

Table of Contents:

English (en)	page 3
Czech (cs)	page 70
Danish (da)	page 139
German (de)	page 207
Greek (el)	page 281
Spanish (es)	page 354
Finnish (fi)	page 424
French (fr)	page 495
Icelandic (is)	page 566
Italian (it)	page 632
Dutch (nl)	page 702
Norwegian (no)	page 770
Polish (pl)	page 838
Portuguese (pt)	page 905
Swedish (sv)	page 974
Turkish (tr)	page 1043

Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP)

Arthrosamid®

Document ID		018.SSCP.00023.03	
Version no.	001	Document date	2024-06-04

Table of contents

Abbreviations	5
Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users	6
1. Device identification and general information	6
1.1 Device trade name	6
1.2 Manufacturer	6
1.3 Manufacturer single registration number (SRN)	6
1.4 Basic UDI-DI	6
1.5 Medical device nomenclature description	6
1.6 Class of device	7
1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device	7
1.8 Notified body name and identification number	7
2. Intended purpose, indication, target population and contraindications	7
2.1 Intended purpose, indication and target population	7
2.2 Contraindications and/or limitations	7
3. Device description	8
3.1 Description of device	8
3.1.1 Mode of action	8
3.2 Previous generations of the device	8
3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device	8
4. Residual risks and warnings	8
4.1 Residual risks and undesirable effects	8
4.2 Warnings and precautions	9
4.2.1 Warnings	9
4.2.2 Precautions	9
4.3 Other information	10
5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up	10
5.1 Equivalence	10
5.2 Clinical investigations prior to CE mark	10
5.2.1 "Proof of concept"-study	11
5.2.1.1 Clinical investigation design	11
5.2.1.2 Results	13
5.2.1.3 Conclusion	14

5.2.2	Safety assessment study	15
5.2.2.1	Clinical investigation design	15
5.2.2.2	Results	17
5.2.2.3	Conclusion	18
5.2.3	Histopathological report	19
5.2.3.1	Clinical investigation design	19
5.2.3.2	Results	19
5.2.3.3	Conclusion	22
5.2.4	Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146)	22
5.2.4.1	Clinical investigation design	23
5.2.4.2	Results	25
5.2.4.3	Conclusion	34
5.2.5	A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Clinical investigation design	35
5.2.5.2	Results	37
5.2.5.3	Conclusion	46
5.3	Other clinical data	47
5.4	Summary of the clinical performance and safety	47
5.5	Post-market clinical follow-up	48
6.	Possible therapeutic alternatives	49
6.1	Intra-articular treatments	49
6.1.1	Corticosteroids	49
6.1.2	Hyaluronic acid	49
6.1.3	Noltrex	50
6.2	Surgery	50
7.	Suggested profile and training for users	51
8.	Harmonised standards and applied Common Specifications	51
9.	Revision history	54
10.	Bibliography	55
	Summary of Safety and Clinical Performance - Part II – Patients	61
1.	Device identification and general information	61
1.1	Device trade name	61
1.2	Manufacturer	61

1.3	Basic Unique Device Identification – Device Identifier (UDI-DI).....	61
1.4	Year when the device was first CE-marked	61
2.	Intended use of the device	61
2.1	Intended purpose, indication and intended patient group	61
2.2	Contraindications.....	62
3.	Device description	62
3.1	Device description and materials in contact with patient tissues	62
3.2	Information about medicinal substance, if any	62
3.3	Description of how the device is achieving its intended mode of action.....	62
3.4	Other devices or products intended to be used in combination with the device	63
4.	Risks and warnings.....	63
4.1	How potential risks have been controlled or managed	63
4.2	Remaining risks and undesirable effects	63
4.3	Warnings or precautions	64
5.	Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up	64
5.1	Clinical background of the device	64
5.2	The clinical evidence for CE-marking	65
5.3	Safety	66
6.	Possible therapeutic alternatives	66
7.	Suggested profile and training for users	67

Abbreviations

Abbreviation	Explanation
ADE	Adverse device effect
AE	Adverse event
BOCF	Baseline observation carried forward
EMDN	European medical device nomenclature
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases
HA	Hyaluronic acid
IFU	Instructions for use
ITT	Intention to treat
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
OA	Osteoarthritis
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International
PAAG	Polyacrylamide hydrogel
PGA	Patient global assessment
PMCF	Post-market clinical follow-up
PMS	Post-market surveillance
QoL	Quality of life
ROM	Range of motion
SAE	Serious adverse event
SSCP	Summary of safety and clinical performance
TKA	Total knee arthroplasty
UKR	Unicompartmental knee replacement
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users

This summary of safety and clinical performance (SSCP) is intended to provide public access to an updated summary of the main aspects of the safety and clinical performance of Arthrosamid®.

The SSCP is not intended to replace the instructions for use (IFU) as the main document to ensure safe use of Arthrosamid®, nor is it intended to provide diagnostic or therapeutic suggestions to intended users or patients.

The following information is intended for users/healthcare professionals.

Following this information there is a summary intended for patients (Part II).

1. Device identification and general information

1.1 Device trade name

Arthrosamid®, catalogue no. 50020 (single pack) and 50021 (six-pack).

1.2 Manufacturer

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Denmark

1.3 Manufacturer single registration number (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Basic UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

The Basic UDI-DI is the primary identifier of a device model.

1.5 Medical device nomenclature description

The European medical device nomenclature (EMDN) code for Arthrosamid® is P900403 “Non-resorbable filling and reconstruction devices”.

1.6 Class of device

Arthrosamid® is a class IIb implantable device according to Rule 8 set out in Annex VIII to the Medical Device Regulation (EU) 2017/745 (MDR).

1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device

Arthrosamid® was CE-marked under the Medical Device Directive 93/42/EEC in 2021.

1.8 Notified body name and identification number

The notified body conducting conformity assessment of Arthrosamid® is TÜV SÜD Product Service GmbH, with single identification number 0123.

2. Intended purpose, indication, target population and contraindications

2.1 Intended purpose, indication and target population

Arthrosamid® is intended to be used for symptomatic treatment of patients with knee osteoarthritis.

Arthrosamid® is intended for patients above the age of 18 years that have failed conservative treatments.

2.2 Contraindications and/or limitations

Arthrosamid® should not be injected:

- If an active skin disease or infection is present at or near the injection site.
- If the joint is infected or severely inflamed.
- If the patient has previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant in the same knee.
- If the patient has previously received treatment with an absorbable intra-articular injectable (such as hyaluronic acid) that is not yet expected to be absorbed, according to manufacturer's information for the specific product.
- If the patient has received a knee alloplasty or has any foreign material in the knee.
- If the patient has undergone knee arthroscopy within the last 6 months.
- In patients with uncontrolled haemophilia or in patients with uncontrolled anti-coagulation treatment.

Do not subsequently inject a different non-absorbable implant in the injected knee.

3. Device description

3.1 Description of device

Arthrosamid® is a non-absorbable, biocompatible, injectable, transparent hydrogel for intra-articular injection. Arthrosamid® consists of 2.5% cross-linked polyacrylamide and 97.5% non-pyrogenic water. Arthrosamid® is supplied in a pre-filled, sterile, 1 mL syringe, sealed with a Tip Cap in a Luer lock fitting.

Arthrosamid® is sterilised by moist heat. Intended for single use only.

Arthrosamid® is a permanent, non-biodegradable implant with an expected performance lifetime of 5 years.

3.1.1 Mode of action

- Arthrosamid® integrates into the synovial tissue of the inner joint capsule and decreases joint stiffness.
- Arthrosamid® forms a cushion-like membrane comprising the hydrogel incorporated in a matrix of fine tissue network covered by a synovial lining.
- Arthrosamid® diminishes pain and improves function of the knee affected by osteoarthritis.

The non-absorbable, non-bio-degradable and non-migratory characteristics of Arthrosamid® provide cushioning of the inner joint capsular tissue.

3.2 Previous generations of the device

There are no previous generations or variants of the device.

3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device

Arthrosamid® is intended to be injected intra-articularly with a sterile 21G x 2 inches (0.8 x 50mm) needle with Luer lock fitting.

4. Residual risks and warnings

4.1 Residual risks and undesirable effects

Contura conducts risk management as an iterative process throughout the life cycle of Arthrosamid® to continuously manage all risks that arise in association with the device. A risk analysis has been performed for Arthrosamid®, in which 2 residual (after risk control) risks deriving from 1 reasonably foreseeable sequence or combination of events have been identified and evaluated as acceptable but significant. The harms associated with these 2 risks are transient symptoms not requiring professional

medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period).

The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

Quantitative data on undesirable effects of Arthrosamid® are available from two clinical investigations, “IDA” (n=49) and “ROSA” (n=121) as well as from systematically gathered post-market surveillance (PMS) data up to and including 2023.DEC.31. A total of 5,098 patient packs (six-packs) were placed on the market per 2023.DEC.31.

The “IDA” and “ROSA” studies are described in sections 5.2.4 and 5.2.5, respectively.

Table 1 Frequencies of residual risks and undesirable effects in clinical trials and post-market

	“IDA” (n=49)	“ROSA” (n=121)	Post-market data (n=5,098)
Residual risks			
Swelling/edema	8%	11%	0.04%
Worsening of arthralgia	12%	16%	< 1/5,098*
Undesirable effects			
Injection-related pain	-	1%	0.08%
Swelling of Baker’s cyst	6%	-	< 1/5,098*
Infection	-	-	< 1/5,098*

*No product-related complications have been reported from post-market use.

4.2 Warnings and precautions

4.2.1 Warnings

- Do not inject Arthrosamid® intravascularly, extra-articularly or in the tissue of the capsule.
- Do not inject corticosteroids along with Arthrosamid®.
- Do not inject any pharmaceuticals or biological substances along with Arthrosamid®.

4.2.2 Precautions

Usual precautions associated with invasive joint procedures should be followed.

- Do not re-use Arthrosamid®. Re-use increases the risk of contamination and thereby increases the risk of infection.
- Do not re-sterilise Arthrosamid®.
- Do not use Arthrosamid® once expired.

- Do not inject Arthrosamid® into other parts of the body.
- Patients should avoid strenuous activity (e.g., tennis, jogging or long walks) during the first weeks after the injection.

Arthrosamid® should be used with caution in patients:

- with acute or chronic infections in other parts of the body.
- with autoimmune disorders.
- in immunosuppressive therapy.
- with a compromised immune system.
- suffering from uncontrolled diabetes.
- undergoing major dental work or an invasive medical procedure.

Safety and effectiveness have not been established for:

- patients under 18 years of age.
- pregnant or lactating women.
- patients with BMI ≥ 35 kg/m².
- single doses higher than 6 mL.

As with any invasive joint procedure, there is a risk of infection when injecting Arthrosamid® and therefore prophylactic antibiotics must be administered prior to injection.

4.3 Other information

Arthrosamid® has not been subject to any field safety corrective action.

5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up

5.1 Equivalence

Conformity assessment of Arthrosamid® has not been based on equivalence to any other products.

5.2 Clinical investigations prior to CE mark

Clinical investigations of Arthrosamid® have been performed prior to CE-marking in accordance with the MDR.

A summary of the investigations is provided below.

5.2.1 “Proof of concept”-study

5.2.1.1 Clinical investigation design

This investigation was an investigator-initiated single-centre, open-label cohort “proof of concept” study. It was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) and published in 2018 [1].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was intended for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Objectives and endpoints

The general study purpose was to obtain information on the effectiveness of “Hydrogel B” in subjects with osteoarthritis (OA) of the knee. The endpoints of the study were defined as:

Primary endpoint: To evaluate the change from baseline in WOMAC pain score at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint. The WOMAC questionnaire is described below.

Secondary endpoints: To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness subscales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7 and 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC score: The WOMAC questionnaire is a self-administered questionnaire consisting of 24 items, each scored on a 0-4 Likert scale. The 24 items are divided into three subscales: pain (5 items), stiffness (2 items) and physical function (17 items). A total WOMAC score is also calculated as the sum of all 24 items. The WOMAC scores (subscales and total) are converted to a 0–100 scale, with a higher score indicating a worse outcome.

Inclusion and exclusion criteria

The following inclusion and exclusion criteria were defined:

Inclusion criteria:

Adults with a clinical diagnosis of osteoarthritis of the knee according to the American College of Rheumatology.

Exclusion criteria:

- Active skin disease or infection at or near the injection site.
- Infected or severely inflamed joint.
- Previous treatment with degradable intra-articular injectable, such as hyaluronic acid, unless degradation of such product is complete.
- Previous treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- Subject has received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.
- Subjects under the age of 18 years.

Study overview

The study comprises the following treatment and assessment time points:

- An initial treatment visit (Treatment visit 1).
- A second treatment visit approximately one month after Treatment visit 1 (Treatment visit 2).
- Follow-up visits at four months (Follow-up visit 1), seven months (Follow-up visit 2) and thirteen months (Follow-up visit 3). The scheduled visit windows were +/- 2 weeks for all follow-up visits.

A brief overview of the study procedure is outlined in [Table 2](#).

Table 2. “Proof of concept” study outline.

	Treatment visit 1	Treatment visit 2	Follow-up visit 1	Follow-up visit 2	Follow-up visit 3
Time point (months)	0	1	4	7	13
Injection of “Hydrogel B”	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*“Hydrogel B” injection performed if the effect of the initial dose was regarded as insufficient.

Study population

The study population consisted of subjects who were treated for knee OA and had valid records of pre-treatment primary effectiveness measure (WOMAC questionnaire). The subjects received the initial “Hydrogel B” injection at Treatment visit 1 and did not receive intra-articular corticosteroid

injection at any time point up to the 13 months study visit and did not receive intra-articular injection of “Hydrogel B” at any of the follow-up study visits (i.e., the 4- and 7-months follow-up visits).

The degree of OA was determined by the Kellgren-Lawrence (KL) classification, which is a grading from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA [1]. The subjects in the study had the following KL grades: KL=1: 4%; KL=2: 24%; KL=3: 46%; and KL=4: 26%.

5.2.1.2 Results

Patient characteristics

Altogether, 122 knee OA patients received intra-articular treatment of 3 mL “Hydrogel B”, of which 38 did not complete a baseline WOMAC questionnaire, resulting in 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. The mean age at the first “Hydrogel B” injection was 68 years (range 36-91). 48 (57%) of the patients were female. Baseline WOMAC scores are given in [Table 3](#).

Table 3. WOMAC scores at baseline.

	Mean (SD)	Range
WOMAC pain	44.3 (17.2)	5.0 – 75.0
WOMAC stiffness	44.9 (22.0)	0.0 – 87.5
WOMAC function	42.2 (20.7)	0.0 – 88.2
WOMAC total	42.8 (18.6)	0.0 – 84.4

Treatment and follow-up

Of the 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores, 75 subjects attended the second treatment visit, of which 72 subjects received a second intra-articular injection of 3 mL of “Hydrogel B” (3 subjects did not attend the second treatment visit, but continued participation). A cumulative effect of “Hydrogel B” has therefore been studied indirectly.

WOMAC follow-up data were available for 62 subjects at 4 months, for 59 subjects at 7 months and for 56 subjects at 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC scores

[Table 4](#) summarises the WOMAC sub-scores (pain, stiffness, function) and the total WOMAC score. At the 4 months follow-up, there was a statistically significant decrease in the WOMAC pain sub-score of 14.6 points (95% CI -18.9 to -10.2) ($p < 0.001$). The improvement in pain sub-score persisted over time with a mean reduction of 16.0 and 15.7 at 7 and 13 months, respectively. Furthermore, WOMAC stiffness sub-score, WOMAC function sub-score and the total WOMAC score were all statistically significantly reduced at all time points (4, 7 and 13 months).

Table 4. Changes from baseline in WOMAC pain, stiffness and function sub-scores, and in WOMAC total score (n=84).

	4 months (n=62)		7 months (n=59)		13 months (n=56)	
	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value
WOMAC pain	-14.6 (-18.9 to -10.2)	<.0001	-16.0 (-20.4 to -11.6)	<.0001	-15.7 (-20.2 to -11.2)	<.0001
WOMAC stiffness	-12.3 (-17.7 to -6.9)	<.0001	-13.3 (-18.8 to -7.8)	<.0001	-12.1 (-17.8 to -6.4)	<.0001
WOMAC function	-13.1 (-17.4 to -8.7)	<.0001	-12.2 (-16.6 to -7.8)	<.0001	-9.4 (-14.0 to -4.9)	<.0001
WOMAC total	-13.4 (-17.5 to -9.2)	<.0001	-13.1 (-17.3 to -8.8)	<.0001	-10.9 (-15.2 to -6.6)	<.0001

Achievement of study endpoints

The study results as related to the study endpoints are summarised in [Table 5](#).

Table 5. Study results as related to study endpoints.

Study endpoints		Study results
Primary endpoint	To evaluate the change from baseline in pain (WOMAC) at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint.	A statistically significant improvement in pain at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint was demonstrated ($p<0.0001$).
Secondary endpoints	To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness sub-scales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7, and 13 months.	Improvement was seen in the other WOMAC domains (stiffness, function, and total) after 4 months. The effect seems to be long-term with effectiveness maintained for 13 months.

5.2.1.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® was a single-centre, open-label cohort “proof of concept” study including 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. Evaluation of the primary endpoint revealed that the WOMAC pain sub-score was significantly improved four months after the initial “Hydrogel B” injection as compared to baseline. Similarly, the WOMAC total score and the stiffness and physical function sub-scores (secondary endpoints) were all improved. The effect appeared to persist over time, up to the last observation at 13 months.

5.2.2 Safety assessment study

5.2.2.1 Clinical investigation design

General information

This was an investigator-initiated retrospective cohort study set up to assess the safety of Arthrosamid® (“Hydrogel B”) in patients with knee OA. The study was published in 2019 [2].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was designed for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Study objective

The overall study purpose was to obtain information on the safety of “Hydrogel B” in subjects with OA of the knee.

Safety parameters

Adverse events: An adverse event is defined as any untoward medical occurrence or any untoward clinical signs (including an abnormal laboratory finding) in patients whether or not related to the investigational medical device. Adverse events were graded as mild (transient and easily tolerated), moderate (causing discomfort and interrupting normal activities) or severe (incapacitating, life-threatening or causing considerable interference with normal activities).

Serious adverse events: A serious adverse event is an adverse event that:

- led to death, injury or permanent impairment to a body structure or body function.
- led to a serious deterioration in health of the subject, that either resulted in:
 - a life-threatening illness or injury, or
 - a permanent impairment of a body structure or body function, or
 - in-subject hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, or
 - in medical or surgical intervention to prevent life-threatening illness.
- led to foetal distress, foetal death or congenital abnormality or birth defect.

Effectiveness parameter

Treatment effect questionnaire: To assess the subject's perceived effect of the treatment, the subjects were given three options for describing the current status of their knee compared to the pre-treatment status: unchanged / worse / better. If the answer was "worse" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where -1 denotes "almost the same, hardly any worse at all" and -7 denotes "a very great deal worse". If the answer was "better" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where 1 denotes "almost the same, hardly any better at all" and 7 denotes "a very great deal better".

The subject's perceived treatment effect was evaluated separately for pain, physical function and global perceived effect.

Study overview

All subjects had been treated with "Hydrogel B" for knee OA between 2010 and 2017. After informed consent was given, subjects underwent a medical examination and medical records were gathered. Subjects who declined the clinical examination were invited to be interviewed by telephone, and detailed descriptions of any adverse events were recorded. Thus, the study comprised one single hospital visit / telephone interview per subject.

Subject interview: All subjects were asked to describe any pain and mobility limitations, skin conditions, systemic events (not knee-related events) that they experienced in relation to or since the treatment with "Hydrogel B". If any adverse events were described, the subject was asked for duration and severity.

Medical records review / surgical reports: The investigator assessed any adverse event in detail including the approximate date of onset, description, severity, duration and outcome, relationship of the adverse event to investigational device, and any action(s) taken.

For the subset of subjects that had received knee replacement surgery since receiving treatment with "Hydrogel B", the surgery reports were reviewed for descriptions of abnormal macroscopic findings. In particular it was investigated if the presence of "Hydrogel B" was noticed and if there were signs of fibrosis or unidentified foreign bodies.

Clinical examination: A clinical examination of the participants' knees was performed to assess if abnormalities not otherwise found in relation to knee OA were present.

The clinical examination was specifically focused on the potential development of intra-articular fibrosis. Thus, an evaluation of knee joint range of motion was performed. In the case of a clinically significant reduction in flexion range of motion, it was judged and recorded whether this was expected in the natural course of the disease (knee OA) and if it was caused by either bony or soft tissue changes (fibrosis).

5.2.2.2 Results

A total of 128 subjects were referred to the OA outpatient clinic for potential inclusion in the study. Of these, 91 responded to the invitation and represent the retrospective safety population. A majority of the subjects visited the clinic (n=74), whereas 17 subjects participated by way of telephone interview.

The mean time since the initial “Hydrogel B” injection was 24 months (range: 4 to 87). [Table 6](#) shows the patient characteristics at the time of the study.

Table 6. Patient characteristics.

Number of subjects (n)	91
Age (years)	Mean: 70 Range: 38 - 94
Gender (n)	Female: 46 (51%) Male: 45 (49%)
Time since first “Hydrogel B” injection (months)	Mean: 24 Range: 4 - 87

Adverse events

In this retrospective assessment, 25 subjects (27%) reported that they had experienced one or more adverse events or discomfort in relation to or since their treatment with “Hydrogel B”. The total number of adverse events reported by these 25 subjects was 41. An overview of the adverse events as to frequency, severity and duration is given in [Table 7](#). The most frequent adverse events were a sensation of distension (15 subjects) or pain from the target knee (7 subjects).

Most of the subjects who had a sensation of distension described it as mild or moderate. Three subjects rated the sensation of distention as severe. All but one of the subjects described the sensation as short-lived (days to weeks). Pain in the knee was described as severe by 4 subjects. In none of the subjects the pain persisted for a prolonged period.

The majority of the patient-reported adverse events were judged by the investigator to be normal symptoms of knee OA.

Two subjects reported to have sought medical assistance at the treating clinic because of knee pain after the initial treatment. One was treated with analgesics and was in remission after a week. The other had intra-articular effusion and was treated with recurrent arthrocentesis, one and three weeks after the initial treatment, respectively. No lasting reactions and no allergic reactions or intra-articular infections were reported.

Table 7. Patient-reported adverse events.

Adverse event	n (%)	Severity (n)			Duration (n)		
		Mild	Moderate	Severe	Days	Weeks	Months
Pain from target knee	7 (17.1%)	2	1	4	3	4	0
Other pain from extremity	1 (2.4%)	0	0	1	1	0	0
Muscle discomfort/pain	2 (4.9%)	2	0	0	2	0	0
Soreness	3 (7.3%)	3	0	0	2	1	0
Burning sensation	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Sensation of distension	15 (36.6%)	10	2	3	6	8	1
Skin or joint pricking sensation	3 (7.3%)	1	1	1	1	1	1
Numbness	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Cold sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	0	1
Heat sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	1	0
Reduced range of motion	4 (9.8%)	1	2	1	1	2	1
Stiffness	2 (4.9%)	2	0	0	0	1	1

Serious adverse events

No serious adverse events were reported.

Clinical examination

From the clinical examinations of the 74 subjects who visited the osteoarthritis outpatient clinic, the investigator found no signs of reduced knee range of motion (ROM) other than what is expected in a population of knee OA patients.

The investigator found no indication of fibrosis formation significant enough to be detected through a clinical ROM examination in any of the assessed subjects.

Surgical reports

Fifteen of the subjects had undergone arthroplasty surgery for knee OA of the treated knee subsequent to the “Hydrogel B” injections. The average time from treatment with “Hydrogel B” to surgery was 19 months (range: 5 to 58 months). From the pre-operative examinations there were no indications of knee fibrosis in any of the subjects. There were no descriptions of abnormalities that could be associated with prior treatment with “Hydrogel B” in the surgical reports. None of the reports mentioned the presence of “Hydrogel B”, unidentified foreign bodies or macroscopical signs of fibrosis.

5.2.2.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® (“Hydrogel B”) was a retrospective cohort study including 91 subjects. Evaluation of safety data showed no serious adverse events related to “Hydrogel B” injection. No allergic reactions or intra-articular infections were observed.

Most of the adverse events reported by the subjects can be described as normal symptoms of knee OA and were thus most probably not related to “Hydrogel B”. An exception is the sensation of distention after treatment which was felt by 15 subjects. Most (14 subjects, corresponding to 93%) describe this sensation as short-lived (days to weeks). The cause of this adverse event is not clear.

There were no indications of fibrosis after “Hydrogel B” injection.

5.2.3 Histopathological report

This investigation is described in detail in the report: “Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)” [3].

5.2.3.1 Clinical investigation design

An investigator-initiated prospective histopathological study was performed on tissue removed from subjects during total knee arthroplasty (TKA). The subjects had previously received treatment with “Hydrogel B”. The surgical procedure at TKA includes resection of diseased or damaged bone and cartilage from the knee, followed by attachment of metal and polyethylene prostheses.

Upon resection, soft tissue, cartilage and decalcified bone were cut into smaller sections and processed for histological examination. Haematoxylin-eosin-stained sections were examined.

The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and extent of “Hydrogel B” integrated foci and scored on a scale between 1 and 3.

The integration grade was judged as a combination of network mask-size and number of cells within this network and scored on a scale between 1 and 3.

5.2.3.2 Results

A total of seven subjects were included in the study (Table 8). Subject age ranged between 35 and 84 years, and all but one of the subjects were female. In this study, the stages of OA are given as OA grade¹ (determined by the surgeon) and/or KL score. Both are graded from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA. OA was the indication for “Hydrogel B” injection, and subsequent total knee arthroplasty, in six of the subjects. The seventh subject had suffered from a knee injury at the age of 13. “Hydrogel B” had been injected twice in a majority of the subjects over a mean period of 16 months (range 5-33) prior to knee arthroplasty. The reason for arthroplasty was, in most cases, recurrence of symptoms.

The histological findings are summarised in Table 9. The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and the extent of “Hydrogel B” integrated foci, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest augmentation effect. The integration grade was judged as a combination of network mask-size and

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

number of cells within this network, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest integration grade.

Table 8. Patient characteristics.

Patient	Age / Sex	Disease	OA grade	KL score*	Previous treatment	"Hydrogel B" volume	Time since "Hydrogel B" injection (months)
Case 1	35 years - female	Injury	1	-	Surgery	5 + 3 mL	18
Case 2	84 years - female	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	5
Case 3	77 years - female	OA	2	-	None	5 + 5 mL	29
Case 4	69 years - female	OA	2	2	None	3 mL	33
Case 5	67 years - female	OA	3	3	None	3 + 3 mL	7
Case 6	74 years - female	OA	3	2	None	3 + 3 mL	5
Case 7	82 years - male	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	16

*KL score was not available in case 1 and case 3.

Table 9. Summary of histological findings.

Subject	Biopsies with gel	Augmentation effect of gel (1-3)	Integration grade (1-3)	Summary of histological findings
Case 1	3/16	1	2	Scattered small gel deposits just beneath the synovial lining. Signs of OA with cartilage fragments, synovial hyperplasia, diffuse increase in inflammatory cells of the synovial membrane.
Case 2	6/25	1-2	1	A few gel deposits just beneath the synovial lining. A few spots of hyalinised connective tissue, a few spots of inflammatory cells in the synovial membrane. No areas of sclerosing / scar-forming fibrosis or necrosis.
Case 3	38/48	3	3	Large quantities of fully integrated gel within the synovial membrane, within the connective tissue and beneath the synovial membrane. Foci of inflammatory cells and streaks of connective tissue fibres.
Case 4	12/26	3	3	Fully integrated gel with scattered inflammatory cells and fibroblasts.
Case 5	3/15	1-2	3	Irregularly folded capsule tissue in areas with large papillary folds. Integrated gel was seen sub-synovially.
Case 6	10/11	1	2	Well integrated gel within the synovial membrane and beneath the synovial lining. Diffuse infiltration of inflammatory cells in the connective tissue.
Case 7	11/18	2	2	Large condensations of inflammatory cells around the gel deposits. Small foci with bleeding and necrosis.

