

INFORME RESUMEN DEL ESTUDIO CLÍNICO

TITULO

ESTUDIO PILOTO ALEATORIZADO PARA VALORAR LA EFICACIA CLÍNICA DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA CON CREMA DE METIL-AMINOLEVULINATO (METVIX®) (MAL-TFD) CON LUZ DE DÍA EN LA PREVENCIÓN DE QUERATOSIS ACTÍNICAS Y CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMA EN PACIENTES TRASPLANTADOS.

Promotor: Clínica Universidad de Navarra

Número EUDRACT: 2015-002663-42

Código del protocolo: TFDTRASP

Fecha de finalización del ensayo clínico: 25/10/2018

Versión 1 Fecha 27/04/2019

AUTOR DEL RESUMEN DEL INFORME CLÍNICO: ISABEL BERNAD ALONSO

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

CONFIDENCIAL



INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

TÍTULO: Estudio piloto aleatorizado para valorar la eficacia clínica de la terapia fotodinámica con crema de metil-aminolevulinato (metvix®) (TFD-MAL) con luz de día en la prevención de queratosis actínicas y cáncer cutáneo no melanoma en pacientes trasplantados

Código del promotor: CUN

Número EUDRACT: 2015-002663-42

Otros identificadores, si procede: **Código del protocolo:** TFDTRASP

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR

Clínica Universidad de Navarra.

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

Punto de contacto público: JP

Punto de contacto científico: IP

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Este ensayo clínico ha sido financiado por **laboratorios Galderma.**

DATOS PEDIÁTRICOS REGLAMENTARIOS

El ensayo clínico no forma parte de un plan de investigación pediátrica.

CENTROS DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO E INVESTIGADORES PRINCIPALES

Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Dermatología

Investigador Principal:

Dr. Pedro Redondo Bellón

Departamento de Dermatología

Clínica Universidad de Navarra

Avda. Pío XII 36

31008 Pamplona

Tlfno.: 948 255 400

FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Fecha de estudio: Fecha de inicio del estudio: abril 2016

Fecha en la que el último paciente completó el estudio: 25/10/2018

Fechas de análisis de resultados:

Análisis intermedio: febrero 2018

Análisis final: abril 2019

Los datos obtenidos no presentan discrepancias con los datos conocidos.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

Objetivos del ensayo

Objetivo principal:

1. Evaluar la diferencia en el número total de queratosis actínicas (QA) y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) comparando el lado tratado con 6 sesiones de Terapia fotodinámica (TFD) con luz de día con crema de metil aminolevulinato (MAL) respecto al lado tratado con crioterapia en pacientes trasplantados a los 21 meses del inicio del tratamiento.

Objetivos secundarios:

2. Comprobar si hay diferencias en el número de nuevos QA y CCNM entre los dos tratamientos a los 3-9-15 y 21 meses.
3. Comprobar si hay diferencias en el número de QA persistentes y CCNM entre los dos tratamientos a los 3-9-15 y 21 meses
4. Comprobar si hay diferencias en el tiempo de aparición de la primera QA y CCNM entre los dos tratamientos.
5. Establecer la seguridad del procedimiento.
6. Comprobar si hay diferencias en el resultado cosmético entre ambos tratamientos en los diferentes tiempos de medida.
7. Comprobar si hay diferencias en la preferencia del paciente entre ambos tratamientos en los diferentes tiempos de medida.
8. Comprobar si hay diferencias en la satisfacción del paciente entre ambos tratamientos en los diferentes tiempos de medida.
9. Comprobar si hay diferencias en la calidad de vida del paciente entre ambos tratamientos, antes de iniciar el estudio y al finalizar el estudio (última visita).

Diseño

El ensayo era un estudio unicéntrico, nacional, controlado intraindividualmente con otro tratamiento (crioterapia, que es un tratamiento convencional para las QA), aleatorizado con evaluador ciego.

En cada paciente se aleatorizó cada lado de la cara y/o cuero cabelludo a recibir TFD luz de día con MAL o crioterapia para disminuir el sesgo de que hubiera más daño actínico en un lado que en otro. El proceso de aleatorización fue diseñado y elaborado por el Servicio de apoyo a la investigación – UCEC (Área de Bioestadística) de la Clínica Universidad de Navarra.

En el lado tratado con TFD-MAL luz de día se aplicaron 2 sesiones separadas 15 días al inicio, a los 3 meses y a los 9 meses. En el otro lado se aplicaron 2 ciclos de congelación-descongelación de crioterapia con nitrógeno líquido en la misma sesión, al inicio; y, a los 3 meses y a los 9 meses si había QA. Se realizó seguimiento a los 15 y 21 meses. En estas visitas se trataron las QA de forma aislada con crioterapia en ambos lados. Los carcinomas detectados fueron extirpados quirúrgicamente.

Por las características de los tratamientos la evaluación no fue ciega ni para el paciente ni para el investigador que realizó el tratamiento. Las evaluaciones a los 3, 9, 15 y 21 meses se realizaron de forma ciega, mediante fotografías, a cargo de un investigador que no conocía la distribución de cada tratamiento.

Los pacientes trasplantados presentan una incidencia de cáncer cutáneo no melanoma muy superior a la población general. Múltiples estudios constatan una mayor aparición de carcinoma espinocelular (CE) y sus precursores, las queratosis actínicas, y en menor medida de carcinoma basocelular (CB); de manera que la proporción clásica en los individuos no inmunodeprimidos de 4 CB por cada CE se multiplica e invierte en los pacientes trasplantados.

Aunque existe una gran disparidad de procedimientos terapéuticos en el tratamiento de las queratosis actínicas, no hay estudios comparativos intraindividualmente que inclinen la balanza por alguno de ellos en lo que se refiere a la prevención en la aparición de nuevas lesiones.

El concepto de campo de cancerización fue acuñado por Slaughter en 1953¹ para mostrar que el cáncer no aparece como un fenómeno celular aislado, sino como una tendencia anaplásica que envuelve simultáneamente a muchas células alrededor. Es el modelo propuesto para explicar el desarrollo de múltiples tumores y tumores localmente recurrentes.

Mientras que las QA pueden tratarse con procedimientos clásicos como son la crioterapia, el láser, la electrocirugía y la dermoabrasión; la terapia del campo de



cancerización, es posible sólo mediante la TFD, el imiquimod, el ingenol mevutato, el diclofenaco tópico y el 5-fluorouracilo.

