

## TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

“Memoria de solicitud de un proyecto de investigación para la realización de un ensayo clínico fase II, de búsqueda de dosis, aleatorizado, controlado, enmascarado para el evaluador, para evaluar la eficacia y seguridad del uso de células madre mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo en la prevención de la pérdida visual tras causticaciones oculares graves.”

Autor: Nicolás Alejandro Alba

Tutora: Lucía Llanos Jiménez

## Índice

1. Presentación de la memoria
  - a. Título del proyecto
  - b. Investigador principal
  - c. Tipo de proyecto
  - d. Duración
  - e. Resumen en español y en inglés
2. Antecedentes y estado actual del conocimiento
3. Bibliografía
4. Hipótesis
  - a. Hipótesis principal
  - b. Hipótesis secundaria
5. Objetivos
  - a. Objetivo principal
  - b. Objetivo secundario
  - c. Objetivos terciarios
6. Metodología
  - a. Diseño
  - b. Sujetos y enfermedad a estudio
    - i. Criterios de inclusión
    - ii. Criterios de exclusión
    - iii. Número de pacientes previsto y justificación
  - c. Intervención a estudio
  - d. Análisis de resultados
    - i. Variables
    - ii. Comparación de las variables
    - iii. Descripción del análisis estadístico
  - e. Limitaciones del estudio
  - f. Plan de recogida de datos
    - i. Titularidad de los datos
    - ii. Procedimientos previstos para garantizar los requisitos éticos o legales específicos de aplicación
7. Plan de trabajo
8. Equipo investigador
9. Plan de difusión
10. Relevancia
11. Medios disponibles para la realización del proyecto
12. Justificación detallada de la ayuda solicitada
13. Anexos

Desde que era residente, cuando vi llegar a la urgencia a un niño al que le había entrado “cal viva” en el ojo mientras jugaba un partido de fútbol (habían pintado con ella las líneas del campo), las causticaciones oculares me han parecido un tema de vital trascendencia para la salud de la población. Aunque las medidas de protección han conseguido disminuir su número, los casos graves siguen suponiendo un drama para los afectados, es por eso por lo que queremos buscar soluciones que hagan factible la recuperación de estas personas.

Este trabajo no habría sido posible sin las magníficas correcciones de la Dra. Llanos.

Las ideas y conocimientos del Dr. García Arranz constituyen gran parte de la base teórica del proyecto.

Por supuesto, nunca podría haber realizado ni este, ni ningún otro trabajo sin la paciencia y cariño de María, Julia y Hugo.

Nicolás

## Resumen

Este trabajo consiste en la realización de una memoria para la realización de un ensayo clínico en pacientes con causticaciones oculares graves.

El tratamiento estándar de las causticaciones oculares graves solamente consigue que un 2% de estos pacientes tenga visiones superiores a 0,1. Nuevos tratamientos deben prevenir la pérdida visual y las secuelas. Los resultados en estudios preclínicos y en patologías similares sugieren que la inyección subconjuntival de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ASC) puede ser una solución eficaz. Por ello proponemos la realización de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y enmascarado para el evaluador que incluya a 72 pacientes en tres brazos terapéuticos. Grupo I: tratamiento estándar. Grupo II: grupo I + una inyección de 1 ml con  $5 \times 10^6$  ASC por cuadrante conjuntival. Grupo III: grupo I + tres inyecciones de ASC. En los tres grupos se valorarán los siguientes objetivos a los 3 meses y al año de la causticación:

**Objetivo Principal:** Evaluar la eficacia de la inyección subconjuntival de ASC en dosis única y en 3 inyecciones vs- tratamiento estándar a los 3 meses y al año de la causticación en términos de: proporción de pacientes con agudezas visuales menores de 0,1. Control de la inflamación y cicatrización ocular (medidas con una escala de signos diseñada para las conjuntivitis cicatriciales) y el tamaño del área de desepitelización corneal en mm<sup>2</sup>. Determinar la gravedad y el número de las secuelas (perforación ocular, simblefaron, trasplante de córnea por opacidad corneal, entropion, distriquiias) al año. Cambios en los síntomas de la superficie ocular mediante el cuestionario OSDI (versión validada en castellano).

**Objetivo secundario:** evaluar la seguridad de la inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar a los 3 meses y al año de la causticación en términos de proporción y tipo de Acontecimientos Adversos relacionados con la intervención a estudio.

**Objetivo terciario:** evaluar el cambio en la calidad de vida respecto a la situación basal entre los grupos de inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar, mediante el cuestionario específico NEI-VFQ 25.

Todo el trabajo se realizará siguiendo la legislación vigente tanto desde el punto de vista de los ensayos clínicos como del manejo de los datos. Para ello se ha reunido a un equipo investigador con capacidades complementarias y en distintas comunidades autónomas en centros con medios suficientes para realizarlo. Se han tenido en cuenta las limitaciones para llevarlo a cabo, el beneficio para la sociedad y la forma de darlo a conocer. Por último, se describe el presupuesto necesario para realizarlo.

## Palabras clave

Causticaciones oculares, accidente con cáusticos, células madre, ensayo clínico

## Listado de tablas y figuras

Tabla 1: desglose del presupuesto en formato AES 2023, página 20

Figura 1: escala de Dua y escala de seguimiento de las conjuntivitis cicatriciales (anexo I página 23)

## Listado de abreviaturas

AA: acontecimientos adversos

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

aloSLET: trasplante simple de epitelio limbar alogénico

ASC: células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo

CEIM: Comité de ética de Investigación con Medicamentos

CI: consentimiento informado

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

CTIS: Clinical Trials Information System

EDTA: ácido Etilendiaminotetraacético

ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study

NEI-VFQ 25: National Eye Institute- Visual Function Questionnaire 25

OSDI. Ocular Surface Disease Index

RICORS/TERAV: Red de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud. Red Española de Terapias Avanzadas

SARS-COV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2

SCreN: Plataforma ISCIII de Soporte para la Investigación Clínica

## MEMORIA DE SOLICITUD DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

### Título:

"Ensayo clínico fase II, de búsqueda de dosis, aleatorizado, controlado, enmascarado para el evaluador, para evaluar la eficacia y seguridad del uso de células madre mesenquimales alogénicas derivadas de tejido adiposo en la prevención de la pérdida visual tras causticaciones oculares graves."

### Investigador/a principal:

Nicolás Alejandro Alba. Médico especialista en Oftalmología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. IIS-FJD-UAM.

### Tipo de proyecto:

Ensayo Clínico con medicamento de terapias avanzadas (terapia celular), multicéntrico

### Duración:

3 años

### Resumen:

El tratamiento estándar de las causticaciones oculares graves solamente consigue que un 2% de estos pacientes tenga visiones superiores a 0,1. Nuevos tratamientos deben prevenir la pérdida visual y las secuelas. Los resultados en estudios preclínicos y en patologías similares sugieren que la inyección subconjuntival de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ASC) puede ser una solución eficaz. Por ello proponemos la realización de un ensayo clínico aleatorizado, controlado y enmascarado para el evaluador que incluya a 72 pacientes en tres brazos terapéuticos. Grupo I: tratamiento estándar. Grupo II: grupo I + una inyección de 1 ml con  $5 \times 10^6$  ASC por cuadrante conjuntival. Grupo III: grupo I + tres inyecciones de ASC. En los tres grupos se valorarán los siguientes objetivos a los 3 meses y al año de la causticación:

**Objetivo Principal:** Evaluar la eficacia de la inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar a los 3 meses y al año de la causticación en términos de: Proporción de pacientes con agudezas visuales menores de 0,1. Control de la inflamación y cicatrización ocular (medidas con una escala de signos diseñada para las conjuntivitis cicatriciales) y el tamaño del área de desepitelización corneal en  $\text{mm}^2$ . Determinar la gravedad y el número de las secuelas (perforación ocular, simblefaron, trasplante de córnea por opacidad corneal, entropion, distriquias) al año. Cambios en los síntomas de la superficie ocular mediante el cuestionario OSDI (versión validada en castellano).

