

PROTOCOLO DE ESTUDIO

APLICACIÓN DE RADIOFRECUENCIA VAGINAL MEDIANTE EL
DISPOSITIVO NEOGYN® COMO TRATAMIENTO DE LA ATROFIA
VAGINAL. ESTUDIO ALEATORIZADO CONTROLADO DOBLE CIEGO
(Estudio SAVARA)

Versión del protocolo y fecha	Versión: 1. Fecha: 22/11/2021
Código del Protocolo	IIBSP-RFC-2021-104
Promotor	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/ Sant Quintí, 77-79 08041 Barcelona Tel: 93 553 78 69 Fax: 93 553 78 12
Investigadora Principal	Irene Mora Hervas Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: imora@santpau.cat
<p><i>Este Protocolo de Estudio es propiedad del Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau, y es un documento confidencial. No debe ser copiado o distribuido a otras partes sin autorización escrita previa del Institut de Recerca.</i></p>	

INDICE

1. RESUMEN	4
2. MARCO TEÓRICO. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
• Antecedentes	8
• Justificación	10
• Preguntas de investigación	10
• Hipótesis	11
3. OBJETIVOS	12
4. MÉTODOS	13
• Diseño del estudio	13
• Descripción de las intervenciones en estudio	14
• Tratamientos concomitantes, permitidos y no permitidos	14
• Valoración del cumplimiento	15
• Técnicas de enmascaramiento	15
• Población de estudio. Criterios de exclusión, inclusión	16
• Definición de variables	17
• Tamaño de la muestra prevista	21
• Metodología. Fuentes de información	22
• Manejo y análisis de los datos	24
• Acontecimientos adversos	25
• Control de calidad	28
• Limitaciones del estudio	28
5. PLAN DE TRABAJO	29
6. ASPECTOS ÉTICOS	30
• Evaluación beneficio-riesgos	31
• Consideraciones éticas, información a los pacientes y consentimiento informado	31
• Consideraciones sobre el tratamiento de muestras biológicas	32
• Confidencialidad de los datos	32
7. PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	33
8. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y FINANCIACIÓN	33
9. MODIFICACIÓN DEL PROTOCOLO	33
10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	34

11. BIBLIOGRAFÍA	34
12. ANEXOS	37
• Anexo 1. Evaluaciones del estudio	37
• Anexo 2. Hoja de información a los pacientes. Formulario de consentimiento informado	38
• Anexo 3. Cuestionario FSFI	39
• Anexo 4. Cuestionario DIVA	43
• Anexo 5. Información técnica del producto Neogyn	48
• Anexo 6. Certificados según Normativa	50

1. RESUMEN:

Identificación del promotor	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/Sant Quintí, 77-79 08041 Barcelona Tel : 93 553 78 69
Título del estudio	Aplicación de Radiofrecuencia Vaginal mediante el dispositivo Neogyn® como tratamiento de la atrofia vaginal. Estudio aleatorizado controlado doble ciego.
Código del protocolo	IIBSP-RFC-2021-104
Versión del Protocolo y fecha	Versión: 1. Fecha: 22/11/2021
Investigadora principal	Irene Mora Hervás Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona e-mail: imora@santpau.cat
Investigadores colaboradores	Misericordia Guinot Gasull Josep Perelló Capó Bàrbara García-Valdecasas Vilanova Raquel Muñoz Sanchez Marta Però García Ramon Rovira Negre Isabet Mayordomo Bofill Ignasi Montoro Pacha Judit Platero Diago Enrique Lerma Puertas Ignasi J.Gich Saladich e-mail: mguinot@santpau.cat , jperello@santpau.cat , bgvaldecasas@santpau.cat , rmunozs@santpau.cat , mpero@santpau.cat , rroviran@santpau.cat , imayordomo@santpau.cat , imontorop@santpau.cat , jplaterod@santpau.cat , elerma@santpau.cat
Centros participantes	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Objetivo principal	Valorar cambios respecto a los signos clínicos de la atrofia vaginal según el Índice de Salud Vaginal (Vaginal Health Index, VHI) en mujeres tratadas con radiofrecuencia vaginal (3 o 6 sesiones) respecto al grupo control.
Diseño	Estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y unicéntrico.
Enfermedad en estudio	Atrofia vaginal en mujeres postmenopáusicas
Población en estudio y número total de sujetos	<p><u>Criterios inclusión:</u> Mujeres postmenopausicas con más de 1 año de amenorrea (naturales o quirúrgicas) de 50 a 65 años, que presenten al menos dos síntomas sugestivos de atrofia vaginal (dispareunia, coitorragias, sequedad vaginal, picor vaginal, quemazón o irritación vaginal, dolor vaginal) y VHI (Vaginal Health Index) <15.</p> <p><u>Criterios exclusión:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Causa farmacológica de fallo ovárico (análogos GnRH, inhibidores aromatasa, etc). - IMC >35. - Proceso oncológico ginecológico actual o en los 5 años previos. - Portadoras de dispositivos intrauterinos o prótesis en articulación coxofemoral - Portadoras de marcapasos - Tratamiento no hormonal local actual o en los últimos 3 meses. - Tratamiento hormonal sustitutivo actual o en los últimos 6 meses. - Tratamiento hormonal local actual o en los últimos 3 meses. - Antecedente de tratamiento con láser vaginal - Dificultad para la comprensión o no deseo de participar en el estudio. <p>Número de sujetos: Se van a reclutar un total de 120 casos, repartidos de forma equitativa entre los tres grupos, por lo tanto 40 casos/grupo de tratamiento.</p>

<p>Metodología</p>	<p>Las pacientes con sintomatología sugestiva de atrofia vaginal serán reclutadas desde las Consultas de Ginecología del Hospital de Sant Pau y del ASSIR Guinardó. A aquellas que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les ofrecerá participar en el estudio.</p> <p>Se entregará una hoja informativa respecto al estudio y se aclararán dudas sobre los objetivos y detalles metodológicos del estudio. Si la paciente está de acuerdo en la participación firmará el consentimiento informado para su inclusión.</p> <p>Las participantes serán asignadas al azar a uno de los siguientes grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Grupo A: aplicación de sesiones mensuales de radiofrecuencia bipolar a 500 kHz con un número total de 3 sesiones + sesiones mensuales placebo con un número total de 3 sesiones -Grupo B: aplicación de sesiones mensuales de radiofrecuencia bipolar a 500 kHz con un número total de 6 sesiones -Grupo C (grupo control): aplicación de sesiones mensuales placebo con un número total de 6 sesiones
<p>Variable principal</p>	<p>Vaginal health index (VHI): evaluación clínica de los diferentes ítems, con rango de puntuación total 5-25.</p> <p>Valoración: visita basal, visita control tras 3 sesiones y visita control tras 6 sesiones.</p>
<p>Calendario. Duración prevista del estudio.</p>	<p>24 meses</p>

Consideraciones éticas	<p>El estudio se llevará a cabo siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador será responsable de garantizar que el estudio se realice de acuerdo con tales normas.</p> <p>Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau debe de aprobar el protocolo del estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará.</p> <p>Se informará al comité cualquier enmienda posterior al protocolo y se solicitará su opinión en el caso de que fuera necesaria una nueva evaluación de los aspectos éticos del estudio.</p> <p>Las pacientes no podrán participar en ningún procedimiento específico del estudio antes de obtener su consentimiento. Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado.</p>
Fuente de Financiación	<p>Préstamo del equipo de radiofrecuencia Neogyn®, cedido por su empresa distribuidora en España (Neomedic) para el desarrollo del estudio.</p> <p>Financiación del coste económico asociado a la realización de citologías vaginales por parte de Neomedic.</p>

2. MARCO TEÓRICO. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Antecedentes

La condición de hipoestrogenismo que define a la menopausia implica un importante impacto negativo en la salud vaginal y urinaria de las mujeres (síndrome genitourinario). La atrofia vulvovaginal es una condición crónica con tendencia a empeorar a medida que transcurren los años de menopausia, por tanto requiere de un tratamiento precoz y prolongado en el tiempo para conseguir la mejoría/resolución de la sintomatología clínica asociada así como evitar su recurrencia. La atrofia vulvovaginal afecta a la mayoría de las mujeres en la peri y post menopausia con una prevalencia estimada del 36-90%.