La TFD sin duda se ha desmarcado como uno de los tratamientos de elección en las QA de los pacientes trasplantados.² Queda por resolver si el tratamiento con la TFD es eficaz en el tratamiento del campo de cancerización de los pacientes trasplantados; en otras palabras, valorar si a largo plazo las áreas tratadas mediante TFD van a desarrollar menos QA o menos CE que las áreas adyacentes o simétricas control, tratadas con otros procedimientos clásicos.

La TFD es un tratamiento aprobado y eficaz en el terreno de la oncología cutánea para la QA, la enfermedad de Bowen (CE *in situ*) y el CB, tanto superficial como nodular, con resultados clínicos similares a la cirugía y mejores que la crioterapia y resultados cosméticos superiores a cualquier otra terapia. La terapia fotodinámica con crema de metil-aminolevulinato también es una estrategia útil para tratar lesiones epiteliales malignas y premalignas en los pacientes trasplantados. La eficacia de la TFD con MAL sobre el área displásica subclínica, representa una novedad terapéutica avalada en la literatura reciente.

El procedimiento consiste en la aplicación de un fotosensibilizante tópico que una vez en el tejido diana es irradiado con luz fotoactivante produciendo daño agudo en el tejido y apoptosis de las células diana. Hoy en día se utiliza el metil-aminolevulinato (Metvix®, Galderma, España), molécula que al ser más lipofílica, penetra mejor, es más específica y tiene un mayor rendimiento fotodinámico que su precursor el ácido 5-aminolevulínico (ALA).³

Varios estudios previos en la literatura muestran datos relevantes para el presente ensayo clínico, en el que se ha valorado la utilidad de esta técnica en la prevención de la aparición de lesiones nuevas.

El primero incluye a 27 pacientes trasplantados renales, en los que se estudiaron dos áreas simétricas que tenían entre 2 y 10 QA. Una de ellas se trató con 2 sesiones de TFD convencional utilizando crema de MAL y la otra se mantuvo como control sin tratamiento. El tiempo de aparición de la primera QA nueva fue significativamente más largo en la zona tratada con TFD que en la zona control.⁴ Otro estudio más reciente, realizado sobre 40 pacientes, compara la superficie de un brazo tratada con una sesión de TFD convencional frente al brazo contralateral usado como control sin tratamiento, con un seguimiento, cada 3 meses, de 2 años. El trabajo concluye que aunque parece que se reduce levemente la incidencia de QA nuevas, no ocurre lo mismo con la aparición de nuevos CE. Los mismos autores postulan algunas posibles explicaciones para estos resultados: no se realizó cureteado previo de la lesión (protocolo esencial en el procedimiento de la TFD), el fotosensibilizante utilizado fue ALA en lugar de MAL y la iluminación fue con luz violeta (400-500 nm) frente a la luz roja (570-750 nm).⁵



En un estudio con valoración intraindividual en 81 trasplantados Wennberg et al.⁶ investigaron si la aplicación de tratamientos repetidos en el campo de cancerización puede ayudar a mantener la respuesta inicial y prevenir la aparición de nuevas lesiones. Los pacientes fueron tratados con 5 sesiones de TFD con MAL y luz roja (las 2 primeras con un intervalo de 1 semana y posteriormente a los 3, 9 y 15 meses de seguimiento). El área control fue tratada con un tratamiento específico (83% de los casos con crioterapia). A los 3 meses, se observaba una reducción del 46% de QA estadísticamente significativa en el lado tratado con TFD-MAL respecto al lado control.

En una publicación reciente de Willey y col discuten el efecto beneficioso de la TFD con ALA y luz azul en la prevención del carcinoma escamoso en pacientes trasplantados. Doce pacientes con historia y alto riesgo de carcinomas escamosos fueron tratados con sesiones de TFD a intervalos de 4 a 8 semanas durante dos años. La aparición de lesiones nuevas a los 12 y 24 meses fue comparada con la aparición de tumores en el mismo paciente el año anterior al tratamiento. La reducción media de nuevas lesiones a los 12 y 24 meses fue respectivamente 79% y 95%.⁷

Una de las limitaciones actuales de la TFD es el dolor, sobre todo en campos de cancerización extensos, especialmente en el cuero cabelludo de varones alopecicos. Los ensayos clínicos recientemente realizados en pacientes inmunocompetentes, que comparan el procedimiento clásico de iluminación con luz roja respecto a la fotoactivación con luz del día, parecen confirmar una eficacia similar con una disminución significativa del dolor en el segundo caso⁸⁻¹². Este punto es clave para conseguir una plena adhesión del paciente al tratamiento, sobre todo cuando la frecuencia de aplicación deba ser elevada. Los resultados descritos pueden extrapolarse a los pacientes trasplantados, de manera que las sesiones periódicas de TFD con MAL y exposición protocolizada a luz del día podrían considerarse uno de los tratamientos de elección para los campos de cancerización.

En la literatura reciente hay un gran número de referencias sobre TFD en el tratamiento de lesiones actínicas en pacientes trasplantados, ninguno de los estudios compara el procedimiento de TFD-MAL con luz de día con otro tratamiento convencional en el mismo paciente. Si que hay un estudio, de Morton et al., que compara intraindividualmente el tratamiento con TFD-MAL convencional y crioterapia para tratar QA pero en pacientes inmunocompetentes¹³. Encuentran diferencias estadísticamente significativas en la tasa de curación en el lado tratado con TFD-MAL respecto al lado tratado con crioterapia en la semana 12 pero no en la semana 24.

En el presente ensayo clínico se ha comparado un tratamiento convencional, crioterapia, con el que se tratan solo las QA con un tratamiento más novedoso TFD-MAL con luz de día, que también trata el campo de cancerización. Tratando en un mismo paciente un lado de la cara/cuero cabelludo con TFD-MAL luz de día y el lado



contralateral con crioterapia, mediante tratamientos repetidos, se pretendía evaluar si la TFD-MAL luz día es eficaz en la prevención de aparición de nuevas QA y CCNM a corto y largo plazo.