In essence, a similar histological pattern was seen in all seven cases. "Hydrogel B" was found to be integrated in the synovial membrane, and outer synovial lining cells had entered the gel and established a de novo lining layer. The integrated gel appears to contribute with a considerable augmentation effect to the inner side of the capsule, facing the cavity. Thus, extensive papillary folding of the synovial membrane was seen in all cases except one (case 1). In one knee (case 1) the

gel was found immediately adjacent to both vital and necrotic bone trabecula, where it might act as an extra padding.

None of the seven cases showed evidence of firm fibrosis or scar formation. The integration of the gel resulted in a network of very fine fibres of tissue network, but none of the many biopsies showed any signs of shrinkage or contraction within or surrounding the gel deposits that might give indication of fibrosis or scarring, which are well-known parameters in OA.

Examples of the histological findings are shown in [Figure 1](#) and [Figure 2](#).

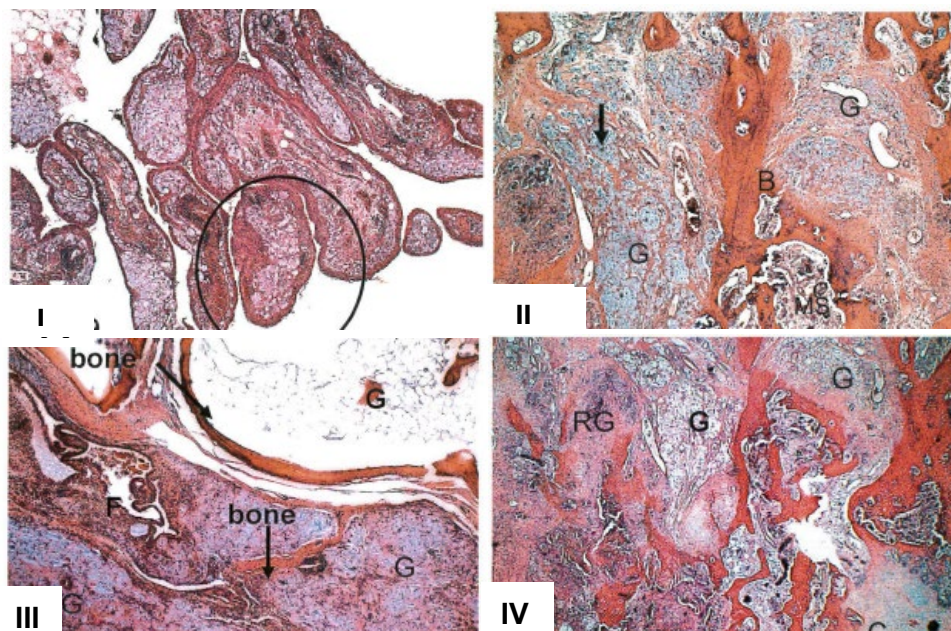


Figure 1. Case 3. Overview of part of the synovial membrane showing papillary proliferations augmented with “Hydrogel B” (I). Note the hyperplastic synovial lining (circled). Slender bone trabecula (B/bone) and intervening marrow spaces augmented with integrated gel (G) (II and III). Necrotic and regenerating cartilage (RG) or cartilage/bone (C) with integrated gel (G) lying in adjacent marrow spaces (IV).

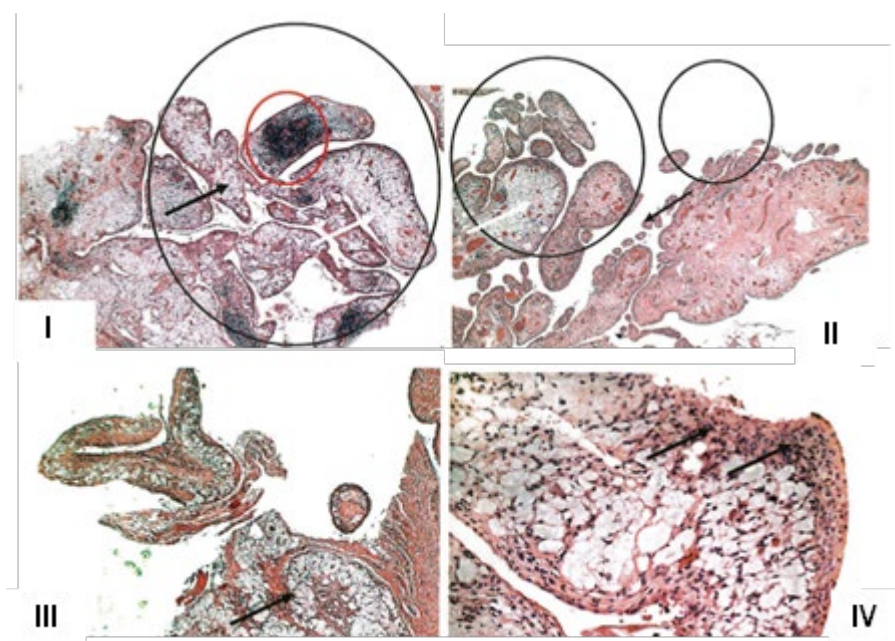


Figure 2. Case 7. Synovial papillary projections with integrated gel of different volumes and frequencies within the synovial membrane (arrows) (I and II). The three black circles illustrate different contents of gel within the different synovial projections. The smallest circle displays no gel, the middle size one contains some gel, and the large circle contains gel in all tissue projections (I and II). Condensations of chronic inflammatory cells are seen within the red circle (I). Folded rim of integrated gel is shown in (III) and a close-up photo of an area with gel integration and chronic inflammatory cells in surrounding connective tissue is seen in (IV).

5.2.3.3 Conclusion

This pathohistological study included knee biopsies from seven subjects, previously treated with “Hydrogel B”, obtained in conjunction with total knee arthroplasty. The overall finding of the investigation is that “Hydrogel B” was found to be integrated in the synovial membrane and covered by synovial surface cells, irrespective of the time point after “Hydrogel B” injection (5 – 33 months, mean: 16 months). In addition, extensive papillary folding of the synovial membrane was observed. No evidence of firm fibrosis or scar formation was seen.

5.2.4 Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura is sponsoring a multi-centre, prospective, open-label clinical study evaluating the effectiveness and safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA. The investigation consists of a main study followed by an extension study. 49 subjects were enrolled over a period of one month (August-September 2019). The study was conducted according to ISO 14155 and all applicable regulatory requirements, at three clinical sites in Denmark, and prior to initiation of the investigation, approvals were obtained from the Danish Medicines Agency and the Independent Ethics Committee.

Subjects have been followed for 4 years. Data evaluated at the 6- and 12-month time point were published in 2021 [4,5], 2-year data were published in 2022 [6], and 3-year data were published in 2023 [7,8].

5.2.4.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to evaluate the effectiveness of one injection of 6 mL (6 x 1 mL) Arthrosamid® on pain over 3 months (13 weeks) in subjects with mild to severe knee OA (KL grade 2-4).

The primary endpoint for the main study was:

- Change in the 0-100 points normalised WOMAC pain subscale from baseline to week 13.

The secondary objectives were to evaluate the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and patient global assessment (PGA) of impact of OA over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks).

The secondary endpoints for the main study were:

Changes from baseline over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks) in:

- WOMAC stiffness and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) response.
- WOMAC pain-related subscale (1 month).

The extension study only includes secondary endpoints. These are changes from baseline to weeks 26 and 52, year 2, 3, 4, and 5 in:

- WOMAC pain, stiffness, and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- OMERACT-OARSI response (only week 26 and 52).

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) were:

- Incidence of adverse events (AEs).
- Incidence of adverse device effects (ADEs).

Study treatment

48 of the 49 subjects received the planned 6 mL injection of the device. Due to a device deficiency one subject only received approximately 5 mL of the device. This subject completed year 4 of the extension study.

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Patient population

Main inclusion criteria were:

- Signed informed consent form.
- >18 years old.
- Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria and a KL score of 2, 3 or 4.

Main exclusion criteria were according to the contraindications for Arthrosamid®:

- If an active skin disease or infection was present at or near the injection site.
- If the joint was infected or severely inflamed.
- If a degradable intra-articular injectable such as hyaluronic acid had been used within the last 6 months.
- If the subject had previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- If the subject had received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.

In order to adequately distinguish the response to Arthrosamid® from any background “noise” and to separate out any confounding factors, additional exclusion criteria (other than what is already taken into account with warnings and precautions) were implemented:

- Previous intra-articular injection of polyacrylamide gel in the target knee.
- Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
- Diseases in target knee other than OA.
- Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g., corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
- History of surgery in the target knee within the past 6 months.
- Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
- Planned surgery on any lower extremity.
- Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
- Any unstable or severe cardio-vascular disease.
- Any other contraindication to intra-articular injection.

- Any significant medical condition (e.g., significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
- Treatment with systemic steroids with daily doses equivalent of >7.5 mg prednisolone.
- Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
- Fibromyalgia.
- Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g., rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
- Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
- Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.4.2 Results

Disposition of subjects

50 subjects were screened, and 49 subjects were enrolled into the study (intention to treat [ITT] analysis set). All subjects completed the main study and entered the 1-year extension phase. 46 subjects completed the 1-year extension.

A total of 35 subjects entered year 2 of the extension study, and 32 subjects completed the 2-year extension. One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 2, and 2 subjects were withdrawn with reason for withdrawal reported as 'other'. Of the 3 subjects withdrawn from year 2 of the extension, 2 had target knee replacement on the date of withdrawal. For the remaining subject, no further information is available regarding the reason for withdrawal.

A total of 29 subjects completed the 3-year extension (visit 8). One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 3, and 2 subjects were withdrawn due to knee replacement surgery.

A total of 27 subjects completed the 4-year extension (visit 9). Two subjects withdrew consent (withdrawal by subject) during year 4.

Effectiveness endpoints

WOMAC pain subscale

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 10](#). The changes from baseline are shown graphically in [Figure 3](#) for the ITT analysis set, both as observed and using the "baseline observation carried forward" (BOCF) approach, in which any missing values at 2 years were replaced by the participants' baseline values, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 22.0 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set

and 21.8 points for the year-2 extension subset, indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.0 points from baseline to year 4.

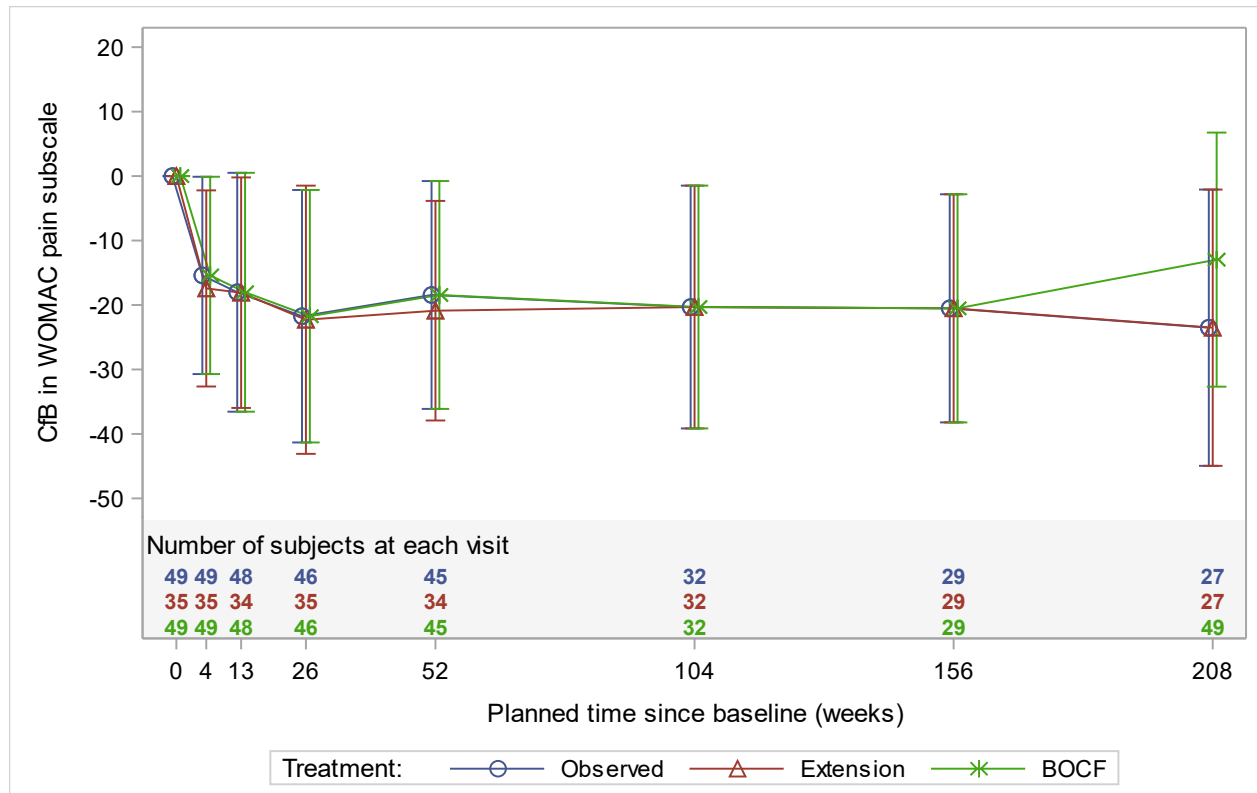


Figure 3. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC pain subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 10. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	50.3 (11.8)	
Median	50.0	
Min - Max	20 - 75	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	32.1 (18.2)	-18.0 (18.5)
Median	35.0	-20.0
Min - Max	0 - 75	-55 - 35
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.9 (18.6)	-21.7 (19.6)
Median	30.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-60 - 25
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	32.1 (20.0)	-18.4 (17.7)
Median	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 20
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	28.9 (19.0)	-20.3 (18.8)
Median	25.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-50 - 15
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	28.8 (18.0)	-20.5 (17.7)
Median	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 5
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	24.6 (17.0)	-23.5 (21.4)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 55	-65 - 20

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC stiffness subscale

The scores for the transformed WOMAC stiffness subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 11](#). The mean changes from baseline are shown graphically in [Figure](#)

4 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 23.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 22.5 points for the year-2 extension subset, indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.5 points from baseline to year 4.

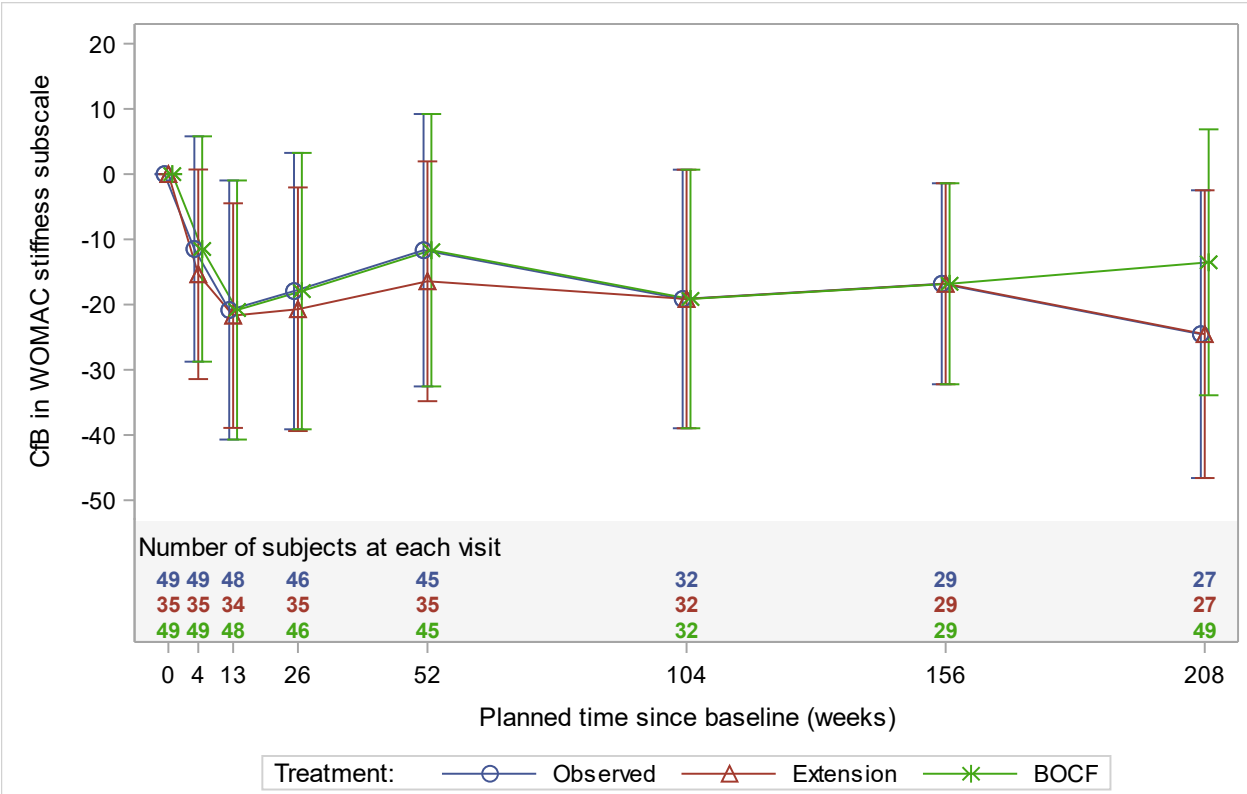


Figure 4. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC stiffness subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 11. Summary of transformed WOMAC stiffness subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	55.6 (17.5)	
Median	62.5	
Min - Max	0 - 88	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	34.6 (21.0)	-20.8 (19.9)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 38
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	37.2 (21.5)	-17.9 (21.2)
Median	31.3	-18.8
Min - Max	0 - 75	-50 - 50
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.9 (24.8)	-11.7 (20.9)
Median	50.0	-12.5
Min - Max	0 - 88	-50 - 50
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	35.9 (23.7)	-19.1 (19.8)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-75 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.1 (19.9)	-16.8 (15.4)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-50 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	28.7 (24.2)	-24.5 (22.1)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 25

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC physical function subscale

The scores for the transformed WOMAC physical function subscale at baseline, week 13, week 26 and week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 12](#). The changes from baseline are shown graphically in

Figure 5 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 17.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 17.2 points for the year-2 extension subset, indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 9.7 points from baseline to year 4.

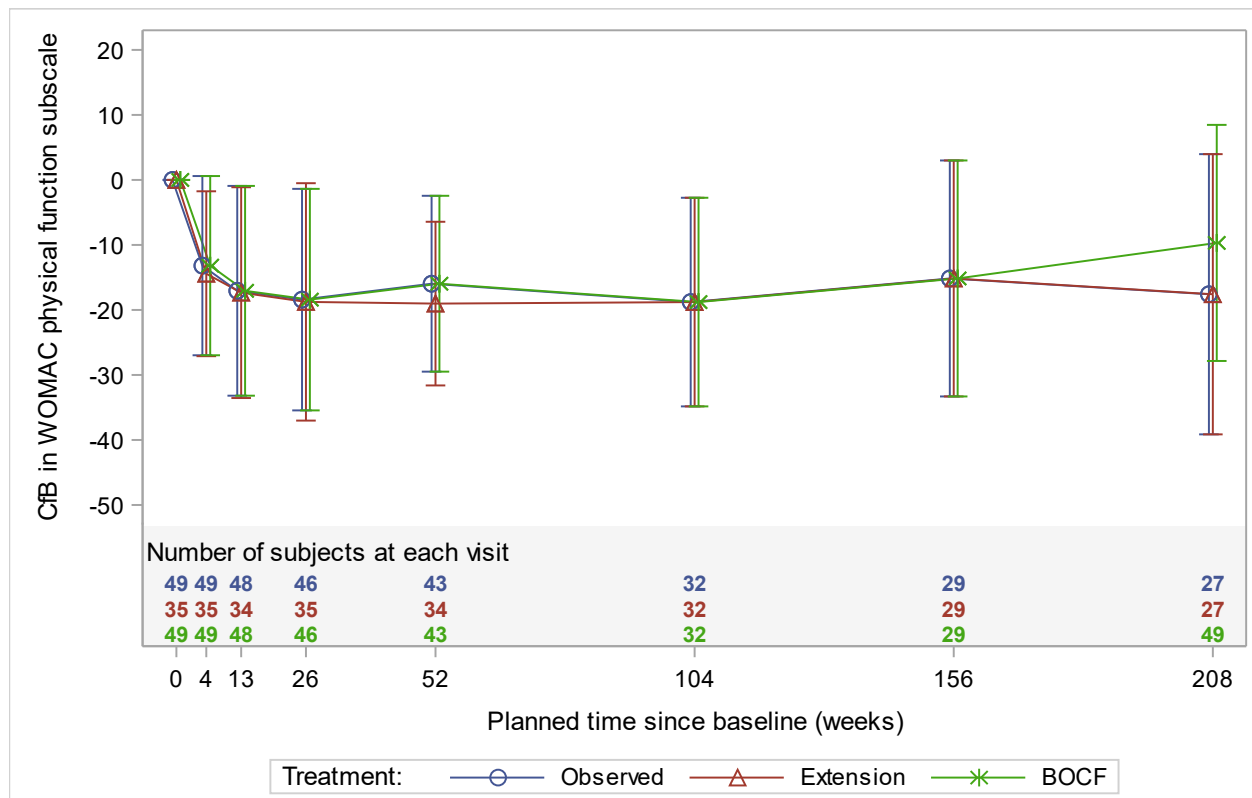


Figure 5. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC physical function subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 12. Summary of transformed WOMAC physical function subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	46.6 (16.1)	
Median	45.6	
Min - Max	9 - 87	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	29.4 (18.0)	-17.1 (16.1)
Median	28.7	-19.8
Min - Max	0 - 60	-44 - 25
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.6 (20.4)	-18.4 (17.0)
Median	28.7	-20.2
Min - Max	0 - 62	-47 - 21
Week 52		
N	43	43
Mean (SD)	31.0 (22.3)	-16.0 (13.5)
Median	26.5	-16.2
Min - Max	0 - 69	-40 - 16
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	23.9 (18.0)	-18.8 (16.0)
Median	22.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-50 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	26.9 (18.8)	-15.2 (18.1)
Median	25.0	-11.8
Min - Max	0 - 62	-54 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	23.9 (19.1)	-17.6 (21.6)
Median	19.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-69 - 26

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Patient global assessment

The PGA was in response to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100). The scores for the PGA at baseline, week 13,

Week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 13](#). The changes from baseline are shown graphically in [Figure 6](#) for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the PGA showed a significant reduction of 21.2 points ($p < 0.0001$) from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 19.1 points ($p = 0.0001$) for the year-2 extension subset, indicating a reduction in the mean impact of knee OA on the subjects' lives. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 11.9 points from baseline to year 4.

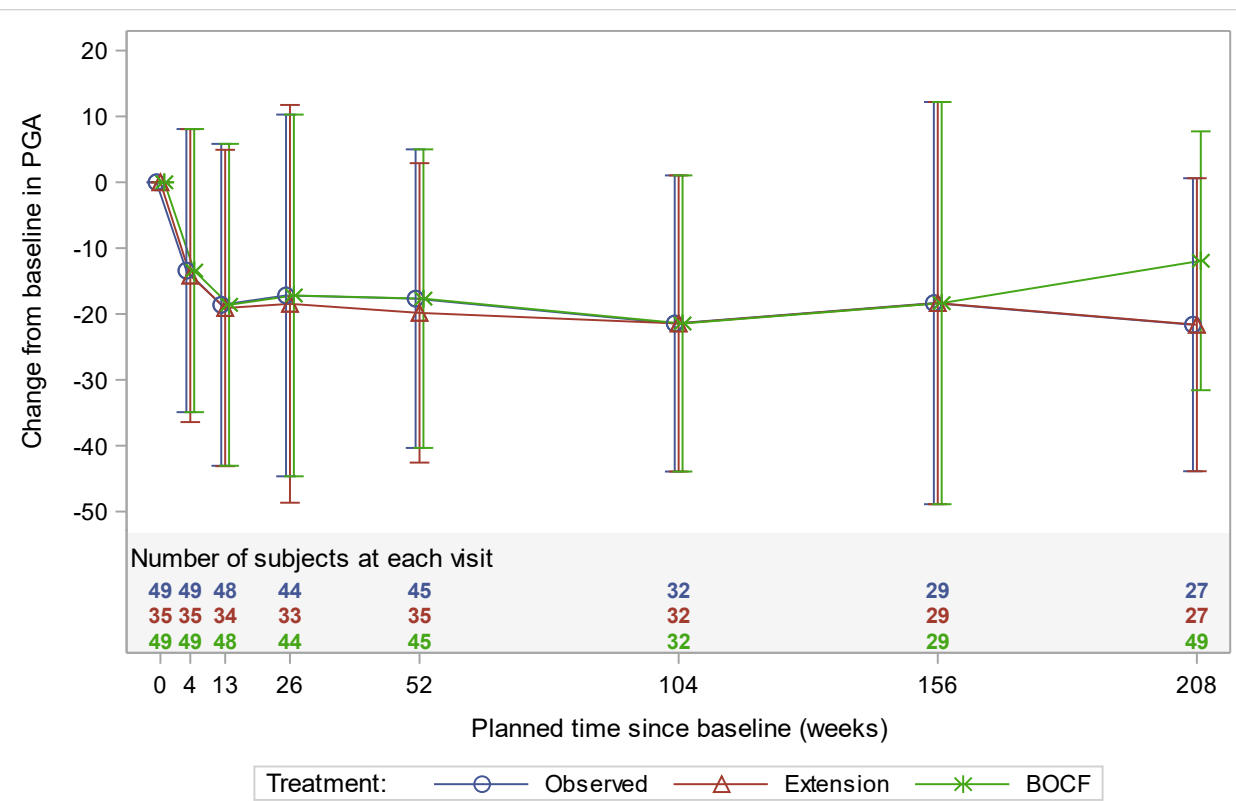


Figure 6. Mean patient global assessment. Error bars represent standard deviation.

Table 13. Summary of patient global assessment.

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	61.1 (18.3)	
Median	65.0	
Min - Max	22 - 100	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	42.6 (24.7)	-18.6 (24.4)
Median	40.0	-19.5
Min - Max	2 - 95	-67 - 53
Week 26		
N	44	44
Mean (SD)	43.9 (27.6)	-17.2 (27.5)
Median	41.0	-16.0
Min - Max	0 - 97	-89 - 46
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.3 (27.1)	-17.7 (22.7)
Median	36.0	-15.0
Min - Max	1 - 95	-67 - 24
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	33.9 (23.6)	-21.4 (22.5)
Median	32.5	-20.5
Min - Max	0 - 84	-78 - 31
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.2 (28.0)	-18.3 (30.5)
Median	27.0	-18.0
Min - Max	0 - 89	-88 - 38
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	33.2 (19.4)	-21.6 (22.2)
Median	28.0	-20.0
Min - Max	7 - 68	-66 - 27

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

OMERACT-OARSI response

The OMERACT-OARSI criteria is a set of responder criteria, which present the results of changes after treatment of OA in three symptomatic domains (pain, function, and PGA) as a single variable. Change in OMERACT-OARSI response was assessed. More than half of the subjects were positive

responders to the OMERACT-OARSI criteria at week 4 (53.1%), week 13 (64.6%), week 26 (67.4%), and week 52 (62.2%). The OMERACT-OARSI response was only evaluated up to week 52.

Safety endpoints

Adverse events

Thirty-six subjects reported a total of 80 AEs up to and including the 4-year extension visit. Nine of the events were reported as serious adverse events (SAEs). No deaths were reported, and one of the AEs (arthralgia, unlikely related) led to withdrawal from the study.

The most frequently reported AEs were arthralgia (18 events in 15 subjects), corona virus infection (7 events in 7 subjects), joint swelling (6 events in 6 subjects), back pain (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (4 events in 4 subjects). Almost all the AEs were mild (47 events in 30 subjects) or moderate (25 events in 18 subjects) in intensity. Eight severe events were reported in 7 subjects: arthralgia, cerebrovascular accident, corona virus infection, lumbar spinal stenosis, presyncope, prostate cancer uterine prolapse and complicated appendicitis.

Adverse device effects

An adverse device effect (ADE) is defined as an AE related to the use of an investigational medical device.

