

RESUMEN DE RESULTADOS

FECHA 09/05/2019

COX1985

Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud

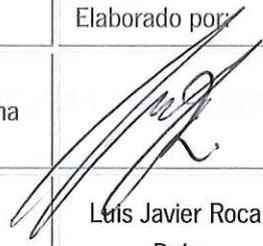
La información de este documento es confidencial y es propiedad de la Fundación Progreso y Salud. Por tanto, la información no debe ser divulgada, publicada, revelada o transferida de cualquier otro modo a una tercera parte, en ninguna forma, sin consentimiento por escrito de la Fundación Progreso y Salud. Sin embargo, este documento puede ser revelado a los investigadores participantes, Autoridades Sanitarias competentes y correspondientes Comités Éticos bajo la condición de que respeten su naturaleza confidencial.



ÍNDICE

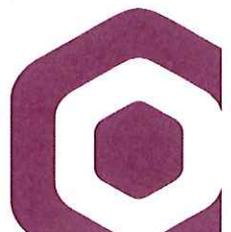
- APROBACIÓN DEL DOCUMENTO.....2
- ABREVIATURAS.....2
- INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO.....3
- SUJETOS DEL ESTUDIO.....5
- TRATAMIENTO EN INVESTIGACIÓN UTILIZADO EN EL ESTUDIO.....6
- REACCIONES ADVERSAS.....6
- RESULTADOS.....7
- INFORMACIÓN ADICIONAL.....8

APROBACIÓN DEL DOCUMENTO

	Elaborado por:	Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Firma/Fecha				
Nombre	Luis Javier Roca Ruíz	M ^a Mar Villanova	Marta Reboredo Ares	Ana Madera Molano
Cargo	Investigador principal	Investigadora colaboradora	Directora del área de gestión de proyectos	Directora gerente

ABREVIATURAS

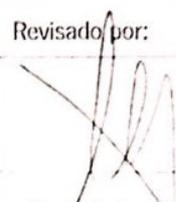
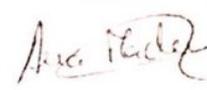
- EECC: Ensayo Clínico
- EEOO: Estudio observacional
- ICPS: Investigación Clínica con Productos Sanitarios
- AA: Acontecimientos Adversos
- AAG: Acontecimientos Adversos Graves
- RA: Reacciones Adversas
- RAG: Reacciones Adversas Graves
- RAGI: Reacciones Adversas Graves e Inesperadas
- PRP: Plasma Rico en Plaquetas
- OA: Osteoartritis



ÍNDICE

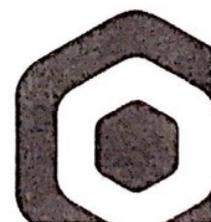
• APROBACIÓN DEL DOCUMENTO.....	2
• ABREVIATURAS.....	2
• INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO.....	3
• SUJETOS DEL ESTUDIO.....	5
• TRATAMIENTO EN INVESTIGACIÓN UTILIZADO EN EL ESTUDIO.....	6
• REACCIONES ADVERSAS.....	6
• RESULTADOS.....	7
• INFORMACIÓN ADICIONAL.....	8

APROBACIÓN DEL DOCUMENTO

	Elaborado por:	Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Firma/Fecha				
Nombre	Luis Javier Roca Ruíz	Mª Mar Villanova	Marta Reboredo Ares	Ana Madera Molano
Cargo	Investigador principal	Investigadora colaboradora	Directora del área de gestión de proyectos	Directora gerente

ABREVIATURAS

- EECC: Ensayo Clínico
- EEOO: Estudio observacional
- ICPS: Investigación Clínica con Productos Sanitarios
- AA: Acontecimientos Adversos
- AAG: Acontecimientos Adversos Graves
- RA: Reacciones Adversas
- RAG: Reacciones Adversas Graves
- RAGI: Reacciones Adversas Graves e Inesperadas
- PRP: Plasma Rico en Plaquetas
- OA: Osteoartritis



1. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO CLÍNICO

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	
Título del estudio:	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, fase III, para evaluar el uso de plasma rico en plaquetas frente a ácido hialurónico en coxartrosis.
Código del protocolo:	COX1985
EudraCT (si aplica):	2014-004120-21
Tipo de estudio:	Ensayo clínico
Medicamento/producto sanitario en investigación:	Plasma Rico en Plaquetas (PRP)

Promotor: Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud.

