

INFORME RESUMEN DEL ESTUDIO CLÍNICO

TÍTULO

Estudio aleatorizado, intraindividual, doble ciego, controlado con placebo para valorar la eficacia y seguridad de un gel muco-adhesivo de ciclosporina a dos concentraciones diferentes en el tratamiento tópico del liquen plano en mucosa oral

Promotor: Clínica Universidad de Navarra

Número EUDRACT: 2017-000791-29

Código del protocolo: CICLO-LPO

Fecha de finalización del ensayo clínico: 1 de octubre de 2018

Versión 1 de 13 de junio de 2020

AUTOR DEL RESUMEN DEL INFORME CLÍNICO: LEYRE AGUADO/PEDRO REDONDO

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

CONFIDENCIAL

INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Título: Estudio aleatorizado, intraindividual, doble ciego, controlado con placebo para valorar la eficacia y seguridad de un gel muco-adhesivo de ciclosporina a dos concentraciones diferentes en el tratamiento tópico del liquen plano en mucosa oral

Código del promotor: CICLO-LPO

Número EUDRACT: 2017-000791-29

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR

Clínica Universidad de Navarra.

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

Punto de contacto público: Jefe de Proyecto (ucicec@unav.es)

Punto de contacto científico: Investigador Principal (predondo@unav.es)

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 Dermatología. Sedes Pamplona y Madrid.

Investigador Principal: Pedro Redondo

FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Fechas de estudio:

- Fecha de inicio del estudio: 26/07/2017
- Fecha en la que el último paciente completó el estudio: 01/10/2018

Fechas de análisis de resultados:

- Análisis intermedio: No hubo.
- Análisis final: agosto 2019. No quedan resultados por analizar. En este resumen los datos presentados son finales.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la eficacia de dos concentraciones diferentes de ciclosporina tópica (Ciclosporina A al 0.5% y al 2%) en un gel muco-adhesivo, en el tratamiento tópico durante 6 semanas del liquen de mucosa oral.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Demostrar diferencias en la eficacia de cada una de las dos concentraciones utilizadas.
2. Cuantificar la persistencia de la mejoría tras la suspensión del tratamiento.
3. Valorar la calidad de vida y la satisfacción del paciente tras el tratamiento.
4. Valorar la tolerancia y la seguridad de los tratamientos empleados

DISEÑO

Este ensayo clínico es un estudio prospectivo, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de dos concentraciones diferentes de ciclosporina tópica en el tratamiento tópico del liquen plano de mucosa oral. Los pacientes fueron tratados de forma aleatoria en dos áreas simétricas en estudio, una con una de las concentraciones del principio activo y la otra con el excipiente (placebo).

JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA DEL ESTUDIO

El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad mucocutánea crónica, de carácter inflamatorio, etiología desconocida y naturaleza autoinmune, en la que se produce una agresión por parte de linfocitos T dirigida frente a las células basales del epitelio de la mucosa oral. El liquen plano erosivo es una variante dolorosa que puede conducir a deterioro severo por dolor persistente, afecta al 6 % de los pacientes con lesiones orales y es la forma más invalidante. La malignidad en el LPO se produce en el 0,8-10 % de los casos. El tratamiento del LPO está dirigido a eliminar las úlceras, aliviar los síntomas y reducir el riesgo de una posible malignización.

Los glucocorticoides siguen siendo los fármacos de elección en el caso de la variante atrófico-erosiva. Tradicionalmente se administran en orabase. Los retinoides actúan sobre el crecimiento y la diferenciación celular, así como sobre la inflamación, reduciendo el infiltrado inflamatorio de linfocitos CD4 y aumentando los macrófagos en lesiones con LPO. Es mejor su uso tópico dado sus efectos secundarios. Aparte, la ciclosporina A es un potente inmunosupresor que se administra por vía oral e interfiere con las células T y las B. En la literatura existen varios ensayos clínicos, aparte de casos anecdóticos, que han demostrado la eficacia de la ciclosporina tópica (en enjuagues) en pacientes con LPO, sin llegar a definirse posología y dosis específicas. Sólo en uno de ellos la ciclosporina fue formulada al 1.5% en un gel de hidroxietil celulosa.

Una de las limitaciones actuales del tratamiento tópico del liquen plano de mucosas es la permanencia del fármaco activo en contacto con la lesión, ya que es difícil evitar su rápida dispersión en un ambiente húmedo. En general, las formulaciones bioadhesivas se caracterizan por un aumento en el tiempo de permanencia del fármaco en el lugar de aplicación.

No hay en la actualidad ningún producto comercializado para uso tópico en mucosas que contenga ciclosporina A. La formulación de nano-micropartículas de ciclosporina al 0.5-2 % en un excipiente mucoadhesivo permitirá, a priori, aumentar la eficacia terapéutica.

FÁRMACO EXPERIMENTAL Y CONTROL. DOSIS, FORMA FÍSICA, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, GRUPO TERAPÉUTICO

Se ha utilizado ciclosporina A al 0.5 % y al 2% formulada en pasta adhesiva oral.

Cada paciente se trató en dos áreas simétricas afectadas por liquen, una con una de las concentraciones de ciclosporina y la otra con el excipiente (placebo). Se eligió de forma aleatoria si debían darse el tratamiento en el lado izquierdo o en el derecho. También se eligió de forma aleatoria que paciente recibía ciclosporina al 0,5% y que paciente al 2%.

El periodo de tratamiento duró 6 semanas, con dos aplicaciones diarias.

Uno de los problemas que se previeron debido al diseño del estudio fue la posibilidad de que parte del fármaco aplicado se pudiera desprender y mezclarse con el placebo. A pesar de esto se decidió el diseño intraindividual debido a la dificultad de encontrar pacientes con esta patología y a la variabilidad interindividual de esta enfermedad en la respuesta al tratamiento.

VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN

Reducción del área afectada por el liquen.

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE PACIENTES

Se incluyeron 7 pacientes en lugar de los 28 pacientes evaluables que indicaba el protocolo, debido a que hubo desabastecimiento de la medicación del estudio. El estudio requería un tamaño de muestra de 28 pacientes para detectar una magnitud de efecto de 0.6, considerando un diseño emparejado, empleando un test a dos colas y asumiendo un nivel de significación del 5%, una potencia del 80% y un porcentaje de posibles pérdidas del 10%. Sin embargo, debido a los problemas de reclutamiento y el desabastecimiento de medicación, hubo que cerrar el reclutamiento con únicamente 7 pacientes reclutados.

Los pacientes que se reclutaron en las consultas de dermatología, debían cumplir todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados de liquen de mucosas, variante reticular o erosiva. Debían tener lesiones en mucosa oral, con una afectación simétrica mínima de 2 cm². El diagnóstico era clínico.

Se entiende por mucosa oral la mucosa yugal, la lengua, la mucosa de las arcadas dentales (encías) y la mucosa labial. Se considera afectación simétrica, una imagen en espejo a partir de la línea media lingual.

2. El paciente debía tener igual o más de 18 años de edad.
3. El paciente, o su representante, otorgó su consentimiento para participar en el estudio.
4. El paciente debía, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los requerimientos del ensayo clínico.
5. Se requería confirmación histológica mediante biopsia de la variante erosiva (con un tiempo de validez de biopsia previa de hasta 3 años si no había habido cambios clínicos sugestivos de cambio diagnóstico).
6. El paciente debía ser una mujer postmenopáusica; o en el caso de ser mujer fértil o varón con pareja fértil debían estar dispuestos a asegurar que ella o su pareja utilizaban un método anticonceptivo eficaz durante el estudio y los 3 meses posteriores.

Los pacientes que presentaran alguno de los siguientes criterios de exclusión no pudieron ser incluidos en el ensayo clínico:

7. Liquen erosivo con antecedente de carcinoma espinocelular, atipia o displasia.
8. Mujeres embarazadas o lactantes.
9. Enfermedad grave concomitante (proceso oncológico)
10. Incumplimiento de los criterios de tratamiento previo o concomitante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se consideró pacientes no evaluables a aquellos que perdieron 2 visitas consecutivas durante el periodo de tratamiento. En el caso de que hubiera pacientes no evaluables, se debía incluir otros pacientes.

No se previó la realización de análisis intermedios. La evaluación del efecto del gel mucoadhesivo de ciclosporina se realizó mediante el test de Wilcoxon. Se comparó el efecto de las diferentes concentraciones de ciclosporina mediante el test de la U de Mann-Whitney.

La selección de los sujetos que se incluyeron en cada análisis:

Población expuesta con intención de tratar (ITT)

Esta población estuvo compuesta por los sujetos incluidos que cumplían los criterios de selección y recibían como mínimo una dosis del tratamiento en estudio. Se procedió al análisis de los sujetos en función de su tratamiento aleatorizado.

Población por protocolo (PP)

Esta población estaba compuesta por los sujetos de la población ITT con la excepción de los pacientes que no hubieran completado el tratamiento según las indicaciones del protocolo.

Población de seguridad

Esta población estuvo compuesta por los sujetos incluidos expuestos a como mínimo una dosis del tratamiento de estudio. Se analizaron a los sujetos según el tratamiento real recibido. No se excluyeron a los sujetos de esta población a causa de un cambio en su tratamiento de base. La población de seguridad fue la población principal en los análisis de seguridad. Todos los análisis de seguridad se realizaron con la población de seguridad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- La participación del paciente no supuso un riesgo excesivo para él teniendo en cuenta el beneficio que podía aportarle el tratamiento. La ciclosporina ya ha sido usada de forma tópica para esta enfermedad. La nueva formulación en teoría permitiría aumentar el contacto con la superficie tratada y presumiblemente, aumentando la eficacia, con los mismos riesgos que si se aconsejara tratamiento con ciclosporina en solución.
- El estudio no incluyó a poblaciones vulnerables (niños, sujetos incapacitados temporal o indefinidamente).
- En el periodo de selección se proporcionó a los pacientes una explicación detallada del tratamiento, sus ventajas e inconvenientes (problemas técnicos y posibles complicaciones). Se les proporcionó la Hoja de Información y consentimiento informado del estudio para que firmara y fechara en caso de aceptar participar en el ensayo.
- Las autoridades reguladoras, el CEIm 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.

- Para descartar una posible absorción sistémica del fármaco se realizó una analítica general (hemograma, bioquímica hepática, creatinina) y una monitorización de sus niveles plasmáticos en las visitas de la semana 4 y semana 6.
- Se decidió el diseño intraindividual debido a la dificultad de encontrar pacientes con esta patología y a la variabilidad interindividual de esta enfermedad en la respuesta al tratamiento.
- La medicación en estudio fue financiada por el promotor, así como las pruebas derivadas del estudio. El promotor no se hizo cargo de la asistencia habitual del paciente, es decir, de aquellos procedimientos que fueron practicados o los tratamientos que recibió independientemente de su participación en el estudio.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

El estudio estuvo dividido en varias fases: Visita de selección y primera aplicación del tratamiento en consulta; Tratamiento durante 6 semanas (2 aplicaciones diarias); y visita de seguimiento a las 2 semanas de finalizar el tratamiento.