**Objetivo secundario:** evaluar la seguridad de la inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar a los 3 meses y al año de la causticación en términos de proporción y tipo de Acontecimientos Adversos relacionados con la intervención a estudio.

**Objetivo terciario:** evaluar el cambio en la calidad de vida respecto a la situación basal entre los grupos de inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar, mediante el cuestionario específico NEI-VFQ 25.

Para llevarlo a cabo colaborarán 4 hospitales de tercer nivel de 3 Comunidades Autónomas.

**Title:** "A phase II, dose-finding, Randomized, controlled, with blinded assessment, phase II clinical trial to determine the efficacy and safety of the use of adipose tissue-derived allogeneic mesenchymal stem cells in preventing visual loss after severe ocular chemical burns".

### **Abstract:**

The standard treatment for severe ocular burns only achieves vision improvement beyond 0.1 in 2% of these patients. New treatments are needed to prevent visual loss and complications. Results from preclinical studies and similar pathologies suggest that subconjunctival injection of adipose-derived mesenchymal stem cells (ASC) may be an effective solution. Therefore, we propose conducting a randomized, controlled, and masked clinical trial involving 72 patients divided into three therapeutic arms.

Group I: Standard treatment. Group II: Group I + a 1 ml injection of  $5 \times 10^6$  ASC per conjunctival quadrant. Group III: Group I + three ASC injections.

The following objectives will be assessed in all three groups at 3 months and 1 year after the burn.

Primary Objective is to evaluate the efficacy of subconjunctival injection of ASC in a single dose vs. 3 doses vs. standard treatment in terms of: proportion of patients with visual acuity below 0.1. Control of ocular inflammation and healing (measured using a scale designed for cicatricial conjunctivitis). Size of corneal epithelialization area in  $\text{mm}^2$ . Determine the severity and number of complications (ocular perforation, symblepharon, corneal transplantation due to corneal opacity, entropion, trichiasis) at one year. Changes in ocular surface symptoms using the OSDI questionnaire (validated version in Spanish).

Secondary Objective: is to evaluate the safety of subconjunctival injection of ASC in a single dose vs. 3 doses vs. standard treatment at 3 months and 1 year after the burn in terms of the proportion and type of intervention-related adverse events.

Tertiary Objective: is to evaluate the change in quality of life compared to baseline among the groups receiving subconjunctival injection of ASC in a single dose vs. 3 doses vs. standard treatment using the specific NEI-VFQ 25 questionnaire.

To carry out this study, four tertiary-level hospitals from three Spanish regions will collaborate.

### **Antecedentes y estado actual del tema:**

Las causticaciones oculares son urgencias oftalmológicas causadas por el contacto con la superficie ocular de agentes químicos de pH muy distinto al fisiológico, ya sean ácidos o bases (1). Las heridas causadas por sustancias alcalinas son las más frecuentes (2) y suelen acarrear daños más severos ya que los iones de hidroxilo en los álcalis provocan la saponificación de la membrana celular provocando su deterioro y facilitando la penetración en estructuras oculares profundas (3). La lesión por ácidos provoca la desnaturalización de las proteínas y la coagulación de los tejidos. Dicha coagulación actúa de barrera "protectora" limitando la penetración del ácido (1).

Las causticaciones químicas, suponen entre un 2,2 y un 13% de las urgencias por traumatismos oculares (4). La incidencia más elevada la encontramos en menores de cinco años a causa de accidentes domésticos con productos de limpieza, y en adultos a causa de accidentes laborales donde suponen entre el 6 y el 45% de los traumatismos oculares (4). Esto afecta de forma especial a trabajadores varones jóvenes que trabajan en el sector industrial y al aire libre (4) y en el caso español al personal de limpieza, en este caso mayoritariamente mujeres (5).

La gravedad del cuadro depende de la sustancia y del tiempo de contacto con la superficie ocular (1). La clasificación de gravedad más utilizada actualmente es la de Dua (6), que valora el área de conjuntiva dañada y el porcentaje de isquemia limbar (donde se encuentran las células madre que generan el epitelio corneal). En nuestro medio, las causticaciones graves (IV-VI de la clasificación de Dua) suponen alrededor del 4% de los casos (5). Es posible que, para el seguimiento posterior a la primera semana, sean más útiles clasificaciones pensadas para el seguimiento a largo plazo de las conjuntivitis cicatriciales, como sería la de Ong et al. (7)

Estos casos más graves, representan un coste proporcionalmente muy alto, por la gran cantidad de intervenciones que suelen precisar y las secuelas que acarrearán (5). De hecho, tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, por la pérdida visual, los dolores y molestias oculares continuas, pero también por los problemas de salud mental subsiguientes, siendo muy frecuentes en estos pacientes la depresión y la ansiedad (4). Además, como hemos comentado (5), en proporción y en nuestro país, el grupo de trabajadores más afectados son las mujeres que trabajan en el sector de la limpieza. Este grupo es especialmente vulnerable en varios sentidos y en concreto se ve con frecuencia una falta de cumplimiento de sus derechos laborales. Este incumplimiento si se está dando en materia de seguridad, es el probable causante de la alta incidencia de causticaciones que les afecta. Por tanto, mejorar el pronóstico de este problema es también una cuestión de igualdad de género, que se debería de complementar con un esfuerzo mayor en la prevención de accidentes en este grupo poblacional.

Ya que el tiempo de contacto es uno de los factores clave en el daño producido por cáusticos, un lavado intenso y prolongado hasta normalizar el pH de la superficie ocular es la primera y más importante de las medidas terapéuticas, y no se debe posponer ni siquiera para examinar el globo ocular (8). Existen soluciones anfotéricas con gran osmolaridad y capacidad de neutralizar tanto álcalis como ácidos, que serían la primera elección (9). Sin embargo, lo más probable es que sólo estén disponibles otras soluciones, o simplemente agua. La irrigación debe aplicarse tan pronto como sea posible y con la solución que esté más rápidamente disponible (esto incluye el agua corriente) (10). Cabe destacar la excepción de la cal viva, que debe de ser irrigada con EDTA o con aceite. El resto del tratamiento consiste en controlar la inflamación provocada por la destrucción celular, fundamentalmente con corticoides tópicos y evitar una infección secundaria con antibióticos profilácticos, ambos tratamientos preferiblemente sin conservantes (1,11). Existen estudios en animales y algunos ensayos no controlados que parecen indicar que el uso de citrato tópico y ácido ascórbico para neutralizar radicales libres podría tener algún beneficio extra (12,13), así como el uso de tetraciclinas para inhibir la degradación del estroma corneal (14).

Es muy importante promover la epitelización rápidamente y para ello, además de controlar la inflamación, en muchos casos se intenta aportar factores de crecimiento mediante suero autólogo (15) o plasma rico en factores derivados de las plaquetas (16).