Según ficha técnica, para el tratamiento de la queratosis actínica (QA) debe administrarse una sesión de TFD. Las lesiones tratadas deben evaluarse después de tres meses y si fuera necesario, el tratamiento debe repetirse con una segunda sesión de TFD. Se ha visto que los pacientes trasplantados, que están inmunodeprimidos, tiene menor tasa de curación a los 3 meses con una sola sesión de TFD que los pacientes inmunocompetentes. Otros estudios observan mayor aclaramiento de lesiones a los 3 meses si se realizan 2 sesiones de TFD seguidas con una diferencia de 1 o 2 semanas. Por tanto, se recomienda que en la práctica habitual se realice un tratamiento con 2 sesiones separadas 1 o 2 semanas en los pacientes trasplantados.¹⁴

Demostrar en un ensayo clínico en pacientes trasplantados de órgano sólido con daño fotoactínico la eficacia preventiva de un procedimiento respecto a otro procedimiento convencional permitiría reducir la incidencia de las lesiones que aumentan la morbilidad -e incluso mortalidad- de este grupo de población. En el momento actual no nos consta que otros investigadores hayan trabajando en un protocolo similar.

Justificación del grupo comparador

Este estudio tiene un diseño de comparación intraindividual, en el que se trató una hemicara con TFD-MAL con luz de día y el lado contralateral fue el control en cada paciente. El lado control se trató con crioterapia, que es la mejor opción de tratamiento por ahora, y es lo que se utiliza habitualmente para tratar queratosis actínicas en este tipo de pacientes. Este diseño, por tanto, no es un diseño cruzado dado que cada tratamiento fue aplicado en un área diferente en el mismo momento. Es un diseño utilizado habitualmente en dermatología para la comparación de tratamientos tópicos.

REFERENCIAS DE LA LITERATURA

1. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-968.
2. Dragieva G, Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Binswanger U, Kempf W. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 2004; 151: 196-200.
3. Pariser DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarratt MT, Lucky AW, Pariser RJ, Yamauchi PS. Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: results of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-232.
4. Wulf HC, Pavel S, Stender I, Bakker-Wensveen CA. Topical photodynamic therapy for prevention of new skin lesions in renal transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 25-28.
5. De Graaf YG, Kennedy C, Wolterbeek R, Collen AF, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Photodynamic therapy does not prevent cutaneous squamous-cell carcinoma in organ-transplant recipients: results of a randomized-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 569-574.
6. Wennberg A-M, Stenquist B, Stockfleth E et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for prevention of new skin lesions in transplant recipients: a randomized study. *Transplantation* 2008; 86: 423-429.

7. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg* 2010; 36: 652–658.
8. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*. 2008; 158(4): 740-746.
9. Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P, Wulf HC Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. *Br J Dermatol*. 2009; 160(6): 1308-1314.
10. Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, Mørk C, Sandberg C, Jemec GB, Mogensen M, Brocks KM, Philipsen PA, Heydenreich J, Haedersdal M, Wulf HC. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5): 1083-1090.
11. Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, Basset-Seguin N, Bissonnette R, Gerritsen MJ, Gilaberte Y, Calzavara-Pinton P, Morton CA, Sidoroff A, Braathen LR. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jun;26(6):673-9.
12. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, Bosc C, Kerob D, Kerrouche N, Wulf HC, Shumack S. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014; 171(5): 1164-1171.
13. Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, Walton S, Kerrouche N, Thomas G, Soto P; Action Investigators. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol*. 2006; 155(5): 1029-1036.
14. Basset-Seguin N1, Baumann Conzett K, Gerritsen MJ, Gonzalez H, Haedersdal M, Hofbauer GF, Aguado L, Kerob D, Lear JT, Piaserico S, Ulrich C. Photodynamic therapy for actinic keratosis in organ transplant patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jan;27(1):57-66.

El estudio se desarrolló de acuerdo con los principios éticos de la declaración de Helsinki. Se obtuvieron las aprobaciones del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra y de la Agencia Nacional de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los pacientes fueron informados de los detalles del estudio, se les entregó una hoja de información y firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión, quedándose con una copia.

Con el fin de respetar la privacidad de los pacientes, en todos los cuadernos de recogida de datos, registros de contabilidad del fármaco del estudio, informes y comunicaciones del estudio se identificó a los pacientes por un número de paciente asignado. El investigador facilitará a los inspectores y posibles auditores o colaboradores designados por el promotor y a las autoridades reguladoras el acceso a los registros médicos originales de los pacientes de modo que puedan verificar los datos reunidos en los cuadernos de recogida de datos y auditar el proceso de recopilación de datos.

Se ha mantenido la confidencialidad y no se ha hecho pública la identidad de los pacientes en la medida que lo permiten las leyes y normativas pertinentes (Ley 14/1999 y su reglamento posterior Real Decreto 1720/2007).

Se recogieron y monitorizaron todos los efectos adversos. Los efectos adversos graves se comunicaron en un tiempo breve a un comité independiente de monitorización de datos de seguridad.

Los efectos adversos esperables para cada uno de los tratamientos, TFD-MAL luz de



día o crioterapia, fueron autolimitados o se trataron con un corticoide tópico.

En este ensayo clínico se aplicaron dos tipos de terapia aceptadas en el tratamiento de las QA:

a) TFD con crema MAL (Metvix®) y luz de día en un lado de la cara y/o cuero cabelludo: 2 sesiones separadas 15 días en el momento basal, 2 sesiones separadas 15 días a los 3 meses y 2 sesiones separadas 15 días a los 9 meses. En total del periodo de tratamiento duró 9 meses + 15 días.

Se administró tópicamente un tubo y medio de 2 gramos de metil-aminolevulinato a concentración de 160 mg/g en cada sesión de tratamiento.

b) El tratamiento comparador en el otro lado se realizó con crioterapia que es un tratamiento convencional para tratamiento de QA. A diferencia de la TFD no trata el campo de cancerización, solo las QA individualmente.

Se aplicaron 2 ciclos consecutivos de crioterapia (2 ciclos de congelación con spray, con nitrógeno líquido) en cada una de las QA, en una única sesión. Este tratamiento se realizó al inicio siempre, a los 3 meses en caso de que hubiera QA y a los 9 meses en caso de que hubiera QA.

Seguimiento a largo plazo

Al finalizar el ensayo clínico se indicó a todos los pacientes continuar con revisiones dermatológicas periódicas. Todos los efectos adversos fueron monitorizados hasta su resolución o estabilización.