Un paciente (o su representante legal) podía interrumpir la participación en el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, no siendo necesario realización de ningún seguimiento. Únicamente se le indicó que no continuara aplicando el fármaco.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL ESTUDIO

Referente a la seguridad de la aplicación tópica de la Ciclosporina en la zona bucal, queda claramente justificada su seguridad tópica o en la cavidad oral, debido a los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos sobre la Ciclosporina en el tratamiento del liquen plano en la mucosa oral. En los estudios realizados se utilizan diversas formas farmacéuticas: solución de ciclosporina (J Oral Pathol Med 2007; 36: 142–6), base de ungüento adhesivo (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 80: 161–7.), o enjuagues bucales también en forma de solución de ciclosporina (Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 1995; 38: 33–8.) En dichos artículos, se aprecia una mejoría de diversos de los pacientes tratados, por lo que evidencia una seguridad y eficacia clínica de la Ciclosporina en la zona bucal a concentraciones normales de uso para el tratamiento del liquen plano. Dependiendo de los artículos científicos consultados sobre

ensayos clínicos, se observa que en alguno de ellos no se detectan efectos adversos (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 80: 161–7.) o los efectos adversos encontrados no son graves y no han producido la interrupción del tratamiento. Algunos de los efectos adversos encontrados son: sensación de quemazón transitoria, molestias gastrointestinales, sensibilidad mamaria, mareos, picazón, hinchazón de labios y hemorragias petequiales después de la aplicación del medicamento (J Oral Pathol Med 2007; 36: 142–6).

Para descartar una posible absorción sistémica del fármaco, en este estudio se realizó una analítica general (hemograma, bioquímica hepática, creatinina) y una monitorización de sus niveles plasmáticos en las visitas de la semana 4 y semana 6.

POBLACIÓN DEL ENSAYO

Se incluyeron 7 pacientes entre las dos sedes de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona y Madrid).

DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

FASE DE RECLUTAMIENTO:

Se reclutaron pacientes de las consultas de dermatología (CUN Pamplona y Madrid), y se enviaron cartas de información solicitando colaboración para el reclutamiento a los colegios de médicos y de odontólogos de Navarra, Madrid y comunidades cercanas.

Se seleccionaron 12 pacientes, de los cuales solo 7 cumplieron los requisitos para ser incluidos.

Las fechas en las que fueron incluidos los pacientes que fueron finalmente reclutados son:

ALE01	04/10/2017
ALE02	06/10/2017
ALE03	16/10/2017
ALE04	19/10/2017
ALE05	22/11/2017
ALE06	24/07/2018
ALE07	19/07/2018

Los pacientes seleccionados, pero no reclutados (por no cumplir los criterios de inclusión) fueron valorados en las siguientes fechas: 16/10/2017, 04/06/2018, 28/05/2018, 04/06/2018 y 22/06/2018.

FASE DE INCLUSIÓN:

Criterios de inclusión

Los pacientes debían cumplir todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados de Liquen de mucosas, variante reticular o erosiva. Lesiones en mucosa oral, con una afectación simétrica mínima de 2 cm². Diagnóstico clínico. Se entiende por mucosa oral la mucosa yugal, la lengua, la mucosa de las arcadas dentales (encías) y la mucosa labial. Se considera afectación simétrica, una imagen en espejo a partir de la línea media lingual.
2. El paciente debía tener igual o más de 18 años de edad.

3. El paciente, o su representante, debía haber otorgado su consentimiento para participar en el estudio.
4. El paciente debía, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los requerimientos del ensayo clínico.
5. Confirmación histológica mediante biopsia de **la variante erosiva** (con un tiempo de validez de biopsia previa de hasta 3 años si no ha habido cambios clínicos sugestivos de cambio diagnóstico).
6. Mujer postmenopáusica; o mujer fértil o varón cuya pareja es fértil dispuestos a asegurar que ella o su pareja utilizaban un método anticonceptivo eficaz durante el estudio y los 3 meses posteriores.

Criterios de exclusión

Los pacientes que presentaran alguno de los siguientes criterios de exclusión no podrían ser incluidos en el ensayo clínico:

1. Liquen erosivo con antecedente de carcinoma espinocelular, atipia o displasia.
2. Mujeres embarazadas o lactantes.
3. Enfermedad grave concomitante (proceso oncológico).
4. No se permitió la utilización simultánea de otros tratamientos para el liquen plano, ya fueran tópicos u orales. Se incluyen los corticoides, retinoides e inmunosupresores. Tampoco se permitía la utilización de anestésicos tópicos y de cualquier otro producto tópico usado para disminuir los síntomas del liquen, ya que podían alterar los resultados.

Se consideró que una mujer no tenía capacidad reproductora si es posmenopáusica (un mínimo de 2 años sin menstruación) o se había sometido a esterilización quirúrgica (como mínimo, un mes antes del estudio). Se consideró aceptable incluir mujeres que utilicen un medio seguro de anticoncepción (la abstinencia se consideró un método aceptable) durante todo el periodo del estudio y al menos un mes más.

Criterios de retirada

Los pacientes fueron informados de que podían retirarse del estudio en cualquier momento. Esta retirada podía producirse también por cualquiera de las siguientes razones:

- Reacción adversa grave que ponga en peligro la vida del paciente, según el criterio del investigador principal.
- Embarazo en una paciente, en cuyo caso se suspendería el tratamiento del ensayo (valorando caso por caso el balance beneficio-riesgo) y se haría un seguimiento del curso del embarazo.
- Decisión del paciente o de la persona legalmente autorizada.
- Imposibilidad para completar el tratamiento a causa de circunstancias imprevistas.
- Desarrollo de otros trastornos que aconsejen, en opinión del investigador y en interés del paciente, que éste abandone el estudio.
- Administración de tratamiento con una medicación no permitida.
- El paciente podía beneficiarse de un tratamiento distinto, en opinión del investigador.
- Pérdida de seguimiento

El investigador intentó que el paciente retirado acudiera a la visita de revisión final. Se recogieron los datos de los pacientes retirados hasta esta visita de revisión final. En el caso de que la retirada se hubiera producido por un acontecimiento adverso, se previó la recogida de los datos hasta la recuperación o estabilización del mismo.

A los pacientes que se retiraron del ensayo se les indicó que debían suspender la aplicación del fármaco, no siendo necesario la realización de ningún tipo de seguimiento.

Estaba previsto que los sujetos fueran reemplazados si no acudían a dos visitas consecutivas de la fase de tratamiento o si la retirada se ha producía por un motivo distinto a falta de eficacia del tratamiento o aparición de acontecimientos adversos.

Aleatorización

En el diseño del estudio se previó la administración de una de las concentraciones del principio activo y del excipiente (placebo) a todos los pacientes, aleatorizando el área de administración. La asignación de cada paciente a un grupo de tratamiento y la asignación al lado izquierdo o derecho de la cara se transmitió al farmacéutico de ensayos clínicos del Servicio de Farmacia para la realización del etiquetado de la medicación. Se asignó un número de kit, un número único en la etiqueta del estudio de los fármacos del estudio, a cada uno de los pacientes aptos para participar. El número de kit se asignó a cada sujeto por orden secuencial ascendente. La asignación del número de kit a cada sujeto la realizó la Unidad Central de Ensayos Clínicos de la CUN. Para respetar el diseño del ensayo y evitar sesgos, se ocultó al investigador y a los sujetos la asignación de los tratamientos (ciclosporina o placebo a cada lado de un determinado sujeto), ya que no era posible diferenciar entre Ciclosporina 2%, 0,5% del placebo.

Acondicionamiento y etiquetado de los fármacos del estudio

En el texto de la etiqueta del acondicionamiento primario (tubos), se indicó el lado a tratar. Además, cada tubo contenía una etiqueta adicional con puntos de color para identificar el lado a tratar.

El kit de cada paciente contenía 2 tubos de aluminio de 25 g del fármaco del estudio o placebo. Así, cada paciente recibió 2 kits con dos tubos cada uno: un tubo que contenía el fármaco en estudio (ciclosporina 2% o 0,5%) y otro tubo que contenía placebo del fármaco. El kit de cada paciente estaba etiquetado y la dispensación de cada kit se realizó en las visitas 1 y 4.

FASE DE TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO:

Los 7 pacientes recibieron en un lado placebo y en el otro lado ciclosporina (4 pacientes recibieron una concentración de ciclosporina A del 2% y 3 pacientes del 0,5%).

PACIENTE (IDENTIFICADOR)	Concentraciones de ciclosporina A asignadas a los pacientes (%)
1	2
2	2
3	0,5
4	0,5
5	2
6	0,5
7	2

RETIRADA PREMATURA DEL ESTUDIO: 1 paciente.

Se trató del paciente 4. La causa principal para la retirada prematura del estudio fue el empeoramiento brusco que le impedía comer y hablar con normalidad. Requería tratamiento sistémico. Su último día de tratamiento fue el 12 de diciembre de 2017, coincidiendo con el último día de visita (visita 6).

El periodo de tiempo desde que se administró la medicación por primera vez (31 de octubre de 2017) hasta la última visita (y fin del tratamiento) fue de 42 días.

CARACTERÍSTICAS BASALES

Se incluyeron 7 pacientes entre las dos sedes de la Clínica Universidad de Navarra (Pamplona y Madrid).

La edad media de los pacientes incluidos fue de 61,67 años ($\pm 14,19$). El paciente mas joven tenía 40 años, y el mayor 77. La mediana de edad fue de 65 años.

Pacientes incluidos: 7

Edad	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
	7	61.67	14.19	40.27	46.08	65.63	74.20	77.68

Se incluyeron 6 mujeres (85,71%) y 1 hombre (14,29% del total)

Sexo:	N	%
Hombre	1	14.29
Mujer	6	85.71
Total	7	100.00

De los 7 pacientes, 4 no requerían biopsia para participar en el estudio por ser variante reticular (57,14%), y 3 sí la requirieron (42,86%). Los tres que la requirieron fueron los pacientes 4, 5 y 6.

BIOPSIA ¿Se ha realizado la confirmación histológica mediante biopsia?	Freq.	Percent
N/A por ser variante reticular	4	57.14
Sí*	3	42.86
Total	7	100.00

*Resultado: 3 (100%) positivos. Pacientes (identificador): 4, 5 y 6.

CRITERIOS DE VALORACIÓN

Variables de eficacia

Variables Principales:

Reducción del área afectada.

Un único evaluador (ciego para el tratamiento) valorará la extensión de la mucosa afecta según la siguiente escala:

- Lesiones reticulares (0= ninguna; 1= presencia de estrías blancas)
- Lesiones erosivas (área en cm2).
- Lesiones ulceradas (área en cm2).

Estas evaluaciones se realizaron por un especialista sin conocer el tipo de tratamiento recibido en visitas basal, durante las semanas 2, 4 y 6, y por otro especialista diferente, también ciego, mediante el análisis de las fotografías e imágenes codificadas. Para ello, en cada visita se recogieron fotografías digitales de las áreas afectas (mismo plano, misma cámara, mismo investigador).