En los casos más graves, a partir del grado IV de Dua, se intentan múltiples medidas, que también deben ser aplicadas lo antes posible. Estas son fundamentalmente el trasplante de membrana amniótica (17) y la tenoplastia (18), aunque se han intentado otras técnicas relativamente experimentales como el trasplante simple de epitelio limbar alogénico (aloSLET) (19). A pesar de los tratamientos disponibles, en estos casos los resultados son muy pobres. Se estima que solamente un 2% de los pacientes con causticaciones importantes consigue llegar a agudezas visuales superiores al 0.1 (10% de visión), por lo que es preciso desarrollar tratamientos que mejoren estas cifras (20).

En este contexto han ido apareciendo estudios en animales, y más recientemente en humanos, sobre el uso de células madre mesenquimales, con resultados muy prometedores.

Recientemente, un estudio abierto, no controlado, para evaluar la seguridad de la administración de células madre de origen hematopoyético en 16 pacientes con causticaciones grado IV-VI sugiere que los pacientes que superan el 0,1 de agudeza visual podrían pasar del 2 al 40% con este tipo de tratamiento (21).

Las células madre mesenquimales de origen adiposo presentan ciertas ventajas respecto a las células hematopoyéticas (22). En primer lugar, ya han demostrado su eficacia y están comercializadas para el tratamiento de otras enfermedades cicatrizantes que cursan con inflamación como las fistulas perianales en pacientes con enfermedad de Crohn (23). En segundo lugar, los donantes no tienen que someterse a ninguna intervención extra, ya que la grasa obtenida de una liposucción estándar es suficiente para producir células para el tratamiento de muchos pacientes (24), y, en tercer lugar, el perfil del secretoma de estas células podría ser más adecuado para controlar una inflamación tan aguda como la que se produce tras una causticación ocular, habiendo amplia experiencia preclínica en estudios en animales (25-29).

La experiencia sobre la seguridad, factibilidad y eficacia preliminar de la inyección subconjuntival de células mesenquimales derivadas de tejido adiposo se ha evaluado en:

- dos ensayos previos fase II, no comparativos; uno de ellos incluyó 8 pacientes con queratopatía crónica (NCT01808378) aunque sus resultados no han sido publicados. El otro de ellos, está todavía en marcha en 8 centros de España (NCT05520086) habiendo completado la inclusión de 20 pacientes con conjuntivitis cicatricial secundaria a Síndrome de Lyell o Penfigoide de mucosas, repartidos en dos cohortes consecutivas (no aleatorizadas): los primeros 10 pacientes incluidos recibieron 1 dosis única de 12,5 millones de células y los segundos 10 pacientes 2 dosis separadas 14 días.
- El tratamiento con ASC a una paciente con una causticación por cemento grado IV de Dua por uso compasivo en el Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz. Tras una mala evolución a pesar de tratamiento con corticoides sistémicos y varios trasplantes de membrana amniótica se realizó la inyección de células madre 6 meses después de la causticación consiguiéndose un buen control inflamatorio y una agudeza visual aceptable para este grado de Dua.

Todo ello sugiere que este tratamiento podría constituir una alternativa segura y probablemente eficaz para este tipo de pacientes. Sin embargo, a día de hoy, es necesario generar evidencia adicional en un ensayo clínico comparativo, que además proporcione información para determinar el número de inyecciones e intervalo entre ellas necesarios para confirmar y optimizar su eficacia.

Por lo tanto, consideramos apropiado plantear un ensayo clínico fase II, de búsqueda de dosis, controlado, aleatorizado, enmascarado para el evaluador para evaluar la eficacia y seguridad de este tratamiento en pacientes con causticaciones graves.

## Bibliografía más relevante:

- 1.- Bizrah M, Yusuf A, Ahmad S. An update on chemical eye burns. *Eye (Lond)*. 2019 Sep;33(9):1362-1377 2.- Morgan SJ. Chemical burns of the eye: causes and management. *Br J Ophthalmol*. 1987 Nov;71(11):854-7. doi: 10.1136/bjo.71.11.854. PMID: 3689738; PMCID: PMC1041324.
- 3.- Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol*. 1997 Jan-Feb;41(4):275-313
- 4.- Ahmmed, et al. 2021. 'Epidemiology, Economic and Humanistic Burdens of Ocular Surface Chemical Injury: A Narrative Review'. *The Ocular Surface* 20 (April): 199–211.
- 5.-Quesada JM, Lloves JM, Delgado DV. Ocular chemical burns in the workplace: Epidemiological characteristics. *Burns*. 2020 Aug;46(5):1212-1218.
- 6.- Dua, H. S., A. J. King, and A. Joseph. 2001. 'A New Classification of Ocular Surface Burns'. *The British Journal of Ophthalmology* 85 (11): 1379–83.
- 7.- Ong HS, Minassian D, Rauz S, Mehta JS, Dart JK. Validation of a clinical assessment tool for cicatrising conjunctivitis. *Ocul Surf*. 2020 Jan;18(1):121-129.
- 8.- Kuckelkorn R, et al. Poor prognosis of severe chemical and thermal eye burns: the need for adequate emergency care and primary prevention. *Int Arch Occup Environ Health*.1995;67(4):281-4.
- 9.- Alexander, K. Skaria, Jason Wasiak, and Heather Cleland. 2018. 'Chemical Burns: Diphoterine Untangled'. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 44 (4): 752–66.
- 10.- Kompa S, Redbrake C, Hilgers C, et al. 2005. 'Effect of Different Irrigating Solutions on Aqueous Humour PH Changes, Intraocular Pressure and Histological Findings after Induced Alkali Burns'. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 83 (4): 467–70.
- 11.- Geetha I, Srinivasan B, Agarwal S. 2019. 'Algorithmic Approach to Management of Acute Ocular Chemical Injuries - I's and E's of Management'. *The Ocular Surface* 17 (2): 179–85.
- 12.- Pfister, Roswell R., Jeffrey L. et al. 1982. 'The Efficacy of Sodium Citrate in the Treatment of Severe Alkali Burns of the Eye Is Influenced by the Route of Administration'. *Cornea* 1 (3): 205–12.
- 13.- Paterson CA, Williams R, Parker AV.1984. 'Characteristics of polymorphonuclear leukocyte infiltration into the alkali burned eye and the Influence of sodium citrate'. *Exp Eye Res* 39 (6): 701–8.
- 14.- Solomon A, Rosenblatt M, Li D, Monroy D, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Am J Ophthalmol*. 2000 Nov;130(5):688.
- 15.- Sharma Namrata, Kaur Manpreet, Agarwal Tusharet al. Treatment of acute ocular chemical burns. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(2):214–235.
- 16.- Marquez De Aracena R, Montero I. 2009. 'Subconjunctival application of regenerative factor-rich plasma for the treatment of ocular alkali burns'. *Eur Jour Ophthalmol* 19 (6): 909–15.
- 17.- Gerry C , Suleman H, Bunce C, Dua H. 2012. 'Amniotic Membrane Transplantation for Acute Burns'. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 9 (September): CD009379.
- 18.- Tabatabaei, Ali S, et al. 2017. 'Selective Localized Tenoplasty for Corneal Burns Based on the Findings of Ocular Surface Fluorescein Angiography'. *Cornea* 36 (8): 1014–17.
- 19.- Iyer G, et al Outcome of allo simple limbal epithelial transplantation (alloSLET) in the early stage of ocular chemical injury. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun;101(6):828-833.
- 20.- Hong J, Qiu T, Wei A, Sun X, Xu J. Clinical characteristics and visual outcome of severe ocular chemical injuries in Shanghai. *Ophthalmology* 2010;117:2268–72.
- 21.- Liang L, Luo X, Zhang J, Su W, Zhu W, Xie Y, Zhang N, Peng Y, Chen X, Xiang AP, Liu Y, Liang D. Safety and feasibility of subconjunctival injection of mesenchymal stem cells for acute severe ocular burns: A single-arm study. *Ocul Surf*. 2021 Oct;22:103-109.
- 22.- Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells state-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18:e264 -e277.
- 23.- Buscail E, Le Cosquer G, Gross F, et al. Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Perianal Fistulas in Crohn's Disease: Rationale, Clinical Results and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 15;22(18):9967.
- 24.- García-Olmo D, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2003 Sep;18(5):451-4.
- 25.-Cejkova J, Trosan P, Cejka C, et al. Suppression of alkali-induced oxidative injury in the cornea by mesenchymal stem cells growing on nanofiber scaffolds and transferred onto the damaged corneal surface. *Exp Eye Res*. 2013;116:312 -323.
- 26.-Lin HF, Lai YC, et al. Effects of cultured human adipose-derived stem cells transplantation on rabbit cornea regeneration after alkaline chemical burn. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29:14 -18.