Métodos estadísticos aplicados

Se calculó un tamaño de muestra de 22 pacientes para la comparación del número de lesiones entre las áreas de intervención (crioterapia versus TFD luz de día) con una potencia del 80% para detectar un tamaño del efecto de aproximadamente 0,7, suponiendo un nivel de confianza del 95%, una desviación estándar de 3, y un porcentaje de pérdidas potenciales del 5%. La pérdida anticipada de 2 pacientes obligó a reclutar 2 pacientes adicionales para garantizar un poder estadístico adecuado. Se realizó un análisis intermedio de los resultados parciales hasta los 9 meses después de la visita de asignación aleatoria. Los datos cuantitativos se resumieron utilizando medias con desviaciones estándar (DE) y los datos categóricos se describieron con frecuencias y porcentajes. La prueba de Shapiro-Wilk se utilizó para verificar el supuesto de normalidad. El número de lesiones, la calidad de vida, el resultado estético, la satisfacción del paciente y la tolerancia al dolor se compararon mediante el test de la t de Student para datos pareados o el test de Wilcoxon de rangos signados para datos pareados. El punto de corte para establecer la significación estadística fue 0,05. Todos



los análisis se realizaron con el uso de Stata 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Versión 14. College Station, TX: StataCorp LP).

POBLACIÓN DEL ENSAYO

Se incluyeron un total de 24 pacientes. Tres pacientes se perdieron. Uno después de la primera intervención y 2 después de la visita a los 3 meses. Completaron todas las visitas de tratamiento y seguimiento 21 pacientes. Todos los pacientes eran varones y de raza caucásica. La edad media fue de 69,8 años (SD 9,2).

DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

Fase de reclutamiento

Los pacientes se reclutaron en las consultas de los Departamentos de Dermatología, Nefrología, Hepatología y Cardiología de la clínica Universidad de Navarra.

El reclutamiento comenzó en abril de 2016 y finalizó en febrero de 2017.

Se seleccionaron 25 pacientes, de los que fueron incluidos 24. Un paciente no se incluyó finalmente por no cumplir los criterios de inclusión.

Fase de inclusión

Los criterios de inclusión consistían en pacientes trasplantados de órgano sólido (riñón, hígado, corazón) con daño epitelial fotoactínico, mayores de 18 años, que hubiera pasado al menos un año desde el trasplante, tubieran al menos 5 queratosis actínicas en cada una de las zonas simétricas a tratar (hemicaras y hemiáreas del cuero cabelludo si procedía). Debía otorgar su consentimiento y en opinión del investigador ser capaz de cumplir todos los requerimientos del ensayo clínico. El paciente no debía haber aplicado ningún tratamiento para las queratosis actínicas en las 4 semanas previas al inicio del primer tratamiento del ensayo.

Los criterios de exclusión eran hipersensibilidad a las sustancias activas del medicamento o cualquiera de sus excipientes (incluido si se es alérgico al cacahuete o la soja), pacientes con antecedentes de porfiria, mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Aleatorización

Los lados de la cara y / o el cuero cabelludo se asignaron aleatoriamente a las intervenciones en función de una secuencia generada por ordenador. A cada paciente se le asignó un número de orden. Las intervenciones se numeraron consecutivamente para cada paciente y lado de la cara y / o cuero cabelludo según el programa de asignación al azar. El proceso de asignación al azar fue diseñado y ejecutado por un servicio de aleatorización externo centralizado formado por personal sin participación clínica en el ensayo.



Enmascaramiento

Los participantes fueron incluidos por los investigadores. Debido a las características de los tratamientos, no fue posible realizar enmascaramiento de los pacientes o dermatólogos que realizaban las intervenciones. Todas las evaluaciones fueron realizadas por un evaluador ciego.

Medicamentos de investigación

El medicamento en investigación es metil aminolevulinato, comercializado con el nombre de Metvix® 160 mg/g crema, tubo de 2 gramos.

La terapia fotodinámica (TFD) con luz de día se aplicó según las recomendaciones estandarizadas para este tratamiento.

Primero se aplicó un protector solar, Actinica (con solo filtros UV químicos). Después de 15 minutos, se eliminaron las escamas y las costras con papel de lija. Luego, se aplicaron 3 gramos de crema MAL 160 mg / g (Metvix®, Galderma, Francia) sobre la superficie de toda la hemícaras y / o cuero cabelludo formando una capa de aproximadamente 1 mm de espesor sin oclusión. Los pacientes esperaron 30 minutos en el interior y luego salieron para exponerse a la luz del día durante 2 horas. Después de 2 horas, los pacientes regresaron al hospital y se les retiró la crema de MAL. Se aplicó un protector solar y se instruyó al paciente para que lo aplicara durante las siguientes 24 horas cada 2 horas si estaba expuesto a la luz del día. Los días elegidos para TFD luz de día fueron soleados o podían estar nublados, pero sin lluvia ni nieve, y con al menos una temperatura de 10°C. Si la temperatura era inferior a 10°C, pero era un día muy soleado y no se podía elegir otro día, se podía realizar a través de una ventana en las horas centrales del día.

El otro lado se trató con crioterapia, doble ciclo de congelación-descongelación con nitrógeno líquido en cada QA. Cada ciclo de congelación duró 5-10 segundos. Se aplicó crioterapia cuando los pacientes regresaron al hospital, después de las dos horas de exposición a la luz del día.

