

3.2.1.-ESTUDIOS CLÍNICO EN FASE II-III COMPARATIVOS SOBRE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE UN NIVEL DE DOSIS DE FR-91 (1 UNIDAD) FRENTE A UN PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS DE CADERA O RODILLA DURANTE 12 SEMANAS: ENSAYO MULTI-CENTRO, DOBLE CIEGO, GRUPO PARALELO Y AL AZAR EN 300 PACIENTES.

Referencia: 1004

INFORME FINAL

1004 SEPTIEMBRE 1996.

MEDINSERV STATE COMPANY

DECLARACIÓN DE GARANTÍA DE CALIDAD

Inspecciones periódicas del estudio n° 1004 titulado:

ESTUDIOS CLÍNICO EN FASE II-III COMPARATIVOS SOBRE LA EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE 1 NIVEL DE DOSIS DE FR-91 (1 UNIDAD) FRENTE AL PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS DE CADERA O RODILLA DURANTE 12 SEMANAS: ENSAYO MULTI-CENTRO, DOBLE CIEGO, GRUPO PARALELO Y AL AZAR EN 300 PACIENTES.

Fue dirigido en todas las fases por la Unidad de Garantía de Calidad de Mediserv State Company.

El estudio fue inspeccionado en las siguientes fechas:

Tema de inspección	Fecha del informe de inspección	Fecha de inspección	Informe de inspección
Protocolo	06/06/95	05/06/95 06/06/95	10.002
CRF	10/07/95	07/10/95	10.005
Inicio	15-09/95	14/09/95	10.052
Parte Clínica	20/03/96 17/06/96	04-19/03/96 10-14/06/96	10.210 10.284
Informe del estudio	28/08/96	14-25/96	10.351

Coordinador de la Unidad de Garantía de Calidad

25/09/96

GIVI DOLIDZE

Fecha

DECLARACION DE LOS INVESTIGADORES

A petición de Chacón Farmacéutica, Carlos Arniches, 8 E-28200 San Lorenzo del Escorial (España), hemos comparado la eficacia y la tolerabilidad de una dosis de FR-91 (1 unidad) frente al placebo en el tratamiento de la osteoartritis de cadera y rodilla durante 12 semanas en 300 pacientes.

El estudio fue llevado a cabo bajo la supervisión general y científica de Medinserv State Company, 1 Dgebvadze St, 380002 Tbilisi, Georgia. La monitorización clínica del estudio y el informe final fue realizada por Guram Tsagareishvili. PhD. ,M.Ph. Med (jefe del proyecto, monitor del estudio y monitorización). Los cálculos estadísticos se realizaron por Guram Javakhadze, Medinserv State Company.

La parte clínica del estudio fue asumida por Guram Tsagareishvili Ph.D.M.Ph.Med (investigador principal), D.Duali, Ph. D. , Ph Med , D. Maizaberidze Ph D. M, Ph.Med, D.Gvenisadze, D. Nakulia, PhD, Ph Med D, D. Japaridze Ph D. M, Ph Med, D. Chabakiani, Ph D. M.,Ph Med, D. Kordzaia Ph D M, Ph Med , D. Guliasvhili PhD, Ph Med., STATE HOSPITAL GEORGIA.

El protocolo experimental tuvo la garantía de aprobación procedente del Comité Ético Médico registrado. El ensayo clínico fue realizado de acuerdo con el conjunto de directrices de la Asamblea Médica Mundial (Declaración de Helsinki, Hong Kong, 1989). Los pacientes dieron su consentimiento por escrito, después de haber sido completamente informados por el investigador clínico.

Los datos clínicos sin tratar y los datos del laboratorio relacionados con el estudio serán almacenados en los archivos de Medinserv State Company (dirección arriba indicada) durante un periodo de 5 años o hasta su retorno al sponsor.

Jefe del Proyecto

Estadístico

Guram Tsageireishvili

Guram Javakhadze

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad de una dosis de FR-91 (1 unidad) (Chacón Farmacéutica) frente a un placebo en el tratamiento de la osteoartritis de cadera o rodilla después de 12 semanas de tratamiento.

Diseño: Ensayo Multi-centro, doble ciego grupos paralelos y al azar.

Lugar de estudio: Reumatólogos de la República de Georgia.

G. TSAGAREISHVILI, M.D.	DUALI, M.D.	MATZABERIDZE, M.D.
GVENTSADZE, M.D.	NAKULIA, M.D.	JAPARIDZE, M.D.
CHABAKIANI, M.D.	KORDZAIA, M.D.	GULIASVHILI, M.D.

Pacientes: 301 pacientes ambulatorios que sufren de osteoartritis de cadera (184) o rodilla (117).

Tratamiento: De acuerdo con la lista realizada al azar, los pacientes recibieron por vía i.m. durante 12 semanas (durante los primeros 5 días y después tres veces por semana) , uno de los siguientes tratamientos: 1U FR-91, o Placebo (Pla)

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

Los parámetros secundarios de eficacia fueron el índice algo-funcional de Lequesne, las medidas goniométricas de la articulación, el consumo de paracetamol y la valoración clínica global sobre una escala de 4 puntos.

La seguridad fue valorada en base al examen físico general, tests de laboratorio, incidencia de efectos adversos y tolerabilidad general valorada sobre una escala de 4 puntos.

Métodos estadísticos

Es un análisis de eficacia por "intención de tratar". La intensidad del dolor y el índice algo-funcional fueron comparados entre grupos usando al análisis de covarianza con los valores al comienzo de la prueba y el tipo de osteoartritis como un factor de estratificación. La eficacia global clínica, el consumo de paracetamol, los resultados de tolerabilidad global fueron comparados entre los dos grupos usando el test Cochran-Mantel-Haenszel sobre categorías estandarizadas ajustadas para el tipo de osteoartritis (equivalente al test de categoría de Kruskal-Wallis). Las medidas goniométricas fueron comparadas para la osteoartritis de cadera y rodilla por separado usando el test Kruskal-Wallis. Semanalmente VAS fueron resumidos por los valores mínimos y de la media durante el tratamiento y durante el periodo de seguimiento y se compararon usando el análisis de varianza con estratificación para el tipo de osteoartritis.

RESULTADOS

Disposición de los pacientes:

Inclusión: 301 pacientes (Pla: 63, 1U: 238)

Análisis de eficacia: 291 pacientes (Pla: 60, 1U: 231)

Análisis de seguridad: 301 pacientes (Pla: 63, 1U: 238)

Seguimiento del análisis: 264 pacientes (Pla: 50, 1U: 214).

6 pacientes interrumpieron el prematuramente el tratamiento por reacciones adversas (paciente nº 156, 183, 206, 230 y 255 del grupo de FR-91). Todos ellos excepto los que no habían tenido una evaluación post-tratamiento no fueron incluidos en el análisis de eficacia.

27 pacientes no continuaron el estudio durante el primer mes de periodo de seguimiento (10 placebos y 17 FR-91).

EFICACIA

Los principales cambios en la intensidad del dolor al final del tratamiento se muestran en la siguiente tabla:

	Placebo (n= 60)	1U (n= 231)
Media (95% intervalo de confianza)	-8.43 (-13.57; -3.29)	-31.16 (-33.78; 28.54)

El análisis estadístico mostró diferencias significativas entre los dos grupos tratados en relación con la evolución (incremento o disminución) de la intensidad del dolor al final del tratamiento. El análisis realizado después de 1, 5 y 16 semanas dio resultados similares, incrementando las diferencias significativas mientras duró el tratamiento.

Los parámetros secundarios de eficacia mostraron resultados similares. El índice algo-funcional después de 5 y 12 semanas indica los beneficios de FR-91 de significancia a estadística. Las medidas goniométricas de las articulaciones afectadas mostraron una mejora relevante en el grupo FR-91. Sobre la base de la eficacia global después de 12 semanas de tratamiento, aproximadamente el 86% de los pacientes (260/301), mejoraron, 4 permanecieron status quo y 37 mostraron deterioro. El 41% de los pacientes (124/301) retomó la medicación durante el tratamiento. La cantidad de paracetamol ingerida parece mayor en el grupo placebo (media pastilla consumida durante el periodo de seguimiento 104 versus 8.6 en el grupo placebo).

El porcentaje de individuos que tomaron paracetamol en el grupo placebo es mucho mayor que el porcentaje de individuos que lo tomaron en el grupo FR-91.