## Hipótesis:

**Hipótesis Principal:** La inyección subconjuntival de células troncales mesenquimales derivadas de lipoaspirado (ASC) es eficaz en el tratamiento de las causticaciones graves, en términos de:

- Prevención de la pérdida visual (simblefaron, conjuntivalización corneal, distriquiiasis, entropion, ...)
- Tiempo en la resolución de la inflamación y el defecto epitelial.
- Prevención de la aparición de secuelas (perforación ocular, malposiciones palpebrales, dolor crónico, simblefaron, ...)
- Mejoría de los síntomas

#### **Hipótesis Segunda:**

La inyección subconjuntival de ASC en pacientes con causticaciones oculares graves es segura.

#### **Hipótesis tercera:**

La inyección subconjuntival de ASC en pacientes con causticaciones oculares graves mejora la calidad de vida de los pacientes frente al tratamiento estándar

### **Objetivos:**

**Objetivo Principal:** Evaluar la eficacia de la inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar a los 3 meses y al año de la causticación en términos de:

- Proporción de pacientes con agudezas visuales menores de 0,1
- Control de la inflamación y cicatrización ocular (medidas con una escala de signos diseñada para las conjuntivitis cicatriciales) y el tamaño del área de desepitelización corneal en mm<sup>2</sup>.
- Determinar la gravedad y el número de las secuelas (perforación ocular, simblefaron, trasplante de córnea por opacidad corneal, entropion, distriquiias) al año
- cambios en los síntomas de la superficie ocular mediante el cuestionario OSDI (versión validada en castellano).

**Objetivo secundario:** evaluar la seguridad de la inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar a los 3 meses y al año de la causticación en términos de proporción y tipo de Acontecimientos Adversos relacionados con la intervención a estudio.

**Objetivo terciario:** evaluar el cambio en la calidad de vida respecto a la situación basal entre los grupos de inyección subconjuntival de ASC en dosis única vs 3 dosis vs- tratamiento estándar, mediante el cuestionario específico NEI-VFQ 25.

### **Metodología:**

#### **Diseño:**

En este proyecto se propone realizar un ensayo clínico nacional multicéntrico, aleatorizado, controlado, enmascarado para el evaluador, en el que se estudien tres brazos de tratamiento paralelos, reclutando 72 pacientes en total. Grupo I (24 pacientes): tratamiento según práctica clínica habitual. Grupo II (24 pacientes): tratamiento según práctica clínica habitual + 1 inyección de ASC (12,5 millones de células). Grupo III (24 pacientes): tratamiento según práctica clínica habitual + 3 inyecciones subconjuntivales de ASC separadas 2 semanas entre sí.

La aleatorización se hará según una secuencia generada por ordenador que se asignará a través del CRD electrónico una vez incluido al paciente en el estudio y se haya confirmado que cumple los criterios de participación.

Para enmascarar al observador, un oftalmólogo del equipo investigador, distinto del que es responsable del paciente, se encargará de la obtención de las variables para el CRD, este oftalmólogo desconocerá el brazo del tratamiento del paciente. Las escalas de calidad de vida serán rellenadas, junto con el paciente, por el personal de enfermería del servicio de oftalmología, que tampoco conocerá el brazo terapéutico.

### **Sujetos y enfermedad a estudio:**

#### Criterios de inclusión:

1. Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de causticación ocular grave (grados IV-VI de Dua) ocurrida hace  $\leq 15$  días
2. Que den su consentimiento para participar y firmen el consentimiento informado.
3. En caso de mujeres en edad fértil, que estén dispuestas a utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el periodo de participación en el estudio.

#### Criterios de exclusión:

1. Signos de infección activa en la superficie ocular
2. Historial de neoplasias en los últimos 5 años
3. Alergia a anestésicos locales
4. Pacientes que hayan participado en otro ensayo clínico con medicamento durante los 90 días previos a la firma del CI
5. Enfermedad médica o psiquiátrica de cualquier tipo que pueda interferir con el estudio
6. Cirugía mayor o traumatismo ocular grave del sujeto en el semestre anterior a la firma del CI
7. Mujeres embarazadas o lactantes
8. Imposibilidad o negación a realizar el seguimiento requerido en el estudio por parte del paciente.

### **Número de pacientes previsto y su justificación**

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado en base a la variable primaria del estudio, que es la proporción de pacientes que alcanza una AV  $> 0,1$  al año de la causticación. De acuerdo con un ensayo clínico previo realizado con células madre derivadas de médula ósea (Ocul Surf. 2021 Oct;22:103-109) se asume que la diferencia con respecto al tratamiento estándar supondrá una mejoría del 2% al 44% de pacientes con AV  $> 0,1$ . En base a esta diferencia serían necesarios 21 pacientes por grupo para alcanzar una potencia estadística mínima del 80% mediante una prueba bilateral con un nivel de significación del 5%. Asumiendo porcentaje de pérdidas máximo del 10%, serán necesarios 24 pacientes por grupo. Estos cálculos han sido realizados con la herramienta <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>

### **Intervención a estudio:**

#### **Grupo I: práctica clínica habitual:**

- Dexametasona tópica sin conservantes 1 gota cada 3 horas y azitromicina tópica sin conservantes 1 gota cada 12 horas
- Trasplante de membrana amniótica incluyendo fondos de saco en los primeros días
- Tenoplastia en caso de isquemia conjuntival y limbar mayor de un cuadrante
- Ácido ascórbico vía oral 1000mg cada 24 horas
- Doxiciclina oral 100 mg cada 12 horas

- Lágrimas artificiales de ácido hialurónico 0.2% sin conservantes

### **Grupo II: práctica clínica habitual + 1 dosis**

Inyección subconjuntival de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ASC).

Dosis:  $12,5 \times 10^6$  células por inyección

La obtención, el procesado, el transporte y se harán de manera similar a lo publicado por García del Olmo et al. vid supra (24). Brevemente, las ASCs se obtendrán a partir de tejido adiposo procedente de un donante sano que cumpla la normativa actual previo consentimiento informado. Se generará un banco celular criopreservando las células a una concentración 5 millones de células/ml del que se descongelarán y se cultivarán las células para cada inyección.

Previo al tratamiento, el oftalmólogo responsable elaborará su historia médica y evaluación de la patología.

