | Experimental (N=88) | Total (N=120) | P |
|---|-------------------|------------------------|------------------|-------------------|
| 10022117_Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | 1(3.1%) | 10(11.4%) | 11(9.2%) | 0.284 |
| 10022891_Exploraciones complementarias | 1(3.1%) | 2(2.3%) | 3(2.5%) | 1 |
| 10027433_Trastornos del metabolismo y de la nutrición | 1(3.1%) | 1(1.1%) | 2(1.7%) | 0.464 |
| 10037175_Trastornos psiquiátricos | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10038359_Trastornos renales y urinarios | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 1 |
| 10038738_Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| 10042613_Procedimientos médicos y quirúrgicos | 1(3.1%) | 2(2.3%) | 3(2.5%) | 1 |
| 10047065_Trastornos vasculares | 0(0.0%) | 3(3.4%) | 3(2.5%) | 0.564 |
| Grado | | | | < 0.001 |
| Grado I | 2(6.2%) | 38(43.2%) | 40(33.3%) | < 0.001 |
| Grado II | 6(18.8%) | 18(20.5%) | 24(20.0%) | 1 |
| Grado III | 20(62.5%) | 20(22.7%) | 40(33.3%) | < 0.001 |
| Grado IV | 4(12.5%) | 7(8.0%) | 11(9.2%) | 0.481 |
| ND | 0(0.0%) | 5(5.7%) | 5(4.2%) | 0.323 |
| Relación | | | | 0.191 |
| No relacionado | 31(96.9%) | 74(84.1%) | 105(87.5%) | 0.068 |
| Improbable | 0(0.0%) | 5(5.7%) | 5(4.2%) | 0.323 |
| Posible | 0(0.0%) | 2(2.3%) | 2(1.7%) | 0.392 |
| Probable | 0(0.0%) | 6(6.8%) | 6(5.0%) | 0.191 |
| Definitivamente relacionado | 1(3.1%) | 0(0.0%) | 1(0.8%) | 0.267 |
| ND | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| Duración | | | | 0.724 |
| N | 18 | 56 | 74 | |
| Median | 16.5 | 14 | 15 | |
| Q1, Q3 | 8.00,23.50 | 5.00,40.00 | 5.25,34.00 | |
| Resolución | | | | 0.233 |
| Sin secuelas | 16(50.0%) | 55(62.5%) | 71(59.2%) | 0.294 |
| Con secuelas | 6(18.8%) | 12(13.6%) | 18(15.0%) | 0.565 |
| Continúa en la visita final | 10(31.2%) | 15(17.0%) | 25(20.8%) | 0.126 |
| Pérdida de seguimiento | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | NaN |
| ND | 0(0.0%) | 5(5.7%) | 5(4.2%) | 0.323 |
| Acción | | | | 0.307 |

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 32/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



| | Control (N=32) | Experimental (N=88) | Total (N=120) | p |
|--|-------------------|------------------------|------------------|-------|
| Administración de tratamiento no farmacológico | 6(18.8%) | 9(10.2%) | 15(12.5%) | 0.223 |
| Administración medicación concomitante | 13(40.6%) | 48(54.5%) | 61(50.8%) | 0.217 |
| Hospitalización/prolongación de la hospitalización | 0(0.0%) | 1(1.1%) | 1(0.8%) | 1 |
| Ninguna | 13(40.6%) | 26(29.5%) | 39(32.5%) | 0.276 |
| Retirada del estudio | 0(0.0%) | 4(4.5%) | 4(3.3%) | 0.573 |

2. Acontecimientos adversos graves.

Del total de AAs registrados, 1/32 (3.1%) en el brazo control y 7/88 (8.0%) en el brazo experimental fueron considerados AAGs (Fisher p=0.68).

3. Reacciones adversas (RA).

Solo un AA en el grupo control y 8 en el experimental se consideraron reacciones adversas (AAs posible, probable o definitivamente asociados al procedimiento), no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Fisher p=0.441).

3.1 Reacciones adversas Graves e Inesperadas (RAGI).

Ninguna de estas reacciones adversas fue considerada grave o inesperada.

4. Muertes, otros Acontecimientos Adversos Graves y otros Acontecimientos Adversos significativos.

No se registraron muertes a lo largo del periodo de seguimiento inicial del estudio (24 meses). Un paciente (E12-E-02) falleció por una disección aórtica a lo largo del periodo adicional de seguridad de 5 años, sin que existiera una relación causal con el medicamento en investigación, ni con el procedimiento.

No se registraron otros AAs significativos.

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 33/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM325J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



F. INFORMACIÓN ADICIONAL.

1. Modificaciones globales sustanciales

A partir de la versión inicial del protocolo de estudio de 3 de mayo de 2011, se realizaron 11 enmiendas al protocolo, 7 de ellas consideradas sustanciales, y encaminadas en su mayoría a la ampliación del periodo de reclutamiento. Ninguna de ella fue generada por motivos de seguridad.

