



INFORME RESUMEN DEL ESTUDIO CLÍNICO

Tratamiento de la Artrosis mediante la inyección intra-articular de Células Madre Mesenquimales de Médula Ósea y Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF)

Promotor: Clínica Universidad de Navarra

Número EUDRACT: 2011-006036-23

Código del protocolo: CMM-PRGF/ART

Fecha de finalización del ensayo clínico: 27/06/2018

Versión--1--Fecha 20/01/2020

AUTOR DEL RESUMEN DEL INFORME CLÍNICO: DR. JOSÉ MARÍA LAMO DE ESPINOSA

DEPARTAMENTO CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA

CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA (CUN)

Universidad de Navarra. 31008 Pamplona (España)

CONFIDENCIAL

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

A. INFORMACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO: Tratamiento de la artrosis mediante la inyección intra-articular de células madre mesenquimales de médula ósea y plasma rico en factores de crecimiento (PRGF).

Código del promotor: CMM-PRGF/ART

Número EUDRACT: 2011-006036-23.

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR

Clínica Universidad de Navarra.

Avda. Pío XII, nº 36, 31008 Pamplona, Navarra, España

Punto de contacto público y científico: ucicec@unav.es

DATOS PEDIÁTRICOS REGLAMENTARIOS

El ensayo clínico no forma parte de un plan de investigación pediátrica.

CENTROS DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO E INVESTIGADORES PRINCIPALES

Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Investigador Principal: José María Lamo de Espinosa.

Otros centros:

Centro: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

IP: Dr. Juan Blanco

Centro: UCA Hospital Vithas San José de Vitoria

IP: Dr. Mikel Sánchez

FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Fecha de estudio: Fecha de inicio del estudio: 03/10/2014

Fecha en la que el último paciente completó el estudio: 27/06/2018

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL ENSAYO CLÍNICO

Estudio abierto aleatorizado fase II, multicéntrico, nacional, con dos ramas de tratamiento y 30 pacientes en cada grupo con objeto de comparar la eficacia de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) frente a PRGF más células madre mesenquimales de médula ósea (CMM) en pacientes con artrosis de rodilla en fase no avanzada y refractaria a tratamiento previo con ácido hialurónico.

Revisión a las 24 horas y una semana tras la primera dosis y a los 1-3-6 y 12 meses.

La Artrosis es el tipo de artritis más común que existe y consiste básicamente en un síndrome de dolor articular y disfunción, causado por degeneración articular, y de forma global afecta a mayor número de pacientes que cualquier otra enfermedad articular.

La artrosis es una de las principales causas de discapacidad del sistema locomotor en las sociedades occidentales y una de las mayores cargas económicas de los sistemas sanitarios. En los Estados Unidos, la artrosis y la artritis reumatoidea, en conjunto, afectan a 46 millones de personas. El costo sanitario generado por esta patología ascendió a 128.000 millones de dólares en el año 2003, rivalizando incluso con los costos sanitarios de la cardiopatía isquémica, lo cual hace hincapié en la acuciante necesidad de nuevos y más eficaces tratamientos para las lesiones articulares. Aunque la artrosis afecta a una gran proporción de la población, no existe, sin embargo, todavía, una terapia médica que permita modificar claramente el curso natural de la enfermedad.

El tratamiento mediante terapia celular con condrocitos es una de las estrategias actuales en pacientes con lesiones condrales y osteocondrales que dejadas a su evolución natural desembocan en cambios artrósicos. En contraste con los condrocitos maduros, que deben extraerse quirúrgicamente de una fuente limitada en la superficie de cartílago articular de una zona de que no sea de carga, otros tipos celulares como las células madre mesenquimales (CMM) pueden extraerse fácilmente de la médula ósea, o de otros tejidos de origen mesenquimal, y mantienen su multipotencialidad incluso después de varios pases lo que permite una considerable expansión en cultivo.

Por su parte, los factores de crecimiento autólogos presentes en el plasma y los que son liberados por las plaquetas (PRGFs) se están empleando en el tratamiento de la artrosis con resultados que superan a los del Ácido Hialurónico.

A la vista de: 1) la incidencia y prevalencia de la enfermedad junto con su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes y el coste sanitario; 2) la falta de tratamientos reparadores eficaces; 3) el potencial de las células CMM de contribuir a la reparación del cartílago en modelos animales y la evidencia preclínica ya existente; 4) la capacidad de conseguir mediante factores de crecimiento autólogos una mejoría clínicosintomática superior a la obtenida con ácido hialurónico; y 5) la disponibilidad del laboratorio de producción farmacéutica de fármacos de terapia avanzada, se ha desarrollado un ensayo en fase II aleatorizado y abierto con el objetivo de determinar el valor combinado de

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

ambos tratamientos (inyección intrarticular de CMM junto con PRGF en pacientes con artrosis de rodilla). Asimismo, se ha tratado de determinar si los resultados de eficacia justifican el desarrollo de un estudio más amplio con el objetivo de demostrar la eficacia de este tratamiento.

