

## INFORME RESUMEN DEL ESTUDIO CLÍNICO

### TÍTULO

Ensayo Clínico fase III del extracto de membrana amniótica como tratamiento sintomático del ojo seco severo en comparación con el tratamiento mediante colirio de suero autólogo

Promotor: Clínica Universidad de Navarra

Número EUDRACT: 2011-006287-50

Código del protocolo: EMAOS

Fecha de finalización del ensayo clínico: 11/02/2019

Versión protocolo: 5 de 20 de septiembre de 2016

**AUTOR DEL RESUMEN DEL INFORME CLÍNICO: JAVIER MORENO MONTAÑES**

DEPARTAMENTO OFTALMOLOGIA  
CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (CUN)  
Universidad de Navarra. 31008 Pamplona (España)

**CONFIDENCIAL**

## **A. INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO**

### **IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

**TÍTULO:** Ensayo Clínico fase III del extracto de membrana amniótica como tratamiento sintomático del ojo seco severo en comparación con el tratamiento mediante colirio de suero autólogo

**Código del promotor:** EMAOS

**Número EUDRACT:** 2011-006287-50

### **IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR**

**Clínica Universidad de Navarra.**

Avda. Pío XII, nº 36, 31008 Pamplona, Navarra, España

**Punto de contacto público:**

Jefe de Proyecto de la UCEC (ucicec@unav.es)

**Punto de contacto científico:**

Investigador Principal

Javier Moreno-Montaños

### **DATOS PEDIÁTRICOS REGLAMENTARIOS**

Indicar si el ensayo clínico forma parte de un plan de investigación pediátrica o no

**NO es un estudio pediátrico**

### **CENTROS DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO E INVESTIGADORES PRINCIPALES**

Clínica Universidad de Navarra. Departamento

Investigador Principal: Javier Moreno Montañaes

Otros centros: **No**

## FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

**Fecha de estudio:** Fecha de inicio del estudio: 04/12/2015

Fecha en la que el último paciente completó el estudio: 04/04/2018

Fechas de análisis de resultados: 02/04/2019

Análisis final: 26/05/2020

Indicar si quedan resultados por analizar y si en este resumen los datos presentados son provisionales o finales.

Los datos presentados son finales.

En el caso de ensayos clínicos con productos comercializados usados en las condiciones de autorización, indicar si los resultados obtenidos presentan discrepancias con los datos de eficacia conocidos.

No aplica.

## INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

### Objetivos del ensayo,

El Objetivo principal ha sido determinar la eficacia del tratamiento sintomático del ojo seco severo mediante extracto de membrana amniótica administrado por vía tópica. Además como objetivos secundarios se encontraron:

- Determinar la tolerancia del producto.
- Valorar el cambio de osmolaridad lagrimal.
- Valorar la respuesta inhibidora de la inflamación en la superficie ocular.
- Comparar los resultados con el colirio de suero autólogo.

### Su diseño,

Estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado con evaluador ciego en pacientes con ojo seco sintomático severo y muy severo según la clasificación de "Dry Eye WorkShop (2007)" son los grupos 3 y 4. Es un estudio comparativo entre el colirio de extracto de membrana amniótica y el colirio de suero autólogo, dado que este último es el tratamiento indicado actualmente en pacientes con ojo seco severo.

El estudio se ha realizado con **evaluador ciego**. El **paciente conocía el tratamiento**, ya que para poder obtener el suero autólogo había que extraer sangre al paciente. Además, **la persona que dispensó al paciente el colirio también conocía el tratamiento**. Dado que no había ningún ensayo clínico publicado en el que se evaluara la utilización del extracto de membrana amniótica en el tratamiento del ojo seco severo, se desconocía la magnitud del efecto y la posible variabilidad en las respuestas de los pacientes al tratamiento. Por tanto, el diseño inicial del estudio se planteó en 2 fases:

**-FASE PILOTO:** En esta fase piloto se planteó reclutar **20 pacientes** (10 por cada rama de tratamiento). Tras el estudio piloto se realizaría una evaluación preliminar del efecto y variabilidad de los resultados entre los pacientes incluidos, con el objetivo de determinar el tamaño muestral final del estudio.