TOLERABILIDAD

Aproximadamente el 34% de los pacientes (103/301) experimentó reacciones locales adversas (Inflamación y dolor en el punto de inyección) pero ninguna de ellos se consideró seria (Placebo: 6/63; FR-91:97/238). Sin embargo, 6 pacientes tratados con FR-91 interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas, principalmente de carácter local.

Las reacciones locales, en el punto de inyección, fueron mas frecuentes después de la inyección de FR-91 que del placebo. Los síntomas más comunes fueron dolor provocado, induración, enrojecimiento y calor.

Las reacciones adversas de carácter sistémico se consideraron de posibles a con toda certeza en relación al FR-91, y son: fiebre: (10 pacientes), síntomas similares a la gripe (3), dolor de cabeza (8), mareos (3), vómitos (2). El total de incidencias de reacciones adversas fue significativamente mayor en el grupo de FR-91 que en el placebo.

La tolerabilidad global de FR-91 fue juzgada como buena a excelente en la mayoría de los pacientes tratados con FR-91. Después de 1 2 semanas de tratamiento, 20 casos (8%) de baja tolerabilidad y otros 13 (5%) de intolerancia ligera, 53 (22%) de buena tolerabilidad y 143 (60%) de tolerabilidad global excelente; mientras que 45 (71%) que recibieron placebo mostraron una excelente tolerabilidad.

CONCLUSION

El resultado del presente estudio realizado en 301 pacientes permite apoyar una evidencia estadística de un efecto beneficioso del FR-91, comparado con el placebo, en 3 meses de tratamiento de osteoartritis. Sin embargo, el beneficio potencial de FR-91 podría ser mayor y estar parcialmente escondido por el consumo de paracetamol el cual parece actuar como factor negativo sobre la valoración de la eficacia.

La mejoría de los índices algo-funcionales y la disminución del dolor debido al tratamiento con FR-91 son estadísticamente muy importantes. Las reacciones locales fueron comunes y relacionadas con la inyección de la dosis de FR-91. Las reacciones sistémicas (fiebre, dolor de cabeza) aparecieron ocasionalmente y son de intensidad débil.

INTRODUCCIÓN

1.1- Propiedades generales y usos

FR-91 es un lisado estandarizado de células microbianas del género *Bacillus*. La preparación ha demostrado fomentar el crecimiento de células sinoviales *in Vitro* en una concentración dosis dependiente y proteger significativamente la matriz condral en osteoartritis inducida quirúrgicamente en cobayas a los que se ha administrado diariamente FR-91 por vía intramuscular durante 12 semanas. El preparado parece estar exento de toxicidad hasta 2ml/ Kg administrado diariamente por vía intramuscular durante 6 meses en ratas. Los test de Genotoxicidad fueron todos negativos. Los datos toxicológicos y farmacológicos detallados se presentaron en Los Estudios Preclínicos proporcionados por el sponsor (Perfil del producto, Chacón Farmacéutica, 1994). El FR-91 es prescrito como fórmula magistral, principalmente en España, y se ha usado para el tratamiento de diferentes patologías en más de 25.000 pacientes sin reacciones de intolerancia. El tratamiento incluyó la inyección intramuscular de una dosis estándar de FR-91 (días alternos) durante meses.

1.2.- Toxicología

El trabajo preclínico en animales de laboratorio (perros, ratas, cobayas) ha demostrado que no se esperan reacciones tóxicas con dosis hasta 5 ml/kg de una simple dosis y hasta 2 ml/Kg diariamente durante 6 meses (Perfil del producto, Chacón Farmacéutica, 1994). No se desarrollaron signos de reacciones alérgicas.

1.3.- Tolerabilidad Tisular

La tolerabilidad local de FR-91 fue testada en perros y ratas. No se observaron efectos adversos por inyección intramuscular (perfil del producto, Chacón Farmacéutica, 1994).

Fueron testadas reacciones de hipersensibilidad retardada d FR-91 en cobayas con y sin adyuvante completo de Freund y no se observó eritema a la reexposición.

1.4.- Reacciones adversas

El producto ha sido administrado durante periodos de 4 meses en adelante en mas de 25.000 pacientes sin reacciones de intolerancia; No se han observado reacciones adversas relevantes o ni registradas por las autoridades sanitarias (perfil del producto, Chacón Farmacéutica, 1984).

Un ensayo en fase clínica I placebo-controlada en voluntarios sanos mostró que el FR-91, a la dosis de 1 y 3 unidades (correspondientes a 2 ml), por vía intramuscular dos veces a intervalos de 2 semanas, es seguro y se tolera bien. No se observaron reacciones de intolerancia basadas en el examen clínico que incluye signos vitales, ECG y parámetros sanguíneos y de la orina. La mayoría de las reacciones adversas observadas consideraron relacionadas con el producto fueron reacciones locales esperadas para este tipo de producto. El tratamiento también demostró esta desprovisto de actividad inmuno-alérgica. (Informe de Bio-Pharma194.548, 1994).

1.5 Objetivo del Estudio

El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y tolerabilidad de una dosis de FR-91 (1 Unidad) frente al placebo en el tratamiento de la osteoartritis mecánica de cadera o rodilla después de 12 semanas de tratamiento.

2- MATERIALES Y METODOS

2.1.- Boceto del estudio

El ensayo clínico fue dirigido como un estudio multi-centro, doble ciego grupo-paralelo y al azar.

Pacientes ambulatorios que padecen de osteoartritis de cadera o rodilla fueron colocados al azar en 2 grupos paralelos. Los pacientes recibieron, por vía intramuscular durante 12 semanas (una inyección diaria durante los 5 primeros días y tres inyecciones por semana partir de entonces), uno de los siguientes tratamientos:

- Placebo
- FR-91 1 Unidad (1 U).

La prueba consistió en un tratamiento de 12 semanas continuado por un periodo de seguimiento de un mes. Los exámenes fueron llevados a cabo de acuerdo con el siguiente esquema:

Examen	Visita 1	Visita 2 (Días 6-8)	Visita 3 (días 33-37)	Visita 4 (Días 82-86)	Visita 5 (Días 112-116)
Anamnesis	x				
Signos vitales	x	x	x	x	
Diagnóstico: Estado de las osteoartritis de cadera/rodilla	X				
Rayos X	x			X	
Criterio de inclusión/exclusión	x				
Administración del tratamiento	-----	-----	-----	-----	-----
Evaluación de la intensidad del dolor por el paciente sobre un 100 mm VAS	x	x	x	x	x
Medidas goniométricas	x	x	x	x	x
Índice algo-funcional	x	x	x	x	x
Evaluación global de la eficacia		x	x	x	x
Evaluación global de la Tolerabilidad		x	x	x	X
Autoevaluación semanal del dolor		x	x	x	x
Evaluación tolerabilidad local	xa	x	x	x	x
Medicación concomitante	x	x	x	x	x

a : Situación pre-tratamiento del punto de inyección

2.2.- Criterio de Selección

Criterio de inclusión

- Edad. Al menos 18 años
- Sexo: ambos
- Paciente ambulatorio
- Pacientes que sufren de osteoartritis mecánica de cadera o rodilla comprobada por radiología y con dolor de < 50 mm sobre una escala análoga visual de 100 mm.
- Informe por escrito de consentimiento.

Criterio de exclusión

- Negativa a participar en el ensayo clínico
- Mujeres en edad de tener hijos pero quienes por posibilidad de embarazo son excluidas
- Embarazo o lactancia
- Pacientes que no pueden cumplir con los requisitos del protocolo (alteraciones psiquiátricas...)
- Pacientes que sufren de artritis reumatoide, enfermedad del colágeno o cualquier enfermedad músculo-esqueléticas que no sean osteoartritis.
- Pacientes que sufren de coagulación anormal y/o tratados con heparina o medicamentos anticoagulantes (periodo de supresión de un mes antes de la inclusión)
- Pacientes con severa enfermedad concomitante.
- Pacientes que sufren hipersensibilidad frente a productos similares (productos biológicos inyectables)
- Pacientes bajo tratamiento anabólico (periodo de supresión de una semana antes de la inclusión y de un mes para preparaciones de liberación constante).
- Pacientes con severa osteoartritis la cual necesitará tratamiento quirúrgico dentro de los 6 meses siguientes.
- Preparaciones concomitantes en otros ensayos clínicos.

