

2.2.1.-ENSAYO CLÍNICO COMPARATIVO EN FASE II SOBRE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE TRES NIVELES DE DOSIS DE FR-91 (0,5, 1 Y 2 UNIDADES) FRENTE AL PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOARTRITIS DE CADERA Y RODILLA DURANTE 8 SEMANAS: ENSAYO AL AZAR, DOBLE CIEGO, MULTI-CENTRO Y GRUPO PARALELO, EN 40 PACIENTES.

Informe Final

Volumen I

Referencia Bio-Phaarma: 194.587

Fecha: Julio 1996

SUMARIO

Objetivo: Comparar la eficacia y la tolerabilidad de tres niveles de dosis (0.5, 1, y 2 unidades) (Chacón Farmacéutica) frente al placebo en el tratamiento de la osteoartritis mecánica de cadera o rodilla después de 8 semanas de tratamiento.

Diseño: Grupos de ensayo paralelos, multi-centro, doble ciego y al azar.

Lugares del estudio: 5 reumatólogos en Bélgica

G. Verbruggen, M.D. L. Goethals, M.D. L. De Clercq, M.D.
S. Goemaere, M.D. F. Raeman, M.D.

Pacientes: 41 pacientes ambulatorios que padecen osteoartritis de cadera (22 pacientes) o rodilla (19 pacientes).

Tratamiento: De acuerdo con un listado al azar, los pacientes recibieron, por vía intramuscular, durante 8 semanas (o.d. durante los cinco primeros días y tres veces por semana después), uno de los 4 siguientes tratamientos: 0.5 U FR-91; 1 U FR-91; 2 U FR-91 o Placebo (Pla).

Principales resultados de las medidas:

El principal parámetro de eficacia fue la autovaloración de la intensidad del dolor sobre una escala analógica visual 100-mm por parte del paciente.

Los parámetros secundarios de eficacia fueron el índice algo-funcional de Lequesne, las medidas goniométricas de la articulación, la ingesta de paracetamol, la eficacia global clínica valorada sobre una escala de 4 puntos, la autoevaluación semanal del dolor sobre una escala analógica visual 100 mm por el paciente en su casa.

La seguridad fue evaluada sobre la base de un examen físico general, tests de laboratorio, incidencia de reacciones adversas, valoración de la tolerabilidad general sobre una escala de 4 puntos.

Métodos estadísticos

La intensidad de la pena y el índice algo-funcional fueron comparados entre grupos usando análisis de covarianza con los valores en el punto de referencia como covariable y el tipo de osteoartritis como un factor de estratificación. Se comparó la eficacia global clínica, el consumo de paracetamol, los resultados de tolerabilidad global entre los cuatro grupos usando el test de Cochran-Mantel-Haenszel sobre rangos estandarizadas ajustadas para el tipo de osteoartritis (equivalente a un test de rangos estratificados Kruskal-Wallis). Las medidas goniométricas fueron comparadas para la osteoartritis de cadera y rodilla separadamente usando el rango Kruskal-Wallis sum test. Semanalmente VAS fueron resumidos por los valores mínimos y medios durante el tratamiento y durante el seguimiento de periodos y comparado usando análisis de varianza con estratificación para el tipo de osteoartritis.

Resultados

Distribución de los pacientes

Inclusión: 41 pacientes (Pla: 10; 0.5 U: 10; 1U:11; 2U:10)

Análisis de eficacia: 40 pacientes (Pla: 10; 0.5 U: 9; 1U:11; 2U:10)

Análisis de Seguridad: 41 pacientes (Pla: 10; 0.5 U: 10; 1U: 11; 2U: 10)

Seis pacientes interrumpieron el tratamiento por diversas causas (0.5 U: 1; 1 U : 4, 2 U:1).

Todos ellos excepto uno (nº2 en FR-91 0.5U) habían tenido al menos una evaluación post tratamiento y fueron incluidos en el análisis de eficacia.

Otros cinco pacientes suspendieron el estudio durante un mes de periodo de seguimiento (Pla: 1; 1U:2; 2U:2).