Esquema de evaluación de la extensión de la mucosa afecta para cada visita:

TIPO DE LESIÓN	Lado izquierdo	Lado derecho
Reticular: No []. Sí [].	Presencia de estrías blancas: No []. Sí [].	Presencia de estrías blancas: No []. Sí [].
Erosiva: No []. Sí [].	Área (en cm ²): __, __.	Área (en cm ²): __, __.
Ulcerada: No []. Sí [].	Área (en cm ²): __, __.	Área (en cm ²): __, __.

Variables Secundarias:

El paciente valoró los síntomas *en cada lado* mediante un cuestionario específico de calidad de vida (versión española validada Skindex 29 (Anexo 2)) en la visita de tratamiento (V2) y a las 6 semanas (V6) y una escala de valoración de la satisfacción (*también para cada lado*) (Anexo 3) a las 4 semanas (V5) y a las 6 semanas (V6).

Para descartar una posible absorción sistémica del fármaco se realizó una analítica general (hemograma, bioquímica hepática, creatinina) y una monitorización de sus niveles plasmáticos en las visitas de la semana 4 y semana 6.

RESULTADOS

Se recogen los resultados tanto del evaluador ciego que examinó presencialmente a los pacientes como del evaluador ciego que examinó las fotografías. ***Teóricamente, ambas evaluaciones deberían reportar los mismos resultados, pero puede haber diferencias ya que las estrías blancas a veces en algunas zonas son muy sutiles y pueden ser percibidas solo por algunos evaluadores, y las lesiones erosivas o ulceradas pueden ser percibidas mas o menos fácilmente según se valore al paciente presencialmente o en fotografías.***

Se van a presentar los resultados con el siguiente orden:

- Presencia de lesiones reticulares (estrías blancas)
 - Evaluación presencial
 - Evaluación mediante fotografías
- Área (en cm²) ocupada por las lesiones reticulares (estrías blancas)
 - Evaluación presencial

- Evaluación mediante fotografías
- Presencia de lesiones erosivas
 - Evaluación presencial
 - Evaluación mediante fotografías
- Área (en cm²) ocupada por las lesiones erosivas
 - Evaluación presencial
 - Evaluación mediante fotografías
- Presencia de lesiones ulceradas
 - Evaluación presencial
 - Evaluación mediante fotografías
- Área (en cm²) ocupada por las lesiones ulceradas
 - Evaluación presencial
 - Evaluación mediante fotografías
- Valoración de la eficacia: Evaluación general
 - Evaluación presencial
 - Evaluación mediante fotografías
- Calidad de vida en cada lado
- Satisfacción en cada lado
- Acontecimientos adversos

PRESENCIA DE LESIONES RETICULARES (ESTRÍAS BLANCAS)

A) Evaluación presencial

En la visita 2, de los 7 pacientes, 6 (85.7%) presentaban estrías blancas en el lado que iba a recibir tratamiento y también en el lado que iba a recibir placebo. Un paciente* no presentaba estrías en ninguno de los dos lados. $P > 0.9$

**El paciente 6 era el que no presentaba estrías*

En la visita 4, de los 7 pacientes, 6 (85.7%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo. Un paciente* no presentaba estrías en ninguno de los dos lados. $P > 0.9$

**El paciente 6 era el que no presentaba estrías*

En la visita 5, de los 7 pacientes, 7 (100%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo. $P > 0.9$

En la visita 6, de los 6* pacientes, 6 (100%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo. $P > 0.9$

**La paciente 3 no vino a la visita 6.*

En la visita 7, de los 6 pacientes, 4 (66.7%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo. Un paciente (16.7%) no presentaba estrías en ninguno de los dos lados. Otro paciente** (16.7%) presentaba estrías en el lado de la ciclosporina y no en el lado del placebo. $P > 0.9$

*El paciente 6 era el que no presentaba estrías en ningún lado.

**El paciente que presentaba estrías en un lado únicamente era el paciente 5.

***El paciente 4 ya había abandonado el estudio.

EVOLUCIÓN DE CADA ÁREA EN CADA PACIENTE (SEGÚN EL EVALUADOR PRESENCIAL)

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas
Lado derecho: Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas
Lado derecho: Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 0.5%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas		Presencia de estrías blancas
<i>Lado derecho:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas		Presencia de estrías blancas

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	
<i>Lado derecho:</i> Ciclosporina 0.5%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	No estrías
<i>Lado derecho:</i> Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 0.5%	No estrías	No estrías	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	No estrías
<i>Lado derecho:</i> Placebo	No estrías	No estrías	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	No estrías

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas
<i>Lado derecho:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

B) Evaluación mediante fotografías.

En la visita 2, de los 7 pacientes, 7 (100%) presentaban estrías blancas en el lado que iba a recibir tratamiento y también en el lado que iba a recibir placebo.

**El evaluador presencial en cambio no observó estrías blanquecinas en ninguno de los dos lados en el paciente 6.*

En la visita 4, de los 7 pacientes, 6 (85.7%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo. Un paciente (el paciente 4) presentaba estrías solo en un lado.

**El evaluador presencial en cambio no observó estrías blanquecinas en ninguno de los dos lados en el paciente 6, y sí observó estrías blanquecinas en ambos lados en el paciente 4.*

En la visita 5, de los 7 pacientes, 5 (71,43%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y en el lado del placebo, 1 paciente (14,29%) no presentaba estrías en ningún lado, y otro paciente (14,29%) presentaba estrías únicamente en un lado.

**El paciente 2 no presentaba estrías en ninguno de los dos lados. El paciente 6 presentaba estrías solo en un lado.*

***El evaluador presencial observó estrías en ambos lados en todos los pacientes.*

En la visita 6, de los 6* pacientes, 6 (100%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo.

**La paciente 3 no vino a la visita 6.*

En la visita 7, de los 6 pacientes, 5 (83,3%) presentaban estrías blancas en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo. Un paciente* (16,7%) no presentaba estrías en ninguno de los dos lados.

**El paciente 2 era el que no presentaba estrías en ningún lado.*

***El paciente 4 ya había abandonado el estudio.*

****En cambio, para el evaluador presencial, el paciente 6 era el que no presentaba estrías en ningún lado y el paciente que presentaba estrías en un lado únicamente era el paciente 5.*

EVOLUCIÓN DE CADA ÁREA EN CADA PACIENTE (SEGÚN EL EVALUADOR DE LAS FOTOGRAFÍAS)

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

<i>Lado derecho:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	No estrías	Presencia de estrías blancas	No estrías
<i>Lado derecho:</i> Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	No estrías	Presencia de estrías blancas	No estrías

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 0.5%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas		Presencia de estrías blancas
<i>Lado derecho:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas		Presencia de estrías blancas

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	
<i>Lado derecho:</i> Ciclosporina 0.5%	Presencia de estrías blancas	No estrías	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	

--	--	--	--	--	--

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas
Lado derecho: Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	No estrías	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas
Lado derecho: Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas
Lado derecho: Placebo	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas	Presencia de estrías blancas

ÁREA (EN CM2) OCUPADA POR LAS LESIONES RETICULARES (ESTRÍAS)

BLANCAS)

A) Evaluación presencial

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 2%	3.75	3.75	5.25	3.5	3.75
<i>Lado derecho:</i> Placebo	2.5	2	2	2.5	3

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Placebo	2	1	1.5	2	1.5
<i>Lado derecho:</i> Ciclosporina 2%	2	2	2	2.25	2

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 0.5%	3	7	4.5		6
<i>Lado derecho:</i> Placebo	2	3	2.5		3.5

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Placebo	2	3	5	0*	
<i>Lado derecho:</i> Ciclosporina 0.5%	4	3	6.6	0*	

*Debido a un error, se recogió en la historia que sí había estrías, pero se apuntó que el área

ocupada por las estrías era cero.

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	2	5	4	4	No estrías
Lado derecho: Ciclosporina 2%	4	2	7.5	8	6

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No estrías	No estrías	*	*	No estrías
Lado derecho: Placebo	No estrías	No estrías	*	*	No estrías

*Debido a un error, se recogió en la historia que sí había estrías, pero no se apuntó el área ocupada.

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	2.25	2.25	1.5	2.25	2
Lado derecho: Placebo	4	2.25	2.25	1.5	1

DIFERENCIAS EN EL ÁREA DE DIFERENCIAS EN LESIONES RETICULARES ENTRE PLACEBO Y TRATAMIENTO (SEGÚN EVALUADOR PRESENCIAL)

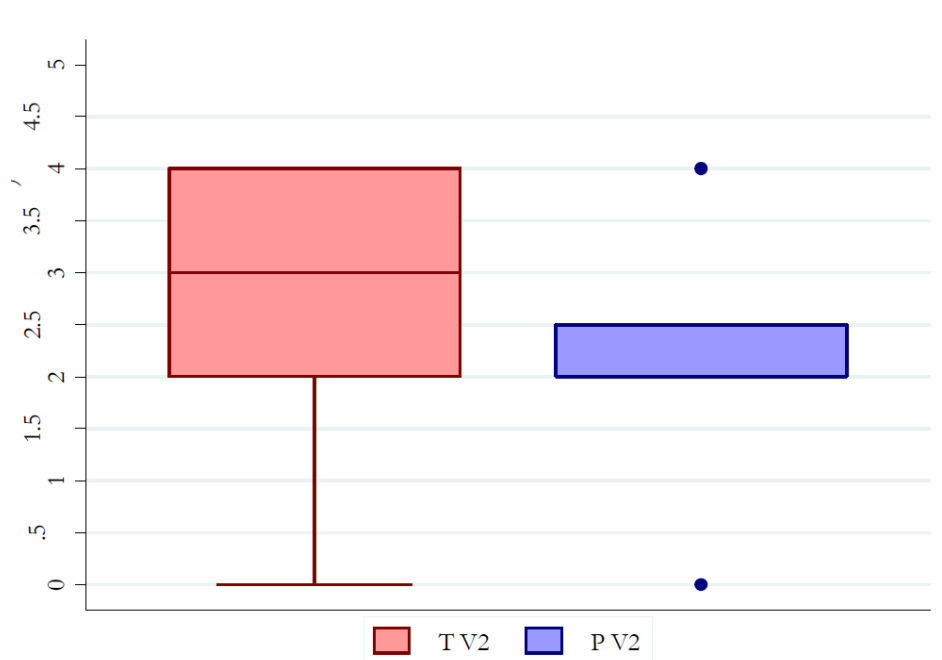
Para el análisis estadístico, cuando el paciente no presenta estrías, se considera que el área tiene valor cero. Si falta el dato, se excluye del análisis.