Durante el seguimiento se podrán realizar pruebas adicionales, según sea considerado por su médico. La administración celular se ejecuta en los siguientes pasos:

1. Anestesia del paciente por parte del Servicio de Anestesia, la técnica empleada se deja a criterio del anestesista para cada paciente.
2. Preparación prequirúrgica, En el quirófano y mientras se anestesia al paciente, se resuspenderán las células acordes al protocolo generado para su uso inmediato.
3. Inyección de células troncales mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ASC), Las ASC serán implantadas inyectando en cada cuadrante limbar (a las 3, 6, 9 y 12)  $2.5 \times 10^6$  células. Para ello pincharemos la conjuntiva a 1-2 mm de limbo en estos 4 meridianos, con una aguja de 23G montada sobre una jeringa de 1 ml(x4) precargada con  $5 \times 10^6$  células. Con la aguja situada subconjuntivalmente procederemos a inyectar 0.5mL por cuadrante. Inmediatamente se realizará la aplicación tópica de 0.5mL ( $2.5 \times 10^6$ ASC) manteniendo la suspensión sobre la superficie ocular (SO) durante el tiempo que el oftalmólogo considere óptimo para cada caso particular (10-20 min); es decir, se pondrán un total de 12.5 millones de células por tratamiento.

### **Grupo III: práctica clínica habitual + 3 dosis**

El grupo 3 recibirá 3 inyecciones de ASC separadas 14 días entre sí

**Tratamientos concomitantes:** los pacientes continuarán con las medicaciones que le haya prescrito su médico, que deben registrarse en el cuaderno de recogida de datos. Además, se deberá registrar cualquier proceso diagnóstico o terapéutico realizado durante el estudio.

\* El paciente no podrá recibir tratamientos quirúrgicos ni fármacos no indicados por el equipo investigador.

### **Análisis de los resultados**

∉ **Variables:**

∉ Variables descriptivas: ojo (izdo. o dcho.), edad, sexo, ocupación, tiempo desde la causticación hasta la irrigación ocular, tiempo desde la causticación hasta la primera atención hospitalaria, sustancia caustica, grado de DUA (IV, V, VI), agudeza visual

- Variable intervención: grupo de tratamiento (grupo I -control-, grupo II o grupo III)

- **Variables resultado:**
  - Proporción de pacientes en cada grupo con agudeza visual del 0,1 o más. Instrumento: I (ETDRS estándar)
  - Biomicroscopia para rellenar la Escala de signos “Cicatrising Conjunctivitis Assesment Tool” Desarrollada por Ong et al, y el área de defecto epitelial si lo hubiera
  - Cuestionario de calidad de vida visual NEI-VFQ-25 validado en español
  - Cuestionario de síntomas OSDI validado en español
  - Número de perforaciones oculares
  - Número de cirugías (y tipo de cirugías) necesarias para el control del cuadro, otras secuelas
  - Proporción y tipo de acontecimientos adversos relacionados con la intervención a estudio

\* Se elaborará un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico específico para el estudio.

#### **Comparación de variables:**

De acuerdo al objetivo primario del estudio, el análisis primario de eficacia será la comparación de la proporción de pacientes en cada grupo con agudeza visual del 0,1 o más (ETDRS estándar) a los 3 meses del tratamiento.

Los análisis secundarios de eficacia incluyen las siguientes comparaciones entre grupos:

- proporción de pacientes en cada grupo con agudeza visual del 0,1 o más (ETDRS estándar) al año del tratamiento
- Cambios en la escala de valoración de conjuntivitis cicatricial y en el tamaño del área de desepitelización corneal (en mm<sup>2</sup>) a los 3 meses y al año de tratamiento
- Proporción de secuelas (perforación ocular, simblefaron, trasplante de córnea por opacidad corneal, entropion, distiquiasis) al año de tratamiento
- cambios en los síntomas de la superficie ocular mediante el cuestionario OSDI (versión validada en castellano) a los 3 meses y al año de tratamiento

El análisis respecto al objetivo secundario será la comparación entre la proporción de acontecimientos adversos (AA) relacionados con la intervención a estudio entre los 3 grupos.

El análisis respecto al objetivo terciario será la comparación del cambio en la calidad de vida (NEI-VFQ-25) respecto a la basal en los tres grupos a los 3 meses y al año del tratamiento.

#### **Análisis estadístico:**

Los datos serán introducidos en programas de entradas de datos que garanticen la integridad de la información según las directivas y software publicado por las agencias reguladoras. Los programas estadísticos se elaborarán a partir del paquete estadístico SAS.

Se ultimarán en el plan de análisis antes del cierre de la base de datos:

- ∉ Las variables cualitativas serán descritas mediante frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central (media y mediana), medidas de dispersión (desviación estándar, y rango intercuartílico) y los valores mínimo y máximo.

- € La variable principal (agudeza visual por encima de 0,1) será comparada mediante la prueba exacta de Fisher.
- € El resto de las variables de respuesta serán comparadas mediante la prueba de la t de Student o la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, dependiendo de la distribución que presente la variable en los grupos comparados.

Se valorará la necesidad de realizar las comparaciones ajustando las siguientes variables: agudeza al inicio, grado de DUA al diagnóstico, tiempo desde la causticación hasta el tratamiento, tiempo desde la causticación hasta la primera intervención médica, sustancia cáustica

La significación estadística se establecerá en 0,05.

#### **Limitaciones del estudio:**

El estudio presenta dos limitaciones principales:

- La primera sería que el efecto del tratamiento fuera inexistente o pequeño y no detectable con este diseño de estudio, esto parece poco probable dada la experiencia previa en otras patologías inflamatorias y más concretamente en el estudio realizado por Liang et al. en el que se encontró un efecto muy marcado en un estudio no controlado.
- Otra limitación importante sería la falta de un reclutamiento suficiente ya que afortunadamente las causticaciones graves no son frecuentes, para evitar este problema se ha formado un equipo investigador que incluye numerosos hospitales con un volumen de pacientes importante en toda la geografía nacional y se ha implicado a las mutuas de accidentes laborales para que deriven a los pacientes más graves a los centros participantes en el estudio.

#### **Plan de recogida de datos: Data Management Plan (DMP)**

Durante todo el proyecto, los datos personales se tratan según la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 (GDPR), Ley 14/1986 General de Sanidad y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente.

Los datos se recogerán de manera codificada. El acceso a la información quedará restringido al equipo investigador, las autoridades sanitarias, Comité de Ética de Investigación y a los monitores y auditores del promotor, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio.

**Titularidad de los datos:**

Los centros participantes en el estudio y responsables de tratamiento de los datos personales de los pacientes incluidos en sus centros serán los hospitales participantes que tratarán los datos con la finalidad de llevar a cabo el estudio. Asimismo, la entidad promotora del estudio, FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ será responsable del tratamiento de los datos, una vez los mismos hayan sido disociados.

**Procedimientos previstos para garantizar los requisitos éticos o legales específicos de aplicación:**

Este proyecto se llevará a cabo de acuerdo a las recomendaciones en relación a la investigación clínica en seres humanos que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en las sucesivas asambleas mundiales (última en Fortaleza, Brasil, octubre de 2013), el reglamento Europeo 536/2014, el RD 1090/2015, de ensayos clínicos con medicamentos las Normas de Buena Práctica Clínica, la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, el RD de Biobancos 1716/2011, Ley Orgánica 03/2018 y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 sobre Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales

Si resulta concedido, el proyecto será presentado al CEIm y AEMPS para su autorización antes del inicio de cualquier procedimiento relacionado con el mismo.

