

Inyección Intraarticular Única de Ácido Hialurónico en la Artrosis de Rodilla: Estudio Multicéntrico Prospectivo Abierto (ART-ONE 75) mediante Comparación Post-Hoc con Placebo

Dominique BARON¹, Christian FLIN², Jérôme PORTERIE³, Jacques DESPAUX⁴, Patrice VINCENT^{5,*}

¹ Rhumatologue, Centre Hospitalier de Lannion, Lannion, France

² Médecin de Médecine Physique et Réadaptation, St Raphaël, France

³ Rhumatologue, Auch, France

⁴ Rhumatologue, Montélimar, France

⁵ LCA Pharmaceutical, Chartres, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 April 2019

Accepted 25 April 2019

RESUMEN

Introducción: La viscosuplementación del líquido sinovial mediante la inyección intraarticular (IA) de ácido hialurónico (AH) es un tratamiento sintomático ampliamente utilizado en la artrosis de rodilla (AR). Además de los productos diseñados para realizar inyecciones múltiples (normalmente de 3 a 5 inyecciones, en intervalos de 1 semana), se presta especial atención a los productos de una única inyección, ya que ofrecen ventajas específicas, como son un menor número de visitas al médico y de intervenciones invasivas con sus riesgos asociados. Sin embargo, aún existen dudas sobre la eficacia de estas inyecciones únicas, en comparación con los regímenes de inyecciones múltiples.

Métodos: Se realizó un estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, post-mercado (ART-ONE 75) con el producto de inyección única ARTHRUM 2,5% (3 ml, 75 mg AH), en 214 pacientes que sufrían de AR. Los pacientes fueron seguidos en D30, D60, D120 y D180 (días). El perfil promedio de los pacientes en el momento de la inclusión fue de 62,9 años, 56% mujeres, grados I-III de Kellgren-Lawrence (46% KL III), IMC de 27,2 kg/m² y 4 años desde el diagnóstico de AR. Se realizó una comparación post-hoc con una inyección IA única de placebo (326 pacientes, agrupados de 3 estudios ECA), que proporcionaron un perfil de paciente similar.

Resultados: el criterio principal fue la variación desde el inicio de la puntuación de la escala WOMAC A (dolor, escala 0-100) en D60, que se redujo en 28,9 (17,4) para la población por intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés) (199 pacientes), 28,0 (17,8) para la población por protocolo (PP) en la inclusión (175 pacientes), y en 27,7 (16,8) para la población PP al finalizar (143 pacientes).

Los criterios secundarios y accesorios incluyeron WOMAC A en otras ocasiones, WOMAC B (rigidez), WOMAC C (función), calidad de vida y discapacidad en cada momento de seguimiento. Todos los índices mejoraron significativamente y continuaron mejorando al final del estudio. La evaluación terapéutica en D180 mostró que más del 75% de los pacientes se encontraban satisfechos con la reducción del dolor, la mejora de la movilidad, y la reducción de analgésicos y AINE. El porcentaje de pacientes definidos

Abreviaturas: AH, Ácido hialurónico (o hialuronato de sodio); AINE, Antiinflamatorio no esteroideo; ANAES, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé ("reemplazado por HAS desde 2005"); AR, Artrosis de rodilla; CCTIRS, Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé; CD 44, Receptor específico para el ácido hialurónico, en la periferia de las células.; CE, Conformidad Europea; CNIL, Commission nationale de l'informatique et des libertés; CV, Calidad de vida; DE, Desviación estándar; DME, Diferencia de medias estandarizada; ECA, Ensayo controlado aleatorizado; ESCEO, European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis; FRC, Formulario de reporte de caso; HAS, Haute autorité de santé; IA, Intraarticular; IMC, Índice de masa corporal (= peso/altura² en kg/m²); ITT, Intención de tratar; KL, Kellgren-Lawrence (escala radiológica de AR, con grados de I a IV); MDa, Millón de Daltons (unidad de peso molecular = 10⁶ Dalton); OARSI, Osteoarthritis research society international; OIC, Organización de investigación clínica; OMERACT, Outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials (iniciativa internacional); PP, Por protocolo; TE, Tamaño del efecto TE (Cohen's d); WOMAC, Western Ontario & Mac Master Universities (Índice de artrosis de rodilla o cadera).

* Correspondencia a: Patrice VINCENT, LCA Pharmaceutical, 9 allée Prométhée, 28000 Chartres, France.

E-mail address: vincent@lca-pharma.com (P. VINCENT).

<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.04.002>

0011-393X/© 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

como respondedores de OMERACT-OARSI fue superior al 86%, a partir de D60 y en adelante. La tolerancia general fue buena, sin que ocurriera ningún evento adverso grave. El resultado de la comparación post-hoc para la escala WOMAC A mostró un tamaño del efecto [IC 95%] desde TE=0,33 [0,15; 0,51] en D60 a TE=0,65 [0,45; 0,85] en D180 ($p < 0,001$), frente a la inyección de placebo (solución salina), lo cual es un resultado clínicamente relevante a favor de ARTHRUM 2,5%.

Conclusión: El presente estudio confirma la eficacia clínica de una única inyección IA de 3 ml de solución de AH conteniendo 75 mg de AH nativo de alto PM (> 2 MDa).

© 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introducción

La artrosis es una enfermedad importante que afecta a gran parte de la población mayor de 40 años. En Francia, su prevalencia se estima en un 17%, lo que implicaría que 9 a 10 millones de personas sufren de artrosis.¹ La artrosis se caracteriza por dolor y limitación de la movilidad y se confirma por el deterioro progresivo del cartílago, que se puede observar mediante rayos X y otras técnicas de imagen.

La AR es particularmente dolorosa y debilitante. En los Estados Unidos, la prevalencia radiológica de la AR se ha estimado en un 3,8% de la población total.¹ Hoy en día no existe un tratamiento específico para la restauración del cartílago articular artrósico, por lo que los tratamientos son sintomáticos, farmacológicos o no farmacológicos, y eventualmente se puede considerar la cirugía para la artroplastia de rodilla.

Uno de los tratamientos de la AR consiste en la viscosuplementación de la articulación con inyecciones intraarticulares (IA) de ácido hialurónico (AH), que se ha utilizado ampliamente y con éxito desde que Japón e Italia lo aprobaron en 1987-1988. El fundamento de la inyección IA de AH consiste en restablecer las propiedades del líquido sinovial, ya que la concentración de AH disminuye dentro de la articulación en la AR, en comparación con la articulación sana. Debido a la administración local de la inyección IA de AH, el riesgo de eventos adversos sistémicos es bajo y la viscosuplementación se considera un tratamiento seguro. Los beneficios de la inyección IA de AH son la reducción del dolor, la mejora de la movilidad funcional con consecuencias beneficiosas para la discapacidad y las puntuaciones de calidad de vida.

Para la AR, el tratamiento de la inyección IA de AH consiste generalmente en una sucesión de inyecciones (3 a 5), a intervalos de 1 semana, realizadas por un médico especialista. Desde 2004, se ha propuesto un tratamiento con una única inyección (3 ml, 60 mg) IA como alternativa a las inyecciones múltiples (actualmente 3×2 ml, 20 mg cada una), dispensando la misma cantidad de AH. Una única inyección proporcionaría varias ventajas prácticas y económicas, al reducir el número de visitas al médico, el número de procedimientos invasivos y los riesgos asociados.

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia clínica de una inyección IA única de AH (3 ml, 75 mg).

Métodos

Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia clínica sobre el dolor de una única inyección intraarticular (IA) de 3,0 ml de solución de AH, en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla (AR), con un período de seguimiento de 2 meses.

Los objetivos secundarios fueron evaluar la evolución del dolor, la función, la tolerancia y la discapacidad de los pacientes con AR, durante un período de seguimiento de 6 meses. Los objetivos complementarios fueron evaluar la capacidad del producto de la

inyección IA de AH para reducir el consumo de fármacos analgésicos y AINE, y analizar el impacto en la vida diaria del paciente (calidad de vida).

Producto objeto del estudio

El producto de viscosuplementación estudiado fue ARTHRUM 2,5% (también denominado ARTHRUM visc 75), una solución de ácido hialurónico presentada en una jeringa precargada estéril de vidrio (con 3 ml). Cada jeringa contiene 75 mg de un ácido hialurónico altamente purificado obtenido por fermentación bacteriana de una especie de *Streptococcus equi*, libre de proteínas de origen animal, con un peso molecular promedio de 2.4 MDa para el producto terminado. El producto ARTHRUM 2,5% tenía el marcado CE desde 2009, y al final de 2015 se habían producido más de 80,000 unidades.

Diseño del estudio y declaración ética

El estudio habitual posterior a la comercialización ART-ONE 75 tuvo un diseño multicéntrico, abierto, prospectivo y observacional. En la fecha de inicio del estudio (abril de 2014), no se consideraba en Francia como un estudio intervencionista, solo porque la asignación del tratamiento con ARTHRUM 2,5% se realizó antes del reclutamiento. Además, el hecho de que una misma persona pudiera actuar como prescriptor e investigador al mismo tiempo no se consideró aquí como un alto riesgo de sesgo, porque todos estos investigadores prescribían ARTHRUM 2,5% en su práctica habitual y porque nunca obtuvieron beneficio alguno sustancial de su participación en el estudio.

El estudio se llevó a cabo en su totalidad en Francia, de conformidad con las leyes y regulaciones francesas para la investigación clínica, especialmente en relación a la información a los pacientes, la obtención del consentimiento (Código de Salud Pública, artículos L.1122-1 a L.1122-2), y a la divulgación y almacenamiento de los datos. Antes del inicio del estudio, el protocolo, el formulario de reporte de caso, la hoja de información y el formulario de consentimiento del paciente se enviaron al comité asesor de investigación en salud de Francia (CCTIRS, por sus siglas en francés). Como el estudio no fue intervencionista y no interfirió ni modificó la atención médica habitual del paciente, no se requirió la autorización de un comité de ética ni el registro ante las autoridades sanitarias.