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D.: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

VISITA 2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	2.07	1.17	0.00	2.00	2.00	2.50	4.00
T	7	2.71	1.45	0.00	2.00	3.00	4.00	4.0

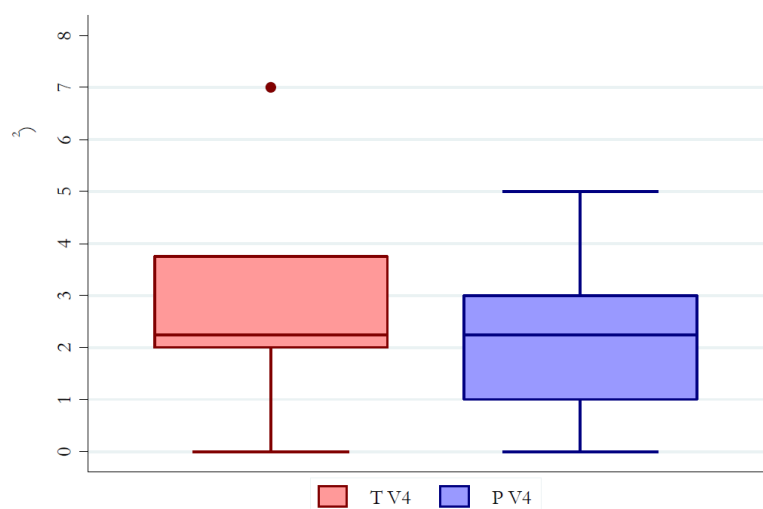
P= 0.2505



VISITA 4

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	2.32	1.60	0.00	1.00	2.25	3.00	5.00
T	7	2.86	2.16	0.00	2.00	2.25	3.75	7.00

P=0.5293



VISITA 5

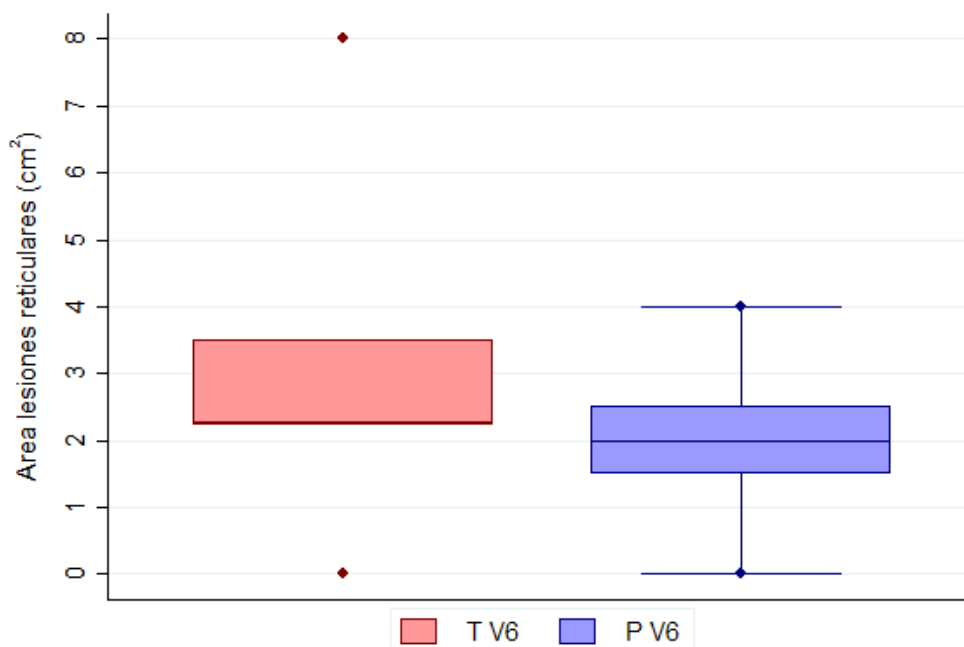
	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	2.88	1.34	1.50	2.00	2.38	4.00	5.00
T	6	4.56	2.42	1.50	2.00	4.88	6.60	7.50

P = 0.0519



VISITA 6

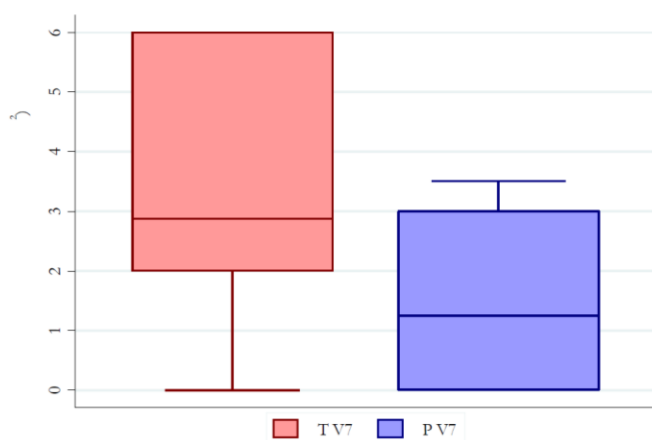
	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	5	2.00	1.46	0.00	1.50	2.00	2.50	4.00
T	5	3.20	2.97	0.00	2.25	2.25	3.50	8.00
P = 0.0568								



VISITA 7

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	1.50	1.48	0.00	0.00	1.25	3.00	3.50
T	6	3.29	2.41	0.00	2.00	2.88	6.00	6.00

P=0.1059



CAMBIO V6-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	5	0.00	2.83	-4.00	-0.25	0.00	0.25	4.00
P	5	-0.50	1.80	-2.50	-2.00	0.00	0.00	2.00

P = 0.5705

CAMBIO V7-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	6	0.79	1.36	-0.25	0.00	0.00	2.00	3.00
P	6	-0.58	1.66	-3.00	-2.00	-0.25	0.50	1.50

P = 0.1091

COMPARACIÓN V6 vs V7, solo en el lado tratado con ciclosporina (*Se dan las dos opciones, según se excluyan casos si faltan datos*)

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T6	5	3.20	2.97	0.00	2.25	2.25	3.50	8.00
T7	6	3.29	2.41	0.00	2.00	2.88	6.00	6.00

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T6	4	4.00	2.73	2.25	2.25	2.88	5.75	8.00
T7	4	3.44	1.90	2.00	2.00	2.88	4.88	6.00
P = 0.2568								

DIFERENCIAS EN EL ÁREA OCUPADA POR LAS LESIONES RETICULARES ENTRE LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES DE CICLOSPORINA (SEGÚN EVALUADOR PRESENCIAL)

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

VISITA V2

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	2.33	2.08	3.00	0.00	4.00	0.00	4.00
2 %	4.00	3.00	1.02	3.00	2.13	3.88	2.00	4.00
Total	7.00	2.71	1.45	3.00	2.00	4.00	0.00	4.00

VISITA V4

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	3.33	3.51	3.00	0.00	7.00	0.00	7.00
2 %	4.00	2.50	0.84	2.13	2.00	3.00	2.00	3.75
Total	7.00	2.86	2.16	2.25	2.00	3.75	0.00	7.00

VISITA 5

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	5.55	1.48	5.55	4.50	6.60	4.50	6.60
2%	4.00	4.06	2.83	3.63	1.75	6.38	1.50	7.50
Total	6.00	4.56	2.42	4.88	2.00	6.60	1.50	7.50

VISITA 6

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	1.00	0.00	.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2%	4.00	4.00	2.73	2.88	2.25	5.75	2.25	8.00
Total	5.00	3.20	2.97	2.25	2.25	3.50	0.00	8.00

VISITA 7

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	3.00	4.24	3.00	0.00	6.00	0.00	6.00
2 %	4.00	3.44	1.90	2.88	2.00	4.88	2.00	6.00
Total	6.00	3.29	2.41	2.88	2.00	6.00	0.00	6.00

B) Evaluación por fotografías

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	2.5	1.5	2.5	2	2
Lado derecho: Placebo	1.5	1.5	1	1.5	1.5

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	1	1.5	No estrías	0.5	No estrías
Lado derecho: Ciclosporina 2%	0.5	0.5	No estrías	0.5	No estrías

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	3	2	2		2
Lado derecho: Placebo	3	2	2		2

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	3	1.5	3	3	
Lado derecho: Ciclosporina 0.5%	3	No estrías	3	3	

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	2	2	3	2	2
Lado derecho: Ciclosporina 2%	2	2	2	2	2

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	2.5	2.5	No estrías	2	2.5

<i>Lado derecho:</i> Placebo	2	2.5	2.5	2	2
--	---	-----	-----	---	---

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 2%	1.5	2	2	3	3
<i>Lado derecho:</i> Placebo	1.5	2	1	3	3

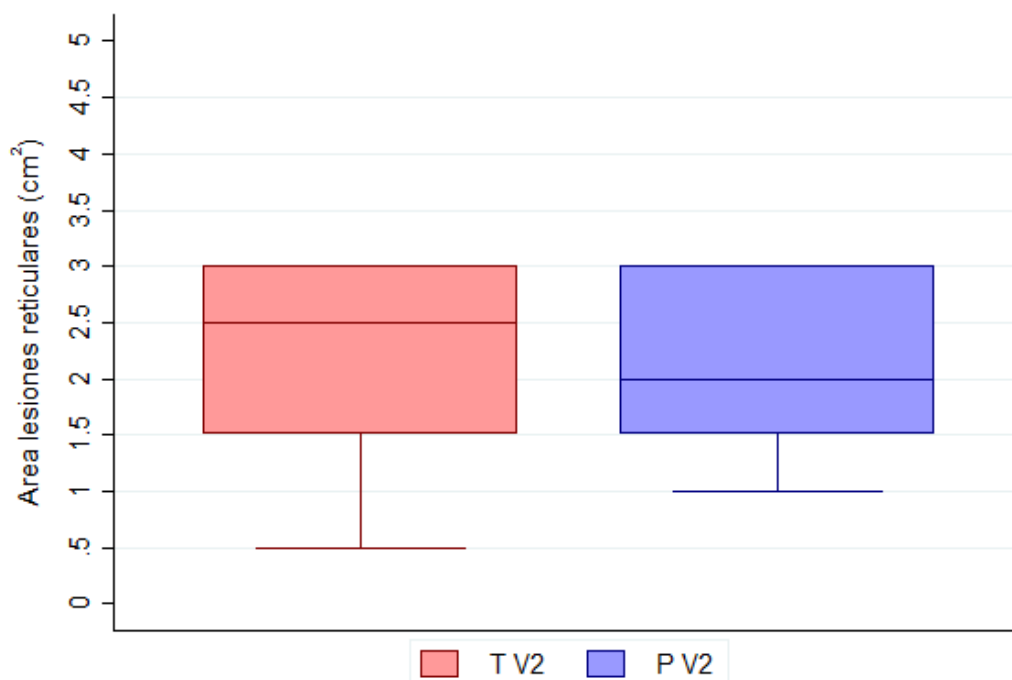
DIFERENCIAS EN EL ÁREA DE LESIONES RETICULARES ENTRE PLACEBO Y TRATAMIENTO (SEGÚN EVALUADOR POR FOTOGRAFÍAS)

Para el análisis estadístico, cuando el paciente no presenta estrías, se considera que el área tiene valor cero. Si falta el dato, se excluye del análisis.