Financiador: Fundación SECOT

Fármaco Experimental/Control: Plasma Rico en Plaquetas (PRP)/Ácido Hialurónico.

Objetivo principal: Evaluar la eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas (PRP) en pacientes con coxartrosis no respondedores a tratamiento con aines frente al tratamiento con ácido hialurónico (Hialano G-F 20).

Diseño del estudio: Ensayo clínico con PRP en el que se incluirán todos los pacientes diagnosticados de osteoartritis de cadera que hayan fracasado al tratamiento prolongado con AINES atendidos en la unidad de gestión clínica de cirugía ortopédica y traumatología de los hospitales participantes, que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y manifiesten su conformidad a participar voluntariamente firmando el consentimiento informado. Todos los procedimientos del ensayo se realizarán dentro del centro correspondiente.

Se trata de un ensayo controlado con ácido hialurónico en el que se pretenden obtener los resultados de eficacia del tratamiento según las variables de eficacia.

Todos los pacientes tendrán las siguientes visitas:

- **Visita de selección.-** En la que se seleccionará a los pacientes candidatos con diagnóstico de coxartrosis de cadera mediante la anamnesis y exploración física del paciente, se le hará entrega de la hoja de información al paciente y del CI, una vez firmado y si cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión serán incluidos en el ensayo.
- **Visita de tratamiento.-** Antes de iniciar el tratamiento, el paciente será evaluado en pruebas funcionales según las escalas WOMAC y Hip Harris Score, se evaluará el dolor mediante la escala EVA. Se evaluarán todas las pruebas necesarias para evaluar los criterios de inclusión y exclusión. Se realizará una exploración física basal incluyendo examen radiológico. En esta visita al paciente se le extraerán los 75 mL de sangre,



independientemente del grupo de tratamiento al que sean asignados. Se les asignará grupo de tratamiento aleatoriamente y en esta visita se le administrará al paciente el tratamiento que le sea asignado.

- **Visitas de seguimiento 1 a 3.-** En estas visitas se realizará el seguimiento de las pruebas funcionales (escalas WOMAN, Harris Hip Score) y el dolor del paciente (EVA) La primera visita se realizará una semana después de la administración del tratamiento y las posteriores son a las 4, 24 semanas. Estas visitas se evaluarán también la aparición de acontecimientos adversos así como las modificaciones en la medicación concomitante.
- **Visita final.-** Cuarenta y ocho semanas después de la administración del tratamiento la respuesta final al tratamiento.

CEIm: CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío de Sevilla.

Duración del tratamiento: Aplicación única.

Duración del ensayo: 29 meses.

Nº de pacientes previstos: 74

DATOS DEL PROMOTOR	
FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PROGRESO Y SALUD	
Dirección:	Parque Científico y Tecnológico Cartuja, Calle Américo Vespucio, 15, 41092 Sevilla
Teléfono:	+34 955 04 04 50
Fax:	+34 955 04 04 57

FECHAS RELEVANTES	
Fecha de dictamen favorable:	15.10.2015
Fecha de autorización de la AEMPS:	15.01.2016
Fecha notificación primer sujeto incluido:	15.01.2016
Fecha finalización del estudio:	31.05.2018



2. SUJETOS DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes > 30 años.	Tratamiento con infiltraciones los 3 meses anteriores al estudio.
Pacientes que expresen voluntariamente su intención de participar mediante el consentimiento informado	Tratamiento previo con aines 24h previas a la extracción
Pacientes diagnosticados de coxartrosis que a pesar de estar en tratamiento con aines durante al menos 6 meses, manifiesten dolor persistente de más de 30 días.	Tratamiento quirúrgico previo sobre la cadera afecta
Las mujeres en edad fértil deberán de tener una prueba de embarazo negativa	Diabéticos, enfermedad cardíaca grave e, dependiendo de las circunstancias clínicas en el momento de extracción. Enfermedad renal o hepática grave, en el momento de la extracción
Las mujeres en edad fértil deberán de tener una prueba de embarazo negativa durante la selección y deben comprometerse a utilizar un método anticonceptivo apropiado (o dos métodos anticonceptivos, de los cuáles uno sea de barrera) durante su participación en el ensayo.	Personas con antecedentes de: <ul style="list-style-type: none"> • VHB, excepto personas que resulten negativas al antígeno de superficie (AgHBs) cuya inmunidad haya sido demostrada. • Marcadores positivos para VHC • Marcadores positivos para VIH • Marcadores positivos para HTLV I/II
	Alergia a ácido hialurónico
	Historia de artropatía por cristales, artritis inflamatoria o artropatía neuropática Protusiones acetabulares. Antecedente de artritis infecciosa Deformidad excesiva (displasia acetabular, Perthes)
	Infección bacteriana activa en el momento de la inclusión
	Alteraciones hemáticas o de coagulación y enfermedades autoinmunes: <ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas al inicio del estudio menor o igual a 150.000 plaquetas/ml). • Hemoglobina al inicio del estudio menor o igual a 125g/L en mujeres y 135 g/L en hombres<mg/dl.