2.3.- Fechas del estudio y localización

La parte clínica del estudio se llevo a cabo de Septiembre 1995 (primera visita) a Junio (visita de seguimiento del último paciente)

El investigador principal fue Guram Tsagenreishvili. M.D. Ministerio de Sanidad, Tbilisi, Georgia, asistido por 7 co-investigadores: D. Duali, D. Maizaberidze, D. Nakulia, D. Japaridze, D. Chabakiani, D. Kordzaia, D. Guliasvhili.

2.4- Ética

El ensayo clínico se llevó a cabo de acuerdo con el conjunto de directrices de la asamblea Mundial Médica. (Declaración de Helsinki, última corrección en Hong Kong 1989). Se adjunta en la parte de protocolo una copia de estas recomendaciones.

Previo al estudio, el investigador principal obtuvo la aprobación del Comité Ético Médico del Tbilisi State Hospital, Tbilisi, Georgia.

Antes de comenzar el ensayo, cada paciente fue informado de la naturaleza y las implicaciones de la prueba y dieron su consentimiento escrito para participar en el estudio. (Se adjunta copia del formulario de consentimiento, apéndice C).

2.5.- Medicaciones de estudio y colocación aleatoria

Los medicamentos usados en el estudio fueron los siguientes:

Forma experimental: FR-91

Lote nº 92. Ref: HI-2714-02 (1 U)

Lote nº 95. Ref: HI-2915-01

Placebo: Placebo

Lote nº 92. Ref: HI-2714-03

Lote nº 95. Ref: HI-2915-03

Tanto el placebo como la forma experimental estaban envasados en viales y jeringas.

Fabricante: INTERLAB, María Tubau, 4 E. AUGÉ III, 3º A-1 28050 Madrid.

Lote 92: Fecha de fabricación: 24/02/95

Fecha de caducidad: 24/02/96

Lote 95: Fecha de fabricación: 6/11/95

Fecha de caducidad: 6/04/97.

Distribución y etiquetado: Medinserv State Company, 1 Dgebvadze St., 38002 Tbilisi, Georgia.

Jeringas (para las otras inyecciones):

Fabricante: INTERLAB, María Tubau, 4 Ed. AUGÉ III, 3º A-1 28050 Madrid

Fecha de fabricación lote 92: 20/01/95

Fecha fabricación lote 95: 6/11/95

Envasado: Federa, Avenue Jean Jaures 71, B-1030 Bruxelles
Fecha envasado lote 92: 27/02/95
Fecha envasado lote 95: 13/11/95
Fecha caducidad lote 92: 27/02/96
Fecha caducidad lote 95: 13/04/97

Distribución y etiquetado: Medinserv State Company

La medicación fue suministrada por el sponsor, junto con los certificados analíticos (ver copias en apéndice E). Los medicamentos fueron almacenados a temperatura entre +2 y +8°C hasta su uso en el estudio. Se informó a los pacientes para que mantuvieran la medicación en refrigeración.

Administración:

La medicación fue inyectada intramuscular (en el glúteo de manera alternativa) por una enfermera en el hospital o en la consulta.

La administración fue:

- Una dosis diaria durante los primeros 5 días con 0.25 y 0.5 de la dosis el primer y segundo día, respectivamente y 1 dosis partir de entonces.
- Tres veces a la semana con una dosis durante las restantes 11 semanas.

Después de la administración, las jeringas vacías fueron desechadas por la enfermera.

Distribución.

Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos de tratamiento. Los códigos de distribución fueron generados por Medinserv. Con el fin de obtener grupos equilibrados, una serie completa de 2 pacientes tuvieron que ser recolocados en cada tipo de osteoartritis y en cada investigador. Los sobres individuales sellados con los códigos fueron suministrados a los investigadores para abrirse en caso de emergencia.

Otro conjunto de sobre con los códigos fue mantenido en el Study Master File de Medinserv.

2.6.- Evaluación de la eficacia

2.6.1- Evaluación de la intensidad del dolor por el paciente.

La intensidad del dolor fue valorada, en cada visita, por el paciente sobre una escala visual análoga de 100-mm (VAS) en la consulta del investigador.

2.6.2-Evaluación de la osteoartritis por el investigador

En cada visita, el investigador valoró el estado de la osteoartritis usando los siguientes parámetros:

- Medidas goniométricas de:
- Cadera (valores normales).
 - Flexión (100-110°C)
 - Rotación interna (30°C)

- Rotación externa (45°C)
 - Abducción (45°C)
- Rodilla (valores normales):
 - Flexión (130°C)
 - Extensión (0°C)

El índice algofuncional de Lequesne (Lequesne et al, 1990)

2.6.3.- Evaluación, por parte del investigador, de la eficacia global

La eficacia global fue valorada por el investigador en las visitas 2 a 5, usando una escala de 4 puntos:

- 0: deterioro
- 1: status quo:
- 2: Mejoría
- 3: Recuperación

2.6.4.- Consumo de paracetamol

El consumo de paracetamol fue registrado semanalmente por el paciente y presentado por el investigador en el CRF en cada visita.

2.7.- Evaluación de la tolerabilidad

2.7.1- Tolerabilidad local

Fueron valorados por parte del investigador los siguientes síntomas locales de tolerabilidad en el punto de inyección:

- Enrojecimiento
- Calor
- Inflamación
- Dolor espontáneo
- Dolor provocado
- Induración
- Prurito

Sobre una escala de 4 puntos:

- 0: Ausencia
- 1: Leves
- 2: Moderados
- 3: Severos

2.7.2.- Tolerabilidad general

La tolerabilidad general se valoró en base a:

- .- Signos vitales registrados en cada visita
- .- Parámetros de laboratorio medidos al final del tratamiento comparados con los de partida.
- .- aparición de efectos adversos.

La tolerabilidad global valorada por el investigador en las visitas 2, 3, y 4 usando la siguiente escala:

- .- 0: Tolerabilidad mala
- .- 1: Tolerabilidad débil
- .- 2: Buena tolerabilidad
- .- 3: Excelente tolerabilidad

Se registró cualquier reacción adversa informada por los pacientes u observada por el investigador clínico. En cada observación, el investigador anotó el tiempo exacto de su aparición y de su finalización, la naturaleza repetitiva, la apariencia previa, la intensidad (1: débil, 2: moderada, 3: intensa, 4: muy intensa), la relación causal con el desarrollo del tratamiento (0: imposible, 1: improbable, 2: posible, 3: muy probable, 4: seguro), la decisión terapéutica tomada y los resultados, y la severidad de los acontecimientos (serios o no serios).

2.8. Gestión de los datos

Todos los datos registrados en el CRF y en el cuestionario de auto evaluación del paciente se introdujeron en una base de datos computerizada usando el D-Base IV Program. Statgraphics Statistical Program.

La base de datos fue verificada al 100% por un segundo operador en comparación con el contenido de la CRF.

Se realizaron validaciones electrónicas que incluyeron: Verificación de los criterios de inclusión/exclusión, fecha de las visitas, signos vitales y de laboratorio fuera del rango de criterio.

Después de la validación la base de datos fue bloqueada. SE registró y justificó cualquier modificación posterior en protection log rom, de acuerdo con los procedimientos internos.

2.9.- Análisis estadísticos

Tamaño de la muestra

Se planeó hacer el estudio con 300 pacientes. El tamaño de la muestra se determinó estadísticamente. El tamaño mínimo del placebo fue evaluado en 45 pacientes.

Fueron incluidos 63 pacientes en el grupo placebo.

Pacientes no incluidos en el análisis

Pacientes que interrumpieron el ensayo por alguna razón no relacionada con la medicación de estudio, tuvieron que ser sustituidos y no fueron retenidos para un análisis final. Fueron incluidos para el análisis los demás pacientes.

Parámetros de eficacia primarios y secundarios

El punto-final primario de eficacia fue la evaluación de la intensidad del dolor por parte del propio paciente, en la consulta del investigador.

El VAS fue medido por el punto mas cercano de la escala de 0 a 100 mm.

Los otros parámetros de eficacia fueron secundarios: Autoevaluación semanal durante el tratamiento, Estado de la osteoartritis por parte del investigador (medidas goniométricas, índice algofuncional), evaluación global de la eficacia por parte del investigador después de 1, 5 y 12 semanas de tratamiento, consumo de paracetamol. Todas las evaluaciones después de un mes post-tratamiento, durante el seguimiento, fueron parámetros secundarios.