La prescripción y aceptación del tratamiento con ARTHRUM 2,5% por parte del paciente se realizó antes de cualquier solicitud de participación en el estudio. Entonces se informó a los pacientes de forma individual sobre el estudio, y solo fueron incluidos después de aceptar participar en el mismo, lo cual fue confirmado por su consentimiento por escrito (Figura 1). También tuvieron la libertad de cancelar su participación en cualquier momento. La inyección del producto se realizó al final de la visita de inclusión, o más tarde. El importe de las visitas de inclusión fue satisfecho por el sistema nacional de salud, lo que significa que para los pacientes no participantes, el tratamiento con ARTHRUM 2,5% se

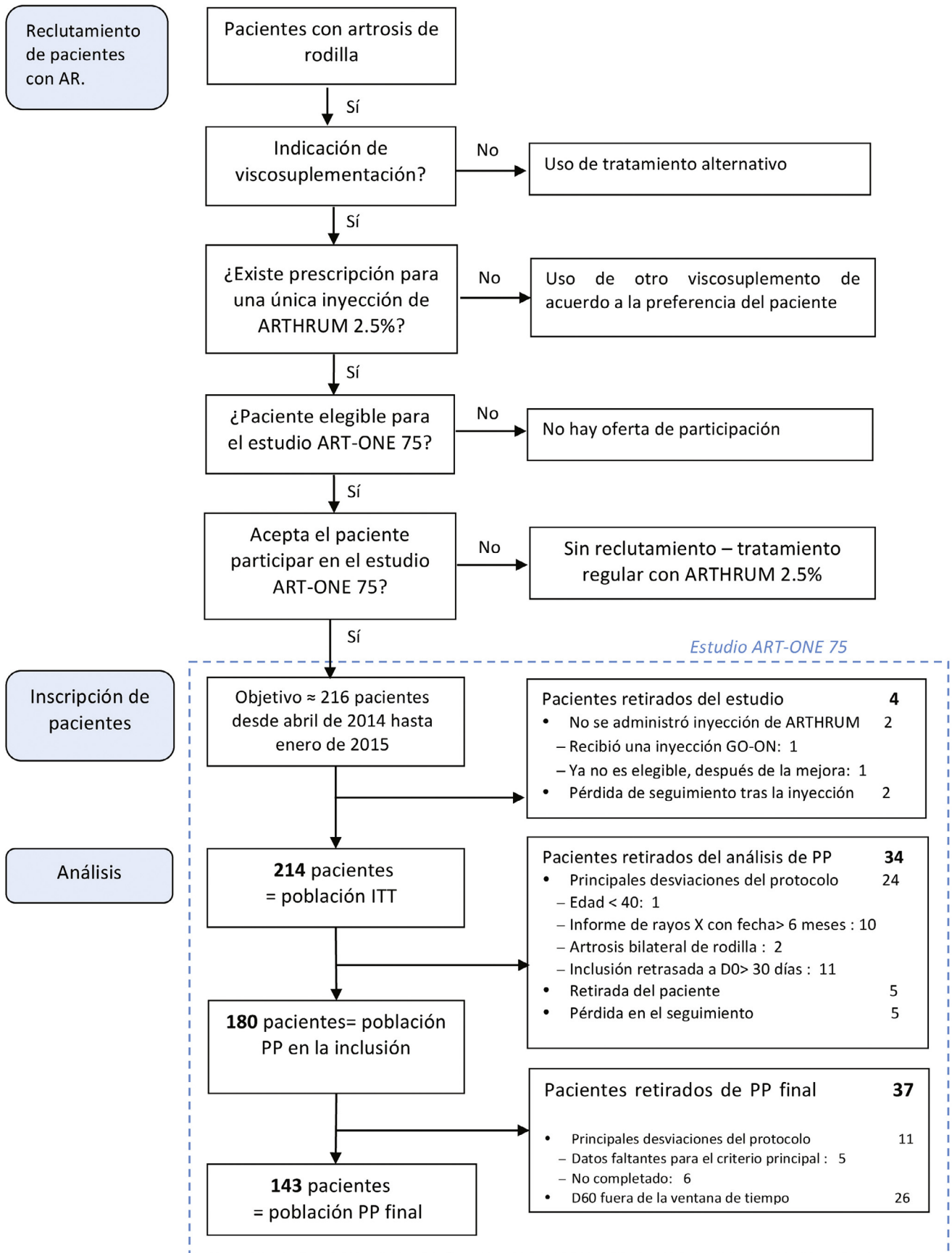


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 1
Criterios de inclusión y no inclusión.

Criterios de inclusión y exclusión	
Criterios de inclusión	<p>Paciente hombre o mujer, mayor o igual de 40 años. Con artrosis unilateral de rodilla:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Radiografía confirmada, dentro de los 6 meses anteriores (Kellgren-Lawrence grados I a III) – Dolor mínimo al caminar sobre una superficie plana (≥ 2 puntos en la escala de Likert, para la escala WOMAC A1) y molestias funcionales, durante 3 meses o más <p>Capaz de entender el desarrollo del estudio y dar su consentimiento por escrito. Geográficamente estable durante la duración del estudio. Cubierto por el sistema de salud francés (Sécurité Sociale)</p>
Criterios de exclusión	<p>Artritis inflamatoria Infección progresiva de la rodilla estudiada. Tratamiento de viscosuplementación previo, dentro del año anterior. Corticosteroide intraarticular en la rodilla estudiada, dentro de los 3 meses anteriores Hipersensibilidad conocida al ácido hialurónico o a ingredientes de actividad similar Tratamiento anticoagulante. Diabetes insulínica dependiente (Tipo 1) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Paciente bajo tutela o curatela o bajo protección legal. Paciente que participa actualmente en otro estudio de investigación clínica.</p>

administró de acuerdo a la práctica usual, fuera del estudio. El patrocinador del estudio se hizo cargo de los costos de las 4 visitas de control y del tiempo empleado por los investigadores para la gestión de los datos. Para los pacientes participantes, los beneficios se limitaron al suministro gratuito de ARTHRUM 2,5% (una jeringa), y su contraprestación fue acudir a las 4 visitas de control.

El estudio fue supervisado por un comité científico independiente, desde la fase de diseño del estudio hasta el informe estadístico final. Los investigadores eran todos médicos especialistas con ejercicio profesional en Francia: reumatólogos, traumatólogos y médicos de rehabilitación y medicina física. Estuvieron a cargo de todas las interacciones con los pacientes, desde el reclutamiento hasta la última visita de seguimiento. El patrocinador proporcionó asistencia para controlar en tiempo real la finalización de cada formulario de reporte de caso. Después de completar los datos, cada formulario en papel se hizo definitivamente anónimo, eliminando el nombre completo del paciente, que solo estaba presente en una etiqueta extraíble especial, manteniendo solo las 3 primeras letras de cada apellido y nombre, para el resto del documento. El consentimiento del paciente se encontraba dentro de una cubierta adjunta al formulario de reporte de caso, como requisito legal, permaneciendo sellado en todo momento, a menos que hubiera una solicitud especial por parte del patrocinador.

El análisis estadístico fue realizado con posterioridad por una organización de investigación clínica independiente. Sólo se informatizaron los datos anónimos, y el estudio se presentó para su posible revisión por parte de la Comisión Nacional de Informática y Libertades (CNIL, por sus siglas en francés).

Selección de pacientes

Los criterios de inclusión y no inclusión se muestran en la **Tabla 1**. Estos criterios incluían haber satisfecho las recomendaciones de ESCOE² para la indicación de la inyección IA de AH en pacientes mayores, con un diagnóstico confirmado de AR. Sin embargo, en las condiciones del mundo real, se podían aceptar algunas desviaciones del protocolo, previa aprobación del comité científico.

Criterio principal

El objetivo principal del estudio se evaluó utilizando como criterio principal la puntuación parcial de dolor (A) de Western Ontario & Mac Master Universities (WOMAC). La escala WOMAC A incluyó 5 elementos, cada uno evaluado con una escala Likert (5 niveles, comenzando desde 0 = sin dolor, 1 = dolor mínimo, 2 = dolor moderado, 3 = dolor intenso, hasta 4 = dolor extremo). Al no existir un grupo de comparación, una variación significativa con respecto al inicio se consideró un buen indicador clínico si se lograba en D60 (día 60), un tiempo relativamente corto después de la inyección. Después de D60 todavía se esperaba una mejora continua. El análisis de los criterios principales se realizó para ambas poblaciones por ITT (intención de tratar) y PP (por protocolo).

A partir de los resultados de la puntuación, se realizó una comparación con el valor inicial, a partir de los cálculos del tamaño del efecto (TE) con IC del 95% y del valor p. Para evaluar cuantitativamente estos resultados, seguimos a Miller et al.³ que han propuesto resultados para la diferencia de medias estandarizada (DME) frente al índice de dolor al inicio: $DME = 1,37 [1,12; 1,61]$ de 4 a 13 semanas.

Criterios secundarios

Además del criterio principal, los criterios secundarios fueron la inclusión de las puntuaciones parciales del índice WOMAC: WOMAC A (dolor) en otros momentos distintos a D60 y WOMAC C (función, 17 elementos), con una escala Likert de 5 niveles. Por lo tanto, a nivel global, el dolor y la capacidad funcional se evaluaron desde el día de inclusión D0 hasta las visitas de seguimiento D30, D60, D120 y D180 para las poblaciones ITT y PP.

Miller et al.³ también han reportado $DME = 1,14 [0,89; 1,39]$ frente a los resultados iniciales ($p < 0,001$), para el dolor de 14 a 26 semanas. Del mismo modo, han reportado para la función: $DME = 1,16 [0,99; 1,34]$ de 4 a 13 semanas y $DME = 1,07 [0,84; 1,30]$ de 14 a 26 semanas. Estos resultados de referencia se utilizaron para evaluar el TE calculado en comparación con el inicio, para WOMAC A y WOMAC C.

Como criterio secundario para la población ITT, se evaluó la escala WOMAC B (rigidez, 2 elementos). Luego se calculó el índice WOMAC (puntuación total, 24 elementos).

Criterios accesorios

La calidad de vida (CV) se evaluó a partir del impacto en la actividad del paciente (3 preguntas ANAES, escala de 6 niveles), en relación con el impacto sobre la marcha, el trabajo (incluidas las actividades diarias) y sobre el sueño.

La discapacidad fue evaluada, tanto por el médico investigador como por los pacientes, como una consecuencia importante de la AR. La discapacidad funcional afecta a toda la población y se analizó primero. Luego se analizó por separado la discapacidad profesional, específicamente relacionada con la población activa, cuando correspondiera. Las discapacidades funcionales y profesionales se evaluaron con una escala de 5 niveles, bien por el paciente o el investigador. La valoración de la discapacidad funcional realizada por el paciente se consideró un resultado importante y una expresión de la evaluación general por el paciente.

Se realizó una evaluación de la eficacia terapéutica de D30 a D180 con una escala de 5 niveles, para la reducción del dolor, la mejora de la movilidad y la reducción del consumo de fármacos (analgésicos y AINE). La tolerancia clínica (local y general) y la seguridad del tratamiento fueron evaluadas por el investigador. Se registraron los efectos secundarios y los eventos adversos.

Los criterios accesorios se evaluaron en la población ITT, agrupando a todos los pacientes que habían recibido el tratamiento con

un mínimo de seguimiento: se tomaron todas las puntuaciones disponibles sin restricción.