SUJETOS	NÚMERO	COMENTARIOS
Seleccionados:	75	
Fallos de selección:	1	Paciente diabética
Incluidos (Firma del CI):	74	
Retiradas:	4	
Pérdidas de seguimiento:	0	
Finalizan seguimiento:	70	

3. FARMACOVIGILANCIA Y VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD

TIPO	NÚMERO DE EVENTOS	COMENTARIOS
AA registrados:	0	
AAG registrados:	7	Correspondientes a los siguientes códigos de sujeto: HUVM-14; HUVM-50; HUBM-35; HUVM-12; HUVM-05; HUVM-15; HUVM-20.
RA registrados:	0	
RAG registrados:	0	
RAGI registrados:	0	
Notificaciones a las autoridades sanitarias:	0	

INFORMACIÓN SOBRE EVENTOS ADVERSOS			
TIPO	DESCRIPCIÓN	CRITERIOS DE GRAVEDAD ²	RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO ³
AAG	ARTROPLASTIA DE CADERA	GRAVE	NO
AAG	ARTROPLASTIA DE CADERA	GRAVE	NO
AAG	ARTROPLASTIA DE CADERA	GRAVE	NO
AAG	INGRESO POR CRISIS ANSIOSODEPRESIVA	GRAVE	NO
AAG	ARTROPLASTIA DE CADERA	GRAVE	NO
AAG	ARTROPLASTIA DE CADERA	GRAVE	NO
AAG	ARTROPLASTIA DE CADERA	GRAVE	NO
AAG	HERNIORRAFIA INGUINAL	GRAVE	NO



4. RESULTADOS

FASE DE ANÁLISIS DE RESULTADOS	
FECHA PREVISTA FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO	31/05/2018
FECHA DE ANÁLISIS INTERMEDIOS DE DATOS	N/A
ESTADO DEL ANÁLISIS	ANÁLISIS DEFINITIVO

VARIABLES DE ESTUDIO Y RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el estudio se incluyeron un total de 74 pacientes, distribuyéndose en dos grupos: grupo experimental (PRP, 38 pacientes) y grupo control (AH, 36 pacientes).

En la Tabla 1 se describen las características basales de ambos grupos.

Tabla 1: Análisis descriptivo de la población de estudio.

	Grupo Experimental PRP (n=38)	Grupo Control (n=36)	Total	P value
EDAD (media, DT)	61.2± 9.72	61.1 ±12.3	61.2±9.72	.677
SEXO (n, %)				
Hombre	14 (36.8%)	19 (52.7%)	33 (44.6%)	.252
Mujer	24 (63.2%)	17 (47.2%)	41 (55.4%)	
IMC (media, DT)	28.6±4.2	28.4 ±4.5	28.5±4.3	.914
Cadera afectada (n, %)				
Derecha	19 (50%)	20 (55.5%)	39 (52.7%)	.806
Izquierda	19(50%)	16 (44.4%)	35 (47.3%)	
Causa de artrosis (n, %)				
Idiopática	38 (100%)	34(94.4%)	72 (97.3%)	.233
Postrumática	0 (0%)	2 (5.6%)	2 (2.7%)	
Escala Kellgren Lawrence (n, %)				
Grado I	14 (36.8%)	13(36.1%)	27 (36.5%)	.815
Grado II	18(47.4%)	19 (52.8%)	37 (50%)	
Grado III	6 (15.8%)	4 (11.1%)	10 (13.5%)	
Grado IV	-	-	-	

De los pacientes incluidos, 9 (12.1%) se encontraban en lista de espera quirúrgica, de los cuales 3 (33.3%), todos pertenecientes al grupo experimental, finalmente decidieron no intervenir por mejoría franca.