El proyecto se registrará en una base de datos de acceso público antes de incluir al primer paciente y sus resultados se publicarán y difundirán en la comunidad científica, según la normativa vigente.

**Plan de trabajo:**

El proyecto se desarrollará durante los 3 años de la propuesta.

**TAREA 1:** Autorización y puesta en marcha (12 meses). Esta tarea incluye:

- Redacción definitiva del protocolo de ensayo clínico y documentos asociados (HIP, CRD, otros anexos)
- solicitud de autorización a AEMPS/CEIm a través de CTIS
- Contratación del seguro de responsabilidad civil,
- Gestión del contrato con cada centro participante
- Gestión de un acuerdo con las salas de producción de RICORS/TERAV. Esta tarea será realizada por los investigadores principales de cada centro y la Unidad de Apoyo a la Investigación de la Fundación Jiménez-Díaz.

**TAREA 2:** Producción celular (2 meses). Se seguirá el protocolo habitual aprobado por las agencias reguladoras. Se aprovechará toda la logística de las salas de la RICORS/TERAV. que ya está funcionando para diferentes ensayos colaborativos y que ha sido aprobada por la AEMPS.

**TAREA 3:** Reclutamiento, tratamiento y seguimiento (21 meses). El reclutamiento se realizará en todos los centros de forma simultánea. El seguimiento será de 1 año para cada paciente, se aprobará en cada centro un protocolo para continuar seguimiento acabado el ensayo clínico (estudio de extensión). Esta tarea la realizarán los oftalmólogos del equipo investigador, al menos dos por centro.

**TAREA 4:** Supervisión de administración de ASC Un miembro del equipo investigador de la Fundación Jiménez Díaz formado en terapia celular se desplazará para supervisar la administración de todos los tratamientos.

**TAREA 5:** Análisis de resultados (1 mes). Se contactará con un bioestadístico independiente que analizará los resultados obtenidos. Se realizarán 2 análisis de resultados: uno intermedio cuando se lleven la mitad de los pacientes por; y un análisis final de los resultados.

**TAREA 6:** Difusión y publicación de resultados (3 meses). La elaboración intelectual de artículos, su escritura y discusión se realizará entre todos los miembros del equipo investigador bajo la dirección del Investigador Principal durante el último año. Durante el desarrollo del ensayo, y siempre de manera consensuada con el Investigador Coordinador y Promotor, se podrán difundir resultados parciales derivados del ensayo en congresos o reuniones científicas.

**TAREA 7:** Gestión de Proyecto, Regulación, Monitorización y Farmacovigilancia (36 meses)  
Esta tarea se llevará a cabo en el contexto de la Plataforma ISCIII de apoyo a la Investigación Clínica (SCReN), liderada por la UICEC-FJD. Comprenderá la Coordinación general del proyecto, que asegure una correcta consecución de los diferentes hitos en tiempo y de acuerdo a las normas de BPC; las tareas regulatorias del estudio (notificaciones a organismos reguladores, enmiendas al Protocolo, registro, etc.); la monitorización del estudio (junto con los diferentes nodos asignados por la Coordinación de SCReN; las actividades de Farmacovigilancia.

### **Experiencia del equipo investigador sobre el tema:**

- Nicolás Alejandro Alba: jefe de Sección de Córnea y Superficie Ocular de la Fundación Jiménez-Díaz. Investigador de la Red Española de Terapias Avanzadas. Presenta una experiencia de más de 15 años en el tratamiento de las causticaciones oculares en un centro de referencia con capacidad para emplear todos los tratamientos necesarios en este tipo de pacientes. Además de ser Investigador Principal en un ensayo clínico financiado por el Instituto Carlos III pionero en este tipo de tratamiento, ha publicado diversos trabajos sobre el tema y presentado numerosas comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. Es evaluador de proyectos del Instituto Carlos III, secretario de la Sociedad Española de Córnea y Superficie Ocular y forma parte de la Junta de la Revista de la Sociedad Europea de Córnea.

-Lucía Llanos Jiménez: directora de la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz, que forma parte de la Plataforma ISCIII de Apoyo a la Investigación (SCReN). Médico especialista en Farmacología Clínica y en Medicina familiar y Comunitaria. Cuenta con una gran experiencia en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos independientes. Además, es la jefa de la Secretaría Técnica del CEIm- FJD.

-Mariano García Arranz: Profesor Asociado de la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Investigador de la Red Española de Terapias Avanzadas. Presenta una amplísima experiencia en la investigación con este tipo de células además de haber coordinado numerosos estudios y ensayos clínicos utilizándolas para tratar dolencias que van desde la Enfermedad de Crohn hasta la neumonía por SARS-COV2.

-Ana Boto de los Bueis: jefa de Sección de Córnea del Hospital universitario La Paz. Presenta una experiencia de más de 15 años en el tratamiento de las causticaciones oculares en un centro de referencia con capacidad para emplear todos los tratamientos necesarios en este tipo de pacientes. Ha sido Investigadora Principal de un Ensayo Clínico financiado por el Instituto Carlos III empleando células madre mesenquimales alogénicas en el tratamiento de la insuficiencia limbar. Presenta una reconocida trayectoria investigadora y docente.

-David Galarreta Mira: jefe de Sección de Córnea y Superficie Ocular del Hospital Clínico de Valladolid. Presenta una experiencia de más de 15 años en el tratamiento de las causticaciones oculares en un centro de referencia con capacidad para emplear todos los tratamientos necesarios en este tipo de pacientes. Ha sido Investigador Colaborador en numerosos proyectos de investigación y presenta una reconocida trayectoria investigadora y docente.

-Jaime Etxebarria Ecenarro: jefe de Sección de Córnea y Superficie Ocular del Hospital de Cruces. Presenta una experiencia de más de 15 años en el tratamiento de las causticaciones oculares en un centro de referencia con capacidad para emplear todos los tratamientos necesarios en este tipo de pacientes. Ha sido Investigador Colaborador en numerosos proyectos de investigación y una reconocida trayectoria investigadora y docente. Además, realizó su tesis doctoral sobre la influencia de los factores de crecimiento presentes en los derivados hemáticos en la curación de patologías de la superficie ocular.

### **Plan de difusión:**

Se ha generado un plan para la exposición y difusión de los posibles resultados obtenidos. Para ello se realizarán, mediante convocatorias de todos los investigadores por el Investigador Principal y coordinador, al menos 2 reuniones durante el desarrollo del ensayo.

- La primera reunión se realizará para analizar los resultados coincidiendo con la visita del último paciente al "endpoint" primario (3 meses);
- Una segunda reunión se realizará cuando se hayan analizado todos los resultados finales. Para que cualquiera de los miembros del equipo investigador libere resultados parciales o locales debe tener el consentimiento por escrito del resto de investigadores y se ha firmado un compromiso que les obliga a incluir en dicha publicación o exposición de datos la referencia de financiación.

\* Una de nuestras prioridades es promover la comunicación correcta de cualquier resultado que logremos con procedimientos experimentales a la comunidad científica y al público para aumentar la conciencia sobre la importancia de la investigación en enfermedades raras y en patologías oftalmológicas.

Proponemos varios programas específicos para lograr nuestra divulgación científica.

Publicación científica: Estamos comprometidos en dar a conocer a la comunidad científica nuestros resultados experimentales publicando en revistas científicas internacionales con la referencia de financiación correcta. De acuerdo con las recomendaciones actuales, todas las publicaciones serán de Acceso Abierto para garantizar el acceso total sin restricciones.