Eficacia

El promedio de los cambios en la intensidad del dolor al final del tratamiento aparecen en la tabla siguiente:

	Placebo (n=10)	0.5 U (n=9)	1U (n=11)	2U (n=10)	p
Promedio ajustado (95% Intervalos de confianza)	-16.8 (-32.0; -1.6)	-12.6 (-28.6; +3.3)	-10.2 (-24.9; +4.5)	-12.0 (-27.2; +3.2)	0.94

Los análisis estadísticos no mostraron ninguna diferencia significativa entre los 4 grupos de tratamiento en relación a su evolución (incremento o disminución) de la intensidad del dolor al final del tratamiento. Los análisis llevados a cabo 1, 4 y 8 semanas tuvieron los mismos resultados. Los 4 grupos tuvieron una disminución de la intensidad dolor media similar. Sin embargo, hubo una gran variabilidad entre individuos como se indicó por unos intervalos de confianza grandes. Aunque, sobre la media, fue observada una gran variabilidad en la disminución de la intensidad del dolor durante el tratamiento a nivel individual.

Los parámetros de eficacia secundarios mostraron resultados similares. Sin embargo, el índice algo-funcional después de 4 semanas de tratamiento pareció indicar algún de FR-91 a nivel de 0.5 U. Este índice no mostró diferencia significativa diferente a los otros puntos de tiempo y tampoco en los otros dos FR-91 grupos. Las medida goniométricas de las articulaciones afectadas no mostraron mejoría relevante en ningún grupo. Sobre la base de eficacia global después de 8 semanas de tratamiento, aproximadamente el 50% de los pacientes (18/35) mostraron mejoría, solo uno del grupo placebo exhibió recuperación, 10 fueron status quo (equilibrio) y 6 mostraron deterioro. 75% de los pacientes (30/40) rescató la medicación durante el tratamiento. Aunque la cantidad de paracetamol ingerida pareció ser mayor en el grupo placebo, (cantidad media: 31.5 vs 5.5 de 7) la diferencia no tuvo significado estadístico. Cuando se consideran todos los pacientes de cada grupo, independientemente de si muestran mejoría o no, parece no haber una simple relación entre la cantidad de paracetamol. Tomada y la disminución de

la intensidad del dolor. El examen de los pacientes que mostraron una mejoría clínica relevante, se definió como una disminución de la intensidad de dolor de al menos 20mm (VAS), la cual solamente se dio en 2 pacientes del grupo placebo y ambos tomaron una gran cantidad de paracetamol (109 y 149 pastillas; media 129 pastillas). En los grupos que tomaron FR-91, un total de 12 pacientes (de 3 a 5 por grupo) mejoraron clínicamente y tomaron menor cantidad de paracetamol (≤ 25 ; media: 7) excepto uno que tomó 148 pastillas (media: 18.8 con este paciente). Estos resultados sugieren que podría haber un potencial beneficio de FR-91 en referencia al consumo de paracetamol que parece actuar como otro factor de confusión en este estudio.

Tolerabilidad

Aproximadamente el 50% de los pacientes (21/41) experimentó reacciones adversas pero ninguna fue considerada seria. Sin embargo, 6 pacientes tratados con FR-91 interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas, principalmente reacciones locales. (0.5 U: 1; 1U: 4; 2 U: 1).

Las reacciones locales en el punto de inoculación fueron más frecuentes después de la inyección de FR-91 que en el grupo placebo. Los síntomas más comunes fueron dolor, induración, calor y enrojecimiento. Tanto la intensidad como la incidencia estuvieron estrechamente relacionadas a la dosis.

Los efectos adversos sistémicos considerados como posiblemente o ciertamente relacionados con FR-91 fueron: fiebre (3 pacientes), síntomas similares a la gripe (1), dolor de cabeza (2), mareos (1), vómitos (1). La incidencia total de efectos adversos fue significativamente mayor con FR-91 que con placebo.

La tolerabilidad global de FR-91 fue juzgada de buena a excelente en la mayoría de los pacientes tratados con FR-91; Hubo, sin embargo, después de 8 semanas de tratamiento, 3 casos de tolerabilidad pobre y otros 4 de moderada intolerancia, mientras que todos los pacientes del placebo excepto uno mostraron una excelente tolerabilidad. La tolerabilidad global fue remarcadamente dosis dependiente.

Conclusiones

Los resultados del presente estudio llevados a cabo en 41 pacientes no permiten apoyar una evidencia estadística del efecto beneficioso de FR-91 cuando se compara con el grupo placebo, en un tratamiento de osteoartritis de 2 meses. Sin embargo, el potencial beneficioso podría estar escondido por el consumo de paracetamol que parece actuar como un factor de confusión.