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

VISITA 2

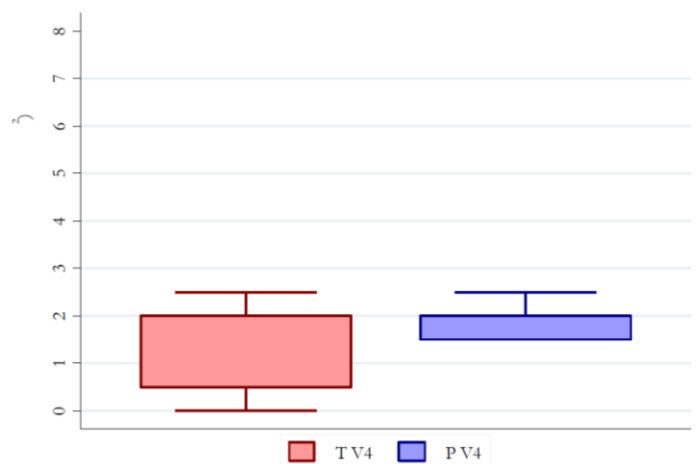
	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	2.00	0.76	1.00	1.50	2.00	3.00	3.00
T	7	2.14	0.90	0.50	1.50	2.50	3.00	3.00
P = 0.4571								



VISITA 4

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	1.86	0.38	1.50	1.50	2.00	2.00	2.50
T	7	1.50	0.91	0.00	0.50	2.00	2.00	2.50

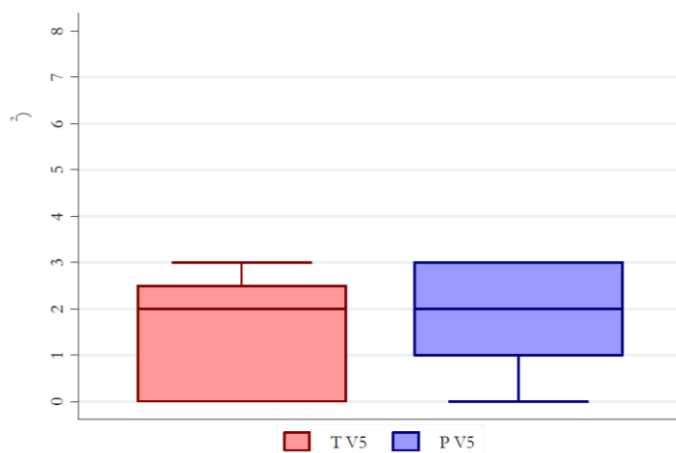
P=0.1824



VISITA 5

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	1.79	1.15	0.00	1.00	2.00	3.00	3.00
T	7	1.64	1.18	0.00	0.00	2.00	2.50	3.00

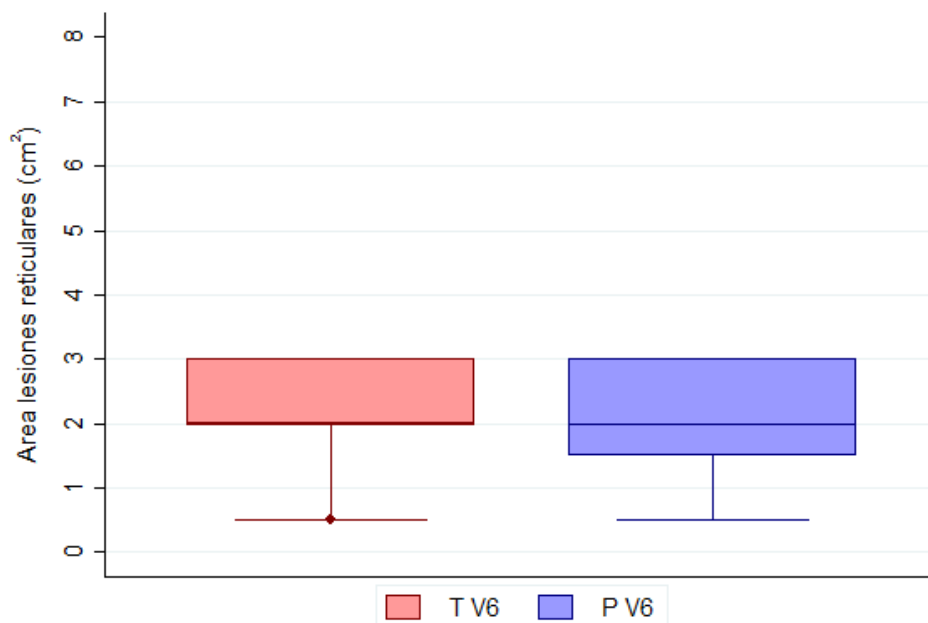
P=0.7833



VISITA 6

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	2.00	0.95	0.50	1.50	2.00	3.00	3.00
T	6	2.08	0.92	0.50	2.00	2.00	3.00	3.00

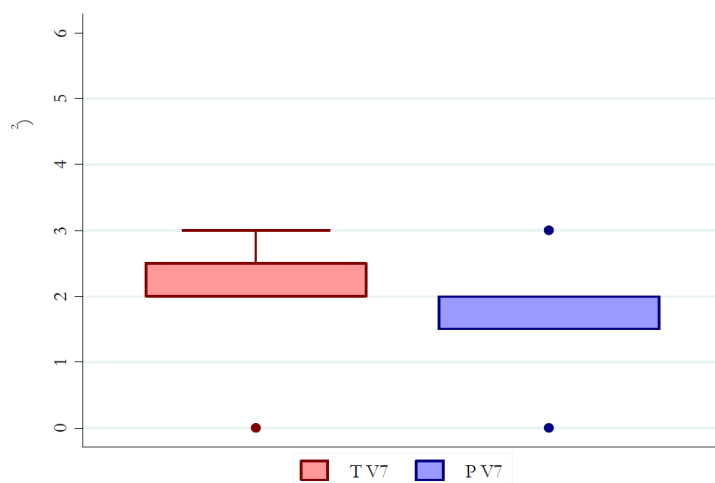
P = 0.3173



VISITA 7

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	1.75	0.99	0.00	1.50	2.00	2.00	3.00
T	6	1.92	1.02	0.00	2.00	2.00	2.50	3.00

P=0.1747



CAMBIO V6-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	6	0.08	0.74	-0.50	-0.50	0.00	0.00	1.50
P	6	0.17	0.68	-0.50	0.00	0.00	0.00	1.50

P = 0.6109

CAMBIO V7-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	6	-0.08	0.86	-1.00	-0.50	-0.25	0.00	1.50
P	6	-0.08	0.92	-1.00	-1.00	0.00	0.00	1.50

p>0.999

COMPARACIÓN V6 vs V7, solo en el lado tratado con ciclosporina (*Se dan las dos opciones, según se excluyan casos si faltan datos*)

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T6	6	2.08	0.92	0.50	2.00	2.00	3.00	3.00
T7	6	1.92	1.02	0.00	2.00	2.00	2.50	3.00

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T6	5	1.90	0.89	0.50	2.00	2.00	2.00	3.00
T7	5	1.90	1.14	0.00	2.00	2.00	2.50	3.00

p>0.999

DIFERENCIAS EN EL ÁREA OCUPADA POR LAS LESIONES RETICULARES ENTRE

LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES DE CICLOSPORINA (SEGÚN EVALUADOR DE FOTOGRAFÍAS)

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

VISITA 2

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	2.83	0.29	3.00	2.50	3.00	2.50	3.00
2 %	4.00	1.63	0.85	1.75	1.00	2.25	0.50	2.50
Total	7.00	2.14	0.90	2.50	1.50	3.00	0.50	3.00

P = 0.0477

VISITA 4

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	1.50	1.32	2.00	0.00	2.50	0.00	2.50
2 %	4.00	1.50	0.71	1.75	1.00	2.00	0.50	2.00
Total	7.00	1.50	0.91	2.00	0.50	2.00	0.00	2.50

P = 0.7137

VISITA 5

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	1.67	1.53	2.00	0.00	3.00	0.00	3.00
2 %	4.00	1.63	1.11	2.00	1.00	2.25	0.00	2.50
Total	7.00	1.64	1.18	2.00	0.00	2.50	0.00	3.00

P = 0.8530

VISITA 6

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	2.50	0.71	2.50	2.00	3.00	2.00	3.00
2 %	4.00	1.88	1.03	2.00	1.25	2.50	0.50	3.00
Total	6.00	2.08	0.92	2.00	2.00	3.00	0.50	3.00

P = 0.4533

VISITA 7

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	2.25	0.35	2.25	2.00	2.50	2.00	2.50
2 %	4.00	1.75	1.26	2.00	1.00	2.50	0.00	3.00
Total	6.00	1.92	1.02	2.00	2.00	2.50	0.00	3.00

P = 0.6228

PRESENCIA DE LESIONES EROSIVAS

A) Evaluación presencial

En la visita 2, de los 7 pacientes, 2* (28.6%) presentaban erosiones en el lado que iba a recibir tratamiento y también en el lado que iba a recibir placebo, 4 pacientes (57.1%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados, y un paciente** (14.3%) presentaba erosiones únicamente en un lado. P > 0.9

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6*

***El paciente con erosiones solo en un lado era el 5.*

En la visita 4, de los 7 pacientes, 2* (28.6%) presentaban erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo, 4 pacientes (57.1%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados, y un paciente** (14.3%) presentaba erosiones solo en un lado. P > 0.9

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6*

***El paciente con erosiones solo en un lado era el 5.*

En la visita 5, de los 7 pacientes, 2* (28.6%) presentaban erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo y 5 pacientes (71.4%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados. $P > 0.9$

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6*

En la visita 6, de los 6 pacientes, 2* (33.3%) presentaban erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo y 4 pacientes (66.7%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados. $P > 0.9$

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6.*

El paciente 3 no vino a la consulta 6.

En la visita 7, de los 6 pacientes, 1* (16.7%) presentaba erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo y 5 pacientes (83.3%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados. $P > 0.9$

**El paciente con erosiones en ambos lados era el 6. El paciente 4 ya había abandonado el estudio.*

EVOLUCIÓN DE CADA ÁREA EN CADA PACIENTE (SEGÚN EL EVALUADOR PRESENCIAL)

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	
Lado derecho: Ciclosporina 0.5%	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones
Lado derecho: Placebo	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho:	No	No	No	No	No

Placebo	<i>erosiones</i>	<i>erosiones</i>	<i>erosiones</i>	<i>erosiones</i>	<i>erosiones</i>
----------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

B) Evaluación mediante fotografías.

En la visita 2, de los 7 pacientes, 2* (28.6%) presentaban erosiones en el lado que iba a recibir tratamiento y también en el lado que iba a recibir placebo, y 5 pacientes (71.43%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados.

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6*

En la visita 4, de los 7 pacientes, 2* (28.6%) presentaban erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo, y 5 pacientes (71.43%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados.

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6*

En la visita 5, de los 7 pacientes, 2* (28.6%) presentaban erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo, 4 pacientes (57.14%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados, y 1 paciente tenía erosiones solo en un lado.

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6*

*** El paciente con erosiones solo en un lado es el paciente 5*

En la visita 6, de los 6 pacientes, 2* (33.3%) presentaban erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo y 3 pacientes (50%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados. Uno de los pacientes** tenía erosiones solo en un lado.