Los tratamientos de la atrofia vulvovaginal pretenden restaurar el epitelio vulvar y vaginal y recuperar su normal fisiología. Existen diferentes opciones de tratamiento: tratamientos hormonales locales y sistémicos, tratamientos locales no hormonales y tratamientos basados en energías (láser y radiofrecuencia).

Revisiones recientes sugieren potenciales beneficios con el uso de la energía láser en el tratamiento de pacientes con atrofia vulvovaginal (1). La eficacia de la terapia laser se ha definido en diversos estudios como mejoría de los síntomas genitourinarios de la menopausia, puntuación en el Índice de Salud Vaginal y en cuestionarios de función sexual como el FSFI (Female Sexual Function Index), con una eficacia similar a los tratamientos locales con estrógenos (2,3).

El esquema de tratamiento sugerido incluye tres ciclos con una distancia de 30-40 días desde el previo como tratamiento inicial, con un ciclo anual como terapia de mantenimiento. Sin embargo, no se disponen de estudios randomizados y la información respecto a la seguridad a largo plazo es escasa, por lo que la FDA en el año 2018 advierte en contra del marketing indiscriminado de los tratamientos laser.

Respecto a los dispositivos de radiofrecuencia los más comúnmente utilizados en Ginecología son la radiofrecuencia transcutánea con temperatura controlada (TTCRF) y la radiofrecuencia cuadripolar dinámica (DQRF). El mecanismo de tratamiento consiste en aplicar calor en el tejido mediante corriente eléctrica (temperatura 40°-45°) con el objetivo de estimular los fibroblastos y la remodelación tisular.

En el caso concreto de la radiofrecuencia el número de estudios disponibles es aún menor y de nuevo no randomizados (4, 5, 6). Existe un estudio en el que se valora la seguridad, tolerabilidad y eficacia clínica de la radiofrecuencia en la disfunción orgásmica (n=25 mujeres sexualmente activas) evidenciando resultados clínicos positivos en cuanto a reducción del tiempo para conseguir un orgasmo así como cambios tisulares locales (aumento del flujo sanguíneo local y de la hidratación) (7). Otro trabajo estudió los resultados de la radiofrecuencia respecto a la incontinencia urinaria de esfuerzo sobre una muestra de 20 mujeres así como los cambios histológicos a nivel de la mucosa vaginal, los resultados fueron igualmente favorables tras el tratamiento (8). Sin embargo, en otro estudio sobre 10 mujeres en las que se aplicó un tratamiento de 3 sesiones de radiofrecuencia (cada 30 días) los beneficios respecto a incontinencia urinaria de esfuerzo y disfunción orgásmica fueron más leves, con resultados significativos respecto a atrofia vaginal, laxitud vulvovaginal y satisfacción sexual (9).

Por último, un estudio piloto en 24 mujeres premenopausicas (25-44 años) concluyó que el tratamiento con radiofrecuencia presentaba buena tolerancia y un buen perfil de seguridad a los 6 meses con mejoría subjetiva de la función sexual y del tono vaginal (10).

NEOGYN® es un dispositivo médico clase IIb, CE 0476. Se trata de un equipo de radiofrecuencia reutilizable para su uso en Ginecología que combina energías monopolar para terapia externa y/o intracavitaria y bipolar para terapia intracavitaria. Las frecuencias de trabajo son: 420kHz+/-5%, 500kHz+/-5%, 720kHz+/-5% y 1000kHz+/-5%. Temperaturas de 40-45°C induce la producción de colágeno por los fibroblastos y la rigidez de los tejidos, temperaturas por encima de 47°C a nivel de

vagina se han correlacionado con dolor y quemaduras térmicas durante y tras el tratamiento con radiofrecuencia.

Justificación

Existen datos publicados que indican beneficios clínicos tras el tratamiento con radiofrecuencia de la atrofia vulvovaginal, sin embargo son necesarios estudios randomizados y con tamaños muestrales superiores para conseguir una evidencia más sólida en la que apoyar las recomendaciones clínicas.

La radiofrecuencia como tratamiento de la atrofia vulvovaginal puede representar una opción eficaz de tratamiento en cualquier mujer menopáusica con sintomatología de atrofia vulvovaginal, siendo especialmente importante en mujeres con antecedente de cáncer hormono-dependiente (p.ej cáncer de mama) en las cuales los tratamientos hormonales sistémicos están contraindicados, los hormonales locales presentan un uso restringido y los tratamientos locales no hormonales (lubricantes e hidratantes) pueden resultar insuficientes para el control de la sintomatología de la atrofia vulvovaginal.

Preguntas de investigación

Análisis principal

- ¿El tratamiento con radiofrecuencia vaginal consigue mejorar frente al grupo control la puntuación del índice de salud vaginal en mujeres con atrofia genital?
- ¿El tratamiento con radiofrecuencia vaginal consigue mejoría frente al grupo control de la sintomatología propia de la atrofia genital?

- ¿El tratamiento con radiofrecuencia vaginal consigue modificaciones en cuanto a citología de la atrofia genital frente al grupo control?
- ¿El tratamiento con radiofrecuencia vaginal se asocia a una mejor función sexual y calidad de vida frente al grupo control?

Análisis secundario

- ¿Existen diferencias entre una pauta de tratamiento de 3 o 6 sesiones de radiofrecuencia respecto a la puntuación del índice de salud vaginal en mujeres con atrofia genital?
- ¿Existen diferencias entre una pauta de tratamiento de 3 o 6 sesiones de radiofrecuencia respecto a severidad de la sintomatología propia de la atrofia genital?
- ¿Existen diferencias entre una pauta de tratamiento de 3 o 6 sesiones de radiofrecuencia respecto a cambios citológicos de la atrofia genital?
- ¿Existen diferencias entre una pauta de tratamiento de 3 o 6 sesiones de radiofrecuencia respecto a función sexual y calidad de vida?

Hipótesis

La aplicación de radiofrecuencia vaginal como tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres postmenopáusicas consigue mejorar los signos clínicos asociados a la atrofia y promueve cambios histológicos respecto a maduración tisular, consiguiendo además mejoría respecto a función sexual y calidad de vida.

3. OBJETIVOS:

Principal

- Valorar cambios respecto a los signos clínicos de la atrofia vaginal según el Índice de Salud Vaginal (Vaginal Health Index, VHI) en mujeres tratadas con radiofrecuencia vaginal (3 o 6 sesiones) respecto al grupo control.

Secundarios

- Valorar cambios en cuanto a sintomatología habitual asociada a la atrofia vulvovaginal en mujeres tratadas con radiofrecuencia vaginal (3 o 6 sesiones) respecto al grupo control.
- Valorar cambios citológicos según el Vaginal maturation index (VMI) en mujeres tratadas con radiofrecuencia vaginal (3 o 6 sesiones) respecto al grupo control.
- Valorar diferencias respecto a función sexual según el Female Sexual Function Index (FSFI) y Day-to-day Impact of Vaginal Aging Questionnaire (DIVA) en mujeres tratadas con radiofrecuencia vaginal (3 o 6 sesiones) respecto al grupo control.
- Valorar diferencias respecto a calidad de vida según el Day-to-day Impact of Vaginal Aging Questionnaire (DIVA) en mujeres tratadas con radiofrecuencia vaginal (3 o 6 sesiones) respecto al grupo control.
- Valorar diferencias respecto a pauta de tratamiento con radiofrecuencia vaginal con 3 o 6 sesiones.
- Valorar el grado de satisfacción con el tratamiento según escala numérica 1-5 (escala de Likert).
- Valorar las posibles complicaciones secundarias al tratamiento de radiofrecuencia.

4. MÉTODOS:

Diseño del estudio

Estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y unicéntrico, en pacientes con diagnóstico clínico de atrofia vaginal.

Las participantes serán asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos:

-Grupo A: aplicación de sesiones mensuales de radiofrecuencia bipolar a 500 kHz con un número total de 3 sesiones + sesiones mensuales placebo con un número total de 3 sesiones

-Grupo B: aplicación de sesiones mensuales de radiofrecuencia bipolar a 500 kHz con un número total de 6 sesiones

-Grupo C (grupo control): aplicación de sesiones mensuales placebo con un número total de 6 sesiones

Se sugiere un grupo control con placebo y no con otra alternativa de tratamiento (hormonal o no) dado que el objetivo de este estudio es valorar los resultados del tratamiento de radiofrecuencia respecto a la atrofia vaginal en relación al no tratamiento, no siendo objetivo de este protocolo de estudio el análisis comparativo con otras alternativas de tratamiento.