Of the 80 AEs, 14 ADEs occurred in 12 subjects. No serious ADEs and no unanticipated serious ADEs occurred. The most frequently reported ADEs were arthralgia (6 events in 6 subjects), joint swelling (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (3 events in 3 subjects). No other event was reported in more than 1 subject. Two events of arthralgia in 2 subjects had moderate intensity, while all other ADEs were mild.

5.2.4.3 Conclusion

The investigation provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and effective for its intended use 4 years after injection.

5.2.5 A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura has also sponsored a multi-centre, randomised, double-blind, clinical trial to compare the effectiveness of intra-articular polyacrylamide hydrogel (Arthrosamid®) and a hyaluronic acid (HA), Synvisc-One® to safely induce symptomatic benefit in subjects with knee OA.

A total of 239 subjects were randomised into this study, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and ISO 14155 at 3 sites in Denmark.

The study was initially planned to end after 1 year but was extended to follow the participants of the Arthrosamid® arm for up to 5 years through yearly, unblinded follow-up visits.

Three-year data are available from this study. One-year data were published in 2022 and 2023 [9-11].

5.2.5.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to compare the effectiveness of one injection of 6 mL intra-articular Arthrosamid® with that of one injection of 6 mL Synvisc-One® on pain over 6 months in subjects with mild to severe knee OA.

The primary endpoint of the main study was:

- Change in the WOMAC pain subscale from baseline to week 26

The secondary objectives were to compare the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® with that of 6 mL Synvisc-One® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and quality of life (QoL) over 1, 3, 6 and 12 months.

The secondary endpoints of the main study were change from baseline to weeks 4, 12, 26, and 52 in:

- The WOMAC pain, stiffness and physical function related subscales
- PGA
- OMERACT-OARSI response
- EuroQoL-5D-5L

The objectives of the extension study are to evaluate the long-term effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA and to evaluate time to start of other treatments for knee osteoarthritis.

The endpoints of the extension study are:

- Change from baseline in WOMAC pain, stiffness, and physical function
- Change from baseline in subject's global assessment of impact of osteoarthritis (PGA)
- Time from treatment until target knee replacement
- Time from treatment to start of any other treatment for knee osteoarthritis

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) are:

- Incidence of adverse events (AEs)
- Incidence of adverse device effects (ADEs)

Study analysis set definitions

The following analysis sets were used in the analysis of the data:

ITT analysis set: The ITT analysis set contains all randomised subjects irrespective of whether the subject actually received study intervention or the subject's compliance with the study protocol. The subjects were included as randomised.

Full analysis set (FAS): The FAS contains all randomised subjects who received study treatment (i.e. Arthrosamid® or Synvisc-One®) and who have WOMAC pain subscale assessed at baseline and at least one post-baseline assessment. The subjects were included as randomised.

Per protocol (PP) analysis set: The PP analysis set was defined as all subjects in the FAS, meeting all inclusion criteria, and who do not have any protocol deviations of clinical or statistical significance.

Safety analysis set: The safety analysis set is defined as subjects who have received a study treatment. The subjects will be included as actually treated.

Study treatment

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Subject population

Inclusion criteria:

A patient was eligible for inclusion in the trial if all of the following criteria applied:

1. Signed and dated informed consent form.
2. Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study.
3. Male or female, aged ≥ 18 years.
4. Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria.
5. Definite radiographic OA in the most symptomatic knee (target knee) at mild to severe stage (Kellgren-Lawrence 2-4).
6. If subject is using analgesics for knee OA the dose should have been stable for the past four weeks.
7. NRS (11 points (0-10) pain intensity numerical rating scale) ≥ 4 in target knee, during the past week when walking.
8. Body Mass Index (BMI) between 20-35 kg/m².
9. For females of reproductive potential: use of adequate contraception must be used throughout the trial.

Exclusion criteria:

A patient was not eligible for inclusion in the trial if any of the following criteria applied:

1. Female participants who are pregnant, lactating or planning pregnancy during the course of the clinical investigation.
2. Previous intra-articular injection of PAAG in the target knee.

3. Previous intra-articular injection with hyaluronic acid or derivatives in target knee in the previous 6 months.
4. Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
5. Diseases in target knee other than OA.
6. Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g. corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
7. Acute serious infection of any region that required hospital care or intravenous antibiotic treatment within the last 30 days, or oral antibiotic treatment within the last 14 days.
8. Skin disease or infections in the area of the injection site.
9. Infected or severely inflamed knees.
10. History of sepsis in any joint or any clinical concern for an infectious process in the target knee.
11. History of surgery in the target knee within the past 6 months.
12. Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
13. Planned surgery on any lower extremity.
14. Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
15. Suffering from any unstable or severe cardio-vascular disease.
16. Any other contraindication to intra-articular injection.
17. Any foreign material in the target joint.
18. Any significant medical condition (e.g. significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
19. Treatment with systemic steroids.
20. Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
21. Fibromyalgia.
22. Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g. rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
23. Haemophilia.
24. Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
25. Known allergic reactions to components of Synvisc-One (avian protein).
26. Known allergic reactions to antibiotics (azithromycin and moxifloxacin) or local anaesthesia.
27. Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.5.2 Results

Disposition of subjects

258 subjects were screened, and 239 subjects were randomised into the study (120 to Synvisc-one and 119 to Arthrosamid®). 215 subjects completed the main study. Two subjects randomised to receive Synvisc-one were mistakenly treated with Arthrosamid®. Therefore, the safety analysis set consists of 121 subjects in the Arthrosamid® arm and 118 subjects in the Synvisc-one arm.

91 subjects entered the extension phase, from which 75 completed the 3-year visit.

Effectiveness endpoints

Primary effectiveness endpoint – main study

Descriptive results:

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, weeks 4, 12, 26 and 52 are summarised for the FAS analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 14](#). The mean transformed WOMAC pain score was lowest for both arms at 12 weeks. At 26 and 52 weeks the mean transformed WOMAC pain score appeared to increase slightly in the Synvisc-one arm compared to a more stable response in the Arthrosamid® arm.

The primary endpoint analysis was repeated for the ITT and PP analyses sets. Similar results were seen for these sets.

Table 14. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100) – Full analysis set.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Actual values	Change from baseline	Actual values	Change from baseline
Baseline				
N	119		120	
Mean (SD)	45.1 (13.4)		46.5 (13.3)	
Median	45.0		50.0	
Min - Max	10 - 75		15 - 75	
Week 4				
N	119	119	120	120
Mean (SD)	32.6 (18.0)	-12.5 (18.8)	30.2 (15.9)	-16.3 (16.7)
Median	30.0	-10.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Week 12				
N	115	115	119	119
Mean (SD)	25.9 (16.7)	-19.4 (19.2)	28.6 (15.7)	-18.1 (17.2)
Median	25.0	-20.0	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Week 26				
N	114	114	117	117
Mean (SD)	26.8 (17.9)	-18.4 (19.0)	31.0 (18.4)	-15.4 (18.7)
Median	25.0	-15.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Week 52				
N	107	107	109	109
Mean (SD)	26.3 (19.5)	-18.2 (21.4)	31.9 (18.1)	-14.9 (17.2)
Median	25.0	-15.0	35.0	-10.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Table 15. Analyses of change from baseline to week 26 in transformed WOMAC pain subscale (0-100) – by analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	Non-inferiority* (yes/no)	p-value
Full analysis set					
Synvisc-One	117	-14.83 (-17.96; -11.69)	3.59 (-0.87; 8.05)	Yes	NA
Arthroamid®	114	-18.41 (-21.58; -15.25)			
ITT analysis set					
Synvisc-One	120	-14.77 (-17.88; -11.65)	3.63 (-0.79; 8.06)	Yes	NA
Arthroamid®	119	-18.40 (-21.53; -15.27)			
PP analysis set					
Synvisc-One	99	-16.42 (-19.72; -13.12)	2.23 (-2.45; 6.91)	Yes	NA
Arthroamid®	98	-18.65 (-21.96; -15.34)			

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

*If the lower bound of the 95% CI is > -9 the objective of non-inferiority has been met. If the lower bound of the 95% CI is > 0 superiority is declared, and the p-value for the test of superiority is presented.

Primary analysis results:

The primary analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to week 26 was performed using a mixed model for repeated measures (MMRM) including fixed, categorical effects of treatment, week, treatment-by-week interaction and site, as well as the baseline value and baseline-by-week interaction as covariates.

The primary analysis (FAS) showed a treatment difference at 26 weeks of 3.59 (95% CI: -0.87; 8.05) in favour of the Arthroamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15). The non-inferiority objective was met, but superiority was not reached.

For the ITT and PP analysis sets, the treatment differences were also in favour of the Arthroamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15) and the non-inferiority objective was met.

Secondary effectiveness endpoints – main study

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to weeks 4, 12 and 52 was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed no significant difference in the change from baseline transformed WOMAC pain subscale scores between the Arthroamid® and Synvisc-one arms (Table 16), although the difference at week 52 approached significance (p=0.0572).

Table 16. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC pain subscale (0-100) –ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-15.90 (-18.80; -13.00)		
Arthrosamid®	119	-12.93 (-15.85; -10.02)	-2.97 (-7.08; 1.15)	0.1567
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.37 (-20.20; -14.54)		
Arthrosamid®	115	-19.51 (-22.37; -16.65)	2.14 (-1.89; 6.16)	0.2965
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.32 (-16.66; -9.98)		
Arthrosamid®	107	-17.93 (-21.29; -14.56)	4.61 (-0.14; 9.36)	0.0572

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a statistically significant treatment difference at week 4 in favour of Synvisc-one (p = 0.0315) while treatment differences in favour of Arthrosamid® at weeks 12, 26 and 52 were not significant ([Table 17](#)).

Table 17. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-18.52 (-22.51; -14.53)		
Arthrosamid®	119	-12.31 (-16.32; -8.31)	-6.21 (-11.86; -0.55)	0.0315
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.76 (-21.50; -14.03)		
Arthrosamid®	115	-20.14 (-23.92; -16.36)	2.38 (-2.94; 7.69)	0.3792
Week 26				
Synvisc-One	117	-13.96 (-18.13; -9.80)		
Arthrosamid®	114	-18.59 (-22.79; -14.38)	4.62 (-1.30; 10.54)	0.1254
Week 52				
Synvisc-One	109	-12.86 (-17.17; -8.56)		
Arthrosamid®	107	-17.87 (-22.21; -13.53)	5.01 (-1.11; 11.12)	0.1080

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthrosamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant ([Table 18](#)).

Table 18. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC physical function subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-17.22 (-20.29; -14.15)		
Arthroamid®	119	-13.46 (-16.54; -10.37)	-3.77 (-8.12; 0.59)	0.0896
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.12 (-20.91; -15.32)		
Arthroamid®	115	-21.36 (-24.19; -18.54)	3.25 (-0.73; 7.22)	0.1091
Week 26				
Synvisc-One	117	-18.13 (-21.30; -14.96)		
Arthroamid®	114	-18.90 (-22.10; -15.71)	0.77 (-3.73; 5.27)	0.7357
Week 52				
Synvisc-One	109	-15.21 (-18.60; -11.82)		
Arthroamid®	107	-17.74 (-21.16; -14.33)	2.54 (-2.28; 7.35)	0.3006

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Patient global assessment

The patient global assessment was to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100).

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthroamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant (Table 19).

Table 19. Analysis of change from baseline in patient global assessment - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	119	-22.24 (-26.29; -18.20)		
PAAG-OA	118	-16.98 (-21.04; -12.92)	-5.27 (-10.99; 0.46)	0.0713
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.42 (-22.44; -14.39)		
PAAG-OA	115	-22.50 (-26.57; -18.42)	4.08 (-1.65; 9.81)	0.1617
Week 26				
Synvisc-One	117	-14.45 (-18.91; -9.98)		
PAAG-OA	114	-16.79 (-21.30; -12.27)	2.34 (-4.01; 8.69)	0.4687
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.51 (-18.12; -8.90)		
PAAG-OA	107	-17.53 (-22.18; -12.88)	4.02 (-2.53; 10.57)	0.2275

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

OMERACT-OARSI response

The analysis of the proportion of positive responders to the OMERACT-OARSI criteria was performed using a repeated measures logistic model treatment. The analysis showed a treatment ratio (odds ratio) in favour of Synvisc-one at week 4 that was not statistically significant (Table 20). At weeks 12, 26 and 52, the treatment ratio was close to 1, indicating no difference between the 2 groups.

Table 20. Analysis of OMERACT-OARSI criteria - ITT analysis set.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61.7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53.8)	1.38 (0.82; 2.31)	0.2200
Week 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64.7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68.7)	0.87 (0.50; 1.49)	0.5994
Week 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65.0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66.7)	0.95 (0.55; 1.62)	0.8466
Week 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56.9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56.1)	1.01 (0.59; 1.73)	0.9612

CI: confidence interval; E: Number of OMERACT-OARSI responders; n: number with non-missing values.

EuroQoL-5D-5L

The answers from each of the 5 dimensions from EQ-5D-5L were combined into one measurement termed the EQ-5D-5L. The analysis of the change from baseline in the EQ-5D-5L health state showed a statistically significant treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 while the results at weeks 12, 26 and 52 were similar between the Arthroamid® arm and the Synvisc-one arm (Table 21).

Table 21. Analysis of change from baseline in in EQ-5D-5L health state - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	0.08 (0.06; 0.10)		
PAAG-OA	119	0.04 (0.02; 0.07)	0.03 (0.01; 0.06)	0.0215
Week 12				
Synvisc-One	119	0.07 (0.05; 0.09)		
PAAG-OA	115	0.08 (0.07; 0.10)	-0.01 (-0.04; 0.02)	0.3930
Week 26				
Synvisc-One	117	0.06 (0.04; 0.08)		
PAAG-OA	114	0.06 (0.04; 0.08)	0.00 (-0.03; 0.04)	0.7976
Week 52				
Synvisc-One	109	0.05 (0.03; 0.08)		
PAAG-OA	107	0.06 (0.04; 0.09)	-0.01 (-0.05; 0.02)	0.5377

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Effectiveness endpoints – extension study

For the extension study effectiveness endpoints, the MMRM model was adjusted to examine the change from baseline for the Arthrosamid® arm. In addition, each of the WOMAC endpoints and PGA at the year 2 and 3 visit were analysed using the BOCF approach for subjects lacking a year 2 or 3 measurement. This analysis was performed using an ANCOVA model with treatment and site as fixed effects and baseline value as covariates.

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.1 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 15.3 points for the year-2 extension subset (Table 22) indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.8 points from baseline to year 3 (Table 22).

Table 22. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC pain subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.8 (-20.4; -13.2)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-19.1 (-22.7; -15.5)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-13.1 (-17.9; -8.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-15.3 (-19.9; -10.6)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.8 (-14.3; -7.4)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 14.4 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 17.4 points for the year-2 extension subset (Table 23), indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 12.4 points from baseline to year 3 (Table 23).

Table 23. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC stiffness subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-20.8; -11.3)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.6 (-23.5; -13.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-14.4 (-19.7; -9.1)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-17.4 (-22.7; -12.1)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-12.4 (-16.5; -8.3)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 11.8 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set (Table 24) and 14.3 points for the year-2 extension subset (Table 24), indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.4 points from baseline to year 3 (Table 24).

Table 24. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC physical function subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-19.9; -12.4)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.5 (-22.2; -14.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-11.8 (-16.5; -7.2)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-14.3 (-18.8; -9.8)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.4 (-13.8; -7.1)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Patient global assessment

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 18.3 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 20.0 points for the year-2 extension subset (Table 25). The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 14.0 points from baseline to year 3 (Table 25).

Table 25. Analysis of change from baseline to 3 years in patient global assessment.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-20.3 (-25.0; -15.5)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-22.4 (-27.3; -17.6)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-18.3 (-24.2; -12.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-20.0 (-25.8; -14.2)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-14.0 (-18.4; -9.6)	<0.0001

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSmean: Least squares mean.

New treatment for target knee

Up to the 3-year visit, 32 subjects received a new treatment ([Table 26](#)). The median time to new treatment was 375.5 days.

Of the 32 subjects, 13 had a knee replacement with a median duration to knee replacement of 728 days ([Table 26](#)).

Table 26. Summary of new treatment (incl. knee replacement) for target knee OA - up to and including 3-year extension–safety analysis set.

Arthrosamid®	
Time to new treatment (incl. replacement) for knee OA (days)	
N	32
Mean (SD)	519.1 (401.0)
Median	375.5
Min - Max	1 - 1063
Time to target knee replacement (days)	
N	13
Mean (SD)	708.9 (312.1)
Median	728.0
Min - Max	212 - 1063

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, OA: Osteoarthritis.

Safety endpoints

Adverse events

In the main study period, 55 subjects (45.5%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 99 AEs compared to 78 AEs reported by 49 subjects (41.5%) in the Synvisc-one arm. Ten of the events were reported as SAEs, one death was reported, and one AE led to withdrawal from the study. The most frequently reported AEs were arthralgia (Arthrosamid®: 39 events in 33 subjects; Synvisc-one: 24

events in 23 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 16 events in 15 subjects; Synvisc-one: 7 events in 6 subjects). The majority of the AEs were mild in intensity, although 5 events (arthritis infective, endocarditis, erysipelas, pneumonia, pulmonary embolism) in the Arthrosamid® arm and 2 events (cardiac arrest, adenocarcinoma) in the Synvisc-one arm were reported as severe. None of the SAEs were assessed as related to the study device.

Between the 1-year visit and the 3-year visit, 50 AEs were reported by 36 subjects in the Arthrosamid® arm. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. The majority of the AEs were mild in intensity. Six of the AEs were reported as SAEs in 5 subjects. None of the 6 events (back pain, corona virus infection, death, 2 events of myocardial infarction, worsening of hip OA) were assessed as related to Arthrosamid®, and all events, except for the death, recovered without sequelae.

Adverse device effects

In the main study period, 35 subjects (28.9%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 41 AEs compared to 13 AEs reported by 9 subjects (7.6%) in the Synvisc-one arm. The only ADEs reported in more than 1 subject were arthralgia (Arthrosamid®: 21 events in 19 subjects; Synvisc-one: 8 events in 7 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 13 events in 13 subjects; Synvisc-one: 4 events in 3 subjects). The majority of the ADEs were mild in intensity, and none were reported as severe. No unanticipated serious ADEs were reported up to 12 months after treatment.

There were no ADEs reported for the extension study.

5.2.5.3 Conclusion

At 26 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was non-inferior to hyaluronic acid, as measured by the WOMAC pain subscale.

At 52 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was numerically superior to hyaluronic acid but not statistically significantly different.

The extension study provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and appears effective for its intended use 3 years after injection.

5.3 Other clinical data

Searches for literature containing clinical data with direct relevance to the safety and performance of Arthrosamid® have been conducted covering the period until and including 2023.DEC.31. A summary of the identified publications is provided below.

Author, publication date	Title and type of study	Objective	Patients and treatments	Follow-up time	Effectiveness and safety conclusions
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Case report	Histological investigation of the synovial membrane after polyacrylamide hydrogel injection	1 knee OA patient was treated with Contura polyacrylamide hydrogel	9 months	Performance: Histological evidence of gel integration and augmentation of the thickness of the synovial membrane 9 months after injection. Areas of tissue network were seen within the integrated gel layer, either as a band immediately beneath the surface cells or as fine tissue strands inside the gel. Safety: No histological signs of necrosis, calcifications or fibrinous exudate.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Case report	To present the first case of a reduction in patellofemoral bone lesions on imaging following a single injection of Arthrosamid® in a patient with knee OA	1 knee OA patient was treated with Arthrosamid®	4 months	Performance: An 81-year-old woman with OA of the patellofemoral joint was injected with a single dose of 6 mL Arthrosamid®. After 4 months, the patient reported marked improvements in terms of greater mobility and reduced pain, and MRI demonstrated a reduction in the size of the bone marrow lesions seen at MRI prior to treatment. Safety: The injection of Arthrosamid® in this case was uneventful.

5.4 Summary of the clinical performance and safety

Arthrosamid® is an injectable, non-absorbable, non-degradable and non-migratory hydrogel intended to be used for symptomatic treatment of adult patients with knee osteoarthritis. Arthrosamid® is expected to provide relief of symptoms for 5 years, but will remain in the knee for the entire lifetime of the patient as an integral part of the synovial tissue of the inner joint capsule of the knee. Long-term clinical data on the stability of Contura's polyacrylamide hydrogel is available from a 10-year follow-up

study including 104 HIV-patients injected with an average of 6 mL of Aquamid®² for treatment of facial lipoatrophy. At follow-up (10 years), no patients presented with migration of the hydrogel, and the majority of patients were “highly satisfied” (74.8%) or “satisfied” (23.4%) with the cosmetic result [14]. Stable appearance of hydrogel was also observed in an 8-year follow-up study of 25 women who had been treated with Bulkamid® Hydrogel³ for stress urinary incontinence [15].

The clinical benefits of Arthrosamid® in patients with knee osteoarthritis has been documented through clinical investigations and market experience. Collectively, three clinical investigations (described in sections 5.2.1, 5.2.4 and 5.2.5) and one case report [13] have found short-term (from 4 weeks) and long-term (up to 4 years) improvements in WOMAC pain, stiffness and physical function sub-scores after injection with Arthrosamid®. Improvements in quality of life, as measured by PGA and EQ-5D-5L, were also found (sections 5.2.4 and 5.2.5), and integration of Arthrosamid® into the synovial membrane has been established through histopathological studies (section 5.2.3 and [12]). In addition, experience from the market indicates that Arthrosamid® performs according to its intended use.

Four clinical investigations (described in sections 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 and 5.2.5) and two case reports found in the literature [12,13] contribute with data supporting the safety of Arthrosamid®. Most of the AEs observed in the clinical investigations were short-lived and mild in intensity. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. Experience from the market indicates that the subject device is safe when used as intended.

The harms associated with the residual risks of Arthrosamid® are transient symptoms not requiring professional medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period). The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

The risk analysis did not identify any unacceptable risks.

Overall, the risks associated with the device are considered acceptable when weighed against the benefits to the patients.

5.5 Post-market clinical follow-up

A post-market clinical follow-up (PMCF) study with the primary objective of evaluating the long-term safety of Arthrosamid® (“LUNA”) was initiated in 2021. The study is a long-term, observational, all-comers open-label, multi-national clinical investigation to evaluate long-term safety and effectiveness. Participants were treated with a single intra-articular injection of 6 mL Arthrosamid® and will be followed for 5 years.

² Aquamid® has the same chemical composition as Arthrosamid®, but slightly different visco-elastic properties.

³ Bulkamid® Hydrogel has the same chemical composition and visco-elastic properties as Arthrosamid®.

The endpoints of the study are:

- Primary endpoint: Number of adverse events.
- Secondary endpoints:
 - Change from baseline to months 6, 12, 24, 36, 48 and 60 in:
 - The WOMAC pain, stiffness, and physical function related subscales.
 - Patient Global Assessment of impact of OA.

Recruitment was finalised in 2023. 203 adult patients were treated across 9 rheumatology and orthopaedic sites: 2 sites in Denmark, 2 in France, 2 in Germany, 2 in United Kingdom and 1 in Italy. No results are available.

Other PMCF activities include systematic screening and review of scientific literature and other sources of clinical data. Vigilance data is continuously monitored, and the periodic safety update report and clinical evaluation report are updated annually.

6. Possible therapeutic alternatives

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recently published an updated algorithm with recommendations for the management of OA [16]. The ESCEO recommendation follows a stepwise algorithm from basic health-promoting principles such as education, weight loss if overweight, and exercise programs, to end-stage disease management in the form of surgical joint replacement. In this model, Arthrosamid® can be regarded as an alternative to intra-articular HA and corticosteroids and offered to persistently symptomatic patients in whom oral pharmacological management of knee OA has been insufficient. As surgery is an invasive procedure, this is only appropriate when all previous modalities have failed, if the patient is severely symptomatic, and there is a significant loss in quality of life [16].

6.1 Intra-articular treatments

6.1.1 Corticosteroids

Local intra-articular injection with steroids may be effective in treating symptoms of inflammation, but the effect wears off quickly (2-6 weeks) [17], though there are descriptions of persistent effect for up to six months [18,19]. Repeat injections are thus required for stable pain relief, increasing the risk of complications. Side-effects of this kind of therapy include infections, damage of soft tissue and swelling [17,19,20]. Joint infections have been described with up to 1 infection for every 10.000 steroid injections [20].

6.1.2 Hyaluronic acid

There are numerous HA-based viscosupplemental products for human use on the market. The preparations have varying average molecular weight (0.5-6.0 million Da) and therefore show great variations in visco-elastic properties, in turn leading to varying effects in terms of pain reduction and functional improvement [21-24] as well as required dosage and frequency of injections [25].

The general effectiveness of HA in reducing symptoms of OA is still debated. There are several recent meta-analyses indicating a better and longer-lasting effect of HA than that of placebo or corticosteroids, with the effect lasting up to 26 weeks [26-33]. On the other hand, a meta-analysis from 2015 found no difference between HA and placebo if open-label studies were excluded from the analysis [34]. Furthermore, recent evidence has found comparable efficacy and safety profiles of HA and placebo at 6 months post-injection [35,36] and a higher risk of later undergoing knee arthroplasty among patients treated with HA than among patients treated with corticosteroids [37].

Intra-articular HA treatment is generally regarded as safe, with a safety pattern similar to that of saline injection [38,39], although an increased risk of both non-serious [40] and serious [36] adverse events has been demonstrated. As HA is known to have a limited residence time in the knee [41], the need for repeat injections further increases the risk of adverse reactions. Side-effects include short-term-swelling, fluid retention and pain [42-46].

6.1.3 Noltrex

Another polyacrylamide gel for intra-articular treatment of knee OA, sold under the brand name Noltrex, was CE-marked in 2012, but to our knowledge no longer holds a CE-mark.

Noltrex is based on cross-linked polyacrylamide ($4.0\% \pm 1.5\%$) with silver ions added (0.0001 0.0025%). Intra-articularly injected Noltrex is claimed to cover the entire joint surface and the synovial lining with a uniform layer of lubricating gel, creating a shock-absorbing effect which helps to preserve the integrity of cartilage/stop further destruction of the cartilage. The joint space is claimed to widen due to viscosupplementation, leading to mechanical protection of articular cartilages. The cross-linked polymer is claimed to have a long-lasting effect compared to HA-based products. However, as opposed to Arthrosamid®, Noltrex is eliminated from the body, and the injections are to be repeated every 6 months - 1.5 years.

6.2 Surgery

The surgical techniques that may be employed include total joint replacement, partial knee replacement, or osteotomy around the knee. Although TKA is highly successful and cost-effective [16,47], it often has adverse outcomes. Unicompartamental knee replacement (UKR) has a lower occurrence of complications compared with TKA and may be associated with a higher activity level, and better functional recovery [48]. UKR may lead to a higher revision/reoperation rate than TKA, but literature is not consistent on this finding [48-50].

Most patients have a good clinical outcome after knee replacement, but multiple studies have reported that 20% or more of patients are dissatisfied with their outcome, usually characterised by ongoing pain and poor function [47,51]. It has been reported that a 65-year-old patient will have a 7% lifetime risk of requiring revision surgery, but this risk increases substantially with treatment in younger age groups. In fact, recent evidence suggests that in the age group of those younger than 60 years the lifetime risk of revision is approximately 35% for men and 20% for women, with half the rate of revision occurring within the first 5 years of implantation [47]. Post-surgical pain, instability and stiffness, together with infection and implant loosening, have been stated to account for 80–90% of all revisions [52].

Serious complications to TKA are relatively frequent. A 30-day major complication rate of approximately 2% has been reported, with pulmonary embolism being the most prevalent major systemic complication (noted in 0.78% of the patients), and deep wound infection being the most prevalent major local complication (0.3% of the patients) [53]. A general incidence of prosthesis infection around 2% has been observed [54]. Other frequent adverse events include systemic complications such as urinary tract infection and deep venous thrombosis, and local complications such as superficial wound infection [53].

Surgical vs. non-surgical intervention (physiotherapy, dietary advice, use of insoles and pain medication) in patients with moderate to severe knee OA was investigated in a randomised clinical trial including 100 patients, published in 2015 [55]. Patients either underwent TKA followed by 12 weeks of non-surgical treatment or received only the 12 weeks of non-surgical treatment. Treatment with TKA followed by non-surgical treatment resulted in greater pain relief and functional improvement after 12 months than did non-surgical treatment alone. However, TKA was associated with a higher number of serious adverse events than was non-surgical treatment. The 2-year follow-up study concluded that TKA followed by supervised non-surgical treatment resulted in twice the improvement in pain and function after 2 years compared with non-surgical treatment with the option of TKA later [56].