Tests estadísticos y protocolo proyectado en el estudio

El análisis estadístico fue principalmente descriptivo. En cada visita, las estadísticas descriptivas fueron calculadas para todos los parámetros.

Se compararon los dos grupos de tratamiento en relación a las características demográficas en el momento de la selección y las características clínicas de la osteoartritis en el punto de partida usando el análisis de varianza (ANOVA), test de Kruskal-Wallis o Chi-square de acuerdo con el tipo de variable (Fleiss 1981, 1986; Hollander and Wolf 1973). Se consideró el tipo de osteoartritis como un factor de estratificación.

Para parámetros continuos (autoevaluación por el paciente, índice algofuncional, ...) los 2 tratamientos fueron comparados al final de los mismos y después de 1 y 5 semanas usando análisis de covarianza (ANCOVA) con el valor de antes del tratamiento como covariante. En caso de diferencia significativa entre tratamientos, la dosis de FR-921 fue comparada frente al placebo usando el test Dunnett. Fue derivado el 95% del intervalo de confianza para las principales diferencias entre el FR-91 y el placebo. Estos intervalos de confianza estuvieron también ajustados por múltiples comparaciones (test de Dunnett).

Para variables rotundas (evaluación de la eficacia global por parte del investigador, evaluación de la intensidad del dolor, ...) los tratamientos se compararon usando el test de Cochran-Mantel-Haenszel sobre un rango estandarizado. Este test es equivalente a test estratificado de Kruskal-Wallis. El tipo de osteoartritis fue el factor de estratificación.

Los cambios en los signos vitales fueron comparados usando ANOVA.

Fueron descritos todos los efectos adversos. La incidencia global de las reacciones adversas fue comparada usando el test de Chi-square

El resultado de la evaluación de la tolerabilidad global fue comparado entre los grupos usando el test de Cochran-Mantel-Haenszel sobre un rango estandarizado.

Viabilidad

Todos los cálculos estadísticos se llevaron a cabo usando el Statgraphics y el SIM Stat/PC. Todos los test tuvieron dos lados. El tipo I error α fue 0.05

3.- RESULTADOS

3.1.- Protocolo de desviación.

Durante el estudio sucedieron las siguientes desviaciones:

Criterios de Inclusión/Exclusión

En el momento de la selección, diez pacientes tuvieron una intensidad de dolor menor a 50 mm (entre 42 y 49 mm), valorada en una escala de 100 mm VAS. Fueron los n^os 16, 23, 51, 59, 62, 67, 75, 83, 91, 133.

Fecha de las visitas

Las vistas a la consulta del investigador sucedieron, en pocos casos, fuera de las fechas teóricas (ver los detalles en el apéndice)

Medicaciones concomitantes

3.2.- Población de estudio

Se incluyeron en el estudio un total de 301 pacientes, de los cuales 184 para el grupo se osteoartritis de cadera (35 placebos y 149 FR-91) y 117 para la osteoartritis de rodilla (28 placebos y 89 FR-919) Siete pacientes interrumpieron prematuramente el periodo de tratamiento de 12 semanas.

En el grupo FR-91 1U: 6 pacientes, n^os 156, 183, 201, 206, 230, y 255 interrumpieron el tratamiento después de 5 semanas respectivamente porque aparecieron reacciones adversas no serias o porque se agravó su proceso.

En el grupo placebo: 10 paciente4s interrumpieron prematuramente el tratamiento a las 16 semanas del estudio por la ineficacia a del mismo después de 35 días. Los pacientes eran los n^os: 50, 64, 87, 110, 111, 135, 141, 186 214 y 260.

28 pacientes mostraron alteraciones en sus parámetros analíticos, tales alteraciones fueron previas al tratamiento o no estaban relacionadas con el mismo ya que estaban relacionadas con otras patologías que el paciente sufría. Los pacientes eran los n^os: 13, 14, 15, 36, 40, 50, 61, 65, 85, 90, 183, 206, 209, 210, 218, 230, 232, 242, 245, 248 y 268.

Todos los pacientes salvo los 34 tuvieron al menos una visita de evaluación post-tratamiento.

La población de estudio aparece en la Tabla 1 que aparece abajo.

Tabla 1: Muestra de pacientes

Grupo de tratamiento

	Placebo	FR-91
Inclusión	63	238
Análisis de eficacia	63	238
Semana 1	63	238
Semana 2	63	238
Semana 12	60	231
Seguimiento	50	214
Análisis de seguridad	63	238

3.3- Características de los pacientes

Las características de los pacientes incluidos en el estudio (143 hombres y 158 mujeres) aparecen en la tabla 2.

Tabla 2: Las características en el punto de partida de estudio de los pacientes incluidos en cada tratamiento. Los valores corresponden al n° de pacientes, excepto donde aparece indicado

	Grupo de Tratamiento		
	Placebo (n=63)	FR-91 (n= 238)	Todos (n= 301)
Articulación afectada: Cadera	35	149	184
Articulación afectada: Rodilla	28	89	117
Lado afectado: Derecho	14	72	86
Lado afectado: Izquierdo	21	55	76
Lado afectado: Ambos	28	111	139
Proporción sexo (M/F)	32/27	107/131	143/158
Peso (Kg): media (min-max)	79.1 (64-97)	80.6 (55-108)	
Presión sanguínea sistólica (mmHg.): media(min-max)	138.1 (100-170)	141 (100-170)	
Presión sanguínea diastólica (mmHg.): media(min-max)	82.3 (60-115)	83 (60-120)	
Pico : media (min-max)	172.7 (162-186)	173.1 (158-193)	

Los dos grupos de tratamiento fueron homogéneos en relación a las características demográficas y al estatus clínico de la enfermedad

3.4.- Eficacia

Se incluyeron 301 pacientes para el análisis de eficacia (Placebo: 63; FR-91: 238). Diez de ellos no completaron las 12 semanas de tratamiento (ver sección 3.2) y no fueron evaluados.

El principal punto final fue la evaluación al final del tratamiento. Además también fue realizado el análisis después de 1 y 5 semanas de tratamiento. El periodo de seguimiento también fue evaluado, pero sólo 264 pacientes fueron evaluados (ver tabla 1, muestra de pacientes).

Autoevaluación de la intensidad del dolor en la consulta del investigador.

El parámetro primario de eficacia fue la intensidad del dolor evaluada por el paciente a 100 mm VAS, en la consulta del investigador. Los valores individuales aparecen en el apéndice A.4. Los resultados de la autoevaluación al principio y final del tratamiento aparecen resumidos en la tabla 4.

Tabla 4: Autovaloración de la intensidad del dolor sobre una escala de 100 mm VAS en la consulta del investigador.

Grupo de tratamiento			
	Placebo	FR-91	P
Línea base (semana 0)	n= 63	n= 238	
Media +-SD (min-max)	59,8 +- 5,4 +49; +72	62 +- 9,70 +46;+96	
Después de 1 semana trat.	n=63	n= 238	0,005
Media +- SD (min-max)	0,63+-13,2 -21; +29	-6,94 +-14,9 -58;+34	
Ajuste media* 95%C	-0,65 (-42;+3)	-7,28 (-9;-5)	
Después de 5 semanas trat.	n=63	n=238	
Media +- SD (min-max)	-2,57+-35 -30;+35	-19,24 +- 17,7 -57;+29	
Ajuste media* 95%C	-1,78 (-7,1;+2,2)	-19,45 (-21,5;-17)	
Después de 12 semanas trat.	n=60	n=231	0,000
Media +- SD (min-max)	-8,4 +- 18,3 -42; +25	-31,16 +- 20,6 -60;+27	
Ajuste media* 95%C	-7,58 (-13,5; -3,2)	-31,38 (-33,7; -28,5)	
Después de 16 semanas trat.	n=50	n=214	
Media +- SD (min-max)	-16,4 +- 18,4 -52; +14	-36,7 +- 21,9 -61; +16	
Ajuste media* 95%C	-15,7 (-22,4; -10,5)	-36,8 (-39,5; -30,2)	

*El valor medio ajustado en la línea base P-probabilidad asociada con la hipótesis de no diferencia entre los grupos tratados.

En el momento de la selección, los dos grupos tratados fueron homogeneizados por el valor en la línea base (pto de partida) de la intensidad del dolor.