Para evaluar la eficacia, se utilizaron escalas validadas internacionalmente tanto de dolor como de funcionalidad. Así mismo, en lugar de controlar la analgesia se dejó abierta al paciente para evaluar su consumo utilizando las dosis diarias definidas.

En el estudio, ambos grupos de tratamiento presentaron mejoría tanto en escalas como en el consumo de analgesia.

Las diferencias en las escalas al final del periodo (12 meses post-infiltración única), fueron significativamente mejores respecto a las basales en ambos grupos: WOMAC, HHS, EVA

Visita 12 meses vs. Visita basal λ : 0.856 [VAS] $p < 0.01$; 0.426 [HHS] $p < 0.01$; 0.951 [WOMAC] $p < 0.01$.

Al comparar el grupo experimental frente al grupo control, únicamente se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la escala HHS a los 12 meses post-tratamiento (grupo PRP 70.9 [3.7-58] grupo AH 60.2 [43-74.2] $p < 0.05$).

No se registró ningún efecto adverso. (Ver figura 1, 2, 3).

Respecto al consumo de analgesia, medido como la dosis diaria definida, presentó un descenso de la prescripción global de analgésicos en un 73.3% (visita inicial respecto visita final; grupo control del 62.9% en el grupo experimental del 84.2%, $p > 0.05$). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Siguiendo las recomendaciones de la OARSI⁹ analizamos a los pacientes estableciendo si fueron “respondedores” o “no respondedores” en cada visita. En todas las visitas se observaron mayor porcentaje de pacientes respondedores en el grupo experimental y se encontró el nivel máximo de respondedores en ambos grupos al mes post-tratamiento sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

Respondedores PRP vs. AH ($p > 0.05$):

Visita semana 1^o, 76.3% vs. 61.6%.

Visita 1 mes: 81,6% vs. 69.4%.

Visita 6 meses: 73.7% vs. 58.3%.

Visita 12 meses: 64.7% vs. 44.1%.

En el análisis multivariante realizado mediante regresión logística binomial, encontramos que la escala Kellgren-Lawrence de grados I-II se relaciona de forma independiente con la respuesta clínica en la visita a 1 mes de la administración (11.51 OR, IC 95% 2.34-50.65, $p < 0.03$).



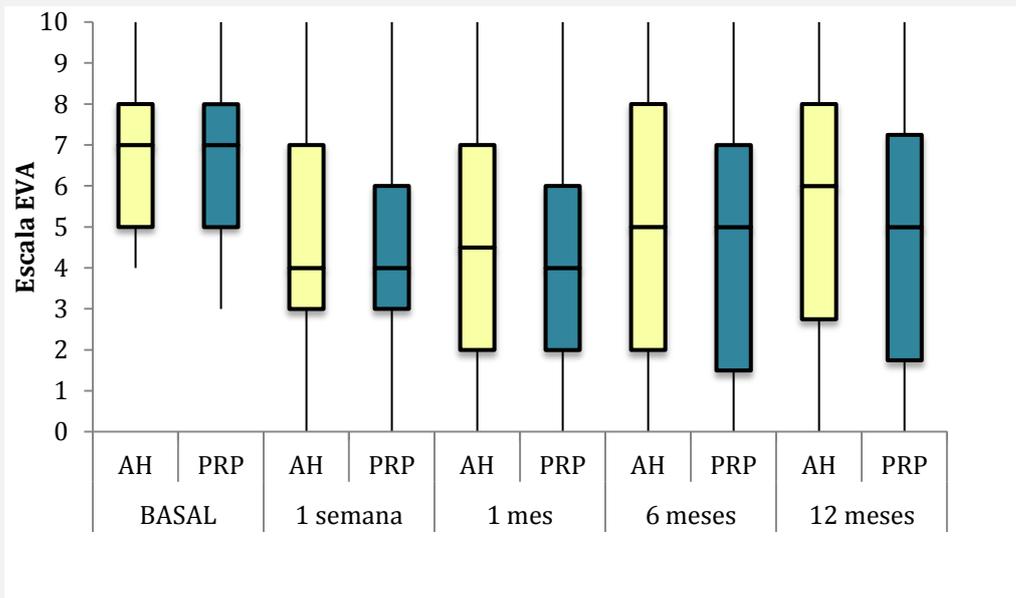


Figura 1. EVA (Escala Visual Analógica 0-10 puntos) para cada grupo de tratamiento durante seguimiento. Diagrama de cajas y bigotes. La línea horizontal representa la mediana, los límites de la caja representan los cuartiles y las barras de error representan el 95% IC.