**-FASE FINAL:** Se planteaba el reclutamiento de un mínimo de **30 pacientes** (15 por cada rama de tratamiento). Se determinaría el número concreto de pacientes a incluir una vez evaluada la magnitud del efecto y la variabilidad del fármaco tras el estudio piloto, con el

objetivo de tener un tamaño muestral suficiente como para llegar a una conclusión válida tanto en términos clínicos como estadísticos.

Se ha valorado de modo global:

- o Eficacia del tratamiento con el colirio de extracto de membrana amniótica en comparación con el grupo control (objetivado mediante las pruebas de Schirmer, hiperemia conjuntival, tiempo de ruptura lagrimal, tinción de la superficie ocular, osmolaridad lagrimal y análisis de citología de impresión).
- o Tolerancia del producto (objetivado mediante la escala de valoración subjetiva de la tolerancia del producto).
- o Propiedades antiinflamatorias (objetivado mediante el análisis de citología de impresión)
- o Mejoría clínica subjetiva de los pacientes (objetivado mediante el cuestionario de OSDI).

**Antecedentes científicos y la explicación de la justificación para el ensayo (justificación del placebo o del comparador elegido, cuando proceda);**

El síndrome de ojo seco es una enfermedad común que afecta en torno al 5-34% de la población según diversos estudios, con una gran variabilidad sintomática. Los casos más severos son incapacitantes y de difícil control. En los últimos 10 años se han conseguido grandes avances en cuanto al conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y sus posibles tratamientos. Actualmente se reconocen dos factores principales como diana del tratamiento de los casos de ojo seco severo: restaurar la osmolaridad de la película lagrimal y controlar el proceso inflamatorio en la superficie ocular. Los tratamientos establecidos consisten en hidratar la superficie ocular mediante compuestos lubricantes y fármacos antiinflamatorios y/o inmunomoduladores tanto por vía de administración tópica como sistémica. En los casos más graves se recurre a tratamientos quirúrgicos, principalmente para tratar complicaciones del ojo seco severo como defectos epiteliales persistentes, úlceras corneales profundas o cicatrices residuales.

El uso de la membrana amniótica está ampliamente extendido en cirugía de la superficie ocular debido a sus conocidas propiedades cicatrizantes y antiinflamatorias. El uso de un extracto de membrana amniótica facilitaría su utilización al evitar el procedimiento quirúrgico y mejoraría la disponibilidad del producto al estar previamente procesado. Los pacientes con ojo seco severo en tratamiento con productos hemoderivados como el suero autólogo, y los pacientes que necesitan un tratamiento quirúrgico para restaurar la superficie ocular con membrana amniótica, podrían beneficiarse con un producto de aplicación tópica en colirio.

El fundamento está en mantener las propiedades de la membrana amniótica ya descritas, pero facilitando su uso (utilizar un vehículo de aplicación en lugar de manipular un tejido). Actualmente, varios grupos han demostrado la utilidad del extracto de membrana amniótica en el tratamiento de pacientes con úlceras corneales, causticaciones o herpes corneal. Asimismo, diversos estudios in vitro han confirmado las propiedades regenerativas y antiinflamatorias del extracto de membrana amniótica. Hasta el momento, no hay publicadas reacciones adversas tras el uso del extracto de membrana amniótica en pacientes. De acuerdo con los trabajos publicados, y corroborado con los estudios in vitro e in vivo (modelo animal) realizados por nuestro

grupo, la dosis de administración del colirio de extracto de membrana amniótica en este estudio se ha establecido en 1 gota 4 veces al día en ambos ojos a una concentración de 50 microgramos/mililitro. El período de tratamiento fue de 12 semanas, lo que se considera un tiempo más que suficiente para valorar la eficacia y tolerancia del tratamiento en pacientes con síndrome de ojo seco severo o muy severo. El tratamiento mediante el colirio de extracto de membrana amniótica en pacientes con ojo seco de grado severo o muy severo, se propuso como alternativa al suero autólogo por sus propiedades clínicas, por su facilidad de obtención y por la comodidad que supone para el paciente su utilización.