Al final del presente tratamiento, la intensidad del dolor disminuyó, sobre una media de 8-4 mm en el grupo placebo y 31,1 mm en el grupo de FR-91. Hubo una diferencia significativa entre los dos grupos. En cada grupo, algunos pacientes mostraron una reducción de la intensidad del dolor mientras que algunos mostraron un agravamiento (ver valores máximos y mínimos).

El análisis estadístico sobre los cambios después de 1, 6, 12 y 16 (seguimiento) semanas muestran una diferencia grande entre los dos grupos.

El 95% de los intervalos de confianza de la media de las diferencias entre el grupo FR-91 y placebo estaba centrado sobre el cero, en la semana 0 indicando similar media en ambos, pacientes tratados y placebo. A semanas diferentes 1 a 12, el 95% de los intervalos de confianza de la media fueron adelantados a la zona negativa indicando una mejoría media en los pacientes tratados con FR-91.

Índice algofuncional de Lequesne.

La valoración individual de cada punto a tratar del índice algofuncional está presente en el apéndice A.6. El índice global es resumido en la tabla 5 que aparece abajo.

Tabla 5: índice Algofuncional de Lequesne (puntuación max = 24)

Grupo de tratamiento			
	Placebo	FR-91	P
Línea base (semana 0)	n= 63	n= 238	0.20
Media +-SD	10.7 +- 3.1	10.2 +- 3.6	
CI 95%	(9.9; -11.6)	(9.8; 10.7)	
Después de 1 semana trat.	n= 63	n= 238	0.31
Media +- SD	10.5 +- 3,2	9.8 +- 3.7	
(min-max)	0.2	0.4	
Ajuste media*	(9.7; 11.3)	(9.3 ; 10.3)	
95%C			
Después de 5 semanas trat.	n= 63	n= 238	0.001
Media +- SD	9.2 +- 4,5	7.4 +- 3.9	
(min-max)	-1.5	-2.7	
Ajuste media*	(8.1; 10.3)	(6.9; 8,1)	
95%C			
Después de 12 semanas trat.	n= 60	n= 231	0.000
Media +- SD	10.0 +- 6,1	5.0 +- 4.5	
(min-max)	-0.6	-5.1	
Ajuste media*	(8.5; 11.5)	(4.4; 5,6)	
95%C			
Después de 16 semanas trat.	n= 53	n= 214	0.000
Seguimiento			
Media +- SD	8.5 +- 5.5	4.5+- 4.3	
Cambio medio	-1.9	-5.5	
95%	(6.9; 10)	(4.0; 5.1)	
*			

P: Probabilidad asociada con la hipótesis de no diferencia entre los grupos tratados (análisis de varianza)

La disminución media con fluctuaciones en el grupo placebo en 0.6 puntos durante el periodo de tratamiento. En el grupo FR-91 el descenso de la media de 5.1 puntos y la diferencia de comportamiento en relación con el grupo placebo es estadísticamente significativa.

Medidas goniométricas

Las medidas goniométricas individuales aparecen listadas en el apéndice A 7.1 y en las tablas 7 a-b debajo. Puesto que los diferentes parámetros fueron medidos para la rodilla y cadera, al análisis fue llevado a cabo por separado para cada articulación.

Tabla 7: Medidas goniométricas para la cadera. Los valores son la mediana (min-max)

Grupo de tratamiento

	Placebo	FR-91 1U	P*
Línea base. Semana 0	n= 63	n=238	0.001
Flexión (100-110°)	95.2 (70-125)	86.1 (60-110)	0.01
Rotación interna (30°)	13.7 (0-30)	18.8 (0-30)	0.004
Rotación externa (45°)	35.4 (10-45)	31.7 (0-45)	0.91
Aducción (45°)	31.5 (20-45)	31.4 (5-45)	
Después de 1 semana de tratamiento	95.2 (70-125)	88.6 (60-120)	0.01
Flexión (100-110°)	13.7 (0-30)	19.2 (0-30)	0.005
Rotación interna (30°)	32.2 (10-45)	32.8 (10-45)	0.91
Rotación externa (45°)	30.0 (20-45)	32.3 (5-45)	0.19
Aducción (45°)			
Después de 5 semanas	104.0 (90-130)	95.3 (65-120)	0.007
Flexión (100-110°)	14.4 (5-30)	22.6 (10-35)	0.000
Rotación interna (30°)	33.2 (20-45)	34.8 (10-45)	0.35
Rotación externa (45°)	32.4 (20-45)	34.7 (10-45)	.035
Aducción (45°)			
Después de 12 semanas	106.4 (85-125)	101.07 (60-130)	0.006
Flexión (100-110°)	16.2 (5-30)	22.8 (10-35)	0.004
Rotación interna (30°)	33.1 (20-45)	36.1 (10-45)	0.22
Rotación externa (45°)	33.5 (20-45)	33.1 (10-45)	0.67
Aducción (45°)			
Después de 16 semanas	112.2 (85-135)	102.6 (65-130)	0.009
Flexión (100-110°)	18.8 (0-30)	24.6 (0-40)	0.005
Rotación interna (30°)	34.6 (0-45)	38.1 (0-45)	0.33
Rotación externa (45°)	36.8 (0-45)	35.7 (0-45)	0.46
Aducción (45°)			

*Probabilidad asociada con el test de rango h

Los resultados muestran que la flexión en ambos grupos tiene diferencias estadísticas significativas. En otras palabras, mejoran.

Esta diferencia, sin embargo, no es significativa en la semana 16 para el grupo placebo (análisis intragrupo) mientras que la diferencia para el grupo FR-91 de hecho, es significativa (análisis intragrupo).

El resto de los parámetros en este análisis son solo significativos de mejoría en el grupo FR-91, no mostrando efecto en el grupo placebo.

Los análisis intergrupos (ANOVA) no muestran estadísticamente diferencias significativas entre ambos grupos para los parámetros de rotación externa y aducción. La flexión y rotación externa, muestran estadísticamente diferencias significativas, a diferentes tiempos, entre el grupo placebo y el FR-91.

Tabla 7b. Medidas goniométricas* de la rodilla. Los valores expresan la mediana (min-max)

Grupos tratados

	Placebo n=63	FR-91 n=238	p
Semana 0. Línea base			
Flexión (130°)	125.5 (105-135)	117.9 (100-135)	0.02
Extensión (0°)	0.2 (0-2)	0.0 (-5-2)	
Después de una semana de tratamiento			
Flexión	125.5 (100-135)	119.4 (100-135)	0.00
Extensión	0.2 (0-2)	0.0 (-5-2)	
Después de cinco semanas de tratamiento			
Flexión	129.4 (105-135)	122.9 (90-145)	0.00
Extensión	0.2 (0-2)	0.0(-5-2)	
Después de 12 semana de tratamiento			
Flexión	129.6 (105-145)	126.1 (100-145)	0.00
Extensión	0.2 (0-2)	0.0 (0-2)	
Después de 16 semanas de tratamiento			
Flexión	129.2 (105-150)	125.2 (100-135)	0.00
Extensión	0.0 (0-0)	0.0 (0-0)	

La flexión de la rodilla es estadísticamente significativa en el análisis intragrupo para el grupo FR-91 (ver apéndice A.72.3)

En otras palabras, hay una clara diferencia debida al tratamiento con FR-91 comenzando desde la primera semana y esta diferencia se mantiene a diferentes tiempos. Esto no ocurre con el grupo placebo el cual no muestra un comportamiento diferente en una forma diferente estadísticamente a lo largo del tiempo.

En la extensión de la rodilla, el grupo FR-91 no muestra una diferencia significativa estadísticamente hablando. ES debido al hecho de que el valor basal de la extensión es 0 y por lo tanto, se ve afectado por una mejoría la cual no es posible en términos cuantitativos. En extensión, el grupo placebo sigue el mismo comportamiento que el grupo FR-91.

Índice radiológico

No hubo variación post –tratamiento en el índice radiológico en ningún paciente.

Eficacia global

La valoración individual de la eficacia global sobre una escala de 4 puntos aparece en una lista en el apéndice B.6.2.

La frecuencia de los resultados de la eficacia y los tratamientos aparecen resumidos en la tabla 8.

Tabla 8: Eficacia global evaluada por el investigador: Número de pacientes.