Análisis complementario

Los respondedores de OMERACT-OARSI⁴ se calcularon para cada población en cualquier momento del seguimiento, desde D30 hasta D240. Para la evaluación del dolor, de la función y general del paciente, utilizamos los resultados de puntuación obtenidos para WOMAC A, WOMAC C y la discapacidad funcional (evaluación del paciente), respectivamente.

Los factores predictivos indicados por este estudio fueron la edad, el IMC y el grado radiológico (KL I, II y III). La edad y el IMC se consideran variables continuas. Para explorar los factores predictivos, los resultados de OMERACT-OARSI se han estratificado primero en “respondedores” y “no respondedores” y luego con los grados KL (I+II vs. III).

Tamaño de la población

El número mínimo de pacientes se estimó en $N=116$ a partir de la fórmula de prueba bilateral:

$$N = 2 * (\sigma^2 / \Delta^2) * (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2$$

con $\alpha=0,025$, $\beta=0,05$, $\sigma=0,097$ y $\Delta=0,19$. Los valores de σ (MPCI=mínima progresión clínicamente importante) y Δ (desviación estándar) se determinaron respectivamente a partir de Ehrich⁵ y Mazières,⁶ con respecto a la escala WOMAC A (puntuación parcial del dolor).

Para anticipar la pérdida de pacientes (30%), las desviaciones en la inclusión (30%) y la posible aversión al uso de un producto no reembolsado (10%)—aunque fuera ofrecido a través del estudio— el objetivo de reclutamiento se incrementó a 216 participantes.

Modificaciones del protocolo inicial

Los tiempos dados por el protocolo inicial fueron demasiado estrictos con respecto al retraso entre la visita de inclusión y la inyección (la ventana de tiempo se extendió de 30 a 90 días), y con respecto a las fechas de seguimiento. Los tiempos de referencia fueron definidos de nuevo y las ventanas se extendieron de 15 a 44 días para D30, de 45 a 89 días para D60, de 90 a 149 días para D120, y de 150 a 209 días para D180. En consecuencia, las visitas se atribuyeron en tiempo real y las visitas finales que fueron retrasadas de 210 a 270 días se analizaron por separado en una ventana adicional en D240. La otra modificación fue para los informes de rayos X realizados más allá del límite de 6 meses, solo por unos pocos días, que han sido aceptados.

Sin embargo, en el análisis final de PP, se restauraron el retraso de 30 días hasta la inyección y las ventanas de tiempo estrechas, para limitar el riesgo de un posible sesgo de selección.

Análisis estadístico

Se recogieron los formularios de reporte de caso (en papel) y la adquisición de datos se realizó con Clinsight 7.0 (Ennov, Francia) por duplicado, por dos operadores independientes. Los datos recogidos se compararon por el administrador de datos. Luego, el control de calidad de la organización de investigación clínica determinó que la tasa de error era inferior al 1% en una muestra de $(n+1)^{0,5}$ archivos. Después de que se aceptaran los datos, se congelaron y el análisis estadístico se realizó con el software SAS 9.3.

Las variables cuantitativas se describieron por su media, desviación estándar (DE), mediana, valores extremos (mínimo y máximo) y la población medida. Las variables cualitativas se describieron por la frecuencia (número, %) de sus modalidades. Las pruebas de

comparación se describieron por la media de las diferencias en la puntuación, DE, completada con el intervalo de confianza (IC 95%), tamaño del efecto (TE) y valor p (obtenido de la prueba t de Student, prueba z, prueba signo-rango de Wilcoxon, o prueba de chi-cuadrado para las variables cualitativas). El umbral de significación se estableció en 5%, excepto para los criterios principales ($\alpha=2,5\%$). Se han descrito poblaciones con datos faltantes para cada medida. No se han reemplazado los datos faltantes.

El análisis final se completó con el cálculo de los respondedores de OMERACT-OARSI,⁴ y a partir de ello con una evaluación de los factores predictivos.

Comparación post-hoc con placebo

Nuestra evaluación de la eficacia clínica a partir de una comparación de base tuvo varios límites, porque el criterio principal se definió en D60—tiempo relativamente corto—en lugar de utilizar un período más largo, y porque los resultados de referencia frente a los iniciales solo estaban disponibles en un metaanálisis.³

En ausencia de un grupo de control dentro de este estudio abierto, se intentó la comparación con un grupo placebo obtenido de otros estudios de referencia publicados. Los estudios de referencia para la inyección IA única de AH en la AR son relativamente escasos en comparación con los estudios de inyección múltiple, ya que el concepto de inyección única se introdujo solo en 2004. Una revisión sistemática de los estudios publicados en relación con el tratamiento de la AR identificó 4 ensayos controlados aleatorizados doble ciego (ECA) que compararon una única inyección IA de AH, con una única inyección de placebo (solución salina). Cada uno de estos ECA reportó resultados comparativos para la escala WOMAC A (dolor) en varios períodos de seguimiento, hasta 3 o 6 meses. Los resultados de WOMAC C (función) también fueron reportados por 3 de estos ECA. Los ECA fueron publicados por Strand et al.,⁷ Chevalier et al.,⁸ Altman et al.⁹ y Hangody et al.¹⁰ Los 3 primeros son estudios de referencia de alta calidad, porque han sido seleccionados en varios metaanálisis recientes.^{3,11-14} El cuarto estudio de Hangody¹⁰ se publicó en 2017 y fue demasiado reciente para cualquiera de estas selecciones.

Método

Después de seleccionar el ECA de referencia, se evaluó el brazo placebo de cada estudio. El primer paso fue hacer coincidir el perfil del paciente de los estudios de referencia con nuestro propio estudio: combinando los brazos placebo de los ECA para lograr la misma distribución de KL que en nuestro estudio. El segundo paso fue combinar estos resultados seleccionados del placebo y calcular las puntuaciones promedio con DE y el número de pacientes (N), en cada tiempo de seguimiento. Para ilustrarlo en mayor detalle, planeamos realizar las curvas mostrando las variaciones de la puntuación del placebo desde el inicio, en D30-D60-D90 y D180, para las escalas WOMAC A y WOMAC C. El tercer paso fue la comparación de los resultados del placebo con los resultados de nuestro estudio, superponiendo las curvas en el mismo gráfico y calculando el tamaño del efecto (TE) y el valor p, en los diferentes momentos.

La comparación post-hoc con placebo se realizó solo en la población ITT, primero porque los estudios comparativos se refieren a los resultados de ITT, cercanos a la vida real, y segundo porque los resultados de ARTHRUM 2,5% fueron casi idénticos entre las poblaciones ITT y PP, por lo que no se justificó un doble análisis.

Resultados

Población y perfil del paciente

Un total de 218 pacientes fueron reclutados en Francia, desde abril de 2014 a enero de 2015, por los 48 investigadores que

Tabla 2
Características de los pacientes en la inclusión.

Características de los pacientes en la inclusión.	N = 218	Porcentajes
Edad, años		
Media (DE)	62,9 (12,6)	
Mínimo-Máximo	24–88	
Sexo, n (%)		
Hombre	95	43,6%
Mujer	123	56,4%
Grado radiológico de la artrosis de rodilla, n (%)		
Grado I	33	15,2%
Grado II	85	39,2%
Grado III	99	45,6%
Peso, kg (DE)	76,5 (14,7)	
Altura, m (DE)	1,675 (0,092)	
Índice de masa corporal (IMC), kg/m ² (DE)	27,2 (4,3)	
Diagnóstico previo de artrosis de rodilla, años (DE)	4,14 (5,40)	100,0%
Inferior o igual a 1 año (N=83)	0,56 (0,29)	39,0%
Superior a 1 año (N=130)	6,42 (5,85)	61,0%
Historial médico		
Metabólico	50	22,9%
Cardiovascular	63	28,9%
Gastrointestinal	27	12,4%
Neurológico	11	5,0%
Antecedentes quirúrgicos y de rehabilitación		
Intervención quirúrgica en la rodilla.	62	28,4%
Examen artroscópico	36	16,5%
Artroscopia terapéutica	41	18,8%
Rehabilitación postoperatoria	44	20,2%
Puntuaciones de dolor y función (escala 0-100)		
WOMAC A (DE)	50,3 (15,6)	
WOMAC B (DE)	47,3 (22,1)	
WOMAC C (DE)	42,4 (17,9)	
Puntuación total WOMAC (DE)	44,4 (16,5)	

participaron en el estudio: 37 reumatólogos, 4 traumatólogos y 7 médicos de medicina física y rehabilitación.

Las poblaciones reclutadas y seleccionadas se describen en el diagrama de flujo (Figura 1). Doscientos dieciséis pacientes recibieron el tratamiento, pero 2 de ellos se perdieron inmediatamente después y, por lo tanto, no se pudieron analizar. Doscientos catorce pacientes se encuentran en la población ITT (y tolerancia). Debido al número de desviaciones, se decidió duplicar el análisis PP, con 180 pacientes en la población PP (en la inclusión) después de eliminar aquellos pacientes cuya inyección se retrasó más de 30 días, y 143 en la población PP (final del estudio) después de restaurar las pequeñas ventanas de tiempo iniciales. Esto se hizo para evaluar mejor la incidencia de estas desviaciones en los resultados.

El perfil del paciente en la inclusión se muestra en la Tabla 2.

Para la población ITT, después de que se realizaran informes de las visitas de acuerdo con cada ventana redefinida, el número de participantes analizados fue de 207 en D30, 199 en D60, 180 en D120, 183 en D180 y 21 en D240 (después de la eliminación de 2 pacientes atendidos posteriormente, en D330 y D427). Sin embargo, debido a la limitada subpoblación, los resultados en D240 son en gran parte indicativos.

WOMAC: criterios principales y secundarios

WOMAC A

En cualquier tiempo, la mejora de la puntuación parcial WOMAC A fue significativa ($p < 0,001$) para las poblaciones ITT y PP (Tabla 3), sin diferencia entre estas tres poblaciones.

Para el criterio principal, la mejora desde el inicio de WOMAC A en D60 fue 28,9 (17,4), lo cual es importante (más del 55%) para la población ITT, 28,0 (17,8) para la población PP en la inclusión y 27,7 (16,8) para la población PP final. En ambos casos, el tamaño del efecto (TE) fue superior a 1,55. Por lo tanto, ARTHRUM 2,5% se comparó favorablemente con los resultados de Miller et al.,³ DME = 1,37 [1,12; 1,61], de 4 a 13 semanas.

Como criterio secundario, con WOMAC A en tiempos de observación más prolongados, TE se comparó siempre favorablemente con Miller et al., DME = 1,14 [0,89; 1,39], de 14 a 26 semanas.