- Reuniones científicas: La asistencia de nuestros investigadores a reuniones nacionales e internacionales oftalmológicas será el escenario perfecto para promover los resultados científicos obtenidos en el laboratorio.

- Cursos, seminarios y talleres: Los datos de las investigaciones actuales se incluirán en el elevado número de charlas que los miembros del grupo imparten periódicamente en las universidades españolas.

Transversalidad: un ensayo clínico de este tipo generará evidencia de primer nivel permitiendo extrapolar algunas conclusiones a otras especialidades médicas, por lo que sus resultados se presentarán en reuniones oftalmológicas si no en otras generales. Además, existe gran interés por este tipo de tratamientos dentro del campo de la veterinaria y también se difundirán los resultados en reuniones de esta rama.

Asociaciones de pacientes: para favorecer la difusión de los resultados, el equipo investigador planea realizar reuniones con asociaciones de pacientes, para presentar los resultados y escuchar su punto de vista sobre ellos.

-Redes sociales: todas estas acciones serán difundidas en paralelo a través de las distintas redes sociales (Facebook, Twitter, LinkedIn, Instagram) para aumentar la capacidad de difusión en la sociedad.

## Relevancia:

### 1. Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico:

Como hemos visto las consecuencias visuales, psicológicas y sociales de las causticaciones graves tienen un gran impacto en estos pacientes.

El tratamiento estándar no es una solución aceptable para dicha patología, ya que a veces no se consigue mantener la visión de los pacientes que además tienen que vivir con secuelas que deterioran gravemente su calidad de vida.

Por eso es obligatorio intentar nuevas alternativas terapéuticas que mejoren los resultados. Los tratamientos con células mesenquimales, por su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora, son una alternativa real que, hasta ahora, se ha mostrado como un tratamiento muy seguro. Si los resultados confirman la tendencia actual, estamos seguros de que nos "invitarán" a realizar fase de ensayos clínicos más avanzadas y que en algún momento podremos incorporarlo a las guías clínicas del tratamiento, así como generar tecnologías y propiedad intelectual que faciliten la logística y el uso de este tratamiento.

## **2. Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto bibliométrico:**

Sin duda, los resultados esperados serán de gran interés para un público médico/científico muy amplio. Por tanto, creemos que las posibilidades de publicar los datos del proyecto propuesto en revistas de alto impacto son elevadas.

## **Medios disponibles para la realización del proyecto:**

La experiencia acreditada por el equipo que solicita este proyecto en el campo de la oftalmología, en terapia celular y en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos, así como la participación de la plataforma de producción de la Red TerCel, muestra que tenemos la estructura y todos los recursos necesarios para la coordinación y gestión de este proyecto. Contamos con las infraestructuras necesarias para fabricar el Medicamento, considerado medicina celular, por lo que su desarrollo, aprobación y uso deben concordar con reglas específicas y establecidas (Reglamento 1394/2007).

Hay que destacar que el Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz actualmente es referencia internacional en tratamientos de Terapia Celular, especialmente para el tratamiento de la patología fistulosa perianal, además de haber implantado durante este último año unos procedimientos para tratamientos de terapias celulares. El servicio de Oftalmología a través del IP del proyecto se ha integrado en la Red Nacional de Terapias Avanzadas y tiene experiencia liderando proyectos similares con este tipo de terapias; equipado para colaborar con la Unidad de Ensayos Clínicos, el Servicio de Farmacia, el laboratorio de Microbiología y con el Laboratorio de Nuevas Terapias desarrollar todas las tareas clínicas asociadas al ensayo; es importante resaltar el apoyo institucional a estas iniciativas.

Asimismo, los hospitales y centros donde se desarrollará el proyecto son centros de referencia a nivel nacional e internacional, con todos los servicios y personal necesarios para el desarrollo del ensayo.

## **Justificación detallada de la ayuda solicitada:**

### **Presupuesto solicitado (tabla 1):**

Expediente Nº PI23/01346		
INVESTIGADOR/A PRINCIPAL: Nicolás Alejandro Alba		
<b>MEMORIA DE SOLICITUD PROYECTO DE I+D+I EN SALUD SECCIÓN PRESUPUESTO</b>		
1. <b>Gastos de Personal:</b> Los costes de contratación imputables a la subvención se ajustarán a las tablas salariales dictadas al efecto.		
	Añadir línea	
		Borrar
<b>Subtotal Gastos de Personal :</b>		
2. <b>Gastos de Ejecución</b>		
<b>A) Adquisición de bienes y contratación de servicios</b> <span style="float: right;">Añadir línea</span>		
(Bienes inventariables, material fungible y gastos complementarios)		
Obtención del material donante mediante una liposucción, este subapartado incluyendo	12.000	Borrar
Generación del banco maestro a partir del material de partida del donante(300€/tto)	28.800	Borrar
Manufactura del producto celular	312.000	Borrar
Transporte de la terapia celular	9.600	Borrar
Data manager	24.000	Borrar
Preparación y publicación de artículos "open Access"	8.000	Borrar
Recogida de muestras, cultivos, pruebas de PCR	108.000	Borrar
Plataforma de seguimiento regulatorio, eCRD, auditoria	33.000	Borrar
Seguro de responsabilidad civil	24.000	Borrar
<b>Subtotal Gastos Bienes y Servicios : 559.400</b>		
<b>B) Gastos de Viajes</b> <span style="float: right;">Añadir línea</span>		
Presentación de resultados en 2 congreso nacionales	2.000	Borrar
Presentación congreso internacional (Viaje + dietas)	3.000	Borrar
		Borrar
<b>Subtotal Gastos Viajes : 5.000</b>		
<b>Subtotal Gastos Ejecución : 564.400</b>		
<b>Total Solicitado : 564.400</b>		
<b>Total + 25% Costes Indirectos : 705.500</b>		

El presupuesto se divide en tres categorías para el desarrollo de la investigación:

### 1. Gastos de Personal

El proyecto se realizará con el personal de cada centro, sin necesidad de una partida extra para contrataciones durante el proyecto

### 2. Gastos de Ejecución

#### Generación del fármaco.

Este apartado es el que soporta el mayor gasto del proyecto ya que incluye diferentes procedimientos:

- Obtención del material donante mediante una liposucción, este subapartado incluyendo sala de quirófano y material necesario, se ha presupuestado en 12.000€.
- Generación del banco maestro a partir del material de partida del donante, se ha valorado incluyendo su criopreservación hasta su uso (300€/tratamiento). 28800 €.
- Manufactura del producto celular. Hay que considerar que no es un número elevado de células por tratamiento y que sólo son 48pacientes en los que el 50% acarrearán 3 tratamientos, por lo tanto, si consideramos un coste de 3.250€ por tratamiento, el cultivo y el envasado (312000€ en total).
- Transporte de las muestras hasta los diferentes hospitales, se prevé contratar con la compañía NACEX dicho transporte dado su buen servicio en otros ensayos en los que participan miembros del equipo. El coste calculado por los 64 transportes más la

recogida de los sistemas de control de temperatura será de aproximadamente 9600€ (100€/tratamiento).