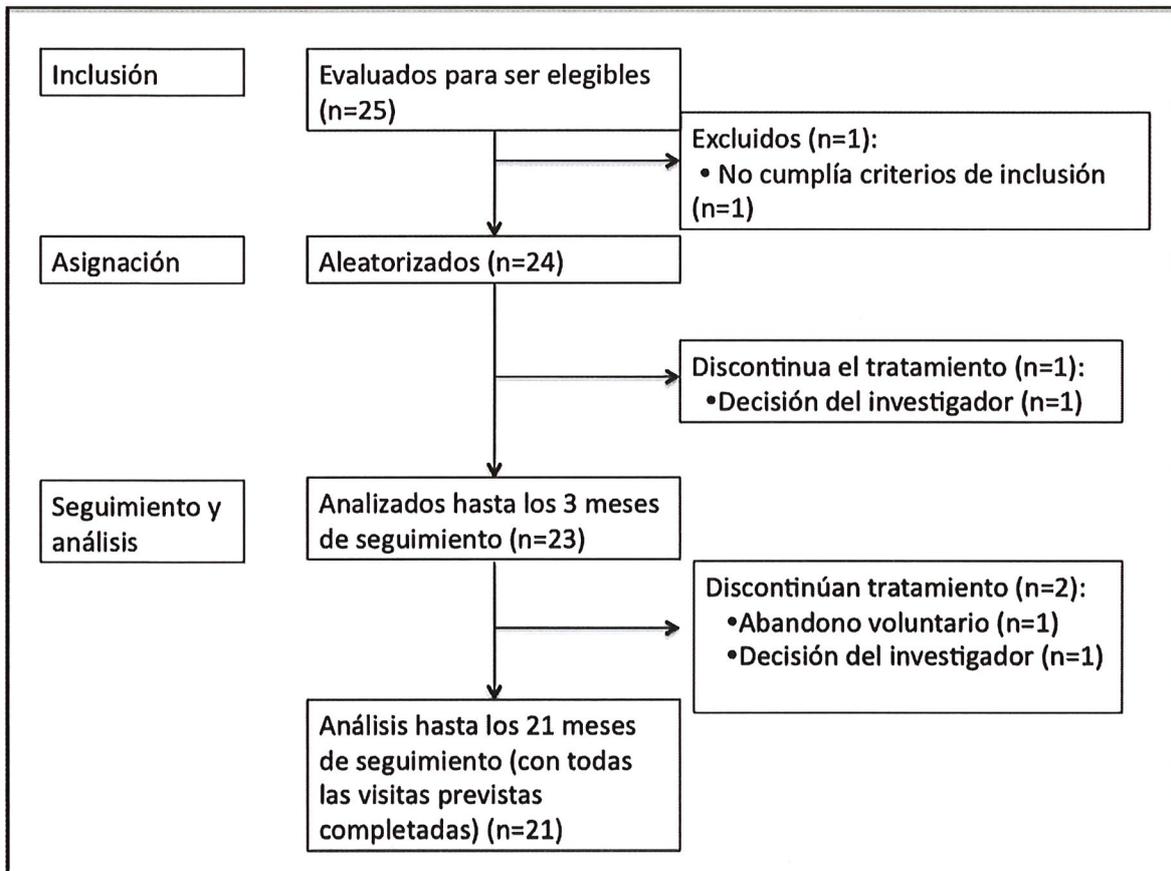
La pauta posológica fue la siguiente:

- a- TFD con crema MAL (Metvix®) y luz de día: 2 sesiones separadas 15 días en el momento basal, 2 sesiones separadas 15 días a los 3 meses y 2 sesiones separadas 15 días a los 9 meses.
- b- Crioterapia: 2 ciclos de congelación con spray en sesión única realizadas en el momento basal; y, a los 3 meses y a los 9 meses solo si presentaba QA.



Fase de tratamiento y seguimiento:

Cada paciente recibió los dos tratamientos de estudio en 2 áreas simétricas. Una hemicara y/o cuero cabelludo fue tratado con TFD luz de día y el lado contralateral con crioterapia.



CARACTERÍSTICAS BASALES

Características demográficas y clínicas baseless de los pacientes.

	Pacientes incluidos en el estudio	Pacientes que completaron todas las visitas
N	24	21
Edad, media (DE), años	69.8 (9.2)	68.6 (9.1)
Hombres, n (%)	24 (100)	21 (100)
Raza caucásica, n (%)	24 (100)	21 (100)
Tiempo desde el inicio de queratosis actínicas, años		
Media (DE)	9.9 (7.8)	10.1 (8)
Mediana (rango)	8 (0-25)	8 (0-25)
Exposición solar profesional, n (%)	13 (54.2)	10 (47.6)
Exposición solar vacacional, n (%)	21 (87.5)	19 (90.5)
Fototipo, n (%)		



II	2 (8.3)	2 (9.5)
III	19 (79.2)	16 (76.2)
IV	3 (12.5)	3 (14.3)
Tiempo desde el trasplante, media (DE), años	11.8 (8.5)	11.1 (8.8)
Tipo de trasplante, n (%)		
Corazón	1 (4.2)	1 (4.7)
Riñón	15 (62.5)	14 (66.7)
Hígado	8 (33.3)	6 (28.6)
Uso de fotoprotector, n (%)	19 (79.2)	16 (76.2)
Tratamiento previo, n (%)		
TFD	5 (20.8)	5 (23.8)
TFD luz de día	1 (4.2)	1 (4.7)
Crioterapia	20 (83.3)	19 (90.5)
Imiquimod	4 (16.7)	4 (19)
Fluorouracilo	5 (20.8)	4 (19)
Diclofenaco	3 (12.5)	2 (9.5)
Ingenol mebutato	6 (25)	5 (23.8)
Retinoides tópicos	1 (4.2)	1 (4.7)
Retinoides orales	0 (0)	0 (0)
Curetaje	4 (16.7)	4 (19)

El número total de QA fue similar en ambos lados al inicio del estudio, media (DE) 20.6 (9.5) para el lado tratado con TFD luz de día y 20 (9.8) para el lado tratado con crioterapia.

CRITERIOS DE VALORACIÓN

Análisis: Todas las variables han sido analizadas mediante el test de la T de Student para datos pareados o el test de Wilcoxon de rangos signados para datos pareados. El punto de corte para establecer la significación estadística fue 0,05. Todos los análisis se realizaron con el uso de Stata 14 (StataCorp. 2015. Stata Statistical Software: Versión 14. College Station, TX: StataCorp LP).

VARIABLE DE EFICACIA PRINCIPAL:

1. Diferencia en el número de total de lesiones (QA y CCNM) entre las dos zonas de tratamiento en la visita final, V21, observada en la exploración física realizada en esa

visita, en comparación con la exploración física pretratamiento.

Resultados: **Número total de lesiones a los 21 meses. QA nuevas y persistentes, y CCNM**

Meses después de la aleatorización	Número de sujetos evaluados, No.	Media total de lesiones (DE)		Valor P
		TFD luz de día-MAL	Crioterapia	
21	21	4.7 (4.3)	5.8 (5.0)	0.089

VARIABLES SECUNDARIAS:

2. Número de lesiones nuevas: QA y CCNM

3. Número de queratosis actínicas persistentes.

- Se han evaluado mediante la exploración física contabilizando el número de queratosis actínicas antes de aplicar el primer tratamiento y posteriormente, en las visitas V3, V9, V15 y V21 el número de QA (nuevas y persistentes) y CCNM en cada zona. Lo realizó el investigador ciego a los tratamientos.