Grupo de tratamiento

Resultado*	Placebo				FR-91 (1 U)				P*
	0	1	2	3	0	1	2	3	
Después de una semana	2	42	19	n:63	26	96	116	n:238	0,23
Después de 5 semanas	10	25	28	n:60	8	57	173	n:238	0,00
Después de 12 semanas	20	14	26	n:63	3	37	183	n:231	0,00
Seguimiento	5	22	26	n:53	11	36	158	n:214	0,0001

*0= Deterioro; 1:=status quo; 2= mejoría; 3= recuperación

*P= probabilidad asociada con la hipótesis de no diferencia entre tratamientos (Test de Cochran-Mantel-Haenszel sobre rangos estandarizados)

Después de una semana de tratamiento, la mayoría de los pacientes mostró un status quo de su osteoartritis en el grupo placebo. (42/63; 66.6%).

Los pacientes tratados con FR-91 (1U) mostraron mejoría (116/238; 48,7%).

Después de 5 semanas de tratamiento, la mayoría mostró una mejoría de 173/238; (72%) en el grupo FR-91. El grupo placebo mostró una mejoría de solo 28/63; (44%).

Al final de las 12 semanas, hubo una mejoría de 183/231 (79%) en el grupo FR-91. El grupo placebo mantuvo su mejora al 43%.

Consumo de Paracetamol

El consumo de paracetamol semanal se registró en el apéndice B.61 aparece resumido por el investigador, al final de cada visita. Las estadísticas descriptivas y las comparaciones de los tratamientos aparecen en el apéndice A5 y en la tabla que aparece debajo.

Las personas que tomaron paracetamol en el grupo tratado con FR-91 son significativamente menos que las que lo tomaron en el grupo placebo. Y esto ocurre durante las semanas 1, 5, 12 y en el periodo de seguimiento (ver chisquare Test A.5.3). del grupo FR-91.

Se ha realizado un análisis de varianza (ANOVA) con las cantidades acumuladas del consumo de paracetamol por semana. En otras palabras, Se ha comparado el n° de pastillas tomadas desde la 1ª semana hasta el final del tratamiento y periodo de seguimiento entre el grupo placebo y el grupo FR-91. El análisis mostró que hay diferencias significativas en el menor consumo de comprimidos de paracetamol en el grupo FR-91 con respecto al grupo placebo. Estos cambios aparecen en la siguiente tabla:

Consumo medio de comprimidos paracetamol

	Semana 1	Semana 5	Semana 12	Semana 16
Placebo	7.65	29.83	78.27	104.08
FR-91	1.04	3.22	5.70	8.06

El análisis de la media a través del test de estudiante mostró que estas diferencias son significativas durante todas las semanas.

Los grupos FR-91 y placebo no fueron homólogos en el consumo de paracetamol de acuerdo con los test de Cochran, Bartlett's y Harley desde la 1ª semana de tratamiento en adelante.

3.5.- Tolerabilidad

Síntomas de Tolerabilidad local.

Los síntomas locales valoradas sobre un escala de 4 puntos aparecen en el apéndice B.4.2 y resumidos en las tablas 10 (dcha e izda) que aparecen abajo.

Tabla 10: Síntomas de tolerabilidad local (punto de inyección)

IZDA

RESULTADO	Placebo n= 63					FR-91(1 U) n= 238				
	0	1	2	3	+p	0	1	2	3	p
Dolor provocado										
Semana 0	63	-	--	-		234	1	3	-	
Semana 1	56	4	3	-	0,02	178	21	38	1	0,000
Semana 5	29	20	9	5	0,000	216	4	13	5	0,012
Semana 12	41	18	1	-	0,000	229	-	2	-	0,043
Seguimiento	50	1	-	-		214	-	-	-	
Induración										
Semana 0	63	-	-	-						
Semana 1	60	2	1	-	0,24					
Semana 5	38	17	3	5	0,000					
Semana 12	52	7	1	-	0,01					
Seguimiento	50	-	-	-						
Prurito										
Semana 0	63	-	-	-						
Semana 1	63	-	-	-						
Semana 5	57	3	3	-	0,04					
Semana 12	60	-	-	-						
Seguimiento	50	-	-	-						

*= ausencia; 1= débil; 2= moderado; 3=severo +: Probabilidad asociada con la hipótesis de diferencia intragrupo entre semanas (Test de Wilcoxon firmado)

IZDA

RESULTADO	Placebo n= 63					FR-91(1 U) n= 238				
	0	1	2	3	+p	0	1	2	3	p
Enrojecimiento										
Semana 0	63	-	--	-		238	-	-	-	
Semana 1	61	1	1	-	0,47	229	8	1	-	0,007
Semana 5	35	18	5	5	0,000	224	5	4	5	0,0005
Semana 12	45	14	1	-	0,003	231	-	-	-	
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	
calor										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	61	2	-	-	0,17	237	1	-	-	1,000
Semana 5	40	18	5	-	0,00	226	7	5	-	0,001
Semana 12	60	-	-	-		227	1	3	-	0,24
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	
Inflamación										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 5	52	6	5	-	0,002	232	1	5	-	0,04
Semana 12	57	7	-	-	0,02	228	3	-	-	0,24
Seguimiento	50	-	-	-		214				
Dolor espontáneo										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	61	1	1	-	0,47	226	2	10	-	0,001
Semana 5	51	6	6	-	0,001	230	3	5	-	0,01
Semana 12	60	-	-	-		284	7	-	-	0,01
Seguimiento	50	-	-	--		214	-	-	-	

Tabla 10: Síntomas de tolerabilidad local (punto de inyección)

RESULTADO	Placebo n= 63					FR-91(1 U) n= 238				
	0	1	2	3	p	0	1	2	3	p
Enrojecimiento										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	63	-	-	-		230	7	1	-	0,013
Semana 5	55	1	2	5	0,045	226	6	1	5	0,001
Semana 12	59	1	-	-	1,000	228	3	-	-	0,24
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	
calor										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	61	2	-	-	0,47	236	2	-	-	0,47
Semana 5	57	1	5	-	0,04	227	5	6	-	0,002
Semana 12	60	-	-	-	-	228	3	-	-	
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	
Inflamación										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	63	-	-	-						
Semana 5	58	-	5	-	0,07	233	-	5	-	0,07
Semana 12	56	4	-	-	0,13	230	1	-	-	1,00
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	
Dolor espontáneo										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	63	-	-	-		225	3	5	5	0,000
Semana 5	56	1	6	-	0,02	228	5	5	-	0,004
Semana 12	60	-	-	-		228	3	-	-	0,24
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	

RESULTADO	Placebo n= 63					FR-91(1 U) n= 238				
	0	1	2	3	p	0	1	2	3	p
Dolor provocado										
Semana 0	63	-	-	-		233	1	4	-	0,000
Semana 1	57	3	3	-	0,04	181	16	35	6	0,000
Semana 5	45	10	3	5	0,001	224	-	8	5	0,008
Semana 12	53	7	-	-	0,02	234	-	-	-	0,17
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	0,000
Induración										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	60	2	1	-	0,24	237	1	-	-	
Semana 5	50	7	1	5	0,0009	233	-	1	4	
Semana 12	56	3	1	-	0,13	231	-	-	-	
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	
Prurito										
Semana 0	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 1	63	-	-	-		238	-	-	-	
Semana 5	57	3	3	-	0,04	238	-	5	-	0,007
Semana 12	60	-	-	-		231	-	-	-	
Seguimiento	50	-	-	-		214	-	-	-	

*= ausencia; 1= débil; 2= moderado; 3=severo +: Probabilidad asociada con la hipótesis de diferencia intragrupo entre semanas (Test de Wilcoxon firmado)

Los síntomas locales fueron recogidos ocasionalmente después de la inyección de FR-91 y del placebo. Los síntomas locales mas frecuentes fueron la induración, el dolor provocado, el enrojecimiento y el calor. La incidencia global de cada síntoma local fue la supresión en la intensidad del dolor en el punto de inyección, por FR-91, cuando este fue provocado. La intensidad del dolor continuó descendiendo a medida que el tratamiento avanzó y a la semana 12 dejó de ser significativa.

El resto de los parámetros también mostró una clara importancia en la intensidad por FR-91 con la excepción del enrojecimiento.

Tolerabilidad global del tratamiento

Los resultados de la evaluación de la tolerabilidad global del tratamiento en cada paciente aparecen en el apéndice B.6.3. La frecuencia de los resultados de la tolerabilidad aparece en la tabla 11(abajo).