El ensayo recibió el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra el 29/10/2012, así como el de los comités de Euskadi y Salamanca. Así mismo, la autorización de la AEMPS el 14/01/2013.

Se contrató la monitorización del ensayo a la empresa Geiserpharma.

Los datos se resumieron utilizando medias y desviaciones estándar (DE), medianas y percentiles 25 (p25) y 75 (p75), así como frecuencias y porcentajes. La prueba de Shapiro-Wilk se utilizó para evaluar el supuesto de normalidad. Para las comparaciones, se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes, la prueba U de Mann-Whitney, la prueba t de Student emparejada y el test de Wilcoxon, según correspondiera. Todos los tests se realizaron a dos colas. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata 14 (Stata Corp. 2015. Software estadístico Stata: versión 14. College Station, TX: Stata Corp LP).

POBLACIÓN DEL ENSAYO

60 Pacientes con artrosis de rodilla en fase no avanzada y refractaria a tratamiento previo con ácido hialurónico.

B. DISPOSICIÓN DE LOS SUJETOS DEL ENSAYO

Los criterios de inclusión fueron:

1. El/la paciente debe, en opinión del investigador, ser capaz de cumplir con todos los requerimientos del ensayo clínico.
2. El paciente deberá tener entre 18 y 80 años de edad.
3. Paciente refractario a tratamiento previo con ácido hialurónico.
4. Diagnóstico de artrosis de rodilla según los criterios de artrosis de la ACR (American College of Rheumatology).
5. Dolor articular igual o mayor a 2,5 puntos en la escala analógica visual (EVA 0 a 10).
6. Clasificación Radiológica: Valor en la escala de Kellgren–Lawrence mayor o igual a 2.
7. Índice de masa corporal entre 20 y 35 kg/m².
8. Posibilidad de seguimiento durante el periodo del estudio
9. Firma del consentimiento informado
10. Pruebas serológicas negativas frente a sífilis, VIH, VHB y VHC

Los criterios de exclusión fueron:

1. Gonartrosis bilateral que requiera tratamiento en ambas rodillas.
2. Diagnóstico de enfermedad poliarticular.
3. Deformación mecánica severa.
4. Artroscopia durante los 6 meses previos.
5. Infiltración intrarticular de ácido hialurónico en los últimos 6 meses.
6. Enfermedad reumática sistémica autoinmune.
7. Diabetes mellitus mal controlada.
8. Discrasias sanguíneas.
9. Tratamientos inmunosupresores o anticoagulantes.
10. Tratamiento con corticoides en los 3 meses previos a la inclusión en el estudio.
11. Tratamiento con AINES en los 15 días previos a la inclusión en el estudio.
12. Pacientes con antecedentes de alergia a penicilinas o estreptomicina
13. Infección aguda o crónica
14. Enfermedad neoplásica activa o previa (últimos 5 años)
15. Mujeres embarazadas o en período de lactancia (se realizará test de embarazo).

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

La situación de los pacientes en el ensayo ha sido la siguiente:

Nº Pac	Diagnóstico	Dosis	Situación actual
01-001	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-002	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-003	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-004	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-005	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-006	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-007	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Pérdida de seguimiento
01-008	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-009	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-010	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-011	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-012	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-013	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-014	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-015	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-016	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Abandono
01-017	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-018	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Abandono
01-019	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-020	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-021	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-022	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-023	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-024	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-025	Artrosis de rodilla	0	Finalizado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

01-026	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-027	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-028	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-029	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-030	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-031	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-032	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-033	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-034	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-035	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
02-001	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Discontinuado
02-002	Artrosis de rodilla	0	Discontinuado
01-036	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-037	Artrosis de rodilla	0	Pérdida de seguimiento
01-038	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-039	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-040	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-041	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-042	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-043	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-044	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-045	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-046	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-047	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-048	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
03-001	Artrosis de rodilla	0	Discontinuado
03-002	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
03-003	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Discontinuado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

03-004	Artrosis de rodilla	0	Abandona
01-049	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-050	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-051	Artrosis de rodilla	0	Finalizado
01-052	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
01-053	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Finalizado
02-003	Artrosis de rodilla	0	Finalizado

C. CARACTERÍSTICAS BASALES

Se han reclutado 60 pacientes de edades comprendidas desde los 33 a los 74 años de los cuales 20 han sido mujeres y 40 hombres.