**Las medidas de protección de los sujetos de ensayo adoptadas (tutela del CEIm, protección de datos, prevención de posibles efectos adversos esperados, existencia de un comité independiente de monitorización de datos de seguridad),**

El estudio se desarrolló de acuerdo con la Conferencia Internacional sobre la Armonización (ICH) en relación con la buena práctica clínica y los requisitos reglamentarios correspondientes. El investigador conocía y manejo de forma correcta el fármaco del estudio según se describe en el expediente del protocolo. El estudio se desarrolló de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki en su última revisión y con la legislación vigente. El CEIC examinó toda la documentación correspondiente al estudio con el objetivo de proteger los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes. El investigador hizo entrega al CEIC del protocolo, el consentimiento informado, la información por escrito facilitada a los pacientes, las actualizaciones relacionadas con la seguridad, los informes de progreso anuales y cualquier modificación de estos documentos. El CEIC tras el análisis dio su conformidad a la realización del estudio.

**La adecuación de la terapia de base**

La dosis de administración del colirio de extracto de membrana amniótica en este estudio se ha establecido **en 1 gota 4 veces al día en ambos ojos a una concentración de 50 microgramos/mililitro**. El período de tratamiento fue **de 12 semanas**, lo que se considera un tiempo más que suficiente para valorar la eficacia y tolerancia del tratamiento en pacientes con síndrome de ojo seco severo o muy severo. El tratamiento mediante el colirio de extracto de membrana amniótica en pacientes con ojo seco de grado severo o muy severo, se propone como alternativa al suero autólogo, tratamiento actual, por sus propiedades clínicas, por su facilidad de obtención y por la comodidad que supone para el paciente su utilización.

**Información sobre seguimiento a largo plazo**

Los documentos clínicos esenciales se conservarán para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recopilados. Los archivos principales existentes desde el comienzo del estudio, han sido conservados durante el transcurso de dicho estudio y se conservaran de acuerdo con las normativas que correspondan.

Las autoridades reguladoras, el CEIC y el propio promotor o un representante designado pueden solicitar el acceso a todos los documentos originales, cuadernos de recogida de datos del paciente y el resto de la documentación del estudio para llevar a cabo una auditoria o inspección en el centro.

El investigador garantizará el acceso directo a estos documentos y colaborará en todo momento en la realización de estas actividades. El investigador conservará todos los registros del estudio de acuerdo con las buenas prácticas clínica de la Conferencia

Internacional sobre la Armonización (ICH) y los requisitos reglamentarios correspondientes.

### **Los métodos estadísticos aplicados**

Se ha realizado un estudio estadístico detallado de las principales variables que caracterizan a los grupos de tratamiento en sus condiciones basales. Las variables de naturaleza cuantitativa se han expresado mediante medidas de resumen de tendencia central (medias y en mayor medida medianas) y se ha determinado también el grado de dispersión (desviación estándar, rangos). Las variables categóricas se han expresado mediante porcentajes. Debido a que finalmente se han incluido en este ensayo pocos pacientes, la mayor parte de las variables recogidas en el ensayo no presentan una distribución normal ( $p < 0,05$  en prueba Shapiro-Wilk). Por ello se han llevado a cabo pruebas no paramétricas para identificar diferencias significativas entre las dos ramas del ensayo para las distintas variables. También se han realizado correlaciones entre variables determinando la constante de Pearson o Spearman dependiendo de la normalidad de los datos de las variables.

### **POBLACIÓN DEL ENSAYO**

Información sobre el número de sujetos incluidos en el ensayo clínico, diferenciando, cuando proceda en

- número en el Estado miembro implicado 1
- número en la Unión Europea 1
- número en terceros países, 0

Se solicita expresamente el desglose por grupo de edad y por género, que puede hacerse de forma global, sin diferenciar por país ni por centro.