2. Interrupciones globales y reanudaciones

El ensayo tenía previsto incluir un total de 20 pacientes; Sin embargo, debido a la baja tasa de reclutamiento el promotor decidió interrumpir prematuramente el reclutamiento el día 29 de febrero de 2020 con una cohorte de 17 pacientes incluidos.

3. Limitaciones.

La principal limitación del ensayo ha sido no llegar a la “n” prevista por baja tasa de reclutamiento, 17 de los 20 previstos inicialmente, debido fundamentalmente a los estrictos criterios de inclusión, y a pesar del elevado número de hospitales participantes. Esta circunstancia ha podido limitar el poder estadístico de los análisis realizados. No obstante, teniendo en cuenta que se trata de un ensayo clínico fase I/II, en el que el objetivo principal era confirmar la factibilidad del procedimiento, la seguridad, y los indicios de eficacia, el no haber alcanzado la “n” prevista inicialmente, no creemos que haya modificado en gran medida los resultados, puesto que no se realizó un cálculo de tamaño muestral inicialmente. Por otra parte, los estrictos criterios, y una situación oftalmológica muy deteriorada de pacientes incluidos, sobre todo por motivos éticos, ha dificultado en algunos casos la evaluación de los indicios de eficacia, al tratarse de ojos prácticamente ciegos, por otras causas.

4. Conclusiones.

Los resultados obtenidos permiten alcanzar en gran medida el objetivo principal del ensayo, de factibilidad, seguridad, e indicios de eficacia: la utilización del trasplante de córnea artificial humana nanoestructurada como tratamiento alternativo al trasplante de membrana amniótica, ha demostrado ser **factible**, realizándose satisfactoriamente el procedimiento en todos los pacientes asignados al grupo experimental.

La terapia ha demostrado asimismo ser **segura**, ya que no se han registrado reacciones adversas graves, observándose una proporción semejante de reacciones y acontecimientos adversos (graves y no graves) en ambos brazos de tratamiento con la excepción de la queratopatía bullosa en el brazo experimental.

Sinopsis Informe clínico CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 34/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



No ha sido en cambio posible demostrar la **eficacia** de esta terapia, probablemente debido a una falta de poder estadístico para los tamaños de efecto observados a lo largo del estudio. Los implantes se reabsorbieron con mayor rapidez en el grupo experimental, pero no se observaron diferencias con el grupo control en cuanto al tiempo que este mantiene su integridad o se desprende. No se observaron diferencias en las complicaciones corneales, conjuntivales y palpebrales evaluadas mediante la clasificación de Sotozono, con la excepción de estas últimas en la visita 6. La evaluación de la queratoconjuntivitis mediante los valores de SICCA se mantuvo por debajo en el grupo experimental y esta diferencia se incrementó con el tiempo, aunque de nuevo no se alcanzó significación estadística; la puntuación total en la escala SICCA (PTF+PTVL), sí resultó significativamente más baja en la rama experimental a partir de la semana 30. Tampoco se observó una mejora significativa en la agudeza visual de los pacientes del grupo experimental, aunque en todos ellos se mantuvo o mejoró. El estudio de la función lacrimal o de la sensibilidad corneal tampoco demostraron diferencias significativas entre grupos. Finalmente, no se encontraron diferencias en la distribución de categorías EQ5 para ninguno de los cinco subapartados (Movilidad, Cuidado personal, Actividades cotidianas, Dolor y Depresión), con la excepción de Dolor en la visita V2.

Los objetivos secundarios establecidos en el ensayo han podido ser alcanzados: se ha demostrado la capacidad de generar córneas artificiales humanas nanoestructuradas lamelares de origen alogénico de donante cadáver a partir de limbo esclero-corneal y biomateriales de fibrina y agarosa en condiciones GMP para su empleo en humanos; han podido ser implantadas sin problemas en el procedimiento, incluyendo la liberación del medicamento, el transporte y la aplicación, y se ha demostrado su seguridad descartando las reacciones adversas graves e inesperadas.

Se pone de manifiesto la necesidad de diseñar un nuevo ensayo clínico fase II para demostrar la eficacia, en una mayor población de pacientes, con una situación ocular basal menos deteriorada.

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, 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.

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 35/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S3J9VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |



Revisado por la Coordinadora del ensayo clínico:

Carmen González Gallardo.

Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

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 CAH/Ulc/2010
v1 de 21 de diciembre de 2022
Avanzadas*

Red Andaluza de Diseño y Traslación de Terapias

| | | | |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|
| FIRMADO POR | GONZALO BALBONTIN CASILLAS | 10/01/2023 09:36:21 | PÁGINA 36/36 |
| | ROSARIO CARMEN MATA ALCÁZAR CABALLERO | 04/01/2023 23:21:10 | |
| VERIFICACIÓN | UUM32S39VTNVCFPLPVYF37LV7Q9FZ6S | https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/ | |