WOMAC C

Como criterio secundario, las variaciones de las puntuaciones parciales de la función en WOMAC C a partir de los datos iniciales se dieron para las poblaciones ITT y PP en cada tiempo de seguimiento (Tabla 4). En todos los casos, la mejora fue importante y siempre fue a mejor de D30 a D240. Las puntuaciones en D60 y posteriores mostraron que TE fue siempre mayor a 1,30. Este resultado se comparó favorablemente con los de Miller et al.³; DME = 1,16 [0,99; 1,34] en las semanas 4 a 13, y DME = 1,07 [0,84; 1,30] en las semanas 14 a 26.

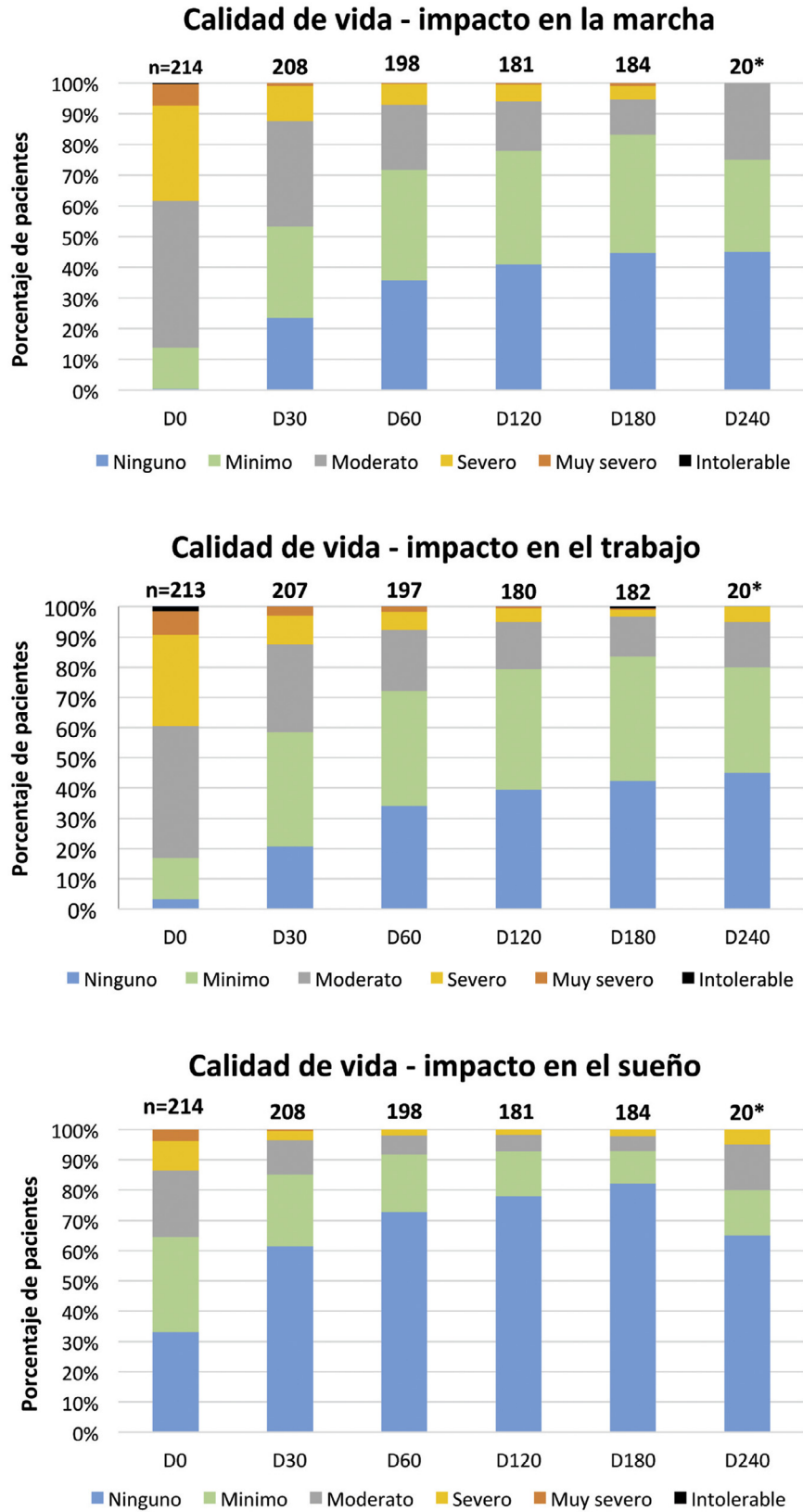
WOMAC B y puntuación total WOMAC

Como criterios secundarios para la población ITT, WOMAC B y el índice global WOMAC también mejoraron a lo largo de los tiempos de seguimiento.

Criterios accesorios

Calidad de vida

Los resultados para la calidad de vida se muestran en los gráficos (Figura 2) para cada una de las 3 preguntas. Representamos la distribución de las puntuaciones de calidad (6 niveles, desde “ningún” impacto (o “ninguno”), hasta un impacto “intolerable”). Las bajas puntuaciones acumuladas (“ninguno”+“mínimo”) que comienzan desde < 20% en D0 para caminar o trabajar, aumentaron con el tiempo y alcanzaron > 70% en D60, y luego aumentaron. Recíprocamente, las altas puntuaciones acumuladas (“severo”+“muy severo”+“intolerable”) que comienzan desde > 40% se redujeron progresivamente a < 10%, en los mismos tiempos de observación. Para dormir, el potencial de mejora fue menor a partir de < 65%, pero se alcanzó > 90% de D60 a D180. Todas estas



* Resultado indicativo en D240

Figura 2. Calidad de Vida.

Tabla 3
Resultados de la escala WOMAC A, con criterio principal.

WOMAC A Dolor (base 100)	Tiempo	N	Variación (DE)	Tamaño del efecto [IC 95%]	Valor p
Población ITT	D30	207	22,3 (20,0)	1,11 [0,97; 1,25]	< 0,001
	D60^{1,2}	199	28,9 (17,4)	1,66 [1,52; 1,80]	< 0,001
	D120	180	30,7 (17,8)	1,72 [1,57; 1,87]	< 0,001
	D180 ³	183	33,6 (17,4)	1,93 [1,79; 2,07]	< 0,001
	D240 ⁴	23	31,9 (21,4)	1,38 [0,95; 1,81]	< 0,001
Población PP (inclusión)	D30	176	22,4 (18,9)	1,18 [1,04; 1,33]	< 0,001
	D60^{1,2}	175	28,0 (17,8)	1,57 [1,42; 1,72]	< 0,001
	D120	161	29,9 (18,4)	1,63 [1,47; 1,78]	< 0,001
	D180 ³	162	33,0 (19,3)	1,71 [1,55; 1,86]	< 0,001
	D240 ⁴	19	33,7 (22,8)	1,47 [1,02; 1,92]	< 0,001
Población PP (final)	D30	139	22,7 (18,5)	1,22 [1,06; 1,39]	< 0,001
	D60^{1,2}	143	27,7 (16,8)	1,65 [1,48; 1,81]	< 0,001
	D120	118	31,6 (17,0)	1,85 [1,67; 2,03]	< 0,001
	D180 ³	120	33,7 (18,0)	1,87 [1,69; 2,05]	< 0,001

¹ Criterio principal en negrita y cursiva.

² Resultado comparable de Miller et al.³ DME = 1,37 [1,12; 1,61] para el dolor de 4 a 13 semanas.

³ Resultado comparable de Miller et al.³ DME = 1,14 [0,89; 1,39] para el dolor de 14 a 26 semanas.

⁴ Debido a la reducción de la población, los resultados en D240 son indicativos, pero confirman la estabilidad prolongada en el tiempo.

Tabla 4
Resultados de los criterios secundarios.

WOMAC (base 100)	Tiempo	N	Variación (DE)	Tamaño del efecto [IC 95%]	Valor p
WOMAC C Población ITT	D30	185	18,3 (18,9)	0,97 [0,83; 1,11]	< 0,001
	D60 ¹	181	23,4 (17,3)	1,36 [1,22; 1,50]	< 0,001
	D120 ²	160	25,6 (17,0)	1,51 [1,36; 1,66]	< 0,001
	D180 ²	165	27,6 (17,5)	1,58 [1,44; 1,72]	< 0,001
	D240 ³	17	29,8 (13,1)	2,27 [1,84; 2,70]	< 0,001
WOMAC C Población PP (inclusión)	D30	159	17,9 (16,9)	1,06 [0,91; 1,22]	< 0,001
	D60 ¹	159	22,2 (16,9)	1,31 [1,16; 1,47]	< 0,001
	D120 ²	145	24,4 (16,8)	1,45 [1,29; 1,62]	< 0,001
	D180 ²	148	26,2 (18,4)	1,42 [1,26; 1,59]	< 0,001
	D240 ³	15	30,9 (21,4)	1,45 [0,94; 1,95]	< 0,001
WOMAC C Población PP (final)	D30	128	18,2 (17,1)	1,06 [0,89; 1,24]	< 0,001
	D60 ¹	131	22,3 (16,1)	1,39 [1,22; 1,56]	< 0,001
	D120 ²	109	25,8 (15,9)	1,63 [1,44; 1,82]	< 0,001
	D180 ²	114	26,5 (18,4)	1,44 [1,26; 1,63]	< 0,001
	WOMAC B Población ITT	D30	208	21,2 (22,0)	0,96 [0,82; 1,10]
D60		200	27,3 (19,1)	1,43 [1,29; 1,57]	< 0,001
D120		181	31,5 (18,6)	1,70 [1,55; 1,85]	< 0,001
D180		182	32,4 (18,7)	1,74 [1,60; 1,88]	< 0,001
D240 ³		21	30,6 (22,1)	1,38 [0,95; 1,81]	< 0,001
Índice WOMAC Población ITT		D30	185	19,5 (18,6)	1,05 [0,91; 1,19]
	D60	180	25,0 (16,6)	1,50 [1,36; 1,64]	< 0,001
	D120	160	27,1 (16,6)	1,63 [1,48; 1,78]	< 0,001
	D180	164	29,2 (17,0)	1,72 [1,58; 1,39]	< 0,001
	D240 ³	17	31,0 (14,1)	2,19 [1,76; 2,62]	< 0,001

¹ Resultado comparable de Miller et al.³ DME = 1,16 [0,99; 1,34] para la función de 4 a 13 semanas.

² Resultado comparable de Miller et al.³ DME = 1,07 [0,84; 1,30] para la función de 14 a 26 semanas.

³ Debido a la reducción de la población, los resultados en D3 son indicativos, pero confirman la estabilidad prolongada en el tiempo.

variaciones equilibradas, que desplazan a la población hacia la mejora, indican una correlación positiva de la eficacia del producto para mejorar la calidad de vida.