Para la asignación aleatoria, se creará una sintaxis basada en el programa IBM-SPSS creada expresamente para este estudio, de tal forma que al final sea equilibrado en una relación 2/1 (radiofrecuencia/control) y perfectamente equilibrado dentro del grupo de radiofrecuencia. Dicha sintaxis generará un listado de asignación aleatoria, que será reproducible pero no predecible. Se empleará un tamaño de bloque, no explicitado, que permita las proporciones comentadas.

Descripción de las Intervenciones en estudio

- Dispositivo Neogyn ®

NEOGYN® es un dispositivo médico clase IIb, CE 0476.

Es un equipo de radiofrecuencia reutilizable para su uso en Ginecología, combina energías monopolar para terapia externa y/o intracavitaria y bipolar para terapia intracavitaria. En el caso concreto de la atrofia vulvovaginal se utilizará energía bipolar intracavitaria.

- Sesión tratamiento: se utilizará una frecuencia de trabajo de 500 kHz (inicio al 15% aumentando la potencia cada 1-2min). La parte activa de la sonda se pasa lentamente y con movimiento de barrido sobre la zona de tratamiento deseada hasta alcanzar la Temperatura objetivo de 42°C. Se utilizará gel de ultrasonido durante el tratamiento.

Duración aproximada de la sesión: 10-15 minutos. Se realizará 1 sesión cada 4 semanas.

- Sesión placebo: se introducirá la sonda vaginal realizando el mismo procedimiento que en la sesión tratamiento pero en este caso no se aplicará radiofrecuencia.

Duración aproximada de la sesión: 10-15 minutos. Se realizará 1 sesión cada 4 semanas.

Tratamientos concomitantes. Medicamentos o tratamientos permitidos y no permitidos:

Será criterio de exclusión para la participación en el estudio cualquier tratamiento hormonal sustitutivo dirigido a la atrofia vulvovaginal en los 6 meses previos a la inclusión al estudio así como los tratamientos hormonales locales o no hormonales en los últimos 3 meses.

Estos mismos tratamientos serán además considerados como no permitidos durante el estudio. No existen otros tratamientos farmacológicos o no farmacológicos prohibidos en el protocolo de estudio.

Valoración del cumplimiento:

El cumplimiento del tratamiento será objetivado por el investigador responsable de aplicar las sesiones tratamiento o placebo.

Técnicas de enmascaramiento:

En el protocolo de estudio participarán tres investigadores con las siguientes funciones:

-Investigador 1: Realizará la visita BASAL

- Información detallada del protocolo de estudio. Firma de consentimiento informado
- Recogida de variables basales, valoración VHI y recogida de cuestionarios FSFI+DIVA
- Realización de citología de mucosa vaginal
- Randomización de la paciente y asignación a grupo A/B/C

-Investigador 2 (evaluador): Realizará las visitas de seguimiento a los 3 y 6 meses

- Recogida de variables de seguimiento, valoración VHI, recogida de cuestionarios FSFI+DIVA y grado de satisfacción con el procedimiento
- Realización de citología de mucosa vaginal

-Investigador 3: Realizará las sesiones de tratamiento o placebo según el grupo asignado a la paciente.

La paciente y el Investigador 2 (evaluador) desconocerán en todo momento el grupo al cuál ha sido asignado la paciente con el objetivo de asegurar el enmascaramiento (doble ciego).

Población de estudio. Criterios de inclusión, exclusión

Criterios inclusión:

Mujeres postmenopáusicas, con más de 1 año de amenorrea (naturales o quirúrgicas) de 50 a 65 años, con al menos dos síntomas sugestivos de atrofia vaginal (dispareunia, coitorragias, sequedad vaginal, picor vaginal, quemazón o irritación vaginal, dolor vaginal) y VHI (Vaginal Health Index) <15.

Criterios exclusión:

- Causa farmacológica de fallo ovárico (análogos GnRH, inhibidores aromatasa...)
- IMC <35.
- Pacientes con proceso oncológico ginecológico actual o en los 5 años previos.
- Portadoras de dispositivos intrauterinos o prótesis en articulación coxofemoral
- Portadoras de marcapasos
- Tratamiento local no hormonal actual o en los últimos 3 meses.
- Tratamiento hormonal sustitutivo actual o en los últimos 6 meses.
- Tratamiento hormonal local actual o en los últimos 3 meses.
- Antecedente de tratamiento con láser vaginal
- Dificultad para la comprensión o no deseo de participar en el estudio

Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y abandonos

La paciente podrá abandonar el estudio siempre que lo desee y en el momento que considere oportuno o si se produce algún efecto secundario al tratamiento con radiofrecuencia (potencialmente quemadura o dolor local). La retirada de la paciente por efecto secundario será tenida en cuenta como registro de complicaciones asociadas al tratamiento con radiofrecuencia y para definir su perfil de seguridad.

No está prevista la sustitución de las pacientes que abandonen el estudio independientemente del motivo. Se tendrán en cuenta los datos obtenidos hasta la retirada del estudio para el análisis final.

Definición de variables

Variable principal:

- Vaginal health index (VHI):

Se trata de un cuestionario que valora la atrofia vaginal en base a unos ítems definidos con rango de puntuación 1-5 para cada uno de ellos. La puntuación total oscila de 5 a 25, siendo indicativo de atrofia vaginal una puntuación total inferior a 15.

Se recogerá como variables:

- puntuación total de VHI (variable numérica)
- diagnóstico de atrofia (variable dicotómica: sí/no)

Estas dos variables se valorarán clínicamente (exploración ginecológica) en visita basal, (Investigador 1) y visitas de seguimiento 3 meses y 6 meses (Investigador 2).

	1	2	3	4	5
ELASTICIDAD	No hay	Pobre	Regular	Buena	Excelente
FLUIDEZ Y CONSTANCIA DE LA SECRECIÓN	Ninguna	Escasa, amarilla	Superficial, fina, blanca	Moderada, fina, blanca	Normal
pH	>=6.1	5.6-6.0	5.1-5.5	4.7-5.0	<=4.6
INTEGRIDAD EPITELIAL	Petequias* observadas antes del contacto	Sangra con un contacto ligero	Sangra con un raspado	Mucosa delgada	Normal
HIDRATACIÓN	Ausente, superficie inflamada	Ausente, superficie no inflamada	Mínima	Moderada	Normal

Variables secundarias:

- Variables sociodemogràfiques:
 - Edad (variable numérica: años)
 - Peso (variable numérica: kilogramos), Altura (variable numérica: metro), IMC (variable numérica: kilogramos/metros cuadrados)
 - Numero de partos vaginales (variable numérica)
 - Tiempo de menopausia (variable numérica: años)
 - Tratamientos previos para atrofia: lubricante/hidratante, estrógenos locales, estrógenos sistémicos, prasterona, ospemifemo, otros (variable dicotómica: sí/no).

- Sintomatología asociada (variable numérica: 0-4):

Dispareunia	Picor vaginal
Coitorragias	Quemazón o irritación vaginal
Sequedad vaginal	Dolor vaginal

Valorar presencia e intensidad según escala de Likert:

0 (No) – 1 (Algo) – 2 (Moderado) – 3 (Bastante) – 4 (Mucho)

- Vaginal maturation index (VMI): indica el grado de maduración tisular, midiendo el % de células superficiales, intermedias y parabasales:

$$\text{VMI} = \% \text{ surface cells} + (0.5 \times \% \text{ intermediate cells})$$

Un predominio de células parabasales (más inmaduras) y la ausencia de células superficiales indican una baja concentración de estrógenos: VMI bajos.

Un predominio de células superficiales (más maduras) indican elevadas concentraciones de estrógenos: VMI elevados.

Las células intermedias son moderadamente maduras.

El VMI promedio en mujeres postmenopausicas es de 46.6 ± 0.8

Se recogerá como variables:

- puntuación total de VMI (variable numérica: %)
- variaciones respecto a VMI basal (variable numérica: valores positivos o negativos)

Se obtendrá a partir de citología de mucosa vaginal realizada en visita basal (Investigador 1), visita seguimiento 3 meses (Investigador 2) y visita seguimiento 6 meses (Investigador 2). La citología se realiza por contacto de la espátula sobre cada una de las paredes vaginales (anterior, posterior, laterales) a nivel de tercio medio, siendo un procedimiento no invasivo y sin molestias para la paciente más allá de exploración vaginal.