D. CRITERIOS DE VALORACIÓN

Se han valorado las siguientes variables primarias:

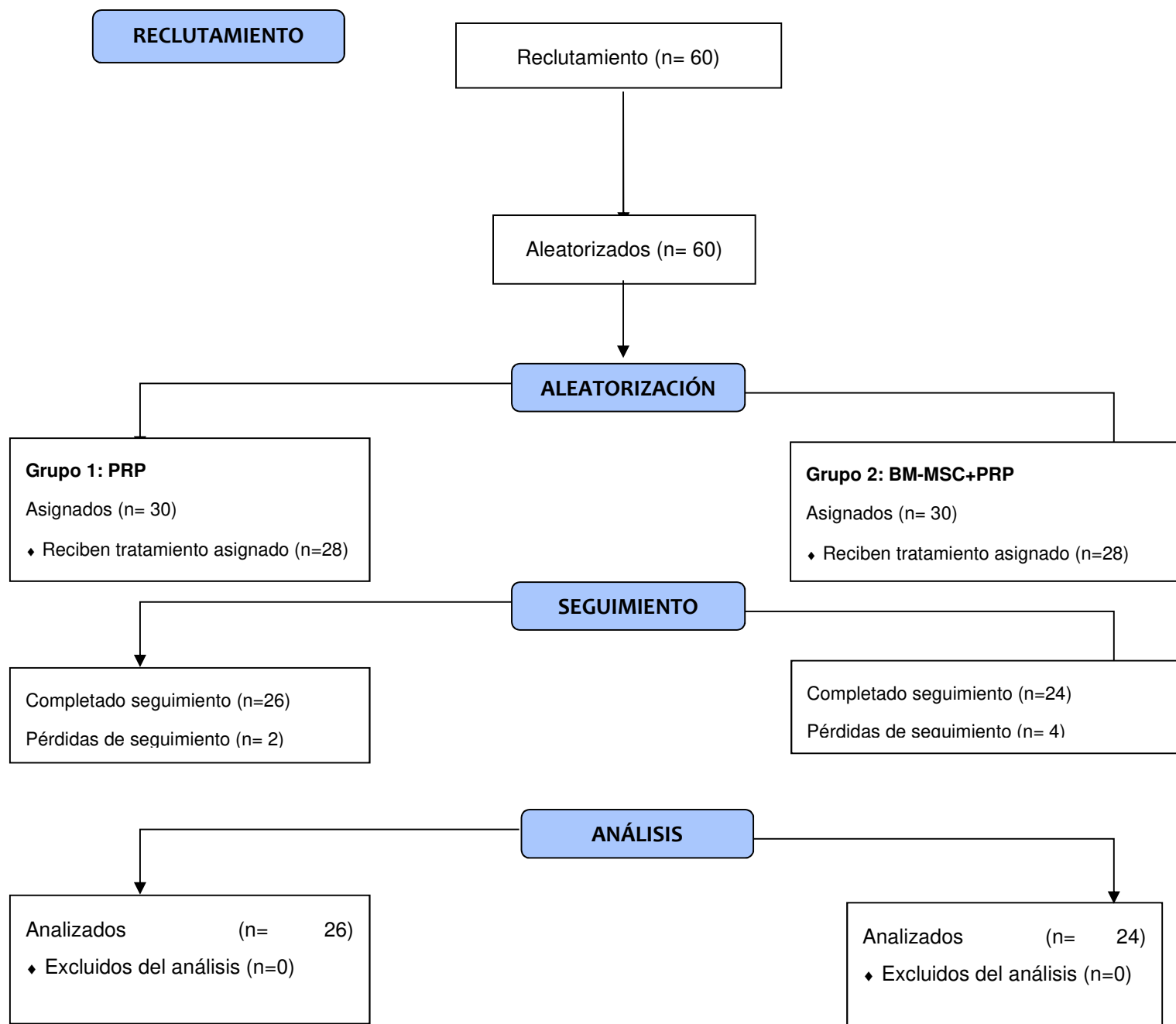
- Escala visual análogica (EVA).
- Subescala de dolor de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)
- Índice funcional de Lequesne
- Escala KOOS (Knee Osteoarthritis Outcome Scores) – Subescalas de dolor y de actividades de la vida diaria.
- Función articular (Escala WOMAC total y subescalas de función y rigidez)
- Calidad de vida (cuestionario SF-36)
- EuroQol
- Movilidad de la rodilla (mediante goniometro).
- Radiología simple
- Radiografía de rodilla con procedimiento protocolizado (proyección PA en semi-flexión guiada con fluoroscopio)
- Resonancia magnética

De cada variable de respuesta se compararon los valores entre los tratamientos en cada visita, así como el cambio con respecto al valor basal. Se realizó también una evaluación de la evolución intragrupo.