Se define QA nueva: Queratosis actínica que no estaba en la visita previa y por tanto ha aparecido en el tiempo transcurrido desde la última visita.

Se define QA persistente: Queratosis actínica que estaba en la visita previa y persiste en la visita actual y por tanto no se resolvió en su totalidad con el tratamiento aplicado.

Todos los CCNM fueron contabilizados como nuevos, no se observó su evolución ni se trataron con TFD-MAL luz de día ni crioterapia, sino con cirugía como tratamiento definitivo.

Fotografías:

Todas las fotografías se realizaron con un ángulo similar. Se tomaron fotografías de la cara completa de frente y cuero cabelludo si procedía, de perfil de cada hemicara y hemicuero cabelludo si procedía y de detalle de las áreas de interés. Las fotografías se archivaron para que quedara constancia objetiva de las lesiones que presentó y del aspecto cosmético. Las evaluaciones de las imágenes las realizó un investigador ciego, sin conocer el tipo de tratamiento recibido en cada zona.

- Biopsia de lesiones:

Si se sospechaba que una lesión pudiera ser un CCNM se realizaba una biopsia para confirmar el diagnóstico y si se confirmaba el diagnóstico se trataba con el



tratamiento convencional, la extirpación quirúrgica.

Resultados: Lesiones nuevas (QA y CCNM) y QA persistentes

Meses después de la aleatorización	Número de sujetos evaluados, No.	Media total de lesiones (DE)		Valor P
		TFD luz de día-MAL	Crioterapia	
Lesiones nuevas (QA y CCNM)				
3	23	4.2 (3.4)	6.8 (4.8)	<0.001
9	21	3.0 (3.3)	4.3 (3.4)	0.037
15	21	3.0 (4.6)	4.8 (5.0)	0.021
21	21	3.7 (3.5)	5.0 (4.5)	0.057
Lesiones nuevas acumuladas (QA y CCNM)				
3	23	4.2 (3.4)	6.8 (4.8)	<0.001
9	21	7.0 (4.9)	10.6 (6.2)	<0.001
15	21	13.6 (8.8)	15.4 (9.0)	0.021
21	21	17.3 (11.2)	20.3 (12.1)	0.003
QA persistentes				
3	23	4.6 (4.4)	4.1 (3.3)	0.487
9	21	1.6 (1.8)	1.7 (1.4)	0.760
15	21	1.0 (1.5)	1.2 (1.8)	0.489

Abreviaciones: QA, queratosis actínica; CCNM, cancer cutáneo no melanoma; TFD, terapia fotodinámica; MAL, metil aminolevulinato; DE, desviación estandar.

4. Comprobar si hay diferencias en el tiempo de aparición de la primera QA y CCNM entre los dos tratamientos.

En la evaluación a los 3 meses ya se detectaron queratosis actínicas nuevas en ambos lados. El primer CCNM se detecto en la visita a los 9 meses tanto en el lado tratado con TFD luz de día como en el lado tratado con crioterapia.

5. Tolerancia al dolor.

Se utilizó una escala de tolerancia al dolor para cada una de las áreas tratadas en las visitas donde se realizaron los dos tratamientos (basalmente, a los 3 y a los 9 meses). Se utilizó una escala visual analógica, una línea de 10 cm en la que el paciente anota su intensidad de dolor, siendo 0 la no existencia de dolor y 10 el dolor máximo. Se pasó la escala para cada una de las dos áreas tratadas. La escala se completó después de haber realizado los 2 tratamientos.

Resultados de Tolerancia al dolor

Meses después de la aleatorización	Número de sujetos evaluados, No.	Media total de lesiones (DE)		Valor P
		TFD luz de día-MAL	Crioterapia	
Basal	24	1.9 (1.4)	5.6 (1.5)	<0.001
3	23	1.9 (1.7)	4.6 (2.7)	<0.001
9	20	1.7 (2.6)	4.8 (2.5)	<0.001

Puntuaciones altas indican peor tolerancia al dolor

6. Resultado cosmético.

Se realizó mediante comparación iconográfica de las fotografías tomadas en la visita a los 21 meses y la visita basal antes del tratamiento para cada uno de los lados valorando la mejoría cosmética de cada uno de los lados respecto al estado basal, así como comparando la diferencia en el resultado cosmético de cada lado. Así mismo, se compararon las fotografías de las visitas a los 3, 9 y 15 meses con las de la visita basal, antes del primer tratamiento.

Las fotografías fueron evaluadas por un investigador ciego para los tratamientos. Se valoró el rejuvenecimiento cutáneo, los cambios en la pigmentación (hipopigmentación/hiperpigmentación) y la formación de cicatrices. La valoración se hizo utilizando la siguiente escala de medida para cada ítem: 0, ninguno; 1, leve; 2, obvio.

Resultado: No se ha encontrado ninguna diferencia entre ambos tratamientos en el resultado cosmético al analizar los diferentes ítems.

7. Preferencia del paciente.

Se pasó un cuestionario de preferencia: TFD luz de día/crioterapia en las visitas basal + 15 días, 3 meses + 15 días, 9 meses + 15 días, 15 meses y 21 meses.

Resultados:

Preferencia del paciente		TFD luz de día(%)	Crioterapia (%)	Ambas (%)
Basal	24	87.5	12.5	
3	22	86.4	13.6	
9	21	71.4	19.1	9.5
15	20	75	25	
21	21	66.7	33.3	



8. Cuestionario de satisfacción del paciente:

Se pasó un cuestionario de satisfacción para cada una de las dos áreas tratadas en las visitas a los 3, 9, 15 y 21 meses.