7. Suggested profile and training for users

Arthrosamid® is intended to be administered by qualified physicians familiar with intra-articular injection procedures.

8. Harmonised standards and applied Common Specifications

A list of standards, including harmonised standards, applied to the design, manufacture and packaging of Arthrosamid® is found in the table below.

There are no applicable Common Specifications for the conformity assessment of Arthrosamid®.

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Cleanrooms	Biotechnology - Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control
DS/EN ISO	14155	2020	Clinical evaluation	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Development	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Development	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Development	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Labelling; Nomenclature; Symbols	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Labelling; Nomenclature; Symbols	Identification cards - Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Manufacturing and validation	Biological Reactivity Tests, In vitro

Origin	No.	Year	Subject	Title
USP	161	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Manufacturing and validation	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Manufacturing and validation	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Manufacturing and validation	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 20: Common test methods
Ph.Eur	0169	2024	Manufacturing and validation	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Manufacturing and validation	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Manufacturing and validation	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Manufacturing and validation	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Manufacturing and validation	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Ph.Eur	2.2.3	2024	Manufacturing and validation	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Manufacturing and validation	Loss on Drying
Ph.Eur	2.2.44	2024	Manufacturing and validation	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Manufacturing and validation	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Manufacturing and validation	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.eur	1238	2024	Manufacturing and validation	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Manufacturing and validation	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Packaging	Packaging- Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Packaging	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Packaging	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Packaging	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Packaging	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection

Origin	No.	Year	Subject	Title
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Packaging	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	QA-general	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Sampling procedures	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1::2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Sampling procedures	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisation	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisation	Sterilisation of medical devices to be designated “STERILE” – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Revision history

SSCP revision number	Date	Description of changes	Revision validated by notified body
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	New document	☒ Yes Validation language: English ☐ No

A summary of the safety and clinical performance of the device, intended for patients, is given below.

10. Bibliography

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Summary of Safety and Clinical Performance - Part II – Patients

Document revision: 001
Date issued: 2024-06-04

This Summary of Safety and Clinical Performance (SSCP) is intended to provide public access to an updated summary of the main aspects of the safety and clinical performance of Arthrosamid®. The information presented below is intended for patients or lay persons. A more extensive summary is found in the first part of this document.

The SSCP is not intended to give general advice on the treatment of a medical condition. Please contact your healthcare professional in case you have questions about your medical condition or about the use of Arthrosamid® in your specific situation. This SSCP is not intended to replace an implant card or the instructions for use to provide information on the safe use of Arthrosamid®.

1. Device identification and general information

1.1 Device trade name

Arthrosamid®, item no. 50020 (single pack) and 50021 (six-pack).

1.2 Manufacturer

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Denmark

1.3 Basic Unique Device Identification – Device Identifier (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

The Basic UDI-DI is the primary identifier of a device model.

1.4 Year when the device was first CE-marked

Arthrosamid® was CE-marked in 2021.

2. Intended use of the device

2.1 Intended purpose, indication and intended patient group

Arthrosamid® is intended to be used for the treatment of knee osteoarthritis in patients, above the age of 18 years, that have failed initial attempts (e.g., exercise or weight loss programs) to alleviate symptoms.

2.2 Contraindications

Arthrosamid® should not be injected:

- If an active skin disease or infection is present at or near the injection site.
- If the joint is infected or severely inflamed.
- If the patient has previously received treatment with an absorbable intra-articular injectable (such as hyaluronic acid) that is not yet expected to be absorbed, according to manufacturer's information for the specific product.
- If the patient has previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant in the knee.
- If the patient has received knee replacement surgery or has any foreign material in the knee.
- If the patient has undergone knee scope surgery within the last 6 months.
- In patients with uncontrolled haemophilia (bleeder's disease) or in patients with uncontrolled anti-coagulation treatment.

A different non-absorbable implant should not subsequently be injected in the Arthrosamid®-injected knee.

3. Device description

3.1 Device description and materials in contact with patient tissues

Arthrosamid® is a hydrogel for injection into the knee cavity. It consists of 97.5% sterile water and 2.5% polyacrylamide. The hydrogel is supplied in sterile pre-filled syringes. Recommended dosage is 6 mL.

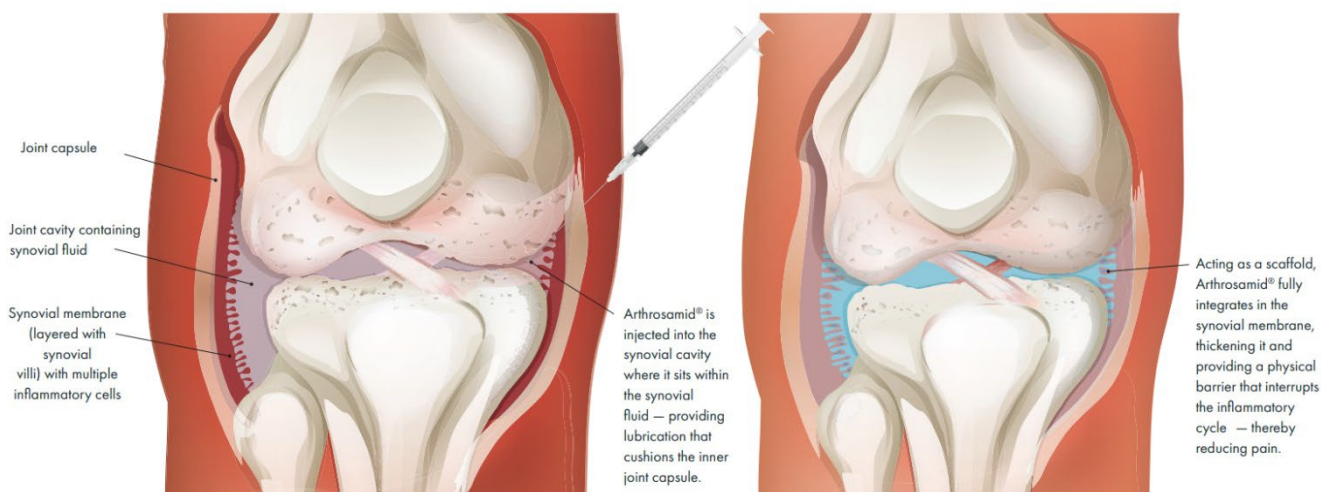
Arthrosamid® is an injectable, non-absorbable, non-degradable and non-migratory hydrogel intended to be used for symptomatic treatment of adult patients with knee osteoarthritis. Arthrosamid® is expected to provide relief of symptoms for 5 years, but will remain in the knee for the entire lifetime of the patient.

3.2 Information about medicinal substance, if any

Arthrosamid® *does not* contain any medicinal substance.

3.3 Description of how the device is achieving its intended mode of action

Arthrosamid® integrates into the synovial tissue of the inner joint capsule of the knee and thickens the synovial membrane. Arthrosamid® provides durable cushioning of the inner capsular tissue, thereby reducing pain, decreasing joint stiffness, and improving function of the knee affected by osteoarthritis. Please see below figure.



3.4 Other devices or products intended to be used in combination with the device

Antibiotics are administered prior to injection with Arthrosamid®.

Injection of Arthrosamid® is intended to be performed using a sterile needle and with the help of ultrasound.

4. Risks and warnings

Contact your healthcare professional if you believe that you are experiencing side-effects related to Arthrosamid® or its use, or if you are concerned about risks. This document is not intended to replace a consultation with your healthcare professional if needed.

Before the procedure, your physician will tell you about the intended use, expected results, contraindications, precautions, warnings and potential undesirable effects.

4.1 How potential risks have been controlled or managed

As with any invasive joint procedure, there is a risk of infection when injecting Arthrosamid®, and therefore antibiotics must be administered prior to injection.

4.2 Remaining risks and undesirable effects

Mild to moderate pain and/or mild swelling may occur during the first few weeks to months following injection. Formation or swelling of Baker's cysts (accumulation of fluid in the back of the knee) may also occur.

Infections at the injection site may occur in rare cases.

4.3 Warnings or precautions

Avoid strenuous activity (e.g., tennis, jogging or long walks) during the first weeks after the injection.

If you should need surgery or major dental work after your treatment with Arthrosamid[®], antibiotic treatment to reduce risk of infection should be considered by the treating physician.

After your treatment, inform health care professionals of your Arthrosamid[®] implant for accurate future medical assessment.

Arthrosamid[®] should be used with caution in patients:

- with acute or chronic infections in other parts of the body.
- with autoimmune disorders.
- in immunosuppressive therapy.
- with a compromised immune system.
- suffering from uncontrolled diabetes.
- undergoing major dental work or an invasive medical procedure.

Safety and effectiveness have not been established for:

- patients under 18 years of age.
- pregnant or lactating women.
- patients with BMI ≥ 35 kg/m².
- single doses higher than 6 mL.

5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up

5.1 Clinical background of the device

The gel on which Arthrosamid is based has been used for more than 20 years in products like Bulkamid[®] Hydrogel (used to treat urinary incontinence), and Arthramid[®] Vet (used for osteoarthritis in animals). Altogether, more than 1 million syringes of gels manufactured at Contura have been sold.

Five studies have been performed on Arthrosamid[®]. Additional evidence has been collected from scientific literature. The evidence shows that when Arthrosamid[®] is injected in the knee, it becomes part of the synovial membrane, a thin barrier that lines the inside of the joint (see figure on previous page). The treatment reduces pain and stiffness and improves physical function of the osteoarthritic knee, as well as quality of life. There is clinical evidence of a treatment effect up to 4 years after injection, but the expected total duration of effect is 5 years. The studies show that the treatment is safe.

5.2 The clinical evidence for CE-marking

The clinical studies on Arthrosamid® are described below.

A “proof of concept” study including 84 participants was conducted to obtain information on the effectiveness of Arthrosamid® in participants with osteoarthritis (OA) of the knee. In this study, a volume of 3 mL of Arthrosamid® was injected into the knee. In some participants, the injection was repeated once, after a minimum of 2 weeks (72 participants received a second injection). The study found that pain had significantly improved 4 months after the initial injection. Similarly, the stiffness and physical function were improved. The effect appeared to persist up to the last observation at 13 months. The study was published in 2018 [1].

Later, a retrospective study including 91 participants was conducted to obtain information on the safety of Arthrosamid® in patients with knee OA. Evaluation of the data showed no serious adverse events related to Arthrosamid® injection. No allergic reactions or infections were observed. Most of the adverse events reported by the participants can be described as normal symptoms of knee OA and were thus most probably not related to Arthrosamid®. An exception is the sensation of distention after treatment which was felt by 15 participants. Most (14 participants, corresponding to 93%) describe this sensation as short-lived (days to weeks). There were no indications of scarring after Arthrosamid® injection. This study was published in 2019 [2].

Another study was made on tissue removed from 7 patients, who had previously received treatment with Arthrosamid®, during total knee replacement. The overall finding of the investigation was that Arthrosamid® was found to be integrated in the synovial membrane, regardless of the time point after Arthrosamid® injection (5 – 33 months). No evidence of scar formation was seen.

The effectiveness and safety of one injection of 6 mL Arthrosamid® in patients with knee OA are evaluated in an ongoing study including 49 participants. Participants in this study have been followed for 4 years. Significant improvements have been seen in pain, stiffness and physical function at all evaluations, as well as a significant improvement in quality of life. A total of 14 adverse events related to Arthrosamid® have occurred in 12 participants since treatment. Of these, the most frequently reported events were joint pain, joint swelling and accumulation of fluid in the back of the knee. None of the events related to the use of Arthrosamid® were serious. Data evaluated at the 6- and 12-month time point were published in 2021 [4,5], 2-year data were published in 2022 [6], and 3-year data were published in 2023 [7,8]. Participants are invited to continue with yearly follow-up visits up to 5 years after treatment to evaluate safety and long-term performance of Arthrosamid®.

Another study is ongoing, which initially compared Arthrosamid® to Synvisc-One® for 1 year. Synvisc-One® is a different injectable (a hyaluronic acid) used for knee osteoarthritis. A total of 239 participants were randomised into the study. 120 participants received one injection (6 mL) of Synvisc-one® and 119 received one injection (6 mL) of Arthrosamid®. The study found no statistical difference in effectiveness between the two treatments. In the Arthrosamid® group, 35 participants experienced a total of 41 adverse events related to treatment. In the Synvisc-One® group, 9 participants experienced a total of 13 adverse events related to treatment. None of the related adverse events were serious. One-year data from this study were published in 2022 and 2023 [9-11]. After the first year, the study was extended to follow the participants in the Arthrosamid® group for up to 5 years. They have now been followed for 3 years, and significant improvements in pain, stiffness

and physical function have been found at all evaluations, as well as a significant improvement in quality of life.

5.3 Safety

Compared to total knee replacement, which is currently the go-to treatment when all other options have failed, treatment with Arthrosamid® is a minimally invasive, outpatient procedure. Arthrosamid® is neither absorbed nor degraded in the body, and data from 4 studies show a significant and long-lasting effect of the treatment. The collected evidence shows that most knee OA patients treated with Arthrosamid® had improvements in pain, stiffness and physical function of the OA knee, as well as quality of life. Most of the adverse events observed in the studies were short-lived and mild. The most frequent adverse events were joint pain and -swelling.

By 2023.DEC.31, a total of 5,098 patient packs (six-packs) were placed on the market. Safety data is continually collected from online databases, complaints, scientific literature and other sources. A review of safety data from launch to 2023.DEC.31 has found that Arthrosamid® is safe.

A post-market study evaluating the safety of Arthrosamid® was initiated in 2021 and is ongoing. In this study, 203 adult patients across 9 sites in Europe were treated with a single injection of 6 mL Arthrosamid®. After treatment with Arthrosamid®, participants will be followed for 5 years. No results are available yet.

6. Possible therapeutic alternatives

When considering alternative treatments, it is recommended that you contact your healthcare professional who will consider your individual situation.

Physicians may offer the following therapeutic alternatives to Arthrosamid®:

- Intra-articular treatments (treatments that are injected into the knee):
 - **Corticosteroids** may be effective in treating symptoms of inflammation, but the effect wears off quickly (2-6 weeks). Repeat injections are required for stable pain relief.
 - **Hyaluronic acid** has an effect lasting up to 6 months.
- Surgery: Surgeries that may be offered include total or partial joint replacement or knee osteotomy (a surgical procedure where a bone is cut and reshaped or realigned). Most patients have a good clinical outcome after surgery, but the risk of complications is relatively high compared to other treatments, and many patients will need revision surgery. However, surgery may be a good option for severely symptomatic patients in whom previous treatments have failed and who is experiencing a significant loss in quality of life.

The choice of treatment should be based on your specific symptoms, your goals and expectations, and the risks and benefits given your particular situation.

7. Suggested profile and training for users

Arthrosamid® is intended to be administered by qualified physicians familiar with intra-articular injection procedures, such as orthopaedic surgeons or rheumatologists.

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP)

Arthrosamid®

ID dokumentu		018.SSCP.00023.03	
Verze č.	001	Datum dokumentu	4. června 2024

Obsah

Zkratky	5
Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické výkonnosti – Část I – Odborní uživatelé	6
1. Identifikace prostředku a obecné informace	6
1.1 Obchodní název prostředku	6
1.2 Výrobce.....	6
1.3 Jedinečné registrační číslo výrobce (SRN)	6
1.4 Základní UDI-DI.....	6
1.5 Popis názvosloví zdravotnického prostředku	6
1.6 Třída prostředku.....	7
1.7 Rok, kdy bylo vydáno první osvědčení CE zahrnující tento prostředek.....	7
1.8 Název a identifikační číslo oznámeného subjektu	7
2. Určený účel, indikace, cílová populace a kontraindikace.....	7
2.1 Určený účel, indikace a cílová populace	7
2.2 Kontraindikace a/nebo omezení.....	7
3. Popis prostředku	8
3.1 Popis prostředku.....	8
3.1.1 Mechanismus účinku.....	8
3.2 Předchozí generace prostředku	8
3.3 Jiné prostředky nebo produkty určené k použití v kombinaci s prostředkem.....	8
4. Reziduální rizika a varování.....	8
4.1 Reziduální rizika a nežádoucí účinky.....	8
4.2 Varování a bezpečnostní opatření	9
4.2.1 Varování	9
4.2.2 Bezpečnostní opatření.....	9
4.3 Další informace	10
5. Souhrnné údaje o klinickém vyhodnocení a klinickém sledování po uvedení na trh	10
5.1 Ekvivalence.....	10
5.2 Klinické zkoušky před udělením označení CE	10
5.2.1 Studie ověřující koncept („proof of concept“)	11
5.2.1.1 Uspořádání klinické zkoušky	11
5.2.1.2 Výsledky	13
5.2.1.3 Závěr	14

5.2.2	Studie hodnocení bezpečnosti	15
5.2.2.1	Uspořádání klinické zkoušky	15
5.2.2.2	Výsledky	17
5.2.2.3	Závěr	19
5.2.3	Histopatologická zpráva	19
5.2.3.1	Uspořádání klinické zkoušky	19
5.2.3.2	Výsledky	19
5.2.3.3	Závěr	22
5.2.4	Prospektivní, otevřená klinická zkouška intraartikulární injekce polyakrylamidového hydrogelu u pacientů s osteoartrózou kolene („IDA“) (CIV ID: CIV-19-07-029146).	23
5.2.4.1	Uspořádání klinické zkoušky	23
5.2.4.2	Výsledky	25
5.2.4.3	Závěr	34
5.2.5	Multicentrická randomizovaná, kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická zkouška intraartikulární injekce polyakrylamidového hydrogelu u subjektů s osteoartrózou kolenního kloubu („ROSA“) (CIV ID: CIV-19-01-026964).	34
5.2.5.1	Uspořádání klinické zkoušky	35
5.2.5.2	Výsledky	38
5.2.5.3	Závěr	48
5.3	Další klinické údaje	49
5.4	Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci	49
5.5	Následné klinické sledování po uvedení na trh	50
6.	Možné terapeutické alternativy	51
6.1	Intraartikulární léčba	51
6.1.1	Kortikosteroidy	51
6.1.2	Kyselina hyaluronová (HA)	52
6.1.3	Noltrex	52
6.2	Operace	52
7.	Doporučený profil a školení pro uživatele	53
8.	Harmonizované normy a uplatněné společné specifikace	53
9.	Historie revizí	56
10.	Literatura	57
	Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci - část II - pacienti	63
1.	Identifikace prostředku a obecné informace	63
1.1	Obchodní název prostředku	63
1.2	Výrobce	63

1.3	Základní identifikace zdravotnického prostředku – identifikátor prostředku (UDI-DI) ..	63
1.4	Rok, kdy byl zdravotnický prostředek poprvé označen značkou CE.	63
2.	Určené použití prostředku	64
2.1	Určené použití, indikace a cílová skupina pacientů.....	64
2.2	Kontraindikace	64
3.	Popis prostředku	64
3.1	Popis zdravotnického prostředku a materiály, které přicházejí do kontaktu s tkáněmi pacienta	64
3.2	Informace o léčivé látce, je-li přítomna.....	64
3.3	Popis způsobu, jakým prostředek dosahuje svého zamýšleného způsobu účinku	65
3.4	Jiné prostředky nebo produkty určené k použití v kombinaci s prostředkem.....	65
4.	Rizika a varování	65
4.1	Jak jsou kontrolována nebo řešena potenciální rizika	66
4.2	Zbytková rizika a nežádoucí účinky.....	66
4.3	Varování nebo bezpečnostní opatření	66
5.	Souhrnné údaje o klinickém vyhodnocení a klinickém sledování po uvedení na trh	67
5.1	Základní klinické údaje o prostředku.....	67
5.2	Klinické důkazy pro označení CE.....	67
5.3	Bezpečnost.....	68
6.	Možné alternativy léčby	69
7.	Doporučený profil a školení pro uživatele	69

Zkratky

Zkratka	Vysvětlení
ADE	Nežádoucí účinek zdravotnického prostředku (Adverse device effect)
AE	Nežádoucí příhoda
BOCF	Hodnota při zahájení studie použitá pro další časové body (Baseline observation carried forward)
EMDN	Evropské názvosloví zdravotnických prostředků (European medical device nomenclature)
ESCEO	Evropská společnost pro klinické a ekonomické aspekty osteoporózy, osteoartrózy a muskuloskeletálních onemocnění (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases)
HA	Kyselina hyaluronová (Hyaluronic acid)
IFU	Návod k použití (Instructions for use)
ITT	Zamýšlený způsob léčby (Intention to treat)
MDR	Nařízení Evropského parlamentu a Rady 2017/745 o zdravotnických prostředcích (Medical Device Regulation (EU) 2017/745)
OA	Osteoartróza (Osteoarthritis)
OMERACT-OARSI	Výstupové ukazatele v revmatologii – Mezinárodní společnost pro výzkum osteoartrózy (Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International)
PAAG	Polyakrylamidový hydrogel (Polyacrylamide hydrogel)
PGA	Celkové hodnocení pacientem (Patient global assessment)
PMCF	Následné klinické sledování po uvedení na trh (Post-market clinical follow-up)
PMS	Dohled po uvedení na trh (Post market surveillance)
QoL	Kvalita života (Quality of life)
ROM	Rozsah pohybu (Range of motion)
SAE	Závažná nežádoucí příhoda
SSCP	Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (Summary of safety and clinical performance)
TKA	Totální endoprotéza kolenního kloubu (Total knee arthroplasty)
UKR	Jednokompartimentální (částečná) náhrada kolenního kloubu (Unicompartmental knee replacement)
WOMAC	Index osteoartrózy Univerzity Západního Ontaria a McMasterovy univerzity (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické výkonnosti – Část I – Odborní uživatelé

Tento Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP) je určen k tomu, aby poskytl veřejnosti přístup k aktuálnímu souhrnu hlavních aspektů bezpečnosti a klinické funkce prostředku Arthrosamid®.

SSCP není určen k nahrazení návodu k použití (IFU) jako hlavního dokumentu pro zajištění bezpečného použití prostředku Arthrosamid®, ani není určen k poskytování diagnostických nebo terapeutických doporučení určeným uživatelům nebo pacientům.

Následující informace jsou určeny pro uživatele/zdravotnické pracovníky.

Za těmito informacemi následuje souhrn určený pro pacienty (část II).

1. Identifikace prostředku a obecné informace

1.1 Obchodní název prostředku

Arthrosamid®, položka číslo 50020 (jedno balení) a 50021 (balení po šesti kusech)

1.2 Výrobce

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dánsko

1.3 Jedinečné registrační číslo výrobce (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Základní UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Základní UDI-DI je hlavním identifikačním údajem modelu prostředku.

1.5 Popis názvosloví zdravotnického prostředku

Kód dle evropského názvosloví zdravotnických prostředků (EMDN) pro Arthrosamid® je P900403 „Neresorbovatelné výplňové a rekonstrukční prostředky“.

1.6 Třída prostředku

Arthrosamid® je implantovatelný prostředek třídy IIb podle pravidla 8 uvedeného v příloze VIII nařízení o zdravotnických prostředcích (EU) 2017/745 (MDR).

1.7 Rok, kdy bylo vydáno první osvědčení CE zahrnující tento prostředek

Arthrosamid® byl certifikován podle směrnice o zdravotnických prostředcích 93/42/EHS v roce 2021.

1.8 Název a identifikační číslo oznámeného subjektu

Oznámeným subjektem provádějícím posouzení shody prostředku Arthrosamid® je TÜV SÜD Product Service GmbH, s jedinečným identifikačním číslem 0123.

2. Určený účel, indikace, cílová populace a kontraindikace

2.1 Určený účel, indikace a cílová populace

Arthrosamid® je určen k použití k symptomatické léčbě pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu.

Arthrosamid® je určen pro pacienty starší 18 let, u nichž selhala konzervativní léčba.

2.2 Kontraindikace a/nebo omezení

Arthrosamid® se nesmí aplikovat injekčně:

- v přítomnosti aktivního kožního onemocnění nebo infekce v místě aplikace injekce nebo v jeho blízkosti,
- V případě infekce nebo závažného zánětu kloubu,
- pokud pacient v minulosti podstoupil léčbu jiným nevstřebatelným injekčním prostředkem nebo implantátem ve stejném kolenním kloubu,
- pokud pacient v minulosti podstoupil léčbu vstřebatelným nitrokloubním injekčním přípravkem (například kyselinou hyaluronovou), který se podle informací výrobce daného přípravku pravděpodobně ještě nevstřebal,
- pokud pacient podstoupil aloplastiku kolenního kloubu nebo má v koleni cizí materiál,
- pokud pacient během posledních 6 měsíců podstoupil artroskopii kolenního kloubu,
- u pacientů s nekontrolovanou hemofilií nebo u pacientů s nekontrolovanou antikoagulační léčbou.

Po aplikaci prostředku Arthrosamid® nesmí být do ošetřeného kolenního kloubu následně aplikován jiný nevstřebatelný implantát.

3. Popis prostředku

3.1 Popis prostředku

Prostředek Arthrosamid® je nevstřebatelný, biokompatibilní, injekční transparentní hydrogel určený pro nitrokloubní injekci. Prostředek Arthrosamid® obsahuje 2,5 % zesíťovaného polyakrylamidu a 97,5 % nepyrogenní vody. Prostředek Arthrosamid® je dodáván v předplněné sterilní 1ml injekční stříkačce uzavřené koncovkou v adaptéru Luer lock.

Prostředek Arthrosamid® je sterilizován vlhkým teplem. Je určen pouze k jednorázovému použití.

Prostředek Arthrosamid® je permanentní biologicky nerozložitelný implantát s očekávanou funkční životností 5 let.

3.1.1 Mechanismus účinku

- Prostředek Arthrosamid® se integruje do synoviální tkáně vnitřní vrstvy pouzdra kloubu a snižuje ztuhlost kloubu.
- Prostředek Arthrosamid® vytváří membránu podobnou polštářku, tvořenou hydrogelem začleněným do jemné tkáňové matrice, která je pokrytá synoviální výstelkou.
- Prostředek Arthrosamid® zmírňuje bolest a zlepšuje funkci kolene postiženého osteoartrózou.

Prostředek Arthrosamid® je nevstřebatelný, biologicky nerozložitelný a nemigrující; zajišťuje odtlumení vnitřní vrstvy pouzdra kloubu.

3.2 Předchozí generace prostředku

Neexistují žádné předchozí generace ani variace tohoto prostředku.

3.3 Jiné prostředky nebo produkty určené k použití v kombinaci s prostředkem

Prostředek Arthrosamid® je určen k nitrokloubní injekci pomocí sterilní injekční jehly 21 G x 2 palce (0,8 x 50 mm) s koncovkou typu Luer Lock.

4. Reziduální rizika a varování

4.1 Reziduální rizika a nežádoucí účinky

Společnost Contura provádí řízení rizik jako průběžný proces po celou dobu životního cyklu prostředku Arthrosamid®, aby průběžně sledovala a zvládala veškerá rizika spojená s tímto zdravotnickým prostředkem. Pro prostředek Arthrosamid® byla provedena analýza rizik, při níž byla identifikována a jako přijatelná, avšak významná, vyhodnocena dvě reziduální rizika (po zavedení opatření k řízení rizik) vyplývající z jedné přiměřeně předvídatelné sekvence nebo kombinace událostí. Nepříznivé dopady spojené s těmito dvěma riziky představují přechodné příznaky, které

nevyžadují odborný lékařský ani chirurgický zákrok a které se u pacientů mohou objevit během prvních několika týdnů po výkonu (v období rekonvalescence).

Nebezpečné následky vyplývající z reziduálních rizik zahrnují:

- otok/edém;
- zhoršení artralgie.

Kvantitativní údaje o nežádoucích účincích prostředku Arthrosamid® jsou k dispozici ze dvou klinických zkoušek – „IDA“ (n = 49) a „ROSA“ (n = 121) – a dále ze systematicky shromažďovaných údajů ze sledování po uvedení na trh (PMS) až do 31. prosince 2023 včetně. Ke dni 31. prosince 2023 bylo na trh uvedeno celkem 5 098 balení pro pacienty (balení po šesti kusech).