Datos demográficos y diagrama de flujo

Sesenta pacientes fueron reclutados, tras cumplir los criterios de inclusión y exclusión, y fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos de tratamiento (Figura 1). Seis pacientes que habían sido asignados aleatoriamente al grupo PRP fueron excluidos del análisis final (2 porque no les gustaba el grupo asignado y denegaron continuar en el ensayo y 4 por falta de seguimiento). En el grupo BM- MSC con PRP un paciente declinó la realización de la biopsia de médula ósea por temor al procedimiento y en un paciente durante el cultivo se objetivó la presencia de una trisomía por lo que se prefirió no administrar el tratamiento. Cuatro pacientes fueron perdidos durante el seguimiento. En total, 26 pacientes completaron el seguimiento y se analizaron al final del ensayo en el grupo PRP y 24 pacientes en el grupo BM- MSC con PRP.

Figura 1.- Diagrama de Flujo



Todos los grupos mostraron características basales similares de edad, índice de masa corporal y grado de artrosis según la escala de Kellgren-Lawrence (Tabla 1).

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	PRP	BM-MSCs + PRP
N	26	24
Edad (Rango)	54,6 (33; 70)	56 (40; 62)
Hombre, n (%)	16 (61,54)	17 (29,17)
IMC (kg/m ²)	25.3 (23,1; 28,7)	27 (25.2; 29,3)
K-L 2, n (%)	8 (30,77)	5 (20,83)
K-L 3, n (%)	5 (19,23)	2 (20)
K-L 4, n (%)	13 (50)	12 (50)

A menos que se especifique, los datos se presentan como medias. K-L, Kellgren y Lawrence escala de artrosis de rodilla.

Resultados clínicos

Las escalas clínicas más importantes evaluadas son el EVA y el WOMAC

Ambos tratamientos mostraron una mejora aparente en el dolor en comparación con los valores basales. Esta mejora en el nivel de dolor fue más evidente para el grupo BM-MSc más PRP. La mediana (p25; p75) del porcentaje de reducción del EVA desde el inicio hasta los 12 meses fue del 39% (-67%; 0%) para el grupo BM-MSc más PRP, mientras que fue del 13% (-29%; 40%) para el grupo PRP ($p = 0.082$). A pesar de ello, la evaluación del dolor por la escala EVA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre PRP y BM-MSc más PRP en ninguno de los tiempos de evaluación, al inicio del estudio, 3 meses, 6 meses y 12 meses después de la intervención (Fig. 2, Tabla 2)

Figura 2. Evolución del EVA a lo largo del seguimiento

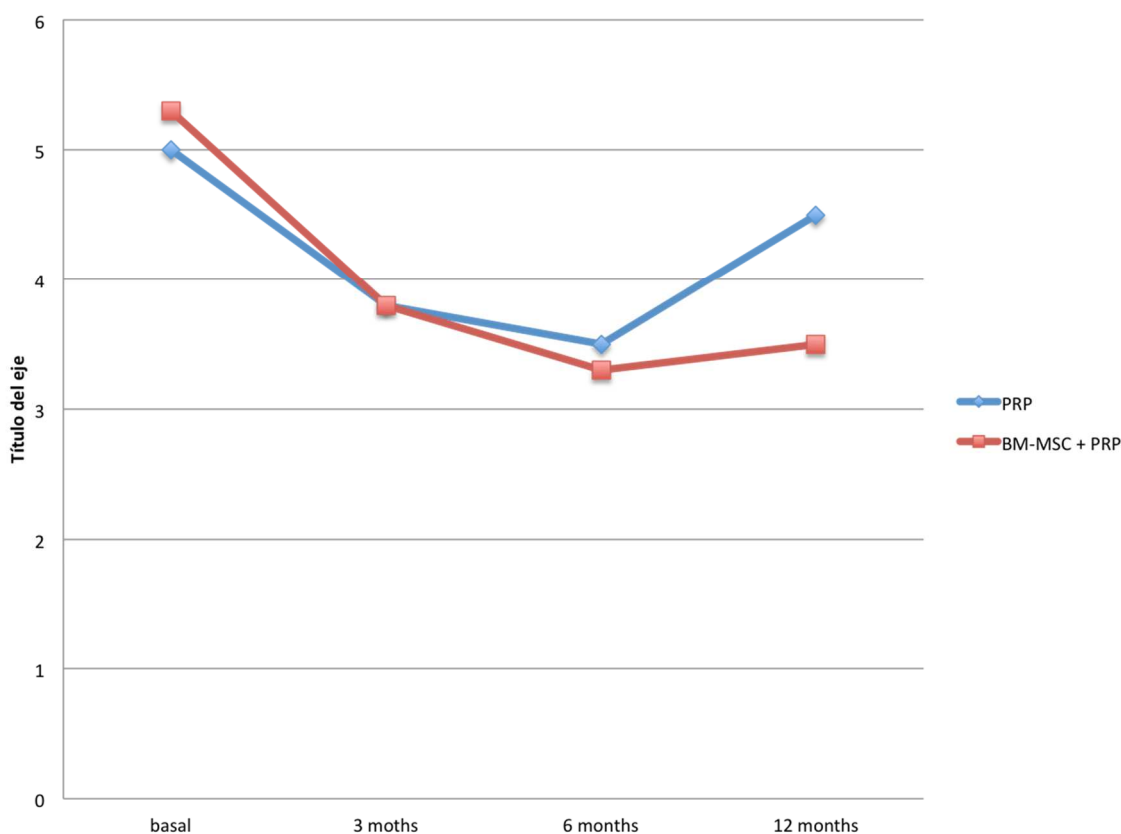


Tabla 2. EVA antes de la administración de tratamientos y 3, 6 y 12 meses después.