AH: ácido hialurónico, PRP: plasma rico en plaquetas.

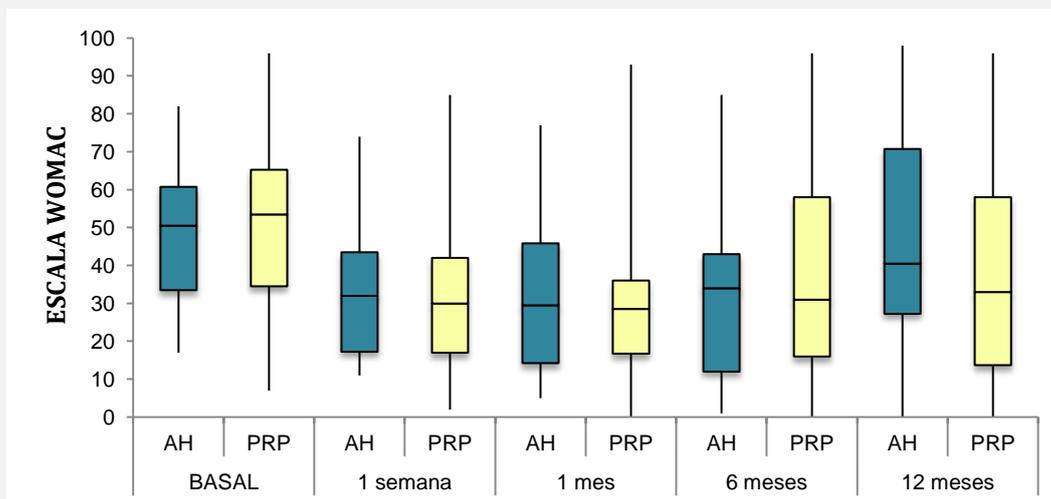
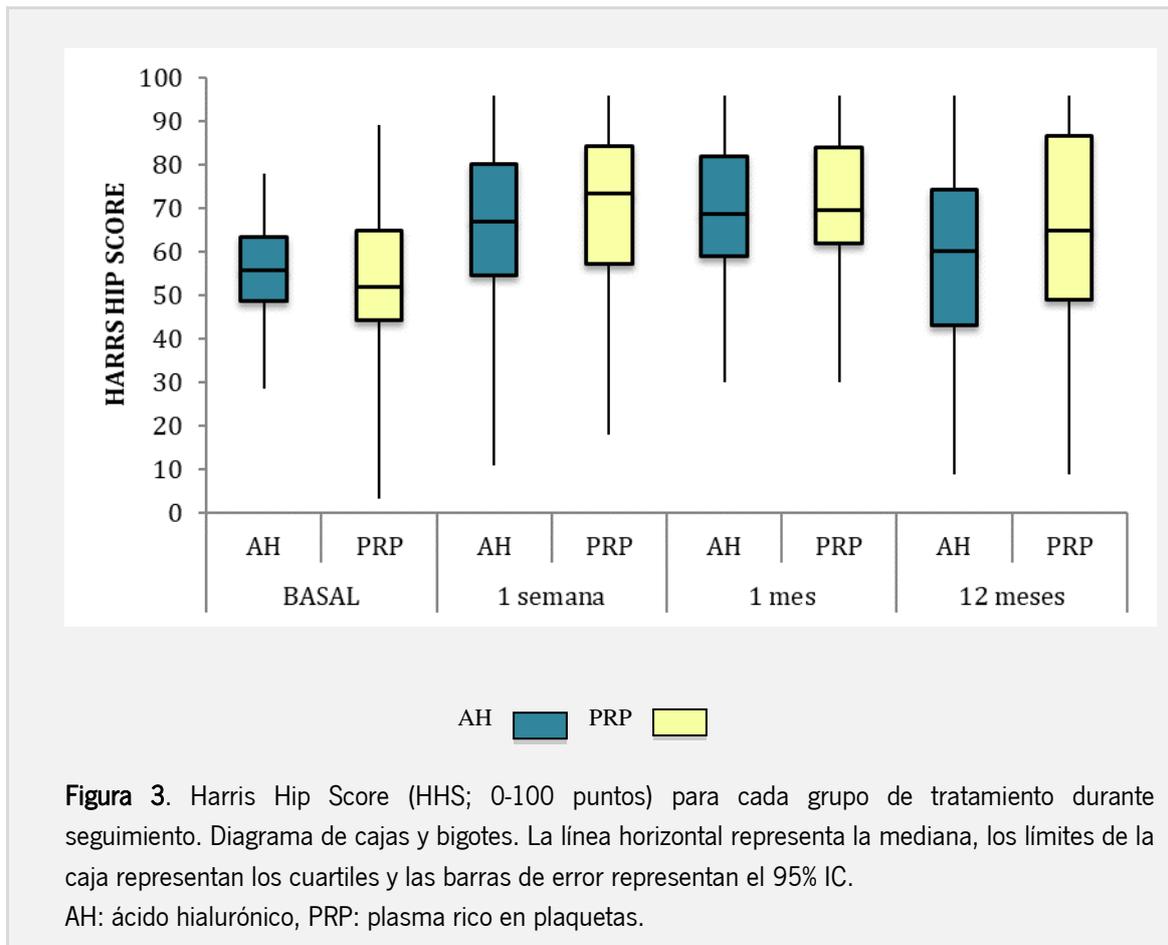