En esta perspectiva, la dosis menor de FR-91 (0.5 U) parece ser la más beneficiosa. Este posible potencial beneficioso debería ser manifestado en estudios controlados más extensos, con un mayor número de pacientes que permita discernir estadísticamente acerca de tales factores de confusión.

Las reacciones locales fueron comunes y estaban relacionadas con la dosis de FR-91 inyectada. Las reacciones sistémicas (fiebre, dolor de cabeza) ocurrieron ocasionalmente.

QUALITY ASSURANCE STATEMENT

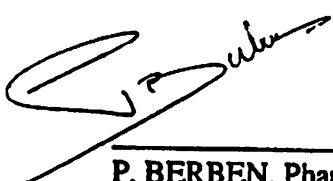
Periodic inspections of the study no.194.587 entitled:

"Comparative phase II clinical trial on the efficacy and tolerability of three dose levels of FR-91 (0.5, 1 and 2 units) versus placebo in the treatment of hip or knee osteoarthritis during eight weeks : multicentre, double-blind, parallel group, randomized trial in 40 patients."

were conducted on all phases by the Quality Assurance Unit of Bio-Pharma S.A.

The study was inspected on the following dates:

INSPECTED TOPIC	DATE OF INSPECTION REPORT	INSPECTION DATE	INSPECTION REPORT #
- Protocol	11/01/95	10/01/95 11/01/95	95.009
- CRF	07/03/95	06/03/95	95.053
- Initiation	18/07/95	17/07/95 18/07/95	95.145
- Clinical part	09/04/96	03/04/96 04/04/96 05/04/96	96.055
- Study Report	02/05/96	22-23-24-25-26/04/96 29-30/04/96	96.068


 P. BERBEN, Pharm.Ind.
 Quality Assurance Unit Coordinator

13 September 1996
 Date

INVESTIGATORS STATEMENT

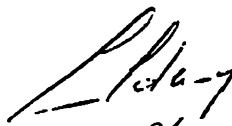
At the request of Chacón Farmacéutica, 8 Carlos Arniches, E-28200 San Lorenzo del Escorial (Spain), we have compared the efficacy and tolerability of three dose levels of FR-91 (0.5, 1 and 2 units) versus placebo in the treatment of hip or knee osteo-arthritis during eight weeks in 40 patients.

The study was performed under the general and scientific supervision of Bio-Pharma S.A., Clinical Pharmacology Division, Vieux Chemin du Poète 10, B-1301 Wavre (Belgium). The clinical monitoring of the study, the biostatistical calculations and the final reporting were performed by P. Calderon, Ph.D., M. Ph.Med. (project leader, study monitor and reporting), D. Rosillon, Ph.D. (biostatistics and reporting) and A. Stockis, Ph.D., M. Ph.Med. (scientific director).

The clinical part of the study was undertaken by G. Verbruggen, M.D. (principal investigator), Universitair Ziekenhuis, Dienst reumatologie, Gent (Belgium), and by 4 co-investigators in Belgium: S. Goemaere, M.D. Gent, L. Goethals, M.D. Antwerpen, L. De Clercq, M.D. Antwerpen, and F. Raeman, M.D. Merksem.

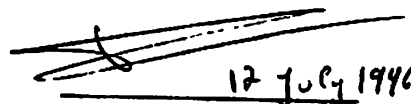
The experimental protocol was granted approval from a registered Medical Ethics Committee. The clinical trial was performed in accordance with the guidelines set by the World Medical Assembly (Declaration of Helsinki, Hong Kong, 1989). The subjects gave their written consent, after having been fully informed by the clinical investigator.

All raw clinical and laboratory data pertaining to the study will be stored in Bio-Pharma S.A. files (same address as above) for a period of 5 years, or until returned to the sponsor.



8/28/1996

P. Calderon, Ph.D., M. Ph.Med.



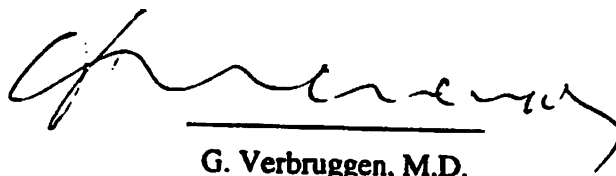
12 July 1996

D. Rosillon, Ph.D.



17/2/96

A. Stockis, Ph.D., M. Ph.Med



G. Verbruggen, M.D.