**Se reclutaron 12 pacientes, de los cuales 6 fueron asignados a la rama control (suero autólogo) y 6, a la rama tratamiento experimental (extracto membrana amniótica). 2 de los pacientes abandonaron (1 por motivos personal y 1 por molestias no relacionadas con el fármaco). Un tercer paciente fue fallo de screening. Por tanto, los análisis se han realizado sobre un total de 9 pacientes.**

## B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

Incluir información sobre el número de sujetos examinados, seleccionados y retirados; construir un esquema de seleccionados, fallos de selección, incluidos/aleatorizados en cada cohorte, retirados y los que finalizan el estudio y son evaluables.

### -Fase de reclutamiento:

El periodo de reclutamiento de los pacientes tuvo lugar entre 04/12/2015 y 20/12/2018. Durante este tiempo se reclutaron 12 pacientes, de los cuales 6 fueron asignados a la rama control (suero autólogo) y 6, a la rama tratamiento experimental (extracto membrana amniótica). Dos de los pacientes abandonaron (1 por motivos personal y 1 por molestias no relacionadas con el fármaco). Un tercer paciente fue fallo de screening por presencia de anticuerpos frente al VHC. Por tanto, los análisis se han realizado sobre un total de 9 pacientes (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los sujetos del estudio

Código paciente	Fecha de visita	Fecha de firma CI	Edad	Sexo
EMAOS01	18/03/2016	18/03/2016	40	Mujer
EMAOS02	30/03/2016	30/03/2016	43	Mujer
EMAOS03	16/06/2016	16/06/2016	56	Mujer
EMAOS04	13/09/2016	13/09/2016	57	Mujer
EMAOS05	09/11/2016	09/11/2016	73	Mujer
EMAOS06	10/11/2016	10/11/2016	59	Mujer
EMAOS07	22/11/2016	22/11/2016	37	Mujer
EMAOS08	20/12/2016	20/12/2016	56	Mujer
EMAOS09	09/03/2017	09/03/2017	41	Mujer
EMAOS10	24/03/2017	24/03/2017	56	Mujer
EMAOS11	01/12/2017	01/12/2017	64	Hombre
EMAOS12	11/12/2017	11/12/2017	60	Mujer

### -Fase de inclusión

Todos los pacientes incluidos cumplieron todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Capacidad para otorgar consentimiento informado y expresar su deseo de cumplir todos los requisitos del protocolo durante el periodo de estudio.
2. El/la paciente debe, en opinión del investigador, es capaz de cumplir con todos los requerimientos del ensayo clínico.
3. El paciente debe tener entre 18 y 80 años de edad.



4. Diagnóstico clínico de ojo seco severo o muy severo de la clasificación de DEWS.

Los pacientes que presentaran alguno de los siguientes criterios de exclusión no se incluyeron en el ensayo clínico:

1. Infecciones o enfermedades graves o insuficiencia hepática, renal o medular que desaconsejen la participación del paciente en el estudio, según el criterio del investigador.
2. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
3. Serología positiva para VIH, Hepatitis B, C y sífilis.
4. Tratamiento de otros medicamentos por vía tópica que utilicen conservantes: glaucoma, blefaritis, etc.
5. Cirugías oculares previas que afecten la superficie ocular (cirugía refractiva, cirugía palpebral, cirugía corneal).
6. Uso de medicación sistémica que puede producir alteraciones en la lágrima.
7. Utilización de lentes de contacto.
8. Patología palpebral asociada (lagofthalmos, exoftalmos, ectropión, etc.)
9. Pacientes con trabajo diario al aire libre o que utilicen productos irritantes oculares (agrícola, ganadería, construcción, forestación, etc.).
10. Pacientes fumadores.

Tras la aleatorización, en el grupo control se realizaron extracción de sangre para la elaboración del colirio de suero autólogo. Las mujeres se consideraron no fértiles si presentan amenorrea natural durante 12 meses (espontánea) con un perfil clínico apropiado (por ejemplo, edad apropiada, historial de síntomas vasomotores) o han sido sometidas a ooforectomía bilateral quirúrgica (con o sin histerectomía) o a ligadura de trompas por lo menos seis semanas antes.