Figura 2. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC 0-100 points) para cada grupo de tratamiento durante seguimiento. Diagrama de cajas y bigotes. La línea horizontal representa la mediana, los límites de la caja representan los cuartiles y las barras de error representan el 95% IC.

AH: ácido hialurónico, PRP: plasma rico en plaquetas.



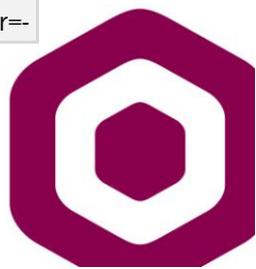


RESULTADOS ANALÍTICOS.

Los resultados analíticos de composición celular de las soluciones de PRP se detallan en la tabla 2. Según la clasificación de PAW obtuvimos una solución P2XB, según DEPA; DCA siendo la concentración media obtenida con nuestro protocolo de preparación de $586.216 \pm 153.208 \times 10^3$ plaquetas/ μ l.

El índice de concentración plaquetaria en el grupo de tratamiento de PRP fue de 2.22 con un rendimiento del 44.57%. La concentración media de leucocitos en la cohorte fue de $3.87 \pm 2.11 \times 10^3$ leucocitos/ μ l. Al estudiar las características de los pacientes respondedores y no respondedores, encontramos que los pacientes respondedores tenían concentraciones mayores de plaquetas con diferencias estadísticamente significativas (1 mes post-Tratamiento; no respondedores $449[438-578] \times 10^3$ plaquetas/ μ l, respondedores $565 [481-666] \times 10^3$ plaquetas/ μ l, $p < 0.044$).

Al estudiar la correlación entre los valores analíticos y las escalas clínico-funcionales encontramos una correlación negativa ($r = -0.359$, $p < 0.029$) entre los niveles de plaquetas y el EVA en la visita 6 meses aunque se trató de una correlación baja. Sin embargo, sí encontramos una correlación positiva alta entre las concentraciones de leucocitos y la sub-escala rigidez del WOMAC en los pacientes no respondedores en esa misma visita ($r = 0.748$, $p < 0.013$). La IL- β 1- HHS 1 semana ($r = -0.38$, $p < 0.042$) EVA 6 meses ($r = 0.452$, $p < 0.018$) WOMAC 6 meses ($r = 0.441$, $p < 0.021$). En respondedores el PDGF-EVA 1 mes ($r =$



0.446, $p < 0.012$), escala WOMAC 1 mes ($r = -0.39$, $p < 0.037$). Existe correlación entre la concentración de plaquetas y el PDGF ($r = 0.392$, $p < 0.01$).