- Puntuación del cuestionario Female Sexual Function Index (FSFI) (Anexo 3): variable numérica. Se trata de un cuestionario validado y autoadministrado de 19 ítems divididos en 6 dominios para valorar la función sexual. El rango de puntuación por ítem y por dominio se detallan en la siguiente tabla:

TABLE 3. Domain Scoring

Domain	Item Number	Score Range	Minimum Score	Maximum Score
Desire	1, 2	1-5	2	10
Arousal	3, 4, 5, 6	0-5	0	20
Lubrication	7, 8, 9, 10	0-5	0	20
Orgasm	11, 12, 13	0-5	0	15
Satisfaction	14, 15, 16	0 (or 1)-5*	2	15
Pain	17, 18, 19	0-5	0	15

*Range for item 14 = 0-5; range for items 15 and 16 = 1-5

Se entregará el cuestionario que la paciente cumplimentará en visita basal, visita seguimiento 3 meses y visita seguimiento 6 meses.

Se cuantificarán las puntuaciones respecto al score total y por dominios del FSFI.

- Puntuación del cuestionario Day-to-day Impact of Vaginal Aging Questionnaire (DIVA) (Anexo 4): variable numérica. Se trata de un cuestionario multidimensional y autoadministrado de 22 ítems divididos en 4 dominios para valorar el impacto de la sintomatología vaginal.

Two versions of the sexual functioning scale are available: 1) a short, 5-item version that can be administered to all postmenopausal women, regardless of sexual activity status; and 2) a longer, 9-item version that includes 4 additional items (12, 13, 14, and 15) that are only appropriate for women with a history of recent sexual activity.

Activities of daily living domain: items 1, 2, 3, 4, 5

Emotional well-being domain: items 6, 7, 8, 9

Sexual functioning domain (short version): items 10, 11, 12, 16, 17, 18

Sexual functioning domain (longer version): items 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18,

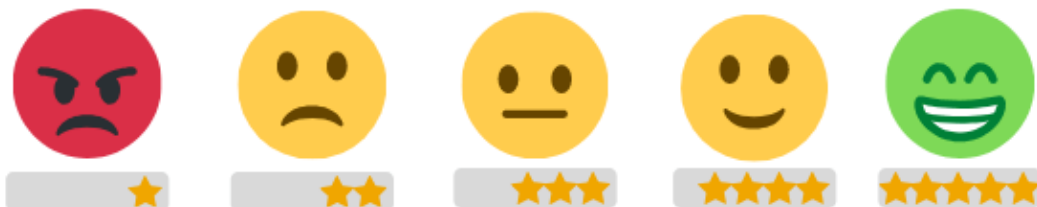
Self-concept and body image domain: items 19, 20, 21, 22, 23

Se entregará el cuestionario que la paciente cumplimentará en visita basal, visita seguimiento 3 meses y visita seguimiento 6 meses

Se cuantificarán las puntuaciones respecto al score total y por dominios del DIVA.

- Grado de satisfacción con el tratamiento recibido: variable numérica.

Escala de Likert:



0 (Nada satisfecha) ----- 4 (Muy satisfecha).

Se realizará la pregunta directa en las visitas de seguimiento a los 3 y 6 meses.

- Posibles complicaciones:
 - Infección urinaria
 - Dolor en área genital
 - Dispareunia de novo
 - Secreciones vaginales anómalas
 - Otros

Se valorará la aparición de estos síntomas o de cualquier incidencia referida por la paciente en las visitas de seguimiento a los 3 y 6 meses.

Tamaño de la muestra previsto

Se van a reclutar un total de 120 casos, repartidos de forma equitativa entre los tres grupos, por lo tanto 40 casos/grupo de tratamiento.

Con éste número y agrupando los tratamientos A y B en un solo grupo (sí tratamiento, 80 casos) frente al grupo C (no tratamiento, 40 casos), se detectarán diferencias entre los valores medios de la escala VHI de una magnitud de 3 puntos, estimando una variabilidad en dicha escala de 5 puntos y una tasa de pérdidas no superior al 15%.

La justificación se ha basado en el análisis de la situación final, asumiendo unos valores iniciales sin diferencia clínicamente relevante. En caso contrario se podrá optar por un diseño de análisis de la varianza, con dos factores (two-way ANOVA), lo que dará todavía mayor potencia y corregirá la diferencia en la situación basal.

El resto de valores para el cálculo ha sido el usual, 5% de probabilidad para el error de tipo I ($\alpha = 0.05$), 20% para el error de tipo II (potencia mínima del 80%).

La comparación secundaria, entre los 2 grupos de tratamiento, sin incluir el tercer grupo (placebo) será exploratoria.

Metodología. Fuentes de información

Las pacientes con sintomatología sugestiva de atrofia vaginal serán reclutadas desde las Consultas de Ginecología del Hospital de Sant Pau (Unidad de Suelo Pélvico, Unidad de Menopausia, Unidad de Endocrinología, Unidad de Patología Mamaria, Unidad de Patología Benigna). A aquellas que cumplan criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les ofrecerá participar en el estudio.

Se entregará una hoja informativa respecto al estudio y se aclararán dudas sobre los objetivos y detalles metodológicos del estudio. Si la paciente está de acuerdo en la participación firmará el consentimiento informado para su inclusión.

VISITA BASAL (Investigador 1)

- Información y firma de consentimiento informado
- Recogida de síntomas clínicos:
 - Dispareunia (0-4)
 - Picor vaginal (0-4)
 - Coitorragias (0-4)
 - Quemazón o irritación vaginal (0-4)
 - Sequedad vaginal (0-4)
 - Dolor vaginal (0-4)
- Exploración ginecológica: Vaginal health index (VHI)
- Citología vaginal
- Cumplimentación de cuestionarios: FSFI, DIVA
- Aleatorización de la paciente en los diferentes grupos (A, B, C)
- Programación de 1º sesión de tratamiento

VISITAS DE TRATAMIENTO (Investigador 3)

- Iniciar y programar sesiones sucesivas según grupo asignado:
- * Grupo A: 3 sesiones mensuales de radiofrecuencia bipolar a 500 kHz de 10-15 minutos (consiguiendo la T° objetivo de 42°C) + 3 sesiones mensuales placebo
- * Grupo B: 6 sesiones mensuales de radiofrecuencia bipolar a 500 kHz de 10-15 minutos (consiguiendo la T° objetivo de 42°C)
- * Grupo C: 6 sesiones mensuales de placebo

Las sesiones placebo consistirán en introducir paulativamente el dispositivo vaginal durante 10-15 minutos, previamente se habrá calentado el dispositivo para conseguir que la paciente se mantenga ciega respecto al grupo al que ha sido asignada.

VISITAS DE CONTROL (Investigador 2)

A las 2 semanas de finalizar la tercera y la sexta sesión de tratamiento

- Recogida de síntomas clínicos
 - Dispareunia (0-4)
 - Coitorragias (0-4)
 - Sequedad vaginal (0-4)
 - Picor vaginal (0-4)
 - Quemazón o irritación vaginal (0-4)
 - Dolor vaginal (0-4)
- Exploración ginecológica: Vaginal health index (VHI)
- Citología vaginal
- Complimentación de cuestionarios: FSFI, DIVA
- Recogida de posibles complicaciones secundarias al tratamiento

El investigador evaluador (Investigador 2) y la paciente serán ciegos al grupo asignado (estudio a doble ciego).

VISITA FINAL (Investigador 2)

A los 2 meses de finalizar la sexta sesión.

- Recogida de posibles complicaciones secundarias al tratamiento

Manejo y Análisis de los datos

Las variables se describirán según su escala de medida, así en variables categóricas de facilitará la frecuencia absoluta (ene) y la relativa (porcentaje); para variables cuantitativas, el valor medio con su desviación típica. En caso de variables ordinales o cuantitativas que muestren una clara asimetría, se facilitará la mediana con el rango intercuartil, así como el valor medio y su desviación.