Tanto las mujeres consideradas fértiles como los varones deberán comprometerse a mantener abstinencia de relaciones sexuales mientras dure el estudio (durante el tratamiento y hasta un mes después). El investigador comentó con los pacientes las dudas que surjan al respecto.

-Fase de tratamiento y seguimiento:

El tratamiento tuvo lugar durante 12 semanas desde la fecha de inicio. Conforme se fueron reclutando los pacientes, se aleatorizaron en dos grupos:

- Grupo suero autólogo: 1 gota 4 veces al día durante 12 semanas.
- Grupo colirio extracto de membrana amniótica: 1 gota 4 veces al día durante 12 semanas.

Debido a que no había consenso en la literatura sobre la frecuencia de dosis de suero autólogo en el ojo seco, sugerimos estas dosis.



**Indicar el número de pacientes que han recibido tratamiento en cada grupo de estudio y los que lo han completado o se han retirado. Puede hacerse en forma de tabla.**

Se reclutaron 12 pacientes, de los cuales 6 fueron asignados a la rama control (suero autólogo) y 6, a la rama tratamiento experimental (extracto membrana amniótica). Dos de los pacientes abandonaron (1 por motivos personal y 1 por molestias no relacionadas con el fármaco). Un tercer paciente fue fallo de screening por presencia de anticuerpos frente al VHC. (Tabla 1)

### **C. CARACTERÍSTICAS BASALES**

**Describir las características de la población incluida, obligatorio en cuanto a edad y sexo.**

Se trata de hombres y mujeres todos ellos mayores de 18 años.

Tabla 2. Edad, Sexo y tratamiento.

Código paciente	Edad	Sexo	Aletatorización tratamiento
EMAOS01	40	Mujer	Colirio de extracto de membrane amniotica
EMAOS02	43	Mujer	Colirio de suero autologo
EMAOS03	56	Mujer	Colirio de extracto de membrane amniotica
EMAOS04	57	Mujer	Colirio de suero autologo
EMAOS05	73	Mujer	Colirio de suero autologo
EMAOS06	59	Mujer	Colirio de extracto de membrane amniotica
EMAOS07	37	Mujer	Colirio de extracto de membrane amniotica
EMAOS08	56	Mujer	Colirio de suero autologo
EMAOS09	41	Mujer	Colirio de extracto de membrane amniotica
EMAOS10	56	Mujer	Colirio de suero autologo
EMAOS11	64	Hombre	Colirio de extracto de membrane amniotica
EMAOS12	60	Mujer	Colirio de suero autologo

### **D. CRITERIOS DE VALORACIÓN**

**Debe incluir información de todas las variables de medida contempladas en el protocolo, si alguna no se ha evaluado, deberá explicarse.**

**De cada variable deberá incluirse información sobre:**

- **Definición de la variable (nombre, si es primaria o secundaria),**

#### **Variables primarias:**

1. Determinación del volumen mediante test Schirmer (tipo I). Se realizo la medida del

volmen lagrimal en cada una de las visitas del ensayo.

2. Determinación de estabilidad lagrimal mediante Tiempo de Rotura Lagrimal (TBUT) en cada visita.

3. Tinción corneal y conjuntival con fluoresceína y verde de lisamina para evaluar la presencia de erosiones en la superficie ocular.

4. Análisis mediante citología de impresión de la superficie ocular: se realizo en las visitas 1 y 4. Consiste en la obtención de las células del epitelio conjuntival mediante la colocación de una membrana sobre la superficie conjuntival. Ello nos permitio evaluar los marcadores MUC1 y HLA-DR mediante RT-PCR y el numero de células Goblet mediante tinción.

#### **Variables secundarias:**

1. Osmolaridad lagrimal. Mediante el sistema tear lab basado en la recogida de un pequeño volumen lagrimal que es recogido con un “lápiz de recogida”. La lagrima es recogida por una tarjeta asociada a un chip que permite la lectura de la salinidad de la lagrima. Esta medida se realizo en cada una de las visitas del ensayo.