Time	PRP	BM-MSCs + PRP
Baseline	5 (1.8)	5.3 (1.9)
3 months	3.8 (1.6)*	3.8 (2)#
6 months	3.5 (2)**	3.3 (2.2)##
12 months	4.5 (2.2)***	3.5 (2.5)###

Los datos se presentan como media (DE). Comparaciones intragrupalas entre valores de seguimiento y valores de referencia: *, $p < 0.006$; **, $p = 0.003$, ***, $p = 0.389$; #, $p = 0.004$; ##, $p = 0.003$; ###, $p = 0.011$.

Se objetivó una mejora clínica en ambos grupos en la escala WOMAC durante todo el seguimiento. (Tabla 3). En el grupo PRP el WOMAC pasó de una media (DE) de 31.9 (16.2) a 22.3 (15.8) ($p = 0.002$). En el grupo BM-MSC más PRP, la media (DE) pasó de 33.4 (18.7) a 23.0 (16.6) al final del seguimiento ($p = 0.053$). La reducción fue mayor en los casos que recibieron BM-MSC más PRP, siendo la mediana (p25; p75) de las reducciones de la escala WOMAC desde el inicio hasta los 12 meses fue del 37% (-80%; 8%) y del 23% (-63%; 6.5%) en el grupo PRP. A pesar de estas diferencias descritas, esta mejora fue mayor con el tratamiento BM-MSC más PRP, las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.691$).

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Tabla 3. Escala WOMAC antes de la administración de tratamientos y a los 3, 6 y 12 meses de recibir el mismo.

WOMAC	Tiempo	PRP	BM-MSCs + PRP
Dolor	Basal	6.6 (2.9)	6.6 (4.4)
	3 meses	4.3 (3.3)*	4.6 (3.3)#
	6 meses	4.4 (3)**	4.3 (3.6)##
	12 meses	4.5 (3.2)***	4.1 (3.6)###
	Mejoría (%)	27.3	45.5
Rigidez	Basal	3 (1.6)	3.3 (2.1)
	3 meses	1.9 (1.4)*	2.3 (2.2)#
	6 meses	2.2 (1.6)**	2 (1.9)##
	12 meses	2.1 (1.6)***	2.1 (1.9)###
	Mejoría (%)	33.3	50
Función	Basal	22.3 (12.8)	23.5 (13.2)
	3 meses	15.5 (12.6)*	17.6 (12.6)#
	6 meses	16.3 (11.1)**	14.9 (11.8)##
	12 meses	15.5 (11.9)***	16.7 (11.6)###
	Mejoría (%)	24.4	28.6
Total	Basal	31.9 (16.2)	33.4 (18.7)
	3 meses	21.7 (17.1) *	24.4 (17.4)#
	6 meses	23 (15)**	21.3 (16.6)##
	12 meses	22.3 (15.8)***	23.0 (16.6)###
	Mejoría (%)	23.4	37.3

Al inicio del estudio, 3 meses, 6 meses y 12 meses, los datos se presentan como media (DE). Comparaciones intragrupalas entre los valores de seguimiento y los valores basales para la subescala de dolor de la

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

puntuación WOMAC: *, $p < 0.001$; **, $p = 0.004$, ***, $p = 0.002$; #, $p = 0.012$; ##, $p = 0.079$; ###, $p = 0.076$. Comparaciones intragrupo entre los valores de seguimiento y los valores de referencia para la subescala de rigidez de la puntuación WOMAC: *, $p = 0.003$; **, $p = 0.056$, ***, $p = 0.044$; #, $p = 0.005$; ##, $p = 0.031$; ###, $p = 0.084$. Comparaciones intragrupalas entre los valores de seguimiento y los valores de referencia para la subescala de función física de la puntuación WOMAC: *, $p = 0.009$; **, $p = 0.017$, ***, $p = 0.005$; #, $p = 0.018$; ##, $p = 0.028$; ###, $p = 0.055$. Comparaciones intragrupo entre los valores de seguimiento y los valores de referencia para la puntuación general de WOMAC: *, $p < 0.003$; **, $p = 0.009$, ***, $p = 0.002$; #, $p = 0.010$; ##, $p = 0.032$; ###, $p = 0.053$. Mejoría (%) es la mediana de mejora en porcentaje entre el valor basal y 12 meses

En la escala de lequesne, no hubo diferencias destacables, sus resultados son resumidos en la tabla 4.