El análisis inferencial principal será la relación entre el “score” de la variable VHI frente al grupo de tratamiento. Para ello se empleará un análisis de la varianza (ANOVA) de dos factores: factor evolución, con tres niveles de medidas repetidas y factor tratamiento, con dos niveles, de medidas independientes).

Con esta aproximación además de las significaciones de cada nivel por separado, se obtiene la significación del factor de interacción (evolución*tratamiento), que responde a la pregunta de si el cambio en el tiempo está influenciado por uno de los grupos. Otra forma de expresarlo sería si la pendiente, es diferente.

Este modelo podrá ampliarse en factores o covariables, según se detecten diferencias entre los dos grupos, en la situación inicial; añadiendo covariables para los factores expresados mediante una variable cuantitativa, o factores en caso de variables categóricas.

El resto de variables cuantitativas, se tratarán de la misma forma.

En las variables categóricas, el estudio no podrá abordar los tres valores conjuntamente, se procederá al estudio en cada punto temporal por separado, para ello se empleará, una tabla de contingencia que relacione, por ejemplo Atrofia sí/no frente a los dos grupos, calculando el % y comparándolo mediante test exacto de Fisher o test de Chi-cuadrado.

Los resultados esperados, son de igualdad en la primera comparación, diferencia a favor del grupo tratado en la segunda y la tercera; o evolución en el sentido indicado en la segunda y significación en la tercera.

Está claramente identificado un objetivo secundario que conlleva otro análisis, entre los dos grupos de tratamiento. El procedimiento será el mismo explicado, anova de dos factores, pero previamente se retirarán del estudio los casos que correspondan al grupo control.

Finalmente comentar que si se detecta una variable ordinal o una cuantitativa que de forma franca, no muestra normalidad; la comparación se deberá realizar con técnicas no Paramétricos (test de Mann-Whitney).

En todos los casos el nivel de significación será el usual del 5% ($\alpha = 0.05$), aproximación bilateral.

El software que se empleará será el programa IBM-SPSS (V 26.0).

Acontecimientos Adversos

Registro de los Acontecimientos Adversos:

Todo acontecimiento adverso que tenga lugar durante el estudio, y que sea voluntariamente comunicado por el sujeto o bien observado por el investigador, será registrado como acontecimiento adverso en la base de datos del estudio, independientemente de la opinión del investigador en cuanto a su relación con el tratamiento. El investigador determinará la relación existente entre el acontecimiento adverso y la intervención o producto en estudio, y registrará sus conclusiones en la historia clínica de la paciente y en la base de datos del estudio.

Métodos de Recogida y Valoración de AA:

Todo AA debe, por principio, debe ser documentado en la recogida de datos. Se recogerán los siguientes aspectos:

- el inicio;
 - la duración y, cuando procediera,
 - la finalización del AA;
 - una descripción del AA;
 - cualquier factor considerado como posible agente causal del AA;
 - medicación concomitante; y
- una valoración de la relación de intensidad, gravedad, causalidad y condición de esperado realizada por el investigador.

Notificación:

Cualquier acontecimiento adverso grave debe ser notificado al monitor y al promotor, por teléfono o fax en las 24 horas siguientes a la aparición del mismo. Esta comunicación se realizará en dicho plazo aunque no se disponga de toda la información prevista en el formulario, que deberá completarse en el plazo de 10 días. En el formulario se deberá incluir la valoración de la intensidad, gravedad, causalidad y la condición de esperado entre la intervención o producto en investigación y/o un tratamiento concomitante y el AA. Los informes al promotor sobre la evolución del acontecimiento adverso se prolongarán hasta que el evento en cuestión haya desaparecido o se haya estabilizado la situación clínica.

El investigador está obligado a comunicar cada acontecimiento adverso grave inmediatamente, por teléfono, fax o e-mail a:

Coordinadora de la UICEC:

Claudia E. Delgado Espinoza
Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Quintí, 77-79
08041 Barcelona
Tel.: 93 553 76 34

Fax: 93 553 78 12
e-mail: cdelgadoe@santpau.cat

Responsable de la monitorizació:

UICEC Sant Pau
Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Quintí, 77-79
08041 Barcelona
Tel.: 93 553 76 35
Fax: 93 553 78 12

La notificació se llevarà a cabo mediante el formulario de notificació de acontecimientos adversos.

El hecho de que un AA grave se considere relacionado o no relacionado a las intervenciones en investigación, y se considere esperado o no esperado, será determinado por la coordinadora de la UICEC Sant Pau de acuerdo a los información de referencia, que para este estudio será la información técnica del producto en estudio.

Si se trata de una sospecha de RAGI (*Reacción Adversa Grave Inesperada*), el promotor lo notificará al Comité Ético respectivo, a la AEMPS (si se trata de un producto sanitario) y a los investigadores involucrados en el ensayo. El plazo máximo de notificación es de 7 días si el acontecimiento es fatal o ha amenazado la vida del sujeto (cualquier acontecimiento que hubiese resultado en muerte del sujeto sin intervención terapéutica). Cualquier otro acontecimiento adverso grave se comunicará en un plazo de 15 días.

Los acontecimientos adversos no graves o que se consideren no relacionados con los tratamientos en ensayo o que se consideren esperados deberán ser notificados de forma tabulada en el informe final del ensayo clínico.

Control de calidad

El investigador garantizará la exactitud e integridad de los datos, así como de todos los informes que se le requieran. Los datos incluidos en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), que se deriven de documentos fuente, serán consistentes con dichos documentos o en caso contrario se justificarán las discrepancias.

El investigador guardará los documentos del estudio hasta al menos 5 años de finalizada su realización.

Ante la solicitud del monitor, auditor, CEIC o autoridad sanitaria, el investigador tendrá disponible todos los archivos relacionados con el estudio, permitiendo el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoria, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades competentes.

Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

Las limitaciones del presente estudio incluyen un número reducido de pacientes, siendo la N de 40 pacientes en cada grupo, y la falta de seguimiento y valoración de los resultados obtenidos a largo plazo. Se trata de un estudio piloto con el objetivo de establecer si existen o no diferencias significativas respecto a signos clínicos, sintomatología y cambios citológicos tras el tratamiento con radiofrecuencia respecto a la atrofia vulvovaginal y definir la magnitud de estas posibles diferencias.

A partir del estudio piloto y de la valoración inicial de los resultados podría ser planteable proseguir el estudio con un mayor número de pacientes y con períodos de seguimiento más prolongados.

5. PLAN DE TRABAJO (tareas, hitos y cronología del estudio):

Mes 1

Elaboración del protocolo. Edición de los materiales de estudio. Diseño de la base de datos. Reunión de los investigadores para la resolución de dudas. Preparación de los aspectos logísticos para la puesta en marcha del estudio.

Mes 2

Presentación al comité ético.

Mes 6-12

Inicio del estudio. Identificación de los pacientes.

Recogida e introducción de los datos basales.

Mes 12-18

Desarrollo del protocolo de tratamiento (6 meses de duración).

Recogida e introducción de los datos de seguimiento.

Mes 14-20

Recogida e introducción de los datos de visita final (2 meses después de finalizar el protocolo de tratamiento)

Mes 20-24

Depuración y análisis de datos. Reunión de investigadores para discusión de los resultados y cierre del estudio. Elaboración del informe final. Elaboración de un manuscrito para publicación de los resultados.

Duración: 24 meses

6. ASPECTOS ÉTICOS:

Evaluación beneficio-riesgo de la investigación

Se trata de una opción de tratamiento de la atrofia vulvovaginal poco introducido en la práctica clínica habitual, con datos favorables respecto a beneficios clínicos y sin haberse evidenciado reacciones adversas severas siempre que no se exceda temperaturas por encima de 50°C (a partir de la cual se han descrito ampollas y quemaduras locales). Actualmente, el tratamiento con radiofrecuencia vaginal no forma parte de las posibilidades terapéuticas de la atrofia vulvovaginal en nuestro hospital.

El dispositivo NEOGYN® dispone de los certificados de seguridad y calidad necesarios según normativa europea vigente (Anexo 6). Se trata por tanto de un dispositivo autorizado para su uso clínico y concretamente como tratamiento en pacientes con atrofia vulvovaginal. Según el protocolo del ensayo clínico, NEOGYN® se utilizará según las recomendaciones técnicas y en conformidad con los términos de la autorización de comercialización por lo que se desestima la contratación de un seguro específico para el estudio.