2. Evaluación automatizada de la hiperemia conjuntival (Keratograph 5M). Se realizó en cada visita la medida del enrojecimiento ocular mediante Keratograph, topógrafo corneal con un queratómetro y una cámara de color optimizada para toma de imagen externa.

3. Valoración subjetiva de sintomatología de los pacientes mediante cuestionario de OSDI (OSDI Score). Se trata de un test de doce preguntas con respuestas que varían entre nunca, casi siempre, la mitad del tiempo, casi siempre y siempre. Se evaluo en cada visita

4. Valoración subjetiva de la tolerancia del producto escala visual analógica (EVA). Esta escala permite medir la intensidad del dolor mediante una escala visual de 1 a 10. Se realizo en las visitas 2,3 y 4.

Tabla 3. Resumen de variables y visitas.

Visita	V1	V2	V3	V4	V5
Semana (margen en días)	0	4 (+/- 2)	8 (+/- 2)	12 (+/- 2)	16 (+/- 2)
Consentimiento informado	X				
Criterios inclusión/exclusión	X				
Exploración física	X	X	X	X	X
Análítica <sup>a</sup> y Serologías <sup>b</sup>	X				X
Test embarazo	X	X	X	X	X
Hiperemia conjuntival	X	X	X	X	X
Test Schirmer y tinciones	X	X	X	X	X
Tiempo de ruptura lagrimal	X	X	X	X	X
Osmolaridad lagrimal	X	X	X	X	X
Citología de impresión	X			X	
Cuestionario OSDI	X	X	X	X	X
Valoración tolerancia		X	X	X	
Extracción sangre <sup>c</sup>	X				
Entrega medicación	X	X	X		

a: Hemograma, Glucosa, SGOT, SGPT, fosfatasa alcalina

b: Hepatitis B, hepatitis C, VIH y VDRL

c: Grupo control

**-Resultados del análisis estadístico (grupos de comparación, tipo de análisis, número de sujetos evaluados, resultados estadísticos).**

El análisis estadístico del ensayo se ha realizado sobre los datos de un total de 9 pacientes (4 asignados a la rama control y 5 asignados a la rama del tratamiento experimental). Debido a que la muestra es pequeña, los datos obtenidos de la mayor parte de las variables del estudio presentan dispersión, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela.

La mayor parte de los datos no recogidos corresponden a las variables “osmolaridad lagrimal” (ojo derecho e izquierdo) y a las variables de citología de impresión HLADR y MUC (ojo derecho e izquierdo).

Debido a que finalmente se han incluido en este ensayo pocos pacientes, la mayor parte de las variables recogidas en el ensayo no presentan una distribución normal ( $p < 0,05$  en prueba Shapiro-Wilk). Por ello se han llevado a cabo pruebas no paramétricas para identificar diferencias significativas entre las dos ramas del ensayo para las distintas variables.

Para cada una de las variables por visita se ha calculado también la media/mediana de

los resultados obtenidos en ojo derecho y en ojo izquierdo y los resultados aparecen indicados como “ambos ojos”.

Para comparar los resultados obtenidos en la rama control (suero autólogo) frente a la rama experimental (extracto de membrana amniótica) en la visita 4 y en la última visita en la que se obtuvieron datos de cada variable explorada, se ha realizado el test no paramétrico de suma de rangos de Wilcoxon (U de Mann-Whitney). En un primer lugar se muestran en el informe estadístico las comparaciones realizadas entre “ojo derecho” y “ojo izquierdo” para cada una de las variables del estudio y, posteriormente, las comparaciones realizadas entre rama control frente a rama experimental utilizando la variable resultante de hallar la media entre ambos ojos. Como puede comprobarse en estos apartados del informe del análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) al comparar “Tiempo de rotura lagrimal ojo izquierdo” (control vs tratamiento) en V5, así como en la variable “Expresión HLADR1” (control vs tratamiento) en V4 y V5. Sin embargo, tras unificar los resultados obtenidos en ojo derecho e izquierdo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos de tratamiento para ninguna de las variables del estudio.