Tabla 11

Grupo de tratamiento

Resultado *	Placebo				FR-91 (1U)				
	0	1	2	3	0	1	2	3	P+
Después de 1 semana	7	2	18	36	2	34	74	128	0,000
Después de 5 semana	7	3	15	38	15	16	81	126	0,31
Después de 12 semana	7	4	7	42	14	13	58	146	0,09

- 0= pobre; 1= débil; 2= buena; 3= excelente
- P+: Probabilidad asociada con la hipótesis de no diferencia entre tratamiento (Chi-Square; Pearson)

La tolerabilidad global después de 5 y 12 semanas de tratamiento fue muy similar en ambos grupos, sin diferencias importantes. Sin embargo, en la primera semana del tratamiento, mostró una importante diferencia en la frecuencia de débil o pobre en ambos grupos, resultando mejor tolerabilidad en el grupo placebo. Esta tendencia fue recogida en la medida que el tratamiento avanzó. Estos resultados tienen que ser considerados junto con los efectos adversos debido a la pobre tolerabilidad del tratamiento que muestra peor tolerabilidad de FR-91 (frecuencia en los efectos 40,8% frente a 9,5% en el grupo placebo).

La tolerabilidad global del FR-91 mejora con el tiempo de tratamiento (desde la semana 5). La tolerabilidad de FR-91 fue considerada de buena a excelente en más del 80% de los casos (84,9%, en la primera semana, 86,8%, en la 5ª semana y 88,5% al final del tratamiento. Ver apéndice A.10.

Tabla 12: Signos vitales antes y durante el tratamiento. Los valores son la media +- S.D (min-max).

	Grupo de tratamiento		
	Placebo	FR-91	p
Semana 0(línea base)			
Presión sanguínea sistólica	138.1+-16.3 (100-170)	141.4 +- 13.9 (100-170)	0.10
Presión sanguínea diastólica	82.3 +- 12.3 (60-170)	83.4 +- 11.9 (60-120)	0.53
Ritmo cardíaco	79.05 +- 7.1 (68-98)	80.5 +- 5.8 (68-92)	0.08
Después de Semana 1			
Presión sanguínea sistólica	136.0 +- 13.2 (110-160)	140.3 +- 11.5 (105-165)	0.01
Presión sanguínea diastólica	79.7 +- 9.6 (60-95)	82.0 +- 8.9 (60-110)	0.07
Ritmo cardíaco	79.4 +- 7.2 (68-102)	81.0 +- 5.7 (64-92)	0.07
Después de Semana 5			
Presión sanguínea sistólica	133.4 +- 19.8 (100-160)	138.1 +- 12.6 (95-170)	0.02
Presión sanguínea diastólica	78.3 +- 10.3 (60-95)	80.6 +- 8.9 (60-110)	0.09
Ritmo cardíaco	79.4 +- 7.8 (64-102)	80.9 +- 6.7 (60-92)	0.12
Después de Semana 12			
Presión sanguínea sistólica	135.1 +- 11.9 (110-160)	134.0 +- 24.6 (100-165)	0,73
Presión sanguínea diastólica	77.5 +- 9.4 (60-95)	77.6 +- 14.8 (60-95)	0.95
Ritmo cardíaco	79.6 +- 7.6 (64-1009)	79.1 +- 14.2 (64-92)	0.79

La presión sanguínea se expresa en mm Hg, y el ritmo cardíaco en b/min.

+p: Probabilidad asociada con la hipótesis de no diferencia entre tratamiento (análisis de varianza).

La mayoría de los pacientes mostró signos vitales normales antes y durante el tratamiento. Unos pacientes presentaron hipertensión durante el tratamiento. Unos pocos pacientes presentaron hipertensión en el momento de la selección (ver examen médico en el apéndice).

La comparación estadística indicó una diferencia no significativa entre los dos grupos de tratamiento en relación con el cambio de la presión sanguínea después de una semana de tratamiento. Sin embargo, las observaciones en el momento de las otras visitas no corroboraron estos resultados y son debidos a las variaciones individuales hipertensión de los pacientes.

Parámetros de laboratorio

Las alteraciones significativas en los parámetros de laboratorio aparecen en formulario 6 del Formulario de cada paciente. La siguiente tabla expresa las alteraciones individuales antes y después del tratamiento.

Paciente nº	Antes	Después
13	Colesterol	Colesterol
14	Colesterol	Colesterol
15	Colesterol	Colesterol
36	Colesterol	Colesterol
40	Colesterol	Colesterol
50	Colesterol	Colesterol
65	Colesterol	Colesterol
85	Colesterol	Colesterol
90	Colesterol	Colesterol
209	normal	Colesterol
230	Colesterol	Colesterol
232	Colesterol	Colesterol
13	Triglicéridos	Triglicéridos
61	Triglicéridos	Triglicéridos
210	normal	Triglicéridos
218	Glucosa	Glucosa
242	Glucosa	Glucosa
245	Glucosa	Glucosa
248	Glucosa	Glucosa
268	Glucosa	Glucosa
206	Creatinina	Creatinina
230	Creatinina	Creatinina
183	Proteína	Proteína
230	Proteína	Proteína
232	Proteína	Proteína

No hay alteraciones significativas atribuibles a tratamiento con FR-91.

Descripción de efectos adversos.

Los efectos adversos observados o registrados durante el tratamiento aparecen en el apéndice b.4.3

No aparecieron efectos adversos serios durante el estudio. Solamente los efectos adversos registrados fueron efectos locales en el punto de inyección (10% de los pacientes en el grupo de FR-91).

Efectos adversos observados por paciente

Grupo	Si	No	Total
Placebo	6	57	63
FR-91	97	141	238

Efectos adversos observados por el doctor en base a los registrados por el paciente.

Grupo	Si	No	Total
Placebo	1	5	6
FR-91	33	64	97

Los pacientes informaron efectos adversos locales en la proporción de 10% para el placebo; 40.8% para el grupo FR-91. Sin embargo, los doctores sólo habían considerado efectos adversos locales que afectan al 34% de los informados por los pacientes en el grupo de FR-91. Por lo tanto, un 10.4% del total de los pacientes que informaron de tales efectos (dolor, induración). En el grupo placebo, los doctores sólo tomaron en consideración el 16.7% de los efectos informados por los pacientes de dicho grupo. (6 pacientes en total y sólo 1 paciente con induración en el punto de inyección).

Diez de los pacientes que informaron sobre la intensidad del dolor en el punto de inoculación abandonó prematuramente el tratamiento antes de 12 semanas.

En relación a los efectos sistémicos, los efectos adversos considerados, como posibles o ciertamente relacionados con FR-91 fueron fiebre, (10)., síntomas similares a la gripe (3), dolor de cabeza (8), mareos (3), vómitos(2). Esto constituyen una frecuencia baja, menor a 0.4%.

No se informó de efectos adversos sistémicos serios.

4.- DISCUSIÓN

Población de estudio

De los 301 pacientes (184 cadera, 117 rodilla) que integran el estudio, todos tuvieron, al menos, 2 evaluaciones de los parámetros de eficacia.

291 pacientes (60 placebos y 231 FR-91) tuvieron una evaluación de los parámetros de eficacia durante todo el periodo de tratamiento (12 semanas).

Eficacia del tratamiento

El primer parámetro de eficacia, la intensidad del dolor, que se determinó sobre una escala de 100 mm VAS, muestra una reducción importante que comienza desde la primera semana de tratamiento con FR-91 cuando se le compara con el grupo placebo. Esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico, 95% de intervalo de confianza se mantiene a lo largo de todo el tratamiento. La diferencia de la media (95%) incrementa desde 6.6, en la primera semana, a 24.3 en la semana 12 sobre una escala de 100 mm VAS .

En el periodo de seguimiento la diferencia se redujo a 2 mm. La media alcanzada en la semana 16, en el grupo FR-91 fue de 36.8 mm de reducción sobre los valores iniciales que el paciente mostró. Esta mejoría en la reducción del dolor es muy importante y sobre todo si se toma en consideración el consumo de paracetamol que es muy superior en el grupo placebo (104 comprimidos de media en la semana 16 en comparación con las 8.6 comprimidos en el grupo FR-91 en el mismo periodo de tiempo). Debe considerarse que la reducción del dolor en el grupo FR-91 es incluso mayor que la indicada en la escala VAS.