Los procedimientos complementarios de diagnóstico o seguimiento contemplados en el protocolo de investigación entrañan un riesgo o carga adicional para la seguridad de los sujetos que es mínimo comparado con el de la práctica clínica habitual.

Respecto a las pacientes del grupo placebo podría entenderse que se les está privando de la posibilidad de recibir cualquier tratamiento respecto a su atrofia vulvovaginal al participar en este protocolo de investigación, sin embargo se les ofrecerá la posibilidad de recibir tratamiento con radiofrecuencia (1 sesión mensual, 3 sesiones en total) u otro tratamiento hormonal o no hormonal una vez se realice el desenmascaramiento de los grupos. Dado que la atrofia vulvovaginal es una condición

crónica que afecta durante varias décadas de la vida de la mujer postmenopáusicas, un retraso de 6 meses en el inicio de cualquier tratamiento no impacta de forma significativa en la evolución de los cambios por atrofia.

Consideraciones éticas, sobre información a los sujetos y consentimiento informado

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador será responsable de garantizar que el estudio se realice de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau debe de aprobar el protocolo del estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará.

Se informará al comité ético de cualquier enmienda posterior al protocolo y se deberá solicitar su opinión en el caso de que fuera necesaria una nueva evaluación de los aspectos éticos del estudio.

Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado del paciente. El paciente no podrá participar en ningún procedimiento específico del estudio antes de obtener su consentimiento.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio y antes de la obtención del consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el mismo, explicará al posible sujeto participante, los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio y cualquier molestia que éste pueda ocasionar. La explicación acerca de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio se realizarán en un lenguaje entendible.

El posible sujeto participante debe tener tiempo para meditar su decisión de participar en el estudio, y tener la oportunidad de formular preguntas. Después de esta explicación, y antes de entrar en el estudio, el consentimiento deberá quedar adecuadamente registrado mediante la firma del sujeto.

Como Anexo se presenta el Modelo de Hoja de Información al Paciente y de Formulario de Consentimiento.

Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas

En lo referente a la obtención, manejo, identificación y almacenamiento de muestras biológicas, será de aplicación lo dispuesto en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, de 3 de julio, específicamente en los capítulos III y IV del título V, así como lo dispuesto en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, específicamente en el capítulo I del título II, por el que se establece el tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica.

De acuerdo con dichas normativas, la obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica podrá realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud. Dicho consentimiento será revocable. Una vez finalizado el estudio las muestras biológicas serán destruidas.

Confidencialidad de los datos

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y el Reglamento (EU) General de Protección de Datos 2016/679.

7. PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

Los resultados serán divulgados a través de publicaciones científicas en el ámbito nacional e internacional y comunicaciones/ponencias en congresos y cursos nacionales e internacionales, además de redes sociales (@DonaSantpau) y web (<http://www.santpau.cat/web/public/go-inici>).

8. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y FINANCIACIÓN:

Contamos con la posibilidad de utilizar en préstamo el equipo de radiofrecuencia Neogyn®, cedido por su empresa distribuidora en España (Neomedic) para el desarrollo del protocolo de estudio. Dicha empresa también asumirá el coste económico de la valoración de las citologías vaginales por parte del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Sant Pau.

9. MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO:

Cualquier modificación del protocolo del estudio adoptará siempre la forma de enmienda o addendum por escrito. Para su formalización, se requerirá la aprobación de todas las personas responsables del estudio. En caso de tratarse de modificaciones relevantes, se solicitará la aprobación expresa del Comité Ético de Investigación Clínica.

10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:

Informes de inicio, seguimiento y final

Se notificará el inicio del estudio al comité ético. Posteriormente se enviarán informes de seguimiento anuales.

Tras obtener las conclusiones del estudio, se elaborará un informe final que será presentado al comité ético.

11. BIBLIOGRAFÍA:

-ACOG Position Statement. Fractional Laser Treatment of Vulvovaginal Atrophy and U.S. Food and Drug Administration Clearance; The American College of Obstetricians and Gynecologists: Washington, DC, USA, 2016; Available online: <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Position-Statements/Fractional-Laser-Treatment-of-Vulvovaginal-Atrophy-and-US-Food-and-Drug-Administration-Clearance> (accessed on 16 September 2019). **(1)**

-Alinsod RM. Transcutaneous temperature controlled radiofrequency for orgasmic dysfunction. *Lasers Surg Med.* 2016 Sep;48(7):641-5. **(7)**

-Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, Meriggiola MC. Vaginal Elath in menopausal women. *Medicina* 2019 Sep;55(10):615

-Caruth J. Evaluation of the safety and efficacy of a novel radiofrequency device for vaginal treatment. *Surg Technol Int* 2018 Jun 1;32:145-149. **(4)**

-Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25:21-28.

-Gambacciani, M.; Levancini, M.; Russo, E.; Vacca, L.; Simoncini, T.; Cervigni, M. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2018, 21, 148–152. **(3)**

-Leibaschoff G, Gonzalez Izasa P, Cardona JL, Miklos JR, Moore RD. Transcutaneous temperature controlled radiofrequency (TTCRF) for the treatment of menopause vaginal/genitourinary symptoms. *Surg Technol Int.* 2016 Oct 26;29:149-159. **(8)**

-Millheiser L, Pauls R, Herbst SJ, Chen B. Radiofrequency treatment of vaginal laxity alter vaginal delivery: nonsurgical vaginal tightening. *J Sex Med* 2010;7:3088-95. **(10)**

-Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M and Panay N; on behalf of the EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* 2018 Jun; 21(3):286-291.

-Paraiso, Ferrando, Sokol et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause* 2020;27(1):50-56.

-Salvatore, S.; Nappi, R.E.; Parma, M.; Chionna, R.; Lagona, F.; Zerbinati, N.; Ferrero, S.; Origoni, M.; Candiani, M.; Leone Roberti Maggiore, U. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015, 18, 219–225. **(2)**

-Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensos and controversias. *Lasers Surg Med* 2017 Feb;49(2):137-159.

-Vanaman M, Bolton J, Jones I et al. Histologic and clinical changes in vulvovaginal tissue after treatment with a Transcutaneous Temperature-Controlled Radiofrequency Device. *Dermatol Surg* 2018;44(5):705-13. **(9)**

-Vicariotto, F.; Raichi, M. Technological evolution in the radiofrequency treatment of vaginal laxity and menopausal vulvo-vaginal atrophy and other genitourinary symptoms. First experiences with a novel dynamic quadripolar device. *Minerva Ginecol.* 2016; 68, 225–236. **(5)**

-Vicariotto, F.; De Seta, F.; Faoro, V.; Raichi, M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol.* 2017; 69, 342–349. **(6)**

-Wilson M, Bolton J, Jones I, Wu D, Calame A, Goldman M. Histologic and clinical changes in vulvovaginal tissue after treatment with a transcutaneous temperature-controlled radiofrequency device. *Dermatol Surg.* 2018 May;44(5): 705-713.

ANEXOS:

Anexo 1: Evaluaciones del estudio

Anexo 2: Hoja de información a los sujetos y Formulario de consentimiento informado
(se presenta en documento aparte)

Anexo 3: Cuestionario FSFI

Anexo 4: Cuestionario DIVA

Anexo 5: Información técnica del producto Neogyn®

Anexo 6: Certificados según Normativa

Anexo 1

ESQUEMA DE EVALUACIONES DEL ESTUDIO

Visita	V0 Basal	V1 Inicio Tto	V2 Tto	V3 Tto	V4 +2meses post V1	V5 Tto	V6 Tto	V7 Tto	V8 +2meses post V5	V9 +2 meses post V8
Procedimiento										
Firma consentimiento informado	X									
Datos sociodemográficos	X									
Criterios de inclusión/ exclusión	X									
Evaluación clínica y ginecológica	X				X				X	
Citología vaginal	X				X				X	
Cuestionarios FSFI, DIVA	X				X				X	
Aleatorización	X									
Tratamiento		X	X	X		X	X	X		
Acontecimientos adversos		X	X	X	X	X	X	X	X	X

Se realizarán exploraciones ginecológicas específicas, citologías vaginales y la cumplimentación de cuestionarios específicos del protocolo de estudio que no forman parte de la práctica clínica habitual. Todos estos procedimientos quedarán recogidos en la historia clínica como documento fuente, dejando a su vez constancia de la realización de estos procedimientos como parte del protocolo de investigación.