Escala de satisfacción para cada una de las dos áreas tratadas

-5 Ha empeorado de forma muy intensa desde que comenzó el tratamiento y le incapacita para las actividades cotidianas

-4 Ha empeorado muy considerablemente desde que comenzó el tratamiento

-3 Ha empeorado considerablemente desde que comenzó el tratamiento

-2 Ha empeorado levemente desde que comenzó el tratamiento

-1 Ha empeorado muy levemente desde que comenzó el tratamiento

0 No ha presentado cambios desde que comenzó el tratamiento

1 Ha mejorado muy levemente desde que comenzó el tratamiento

2 Ha mejorado levemente desde que comenzó el tratamiento

3 Ha mejorado considerablemente desde que comenzó el tratamiento

4 Ha mejorado muy considerablemente desde que comenzó el tratamiento

5 La lesión desapareció por completo desde que comenzó el tratamiento.

Resultados de la escala de satisfacción

Meses después de la aleatorización	Número de sujetos evaluados, No.	Media total (DE)		Valor P
		TFD luz de día-MAL	Crioterapia	
3	23	2.8 (2.1)	2.4 (1.9)	0.009
9	21	3.5 (0.8)	3.1 (0.9)	0.017
15	20	3.2 (1.5)	2.8 (1.7)	0.259
21	21	3.5 (1.2)	2.9 (1.6)	0.040

Puntuaciones altas indican mejor satisfacción del paciente.

8. Cuestionarios de calidad de vida.

El cuestionario de calidad de vida es el Skindex-29. Se pasó al paciente a lo largo de la primera visita de tratamiento (basal) y posteriormente a lo largo de la última visita de tratamiento (21 meses) para cada uno de los lados.

Meses después de la aleatorización	Número de sujetos evaluados, No.	Media total (DE)		Valor P
		TFD luz de día-MAL	Crioterapia	

Calidad de vida. Puntuación total				
Basal	24	11.1 (7.2)	10.9 (7.0)	0.298
21	19	2.5 (3.0)	2.7 (2.9)	0.475
Calidad de vida. Emocional				
Basal	24	13.3 (12.0)	13.1 (11.0)	0.685
21	19	1.7 (3.9)	1.7 (3.9)	0.608
Calidad de vida. Sintomática				
Basal	24	24.5 (19.0)	24.0(18.9)	0.555
21	19	7.8 (10.3)	8.9 (9.2)	0.675
Calidad de vida. Funcional				
Basal	24	2.1 (4.4)	1.9 (4.4)	0.598
21	19	0.1 (0.5)	0.1 (0.5)	

Puntuaciones bajas indican mejor calidad de vida.

Hay una mejoría significativa en la calidad de vida cuando se comparan los cuestionarios de la visita a los 21 meses con los de la visita basal, tanto en el lado tratado con TFD luz de día como en el lado tratado con crioterapia.

Comparación intragrupos de intervención

Tratamiento	Número de sujetos evaluados, No.	Media total (DE)		Valor P
		Basal (V0)	V21	
Calidad de vida. Puntuación total				
TFD luz de día	21	10.9 (6.9)	2.9 (3.2)	<0.001
Crioterapia	19	10.5 (7.0)	2.7 (2.9)	<0.001
Calidad de vida. Emocional				
TFD luz de día	21	12.0 (10.2)	2.3 (4.0)	<0.001
Crioterapia	19	11.3 (9.0)	1.7 (3.9)	<0.001
Calidad de vida. Sintomática				
TFD luz de día	21	25.5 (19.5)	8.6 (11.3)	0.003
Crioterapia	19	25.6 (20.2)	8.6 (9.2)	0.002
Calidad de vida. Funcional				

TFD luz de día	21	2.2 (4.6)	0.1 (0.5)	0.026
Crioterapia	19	1.8 (4.6)	0.1 (0.5)	0.046



ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Acontecimiento adverso 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 necesariamente 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 que, a cualquier dosis:

- Provoque la muerte del paciente.
- Amenace la vida del paciente
- Requiera la hospitalización o prolongación de la hospitalización del paciente
- Provoque invalidez o incapacidad permanente o importante
- De lugar a una anomalía o malformación congénita

A efectos de notificación, se trataron también como graves aquellas sospechas de acontecimiento adverso o reacción adversa que se consideraron importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplieran los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requirieron una intervención para evitar que se produjera alguna de las consecuencias anteriormente descritas. Los embarazos no se consideraban acontecimientos adversos, aunque se requería su notificación al promotor.

La determinación de la posible relación con el tratamiento del estudio se realizó de acuerdo con las siguientes definiciones:

<i>Relación</i>	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.



DEFINITIVO	Existen evidencias claras que sugieren una relación causal y se puede descartar una posible contribución de otros factores.
------------	---

- La determinación de la intensidad del acontecimiento adverso se realizó de acuerdo con las siguientes definiciones:

Intensidad	Definición
LEVE	El AA es apreciado por el paciente pero no interfiere con su vida.
MODERADO	El AA produce molestia e interfiere con la vida habitual.
SEVERO	El AA limita severamente la capacidad del paciente de realizar tareas habituales y requiere tratamiento sintomático.

Acciones a llevar a cabo en respuesta al acontecimiento adverso

- Las medidas a tomar ante un acontecimiento adverso se describieron en una escala numérica, de 0 a 3, que cubre distintas posibilidades, seleccionándose una o más de ellas.

0 =	Ninguna
1 =	Administración de medicación concomitante
2 =	Administración de tratamiento no farmacológico
3 =	Hospitalización/prolongación de la hospitalización

Todos los acontecimientos adversos se siguieron hasta que remitieron o hasta que se estabilizaron. Se realizó manteniendo el contacto con el paciente telefónicamente o en la consulta.

La clasificación de Acontecimientos adversos se hizo siguiendo el CTCAE versión 4 que puede encontrarse en el link que se le indica a continuación:

<http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv4.pdf>

Se van a describir los AA dando datos globales del estudio.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES (AAG)

Pacientes con al menos 1 AAG: 9 (37.5 %)

Número medio (DE) de AAG por paciente: 0.58 (0.97).

Mediana (rango) de AAG por paciente: 0 (de 0 a 4).

Ninguno de los AAG estuvo relacionado con ninguno de los dos tratamientos, ni con la Terapia fotodinámica con luz de día ni con la crioterapia.

RELACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES AAG	Frecuencia	%
Angina inestable	1	7.14
Celulitis	1	7.14
Cuadro suboclusivo intestinal	1	7.14
Deterioro cognitivo subagudo	1	7.14
Disnea y edemas en piernas	1	7.14
Diverticulitis	1	7.14
Herpes zoster	1	7.14
Insuficiencia cardiaca descompensada	4	28.57
Linfoma difuso B en yeyuno	1	7.14
Sangrado por pseudoaneurisma	1	7.14
Síndrome febril	1	7.14
Total	14	100.00

ACONTECIMIENTO ADVERSO NO GRAVE.