Tabla 2: Concentración celular en sangre periférica y solución de PRP en el grupo experimental

cohorte	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles		
					25	50	75
SANGRE PERIFÉRICA							
Hematíes ($\times 10^6 / \mu\text{l}$)	4.671	.469	3.74	5.93	4.315	4.66	4.915
Hemoglobina (g/dl)	13.816	1.414	9.9	17.1	12.85	13.9	14.9
Hematocrito (%)	42.575	3.938	33.8	50.2	39.80	43.1	45.25
Leucocitos ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	7.336	1.686	3.99	11.42	6.045	7.22	8.405
Plaquetas ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	261.534	78.971	125	592	209.5	255	298.5
SOLUCIÓN PRP							
Hematíes ($\times 10^6 / \mu\text{l}$)	.0536	.020	.01	.11	.04	.05	.07
Hemoglobina (g/dl)	.0595	.112	.00	.60	.00	.00	.10
Hematocrito (%)	.2892	.158	.00	1	.20	.25	.40
Leucocitos ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	3.8704	2.113	.48	11.64	2.357	3.320	5.01
Plaquetas ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	586.216	153.208	274	1110	493.75	581	644

CONCLUSIONES:

Las soluciones de PRP son tan eficaces y seguras como las de ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis de cadera en estadios iniciales. Su uso puede suponer una disminución del consumo de analgesia al igual que una disminución en la recurrencia a los tratamientos quirúrgicos.

Las concentraciones celulares presentes en las soluciones de PRP se correlacionan con el resultado clínico-funcional obtenido. El facultativo debe conocer y tener en cuenta las características del producto final para poder garantizar el mejor resultado en función a cada paciente.



5. INFORMACIÓN ADICIONAL

DESVIACIONES DEL PROTOCOLO			
CENTRO	CÓDIGO SUJETO	DESCRIPCIÓN	RESOLUCIÓN
Hospital Universitario Virgen Macarena	HPM-03	Tras firma del consentimiento informado, se incluye y trata a un paciente que cumplía un criterio de exclusión. Una vez detectado, se retiró del estudio	Se retiró al paciente del estudio y se realizó un seguimiento clínico al mismo para controlar cualquier acontecimiento adverso asociado al procedimiento del estudio.

MODIFICACIONES SUSTANCIALES	
TIPO	BREVE DESCRIPCIÓN DE LA MODIFICACIÓN SUSTANCIAL
Enmienda al protocolo versión 2 dando lugar a la versión 3 de 12 de agosto de 2015.	Se modifica en el protocolo: <ul style="list-style-type: none"> - La técnica de enmascaramiento. - Las definiciones relacionadas con la información de seguridad del sujeto así como el proceso de comunicación y notificación a las autoridades de la misma.
Enmienda al protocolo versión 3 dando lugar a la versión 4 de 29 de marzo de 2017.	Se modifica en el protocolo: <ul style="list-style-type: none"> - Los centros participantes: se elimina la participación del Hospital de Pontevedra y, por consiguiente, los investigadores procedentes del mismo que figuraban en el protocolo. - El CEIm evaluador ya que se tramitó un cambio de CEIm evaluador durante el desarrollo del estudio. - La duración y calendarización del estudio tramitándose una ampliación del plazo del estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO
<ol style="list-style-type: none"> 1. La principal limitación del estudio en su tamaño muestral. El no haber obtenido resultados significativos en la comparación de ambos grupos de tratamiento creemos que se debe al número de pacientes incluidos. La inclusión estuvo limitada el presupuesto del estudio. 2. Desde el punto de vista analítico habría sido interesante realizar el análisis ELISA por duplicado para poder comprobar la reproducibilidad de los datos al objetivo de minimizar los errores analíticos. 3. Sería igualmente de interés para la investigación ampliar el número de factores crecimiento y citoquinas (IL-10, MMP-9) a analizar. El cuantificar y correlacionar la combinación de ellas con la respuesta clínica, así como el estudio de su variabilidad serán fruto de nuevos estudios. 4. El análisis de resultados ha puesto de manifiesto la existencia de dificultades a la hora de examinar la analgesia. Creemos conveniente de cara a próximos estudios, incluir en el diseño la protocolización de los rescates analgésicos.