Adicionalmente estos datos quedarán recogidos en la base de datos diseñada para el estudio.

Anexo 2:

Hoja de información a los sujetos

Se presenta como documento aparte.

Formulario de consentimiento informado

Se presenta como documento aparte.

Anexo 3: Cuestionario FSFI

1. En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia experimentó deseo o interés sexual?
 - Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto

2. En las últimas 4 semanas, en qué porcentaje estima su nivel (grado) de deseo o interés sexual?
 - Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto

3. En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia experimentó excitación sexual durante la actividad o intercurso sexual?
 - Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto

4. En las últimas 4 semanas, en qué porcentaje estima su nivel de excitación sexual durante la actividad o intercurso sexual?
 - Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto

5. En las últimas 4 semanas, que confianza tiene de poder lograr excitación sexual durante la actividad o intercurso sexual?
 - Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto

6. En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia ha satisfecho su excitación sexual durante la actividad o intercurso sexual?

- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
7. En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia se ha lubricado (húmedo o mojado) durante la actividad o intercurso sexual?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
8. En las últimas 4 semanas, cuán difícil fue lubricarse (mojarse) durante la actividad o intercurso sexual?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
9. En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia mantiene la lubricación hasta completar la actividad o intercurso sexual?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
10. En las últimas 4 semanas, cuán difícil fue mantener la lubricación hasta completar la actividad o intercurso sexual?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
11. En las últimas 4 semanas, cuando ha tenido estimulación o intercurso sexual, con qué frecuencia logra el orgasmo (climax)?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos

- Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
12. En las últimas 4 semanas, cuando ha tenido estimulación o intercurso sexual, cuán difícil fue lograr el orgasmo (climax)?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
13. En las últimas 4 semanas, cuán satisfecha estuvo con su habilidad para lograr el orgasmo durante la actividad o intercurso sexual?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
14. En las últimas 4 semanas, cuán satisfecha estuvo con el acercamiento emocional durante la actividad sexual entre usted y su pareja?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
15. En las últimas 4 semanas, cuán satisfecha ha estado con la relación sexual con su pareja?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
16. En las últimas 4 semanas, cuán satisfecha ha estado con su vida sexual en general?
- Casi siempre o siempre 5 puntos
 - Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
 - Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
 - Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
 - Casi nunca o nunca 1 punto
17. En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia experimentó dolor o molestias durante la penetración vaginal?

- Casi siempre o siempre 5 puntos
- Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
- Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
- Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
- Casi nunca o nunca 1 punto

18. En las últimas 4 semanas, con qué frecuencia experimentó dolor o molestias después de la penetración vaginal?

- Casi siempre o siempre 5 puntos
- Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
- Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
- Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
- Casi nunca o nunca 1 punto

19. En las últimas 4 semanas, con qué porcentaje usted valora su molestias o dolor durante o después de la penetración vaginal?

- Casi siempre o siempre 5 puntos
- Muchas veces (más de la mitad de las veces) 4 puntos
- Algunas veces (la mitad de las veces) 3 puntos
- Pocas veces (menos de la mitad de las veces) 2 puntos
- Casi nunca o nunca 1 punto

Anexo 4: Cuestionario DIVA

Estamos interesados en comprender el impacto de los síntomas vaginales como sequedad vaginal, dolor, irritación y picazón en su vida diaria. Para cada pregunta a continuación, marque la respuesta que mejor describa cómo sus actividades, relaciones y sentimientos se han visto afectados por cualquiera de estos síntomas durante las últimas cuatro semanas.

PARTE A. Durante las últimas cuatro semanas, ¿en qué medida los síntomas vaginales como sequedad, dolor, irritación o picazón la hicieron sentir incómoda o interfirieron con su capacidad para:

1. ¿Caminar a su velocidad habitual?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos

2. ¿Usar la ropa o la ropa interior que desea?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos

3. ¿Usar el baño o limpiarse después de usar el baño?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos

4. ¿Sentarse por más de una hora?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos

5. ¿Pasar una buena noche y dormir?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos

- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

PARTE B. Durante las últimas cuatro semanas, ¿con qué frecuencia los síntomas vaginales como sequedad, dolor, irritación o picazón le hicieron sentir:

6. ¿Deprimida o desanimada?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
7. ¿Avergonzada?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
8. ¿Frustrada o resentida?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
9. ¿Mal consigo misma?
 - Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos

PARTE C. Las siguientes preguntas se refieren al impacto de sus síntomas en las relaciones sexuales vaginales, así como en otros tipos de actividad sexual, como la autoestimulación o la masturbación. Durante las últimas cuatro semanas, han afectado los síntomas vaginales como sequedad, dolor, irritación o picazón:

10. ¿Su deseo o interés de tener relaciones sexuales u otros tipos de actividad sexual (incluida la autoestimulación o la masturbación)?

- Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
11. ¿Con qué frecuencia tuvo relaciones sexuales u otros tipos de actividad sexual (incluida la autoestimulación o la masturbación)?
- Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
12. ¿Su capacidad para excitarse durante la actividad sexual (incluida la autoestimulación o la masturbación)?
- Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
13. ¿Su capacidad para ser espontáneo con respecto a la actividad sexual (incluida la autoestimulación y la masturbación)?
- Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
14. ¿La cantidad de placer que experimentó durante la actividad sexual (incluida la autoestimulación o la masturbación)?
- Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos
 - Bastante 3 puntos
 - Mucho 4 puntos
15. ¿Su deseo o interés de tener una relación sexual?
- Nada 0 puntos
 - Un poco 1 punto
 - Moderadamente 2 puntos

- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

16. ¿Su confianza en que podría satisfacer sexualmente a una pareja?

- Nada 0 puntos
- Un poco 1 punto
- Moderadamente 2 puntos
- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

17. ¿Su satisfacción global con su vida sexual?

- Nada 0 puntos
- Un poco 1 punto
- Moderadamente 2 puntos
- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

PARTE D. Las siguientes declaraciones describen las formas en que sus síntomas vaginales pueden haber afectado sus sentimientos sobre usted y su cuerpo. Indique qué tan cierta ha sido para usted cada una de las siguientes afirmaciones durante las últimas cuatro semanas.

18. Mis síntomas vaginales me hacen sentir como si estuviera envejeciendo.

- Nada 0 puntos
- Un poco 1 punto
- Moderadamente 2 puntos
- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

19. Me siento indeseable debido a mis síntomas vaginales.

- Nada 0 puntos
- Un poco 1 punto
- Moderadamente 2 puntos
- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

20. Cuando pienso en mis síntomas vaginales, siento que he perdido algo.

- Nada 0 puntos
- Un poco 1 punto
- Moderadamente 2 puntos
- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

21. Mis síntomas vaginales me hacen sentir como si mi cuerpo se estuviera deteriorando.

- Nada 0 puntos
- Un poco 1 punto
- Moderadamente 2 puntos
- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

22. Me siento menos sexy debido a mis síntomas vaginales.

- Nada 0 puntos
- Un poco 1 punto
- Moderadamente 2 puntos
- Bastante 3 puntos
- Mucho 4 puntos

Anexo 5: Información técnica del producto Neogyn®

Neogyn

Ficha Técnica

Equipo de Radiofrecuencia-NEOGYN

Neogyn es un equipo de radiofrecuencia reutilizable que se usa en ginecología. Ofrece un tratamiento no invasivo que se utiliza sin cirugía. El equipo combina energías monopolar para terapia externa y/o intracavitaria y bipolar para terapia intracavitaria.

Consta de 2 probes para llevar a cabo los tratamientos, uno para tratamientos en el canal vaginal y puede emplear energías monopolar o bipolar y otro para tratamientos en labios externos e internos que solo emplea energía monopolar.



• REFERENCIAS EQUIPO Y PROBES:

REFERENCIA	PRODUCTO	PRESENTACIÓN	EAN
88847797VAG	Equipo de radiofrecuencia + 2 probes monopolar / bipolar + 2 probes monopolares	1 unidad	8436538956649
20712021	Probe Neogyn Monopolar / Bipolar para aplicación vaginal interna	1 unidad	
20712030	Probe Neogyn Monopolar para aplicación vaginal externa	1 unidad	

• APLICACIONES:

Incontinencia urinaria leve, atrofia vulvovaginal (GSM), prolapso leve, disfunción orgásmica, sequedad vaginal, dispareunia y remodelación estética de labios.