Con un coste total de 362400 €

#### **Apoyo local a los hospitales para facilitar el ensayo clínico.**

En el ensayo se propone hacer diferentes pruebas a los pacientes, pues es una forma de generar datos de seguridad y eficacia para atender a los posibles requerimientos de la AEMPS y solicitar ensayos en fases clínicas más avanzadas hasta alcanzar la práctica o rutina clínica del tratamiento. Por ello, además de realizar pruebas oftalmológicas, se realizarán pruebas microbiológicas y PCRs para ver el efecto del tratamiento sobre la flora bacteriana ocular implicada en estas patologías, así como analizar la respuesta inmune tanto local como sistémica al tratamiento. Otro aspecto importante es la necesidad de contar con la colaboración de diferentes Servicios y personal del hospital que facilitará la recogida de muestras y su procesado, así como la inclusión de los datos en los CRDs.

Con un coste de 1500€/ paciente

Total, 108000 €

Seguro de responsabilidad civil: 24000 €

**Costes asociados a la gestión del ensayo.** En este apartado además de los posibles costes de la coordinación del estudio en los centros participantes, se incluye la contratación de la plataforma PT20-ISCIII o una empresa especializada que se haga cargo de la gestión del proyecto, puesta en marcha y seguimiento regulatorio, farmacovigilancia y monitorización del mismo, incluyendo el diseño del CRD electrónico y el análisis de los resultados. Así mismo se deja una partida de mantenimiento y análisis estadísticos de las plataformas, no incluidas en la compra o arrendamiento de las Plataformas necesarias. Con un coste de 33.000€

#### **b. Divulgación**

Por último, aunque no menos importante, se ha presupuestado una pequeña partida para la diseminación de los resultados bien por su publicación en revistas indexadas, compromiso del equipo investigador, bien en congresos especializados nacionales e internacionales, etc....Con un coste de 8.000€.

## Anexos (fig. 1):

Escala de Dua extraído de : Dua, H. S., A. J. King, and A. Joseph. 2001. 'A New Classification of Ocular Surface Burns'. *The British Journal of Ophthalmology* 85 (11): 1379-83

Grado	Pronóstico	Isquemia limbar	Lesión conjuntival
I	Muy bueno	0 horas	0%
II	Bueno	≤ 3 horas	≤ 30%
III	Bueno	> 3 y ≤ 6 horas	> 30 y ≤ 50%
IV	Bueno - reservado	> 6 y ≤ 9 horas	> 50 y ≤ 75%
V	Reservado - malo	> 9 y < 12 horas	> 75 y ≤ 99%
VI	Muy malo	12 horas	100%

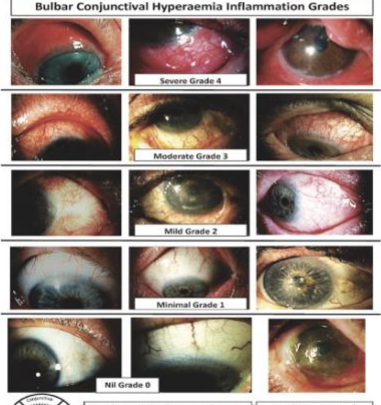
2 "Cicatrising conjunctivitis assesment tool", en : Ong HS, Minassian D, Rauz S, Mehta JS, Dart JK. Validation of a clinical assessment tool for cicatrising conjunctivitis. *Ocul Surf.* 2020 Jan;18(1):121-129.

Right Eye		Left Eye	
Inflammation*		Inflammation*	
None (0)		None (0)	
Mild (1)		Mild (1)	
Moderate (2)		Moderate (2)	
Severe (3)		Severe (3)	
None <input type="checkbox"/> One <input type="checkbox"/> Two <input type="checkbox"/> Three <input type="checkbox"/> Four <input type="checkbox"/>		None <input type="checkbox"/> One <input type="checkbox"/> Two <input type="checkbox"/> Three <input type="checkbox"/> Four <input type="checkbox"/>	
Limbic - Number of quadrants†		Limbic - Number of quadrants†	
None <input type="checkbox"/> One <input type="checkbox"/> Two <input type="checkbox"/> Three <input type="checkbox"/> Four <input type="checkbox"/>		None <input type="checkbox"/> One <input type="checkbox"/> Two <input type="checkbox"/> Three <input type="checkbox"/> Four <input type="checkbox"/>	
Scarring‡		Scarring‡	
Sub-conjunctival fibrosis		Sub-conjunctival fibrosis	
None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>		None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>	
Lipid keratic precipitates		Lipid keratic precipitates	
Absent (0) <input type="checkbox"/> <50% (1) <input type="checkbox"/> 50-100% (2) <input type="checkbox"/>		Absent (0) <input type="checkbox"/> <50% (1) <input type="checkbox"/> 50-100% (2) <input type="checkbox"/>	
Upper keratic precipitates		Upper keratic precipitates	
Absent (0) <input type="checkbox"/> <50% (1) <input type="checkbox"/> 50-100% (2) <input type="checkbox"/>		Absent (0) <input type="checkbox"/> <50% (1) <input type="checkbox"/> 50-100% (2) <input type="checkbox"/>	
Lower keratic precipitates		Lower keratic precipitates	
Lower: none <input type="checkbox"/> upper: none <input type="checkbox"/>		Lower: none <input type="checkbox"/> upper: none <input type="checkbox"/>	
Miosis‡		Miosis‡	
None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>		None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>	
Keratic leukoma‡		Keratic leukoma‡	
None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>		None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>	
Lid margin/Chalazion/Caruncle		Lid margin/Chalazion/Caruncle	
None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>		None <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/>	
Peripheral vascularization‡		Peripheral vascularization‡	
None (0) <input type="checkbox"/> (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3) <input type="checkbox"/> (4) <input type="checkbox"/>		None (0) <input type="checkbox"/> (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3) <input type="checkbox"/> (4) <input type="checkbox"/>	
Central 4 mm vascularization		Central 4 mm vascularization	
Absent (0) <input type="checkbox"/> Present (1) <input type="checkbox"/>		Absent (0) <input type="checkbox"/> Present (1) <input type="checkbox"/>	
Peripheral opacity‡		Peripheral opacity‡	
None (0) <input type="checkbox"/> (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3) <input type="checkbox"/> (4) <input type="checkbox"/>		None (0) <input type="checkbox"/> (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3) <input type="checkbox"/> (4) <input type="checkbox"/>	
Central 4 mm opacity		Central 4 mm opacity	
Absent (0) <input type="checkbox"/> Present (1) <input type="checkbox"/>		Absent (0) <input type="checkbox"/> Present (1) <input type="checkbox"/>	

**Definitions:**

- \* Any one category of inflammation, scarring and miosis can be used on its own.
- † Refer to bulbar conjunctival hyperaemia grading scale of appendix 1.
- ‡ Using the keratic depth measurement color, record measurements to the nearest mm; round UP to the nearest mm if 0.5 mm or more; bulbar and nasal (NB) if 0.5 mm or more; under bulbar between two marks.
- § Lid margin refers to the eyelid margin; Chalazion refers to the lid.
- ¶ While using the keratic depth measurement color, a positive result is the lid.
- ‡ While using the keratic depth measurement color, a positive result is the lid.
- § Central keratic refers to central 4 mm of the cornea; Peripheral keratic refers to area outside central 4 mm; use narrow slit lamp beam to delineate central 4 mm zone.
- ¶ Keratic leukoma refers to periphery; quadrant scored as positive with any involvement.

### Bulbar Conjunctival Hyperaemia Inflammation Grades



Severe Grade 4

Moderate Grade 3

Mild Grade 2

Minimal Grade 1

No Grade 0

Grade each bulbar quadrant:  
Add all 4 scores for a total:  
Maximum score = 16

Limbic: Record number of involved quadrants