Número total de acontecimientos adversos (AA): 105.

Momento de aparición inmediato: 15 (14.3%).

Pacientes con al menos 1 AA: 22 (91.7 %).

Número medio (DE) de AA por paciente: 4.4 (2.9).

Mediana (rango) de AA por paciente: 4.5 (de 0 a 9).

INTENSIDAD	Frecuencia	%
Leve	61	58.10
Moderado	28	26.67
Severo	16	15.24
Total	105	100.00

RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE ESTUDIO	Frecuencia	%
No relacionado	59	56.19
Improbable	0	0
Posible	1	0.95
Probable	20	19.05
Definitivo	25	23.81
Total	105	100.00

TIPO DE TRATAMIENTO CON EL QUE SE RELACIONA EL AA	Frecuencia	%
No aplica	60	57.14
TFD luz de día	33	31.43
Crioterapia	7	6.67
Ambos	5	4.76
Total	105	100.00

EVOLUCIÓN	Frecuencia	%
Resuelto	98	93.33
Rersistente	5	4.76
Desconocido	2	1.90
Total	105	100.00

ACCIÓN TOMADA	Frecuencia	%
Ninguna	54	51.43
Medicación	32	30.48
Tto no farmacologico	9	8.57
Hospitalización	10	9.52
TOTAL	105	100.00

3



UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

RELACIÓN DE ACONTECIMIENTO S ADVERSOS [NO CODIFICADOS] AA y frecuencia	%
Ampollas 1	0.95
Angina inestable 1	0.95
Artrosis de cadrea 1	0.95
Bronquitis 1	0.95
Bronquitis aguda 1	0.95
Catarro 2	1.90
Cefalea 2	1.90
Celulitis 1	0.95
Ciatica 1	0.95
Cirugia de cataratas 1	0.95
Cistitis 1	0.95
Colocación stent coronario 1	0.95
Costras 5	4.76
Costras en hemicara 1	0.95
Costras hemicara isda 1	0.95
Cuadro suboclusivo intestinal 1	0.95
Descamacion en mejilla 1	0.95
Descamación 1	0.95
Descamación en hemicara dcha 1	0.95
Descamación en hemicara izda 2	1.90
Descamación en hemicara dcha 1	0.95
Deterioro cognitivo subagudo 1	0.95
Diarrea 2	1.90
Disnea y edemas en piernas 1	0.95
Diverticulitis 1	0.95
Dolor abdominal 1	0.95
Dolor lumbar 1	0.95
Dolor por ciatica 1	0.95
Edema en pie izdo 1	0.95
Edemas 1	0.95
Epixtasis 1	0.95





UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Eritema 5	4.76
Eritema en ambos lados 1	0.95
Eritema en cuero cabelludo 1	0.95
Eritema en hemicara dcha 2	1.90
Eritema en hemicara izda 1	0.95
Eritema hemicara dcha 1	0.95
Escozor 2	1.90
Escozor en ambos lados 1	0.95
Escozor hemicara dcha 1	0.95
Extirpación de carcinoma escamoso 1	0.95
Fiebre 2	1.90
Golpe de calor 1	0.95
Gota 1	0.95
Gota pie izquierdo 2	1.90
Gripe 6	5.71
Hemorragia vitrea en ojo izdo 1	0.95
Hernia inguinal derecha 1	0.95
Herpes simple 1	0.95
Herpes simple en fosa nasal dcha 1	0.95
Herpes zoster 1	0.95
Herpes zoster 1	0.95
Herpes zoster labio inferior 1	0.95
Impetiginación de lesiones hemicara dcha 1	0.95
Inflamación en hemicara 1	0.95
Inflamación en hemicara dcha 1	0.95
Inflamación en hemicara izda 1	0.95
Inflamación hemicara izda 1	0.95
Insuficiencia cardiaca descompensada 4	3.81
Laminectomia 1	0.95





UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Linfoma difuso B en yeyuno 1	0.95
Molestia discontinua en torax 1	0.95
Perdida de vista 1	0.95
Picor 3	2.86
Picor en ambos lados 1	0.95
Picor hemicara dcha 1	0.95
Picor hemicara izda 1	0.95
Quemazon 1	0.95
Quemazon en hemicara dcha 1	0.95
Quemazon en hemicara izda 1	0.95
Quemazón en hemicara izda 1	0.95
Retidara de fistula trombosada 1	0.95
Rinorrea 1	0.95
Sangrado por pseudoaneurisma 1	0.95
Sialadenitis submaxilar izda 1	0.95
caida accidental 1	0.95
cirugia de catarata 1	0.95
eritema en mejilla 1	0.95
gripe 1	0.95
TOTAL: 105	100



UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

INFORMACIÓN ADICIONAL

Modificaciones globales sustanciales.

Se realizaron las siguientes modificaciones:

- **Modificación sustancial nº1:** Modificaciones incluidas en el protocolo v1 del 28-06-2015 para generar la v2 del 15-06-2016.
- **Modificación sustancial nº2:** La modificación sustancial nº2 genera la versión 3 del 11/01/2018. El motivo de dicha modificación fue llevar a cabo un análisis intermedio de los datos del ensayo clínico.

Interrupciones globales y reanudaciones.

No procede.

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

Se nombran algunas limitaciones potenciales del estudio. En primer lugar, las características de las intervenciones no permitieron cegar ni a los pacientes ni a los clínicos que realizaban los tratamientos. Sin embargo, los evaluadores de los resultados fueron cegados, lo que limitó la posibilidad de un sesgo de confirmación. Este es un punto crucial debido a la naturaleza subjetiva de algunos de los resultados del ensayo, como los resultados cosméticos. Además, la ocultación de la asignación se implementó con éxito ayudando a prevenir un posible sesgo de selección.

En segundo lugar, la pérdida de seguimiento suele plantear una amenaza potencial para la validez. En nuestro estudio, la tasa de abandono fue relativamente baja (8,3%). Además, el estudio incluyó comparaciones intraindividuales y, por lo tanto, las tasas de abandono no pueden ser diferentes entre los grupos de estudio, lo que minimiza el sesgo potencial.





UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

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

Firma

Pedro Redondo

Fecha

18 junio 2019

Representante del promotor.

CUN

ENRIQUE AVBA' GUERRA

Firma

25 JUNIO 2019

Fecha