• MATERIALES DE FABRICACION:

- plástico
- Partes metálicas: aluminio, acero inoxidable y acero
- Componentes eléctricos y placa eléctrica

• CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS:

Fuente de alimentación:	100-240Vac 50/60Hz.
Fusibles de línea:	2 x 4 AT
Absorción de potencia:	350 VA
Frecuencias de trabajo:	420kHz ±5%; 500kHz ±5%; 720kHz ±5%; 1000kHz ±5%;
Alimentación de salida máxima en modo bipolar:	25W ± 20%
Alimentación de salida máxima en modo monopolar	150W ± 20%
Dimensiones:	330 x 470 x 220mm (largo x ancho x alto)
Peso:	7,5kg
Temperatura ambiente:	10°C—40°C
Humedad relativa:	máx. 75%
Presión atmosférica:	700-1060mbar

www.neomedic.com

neomedic
international
The Continence Company

Neogyn

MÉTODO DE LIMPIEZA: ver instrucciones de uso.

ESTERILIZACIÓN Y DESINFECCIÓN: Sonda esterilizable con autoclave; desinfectar con solución desinfectante LH Benzalcol (ver instrucciones de uso)

• **INFORMACIÓN GENERAL:**

CE 0476

Fabricante: GENERAL PROJECT S.r.l. Via della Gora 15/19, 50025. Montespertoli, Florencia, Italy

Distribuidor Exclusivo: PROD.ESP. NEOMEDIC INTERNATIONAL, S.L.

Clasificación: Clase IIb

Condiciones de almacenaje y transporte:

-Transportar y almacenar a una temperatura entre 0-45°C máx.. (32-113F máx.) y con el 80% de humedad máxima.

- Condiciones ambientales de uso: temperatura: entre 15-40°C (59-104F) 65% de humedad máxima



www.neomedic.com

Rev. 12.2021



Anexo 6: Certificados según Normativa

BUREAU VERITAS
Certification

GENERAL PROJECT SRL
Via della Gora 15/19 - 50025 MONTESPERTOLI (FI) - ITALY

Certified site:
Via della Gora 15/19 - 50025 MONTESPERTOLI (FI) - ITALY

Bureau Veritas Italia S.p.A. certifies that the Full Quality Assurance System of the above organization has been audited and found to be in accordance with the requirements of

DIRECTIVE 93/42/EEC
(in accordance with Annex II - excluding paragraph 4)

In relation to the following products

Product subcategory:	See annex
Generic group:	See annex
Model:	See annex
Class:	See annex

(may refer to the Annex of the certificate that lists all the products / models of devices subject to certification)

Reference BV practice: ZIG. N. 60642038

Original cycle start date: **17 December 2019**

Expiry date of previous cycle: **NA**

Certification / Recertification Audit date: **24 October 2019**

Certification / Recertification cycle start date: **17 December 2019**

Subject to the continued satisfactory operation of the organization's Management System, this certificate expires on: **26 May 2024**

Certificate No. - Version: IT294989-1 Revision date: 17 December 2019

ANDREA FILIPPI - Local Technical Manager

This certificate is issued by Bureau Veritas Italia S.p.A. Viale Monza, 347-20126 Milano, as a notified body for the Directive 93/42/EEC, with identification number 1370

Further clarifications regarding the scope of this certificate and the applicability of the management system requirements may be obtained by consulting the organisation. To check this certificate validity please refer to the website www.bureauveritas.it

BUREAU VERITAS
Certification

Annex to the CE Certificate
n° IT294989-1

Product subcategory:	Devices for hyperthermia/hypothermia
Generic group:	Radiofrequency medical device
Model:	THERMAL THERAPY PHYSIO VAG; THERMAL THERAPY PHYSIO; CRYO FACE RF
Product subcategory:	Devices for stimulation or inhibition
Generic group:	Medical laser for dermatological treatments
Model:	GP FAST DIODE LASER
Generic group:	Multifunctional systems for ultrasound therapy and radiofrequency
Model:	MC1 MULTIPOWER; MC1 PLUS; MC1 WIDE; MED CONTOUR DUAL W; MED1 CONTOUR DUAL W
Generic group:	Pulsed light medical devices
Model:	GP FAST LIGHT
Class:	IIB

Reference BV practice: ZIG. N. 60642038

Original cycle start date: **17 December 2019**

Expiry date of previous cycle: **NA**

Certification / Recertification Audit date: **24 October 2019**

Certification / Recertification cycle start date: **17 December 2019**

Subject to the continued satisfactory operation of the organization's Management System, this certificate expires on: **26 May 2024**

Certificate No. - Version: IT294989-1 Revision date: 17 December 2019

ANDREA FILIPPI - Local Technical Manager

This certificate is issued by Bureau Veritas Italia S.p.A. Viale Monza, 347-20126 Milano, as a notified body for the Directive 93/42/EEC, with identification number 1370

Further clarifications regarding the scope of this certificate and the applicability of the management system requirements may be obtained by consulting the organisation. To check this certificate validity please refer to the website www.bureauveritas.it

BUREAU VERITAS
Certification

GENERAL PROJECT SRL
Via della Gora 15/19 - 50025 MONTESPERTOLI (FI) - ITALY

Certified site:
Via della Gora 15/19 - 50025 MONTESPERTOLI (FI) - ITALY

Bureau Veritas Italia S.p.A. certifies that the Management System of the above organisation has been audited and found to be in accordance with the requirements of the management system standards detailed below

ISO 9001:2015
Scope of certification

Design, production and servicing of electromedical systems for surgical and therapeutical applications and equipments for aesthetic use.

IAF sector(s): **19**

Original cycle start date by another Certification Body: **05 October 2000**

Expiry date of previous cycle: **31 October 2020**

Certification / Recertification Audit date: **24 October 2019**

Certification / Recertification cycle start date: **25 November 2019**

Subject to the continued satisfactory operation of the organization's Management System, this certificate expires on: **25 November 2022**

Certificate No. - Version: IT291703 - 1 Revision date: 25 November 2019

ANDREA FILIPPI - Local Technical Manager

Certification body address:
Bureau Veritas Italia S.p.A., Viale Monza, 347 - 20126 Milano, Italia

ACCREDIA
UNIVERSITÀ ITALIANA DI ACCREDITAMENTO

ISO 9001:2015
Norma ISO 9001:2015 - Sistemi di Gestione per la Qualità (SGQ)
Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e della Commissione

Further clarifications regarding the scope of this certificate and the applicability of the management system requirements may be obtained by consulting the organisation. To check this certificate validity please refer to the website www.bureauveritas.it

BUREAU VERITAS
Certification

GENERAL PROJECT SRL
Via della Gora 15/19 - 50025 MONTESPERTOLI (FI) - ITALY

Certified site:
Via della Gora 15/19 - 50025 MONTESPERTOLI (FI) - ITALY

Bureau Veritas Italia S.p.A. certifies that the Management System of the above organisation has been audited and found to be in accordance with the requirements of the management system standards detailed below

EN ISO 13485:2016
Scope of certification

Design, production and servicing of electromedical systems for surgical and therapeutical applications.

Certificate awarded in conformity with the requirements of ACCREDIA DT 02-DC Rev.00

Original cycle start date by another Certification Body: **05 October 2000**

Expiry date of previous cycle: **31 October 2020**

Certification / Recertification Audit date: **24 October 2019**

Certification / Recertification cycle start date: **25 November 2019**

Subject to the continued satisfactory operation of the organization's Management System, this certificate expires on: **25 November 2022**

Certificate No. - Version: IT291704 - 1 Revision date: 25 November 2019

ANDREA FILIPPI - Local Technical Manager

Certification body address:
Bureau Veritas Italia S.p.A., Viale Monza, 347 - 20126 Milano, Italia

ACCREDIA
UNIVERSITÀ ITALIANA DI ACCREDITAMENTO

ISO 13485:2016
Norma ISO 13485:2016 - Sistemi di Gestione per la Qualità (SGQ) per i Dispositivi Medici (DM)
Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e della Commissione

Further clarifications regarding the scope of this certificate and the applicability of the management system requirements may be obtained by consulting the organisation. To check this certificate validity please refer to the website www.bureauveritas.it