**Los pacientes con erosiones en ambos lados eran el 4 y el 6.*

*** El paciente con erosiones solo en un lado es el paciente 5*

El paciente 3 no vino a la consulta 6.

En la visita 7, de los 6 pacientes, 1* (16.7%) presentaba erosiones en el lado del tratamiento y también en el lado del placebo y 4 pacientes (66,7%) no tenían erosiones en ninguno de los dos lados. Otro paciente** presentaba erosiones solo en un lado.

**El paciente con erosiones en ambos lados era el 6. El paciente 4 ya había abandonado el estudio.*

*** El paciente con erosiones solo en un lado es el paciente 5*

EVOLUCIÓN DE CADA ÁREA EN CADA PACIENTE (SEGÚN EL EVALUADOR DE LAS FOTOGRAFÍAS)

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	
Lado derecho: Ciclosporina 0.5%	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No erosiones	No erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones
Lado derecho: Placebo	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones	Presencia de erosiones

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

ÁREA (EN CM2) OCUPADA POR LAS LESIONES EROSIVAS

A) Evaluación presencial

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	2.81	0.8	0.45	0*	
Lado derecho: Ciclosporina 0.5%	2.05	0.4	2.25	0*	

*Debido a un error, se recogió en la historia que sí había erosiones, pero se apuntó que el área ocupada por ellas era cero.

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	0.2	0.4	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	1.7	1.6	1.16	0.58	1.5
Lado derecho: Placebo	1.4	1.4	0.8	0.8	1.1

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
<i>Lado izquierdo:</i> Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
<i>Lado derecho:</i> Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

DIFERENCIAS EN EL ÁREA OCUPADA POR LAS LESIONES EROSIVAS ENTRE PLACEBO Y TRATAMIENTO (SEGÚN EVALUADOR PRESENCIAL)

Para el análisis estadístico, cuando el paciente no presenta erosiones, se considera que el área tiene valor cero. Si falta el dato, se excluye del análisis.

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

Unidad de medida: cm².

VISITA 2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	0.63	1.09	0.00	0.00	0.00	1.40	2.81
T	7	0.54	0.92	0.00	0.00	0.00	1.70	2.05

P = 0.4757

VISITA 4

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	0.37	0.55	0.00	0.00	0.00	0.80	1.40
T	7	0.29	0.60	0.00	0.00	0.00	0.40	1.60

P = 0.4446

VISITA 5

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	0.18	0.32	0.00	0.00	0.00	0.45	0.80
T	7	0.49	0.89	0.00	0.00	0.00	1.16	2.25

P = 0.1585

VISITA 6

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	0.13	0.33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.80
T	6	0.10	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58

P = 0.3173

VISITA 7

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	0.18	0.45	0.00	0.00	0.00	0.00	1.10
T	6	0.25	0.61	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50

P = 0.3173

CAMBIO V6-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	6	-0.53	0.87	-2.05	-1.12	0.00	0.00	0.00
P	6	-0.60	1.11	-2.81	-0.60	-0.10	0.00	0.00

P = 0.6822

CAMBIO V7-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	6	-0.03	0.08	-0.20	0.00	0.00	0.00	0.00
P	6	-0.08	0.13	-0.30	-0.20	0.00	0.00	0.00

P = 0.2031

COMPARACIÓN V6 vs V7, solo en el lado tratado con ciclosporina

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T6	5	0.12	0.26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58
T7	5	0.30	0.67	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50

P = 0.3173

DIFERENCIAS EN EL ÁREA OCUPADA POR LAS LESIONES EROSIVAS ENTRE LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES DE CICLOSPORINA (SEGÚN EVALUADOR PRESENCIAL)

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

VISITA 2

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	1.25	1.10	1.70	0.00	2.05	0.00	2.05
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	7.00	0.54	0.92	0.00	0.00	1.70	0.00	2.05

VISITA 4

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
-------	---	------	----	-----	-----	-----	-----	-----

0.5 %	3.00	0.67	0.83	0.40	0.00	1.60	0.00	1.60
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	7.00	0.29	0.60	0.00	0.00	0.40	0.00	1.60

VISITA 5

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	1.14	1.13	1.16	0.00	2.25	0.00	2.25
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	7.00	0.49	0.89	0.00	0.00	1.16	0.00	2.25

VISITA 6

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	0.29	0.41	0.29	0.00	0.58	0.00	0.58
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	6.00	0.10	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58

VISITA 7

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	0.75	1.06	0.75	0.00	1.50	0.00	1.50
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	6.00	0.25	0.61	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50

B) Evaluación por fotografías

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones		No erosiones

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	1	0.5	0.5	2	
Lado derecho: Ciclosporina 0.5%	1	0.5	1	2	

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No erosiones	No erosiones	0.5	0.5	0.5
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	0.5	1.5	0.5	1.5	1.5
Lado derecho: Placebo	0.5	2	1.5	0.5	0.5

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones
Lado derecho: Placebo	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones	No erosiones

DIFERENCIAS EN EL ÁREA OCUPADA POR LAS LESIONES EROSIVAS ENTRE PLACEBO Y TRATAMIENTO (SEGÚN EVALUADOR POR FOTOGRAFÍAS)

Para el análisis estadístico, cuando el paciente no presenta erosiones, se considera que el área tiene valor cero. Si falta el dato, se excluye del análisis.

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

LESIONES EROSIVAS (ÁREA)

Unidad de medida: cm².

VISITA 2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	0.21	0.39	0.00	0.00	0.00	0.50	1.00
T	7	0.21	0.39	0.00	0.00	0.00	0.50	1.00

VISITA 4

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	0.36	0.75	0.00	0.00	0.00	0.50	2.00
T	7	0.29	0.57	0.00	0.00	0.00	0.50	1.50

P = 0.3173

VISITA 5

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	0.36	0.56	0.00	0.00	0.00	0.50	1.50
T	7	0.21	0.39	0.00	0.00	0.00	0.50	1.00

P = 0.4571

VISITA 6

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	0.50	0.77	0.00	0.00	0.25	0.50	2.00
T	6	0.58	0.92	0.00	0.00	0.00	1.50	2.00

P = 0.6952

VISITA 7

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	0.17	0.26	0.00	0.00	0.00	0.50	0.50

T	6	0.25	0.61	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50
---	---	------	------	------	------	------	------	------

P = 0.6952

CAMBIO V6-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	6	0.33	0.52	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00
P	6	0.25	0.42	0.00	0.00	0.00	0.50	1.00

P = 0.6952

CAMBIO V7-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	6	0.17	0.41	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
P	6	0.08	0.20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.50

P = 0.6952

COMPARACIÓN V6 vs V7, solo en los lados que recibieron tratamiento con ciclosporina.

(Se dan las dos opciones, según se excluyan casos si faltan datos)

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T6	6	0.58	0.92	0.00	0.00	0.00	1.50	2.00
T7	6	0.25	0.61	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T6	5	0.30	0.67	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50
T7	5	0.30	0.67	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50

DIFERENCIAS EN EL ÁREA OCUPADA POR LAS LESIONES EROSIVAS ENTRE LAS DISTINTAS CONCENTRACIONES DE CICLOSPORINA (SEGÚN EVALUADOR POR FOTOGRAFÍAS)

(P: Placebo; T: Tratamiento (Ciclosporina); S.D: Desviación estándar; Min: Mínimo; Mdn: Mediana; Max: Máximo)

VISITA 2

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	0.50	0.50	0.50	0.00	1.00	0.00	1.00
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	7.00	0.21	0.39	0.00	0.00	0.50	0.00	1.00

VISITA 4

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	0.67	0.76	0.50	0.00	1.50	0.00	1.50
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	7.00	0.29	0.57	0.00	0.00	0.50	0.00	1.50

VISITA 5

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	0.50	0.50	0.50	0.00	1.00	0.00	1.00
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	7.00	0.21	0.39	0.00	0.00	0.50	0.00	1.00

VISITA 6

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	1.75	0.35	1.75	1.50	2.00	1.50	2.00
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	6.00	0.58	0.92	0.00	0.00	1.50	0.00	2.00

VISITA 7

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	0.75	1.06	0.75	0.00	1.50	0.00	1.50
2 %	4.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total	6.00	0.25	0.61	0.00	0.00	0.00	0.00	1.50

PRESENCIA DE LESIONES ULCERADAS

A) Evaluación presencial

En la visita 2, de los 7 pacientes, ninguno presentaba lesiones ulceradas.

En la visita 4, tampoco se observaron lesiones ulceradas en ninguno de los 7 pacientes.

En la visita 5, tampoco se observaron lesiones ulceradas en ninguno de los 7 pacientes.

En la visita 6, de los 6 pacientes, ninguno tenía lesiones ulceradas (el paciente 3 no vino a la visita 6).

En la visita 7, de los 6 pacientes, ninguno tenía lesiones ulceradas (el paciente 4 ya había abandonado el estudio).

EVOLUCIÓN DE CADA ÁREA EN CADA PACIENTE (SEGÚN EL EVALUADOR PRESENCIAL)

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No úlceras	No úlceras	No úlceras		No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras		No úlceras

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	
Lado derecho: Ciclosporina 0.5%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho:	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Ciclosporina 2%					
------------------------	--	--	--	--	--

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

B) Evaluación mediante fotografías.

En la visita 2, de los 7 pacientes, solo uno presentaba lesiones ulceradas en ambos lados (paciente 4).

En la visita 4, tampoco se observaron lesiones ulceradas en ninguno de los 7 pacientes.

En la visita 5, tampoco se observaron lesiones ulceradas en ninguno de los 7 pacientes.

En la visita 6, de los 6 pacientes, ninguno tenía lesiones ulceradas (el paciente 3 no vino a la visita 6).

En la visita 7, de los 6 pacientes, ninguno tenía lesiones ulceradas (el paciente 4 ya había abandonado el estudio).

EVOLUCIÓN DE CADA ÁREA EN CADA PACIENTE (SEGÚN EL EVALUADOR DE LAS FOTOGRAFÍAS)

Paciente 1:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Paciente 2:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Paciente 3:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No úlceras	No úlceras	No úlceras		No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras		No úlceras

Paciente 4:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	Presencia de úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	
Lado derecho: Ciclosporina 0.5%	Presencia de úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	

Paciente 5:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Ciclosporina 2%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Paciente 6:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 0.5%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

Paciente 7:

	V2	V4	V5	V6	V7
Lado izquierdo: Ciclosporina 2%	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras
Lado derecho: Placebo	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras	No úlceras

VALORACIÓN DE LA EFICACIA: EVALUACIÓN GENERAL

(P: Placebo; T: Tratamiento). Se presentan los resultados separando los pacientes que han recibido cicloporina al 0.5% y al 2%.