Studie „IDA“ a „ROSA“ jsou popsány v oddílech 5.2.4 a 5.2.5.

Tabulka 1: Četnost reziduálních rizik a nežádoucích účinků v klinických studiích a po uvedení na trh

	„IDA“ (n = 49)	„ROSA“ (n = 121)	Data z období po uvedení na trh (n = 5 098)
Reziduální rizika			
Otok/edém	8 %	11 %	0,04 %
Zhoršení artralgie	12 %	16 %	< 1/5 098*
Nežádoucí účinky			
Bolest spojená s injekcí	-	1 %	0,08 %
Otékání Bakerovy cysty	6 %	-	< 1/5 098*
Infekce	-	-	< 1/5 098*

*Z údajů ze sledování po uvedení na trh nevyplynou žádné komplikace související s prostředkem.

4.2 Varování a bezpečnostní opatření

4.2.1 Varování

- Aplikace prostředku Arthrosamid® nesmí být provedena intravaskulárně, extraartikulárně ani do tkáně kloubního pouzdra.
- Společně s prostředkem Arthrosamid® neaplikujte kortikosteroidy.
- Společně s prostředkem Arthrosamid® neaplikujte žádné léčivé přípravky nebo biologické látky.

4.2.2 Bezpečnostní opatření

Dodržujte běžná bezpečnostní opatření související s invazivními zákroky v oblasti kloubů.

- Prostředek Arthrosamid® nepoužívejte opětovně. Opětovné použití zvyšuje riziko kontaminace, a tím i riziko infekce.
- Prostředek Arthrosamid® opakovaně nesterilizujte.
- Prostředek Arthrosamid® nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.
- Prostředek Arthrosamid® neaplikujte do jiných částí těla.
- Pacienti se mají během prvních týdnů po aplikaci injekce vyhnout namáhavým aktivitám (například tenisu, běhání nebo dlouhým procházkám).

Prostředek Arthrosamid® se má používat s opatrností u pacientů:

- s akutní nebo chronickou infekcí v jiných částech těla,
- s autoimunitními onemocněními,
- podstupujících imunosupresivní léčbu,
- se zhoršenou funkcí imunitního systému,
- s nekontrolovaným diabetem,
- podstupujících rozsáhlé stomatologické zákroky nebo jiný invazivní lékařský výkon.

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u:

- pacientů mladších 18 let,
- těhotných a kojících žen,
- pacientů s BMI ≥ 35 kg/m²,
- jednotlivých dávek přesahujících 6 ml.

Stejně jako u každého invazivního zákroku v oblasti kloubu existuje riziko infekce i při aplikaci prostředku Arthrosamid®. Proto musí být před injekcí podána profylaktická antibiotika.

4.3 Další informace

Prostředek Arthrosamid® nebyl předmětem žádného nápravného bezpečnostního opatření v terénu.

5. Souhrnné údaje o klinickém vyhodnocení a klinickém sledování po uvedení na trh

5.1 Ekvivalence

Posouzení shody prostředku Arthrosamid® nebylo založeno na ekvivalenci s žádnými jinými produkty.

5.2 Klinické zkoušky před udělením označení CE

Klinické zkoušky prostředku Arthrosamid® byly provedeny před udělením označení CE v souladu s MDR.

Souhrn klinických zkoušek je uveden níže.

5.2.1 Studie ověřující koncept („proof of concept“)

5.2.1.1 Uspořádání klinické zkoušky

Tato zkouška byla otevřená kohortová studie ověřující koncept, který byla prováděna na jediném pracovišti a byla zahájena z iniciativy výzkumného pracovníka. Studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací (Deklarace WMA – Etické zásady pro lékařský výzkum zahrnující lidské subjekty) a byla publikována v roce 2018 [1].

Hodnocený zdravotnický prostředek

Zdravotnický prostředek: Ve studii byl použit prostředek „Hydrogel B“ - Aquamid® Reconstruction. Prostředek Aquamid® Reconstruction je totožný s prostředkem Arthrosamid®, avšak s odlišnou indikací k použití (Aquamid® Reconstruction byl určen pro augmentaci měkkých tkání k rekonstrukčním účelům, včetně korekcí lipoatrofie obličeje). V dalším textu je zdravotnický prostředek označován jako „Hydrogel B“.

Aplikace: Injekce prostředku „Hydrogel B“ byla provedena za aseptických podmínek a v lokální anestezii (intraartikulárně a přímo v místě injekce). Objem 3 ml prostředku „Hydrogel B“ byl pod ultrazvukovou kontrolou aplikován do kloubního prostoru pomocí jehly 21 G × 2" (0,8 × 50 mm) (3 × 1 ml prostředku bylo aplikováno stejnou jehlou). U subjektů s nedostatečným účinkem byla injekce opakována po minimálně dvou týdnech, což vedlo k celkovému množství 6 ml aplikovaného prostředku „Hydrogel B“.

Profylaktická antibiotika: Jednorázová perorální dávka antibiotik (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) byla podána 1–6 hodin před injekcí.

Cíle a cílové parametry

Obecným cílem studie bylo získat informace o účinnosti prostředku „Hydrogel B“ u subjektů s osteoartrózou (OA) kolenního kloubu. Cílové parametry studie byly definovány následovně:

Primární cílový parametr: Zhodnotit změnu oproti výchozí hodnotě v rámci skóre bolesti podle WOMAC po 4 měsících od aplikace prostředku „Hydrogel B“ do kolenního kloubu. Dotazník WOMAC je popsán níže.

Sekundární cílové parametry: Zhodnotit změny oproti výchozím hodnotám v dílčích škálách fyzické funkce a ztuhlosti podle WOMAC a rovněž celkové skóre WOMAC ve 4., 7. a 13. měsíci.

Parametry účinnosti

Skóre WOMAC: Dotazník WOMAC je dotazník k samostatnému vyplnění sestávající z 24 položek, z nichž každá je hodnocena na Likertově škále od 0 do 4. Těchto 24 položek je rozděleno do tří dílčích škál: bolest (5 položek), ztuhlost (2 položky) a fyzická funkce (17 položek). Celkové skóre WOMAC se vypočítává jako součet všech 24 položek. Skóre WOMAC (dílčí škály i celkové skóre) se převádí na škálu 0–100, přičemž vyšší hodnota značí horší výsledek.

Kritéria pro zařazení a vyloučení

Byla definována níže uvedená kritéria pro zařazení a vyloučení.

Kritéria pro zařazení:

Dospělí s klinickou diagnózou osteoartrózy kolenního kloubu podle kritérií Americké revmatologické společnosti (American College of Rheumatology).

Kritéria pro vyloučení:

- Aktivní kožní onemocnění nebo infekce v místě aplikace injekce nebo v jeho blízkosti.
- Infekce nebo závažný zánět kloubu.
- Předchozí léčba biologicky rozložitelným intraartikulárním injekčním přípravkem, jako je kyselina hyaluronová, pokud nedošlo k úplné degradaci daného prostředku.
- Předchozí léčba jiným nevstřebatelným injekčním prostředkem nebo implantátem.
- Účastník podstoupil totální endoprotézu kolenního kloubu.
- Pacienti s hemofilii.
- Účastníci mladší 18 let.

Přehled studie

Studie zahrnuje následující časové body léčby a hodnocení:

- úvodní léčebná návštěva (léčebná návštěva 1),
- druhá léčebná návštěva asi jeden měsíc po léčebné návštěvě 1 (léčebná návštěva 2),
- kontrolní návštěvy za čtyři měsíce (kontrolní návštěva 1), sedm měsíců (kontrolní návštěva 2) a třináct měsíců (kontrolní návštěva 3). Plánované časové intervaly pro všechny kontrolní návštěvy byly ± 2 týdny.

Stručný přehled postupu studie je uveden v [tabulce 2](#).

Tabulka 2. Přehled studie typu „proof of concept“ (ověření konceptu):

	Léčebná návštěva 1	Léčebná návštěva 2	Kontrolní návštěva 1	Kontrolní návštěva 2	Kontrolní návštěva 3
Časové body (měsíce)	0	1	4	7	13
Injekce prostředku „Hydrogel B“	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*Aplikace prostředku „Hydrogel B“ byla provedena v případě, že účinek úvodní dávky byl považován za nedostatečný.

Populace studie

Populace studie zahrnovala účastníky léčené pro osteoartrózu kolenního kloubu, u nichž byly k dispozici platné záznamy o primárním ukazateli účinnosti před zahájením léčby (dotazník WOMAC).

Účastníkům byla aplikována úvodní injekce prostředku „Hydrogel B“ při léčebné návštěvě 1 a v žádném časovém bodě až do 13. měsíce studie jim nebyla aplikována intraartikulární injekce kortikosteroidu ani nedostali žádnou další injekci prostředku „Hydrogel B“ při kontrolních návštěvách (tj. ve 4. a 7. měsíci).

Stupeň osteoartrózy byl určen podle klasifikace Kellgren-Lawrence (KL), která hodnotí závažnost onemocnění na škále od 0 do 4, přičemž stupeň 0 značí nepřítomnost osteoartrózy a stupeň 4 představuje těžkou formu onemocnění [1]. Subjekty hodnocení měli následující stupně KL klasifikace: KL = 1: 4 %; KL = 2: 24 %; KL = 3: 46 %; a KL = 4: 26 %.

5.2.1.2 Výsledky

Charakteristiky pacientů

Celkem 122 pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu podstoupilo intraartikulární léčbu prostředkem „Hydrogel B“ v objemu 3 ml. Z tohoto počtu 38 účastníků nevyplnilo výchozí dotazník WOMAC a v důsledku toho bylo předléčebné skóre WOMAC k dispozici u 84 účastníků. Průměrný věk při první injekci prostředku „Hydrogel B“ byl 68 let (rozmezí 36–91 let). Z celkového počtu pacientů bylo 48 žen, což představuje 57 %. Výchozí skóre WOMAC uvádí [tabulka 3](#).

Tabulka 3. Výchozí skóre WOMAC.

	Průměr (SD)	Rozsah
Bolest podle WOMAC	44,3 (17,2)	5,0 – 75,0
Ztuhlost podle WOMAC	44,9 (22,0)	0,0 – 87,5
Funkce podle WOMAC	42,2 (20,7)	0,0 – 88,2
Celkové skóre WOMAC	42,8 (18,6)	0,0 – 84,4

Léčba a kontroly

Z celkového počtu 84 účastníků s dostupným výchozím skóre WOMAC se 75 dostavilo na druhou léčebnou návštěvu, přičemž 72 z nich dostalo druhou intraartikulární injekci prostředku „Hydrogel B“ v objemu 3 ml. Tři účastníci se druhé léčebné návštěvy nezúčastnili, avšak ve studii nadále pokračovali. Kumulativní účinek prostředku „Hydrogel B“ byl tedy zkoumán nepřímo.

Údaje z následného sledování podle dotazníku WOMAC byly k dispozici u 62 účastníků ve 4. měsíci, u 59 účastníků v 7. měsíci a u 56 účastníků ve 13. měsíci.

Parametry účinnosti

Skóre WOMAC

[Tabulka 4](#) shrnuje dílčí skóre WOMAC (bolest, ztuhlost, funkce) a celkové skóre WOMAC. Ve 4. měsíci následného sledování došlo ke statisticky významnému poklesu dílčího skóre bolesti podle WOMAC o 14,6 bodu (95% CI: –18,9 až –10,2; $p < 0,001$). Zlepšení dílčího skóre bolesti přetrvávalo

v čase, s průměrným poklesem o 16,0 bodu v 7. měsíci a o 15,7 bodu ve 13. měsíci. Dále došlo ke statisticky významnému snížení dílčího skóre ztuhlosti, funkčního skóre WOMAC a celkového skóre WOMAC ve všech časových bodech sledování (ve 4., 7. a 13. měsíci).

Tabulka 4. Změny oproti výchozím hodnotám ve skóre WOMAC – bolest, ztuhlost, funkce a celkové skóre (n = 84):

	4 měsíce (n = 62)		7 měsíců (n = 59)		13 měsíců (n = 56)	
	Průměr (95% CI)	Hodnota p	Průměr (95% CI)	Hodnota p	Průměr (95% CI)	Hodnota p
Bolest podle WOMAC	-14,6 (-18,9 až -10,2)	< 0,0001	-16,0 (-20,4 až -11,6)	< 0,0001	-15,7 (-20,2 až -11,2)	< 0,0001
Ztuhlost podle WOMAC	-12,3 (-17,7 až -6,9)	< 0,0001	-13,3 (-18,8 až -7,8)	< 0,0001	-12,1 (-17,8 až -6,4)	< 0,0001
Funkce podle WOMAC	-13,1 (-17,4 až -8,7)	< 0,0001	-12,2 (-16,6 až -7,8)	< 0,0001	-9,4 (-14,0 až -4,9)	< 0,0001
Celkové skóre WOMAC	-13,4 (-17,5 až -9,2)	< 0,0001	-13,1 (-17,3 až -8,8)	< 0,0001	-10,9 (-15,2 až -6,6)	< 0,0001

Splnění cílových parametrů studie

Výsledky studie ve vztahu k cílovým parametrům jsou shrnuty v [tabulce 5](#).

Tabulka 5. Výsledky studie ve vztahu k cílovým parametrům:

Cílové parametry studie		Výsledky studie
Primární cílový parametr	Zhodnotit změnu oproti výchozí hodnotě v rámci skóre bolesti (WOMAC) po 4 měsících od aplikace prostředku „Hydrogel B“ do kolenního kloubu.	Byl prokázán statisticky významný pokles bolesti ve 4. měsíci po aplikaci prostředku „Hydrogel B“ do kolenního kloubu ($p < 0,0001$).
Sekundární cílové parametry	Zhodnotit změny oproti výchozím hodnotám v dílčích škálách fyzické funkce a ztuhlosti podle WOMAC a rovněž celkové skóre WOMAC ve 4., 7. a 13. měsíci.	Zlepšení bylo zaznamenáno také v ostatních doménách skóre WOMAC – ztuhlosti, funkci a celkovém skóre – ve 4. měsíci po aplikaci. Zdá se, že účinek je dlouhodobý, přičemž účinnost byla zachována po dobu 13 měsíců.

5.2.1.3 Závěr

Tato klinická studie prostředku Arthrosamid® byla otevřená kohortová studie ověřující koncept („proof of concept“), která byla prováděna na jediném pracovišti a zahrnovala 84 účastníků s dostupným

výchozím skóre WOMAC. Hodnocení primárního cílového parametru ukázalo, že dílčí skóre bolesti se podle WOMAC ve 4. měsíci po první injekci prostředku „Hydrogel B“ do kolenního kloubu statisticky významně zlepšilo ve srovnání s výchozí hodnotou. Podobně došlo ke zlepšení celkového skóre WOMAC a dílčích skóre ztuhlosti a fyzické funkce (sekundární cílové parametry studie). Účinek se zdál být dlouhodobý, přičemž účinnost přetrvávala až do posledního sledovaného časového bodu ve 13. měsíci.

5.2.2 Studie hodnocení bezpečnosti

5.2.2.1 Uspořádání klinické zkoušky

Obecné informace

Jednalo se o retrospektivní kohortovou studii iniciovanou výzkumným pracovníkem, jejímž cílem bylo posoudit bezpečnost prostředku Arthrosamid® („Hydrogel B“) u pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu. Studie byla publikována v roce 2019 [2].

Hodnocený zdravotnický prostředek

Zdravotnický prostředek: Ve studii byl použit prostředek „Hydrogel B“ - Aquamid® Reconstruction. Prostředek Aquamid® Reconstruction je totožný s prostředkem Arthrosamid®, avšak s odlišnou indikací k použití (Aquamid® Reconstruction byl určen pro augmentaci měkkých tkání k rekonstrukčním účelům, včetně korekcí lipoatrofie obličeje). V dalším textu je zdravotnický prostředek označován jako „Hydrogel B“.

Aplikace: Injekce prostředku „Hydrogel B“ byla provedena za aseptických podmínek a v lokální anestezii (intraartikulárně i přímo v místě injekce). 3 ml prostředku „Hydrogel B“ byly pod ultrazvukovou kontrolou aplikovány do kloubního prostoru pomocí jehly 21 G × 2” (0,8 × 50 mm) (3 × 1 ml prostředku bylo aplikováno stejnou jehlou). U účastníků s nedostatečným účinkem byla injekce opakována po minimálně dvou týdnech, což vedlo k celkovému množství 6 ml aplikovaného prostředku „Hydrogel B“.

Profylaktická antibiotika: Jednorázová perorální dávka antibiotik (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) byla podána 1– 6 hodin před injekcí.

Cíl studie

Celkovým cílem studie bylo získat informace o účinnosti prostředku „Hydrogel B“ u účastníků s osteoartrózou (OA) kolenního kloubu.

Bezpečnostní parametry

Nežádoucí příhody: Nežádoucí příhoda je definována jako výskyt jakéhokoli nepříznivého stavu nebo klinického příznaku (včetně abnormálního laboratorního nálezu) u pacienta, bez ohledu na to, zda souvisí se zkoušeným zdravotnickým prostředkem. Nežádoucí příhody byly klasifikovány jako mírné (přechodné a snadno tolerovatelné), střední (způsobující nepohodlí a narušující běžné denní aktivity) nebo závažné (neschopnost, ohrožení života nebo výrazné narušení běžných činností).

Závažné nežádoucí příhody: Závažná nežádoucí příhoda je definována jako nežádoucí příhoda, která:

- vedla k úmrtí, újmě na zdraví nebo trvalému poškození tělesné struktury či funkce,
- vedla k závažnému zhoršení zdravotního stavu účastníka, které mělo za následek:
 - život ohrožující onemocnění nebo újmu na zdraví, nebo
 - trvalé poškození tělesné struktury či funkce, nebo
 - hospitalizaci účastníka nebo prodloužení stávající hospitalizace, nebo
 - lékařský nebo chirurgický zákrok za účelem prevence život ohrožujícího onemocnění.
- vedla k fetálnímu distresu, úmrtí plodu nebo vrozené abnormalitě či vrozené vadě.

Parametr účinnosti

Dotazník hodnocení účinku léčby: Za účelem posouzení subjektivního vnímání účinku léčby byli účastníci požádáni, aby popsali aktuální stav svého kolenního kloubu ve srovnání s obdobím před zahájením léčby. Měli na výběr ze tří možností: beze změny / zhoršení / zlepšení. Pokud účastník uvedl, že je stav „horší“, byl požádán, aby provedl hodnocení podle sedmibodové škály, kde: -1 označuje „téměř stejný, jen nepatrně horší“ a -7 označuje „výrazně horší stav“. Pokud účastník uvedl, že je stav „lepší“, byl požádán, aby provedl hodnocení podle sedmibodové škály, kde: 1 označuje „téměř stejný, jen nepatrně lepší“ a 7 označuje „výrazně lepší stav“.

Subjektivně vnímaný účinek léčby byl hodnocen samostatně pro bolest, fyzickou funkci a celkový vnímaný účinek.

Přehled studie

Všichni účastníci byli léčeni prostředkem „Hydrogel B“ pro osteoartrózu kolenního kloubu v období mezi lety 2010 a 2017. Po udělení informovaného souhlasu účastníci podstoupili lékařské vyšetření a byly shromážděny jejich zdravotní záznamy. Účastníci, kteří odmítli klinické vyšetření, byli pozváni k telefonickému rozhovoru, během něhož byly zaznamenány podrobné popisy všech nežádoucích příhod. Studie tedy zahrnovala jednu návštěvu nemocnice nebo telefonický rozhovor pro každého účastníka.

Všichni účastníci byli požádáni, aby popsali jakoukoli bolest a omezení pohyblivosti, kožní obtíže a systémové příhody (příhody nesouvisející s kolenním kloubem), které zaznamenali v souvislosti s léčbou prostředkem „Hydrogel B“ nebo po jejím absolvování. Pokud byly popsány jakékoli nežádoucí příhody, účastník byl požádán o uvedení jejich trvání a závažnosti.

Revize zdravotní dokumentace / chirurgické zprávy: Zkoušející podrobně posoudil každou nežádoucí příhodu, včetně přibližného data jejího vzniku, popisu, závažnosti, trvání a výsledku, vztahu příhody k hodnocenému zdravotnickému prostředku a případných přijatých opatření.

U podskupiny účastníků, kteří podstoupili chirurgickou náhradu kolenního kloubu po léčbě prostředkem „Hydrogel B“, byly chirurgické zprávy revidovány za účelem identifikace popisů makroskopických abnormalit. Zvláštní pozornost byla věnována tomu, zda byla zaznamenána přítomnost prostředku „Hydrogel B“ a zda byly patrné známky fibrózy nebo neidentifikovaných cizích těles.

Klinické vyšetření: Bylo provedeno klinické vyšetření kolenních kloubů účastníků za účelem posouzení, zda se vyskytují abnormality, které nejsou běžně spojovány s osteoartrózou kolenního kloubu.

Klinické vyšetření se zaměřovalo zejména na možný vznik intraartikulární fibrózy. Na základě toho bylo provedeno hodnocení rozsahu pohybu kolenního kloubu. V případě klinicky významného omezení rozsahu pohybu při flexi bylo posouzeno a zaznamenáno, zda se jednalo o očekávaný projev přirozeného průběhu onemocnění (osteoartrózy kolenního kloubu), a zda byl tento stav způsoben změnami kostních nebo měkkých tkání (např. fibrózou).

5.2.2.2 Výsledky

Celkem bylo k posouzení pro možné zařazení do studie odesláno 128 účastníků na ambulantní kliniku pro osteoartrózu. Z těchto 128 oslovených osob odpovědělo na pozvání 91 účastníků, kteří tvoří retrospektivní bezpečnostní populaci. Většina účastníků navštívila kliniku osobně ($n = 74$), zatímco 17 účastníků se studie zúčastnilo prostřednictvím telefonického rozhovoru.

Průměrná doba od první injekce prostředku „Hydrogel B“ činila 24 měsíců (rozmezí: 4 až 87 měsíců). [Tabulka 6](#) uvádí charakteristiky pacientů v době provedení studie.

Tabulka 6. Charakteristiky pacientů.

Počet účastníků (n)	91
Věk (let)	Průměr: 70 Rozsah: 38 - 94
Pohlaví (n)	Ženy: 46 (51 %) Muži: 45 (49 %)
Doba od první injekce prostředku „Hydrogel B“ (v měsících)	Průměr: 24 Rozsah: 4 - 87

Nežádoucí příhody

V rámci tohoto retrospektivního hodnocení uvedlo 25 účastníků (27 %), že zaznamenali jednu nebo více nežádoucích příhod či nepohodlí v souvislosti s léčbou prostředkem „Hydrogel B“ nebo po jejím absolvování. Celkový počet nežádoucích příhod hlášených těmito 25 účastníky činil 41. Přehled nežádoucích příhod z hlediska četnosti, závažnosti a trvání je uveden v [tabulce 7](#). Nejčastějšími nežádoucími příhodami byly pocit napětí (u 15 účastníků) a bolest cílového kolene (u 7 účastníků).

Většina účastníků, kteří uváděli pocit napětí, jej popsala jako mírný nebo středně závažný. Tři účastníci označili pocit napětí jako závažný. Až na jednoho účastníka popsali všichni pocit napětí jako krátkodobý, trvající od několika dnů do několika týdnů. Bolest kolene byla čtyřmi účastníky popsána jako závažná. U žádného z účastníků bolest nepřetrvávala po delší dobu.

Většina pacientem hlášených nežádoucích příhod byla podle posouzení zkoušejícího lékaře považována za běžné příznaky osteoartrózy kolenního kloubu.

Dva účastníci uvedli, že po počáteční léčbě vyhledali lékařskou pomoc na ošetřující klinice kvůli bolesti kolene. Jeden z nich byl léčen analgetiky a do týdne došlo k ústupu obtíží. Druhý účastník měl nitrokloubní výpotek a byl léčen opakovanou punkcí kloubu, a to jeden a tři týdny po počáteční léčbě. Nebyly hlášeny žádné přetrvávající reakce ani alergické reakce či nitrokloubní infekce.

Tabulka 7. Nežádoucí příhody hlášené pacienty.

Nežádoucí příhoda	n (%)	Závažnost (n)			Doba trvání (n)		
		Mírná	Střední	Závažná	Dny	Týdny	Měsíce
Bolest cílového kolene	7 (17,1 %)	2	1	4	3	4	0
Jiná bolest končetiny	1 (2,4 %)	0	0	1	1	0	0
Svalový diskomfort / bolest svalů	2 (4,9 %)	2	0	0	2	0	0
Citlivost	3 (7,3 %)	3	0	0	2	1	0
Pocit pálení	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Pocit napětí	15 (36,6 %)	10	2	3	6	8	1
Pocit píchání v kůži či kloubu	3 (7,3 %)	1	1	1	1	1	1
Necitlivost	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Pocit chladu	1 (2,4 %)	1	0	0	0	0	1
Pocit tepla	1 (2,4 %)	1	0	0	0	1	0
Snížený rozsah pohybu	4 (9,8 %)	1	2	1	1	2	1
Ztuhlost	2 (4,9 %)	2	0	0	0	1	1

Závažné nežádoucí příhody

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody.

Klinické vyšetření

Na základě klinických vyšetření u 74 osob, které navštívily ambulanci pro osteoartrózu, neshledal zkoušející žádné známky omezeného rozsahu pohybu v kolenním kloubu (ROM) nad rámec toho, co je běžné u populace pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu.

Zkoušející nezjistil žádné známky tvorby fibrózy, které by byly natolik výrazné, aby je bylo možné detekovat klinickým vyšetřením rozsahu pohybu (ROM) u kteréhokoli z hodnocených účastníků.

Chirurgické zprávy

Patnáct účastníků podstoupilo chirurgickou náhradu kolenního kloubu (artroplastiku) z důvodu osteoartrózy ošetřeného kolene po aplikaci prostředku „Hydrogel B“. Průměrná doba od aplikace prostředku „Hydrogel B“ do provedení chirurgického zákroku činila 19 měsíců (rozmezí: 5 až 58 měsíců). Z předoperačních vyšetření nevyplynuly žádné známky fibrózy kolenního kloubu u žádného z účastníků. V chirurgických zprávách nebyly uvedeny žádné popisy abnormalit, které by mohly souviset s předchozí léčbou prostředkem „Hydrogel B“. V žádné z chirurgických zpráv nebyla zmíněna přítomnost prostředku „Hydrogel B“, neidentifikovaných cizích těles ani makroskopických známek fibrózy.

5.2.2.3 Závěr

Tato klinická studie s prostředkem Arthrosamid® („Hydrogel B“) byla retrospektivní kohortní studií zahrnující 91 účastníků. Hodnocení bezpečnostních údajů neprokázalo žádné závažné nežádoucí příhody související s injekcí prostředku „Hydrogel B“. Nebyly hlášeny žádné alergické reakce či nitrokloubní infekce.

Většinu nežádoucích příhod hlášených účastníky lze popsat jako běžné příznaky osteoartrózy kolenního kloubu, a proto s největší pravděpodobností nesouvisely s aplikací prostředku „Hydrogel B“. Výjimkou byl pocit distenze po léčbě, který zaznamenalo 15 účastníků. Většina účastníků (14, tj. 93 %) popsala tento pocit jako krátkodobý (v řádu dnů až týdnů). Příčina této nežádoucí příhody není jasná.

Po aplikaci prostředku „Hydrogel B“ nebyly zaznamenány žádné známky fibrózy.

5.2.3 Histopatologická zpráva

Toto hodnocení je podrobně popsáno ve zprávě: „Série případů: Zpráva o prospektivní histopatologické studii biopsií ze sedmi kolenních kloubů po totální artroplastice (TKA) léčených polyakrylamidovým hydrogelem (PAAG)“ [3].

5.2.3.1 Uspořádání klinické zkoušky

Prospektivní histopatologická studie iniciovaná zkoušejícím byla provedena na tkáních odebraných od účastníků během totální náhrady kolenního kloubu (TKA). Účastníci byli předtím léčeni prostředkem „Hydrogel B“. Chirurgický zákrok při totální náhradě kolenního kloubu (TKA) zahrnuje odstranění nemocné nebo poškozené kosti a chrupavky z kolene, po němž následuje připevnění kovových a polyetylenových náhradních komponent.