Discapacidad

Los resultados para la discapacidad que se muestran en los gráficos (Figura 3) son solo aquellos reportados por los pacientes, ya que la diferencia encontrada ha sido inferior en comparación con los resultados proporcionados por los médicos.

Representamos la distribución de puntuaciones de calidad (5 niveles, desde niveles de desventaja/discapacidad de “ninguna” hasta “muy importante”). Con respecto a la calidad de vida, la población ha cambiado hacia la mejora, con una fuerte reducción en la discapacidad del paciente. Tanto la discapacidad funcional como la profesional han mejorado, permitiendo una actividad satisfactoria, con consecuencias positivas para la calidad de vida.

Evaluación de la eficacia terapéutica

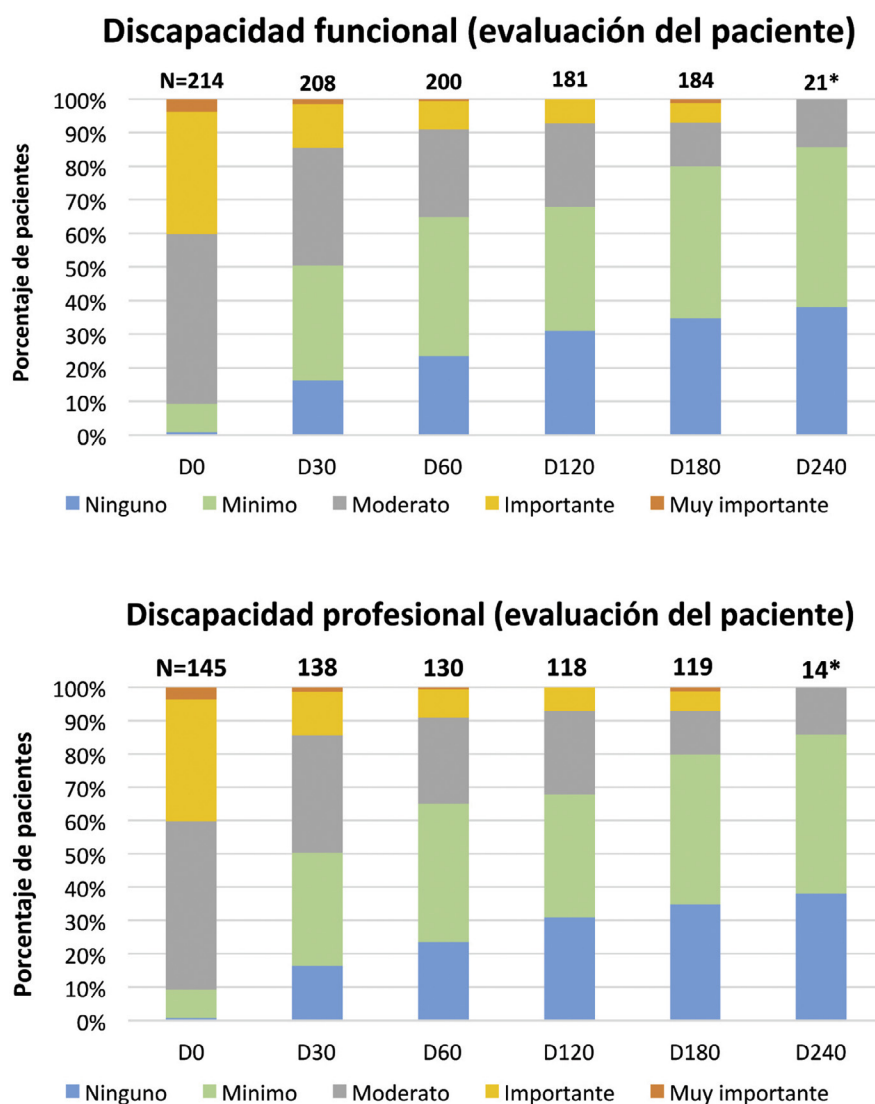
Los resultados para las 4 preguntas se expresan en porcentaje de pacientes (“satisfecho” + “muy satisfecho”), de acuerdo a la evaluación por los pacientes o los médicos (Tabla 5).

Los porcentajes de pacientes insatisfechos (que no se muestran aquí) se reducen en consecuencia. Se observa una mejora lenta pero continua, para cada uno de los 4 criterios.

Seguridad

Veintiséis pacientes reportaron reacciones locales al tratamiento.

Para 19 de ellos (8,8% de la población), estos eventos fueron reacciones locales menores, que comenzaron el día de la inyección y se resolvieron espontáneamente en 1-3 días (dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento, picor o hinchazón, a veces con un derrame pequeño).



* Resultado indicativo en D240

Figura 3. Discapacidad.

Tabla 5

Evaluación terapéutica: índice de satisfacción.

Pacientes satisfechos +muy satisfechos %	Evaluado por	D30	D60	D120	D180	D240
Reducción del dolor (N)	Paciente	61,1% (208)	68,8% (199)	72,0% (182)	75,4% (183)	76,2% (21)
	MedicoMédico	63,2%	72,4%	74,2%	80,3%	81,0%
Mejora de la movilidad (N)	Paciente	61,1% (208)	66,7% (198)	72,9% (181)	76,4% (182)	81,0% (21)
	Médico	64,4%	68,7%	73,5%	80,8%	85,7%
Reducción de analgésicos (N)	Paciente	66,0% (191)	69,8% (182)	74,7% (170)	76,6% (167)	73,7% (19)
	Médico	67,5%	72,0%	75,9%	79,6%	84,2%
Reducción de AINE (N)	Paciente	66,7% (177)	71,7% (166)	76,4% (157)	78,1% (155)	81,3% (16)
	Médico	70,1%	75,9%	77,7%	80,6%	87,5%

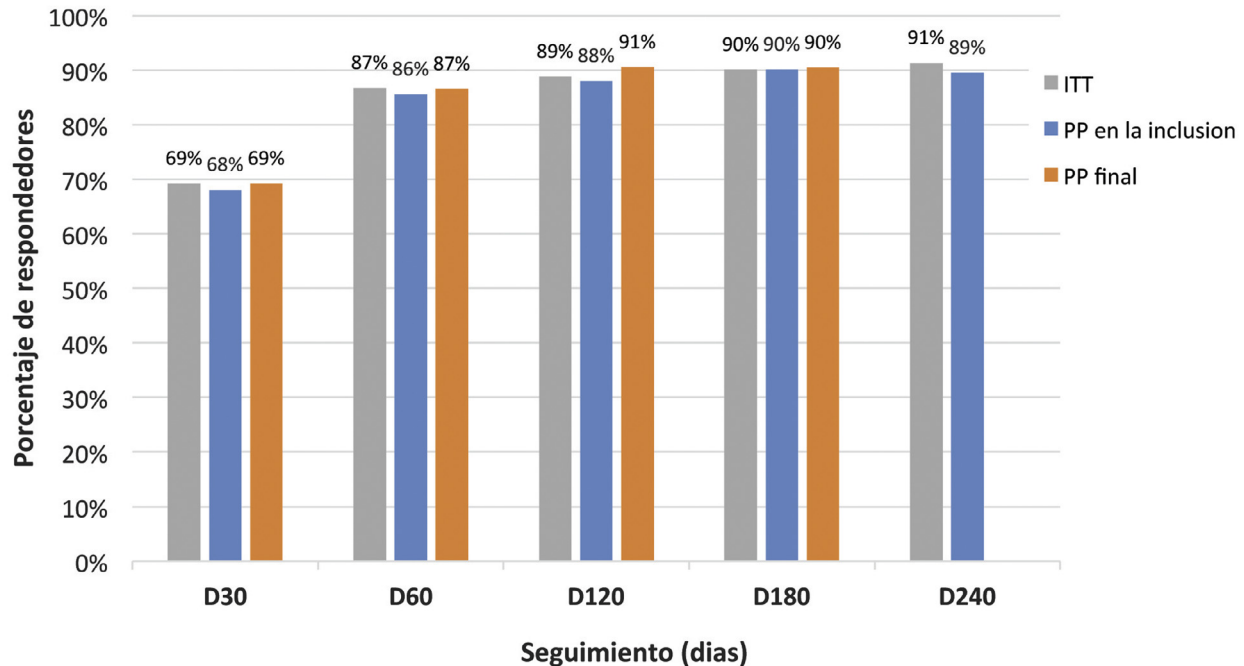
Entre los 7 pacientes restantes, se reportó dolor después de la inyección al caminar, y en 4 pacientes^a esto duró de 7 a 14 días (1,9% de la población).

Un paciente reportó un caso de prurito que duró 36 días después de la inyección^b, y 2 pacientes reportaron dolor tardío (más allá de 12 o 14 días después de la inyección, que se resolvió de manera espontánea en los 4 días siguientes)^c.

No se han notificado eventos adversos generales o graves en este estudio.

- La interpretación de un dolor persistente al caminar, durante las primeras semanas después del tratamiento, se debe considerar con precaución, ya que la eficacia clínica máxima de la inyección IA de AH generalmente tarda en aparecer más de 30 días.
- El paciente con prurito era físicamente activo, subiendo un promedio de 70 escalones por día: al final del estudio, este paciente estaba muy satisfecho con el tratamiento de la inyección IA de AH. La causa del prurito no ha sido identificada.

Arthrum 2.5% - respondedores de OMERACT-OARSI (%)



Resultado indicativo en D240

Figura 4. Respondedores de OMERACT-OARSI.

(c) Uno de los últimos 2 pacientes fue retirado del estudio en D60, después del diagnóstico de condrocalcinosis (no visible en la inclusión). Después del análisis biológico, este evento no se consideró relacionado con la inyección de ARTHRUM 2,5%.

Respondedores OMERACT-OARSI y factores predictivos

Los resultados demuestran una alta tasa de pacientes que responden al tratamiento (más del 85% en D60), con una mejora continua durante todo el período de seguimiento, como se muestra en el gráfico de la Figura 4. La comparación de los gráficos confirma la similitud entre las poblaciones ITT y las dos poblaciones PP.

Para evaluar los factores predictivos en la población ITT, una comparación directa con la edad no mostró diferencias ni tampoco una comparación con el IMC, lo que significa que la probabilidad de lograr una respuesta favorable del tratamiento es siempre alta, independientemente de la combinación de edad, IMC, y grado KL. Este resultado se ilustra como 2 diagramas de dispersión, dividiendo los grados KL (Figura 5). A partir de estos gráficos, los no respondedores se distribuyen de manera bastante uniforme entre los respondedores, y no se puede detectar evidencia de la influencia de los factores predictivos.