Tabla 4. Lequesne

	tto	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max	Valor p
Basal	1	26.0	9.7	1.1	9.0	9.0	11.0	8.0	12.0	0.6353
	2	22.0	9.4	2.2	10.0	8.0	11.0	6.0	14.0	
	Total	48.0	9.5	1.7	9.5	8.5	11.0	6.0	14.0	
1	1	26.0	9.1	1.7	9.0	8.0	10.0	6.0	13.0	0.1498
	2	22.0	10.0	2.7	9.5	8.0	12.0	6.0	16.0	
	Total	48.0	9.5	2.2	9.0	8.0	11.0	6.0	16.0	
3	1	25.0	9.2	1.8	10.0	8.0	10.0	4.0	13.0	0.8849
	2	19.0	9.1	2.5	9.0	8.0	11.0	4.0	15.0	
	Total	44.0	9.2	2.1	9.0	8.0	10.0	4.0	15.0	
6	1	24.0	9.1	1.6	9.0	9.0	10.0	5.0	11.0	0.4795
	2	22.0	8.8	3.0	9.0	8.0	10.0	0.0	16.0	
	Total	46.0	8.9	2.3	9.0	8.0	10.0	0.0	16.0	
12	1	24.0	9.3	2.0	9.5	8.0	11.0	5.0	13.0	0.7408
	2	19.0	9.1	2.7	8.0	8.0	11.0	4.0	17.0	
	Total	43.0	9.2	2.3	9.0	8.0	11.0	4.0	17.0	

En la escala de Euroqul-5D, no hubo diferencias destacables, sus resultados son resumidos en la tabla 6.

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Table 5. Euroqol 5D

	tto	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max	Valor p
Basal	1	26.00	0.73	0.22	0.80	0.65	0.89	0.11	1.00	0.4066
	2	24.00	0.71	0.21	0.78	0.65	0.82	0.05	1.00	
	Total	50.00	0.72	0.21	0.78	0.65	0.87	0.05	1.00	
1	1	26.00	0.77	0.14	0.78	0.71	0.89	0.51	1.00	0.4057
	2	23.00	0.73	0.22	0.71	0.65	0.89	0.19	1.00	
	Total	49.00	0.75	0.18	0.75	0.71	0.89	0.19	1.00	
3	1	23.00	0.80	0.15	0.78	0.71	0.91	0.51	1.00	0.9908
	2	22.00	0.79	0.19	0.78	0.71	1.00	0.25	1.00	
	Total	45.00	0.79	0.17	0.78	0.71	0.91	0.25	1.00	
6	1	24.00	0.78	0.28	0.89	0.68	0.94	-0.35	1.00	0.6318
	2	22.00	0.80	0.13	0.78	0.71	0.89	0.51	1.00	
	Total	46.00	0.79	0.22	0.82	0.71	0.89	-0.35	1.00	
12	1	24.00	0.75	0.25	0.80	0.68	0.90	0.05	1.00	0.7473
	2	22.00	0.77	0.24	0.82	0.71	1.00	0.11	1.00	
	Total	46.00	0.76	0.25	0.82	0.71	0.91	0.05	1.00	

Rango de movilidad

No hubo diferencias clínicamente significativas entre ambos grupos. Basalmente no presentaban, de manera global grandes déficits de flexo extensión, y esa misma situación se mantuvo al final del seguimiento (Tablas 6 y 7).

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

Tabla 6. Evolución de la flexión de la rodilla en grados

	tto	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max	Valor p
Basal	1	25.0	120.0	10.1	120.0	115.0	130.0	100.0	130.0	0.7085
	2	24.0	118.3	11.9	120.0	110.0	130.0	90.0	130.0	
	Total	49.0	119.2	11.0	120.0	110.0	130.0	90.0	130.0	
1	1	26.0	122.1	8.5	120.0	120.0	130.0	100.0	130.0	0.9024
	2	24.0	120.5	11.7	125.0	112.0	130.0	90.0	130.0	
	Total	50.0	121.3	10.1	120.0	120.0	130.0	90.0	130.0	
3	1	24.0	120.7	8.1	120.0	116.5	130.0	100.0	130.0	0.7753
	2	24.0	120.3	10.3	121.0	114.0	130.0	100.0	130.0	
	Total	48.0	120.5	9.1	120.0	116.5	130.0	100.0	130.0	
6	1	25.0	119.0	9.1	120.0	110.0	127.0	100.0	130.0	0.1957
	2	23.0	121.2	11.3	125.0	120.0	130.0	90.0	130.0	
	Total	48.0	120.1	10.2	120.0	115.0	130.0	90.0	130.0	
12	1	25.0	122.0	9.9	125.0	116.0	130.0	100.0	135.0	0.3062
	2	23.0	119.3	10.1	122.0	115.0	125.0	95.0	130.0	
	Total	48.0	120.7	10.0	122.0	115.5	130.0	95.0	135.0	