Po resekci byly měkké tkáně, chrupavka a dekalciifikovaná kost rozřezány na menší části a zpracovány pro histologické vyšetření. K histologickému hodnocení byly použity řezy obarvené hematoxylinem a eosinem (HE).

Efekt augmentace prostředkem „Hydrogel B“ byl hodnocen jako kombinace zvýšené průměrné tloušťky synoviální membrány a rozsahu ložisek integrovaného prostředku „Hydrogel B“. Výsledné skóre bylo udělováno na škále od 1 do 3.

Stupeň integrace byl hodnocen jako kombinace velikosti síťové masky a počtu buněk v rámci této sítě, přičemž skóre bylo udělováno na škále od 1 do 3.

5.2.3.2 Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem sedm účastníků ([tabulka 8](#)). Věk účastníků se pohyboval mezi 35 a 84 lety; kromě jednoho mužského účastníka to byly ostatními účastníky ženy. V této studii jsou stadia osteoartrózy (OA) uváděna jako stupeň OA¹ (stanovený chirurgem) a/nebo KL skóre. Obě škály jsou

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

hodnoceny v rozmezí 0 až 4, přičemž stupeň 0 značí nepřítomnost osteoartrózy a stupeň 4 odpovídá těžké formě onemocnění. Osteoartróza (OA) byla indikací k aplikaci prostředku „Hydrogel B“ a následné totální náhradě kolenního kloubu (TKA) u šesti účastníků. Sedmý účastník utrpěl poranění kolene ve věku 13 let. U většiny účastníků byl prostředek „Hydrogel B“ aplikován dvakrát v průměrném časovém rozmezí 16 měsíců (rozmezí: 5 až 33 měsíců) před provedením totální náhrady kolenního kloubu. Důvodem k provedení totální náhrady kolenního kloubu byla ve většině případů recidiva příznaků.

Histologické nálezy jsou shrnuty v [tabulce 9](#). Efekt augmentace prostředkem „Hydrogel B“ byl hodnocen jako kombinace zvýšené průměrné tloušťky synoviální membrány a rozsahu ložisek integrovaného prostředku „Hydrogel B“. Výsledné skóre bylo udělováno na škále od 1 do 3, přičemž stupeň 3 představoval nejvyšší míru augmentačního účinku. Stupeň integrace byl hodnocen jako kombinace velikosti síťové masky a počtu buněk v rámci této sítě. Skóre bylo udělováno na škále od 1 do 3, přičemž stupeň 3 představoval nejvyšší míru integrace.

Tabulka 8. Charakteristiky pacientů.

Pacient	Věk / pohlaví	Onemocnění	Stupeň OA	KL skóre*	Předchozí léčba	Objem aplikovaného prostředku „Hydrogel B“	Doba od aplikace prostředku „Hydrogel B“ (v měsících)
Případ 1	35 let - žena	Zranění	1	-	Operace	5 + 3 ml	18
Případ 2	84 let - žena	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	5
Případ 3	77 let - žena	OA	2	-	Žádná	5 + 5 ml	29
Případ 4	69 let - žena	OA	2	2	Žádná	3 ml	33
Případ 5	67 let - žena	OA	3	3	Žádná	3 + 3 ml	7
Případ 6	74 let - žena	OA	3	2	Žádná	3 + 3 ml	5
Případ 7	82 let - muž	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	16

*U případů 1 a 3 nebylo KL skóre k dispozici.

Tabulka 9. Souhrn histologických nálezů.

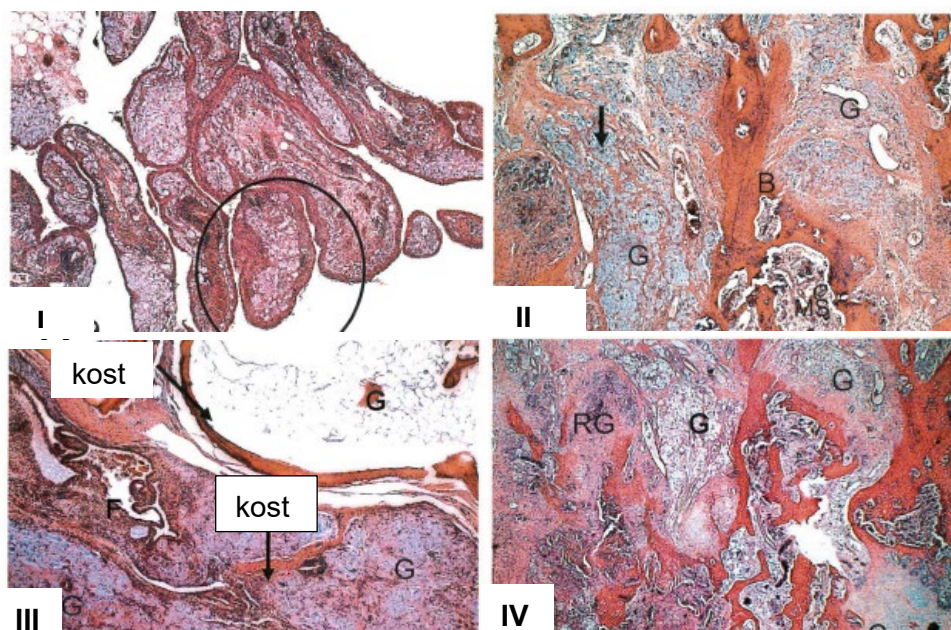
Účastník	Biopsie s gelem	Augmentační efekt gelu (1–3)	Stupeň integrace (1–3)	Souhrn histologických nálezů
Případ 1	3/16	1	2	Rozptýlená drobná ložiska gelu těsně pod synoviální výstelkou. Znamky osteoartrózy s fragmenty chrupavky, synoviální hyperplazií a difúzním zvýšením počtu zánětlivých buněk v synoviální membráně.
Případ 2	6/25	1-2	1	Několik ložisek gelu těsně pod synoviální výstelkou. Některá ložiska hyalinizované pojivové tkáně a ojedinělá ložiska zánětlivých buněk v synoviální membráně. Žádné oblasti sklerotizující / jizvu tvořící fibrózy ani nekrózy.
Případ 3	38/48	3	3	Velké množství plně integrovaného gelu v synoviální membráně, v pojivové tkáni a pod synoviální membránou. Ložiska zánětlivých buněk a pruhy vláken pojivové tkáně.
Případ 4	12/26	3	3	Plně integrovaný gel s rozptýlenými zánětlivými buňkami a fibroblasty.

Účastník	Biopsie s gelem	Augmentační efekt gelu (1–3)	Stupeň integrace (1–3)	Souhrn histologických nálezů
Případ 5	3/15	1-2	3	Nepravidelně zřasená tkáň pouzdra v oblastech s výraznými papilárními řasami. Integrovaný gel byl pozorován subsynoviálně.
Případ 6	10/11	1	2	Dobře integrovaný gel v synoviální membráně a pod synoviální výstelkou. Difúzní infiltrace zánětlivých buněk v pojivové tkáni.
Případ 7	11/18	2	2	Vysoké kondenzace zánětlivých buněk kolem ložisek gelu. Malá ložiska s krvácením a nekrózou.

V zásadě byl ve všech sedmi případech pozorován podobný histologický obraz. „Hydrogel B“ byl prokázán jako integrovaný v synoviální membráně, přičemž buňky zevní synoviální výstelky pronikly do gelu a vytvořily novou výstelkovou vrstvu (de novo). Integrovaný gel zřejmě přispívá výrazným augmentačním efektem na vnitřní stranu pouzdra, orientovanou směrem k dutině. Z uvedeného vyplývá, že rozsáhlá papilární řasení synoviální membrány byla pozorována ve všech případech s výjimkou jednoho (případ 1). U jednoho kolene (případ 1) byl gel nalezen v těsné blízkosti jak vitálních, tak nekrotických kostních trámčů, kde mohl působit jako dodatečná výstelka.

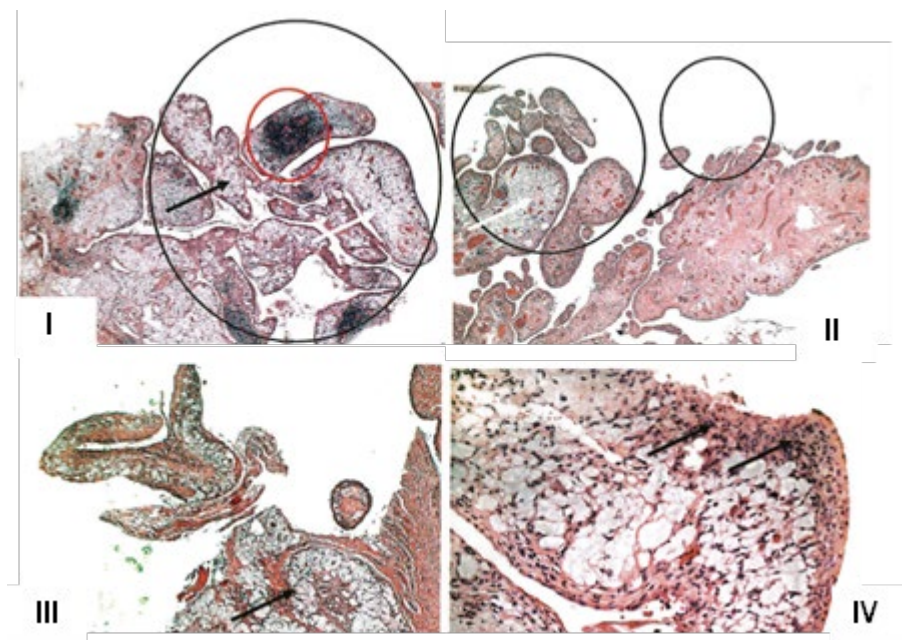
Ani v jednom ze sedmi případů nebyly pozorovány známky pevné fibrózy ani tvorby jizev. Integrace gelu vedla k vytvoření sítě velmi jemných vláken tkáně, avšak v žádné z mnoha biopsií nebyly pozorovány známky retrakce či kontrakce uvnitř ani v okolí gelových ložisek, které by mohly naznačovat přítomnost fibrózy nebo jizevnaté přestavby — tedy parametrů běžně spojovaných s osteoartrózou.

Příklady histologických nálezů jsou uvedeny na [obrázku 1](#) a [obrázku 2](#).



Obrázek 1. Případ 3. Přehled části synoviální membrány s papilárními proliferacemi zesílenými prostředkem „Hydrogel B“ (I). Všimněte si hyperplastické synoviální výstelky (označeno

kroužkem). Štíhlé kostní trámce (B/kost) a mezi nimi ležící dřevňové prostory zesílené integrovaným gelem (G) (II a III). Nekrotická a regenerující chrupavka (RG) nebo chrupavka/kost (C) s integrovaným gelem (G) uložená v přilehlých dřevňových prostorech (IV).



Obrázek 2. Případ 7. Papilární výběžky synoviální membrány s integrovaným gelem různých objemů a frekvencí (označeno šipkami) (I a II). Tři černé kruhy znázorňují rozdílný obsah gelu v jednotlivých synoviálních výběžcích. Nejmenší kruh neobsahuje žádný gel, středně velký kruh obsahuje určité množství gelu a velký kruh znázorňuje přítomnost gelu ve všech tkáňových výběžcích (I a II). Kondenzace chronických zánětlivých buněk jsou patrné v oblasti označené červeným kruhem (I). Zahnutý okraj integrovaného gelu je znázorněn na obrázku (III) a detailní snímek oblasti s integrací gelu a chronickými zánětlivými buňkami v okolní pojivové tkáni je uveden na obrázku (IV).

5.2.3.3 Závěr

Tato patohistologická studie zahrnovala biopsie kolene od sedmi pacientů, kteří byli dříve léčeni prostředkem „Hydrogel B“; vzorky byly získány v rámci totální náhrady kolenního kloubu. Hlavním zjištěním této studie je, že prostředek „Hydrogel B“ byl integrován do synoviální membrány a překryt synoviálními povrchovými buňkami, bez ohledu na časový odstup od jeho aplikace (5–33 měsíců, průměrně 16 měsíců). Kromě toho byla pozorována výrazná papilární záhybovitost synoviální membrány. Nebyly pozorovány známky pevné fibrózy ani tvorby jizev.

5.2.4 Prospektivní, otevřená klinická zkouška intraartikulární injekce polyakrylamidového hydrogelu u pacientů s osteoartrózou kolene („IDA“) (CIV ID: CIV-19-07-029146).

Společnost Contura je zadavatelem multicentrické, prospektivní, otevřené klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost prostředku Arthrosamid® u pacientů s osteoartrózou kolene. Studie se skládá z hlavní studie následované rozšířenou fází. Během jednoho měsíce (srpen–září 2019) bylo zařazeno 49 pacientů. Studie byla provedena v souladu s normou ISO 14155 a všemi příslušnými regulačními požadavky na třech klinických pracovištích v Dánsku. Před zahájením studie byla získána schválení od Dánské agentury pro léčivé přípravky a nezávislé etické komise.

Pacienti byli sledováni po dobu 4 let. Data hodnocená v časových bodech 6 a 12 měsíců byla publikována v roce 2021 [4,5], dvouleté údaje byly zveřejněny v roce 2022 [6] a tříleté výsledky byly publikovány v roce 2023 [7,8].

5.2.4.1 Uspořádání klinické zkoušky

Cíle a cílové parametry klinické zkoušky

Primárním cílem hlavní studie bylo zhodnotit účinnost jedné injekce 6 ml (6 × 1 ml) prostředku Arthrosamid® na bolest během 3 měsíců (13 týdnů) u pacientů s mírnou až těžkou osteoartrózou kolene (stupeň KL 2–4).

Primárním cílovým parametrem hlavní studie byla:

- změna normalizované subškály bolesti WOMAC (0–100 bodů) od výchozí hodnoty do 13. týdne.

Sekundárními cíli bylo zhodnotit účinnost 6 ml prostředku Arthrosamid® na subjektivně uváděné příznaky související s osteoartrózou kolene, funkci při každodenních činnostech a celkové hodnocení dopadu osteoartrózy pacientem (PGA) v průběhu 1 měsíce (4 týdnů) a 3 měsíců (13 týdnů).

Sekundární cílové parametry hlavní studie byly:

Změny oproti výchozí hodnotě po 1 měsíci (4 týdnech) a 3 měsících (13 týdnech) v následujících parametrech:

- subškály ztuhlosti a fyzické funkce dle WOMAC,
- celkové hodnocení dopadu osteoartrózy pacientem (PGA),
- odpověď dle kritérií OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology – Osteoarthritis Research Society International),
- subškála bolesti dle WOMAC (1 měsíc).

Rozšířená fáze studie zahrnuje pouze sekundární cílové parametry. Jedná se o změny oproti výchozí hodnotě ve 26. a 52. týdnu, ve 2., 3., 4. a 5. roce v těchto aspektech:

- subškály bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce dle WOMAC,

- celkové hodnocení dopadu osteoartrózy pacientem (PGA),
- odpověď dle kritérií OMERACT-OARSI (pouze ve 26. a 52. týdnu).

Bezpečnostní cíle (pro hlavní i rozšířenou fázi studie) jsou zhodnocení bezpečnosti prostředku Arthrosamid® u pacientů s osteoartrózou kolene.

Bezpečnostní cílové parametry (pro hlavní i rozšířenou fázi studie) byly:

- výskyt nežádoucích příhod (AE),
- výskyt nežádoucích účinků souvisejících se zdravotnickým prostředkem (ADE).

Hodnocená léčba

U 48 ze 49 pacientů byla aplikována plánovaná injekce prostředku v objemu 6 ml. V důsledku závady zdravotnického prostředku obdržel jeden pacient pouze přibližně 5 ml prostředku. Tento pacient dokončil 4. rok rozšířené fáze studie.

Všem pacientům byla před aplikací injekce podána lokální anestetika a všichni obdrželi profylaktickou léčbu azithromycinem a moxifloxacinem.

Populace pacientů

Hlavní kritéria pro zařazení:

- podepsaný formulář informovaného souhlasu,
- věk nad 18 let,
- klinická diagnóza osteoartrózy kolene dle kritérií Americké revmatologické společnosti (ACR) a stupeň KL 2, 3 nebo 4.

Hlavní kritéria pro vyloučení vycházela z kontraindikací prostředku Arthrosamid®:

- přítomnost aktivního kožního onemocnění nebo infekce v místě aplikace injekce nebo v jeho blízkosti,
- infekce nebo závažný zánět kloubu,
- pokud byl během posledních 6 měsíců použit biologicky rozložitelný intraartikulární injekční přípravek, například kyselina hyaluronová,
- pokud pacient v minulosti podstoupil léčbu jiným nevstřebatelným injekčním prostředkem nebo implantátem,
- pokud pacient podstoupil totální endoprotézu kolenního kloubu,
- pacienti s hemofilii.

Za účelem dostatečného odlišení účinku prostředku Arthrosamid® od případného pozadí („šumu“) a eliminace matoucích faktorů byla zavedena dodatečná kritéria pro vyloučení (nad rámec již zohledněných varování a bezpečnostních opatření):

- předchozí intraartikulární aplikace polyakrylamidového gelu do cílového kolenního kloubu,

- významná valgózní/varózní deformita kolenního kloubu, ligamentózní laxita nebo menisková nestabilita,
- jiná onemocnění cílového kolenního jiná než osteoartróza,
- intraartikulární aplikace jakékoli jiné látky než kyseliny hyaluronové (např. kortikosteroidy) do cílového kolenního kloubu během posledních 3 měsíců,
- anamnéza chirurgického zákroku na cílovém kolenním kloubu během posledních 6 měsíců,
- symptomatická osteoartróza kyčlí, páteře nebo hlezenního kloubu, která narušuje hodnocení cílového kolenního kloubu,
- plánovaný chirurgický zákrok na dolní končetině,
- klinicky významná žilní nebo lymfatická stáza dolních končetin,
- jakékoli nestabilní nebo závažné kardiovaskulární onemocnění,
- jakákoli jiná kontraindikace intraartikulární injekce,
- jakékoli závažné onemocnění (např. závažné psychiatrické či neurologické poruchy nebo aktivní zneužívání alkoholu/drog), které je nestabilní nebo špatně kontrolované, či jiné faktory, které mohou narušit účast ve studii,
- léčba systémovými kortikosteroidy v denní dávce ekvivalentní >7,5 mg prednisonu,
- významná změna fyzioterapie dolních končetin související s osteoartrózou během posledního měsíce,
- fibromyalgie,
- zánětlivé nebo jiné onemocnění/stav, které mohou ovlivnit kolenní kloub (např. revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a další),
- jakýkoli jiný stav, který podle posouzení zkoušejícího představuje riziko pro potenciálního účastníka nebo jinak vylučuje jeho účast ve studii,
- účast v jakékoli studii s experimentálním zdravotnickým prostředkem během 6 měsíců před zařazením nebo účast ve studii s experimentálním léčivem během 1 měsíce před zařazením.

5.2.4.2 Výsledky

Průběh účasti pacientů

Bylo vyšetřeno 50 pacientů, z nichž 49 bylo zařazeno do studie (analytický soubor podle principu intention-to-treat [ITT]). Všichni pacienti dokončili hlavní část studie a vstoupili do roční rozšířené fáze. Roční rozšířenou fázi dokončilo 46 pacientů.

Celkem 35 pacientů vstoupilo do 2. roku rozšířené fáze studie a 32 pacientů tuto fázi dokončilo. Jeden pacient během 2. roku rozšířené fáze studie odvolal souhlas (odstoupení ze strany pacienta) a u dvou pacientů bylo ukončení účasti ve studii evidováno s důvodem „jiný“. Ze tří pacientů, kteří byli vyřazeni během 2. roku rozšířené fáze studie, u dvou byla v den vyřazení provedena náhrada cílového kolenního kloubu. U zbývajících pacienta nejsou k dispozici žádné další informace týkající se důvodu ukončení účasti ve studii.

Celkem 29 pacientů dokončilo 3letou rozšířenou fázi studie (návštěva 8). Během 3. roku rozšířené fáze studie jeden pacient odvolal souhlas (odstoupení ze strany pacienta) a dva pacienti byli vyřazeni z důvodu operace náhrady kolenního kloubu.

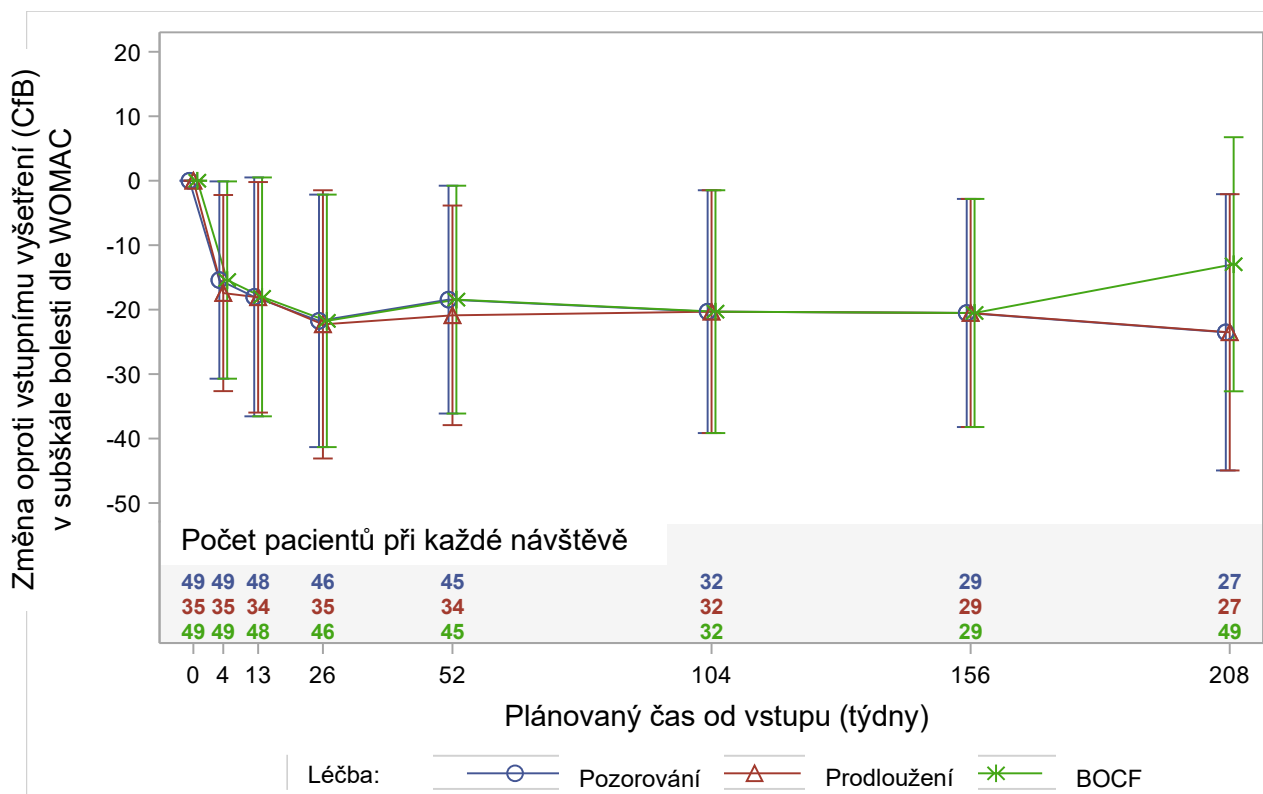
Celkem 27 pacientů dokončilo 4letou rozšířenou fázi studie (návštěva 9). Během 4. roku rozšířené fáze studie dva pacienti odvolali souhlas (odstoupení ze strany pacienta).

Cílové parametry účinnosti

Subškála bolesti WOMAC

Hodnoty transformované subškály bolesti dle WOMAC při vstupním vyšetření, ve 13. týdnu, 26. týdnu, 52. týdnu, ve 2., 3. a 4. roce jsou shrnuty pro analytický soubor ITT spolu s příslušnými změnami oproti vstupnímu vyšetření v [tabulce 10](#). Změny oproti vstupnímu vyšetření jsou graficky znázorněny na [obrázku 3](#) pro analytický soubor ITT, jak ve formě skutečně pozorovaných hodnot, tak s využitím metody přenesení hodnot ze vstupního vyšetření (BOCF), při níž byly chybějící hodnoty ve 2. roce nahrazeny vstupními hodnotami účastníků, a rovněž pro podskupinu rozšířené fáze ve 2. roce.

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v transformované subškále bolesti dle WOMAC (0–100) prokázala statisticky významné snížení ($p < 0,0001$) o 22,0 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem u celého analytického souboru ITT a o 21,8 bodu u podskupiny rozšířené fáze ve 2. roce, což svědčí o zmírnění bolesti v léčeném kolenním kloubu. Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) o 13,0 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem.



Obrázek 3. Průměrný graf změny oproti vstupnímu vyšetření (CfB) v transformované subškále bolesti dle WOMAC (0–100). Chybové úsečky znázorňují směrodatnou odchylku.

Tabulka 10. Souhrn transformované subškály bolesti dle WOMAC (0–100)

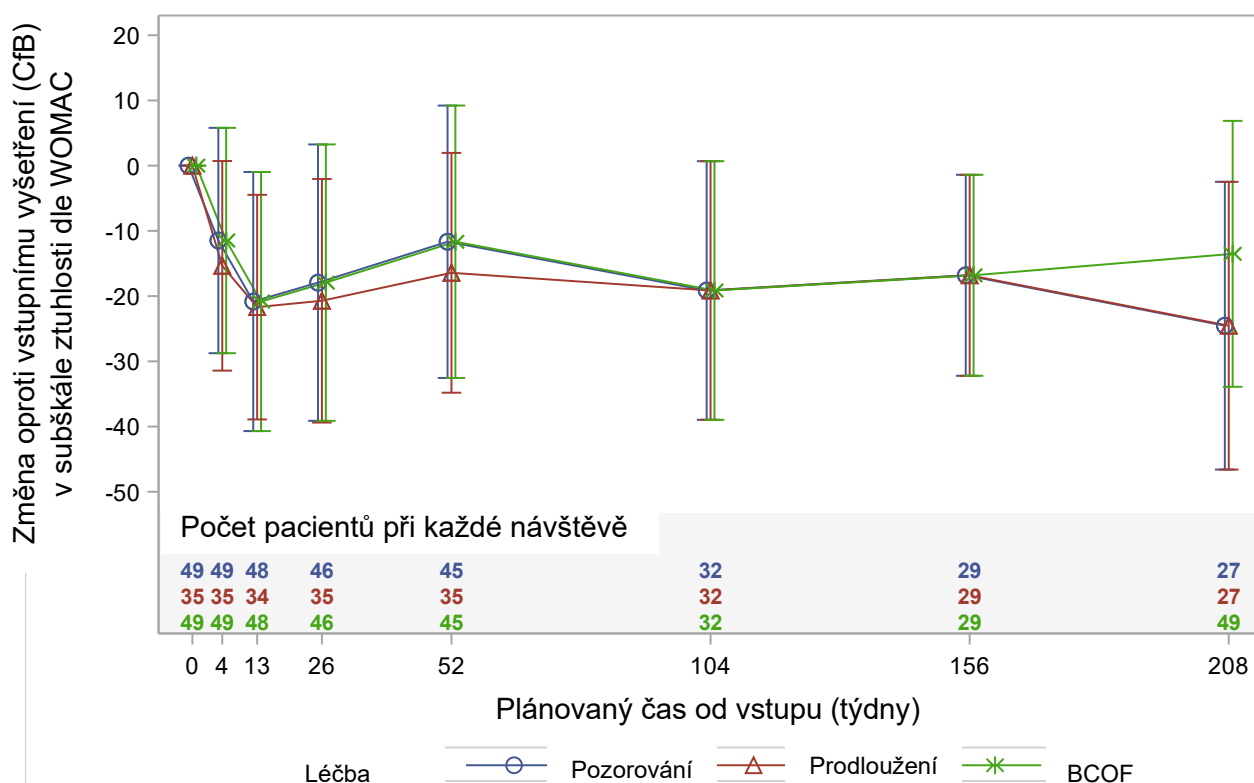
	Skutečné hodnoty	Změna od vstupu
Analytický soubor ITT (N, %)	49 (100,0)	
Vstup		
N	49	
Průměr (SD)	50,3 (11,8)	
Medián	50,0	
Min - Max	20 - 75	
Týden 13		
N	48	48
Průměr (SD)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Medián	35,0	-20,0
Min - Max	0 - 75	-55 - 35
Týden 26		
N	46	46
Průměr (SD)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Medián	30,0	-22,5
Min - Max	0 - 70	-60 - 25
Týden 52		
N	45	45
Průměr (SD)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Medián	30,0	-20,0
Min - Max	0 - 70	-60 - 20
Rok 2		
N	32	32
Průměr (SD)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Medián	25,0	-22,5
Min - Max	0 - 70	-50 - 15
Rok 3		
N	29	29
Průměr (SD)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Medián	30,0	-15,0
Min - Max	0 - 70	-60 - 5
Rok 4		
N	27	27
Průměr (SD)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Medián	25,0	-25,0
Min - Max	0 - 55	-65 - 20

N: Počet pacientů, SD: Směrodatná odchylka.