Comparación post-hoc con placebo

Selección combinada de placebo

El perfil del paciente de cada brazo placebo de los ensayos ECA es ligeramente diferente, aunque cada uno describe una población de pacientes con artrosis de rodilla, alrededor de 60 años, con grados KL I-III y un IMC promedio de entre 25 y 30 kg/m² (Tabla 6). También se describieron otros factores como el sexo o diagnóstico previo de AR. Para obtener el mejor ajuste con el perfil KL del paciente tratado con ARTHRUM 2,5% (Tabla 2), fue necesario excluir el estudio Altman, ya que el 26% de los pacientes incluidos

eran de grado KL IV. Los estudios más extensos restantes (los de Chevalier, Strand y Hangody = 326 pacientes) tuvieron un fuerte perfil comparativo KL (chi-cuadrado = 0,86, $p = 0,65$) con ARTHRUM 2,5%. Para el IMC (el segundo factor crítico), no fue posible encontrar un equilibrio entre los grupos, por lo que aceptamos la diferencia de 2.0 kg/m². La limitación del estudio de Strand fue la duración de 3 meses, y no incluía los resultados de WOMAC C: en estos casos, el grupo placebo se redujo (N = 198 pacientes), pero el perfil KL permaneció casi sin cambios (chi-cuadrado = 1,12, $p = 0,57$), y la diferencia de edad se hizo insignificante ($p = 0,070$).

Resultados de ARTHRUM 2,5% versus la inyección IA de placebo

Las variaciones del placebo IA desde el inicio se presentan gráficamente (Figura 6) y se comparan con ARTHRUM 2,5%, para las escalas WOMAC A y WOMAC C, con el tiempo de seguimiento (eje X) extendido a 8 meses. Se ilustra la tendencia de los resultados del tratamiento. Estos gráficos confirman que el efecto clínico de la inyección de placebo es importante, con una duración de hasta 6 meses (y posiblemente más); es de resaltar que el placebo IA tiene un efecto importante y duradero, mayor de 20 en la escala 0-100. Las curvas de ARTHRUM 2,5% se superponen bien para las poblaciones ITT y PP.

Los resultados de la comparación (Tabla 7) muestran una ventaja significativa del tratamiento con ARTHRUM 2,5% para la escala WOMAC A (puntuación parcial de dolor) desde D30 ($p = 0,013$) en adelante ($p < 0,001$). En D60, D90 y D180, respectivamente, el tamaño del efecto (media; [IC 95%]) es TE = 0,33 [0,15; 0,51], TE = 0,52 [0,34; 0,70] y TE = 0,65 [0,45; 0,85], para la escala WOMAC A. De manera similar, en D90 y D180 respectivamente, TE = 0,34 [0,13; 0,55] y TE = 0,48 [0,27; 0,69] para la escala WOMAC C (puntuación parcial de la función). Estos resultados son clínicamente relevantes.

Para el grupo de control con placebo IA, el porcentaje de pacientes clasificados como respondedores de OMERACT-OARSI, se

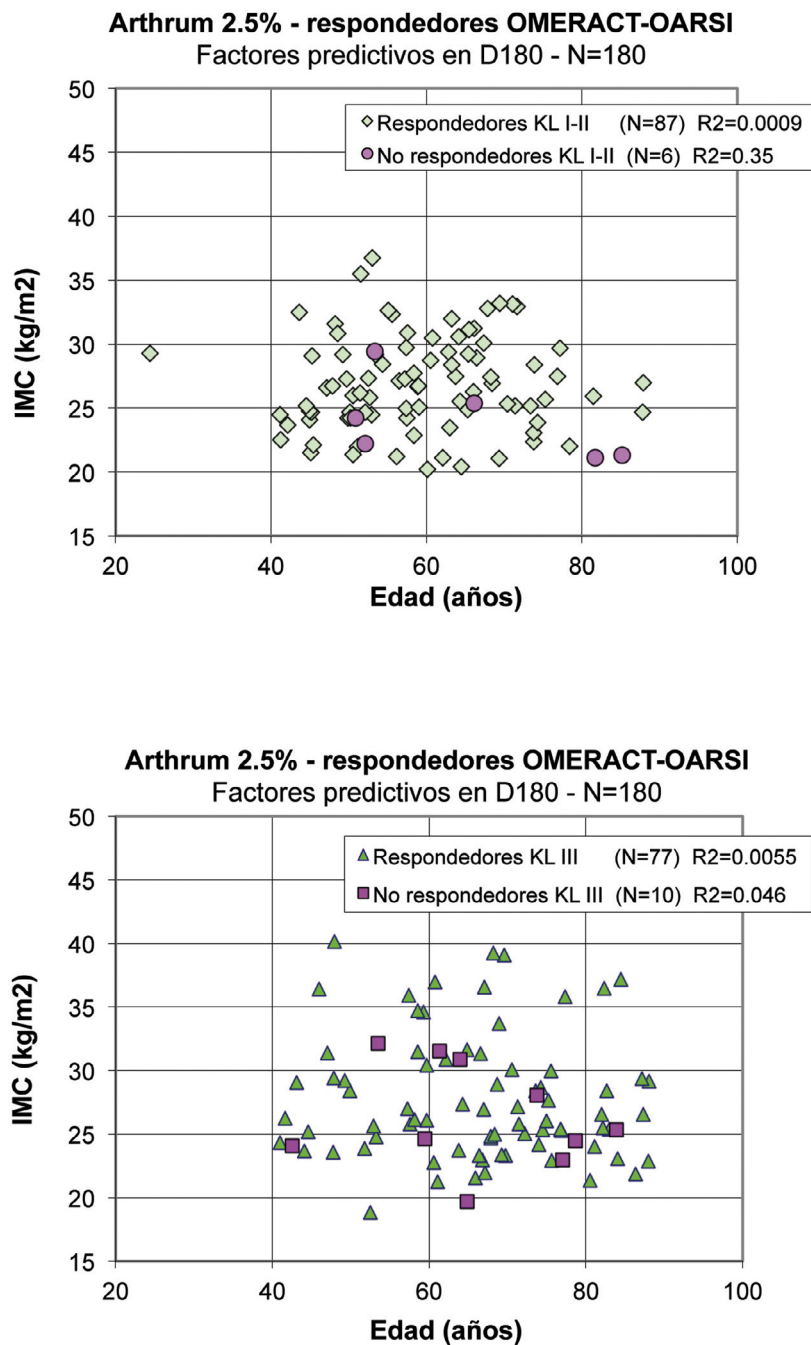


Figura 5. Respondedores de OMERACT-OARSI estratificados con factores predictivos.

En estos dos gráficos de dispersión, cada punto representa a un paciente en función de su edad e IMC. La distribución de los respondedores y no respondedores de OMERACT-OARSI es aleatoria y no indica que ninguno de estos factores predictivos sea determinante para el éxito o el fracaso de la viscosuplementación con ARTHRUM 2,5%.

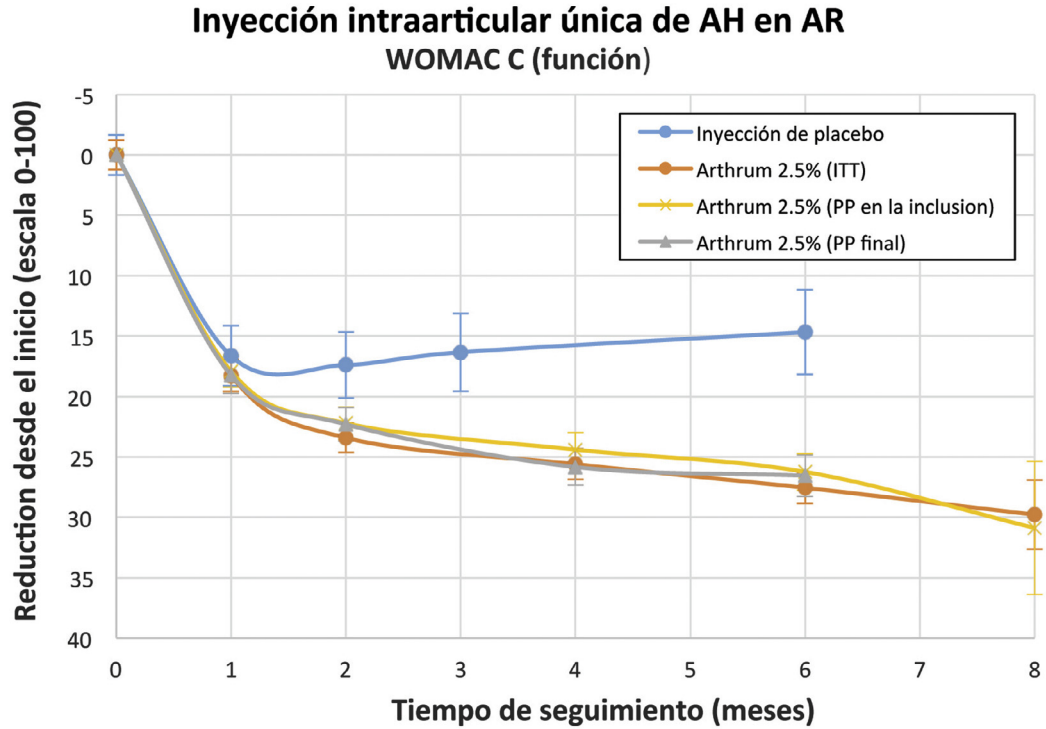
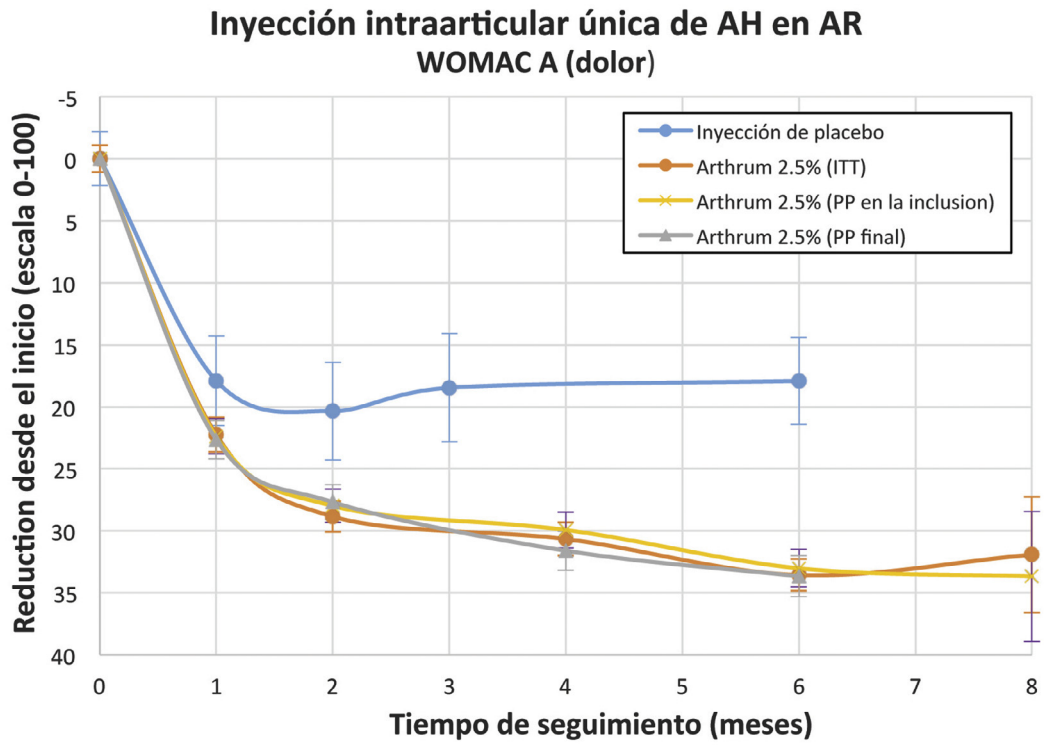
estimó en 54,6% en D90 por Strand et al.⁷ y 55,9% en D180 por Chevalier et al.⁸ Esto confirma la eficacia de ARTHRUM 2,5%, que alcanzó porcentajes superiores al 86% en los mismos tiempos de seguimiento (Figura 4).