Por último, en el informe del análisis estadístico se han resumido los datos de mejoría clínica subjetiva de los pacientes del ensayo en las visitas 2, 3 y 4. Tres pacientes del total de 5 pacientes (60%) que recibieron el tratamiento experimental mejoraron hasta la visita 3. En la última visita (V4), cuatro de los 5 pacientes que recibieron el suero de membrana amniótica (80%) percibieron mejoría clínica subjetiva. Con el suero autólogo, dos pacientes del total de 4 pacientes (50%) mejoraron hasta la última visita (V4). El sentido de estos cambios está a favor de la hipótesis de un posible efecto del suero de membrana amniótica, ya que la diferencia de proporciones en V4 indica que el tratamiento experimental produce un 30% más de mejoras.

**Tabla 4 .** Mejoría clínica subjetiva de los pacientes del ensayo en las visitas 2, 3 y 4.

Sujeto	Aleatorización	V2	V3	V4
EMAOS01	Membrana amniótica	No	No	No
EMAOS02	Suero autólogo	No	No	No
EMAOS03	Membrana amniótica	Sí	Sí	Sí
EMAOS05	Suero autólogo	Sí	Sí	Sí

EMAOS06	Membrana amniótica	Sí	Sí	Sí
EMAOS09	Membrana amniótica	Sí	No	Sí
EMAOS10	Suero autólogo	No	No	No
EMAOS11	Membrana amniótica	Sí	Sí	Sí
EMAOS12	Suero autólogo	Sí	Sí	Sí

## **E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

### **INFORMACIÓN GENERAL SOBRE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.**

**Se debe incluir información sobre**

- **la definición de AA,**

Acontecimiento adverso (AA) se define como cualquier incidencia perjudicial para la salud en un paciente o sujeto de un ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesaria mente una relación causal con dicho tratamiento. Un AA puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación, esté o no relacionado con el medicamento en investigación.

Acontecimiento adverso grave se define como cualquier acontecimiento adverso o reacción adversa (RA) que, a cualquier dosis Provoque la muerte del paciente o amenace la vida del paciente o requiera la hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente o provoque invalidez o incapacidad permanente o importante o de lugar a una anomalía o malformación congénita A efectos de notificación, se decidió tratar como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideren importantes desde el punto de vista médico aunque no cumplieran los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requirieran una intervención para evitar que se produjera alguna de las consecuencias anteriormente descritas. Así mismo, se notificarían como graves todas las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento. El concepto “amenaza para la vida del paciente” hace referencia a que en opinión del investigador, el paciente en el momento del AA o RA estuviera en un riesgo real de muerte; no se refiere a que el AA/RA hipotéticamente pudiera haber ocasionado la muerte en el caso de haber sido más intenso. No debe confundirse el concepto “grave (serious)”, descrito anteriormente, con “intenso (severe)” que se refiere a la intensidad del AA ó RA (leve/moderado/severo).

### Reacción adversa (RA)

Se considera reacción adversa cualquier reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

A diferencia de un AA, en el caso de una reacción adversa existe una sospecha de relación causal entre el medicamento en investigación y el acontecimiento adverso.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio deberá realizarse de acuerdo con las siguientes definiciones recogidas en la tabla 5.

Tabla 5. Tipos de relación causal de RA con el medicamento en investigación.

Relación	Definición
NO RELACIONADO	No hay evidencia de ninguna relación causal.
IMPROBABLE	Existe poca evidencia que sugiera una relación causal (p.ej. el acontecimiento no se presentó en un período de tiempo razonable después de la administración del medicamento/procedimiento del estudio). Hay otra explicación razonable para el acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).
POSIBLE	Existen evidencias que sugieren una posible relación causal (p.ej. porque el acontecimiento ocurrió en un tiempo razonable después de la administración del medicamento del estudio). Sin embargo, la influencia de otros factores puede haber contribuido al acontecimiento (p.ej. la condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes).
PROBABLE	Existen evidencias que sugieren una relación causal y la influencia de otros factores es poco probable.
SEGURO	Existen evidencias claras que sugieren una relación causal y se puede descartar una posible contribución de otros factores.