Tabla 7. Evolución de la extensión de la rodilla en grados.

	tto	N	mean	sd	p50	p25	p75	min	max	Valor p
Basal	1	26.0	0.4	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0	0.1658
	2	24.0	1.5	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	
	Total	50.0	0.9	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	
1	1	25.0	1.0	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	0.3205
	2	24.0	1.5	2.3	0.0	0.0	5.0	0.0	5.0	
	Total	49.0	1.2	2.4	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	
3	1	24.0	0.7	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0	0.6600
	2	24.0	1.2	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	
	Total	48.0	1.0	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	
6	1	25.0	1.0	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	10.0	0.2550
	2	23.0	2.0	3.7	0.0	0.0	5.0	0.0	15.0	
	Total	48.0	1.5	3.1	0.0	0.0	0.0	0.0	15.0	
12	1	25.0	1.3	1.9	0.0	0.0	3.0	0.0	5.0	0.7521
	2	23.0	1.8	2.8	0.0	0.0	5.0	0.0	10.0	
	Total	48.0	1.5	2.4	0.0	0.0	3.0	0.0	10.0	

Hallazgos radiológicos y de resonancia magnética

El análisis de la interlínea en radiografía no mostró ningún cambio clínico (Tabla 8). Dado que el cincuenta por ciento de los pacientes tienen un valor basal del espacio articular de la rodilla de 0 mm (sin espacio articular), detectar un efecto clínico mediante imágenes de rayos X estuvo por esa razón limitado ciertas limitaciones.

Tabla 8. Medición radiográfica de la evolución de la interlineal articular de la rodilla y 12 meses después de la administración de los tratamientos.

Time	PRGF	BM-MSCs + PRGF
Baseline	2.06 (2.17)	2.04 (1.93)
12 months	1.77 (1.97)	1.41 (1.96)

Para cada grupo de tratamiento, la variación de la interlínea articular se midió en mm y se calculó restando, para cada paciente del grupo, el valor a los 12 meses del valor inicial. Los datos se presentan como la mediana (IQR) de cada grupo.

De acuerdo con los resultados de rayos X, el análisis de la resonancia magnética siguiendo el protocolo WORMS no mostró un cambio significativo durante el seguimiento (Tabla 9).

Tabla 9. Puntuación de WORMS antes de la administración de tratamientos y 12 meses después

Time	PRGF	BM-MSCs+PRGF
Baseline	73.8 (30.9)	74.4 (28)
12 months	77.4 (31.5)	79.8 (29.1)

Los puntajes globales de WORMS al inicio y 12 meses después se presentan como los

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

medios (SD) de cada grupo. También se presenta la evolución dentro de cada grupo de tratamiento a los 12 meses, y se calculó restando para cada paciente los valores a los 12 meses de los valores iniciales correspondientes. Los datos son los medios (SD) de cada grupo.

E. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.

Definiciones:

AA: cualquier incidencia no deseable para la salud de un sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, independientemente de su relación causal con la medicación del estudio.

Cualquier signo desfavorable (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un medicamento en investigación.

RA: cualquier reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, con independencia de la dosis administrada.

Cualquier AA que se recoja como improbable, posible, probable o relacionado con medicamento.

AAG: cualquier AA o RA que:

- Provoque la muerte del paciente
- Amenace la vida del paciente (riesgo de muerte según el investigador)
- Requiera hospitalización o prolongue la misma
- Acudir a urgencias y estar <24h no se considera AAG.
- Provoque invalidez o incapacidad permanente o importante
- De lugar a una anomalía o malformación congénita

Resumen del ensayo:

Diseño del estudio: Estudio abierto randomizado fase II, multicéntrico, nacional, con dos ramas de tratamiento y 30 pacientes en cada grupo con objeto de comparar la eficacia de PRGF frente a PRGF+CMM.

Régimen de dosis:

GRUPO I: 3 Infiltraciones (una cada semana) de PRGF (8 ml) intrarticular a nivel de la rodilla.

GRUPO II: 1 infiltración de CMMs (aproximadamente 100 millones) junto a una infiltración de 8 ml de PRGF la primera semana, seguida de otras dos infiltraciones de PRGF, una semana y dos semanas después de la infusión de células.

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

ACONTECIMIENTO ADVERSO GRAVE.