A) Evaluación presencial

Dosis	Pacien te	Visita	P	T
0.5 %	003	V2		
		V4	Sin cambios respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V5	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V7	Sin cambios respecto a	Sin cambios respecto a la

			la última visita	última visita
	004	V2		
		V4	Se observa mejoría respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V5	Se observa mejoría respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V6	Empeoramiento respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
	006	V2		
		V4	Sin cambios respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V5	Sin cambios respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V6	Sin cambios respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V7	Se observa mejoría respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
	2 %	001	V2	
			V4	Sin cambios respecto a la última visita
			V5	Sin cambios respecto a la última visita
			V6	Sin cambios respecto a la última visita
			V7	Sin cambios respecto a la última visita
		002	V2	

		V4	Se observa mejoría respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V5	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V6	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V7	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
	005	V2		
		V4	Se observa mejoría respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V5	Se observa mejoría respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V6	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V7	Clinicamente curado	Sin cambios respecto a la última visita
	007	V2		
		V4	Se observa mejoría respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V5	Sin cambios respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V6	Se observa mejoría respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V7	Se observa mejoría respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita

B) Evaluación por fotografías

Dosis	Paciente	Visita	P	T
0.5 %	003	V2		
		V4	Se observa mejoría respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V5	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V7	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
	004	V2		
		V4	Se observa mejoría respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V5	Empeoramiento respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V6	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
	006	V2		
		V4	Empeoramiento respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V5	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V6	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V7	Sin cambios respecto a la	Sin cambios respecto a

			última visita	la última visita
2 %	001	V2		
		V4	Sin cambios respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V5	Se observa mejoría respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V6	Se observa mejoría respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V7	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
	002	V2		
		V4	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V5	Clinicamente curado	Clinicamente curado
		V6	Empeoramiento respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V7	Clinicamente curado	Clinicamente curado
	005	V2		
		V4	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V5	Empeoramiento respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V6	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita

		V7	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
	007	V2		
		V4	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita
		V5	Se observa mejoría respecto a la última visita	Se observa mejoría respecto a la última visita
		V6	Empeoramiento respecto a la última visita	Empeoramiento respecto a la última visita
		V7	Sin cambios respecto a la última visita	Sin cambios respecto a la última visita

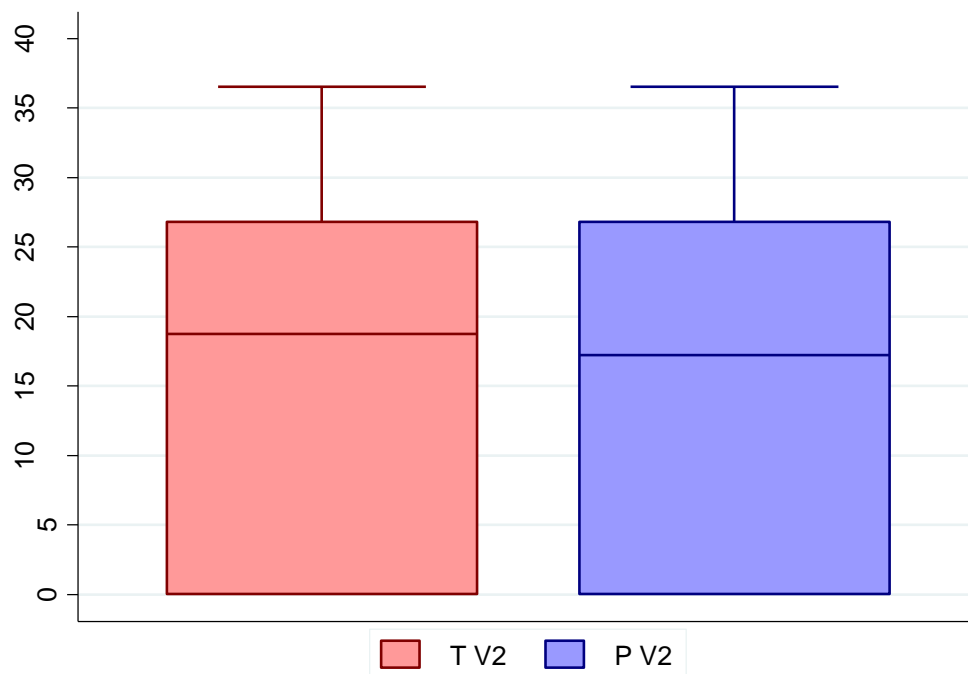
CALIDAD DE VIDA EN CADA LADO

(P: Placebo; T: Tratamiento).

CALIDAD DE VIDA TOTAL (V2)

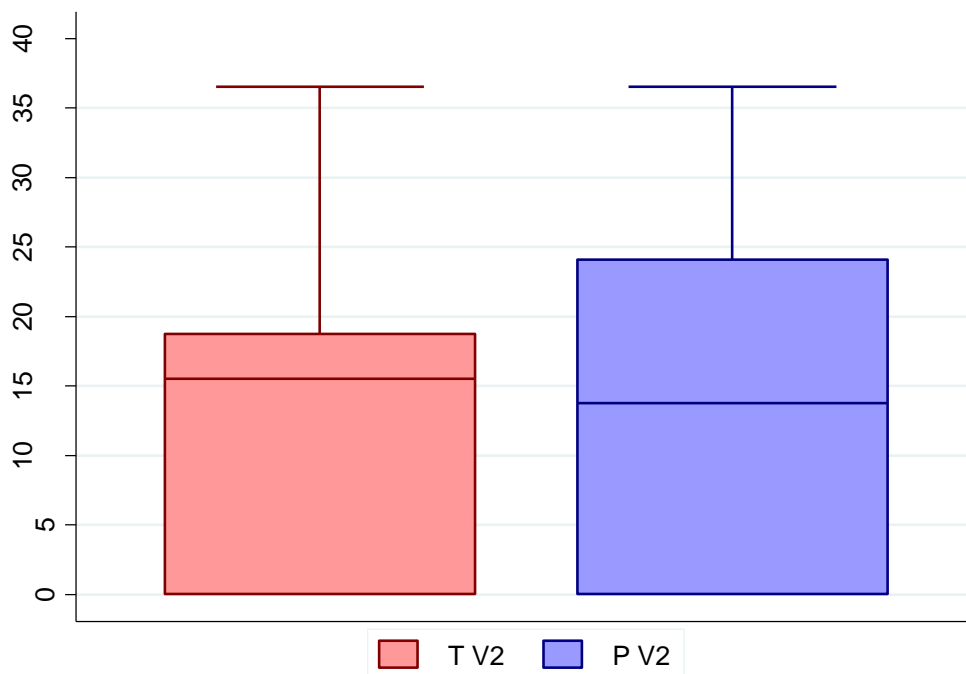
	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	7	17.14	13.48	0.00	0.00	18.75	26.79	36.54
P	7	16.92	13.64	0.00	0.00	17.24	26.79	36.54

P = 0.8578



	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	5	14.16	15.20	0.00	0.00	15.52	18.75	36.54
P	5	14.89	15.80	0.00	0.00	13.79	24.11	36.54

P = 0.5790

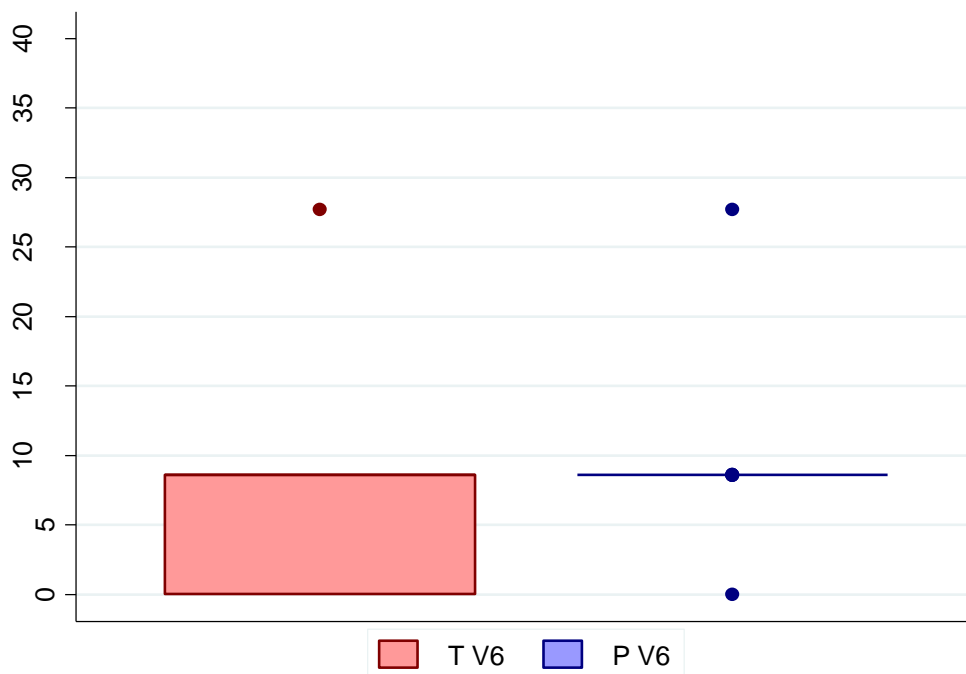


Puntuación de 0 a 100.

CALIDAD DE VIDA TOTAL (V6)

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	5	8.98	11.30	0.00	0.00	8.62	8.62	27.68
P	5	10.71	10.19	0.00	8.62	8.62	8.62	27.68

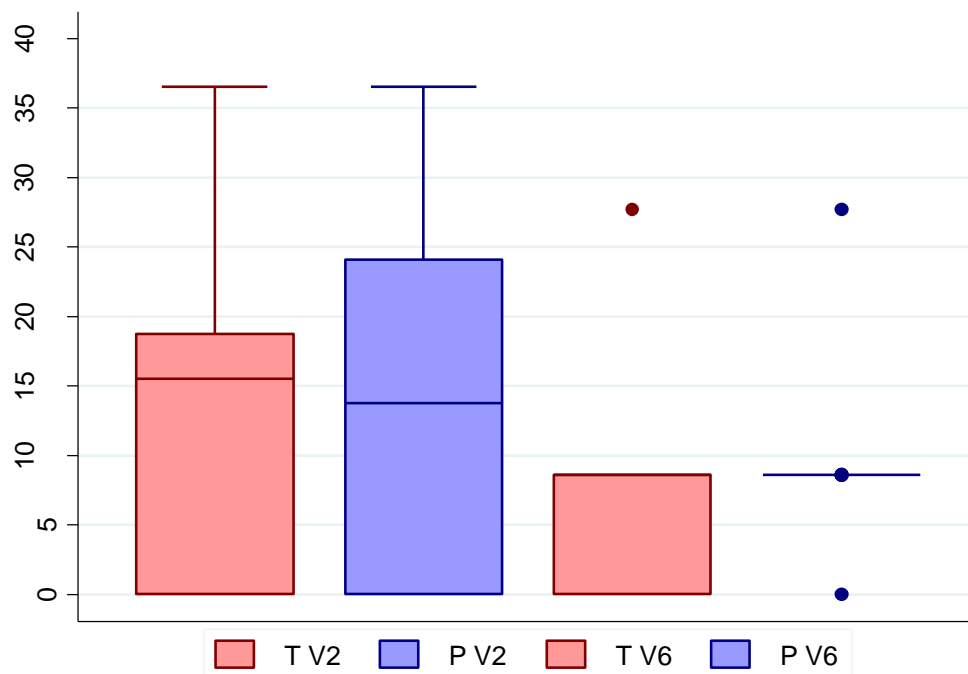
P = 0.3739



Puntuación de 0 a 100.