Subškála ztuhlosti dle WOMAC

Hodnoty transformované subškály ztuhlosti dle WOMAC při vstupním vyšetření, ve 13. týdnu, 26. týdnu, 52. týdnu, ve 2., 3. a 4. roce jsou shrnuty pro analytický soubor ITT spolu s příslušnými změnami oproti vstupnímu vyšetření v [tabulce 11](#). Průměrné změny oproti vstupnímu vyšetření jsou graficky znázorněny na [obrázku 4](#) pro analytický soubor ITT, jak ve formě skutečně pozorovaných hodnot, tak s využitím metody BOCF, a rovněž pro podskupinu rozšířené fáze ve 2. roce.

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v transformované subškále ztuhlosti dle WOMAC (0–100) prokázala významné snížení ($p < 0,0001$) o 23,5 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem u celého analytického souboru ITT a o 22,5 bodu u podskupiny rozšířené fáze ve 2. roce, což svědčí o zmírnění ztuhlosti v léčeném kolenním kloubu. Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) o 13,5 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem.



Obrázek 4. Průměrný graf změny oproti vstupnímu vyšetření (CfB) v transformované subškále ztuhlosti dle WOMAC (0–100). Chybové úsečky znázorňují směrodatnou odchylku.

Tabulka 11. Souhrn transformované subškály ztuhlosti dle WOMAC (0–100)

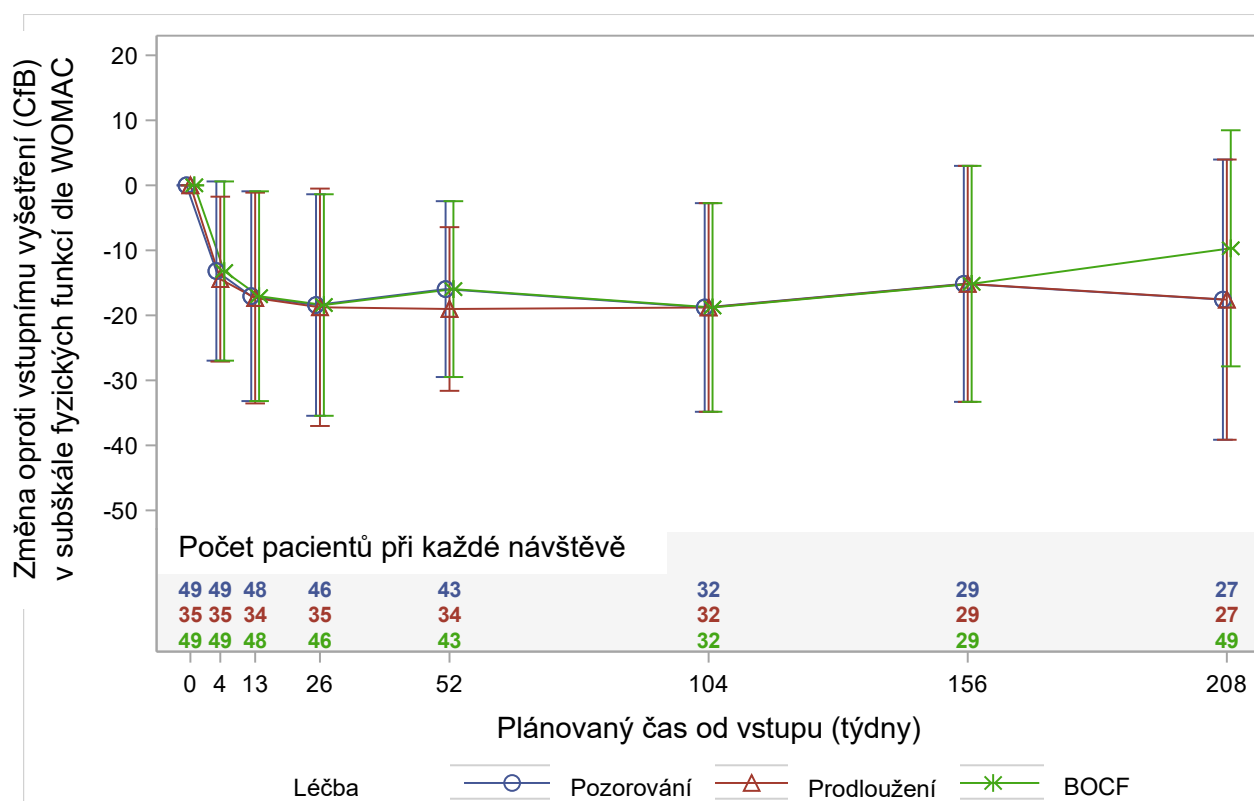
	Skutečné hodnoty	Změna od vstupu
Analytický soubor ITT (N, %)	49 (100,0)	
Vstup		
N	49	
Průměr (SD)	55,6 (17,5)	
Medián	62,5	
Min - Max	0 - 88	
Týden 13		
N	48	48
Průměr (SD)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Medián	25,0	-25,0
Min - Max	0 - 75	-63 - 38
Týden 26		
N	46	46
Průměr (SD)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Medián	31,3	-18,8
Min - Max	0 - 75	-50 - 50
Týden 52		
N	45	45
Průměr (SD)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Medián	50,0	-12,5
Min - Max	0 - 88	-50 - 50
Rok 2		
N	32	32
Průměr (SD)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Medián	37,5	-12,5
Min - Max	0 - 75	-75 - 13
Rok 3		
N	29	29
Průměr (SD)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Medián	37,5	-12,5
Min - Max	0 - 75	-50 - 13
Rok 4		
N	27	27
Průměr (SD)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Medián	25,0	-25,0
Min - Max	0 - 75	-63 - 25

N: Počet pacientů, SD: Směrodatná odchylka.

Subškála fyzických funkcí dle WOMAC

Hodnoty transformované subškály fyzických funkcí dle WOMAC při vstupním vyšetření, ve 13. týdnu, 26. týdnu, 52. týdnu, ve 2., 3. a 4. roce jsou shrnuty pro analytický soubor ITT spolu s příslušnými změnami oproti vstupnímu vyšetření v [tabulce 12](#). Změny oproti vstupnímu vyšetření jsou graficky znázorněny na [obrázku 5](#) pro analytický soubor ITT, jak ve formě skutečně pozorovaných hodnot, tak s využitím metody BOCF, a rovněž pro podskupinu rozšířené fáze ve 2. roce.

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v transformované subškalě fyzických funkcí dle WOMAC (0–100) prokázala statisticky významné snížení ($p < 0,0001$) o 17,5 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem u celého analytického souboru ITT a o 17,2 bodu u podskupiny rozšířené fáze ve 2. roce, což svědčí o zmírnění bolesti v léčeném kolenním kloubu. Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) o 9,7 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem.



Obrázek 5. Průměrný graf změny oproti vstupnímu vyšetření (CfB) v transformované subškalě fyzických funkcí dle WOMAC (0–100). Chybové úsečky znázorňují směrodatnou odchylku.

Tabulka 12. Souhrn transformované subškály fyzických funkcí dle WOMAC (0–100)

	Skutečné hodnoty	Změna od vstupu
Analytický soubor ITT (N, %)	49 (100,0)	
Vstup		
N	49	
Průměr (SD)	46,6 (16,1)	
Medián	45,6	
Min - Max	9 - 87	
Týden 13		
N	48	48
Průměr (SD)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Medián	28,7	-19,8
Min - Max	0 - 60	-44 - 25
Týden 26		
N	46	46
Průměr (SD)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Medián	28,7	-20,2
Min - Max	0 - 62	-47 - 21
Týden 52		
N	43	43
Průměr (SD)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Medián	26,5	-16,2
Min - Max	0 - 69	-40 - 16
Rok 2		
N	32	32
Průměr (SD)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Medián	22,1	-17,6
Min - Max	0 - 62	-50 - 13
Rok 3		
N	29	29
Průměr (SD)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Medián	25,0	-11,8
Min - Max	0 - 62	-54 - 13
Rok 4		
N	27	27
Průměr (SD)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Medián	19,1	-17,6
Min - Max	0 - 62	-69 - 26

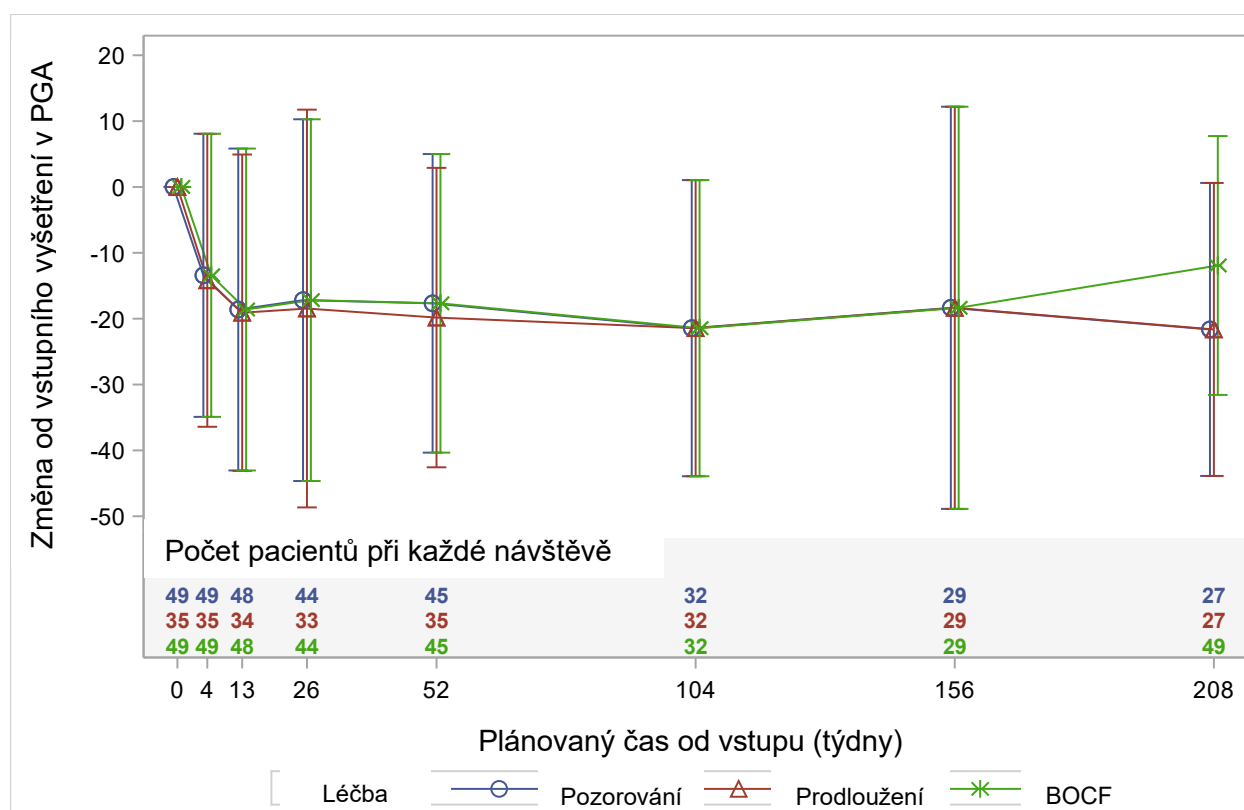
N: Počet pacientů, SD: Směrodatná odchylka.

Celkové hodnocení pacientem (Patient global assessment)

PGA vycházelo z otázky: „Do jaké míry v současnosti ovlivňuje osteoartróza kolenního kloubu (cílového kloubu) váš život jako celek?“ Odpověď byla zaznamenána na 100mm vizuální analogové

škále mezi „Vůbec ne“ (0) a „Nejhorší možná míra“. Hodnoty transformovaného PGA při vstupním vyšetření, ve 13. týdnu, 26. týdnu, 52. týdnu, ve 2., 3. a 4. roce jsou shrnuty pro analytický soubor ITT spolu s příslušnými změnami oproti vstupnímu vyšetření v [tabulce 13](#). Změny oproti vstupnímu vyšetření jsou graficky znázorněny na [obrázku 6](#) pro analytický soubor ITT, jak ve formě skutečně pozorovaných hodnot, tak s využitím metody BOCF, a rovněž pro podskupinu rozšířené fáze ve 2. roce.

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v PGA prokázala statisticky významné snížení ($p < 0,0001$) o 21,2 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem u celého analytického souboru ITT a o 19,1 bodu ($p = 0,0001$) u podskupiny rozšířené fáze ve 2. roce, což svědčí o zmírnění průměrného dopadu OA kolene na život pacientů. Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) o 11,9 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem.



Obrázek 6. Průměrné celkové hodnocení pacientem. Chybové úsečky znázorňují směrodatnou odchylku.

Tabulka 13. Souhrn celkového hodnocení pacientem

	Skutečné hodnoty	Změna od vstupu
Analytický soubor ITT (N, %)	49 (100,0)	
Vstup		
N	49	
Průměr (SD)	61,1 (18,3)	
Medián	65,0	
Min - Max	22 - 100	
Týden 13		
N	48	48
Průměr (SD)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Medián	40,0	-19,5
Min - Max	2 - 95	-67 - 53
Týden 26		
N	44	44
Průměr (SD)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Medián	41,0	-16,0
Min - Max	0 - 97	-89 - 46
Týden 52		
N	45	45
Průměr (SD)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Medián	36,0	-15,0
Min - Max	1 - 95	-67 - 24
Rok 2		
N	32	32
Průměr (SD)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Medián	32,5	-20,5
Min - Max	0 - 84	-78 - 31
Rok 3		
N	29	29
Průměr (SD)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Medián	27,0	-18,0
Min - Max	0 - 89	-88 - 38
Rok 4		
N	27	27
Průměr (SD)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Medián	28,0	-20,0
Min - Max	7 - 68	-66 - 27

N: Počet pacientů, SD: Směrodatná odchylka.

Odpověď dle kritérií OMERACT-OARSI

Kritéria OMERACT-OARSI představují soubor hodnoticích kritérií odpovědi, které vyjadřují výsledky změn po léčbě osteoartrózy ve třech symptomatických oblastech (bolest, fyzické funkce a celkové

hodnocení pacienta – PGA) jako jedinou proměnnou. Byla hodnocena změna v odpovědi dle kritérií OMERACT-OARSI. U více než poloviny subjektů byla zaznamenána pozitivní odpověď dle kritérií OMERACT-OARSI ve 4. týdnu (53,1 %), 13. týdnu (64,6 %), 26. týdnu (67,4 %) a 52. týdnu (62,2 %). Odpověď dle kritérií OMERACT-OARSI byla hodnocena pouze do 52. týdne.

Bezpečnostní cílové parametry

Nežádoucí příhody

Celkem 36 subjektů nahlásilo 80 nežádoucích příhod (AE) až do návštěvy ve 4. roce včetně. Devět událostí bylo hlášeno jako závažné nežádoucí příhody (SAE). Nebyla hlášena žádná úmrtí a jedna nežádoucí příhoda (artralgie, pravděpodobně nesouvisející) vedla k vyřazení ze studie.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami (AE) byly artralgie (18 případů u 15 subjektů), infekce koronavirem (7 případů u 7 subjektů), otok kloubu (6 případů u 6 subjektů), bolest zad (4 případy u 4 subjektů) a synoviální cysta (4 případy u 4 subjektů). Téměř všechny nežádoucí příhody (AE) byly mírné (47 případů u 30 subjektů) nebo středně závažné (25 případů u 18 subjektů).“ U sedmi subjektů bylo hlášeno osm závažných příhod: artralgie, cévní mozková příhoda, infekce koronavirem, stenóza bederní páteře, presynkopa, karcinom prostaty, prolaps dělohy a komplikovaná apendicitida.

Nežádoucí účinky související se zdravotnickým prostředkem

Nežádoucí účinek související se zdravotnickým prostředkem (ADE) je definován jako nežádoucí příhoda (AE) spojená s použitím hodnoceného zdravotnického prostředku.

Z 80 nežádoucích příhod (AE) bylo 14 nežádoucích účinků souvisejících se zdravotnickým prostředkem (ADE) zaznamenáno u 12 subjektů. Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky související se zdravotnickým prostředkem (SADE) ani neočekávané závažné nežádoucí účinky související se zdravotnickým prostředkem (USADE). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími se zdravotnickým prostředkem (ADE) byly artralgie (6 případů u 6 subjektů), otok kloubu (4 případy u 4 subjektů) a synoviální cysta (3 případy u 3 subjektů). Žádný další nežádoucí účinek nebyl hlášen u více než jednoho subjektu. Dva případy artralgie u dvou subjektů měly středně závažnou intenzitu, zatímco všechny ostatní nežádoucí účinky související se zdravotnickým prostředkem (ADE) byly mírné.

5.2.4.3 Závěr

Šetření poskytuje validní vědecké důkazy o tom, že prostředek Arthrosamid® zůstává bezpečný a účinný pro zamýšlené použití i po 4 letech od aplikace.

5.2.5 Multicentrická randomizovaná, kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická zkouška intraartikulární injekce polyakrylamidového hydrogelu u subjektů s osteoartrózou kolenního kloubu („ROSA“) (CIV ID: CIV-19-01-026964).

Společnost Contura byla rovněž zadavatelem multicentrického, randomizovaného, dvojitě zaslepeného klinického hodnocení zaměřeného na porovnání účinnosti intraartikulární injekce

polyakrylamidového hydrogelu (Arthrosamid®) a kyseliny hyaluronové (HA), Synvisc-One®, při bezpečném dosažení symptomatického zlepšení u subjektů s osteoartrózou kolenního kloubu.

Do této studie bylo randomizováno celkem 239 subjektů; studie byla provedena v souladu s Helsinskou deklarací a normou ISO 14155 na třech pracovištích v Dánsku.

Studie byla původně plánována na 1 rok, avšak byla prodloužena za účelem sledování účastníků v rameni s prostředkem Arthrosamid® po dobu až 5 let prostřednictvím každoročních nezaslepených kontrolních návštěv.

Z této studie jsou k dispozici údaje za 3 roky. Údaje za 1 rok byly publikovány v letech 2022 a 2023 [9–11].

5.2.5.1 Uspořádání klinické zkoušky

Cíle a cílové parametry klinické zkoušky

Primárním cílem hlavní studie bylo porovnat účinnost jedné injekce 6 ml intraartikulárního prostředku Arthrosamid® s jednou injekcí 6 ml prostředku Synvisc-One® na bolest během 6 měsíců u subjektů s mírnou až těžkou osteoartrózou kolenního kloubu.

Primárním cílovým parametrem hlavní studie bylo:

- změna subškály bolesti WOMAC od výchozí hodnoty do 26. týdne.

Sekundárními cíli bylo porovnat účinnost 6 ml prostředku Arthrosamid® s 6 ml prostředku Synvisc-One® na subjektivně hlášené příznaky související s osteoartrózou kolenního kloubu, funkční schopnosti při běžných denních činnostech a kvalitu života (QoL) v časových bodech 1, 3, 6 a 12 měsíců.

Sekundární cílové parametry hlavní studie zahrnovaly změnu oproti výchozím hodnotám ve 4., 12., 26. a 52. týdnu v následujících parametrech:

- subškály bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce dle WOMAC,
- PGA,
- odpověď dle kritérií OMERACT-OARSI,
- dotazník kvality života EuroQoL – 5 dimenzí, 5 úrovní (5D-5L).

Cílem prodloužené části studie bylo vyhodnotit dlouhodobou účinnost 6 ml prostředku Arthrosamid® při léčbě osteoartrózy kolenního kloubu a posoudit dobu do zahájení jiné léčby osteoartrózy kolenního kloubu.

Cílové parametry prodloužené části studie jsou následující:

- změna oproti výchozím hodnotám v doménách bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce dle škály WOMAC,
- změna oproti výchozím hodnotám v celkovém hodnocení dopadu osteoartrózy subjektivně posuzovaném účastníkem (PGA),

- doba od zahájení léčby do náhrady kolenního kloubu,
- doba od zahájení léčby do zahájení jiné léčby osteoartrózy kolenního kloubu.

Bezpečnostní cíle (pro hlavní i rozšířenou fázi studie) jsou zhodnocení bezpečnosti prostředku Arthrosamid® u pacientů s osteoartrózou kolene.

Bezpečnostní cílové parametry (pro hlavní i prodlouženou část studie) jsou následující:

- výskyt nežádoucích příhod (AE),
- výskyt nežádoucích účinků souvisejících se zdravotnickým prostředkem (ADE).

Definice souborů pro analýzu studie

Pro analýzu dat byly použity následující soubory pro analýzu:

Analytický soubor podle principu intention-to-treat (ITT): Analytický soubor ITT zahrnuje všechny randomizované subjekty bez ohledu na to, zda subjekt skutečně obdržel hodnocenou léčbu nebo zda dodržel protokol studie. Subjekty byly zařazeny podle randomizace.

Soubor pro úplnou analýzu (FAS): Soubor FAS zahrnuje všechny randomizované subjekty, které obdržely hodnocenou léčbu (tj. Arthrosamid® nebo Synvisc-One®) a u nichž byla provedena hodnocení subškály bolesti dle WOMAC při vstupním vyšetření a alespoň při jednom následném hodnocení. Subjekty byly zařazeny podle randomizace.

Analytický soubor podle protokolu (PP): Analytický soubor PP byl definován jako všechny subjekty ze souboru FAS, které splnily všechna kritéria pro zařazení a u nichž nedošlo k žádným odchylkám od protokolu s klinickým nebo statistickým významem.

Soubor pro bezpečnostní analýzu (SAF): Soubor SAF je definován jako subjekty, které obdržely hodnocenou léčbu. Subjekty budou zařazeny podle skutečně podané léčby.

Hodnocená léčba

Všem pacientům byla před aplikací injekce podána lokální anestetika a všichni obdrželi profylaktickou léčbu azithromycinem a moxifloxacinem.

Populace studie

Kritéria pro zařazení:

Pacient mohl být zařazen do studie, pokud splňoval všechna následující kritéria:

1. podepsaný a datem opatřený formulář informovaného souhlasu,
2. vyjádřená ochota dodržovat všechny postupy v rámci studie a být k dispozici po celou dobu trvání studie,
3. muž nebo žena ve věku ≥ 18 let,
4. klinická diagnóza osteoartrózy kolene dle kritérií Americké revmatologické společnosti (ACR),
5. jasně radiologicky prokázaná osteoartróza v nejvíce symptomatickém kolenním kloubu (cílovém koleni) ve stadiu mírném až těžkém (stupeň Kellgren–Lawrence 2–4),

6. pokud subjekt užívá analgetika k léčbě osteoartrózy kolenního kloubu, dávkování musí být stabilní po dobu posledních čtyř týdnů,
7. hodnota ≥ 4 na škále NRS (numerická škála intenzity bolesti o 11 bodech, 0–10) v cílovém kolenní při chůzi během posledního týdne,
8. index tělesné hmotnosti (BMI) v rozmezí 20–35 kg/m²,
9. ženy s reprodukčním potenciálem musí po celou dobu trvání studie používat adekvátní antikoncepci.

Kritéria pro vyloučení:

Pacient nemohl být zařazen do studie, pokud splňoval některé z následujících kritérií:

1. účastnice, které jsou těhotné, kojí nebo plánují těhotenství v průběhu klinické zkoušky,
2. předchozí intraartikulární aplikace PAAG do cílového kolenního kloubu,
3. předchozí intraartikulární aplikace kyseliny hyaluronové nebo jejích derivátů do cílového kolenního kloubu v průběhu posledních 6 měsíců,
4. významná valgózní/varózní deformita kolenního kloubu, ligamentózní laxita nebo menisková nestabilita,
5. jiná onemocnění cílového kolenního kloubu jiná osteoartróza,
6. intraartikulární aplikace jakékoli jiné látky než kyseliny hyaluronové (např. kortikosteroidy) do cílového kolenního kloubu během posledních 3 měsíců,
7. akutní závažná infekce v jakékoli oblasti, která si vyžádala hospitalizaci nebo intravenózní antibiotickou léčbu během posledních 30 dnů, nebo perorální antibiotickou léčbu během posledních 14 dnů,
8. kožní onemocnění nebo infekce v oblasti místa aplikace injekce,
9. infekce nebo závažný zánět kolenního kloubu,
10. anamnéza sepse v kterémkoli kloubu nebo jakékoli klinické podezření na infekční proces v cílovém kolenní,
11. anamnéza chirurgického zákroku na cílovém kolenním kloubu během posledních 6 měsíců,
12. symptomatická osteoartróza kyčlí, páteře nebo hlezenního kloubu, která narušuje hodnocení cílového kolenního kloubu,
13. plánovaný chirurgický zákrok na dolní končetině,
14. klinicky významná žilní nebo lymfatická stáza dolních končetin,
15. jakékoli nestabilní nebo závažné kardiovaskulární onemocnění,
16. jakákoli jiná kontraindikace intraartikulární injekce,
17. přítomnost cizího materiálu v cílovém kloubu,
18. jakékoli závažné onemocnění (např. závažné psychiatrické či neurologické poruchy nebo aktivní zneužívání alkoholu/drog), které je nestabilní nebo špatně kontrolované, či jiné faktory, které mohou narušit účast ve studii,
19. léčba systémovými kortikosteroidy,
20. významná změna fyzioterapie dolních končetin související s osteoartrózou během posledního měsíce,
21. fibromyalgie,
22. zánětlivé nebo jiné onemocnění/zdravotní stav, které mohou ovlivnit kolenní kloub (např. revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida a další),
23. hemofilie,

24. jakýkoli jiný stav, který podle posouzení zkoušejícího představuje riziko pro potenciálního účastníka nebo jinak vylučuje jeho účast ve studii,
25. známé alergické reakce na složky prostředku Synvisc-One (ptačí protein),
26. známé alergické reakce na antibiotika (azithromycin a moxifloxacin) nebo na lokální anestetika,
27. účast v jakékoli studii s experimentálním zdravotnickým prostředkem během 6 měsíců před zařazením nebo účast ve studii s experimentálním léčivem během 1 měsíce před zařazením.

5.2.5.2 Výsledky

Průběh účasti pacientů

Celkem bylo zařazeno 348 subjektů. Z toho 258 subjektů absolvovalo screening a 239 bylo randomizováno do studie (120 do ramene s prostředkem Synvisc-One a 119 do ramene s prostředkem Arthrosamid®). Hlavní část studie dokončilo celkem 215 subjektů. Dva účastníci randomizovaní do ramene se Synvisc-One byly omylem léčeni prostředkem Arthrosamid®. Bezpečnostní soubor analýzy tedy zahrnuje 121 subjektů v rameni s prostředkem Arthrosamid® a 118 subjektů v rameni se Synvisc-One.

Do prodloužené fáze vstoupilo 91 subjektů, z nichž 75 absolvovalo návštěvu ve 3. roce.

Cílové parametry účinnosti

Primární cílový parametr účinnosti – hlavní studie

Popisné výsledky:

Hodnoty transformované subškály bolesti dle WOMAC při vstupním vyšetření, ve 4., 12., 26. a 52. týdnu jsou shrnuty pro analytický soubor FAS spolu s příslušnými změnami oproti vstupnímu vyšetření v [tabulce 14](#). Průměrné transformované skóre bolesti podle WOMAC bylo v obou léčebných ramenech nejnižší ve 12. týdnu. Ve 26. a 52. týdnu se průměrné transformované skóre bolesti podle WOMAC v rameni se Synvisc-One mírně zvýšilo, zatímco v rameni s prostředkem Arthrosamid® zůstalo stabilní.