Nº Pac	Diagnóstico	Dosis	AAG	RAM-G	Situación actual del paciente
01-006	Artrosis de rodilla	0	Cuadro séptico	0	Finalizado
01-014	Artrosis de rodilla	0	Quistectomía ovárica y ablación endometrial	0	Finalizado
01-021	Artrosis de rodilla	100 x 106	Cuadro desorientación	0	Finalizado

ACONTECIMIENTO ADVERSO NO GRAVE.

Nº Pac	Diagnóstico	Dosis	Acontecimientos Adversos	AAG	RAM-G	Situación actual
01-001	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Faringitis	0	0	Finalizado
01-002	Artrosis de rodilla	0	HTA	0	0	Finalizado
01-003	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-004	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-005	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-006	Artrosis de rodilla	0	Proceso catarral, Cuadro séptico	Cuadro séptico	0	Finalizado
01-007	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Pérdida de seguimiento
01-008	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-009	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-010	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Dolor en hombro	0	0	Finalizado
01-011	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-012	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-013	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-014	Artrosis de rodilla	0	Quistectomía ovárica y ablación endometrial, Cefalea en racimo, Blefaroplastia, Extirpación	Quistectomía ovárica y ablación endometrial	0	Finalizado

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

			de quiste benigno en cuello			
01-015	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-016	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Abandono
01-017	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-018	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Abandono
01-019	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-020	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-021	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Cuadro desorientación, Pérdida de memoria a corto plazo	Cuadro desorientación, Pérdida de memoria a corto plazo	0	Finalizado
01-022	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-023	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-024	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-025	Artrosis de rodilla	0	Dolor en rodilla izquierda	0	0	Finalizado
01-026	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-027	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-028	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-029	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-030	Artrosis de rodilla	0	Trombosis venosa superficial de varices	0	0	Finalizado
01-031	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-032	Artrosis de rodilla	0	Hemorroides	0	0	Finalizado
01-033	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-034	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-035	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
02-001	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Discontinuado
02-002	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Discontinuado
01-036	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-037	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Pérdida de seguimiento

UNIDAD CENTRAL DE ENSAYOS CLÍNICOS

01-038	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-039	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Rotura de ligamento extensor de 4º dedo de la mano derecha	0	0	Finalizado
01-040	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-041	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-042	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-043	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-044	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-045	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-046	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-047	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-048	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Gripe	0	0	Finalizado
03-001	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Discontinuado
03-002	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Monoartritis de rodilla izquierda	0	0	Finalizado
03-003	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	Inflamación articular, Dolor en el punto de extracción de médula ósea	0	0	Discontinuado
03-004	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Abandona
01-049	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-050	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-051	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado
01-052	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
01-053	Artrosis de rodilla	100 x 10 ⁶	0	0	0	Finalizado
02-003	Artrosis de rodilla	0	0	0	0	Finalizado

Se han administrado en total 2.290 x 10⁶ células a 30 pacientes, sin observarse acontecimientos adversos graves relacionados con la medicación en estudio.

F. INFORMACIÓN ADICIONAL

Modificaciones globales sustanciales.

Nº enmienda y Fecha	Tipo de enmienda	Versión de HIP	Versión generada de protocolo	Notificación AEMPS/CEIC	Aprobación CEIC/AEMPS
Nº1 (06/06/2013)	Relevante	N/A	V5 04/06/2013	Si/Si	15/07/2013/SP *
Nº2 (05/09/2013)	Relevante		V6 04/09/2013	Si/Si	15/10/2013/SP *
Nº3 (06/11/2013)	Relevante	N/A	N/A	Si/No	Desistimiento
Nº4 (20/12/2013)	Relevante	V5 20/12/2013	V7 20/12/2013	Si/Si	28/02/2014/SP
Nº5 (01/05/2014)	Relevante	N/A	N/A	No/Si	15/05/2014/NA
Nº6 (01/07/2014)	Relevante	N/A	N/A	Si/No	NA/15/07/2014
Nº7 (03/07/2015)	Relevante	V6 01/07/2015	V8 01/07/2015	Si/Si	04/08/2015/SP

*SP: Silencio positivo (45 días después de la fecha de presentación de la enmienda)

*NA: No Aplica

Interrupciones globales y reanudaciones.

No procede.

Limitaciones, valorando las fuentes de sesgos potenciales e imprecisiones y advertencias.

No se producen desviaciones graves que limiten la interpretación de los resultados.

Declaración del solicitante con respecto a la exactitud de la información presentada.

Los abajo firmantes suscriben que el presente estudio se realizó de acuerdo con el protocolo aprobado y cumpliendo las normas de Buena Práctica Clínica.

El presente resumen del informe contiene toda la información relevante del estudio y refleja de forma completa y precisa los datos generados durante el mismo.

Investigador principal.

Dr. José Lamo de Espinosa

28/01/2020

Firma

Representante del promotor.

Dr. Enrique Aubá Guedea

28/01/2020

Firma