El segundo indicativo de mejora, el índice algofuncional de Lequesne, sigue un comportamiento similar en la evolución del dolor. En este caso la diferencia entre FR-91 y el grupo placebo empieza a ser importante desde la segunda visita de evaluación (5ª semana). En el grupo FR-91 la media al comienzo del tratamiento (línea base) fue de 10.2 y se reduce a las semanas 12 y 16 a 5.0 y 4.5 respectivamente, mientras en el grupo placebo fue de 10.7 al comienzo y se mantuvo a 10 y 8.5 a las semanas 12 y 16 respectivamente. Estas diferencias entre grupos son de importancia estadística.

El consumo de paracetamol debe tener también influencia sobre este parámetro, por lo tanto, el efecto de FR-91 debe ser incluso más pronunciado desde se refiere el índice algofuncional.

En relación a las medidas goniométricas, se produce una acción de significancia estadística de mejora debido al tratamiento con FR-91.

La eficacia global evaluada por los investigadores muestra una acción positiva del FR-91 que tiene importancia estadística cuando se la compara con el grupo placebo desde la 1ª semana de tratamiento.

Tolerabilidad

No se registraron reacciones adversas serias. Sin embargo, 10 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a dolor intenso e induración en el punto de inyección. Esto significa una frecuencia baja (0.3%).

Sin embargo, Se observaron reacciones de menor dolor y enrojecimiento en un 10% de los pacientes que consideraron mala la tolerabilidad del FR-91. Estas reacciones se observan frecuentemente al comienzo del tratamiento y desaparecen o disminuyen en su intensidad mientras que avanza el tratamiento con FR-91.

La tolerabilidad en general fue buena. FR-91 fue considerado como bueno o excelente en más del 84% de los casos y mientras el tratamiento avanzó alcanzamos el 88% de los casos.

Los resultados de la tolerabilidad global están fuertemente influenciados por los resultados de las reacciones locales y estas reacciones van disminuyendo en su frecuencia a lo largo del tratamiento.

Los efectos sistémicos registrados como posiblemente relacionados con FR-91 fueron de muy baja frecuencia y consistieron, en su mayoría en fiebre, (0,4%), dolor de cabeza (0.3%) y vómitos (2 casos).

A juicio de los doctores, no hubo efectos sistémicos serios relacionados con el tratamiento.

CONCLUSIÓN

El presente ensayo de 301 pacientes, ha permitido detectar que FR-91 a la dosis de 1 unidad, comparado con el placebo, es eficaz en el tratamiento de la gonoartrosis y coxartrosis después de 3 meses de tratamiento.

La cantidad de paracetamol consumida durante el ensayo fue mucho mayor en el grupo placebo y este probablemente disminuyó la eficacia demostrada del FR-91 en este ensayo.

Se ha observado una disminución importante del dolor y una mejoría de los índices algofuncionales y de las medidas goniométricas a lo largo del tratamiento y es sólo atribuible al FR-91.

Un total de 10/63 pacientes pertenecientes al grupo placebo abandonó el estudio después de 16 semanas debido a la falta de eficacia, mientras que 6/238 del grupo FR-91 lo abandonaron por presentar dolor en el punto de inoculación.

No se informó de reacciones adversas serias. FR-91 puede ser considerado como seguro. Los efectos adversos comunicados son reacciones locales en el punto de inyección (Síntomas inflamatorios). Las reacciones sistémicas fueron poco frecuentes <0.4 a nivel de esta dosis y entre ellas se encuentra fiebre, síntomas similares a la gripe, mareos y vómitos.

La tolerabilidad global a FR-91 es de buena a excelente en un 88.5% de los pacientes después de 16 semanas de tratamiento.

6.- REFERENCIAS

- 1.-Product Profile. Chacón Farmacéutica, 1984.
- 2.- Bio-Pharma Report 194.548(1994). Tolerability of two twice-repeated dose levels of FR-91 by intramuscular injection in healthy volunteers.
- 3.- Bio-Pharma report 194.587. Comparative Phase II Clinical Trial on the efficacy and tolerability of three dose levels of FR-91 versus placebo in the treatment of hip or Knee osteoarthritis during eight weeks.
- 4.- Lequesne M, Samson M, Gérard P, and Mery C: *Revue du Rhumatisme*, 57, 32S-36S.
- 5.- Anderson t.W. *An introduction to multivariate statistical Analysis*. Wiley, New York, 1958.
- 6.- Morrison, D.F. *Multivariat Statistical Methods*. Mc Graw Hill International, 1978 2nd 1981.

CHACON FARMACEUTICA	Spain	FR-91 Intramuscular
Medinserv State Company	Study Report 1004	September 1996

QUALITY ASSURANCE STATEMENT

Periodic inspections of the study n° 1004 entitled:

"Comparative phase II/III clinical trial on the efficacy and tolerability of one dose level of FR-91 (1 unit) versus placebo in the treatment of hip or knee osteo-arthritis during twelve weeks : multicentre, double-blind, parallel group, randomized trial in 300 patients."

were conducted on all phases by the Quality Assurance Unit of Medinserv State Company.

The study was inspected on the following dates:

INSPECTED TOPIC	DATE OF INSPECTION REPORT	INSPECTION DATE	INSPECTION REPORT
• Protocol	06/06/95	05/06/95	10.002
•		06/06/95	
• CRF	10/07/95	07/10/95	10.005
• Initiation	15/09/95	14/09/95	10.052
• Clinical part	20/03/96	04-19/03/96	10.210
•	17/06/96	10- 14/06/96	10.284
•			
• Study Report	28/08/96	14-25/08/96	10.351

Givi Dolidze
Quality Assurance Unit Coordinator
GIVI DOLIDZE

25/09/96

Date

000004

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 one dose level of FR-91 (1 unit) versus placebo in the treatment of hip or knee osteo-arthritis during twelve weeks in 300 patients.

The study was performed under the general and scientific supervision of Medinserv State Company, 1 Dgebvadze St., 380002 Tbilisi, Georgia. The clinical monitoring of the study and the final reporting were performed by Guram Tsagareishvili . Ph.D., M.Ph.Med. (project leader, study monitor and reporting). The statistical calculations were performed by Guram Javakhadze, Medinserv State Company.

The clinical part of the study was undertaken by Guram Tsagareishvili Ph.D., M Ph.Med (principal investigator) ,D.Duali, Ph D., Ph Med., D Maizaberidze Ph D.M Ph.Med, D.Gvenisadze, D. Nakulia, Ph D, Ph Med D, D. Japaridze Ph D. M, Ph Med, D.Chabakiani, Ph D.M., Ph Med, D. Kordzaia Ph D M, Ph Med, D.Guliasvhili Ph D, Ph Med., STATE HOSPITAL GEORGIA.

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 Medinserv State Company files (same address as above) for a period of 5 years, or until returned to the sponsor.

G. Tsagareishvili 24/09/96
 PROJECT LEADER

M. Javakhadze 24/09/96
 STATISCIAN

G. Tsagareishvili
 GURAM TSAGEIREISHVILI

G. Javakhadze
 GURAM JAVAKHADZE

CHACON FARMACEUTICA	Spain	FR-91 Intramuscular
Medinserv State Company	Study Report 1004	September 1996

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 one dose level of FR-91 (1 unit) versus placebo in the treatment of hip or knee osteo-arthritis during twelve weeks in 300 patients.


The study was performed under the general and scientific supervision of Medinserv State Company, 1 Dgebvadze St., 380002 Tbilisi, Georgia. The clinical monitoring of the study and the final reporting were performed by Guram Tsagareishvili . Ph.D., M.Ph.Med. (project leader, study monitor and reporting). The statistical calculations were performed by Guram Javakhadze, Medinserv State Company.

The clinical part of the study was undertaken by Guram Tsagareishvili Ph.D., M Ph.Med (principal investigator) ,D.Duali, Ph D., Ph Med., D Maizaberidze Ph D.M Ph.Med, D.Gvenisadze, D. Nakulia, Ph D, Ph Med D, D. Japaridze Ph D. M, Ph Med, D.Chabakiani, Ph D.M., Ph Med, D. Kordzaia Ph D M, Ph Med, D.Guliasvhili Ph D, Ph Med., STATE HOSPITAL GEORGIA.

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 Medinserv State Company files (same address as above) for a period of 5 years, or until returned to the sponsor.


 PROJECT LEADER

 24/05/96
 STATISCIAN

 GURAM TSAGEIREISHVILI

 GURAM JAVAKHADZE