Discusión

En 2014-2015, el estudio se inició y finalizó sin la necesidad de autorización por un comité de ética. Hoy en día, este estudio se consideraría intervencionista, ya que la regulación se modificó en noviembre de 2016 en Francia para cumplir con la misma normativa de EE. UU. Durante el estudio, no se relacionó ninguna reclamación o problema de ningún tipo en relación con este diseño.

Sobre la debilidad de este diseño, diríamos que, en el momento de la inclusión, se tomó el máximo cuidado para eliminar el riesgo de una asignación inadecuada del tratamiento con ARTHRUM 2,5%, por cualquier pretexto. Nuestro objetivo fue explorar en el mejor de los casos los datos disponibles, obtenidos en condiciones cercanas a la vida real. A continuación, se discuten varios puntos.

El principal objetivo del estudio fue determinar si una única inyección IA de 3 ml de AH puede ser clínicamente efectiva para el tratamiento de la AR. Nuestros resultados sugieren que este objetivo se ha confirmado a partir de los hallazgos de una mejoría clínica importante tanto en lo referente al dolor como en la función, efecto que se mantuvo durante el período de seguimiento del estudio de 6 meses y más.



Resultado indicativo al mes 8.

Figura 6. WOMAC A: Arthrum 2,5% vs. placebo.

Tabla 6

Comparador placebo: comparación del perfil de paciente.

Características de los pacientes en la inclusión.	Chevalier 2009	Strand ² 2012	Hangody 2017	Placebo combinado ¹	ARTHRUM 2,5%	Emparejamiento de grupos ³	
Población	N = 129	N = 128	N = 69	N = 326	N = 218	Diferencia	Estadísticos
Años de edad							
Media (DE)	62,5 (9,2)	60,3 (10,0)	58,0 (9,0)	60,7 (9,5)	62,9 (12,6)	-2,2 (10,8)	p = 0,019
Sexo, n (%)							
Hombre	41 (32%)	51 (40%)	18 (26%)	110 (34%)	95 (44%)	-10%	
Mujer	88 (68%)	77 (60%)	51 (74%)	216 (66%)	123 (56%)	10%	
Grado radiológico KL (AR)							
Número (%)							
Grado I-II	51 (39%)	65 (51%)	55 (80%)	171 (52%)	118 (54%)	-2%	chi2 = 0,86
Grado III	78 (60%)	63 (49%)	14 (20%)	155 (48%)	99 (46%)	2%	p = 0,65
Grado IV	1 (1%)	0	0	1 (0%)	0	0%	
IMC, kg/m ²							
Media (DE)	29,8 (5,7)	28,7 (3,8)	29,1 (4,5)	29,2 (4,8)	27,2 (4,3)	2,0 (4,6)	p < 0,001 ⁴
Historia anterior de AR, años							
Media (DE)	5,8 (5,4)	-	-	5,8 (5,4)	4,1 (5,4)	1,7	

¹ Placebo combinado de Chevalier, Hangody y Strand (N = 326).² Strand solo fue efectivo para la escala WOMAC A, de D30 a D90.

Con Chevalier y Hangody solos (N = 198), no hubo incidencia en el emparejamiento del perfil KL (chi-cuadrado = 1,12, p = 0,57) y los criterios de edad aplicados (p = 0,070).

³ Emparejamiento del grupo placebo combinado con el grupo ARTHRUM 2,5%.⁴ Se aceptó la diferencia de IMC (2.0 kg/m² más para el placebo) ya que ambos grupos estaban en la misma categoría de IMC (sobrepeso).

‡ LCA Pharmaceutical (Product group studied), Chartres, France.

Tabla 7

Resultados de la comparación con placebo.

	Tiempo	Arthrum 2,5%		Placebo IA		Diferencia (DE)	Tamaño del efecto [IC 95%]	Valor p
		Variación/DO (DE)	N	Variación/DO (DE)	N			
WOMAC A	D30	22,3 (20,0)	207	17,9 (19,6)	326	4,39 (19,8)	0,22 [0,05; 0,39]	0,013
Dolor (base 100)	D60	28,9 (17,4)	199	22,2 (21,7)	326	6,70 (20,2)	0,33 [0,15; 0,51]	< 0,001
	D90 ¹	30,7 (17,8)	180	19,2 (24,3)	326	11,49 (22,3)	0,52 [0,34; 0,70]	< 0,001
	D180	33,6 (17,4)	183	21,0 (21,2)	198	12,61 (19,5)	0,65 [0,45; 0,85]	< 0,001
WOMAC C	D60	23,4 (17,3)	181	21,3 (18,4)	198	2,09 (17,9)	0,12 [-0,08; 0,32]	0,26
Función (base 100)	D90 ¹	25,6 (17,0)	160	19,4 (19,0)	198	6,17 (18,1)	0,34 [0,13; 0,55]	0,001
	D180	27,6 (17,5)	165	18,0 (21,6)	198	9,57 (19,8)	0,48 [0,27; 0,69]	< 0,001

¹ Los resultados para ARTHRUM 2,5% obtenidos en D120 se han utilizado para la comparación en D90 con placebo, como se puede comprobar en base a la estabilidad de las medidas (ver gráfico de la Figura 6).

Para evaluar en mayor detalle si alguna incidencia en los resultados fue provocada por el uso de ventanas grandes de tiempo, se propone un diagrama de dispersión (Figura 7) para la escala WOMAC A en cada tiempo de observación. La conclusión es que no se puede detectar evidencia de cambio en el resultado.

Nuestra comparación post-hoc con la inyección de placebo es probablemente un método inusual. Sin embargo, tuvimos máximo cuidado en la definición y selección de nuestro grupo de comparación placebo. Utilizamos el índice WOMAC, que ha sido el índice más utilizado universalmente en el campo de la AR para el dolor y la función durante muchos años. La validación de este índice se ha realizado cuidadosamente, y consideramos que es la herramienta más confiable, que permite la comparación y asociación de resultados de diferentes estudios, en un buen contexto científico.

Existen límites en cuanto a la comparabilidad de los grupos con nuestro método, generados por los diferentes médicos, los cuales investigan diferentes pacientes, en diferentes países. Sin embargo, la mayoría de los pacientes seleccionados aquí para el brazo placebo fueron reclutados en Francia y en Hungría. Hemos determinado que la comparabilidad fue estadísticamente aceptable (placebo vs. ARTHRUM 2,5%), en relación a la edad del paciente (60,7 vs. 62,9 años) y el grado radiológico KL I-II (52% vs. 54%). Aceptamos la diferencia para el IMC (29,2 vs. 27,2 kg/m²) considerando que ambos grupos pertenecían a la misma categoría de IMC de pacientes con sobrepeso. Otros factores, como el sexo (66% vs. 56% mujeres) y la historia anterior (5,8 vs. 4,1 años),

no se reconocen necesariamente como determinantes de la AR. Hubo grandes diferencias en las puntuaciones de la escala WOMAC en la inclusión, pero la evaluación de la mejoría se basa en las variaciones, y no en las puntuaciones absolutas.

Se ha encontrado que el tamaño del efecto de nuestro placebo combinado frente al valor inicial es alto para el dolor: TE = 1,02 [0,68; 1,36] en D60, y TE = 0,99 [0,70; 1,28] en D180. Estos resultados con placebo son más altos que los encontrados por Altman et al.¹⁴ en un metaanálisis dedicado al placebo IA utilizado en los estudios de viscosuplementación: para el dolor, comparando placebo frente a ningún tratamiento DME = 0,75 [0,65; 0,85] en D ≤ 90 (25 brazos de estudio con placebo IA) y DME = 0,70 [0,54; 0,86] en D180-360 (15 brazos de estudio con placebo IA). Altman et al.¹⁴ concluyeron que, “el alivio del dolor observado con la solución salina IA debería hacer que los profesionales de la salud consideren la efectividad adicional de los tratamientos actuales de la inyección IA que usan comparadores de solución salina en los estudios clínicos, y los desafíos de identificar la solución salina IA como un “placebo”. La importancia del efecto del placebo IA también se demuestra en otro metaanálisis de red. Bannuru et al.¹⁵ cuantificaron la importancia de este efecto clínico del placebo IA sobre el placebo oral TE = 0,29, clasificando el placebo IA con un valor más alto que el paracetamol (acetaminofeno) TE = 0,18, en una clasificación del tratamiento de la AR que clasificó a la inyección IA de AH en primera posición, TE = 0,63, para la eficacia contra el dolor en la AR. Dado que no se subestiman los resultados

Estudio ART-ONE 75 : WOMAC A - Población ITT (n=214)