CAMBIO V6-V2

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T2	5	14.16	15.20	0.00	0.00	15.52	18.75	36.54
P2	5	14.89	15.80	0.00	0.00	13.79	24.11	36.54
T6	5	8.98	11.30	0.00	0.00	8.62	8.62	27.68
P6	5	10.71	10.19	0.00	8.62	8.62	8.62	27.68



Puntuación de 0 a 100.

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
T	5	-5.18	10.22	-18.75	-8.86	-6.90	0.00	8.62
P	5	-4.18	9.11	-15.49	-8.86	-5.17	0.00	8.62

P = 0.2039

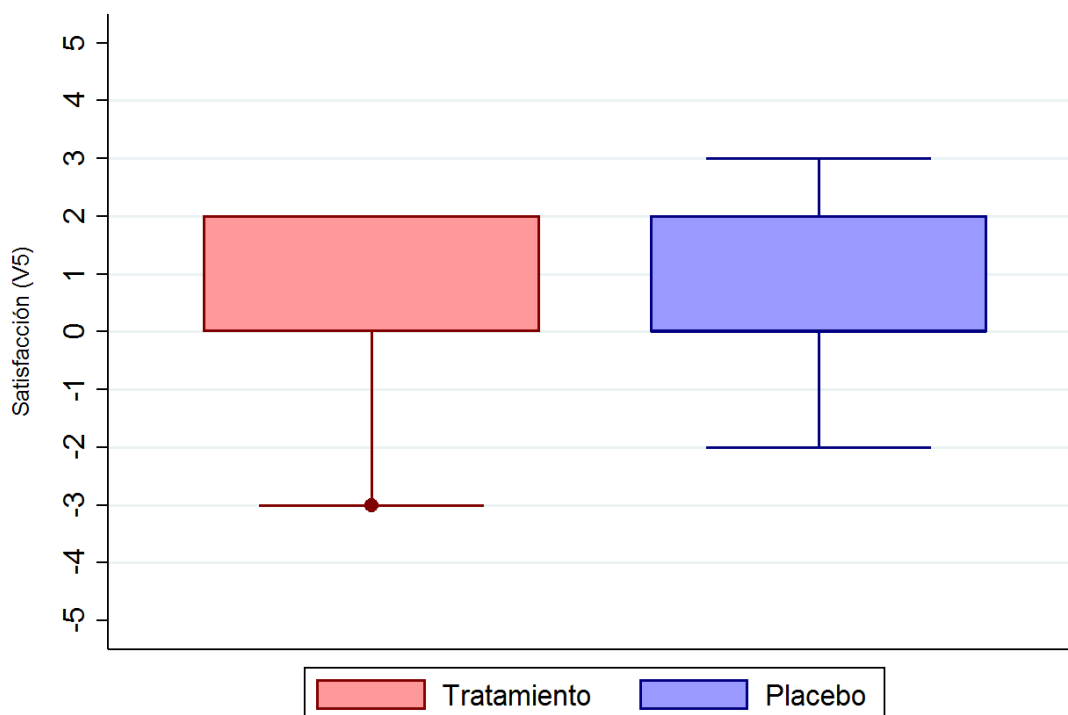
SATISFACCIÓN EN CADA LADO

(P: Placebo; T: Tratamiento).

SATISFACCIÓN (V5)

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	7	0.57	1.62	-2.00	0.00	0.00	2.00	3.00
T	7	0.71	1.89	-3.00	0.00	2.00	2.00	2.00

P = 0.9094

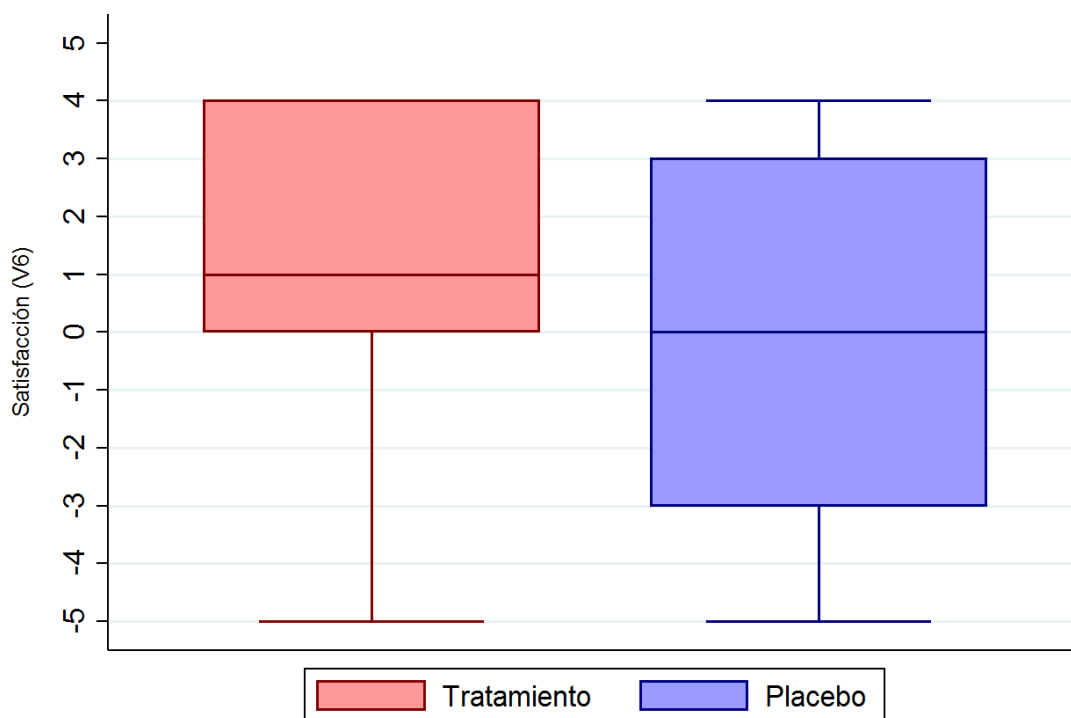


Escala de satisfacción (-5 a 5).

SATISFACCIÓN A LAS 6 SEMANAS (V6)

	n	Mean	S.D.	Min	.25	Mdn	.75	Max
P	6	-0.17	3.43	-5.00	-3.00	0.00	3.00	4.00
T	6	0.83	3.37	-5.00	0.00	1.00	4.00	4.00

P = 0.4971



Escala de satisfacción (-5 a 5).

SATISFACCIÓN EN CADA LADO SEPARANDO POR CONCENTRACIONES DE CICLOSPORINA

(P: Placebo; T: Tratamiento).

VISITA 5

Dosis	N	mean	Sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	3.00	1.33	1.15	2.00	0.00	2.00	0.00	2.00
2 %	4.00	0.25	2.36	1.00	-1.50	2.00	-3.00	2.00
Total	7.00	0.71	1.89	2.00	0.00	2.00	-3.00	2.00

P = 0.554

VISITA 6

Dosis	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max
0.5 %	2.00	-1.50	4.95	-1.50	-5.00	2.00	-5.00	2.00
2 %	4.00	2.00	2.31	2.00	0.00	4.00	0.00	4.00
Total	6.00	0.83	3.37	1.00	0.00	4.00	-5.00	4.00

P=0.340

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

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 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
- Dé 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 consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores, incluyendo los acontecimientos médicos importantes que requirieran una intervención para evitar que se produzca 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.

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:

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.

Embarazo

Todos los embarazos que se produjeran durante la participación en el estudio se notificarían mediante un impreso de embarazo durante el ensayo clínico. A fin de garantizar la seguridad de las participantes, todos los embarazos se debían notificar al promotor dentro de las 24 horas posteriores a tener conocimiento del acontecimiento.

Se haría un seguimiento del embarazo para determinar el desenlace (incluidos los abortos) y el estado de la madre y del niño. Las complicaciones del embarazo y los abortos deberán notificarse como AA o AAG.

Todo AAG que se produjeran asociado a un embarazo, que llegue a conocimiento del investigador después de que la mujer haya completado el estudio y que según el investigador esté posiblemente relacionado con el tratamiento del estudio, Sería notificado inmediatamente al promotor.

Además, el investigador trataría de recopilar información sobre los embarazos de las parejas de todos los participantes en el estudio que se queden embarazadas mientras el sujeto permanezca en el estudio. La información sobre embarazos se notificaría al promotor como ya se ha descrito.

RESULTADOS: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Los pacientes han sido seguidos únicamente durante el tiempo que han permanecido en el ensayo.

ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE.

Ninguno.

ACONTECIMIENTO ADVERSO NO GRAVE.

Del total de pacientes (N=7), 4 pacientes (57,1%) experimentaron algún AA. El número total de AA adversos registrados es 9.

Fueron leves en 7 de los 9 casos (77,78%) y moderados en 2 casos (22,22%)

Se trataron de eventos aislados en 6 de los 9 casos (66,67%), e intermitentes en 3 de los casos (33,33%)

7 de los acontecimientos adversos no estaban relacionados con el fármaco en investigación (77,78%), y 2 de ellos estaban posiblemente relacionados (22,22%).

8 de los eventos adversos se resolvieron (88,89%), y 1 de ellos estaba en resolución (11,11%).

Enumeración de los acontecimientos adversos: Brote liquen erosivo*, Cefalea, Cefalea migrañosa, Dolor en rodilla, Inflamación dental, Inflamación encía, Sinusitis, Episodios de gastritis y reflujo, Escozor* (*Relación con el medicamento de estudio: Posible)

En cuanto a las alteraciones analíticas observadas:

En un paciente se ha observado leucopenia (pero ya la había tenido en analíticas previas al ensayo).

En otro paciente se observó leve linfopenia.

Finalmente, una paciente esplenectomizada presentó trombocitosis, que probablemente esta relacionada con su esplenectomía previa.

VISITA 5

¿ANALÍTICA DENTRO DE LA NORMALIDAD?	FREQ.	PERCENT
NO*	3	42.86
SÍ	4	57.14
TOTAL	7	100.00

INFORMACIÓN ADICIONAL

Modificaciones globales sustanciales.

Modificación nº1 Sustancial. Remitida a las autoridades el 02/08/2017.

Interrupciones globales y reanudaciones.

No se ha continuado con el estudio por desabastecimiento del medicamento en estudio, dificultad para reclutar pacientes y la observación de la escasa eficacia.

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

La principal limitación del estudio es la variabilidad en la intensidad de las lesiones que presenta el paciente a lo largo del tiempo, pudiendo mejorar incluso en ausencia de tratamiento.

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

Fecha

Dr. Pedro Redondo Bellón



13/07/2020

Representante del promotor
CUN

Firma

Fecha

Dr. Enrique Aubá Guedea

13/07/2020



Clínica
Universidad
de Navarra