Debe considerarse reacción adversa cualquier acontecimiento adverso que se recoja como posiblemente, probablemente o definitivamente relacionado con el tratamiento del estudio.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio es responsabilidad del investigador principal del centro de investigación o de la persona designada por éste.

### Reacción Adversa Grave e Inesperada (RAGI)

Cualquier reacción adversa grave cuya naturaleza, intensidad o consecuencias no se corresponde con la información de referencia para el medicamento (ej.: el Manual del Investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado o la Ficha Técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado).

El carácter inesperado de una reacción adversa se basa en el hecho de no haber sido observado previamente y no se basará en lo que pudiera ser anticipado en función de las propiedades farmacológicas del medicamento.

- el tiempo de seguimiento de la seguridad en los pacientes (si ha sido durante la participación en el estudio o ha habido contactos posteriores, por ejemplo, por teléfono).

Se ha realizado una última visita de seguimiento cuatro semanas finalizado el tratamiento.

#### ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE.

NO ha habido AAG o muertes durante el ensayo.

#### ACONTECIMIENTO ADVERSO NO GRAVE.

Tabla 6. Relación de acontecimientos adversos no graves durante el estudio

ID	#Pacientes	Descripción del AA	Fecha y hora de inicio	Intensidad	Gravedad	Relacionado con el medicamento	Evolución	Acción tomada	Grado según OMS
1	3	Rosácea en cara	03/11/2016	Leve	Ninguno	No relacionado	Desconocida	Ninguna	Grado 0
2	3	Proctalga fugaz	09/01/2017	Leve	Ninguno	No relacionado	Desconocida	Ninguna	Grado 0
5	7	Cansancio	24/01/2017	Leve	Ninguno	No relacionado	Resuelto	Ninguna	Grado 0
6	7	Prurito intenso en abdomen, brazos y piernas	24/01/2017	Leve	Ninguno	No relacionado	Resuelto	Ninguna	Grado 0
7	7	Dolor en hombro izquierdo	24/01/2017	Leve	Ninguno	No relacionado	Resuelto	Ninguna	Grado 0
8	11	Edema de cuerdas vocales	03/01/2018	Leve	Ninguno	No relacionado	Desconocida	Ninguna	Grado 0
9	11	Cuerpo extraño en mano izquierda	21/03/2018	Leve	Ninguno	No relacionado	Desconocida	Ninguna	Grado 0



## INFORMACIÓN ADICIONAL

### **Modificaciones globales sustanciales.**

NO existen modificaciones globales sustanciales.

### **Interrupciones globales y reanudaciones.**

NO ha habido interrupciones y reanudaciones

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

La mayor limitación del estudio ha sido el numero de pacientes incluidos. Esto ha hecho que de la interpretación de los resultados no se puedan obtener conclusiones significativas.

Valorar las limitaciones del estudio, incluyendo la repercusión en este sentido que han podido tener las desviaciones del protocolo. Deben incluirse las desviaciones, sobre todo si no han sido comunicadas a las autoridades durante el desarrollo del estudio.

Es importante establecer si estas desviaciones limitan en alguna medida la interpretación de los resultados.

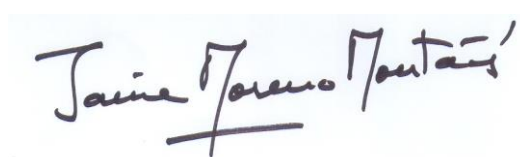
**Declaración del solicitante con respecto a la exactitud de la información presentada.**

Los abajo firmantes suscriben que el presente estudio se realizó de acuerdo con el protocolo aprobado y cumpliendo las normas de Buena Práctica Clínica.

El presente resumen del informe contiene toda la información relevante del estudio y refleja de forma completa y precisa los datos generados durante el mismo.

Investigador principal

Fecha



02/06/2020

Dr. Javier Moreno Montañés

Representante del promotor.

CUN

Dr. Enrique Aubá Guedea

Firma

Fecha