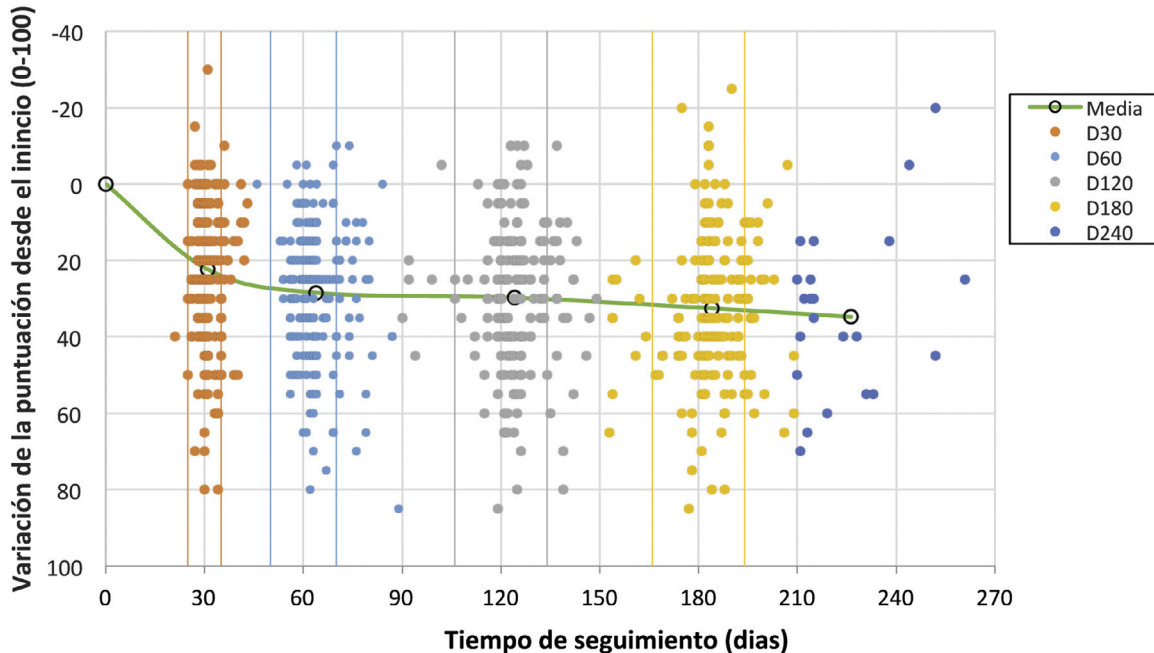


Figura 7. Incidencia de las ventanas grandes de tiempo en comparación con las pequeñas.

El gráfico de dispersión anterior representa cada observación por parte del paciente como un punto, proporcionando la variación de la puntuación WOMAC A en D0 (Y) en función del tiempo exacto para cada visita (X). Cada visita tiene un código de color de D0 a D240. Los límites de las pequeñas ventanas de tiempo están representados por líneas verticales, en los mismos colores. Para cada grupo de D30 a D180, la mayoría de los puntos se encuentran dentro de las tolerancias. Para los puntos que están fuera, la mayoría se encuentran por encima del límite superior, lo que ilustra la tendencia a un mayor retraso en las visitas de control por parte de los profesionales.

Existe una amplia distribución de puntuaciones desde muy alta (alrededor de 80) a negativa (alrededor de 20), lo que significa que algunos pacientes sienten un alivio total del dolor y otros pocos están peor. Los puntos se distribuyen en líneas horizontales cada 5 unidades de puntuación, solo debido a la escala de Likert utilizada (21 puntuaciones en la escala total de 0 a 100); este resultado no es un artefacto.

Una de las ventajas de la reclasificación dentro de las ventanas grandes es que existió la posibilidad de superponer las visitas.

El centro de gravedad de cada grupo (puntuación promedio/tiempo promedio) está representado por un círculo, y la línea que los une es comparable con el gráfico anterior (Figura 6). Esta línea, que es plana por encima de D60, confirma la estabilidad de la puntuación a lo largo del tiempo. Se puede observar un pequeño desplazamiento del tiempo entre el promedio y el tiempo objetivo, lo cual no es significativo.

La eliminación de todas las puntuaciones obtenidas fuera de los límites de tiempo no puede alterar ni mejorar los resultados clínicos, lo que confirma que la aceptación de estas puntuaciones no crea ningún sesgo.

El grupo extra D240 tiene un promedio cercano a D226, lo que significa 7,5 meses en lugar de 8 meses.

para nuestro brazo placebo IA, no se sobrestiman los resultados de ARTHRUM 2,5%, lo que elimina el riesgo de un posible sesgo a favor de ARTHRUM 2,5%.

Todos los AH no pueden ser clínicamente equivalentes porque muchos efectos de la inyección IA de AH se han descrito¹⁶ como dependientes de la dosis o del PM, y el mercado ofrece una variedad de productos de AH de diferentes orígenes, concentraciones y PM. Existen límites para la eficacia de estos, por ejemplo, hay un AH de ultra alto PM obtenido mediante reticulación, que afirma proporcionar un tiempo de permanencia más largo, pero sin una ventaja clínica real, ya que este producto puede haber perdido la capacidad de unirse a receptores celulares como el CD44.¹⁷ Los resultados clínicos de la inyección IA de ARTHRUM 2,5% son altos en comparación con los competidores, y esto se explica por el abundante suministro de AH (75 mg), combinado con AH nativo no modificado obtenido de la biofermentación y con alto PM (> 2 MDa).

Otros productos de la gama ARTHRUM, que utilizan el mismo AH en otras concentraciones y volúmenes, han demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de la AR. Se ha demostrado que una única inyección IA de 3 ml de AH (COXARTHURUM) para tratar la artrosis de cadera es eficaz durante un período de 12 meses.^{18,19} Se ha demostrado que un régimen de 3 inyecciones, cada una de 2 ml (40 mg), para la AR (ARTHURUM H 2%) es tan eficaz como HYALGAN (una inyección IA de AH de referencia, distribuido en todo el mundo, incluidos los Estados Unidos), en un ECA doble ciego.²⁰ Los

porcentajes de respondedores OMERACT-OARSI fueron altos con ARTHRUM H 2%, con 78,7% en D90 y 85,0% en D180. Un análisis post-hoc de los factores predictivos²¹ no reveló ninguna influencia de los factores en los resultados, que fueron similares a ARTHRUM 2,5%. En un estudio farmacoeconómico²² que comparó la inyección IA de AH con el tratamiento convencional solo con AINE, las variaciones de WOMAC A de D0 a D180 fueron 49,9-27,6=22,3 con ARTHRUM H 2%. Finalmente, los resultados obtenidos con ARTHRUM H 2% (3 inyecciones), y con ARTHRUM 2,5% (inyección única) son bastante similares en cuanto a la variación del índice de dolor con respecto al inicio o con los respondedores de OMERACT-OARSI. Esto respalda el concepto de que una única inyección IA de AH puede ser tan eficaz como un tratamiento con 3 inyecciones.

En conclusión, el presente estudio apoya la eficacia clínica de una única inyección IA de 3 ml de una solución viscoelástica que contiene 75 mg de AH nativo de alto PM (2.4 MDa).

Agradecimientos

El estudio fue patrocinado y totalmente financiado por LCA Pharmaceutical, Chartres, Francia.

No ha existido contribución del gobierno ni de ninguna otra organización.

DB, como miembro del comité científico del estudio ART-ONE75, ha participado en el diseño de este estudio (protocolo,

enmiendas, control de informes ...) y ha sido uno de los investigadores del mismo.

Ha participado en cada etapa de la redacción del artículo desde el principio en base al informe estadístico realizado por la organización de investigación clínica (OIC), hasta la corrección final de la última versión.

CF, JP y JD participaron como investigadores en la realización del estudio ART-ONE75. Su colaboración en la preparación del manuscrito se limitó a la revisión y asesoramiento sobre el mismo, antes de cada envío al editor.

PV, como representante del patrocinador, ha intervenido en el seguimiento del análisis estadístico del estudio realizado por la OIC. Desarrolló el concepto inicial del artículo junto con DB, y elaboró posteriormente la mayor parte de la síntesis de los datos presentados en el manuscrito.

Como autor para correspondencia, PV también ha participado en la elaboración de las respuestas a los revisores y en las correcciones posteriores hasta obtener la versión final.

Conflicto de Intereses

DB, CF, JP y JD han declarado no tener ningún conflicto de intereses en relación con este estudio o con la compañía LCA Pharmaceutical.

PV ha declarado ser empleado y accionista de LCA Pharmaceutical.

Referencias

- Société Française de Rhumatologie: Livre blanc 2006, chapitre 3: Epidémiologie des maladies rhumatismales www.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Livre-Blanc/C6-e.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–263.
- Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clinical medicine insights Arthritis and musculoskeletal disorders*. 2013;6:57–63.
- Pham T, Van der Heide D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for clinical trials revisited. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12:389–399.
- Ehrlich EW, Davies GM, Watson DJ, Bolognese JA, Seidenberg BC, Bellamy N. Minimal Perceptible Clinical Improvement with the Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index questionnaire and global assessment in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Nov;27(11):2635–2641.
- Mazieres B, Bard H, Ligier M, Bru I, d'Orsay GG, Le Pen C. Medicoeconomic evaluation of hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday practice: the MES-SAGE study. *Joint Bone Spine*. 2007;74:453–460.
- Strand V, Baraf HSB, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. May 2012;20(5):350–356.
- Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, Van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, Bailleul F, Pavelka K. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:113–119.
- Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12:642–649.
- Hangody L, Szody R, Lukasik P, Zgadzaj W, Lenart E, Dokoupilova E, Bichovsk D, Berta A, Vasarhelyi G, Ficzere A, Hangody G, Stevens G, Szendroi M. Intra-articular injection of a cross-linked sodium hyaluronate combined with triamcinolone hexacetonide (Cingal) to provide symptomatic relief of osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial – Cartilage 2017: sagepub.com/ journalsPermission.nav DOI: 10.1177/1947603517703732
- Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee. A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157(3):180–191.
- Colen S, Van den Bekerom, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *Biodrugs*. 2012;26(4):257–268.
- Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19:611–619.
- Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;46:151–159.
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis – A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(1):46–55.
- Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis res Ther*. 2003;5:54–67. <http://arthritis-research.com/content/5/2/54>.
- Vitanzo P, Sennett B. Hyaluronans: Is Clinical Effectiveness Dependent on Molecular Weight? *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2006;35:421–428.
- Rivera F. Single intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid for hip osteoarthritis (Coxarthrum). *J. Orthopaed Traumatol*. 2015. doi:10.1007/s10195-015-0381-8.
- Rivera F. Viscosupplementation for pain management on hip osteoarthritis (Coxarthrum). London, UK: Poster at 15th EFORT Congress; 4–6 June 2014.
- Germonville T, Prudat M, Vincent P. Pain Care in Knee Osteoarthritis by Intra-Articular Injections of Hyaluronic Acid (ARTHRUM® H 2.0%). A Randomized double-blind Controlled Trial versus another Hyaluronic Acid (HYALGAN®). *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2015;66(6):235–253.
- Hilliquin P. Facteurs prédictifs de succès ou d'échec de la viscosupplémentation. *Réflexions Rhumatologiques*. 2017;188(21):43–45.
- Thomas T, Amouroux F, Vincent P. Intra articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis: Pharmaco-economic study from the perspective of the national health insurance system. *PLoS ONE*. 2017;12(3). doi:10.1371/journal.pone.0173683.