Analýza primárního cílového parametru byla zopakována pro analytické soubory ITT a PP. U těchto souborů byly výsledky podobné.

Tabulka 14. Souhrn transformované subškály bolesti dle WOMAC (0–100) soubor pro úplnou analýzu.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Skutečné hodnoty	Změna od vstupu	Skutečné hodnoty	Změna od vstupu
Vstup				
N	119		120	
Průměr (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Medián	45,0		50,0	
Min - Max	10 - 75		15 - 75	
Týden 4				
N	119	119	120	120
Průměr (SD)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Medián	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Min - Max	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Týden 12				
N	115	115	119	119
Průměr (SD)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Medián	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Min - Max	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Týden 26				
N	114	114	117	117
Průměr (SD)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Medián	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Týden 52				
N	107	107	109	109
Průměr (SD)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Medián	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Počet pacientů, SD: Směrodatná odchylka.

Tabulka 15. Analýzy změny oproti výchozí hodnotě do 26. týdne v transformované subškále bolesti podle WOMAC (0–100) – podle analytického souboru.

	N	LSMean (95% CI)	Rozdíl mezi léčebnými rameny (95% CI)	Nezaostávající účinnost (non- inferiorita)* (ano/ne)	Hodnota p
Soubor pro úplnou analýzu – Synvisc-One Arthrosamid®	117	-14,83 (-17,96; -11,69)			
	114	-18,41 (-21,58; -15,25)	3,59 (-0,87; 8,05)	Ano	-
Analytický soubor ITT Synvisc-One Arthrosamid®	120	-14,77 (-17,88; -11,65)			
	119	-18,40 (-21,53; -15,27)	3,63 (-0,79; 8,06)	Ano	-
Analytický soubor PP Synvisc-One Arthrosamid®	99	-16,42 (-19,72; -13,12)			
	98	-18,65 (-21,96; -15,34)	2,23 (-2,45; 6,91)	Ano	-

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr metodou nejmenších čtverců.

*Pokud dolní mez 95% intervalu spolehlivosti překročí hodnotu -9, je splněn cíl prokázání nezaostávající účinnosti (non-inferiority). Pokud dolní mez 95% intervalu spolehlivosti překročí hodnotu 0, je deklarována nadřazenost (superiorita), a je uvedena hodnota p testu nadřazenosti (superiority).

Výsledky primární analýzy:

Primární analýza změny oproti výchozí hodnotě v transformované subškále bolesti podle WOMAC (0–100) od výchozí hodnoty do 26. týdne byla provedena pomocí modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM), který zahrnoval fixní kategoriální efekty léčby, týdne, interakce léčby s týdnem a centra, stejně jako výchozí hodnotu a interakci výchozí hodnoty s týdnem jako kovariáty.

Primární analýza (FAS) ukázala rozdíl mezi léčebnými rameny ve 26. týdnu ve prospěch ramene s prostředkem Arthrosamid® oproti rameni se Synvisc-One, a to ve výši 3,59 (95% CI: -0,87; 8,05) ([tabulka 15](#)). Cíl prokázání nezaostávající účinnosti (non-inferiority) byl splněn, avšak nadřazenost (superiority) nebyla dosažena.

U analytických souborů ITT a PP byly rozdíly mezi léčebnými rameny rovněž ve prospěch ramene s prostředkem Arthrosamid® oproti rameni se Synvisc-One ([tabulka 15](#)) a cíl prokázání nezaostávající účinnosti (non-inferiority) byl splněn.

Sekundární cílové parametry účinnosti – hlavní studie

Subškála bolesti WOMAC

Analýza změny oproti výchozí hodnotě v transformované subškále bolesti podle WOMAC (0–100) od výchozí hodnoty do 4., 12. a 52. týdne byla provedena pomocí stejného modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM) jako u primárního cílového parametru. Analýza neprokázala statisticky významný rozdíl ve změně oproti výchozí hodnotě v transformované subškále bolesti podle WOMAC

mezi rameny s prostředky Arthrosamid® a Synvisc-One (tabulka 16), ačkoli rozdíl v 52. týdnu se blížil statistické významnosti ($p = 0,0572$).

Tabulka 16. Analýzy změny oproti výchozí hodnotě v transformované subškále bolesti podle WOMAC (0–100) – podle analytického souboru ITT.

	N	LSMean (95% CI)	Rozdíl mezi léčebnými rameny (95% CI)	Hodnota p
Týden 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Týden 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Týden 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr metodou nejmenších čtverců.

Subškála ztuhlosti dle WOMAC

Analýza změny oproti výchozí hodnotě v transformované subškále ztuhlosti podle WOMAC (0–100) byla provedena pomocí stejného modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM) jako u primárního cílového parametru. Analýza prokázala statisticky významný rozdíl mezi léčebnými rameny ve 4. týdnu ve prospěch prostředku Synvisc-One ($p = 0,0315$), zatímco rozdíly ve prospěch prostředku Arthrosamid® ve 12., 26. a 52. týdnu nebyly statisticky významné (tabulka 17).

Tabulka 17. Analýzy změny oproti výchozí hodnotě v transformované subškále ztuhlosti podle WOMAC (0–100) – analytický soubor ITT.

	N	LSMean (95% CI)	Rozdíl mezi léčebnými rameny (95% CI)	Hodnota p
Týden 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Týden 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Týden 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Týden 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr metodou nejmenších čtverců.

Subškála fyzických funkcí dle WOMAC

Analýza změny oproti výchozí hodnotě v transformované subškále fyzických funkcí podle WOMAC (0–100) byla provedena pomocí stejného modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM) jako u primárního cílového parametru. Analýza prokázala rozdíl ve 4. týdnu ve prospěch prostředku Synvisc-One a rozdíly ve prospěch prostředku Arthrosamid® ve 12., 26. a 52. týdnu. Žádný z rozdílů nebyl statisticky významný ([tabulka 18](#)).

Tabulka 18. Analýzy změny oproti výchozí hodnotě v transformované subškále fyzických funkcí podle WOMAC (0–100) – analytický soubor ITT.

	N	LSMean (95% CI)	Rozdíl mezi léčebnými rameny (95% CI)	Hodnota p
Týden 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Týden 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Týden 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Týden 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr metodou nejmenších čtverců.

Celkové hodnocení pacientem (Patient global assessment)

PGA vycházelo z otázky: „Do jaké míry v současnosti ovlivňuje osteoartróza kolenního kloubu (cílového kloubu) váš život jako celek?“ Odpověď byla zaznamenána na 100mm vizuální analogové škále mezi „Vůbec ne“ (0) a „Nejhorší možná míra“.

Analýza změny oproti výchozí hodnotě v celkovém hodnocení pacientem byla provedena pomocí stejného modelu smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM) jako u primárního cílového parametru. Analýza prokázala rozdíl ve 4. týdnu ve prospěch prostředku Synvisc-One a rozdíly ve prospěch prostředku Arthrosamid® ve 12., 26. a 52. týdnu. Žádný z rozdílů nebyl statisticky významný ([tabulka 19](#)).

Tabulka 19. Analýza změny oproti výchozí hodnotě v celkovém hodnocení pacientem – analytický soubor ITT.

	N	LSMean (95% CI)	Rozdíl mezi léčebnými rameny (95% CI)	Hodnota p
Týden 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Týden 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Týden 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Týden 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr metodou nejmenších čtverců.

Odpověď dle kritérií OMERACT-OARSI

Analýza podílu subjektů, u kterých bylo dosaženo pozitivní odpovědi podle kritérií OMERACT-OARSI, byla provedena pomocí logistického modelu pro opakovaná měření s efektem léčby. Analýza prokázala poměr šancí (odds ratio) ve prospěch prostředku Synvisc-One ve 4. týdnu, který však nebyl statisticky významný ([tabulka 20](#)). Ve 12., 26. a 52. týdnu se poměr šancí blížil hodnotě 1, což naznačuje, že mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl.

Tabulka 20. Analýza podle kritérií OMERACT-OARSI – analytický soubor ITT.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Poměr šancí (95% CI)	Hodnota p
Týden 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Týden 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Týden 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Týden 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

CI: interval spolehlivosti; E: počet subjektů, u kterých bylo dosaženo odpovědi podle kritérií OMERACT-OARSI; n: počet subjektů s dostupnými hodnotami.

Dotazník kvality života EuroQoL – 5 dimenzí, 5 úrovní (5D-5L)

Odpovědi z jednotlivých 5 dimenzí dotazníku EQ-5D-5L byly sloučeny do jednoho souhrnného ukazatele označovaného jako EQ-5D-5L. Analýza změny oproti výchozí hodnotě ve zdravotním stavu podle EQ-5D-5L prokázala statisticky významný rozdíl ve prospěch prostředku Synvisc-One ve 4. týdnu, zatímco výsledky ve 12., 26. a 52. týdnu byly mezi rameny s prostředky Arthrosamid® a Synvisc-One obdobné ([tabulka 21](#)).

Tabulka 21. Analýza změny oproti výchozí hodnotě ve zdravotním stavu podle EQ-5D-5L – analytický soubor ITT.

	N	LSMean (95% CI)	Rozdíl mezi léčebnými rameny (95% CI)	Hodnota p
Týden 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Týden 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Týden 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Týden 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr metodou nejmenších čtverců.

Cílové parametry účinnosti – prodloužená studie

U cílových parametrů účinnosti v prodloužené fázi studie byl model smíšených efektů pro opakovaná měření (MMRM) upraven tak, aby umožnil analýzu změny oproti výchozí hodnotě v rameni s prostředkem Arthrosamid®. Kromě toho byly jednotlivé cílové parametry podle škály WOMAC a celkové hodnocení pacienta (PGA) při návštěvách ve 2. a 3. roce analyzovány pomocí metody BOCF (Baseline Observation Carried Forward) u subjektů, u nichž chybělo měření ve 2. nebo 3. roce. Tato analýza byla provedena pomocí modelu ANCOVA, který zahrnoval léčbu a centrum jako fixní efekty a výchozí hodnotu jako kovariátu.

Subškála bolesti WOMAC

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v transformované subškále bolesti dle WOMAC (0–100) prokázala statisticky významné snížení ($p < 0,0001$) o 13,1 bodu mezi vstupním vyšetřením a 3. rokem u celého analytického souboru ITT a o 15,3 bodu u podskupiny prodloužené fáze ([tabulka 22](#)) ve 2. roce, což svědčí o zmírnění bolesti v léčeném kolenním kloubu. Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) o 10,8 bodu mezi vstupním vyšetřením a 3. rokem ([tabulka 22](#)).

Tabulka 22. Analýzy změny oproti výchozí hodnotě do 3 let v transformované (0–100) subškále bolesti dle WOMAC.

	Počet účastníků	LSMean (95% CI)	Hodnota p
Rok 2			
Plánovaná analýza (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	< 0,0001
Rok 3			
Plánovaná analýza (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	< 0,0001
Výchozí hodnota přenesená vpřed (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	< 0,0001

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr nejmenších čtverců; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (index osteoartrózy vyvinutý univerzitami Western Ontario a McMaster).

Subškála ztuhlosti dle WOMAC

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v transformované subškále ztuhlosti dle WOMAC (0–100) prokázala významné snížení ($p < 0,0001$) o 14,4 bodu mezi vstupním vyšetřením a 4. rokem u celého analytického souboru ITT a o 17,4 bodu u podskupiny rozšířené fáze ve 2. roce ([tabulka 23](#)), což svědčí o zmírnění ztuhlosti v léčeném kolenním kloubu. Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) přibližně o 12,4 bodu mezi vstupním vyšetřením a 3. rokem ([tabulka 23](#)).

Tabulka 23. Analýzy změny oproti výchozí hodnotě do 3 let v transformované (0–100) subškále ztuhlosti dle WOMAC.

	Počet účastníků	LSMean (95% CI)	Hodnota p
Rok 2			
Plánovaná analýza (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	< 0,0001
Rok 3			
Plánovaná analýza (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	< 0,0001
	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	< 0,0001
Výchozí hodnota přenesená vpřed (ANCOVA)			

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr nejmenších čtverců; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (index osteoartrózy vyvinutý univerzitami Western Ontario a McMaster).

Subškála fyzických funkcí dle WOMAC

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v transformované subškále fyzických funkcí dle WOMAC (0–100) prokázala statisticky významné snížení ($p < 0,0001$) přibližně o 11,8 bodu mezi vstupním vyšetřením a 3. rokem u celého analytického souboru ITT ([tabulka 24](#)) a o 14,3 bodu u podskupiny rozšířené fáze ve 2. roce ([tabulka 24](#)), což svědčí o zlepšení fyzické funkce v léčeném kolenním kloubu. Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) přibližně o 10,4 bodu mezi vstupním vyšetřením a 3. rokem ([tabulka 24](#)).

Tabulka 24. Analýzy změny oproti výchozí hodnotě do 3 let v transformované (0–100) subškále fyzických funkcí dle WOMAC.

	Počet účastníků	LSMean (95% CI)	Hodnota p
Rok 2			
Plánovaná analýza (MMRM)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	< 0,0001
Rok 3			
Plánovaná analýza (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	< 0,0001
Výchozí hodnota přenesená vpřed (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	< 0,0001

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr nejmenších čtverců; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (index osteoartrózy vyvinutý univerzitami Western Ontario a McMaster).

Celkové hodnocení pacientem (Patient global assessment)

Analýza změny oproti vstupnímu vyšetření v celkovém hodnocení pacientem prokázala významné snížení ($p < 0,0001$) o 18,3 bodu mezi vstupním vyšetřením a 3. rokem u celého analytického souboru ITT a o 20,0 bodů u podskupiny rozšířené fáze ve 2. roce ([tabulka 25](#)). Nejkonzervativnější přístup, metoda BOCF, rovněž vedl ke statisticky významnému snížení ($p < 0,0001$) o 14,0 bodů mezi vstupním vyšetřením a 3. rokem ([tabulka 25](#)).

Tabulka 25. Analýza změny oproti výchozí hodnotě v celkovém hodnocení pacientem.

	Počet účastníků	LSMean (95% CI)	Hodnota p
Rok 2			
Plánovaná analýza (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	< 0,0001
Rok 3			
Plánovaná analýza (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	< 0,0001
Účastníci prodloužené studie (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	< 0,0001
Výchozí hodnota přenesená vpřed (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	< 0,0001

	Počet účastníků	LSMean (95% CI)	Hodnota p

CI: interval spolehlivosti; N: počet subjektů; LSMean: průměr metodou nejmenších čtverců.

Nová léčba cílového kolene

Do návštěvy ve 3. roce absolvovalo novou léčbu celkem 32 subjektů (tabulka 26). Medián doby do zahájení nové léčby činil 375,5 dne.

Z celkového počtu 32 subjektů podstoupilo 13 náhradu kolenního kloubu, přičemž medián doby do provedení náhrady činil 728 dní (tabulka 26).

Tabulka 26. Souhrn nové léčby (včetně náhrady kolenního kloubu) u cílové osteoartrózy kolene – do 3. roku včetně (analytický soubor bezpečnosti)

	Arthrosamid®
Doba do zahájení nové léčby (včetně náhrady kloubu) u osteoartrózy kolene (ve dnech):	
N	32
Průměr (SD)	519,1 (401,0)
Medián	375,5
Min - Max	1 - 1 063
Doba do totální endoprotézy cílového kolene (dny)	
N	13
Průměr (SD)	708,9 (312,1)
Medián	728,0
Min - Max	212 - 1 063

N: Počet pacientů, SD: Směrodatná odchylka, OA: Osteoartritida

Bezpečnostní cílové parametry

Nežádoucí příhody

V období hlavní studie nahlásilo 55 subjektů (45,5 %) v rameni s prostředkem Arthrosamid® celkem 99 nežádoucích příhod (AE), zatímco v rameni s prostředkem Synvisc-One bylo zaznamenáno 78 AE u 49 subjektů (41,5 %). Deset z těchto událostí bylo hlášeno jako závažné nežádoucí příhody (SAE), jedna událost byla úmrtí a jedna nežádoucí příhoda vedla k vyřazení subjektu ze studie. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly artralgie (Arthrosamid®: 39 událostí u 33 subjektů; Synvisc-One: 24 událostí u 23 subjektů) a otok kloubu (Arthrosamid®: 16 událostí u 15 subjektů; Synvisc-One: 7 událostí u 6 subjektů). Většina nežádoucích příhod byla mírné intenzity, avšak 5 událostí (infekční artritida, endokarditida, erysipel, pneumonie, plicní embolie) v rameni s prostředkem Arthrosamid® a 2 události (srdeční zástava, adenokarcinom) v rameni s prostředkem Synvisc-One byly hlášeny jako závažné. Žádná ze závažných nežádoucích příhod (SAE) nebyla vyhodnocena jako související se hodnoceným zdravotnickým prostředkem.

Mezi návštěvou v 1. roce a návštěvou ve 3. roce bylo v rameni s prostředkem Arthrosamid® hlášeno 50 nežádoucích příhod u 36 subjektů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byly artralgie a

otok kloubu. Většina nežádoucích příhod byla mírné intenzity. Šest nežádoucích příhod bylo hlášeno jako závažné nežádoucí příhody (SAE) u 5 subjektů. Žádná z těchto 6 nepříznivých událostí (bolest zad, infekce koronavirem, úmrtí, 2 případy infarktu myokardu, zhoršení osteoartrózy kyčle) nebyla vyhodnocena jako související s prostředkem Arthrosamid®, a všechny události – s výjimkou úmrtí – odezněly bez následků.

Nežádoucí účinky zdravotnického prostředku

V období hlavní studie nahlásilo 35 subjektů (28,9 %) v rameni s prostředkem Arthrosamid® celkem 41 nežádoucích příhod (AE), zatímco v rameni s prostředkem Synvisc-One bylo zaznamenáno 13 AE u 9 subjektů (7,6 %). Jedinými hlášenými nežádoucími účinky spojenými se zdravotnickým prostředkem byly artralgie (Arthrosamid®: 21 událostí u 19 subjektů; Synvisc-One: 8 událostí u 7 subjektů) a otok kloubu (Arthrosamid®: 13 událostí u 13 subjektů; Synvisc-One: 4 události u 3 subjektů). Většina nežádoucích účinků spojených se zdravotnickým prostředkem (ADE) byla mírné intenzity a žádný nebyl hlášen jako závažný. Do 12 měsíců po léčbě nebyly hlášeny žádné neočekávané závažné nežádoucí účinky spojené se zdravotnickým prostředkem (ADE).

V prodloužené studii nebyl hlášen žádný nežádoucí účinek spojený se zdravotnickým prostředkem (ADE).

5.2.5.3 Závěr

Ve 26. týdnu po léčbě byla účinnost prostředku Arthrosamid® podle subškály bolesti WOMAC nezaostávající (non-inferior) za účinností kyseliny hyaluronové.

V 52. týdnu po léčbě byla účinnost prostředku Arthrosamid® numericky nadřazená (superior) účinnosti kyseliny hyaluronové, avšak rozdíl nebyl statisticky významný.

Prodloužená studie poskytuje validní vědecké důkazy o tom, že prostředek Arthrosamid® zůstává bezpečný a jeví se jako účinný pro zamýšlené použití i po 3 letech od aplikace.

5.3 Další klinické údaje

Byly provedeny rešerše odborné literatury obsahující klinická data přímo relevantní pro bezpečnost a účinnost prostředku Arthrosamid®, a to za období končící dnem 31. prosince 2023. Souhrn identifikovaných publikací je uveden níže.

Autor, datum publikace	Název a typ studie	Cíl	Pacienti a léčba	Doba kontrolního sledování	Závěry ohledně účinnosti a bezpečnosti
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Případová studie	Histologické vyšetření synoviální membrány po injekci polyakrylamidového hydrogelu.	Jeden pacient s osteoartrózou kolene byl léčen polyakrylamidovým hydrogelem společnosti Contura.	9 měsíců	Výkonnost: Histologický důkaz integrace gelu a zesílení synoviální membrány 9 měsíců po injekci. Oblasti tkáňové sítě byly pozorovány uvnitř integrované vrstvy gelu – buď jako pás bezprostředně pod povrchovými buňkami, nebo jako jemná vlákna tkáně uvnitř gelu. Bezpečnost: Nebyly pozorovány žádné histologické známky nekrózy, kalcifikací ani fibrinózního exsudátu.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Případová studie	Představit první případ redukce patellofemorálních kostních lézí na zobrazovacích metodách po jediné injekci prostředku Arthrosamid® u pacienta s osteoartrózou kolene.	Jeden pacient s osteoartrózou kolene byl léčen prostředkem Arthrosamid®.	4 měsíce	Výkonnost: Jednaosmdesátiletá ženě s osteoartrózou patellofemorálního kloubu byla aplikována jediná dávka 6 ml prostředku Arthrosamid®. Po 4 měsících pacientka hlásila výrazné zlepšení pohyblivosti a snížení bolesti. Magnetická rezonance prokázala zmenšení kostních lézí dřevňového typu, které byly patrné na MRI před zahájením léčby. Bezpečnost: Aplikace prostředku Arthrosamid® v tomto případě proběhla bez komplikací.

5.4 Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci

Prostředek Arthrosamid® je injekční, nevstřebatelný, nedegradovatelný a nemigrující hydrogel určený k symptomatické léčbě dospělých pacientů s osteoartrózou kolene. Předpokládá se, že prostředek Arthrosamid® poskytne úlevu od příznaků po dobu 5 let, avšak v kolenním kloubu zůstane po celý život pacienta jako nedílná součást synoviální tkáně vnitřního pouzdra kloubu. Dlouhodobé klinické

údaje o stabilitě polyakrylamidového hydrogelu společnosti Contura pocházejí z desetileté sledovací studie, která zahrnovala 104 pacientů s HIV. Těm byla aplikována průměrná dávka 6 ml prostředku Aquamid^{®2} za účelem léčby lipoatrofie obličeje. Při sledování (10 let) nebyla u žádného pacienta zaznamenána migrace hydrogelu a většina pacientů byla s kosmetickým výsledkem „velmi spokojena“ (74,8 %) nebo „spokojena“ (23,4 %) [14]. Stabilní vzhled hydrogelu byl rovněž pozorován v osmileté sledovací studii zahrnující 25 žen, které byly léčeny hydrogelem Bulkamid^{®3} pro stresovou močovou inkontinenci [15].

Klinické přínosy prostředku Arthrosamid[®] u pacientů s osteoartrózou kolene byly doloženy prostřednictvím klinických zkoušek i zkušeností z trhu. Souhrnně tři klinické zkoušky (uvedené v oddílech 5.2.1, 5.2.4 a 5.2.5) a jedna kazuistika [13] prokázaly krátkodobé (od 4 týdnů) i dlouhodobé (až do 4 let) zlepšení dílčích skóre bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce podle škály WOMAC po injekci prostředku Arthrosamid[®]. Zlepšení kvality života, hodnocené pomocí škál PGA a EQ-5D-5L, bylo rovněž zaznamenáno (oddíly 5.2.4 a 5.2.5), a integrace prostředku Arthrosamid[®] do synoviální membrány byla prokázána histopatologickými studiemi (oddíl 5.2.3 a [12]). Kromě toho zkušenosti z trhu naznačují, že prostředek Arthrosamid[®] vykazuje účinnost v souladu se svým zamýšleným použitím.

Čtyři klinické zkoušky (uvedené v oddílech 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 a 5.2.5) a dvě kazuistiky publikované v odborné literatuře [12, 13] přinášejí údaje podporující bezpečnost prostředku Arthrosamid[®]. Většina nežádoucích příhod pozorovaných v klinických zkouškách byla krátkodobá a měla mírnou intenzitu. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky spojenými s prostředkem byly artralgie a otok kloubu. Zkušenosti z trhu naznačují, že daný prostředek je při použití v souladu se zamýšleným účelem bezpečný.

Nepříznivé dopady spojené s reziduálními riziky prostředku Arthrosamid[®] představují přechodné příznaky, které nevyžadují odborný lékařský ani chirurgický zákrok a které se u pacientů mohou objevit během prvních několika týdnů po zákroku (v období rekonvalescence). Nepříznivé následky vyplývající z reziduálních rizik zahrnují:

- Otok/edém.
- Zhoršení artralgie.

Analýza rizik neidentifikovala žádná nepřijatelná rizika.

Celkově jsou rizika spojená s tímto zdravotnickým prostředkem považována za přijatelná vzhledem k přínosům pro pacienty.

5.5 Následné klinické sledování po uvedení na trh

Studie následného klinického sledování po uvedení na trh (PMCF) s primárním cílem vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost prostředku Arthrosamid[®] („LUNA“) byla zahájena v roce 2021. Studie představuje dlouhodobou, observační, otevřenou klinickou zkoušku bez selekce pacientů („all-comers“), probíhající ve více zemích, jejímž cílem je vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost a účinnost.

² Aquamid[®] má stejné chemické složení jako Arthrosamid[®], ale mírně odlišné viskoelastické vlastnosti.

³ Hydrogel Bulkamid[®] má stejné chemické složení a viskoelastické vlastnosti jako Arthrosamid[®].

Účastníci byli léčeni jednorázovou intraartikulární injekcí 6 ml prostředku Arthrosamid® a budou sledováni po dobu 5 let.

Cílové parametry studie jsou následující:

- Primární cílový parametr: Počet nežádoucích příhod.
- Sekundární cílové parametry:
 - Změna oproti výchozímu stavu v 6., 12., 24., 36., 48. a 60. měsíci v těchto parametrech:
 - subškály bolesti, ztuhlosti a fyzických funkcí dle WOMAC,
 - celkové hodnocení pacientem dopadu OA.

Nábor byl ukončen v roce 2023. Celkem bylo léčeno 203 dospělých pacientů na 9 revmatologických a ortopedických pracovištích: 2 pracoviště v Dánsku, 2 ve Francii, 2 v Německu, 2 ve Velké Británii a 1 v Itálii. Nejsou k dispozici žádné výsledky.

Mezi další aktivity v rámci následného klinického sledování po uvedení na trh (PMCF) patří systematický screening a přezkum vědecké literatury a dalších zdrojů klinických údajů. Údaje z oblasti vigilance jsou průběžně monitorovány a pravidelná zpráva o bezpečnosti (PSUR) spolu s klinickou hodnotící zprávou (CER) jsou aktualizovány každoročně.

6. Možné terapeutické alternativy

Evropská společnost pro klinické a ekonomické aspekty osteoporózy, osteoartrózy a muskuloskeletálních onemocnění (ESCEO) nedávno zveřejnila aktualizovaný algoritmus s doporučeními pro léčbu osteoartrózy [16]. Doporučení ESCEO se řídí postupným algoritmem, který začíná základními zásadami podpory zdraví, jako je edukace, redukce hmotnosti v případě nadváhy a pohybové programy, a pokračuje až k léčbě pokročilého stadia onemocnění formou chirurgické náhrady kloubu. V rámci tohoto modelu lze prostředek Arthrosamid® považovat za alternativu k intraartikulární aplikaci kyseliny hyaluronové (HA) a kortikosteroidů a nabídnout jej pacientům s přetrvávajícími symptomy, u nichž perorální farmakologická léčba osteoartrózy kolene nebyla dostatečně účinná. Vzhledem k tomu, že chirurgický zákrok představuje invazivní postup, je vhodný pouze tehdy, pokud selhaly všechny předchozí terapeutické modalities, pacient vykazuje závažné symptomy a dochází k výraznému poklesu kvality života [16].

6.1 Intraartikulární léčba

6.1.1 Kortikosteroidy

Lokální intraartikulární aplikace kortikosteroidů může být účinná při zmírňování příznaků zánětu, avšak účinek obvykle odeznívá poměrně rychle (během 2–6 týdnů) [17], i když existují popisy přetrvávajícího účinku až po dobu šesti měsíců [18,19]. Pro dosažení stabilní úlevy od bolesti je proto nutné opakované podávání injekcí, což zvyšuje riziko komplikací. Mezi nežádoucí účinky tohoto typu léčby patří infekce, poškození měkkých tkání a otok [17,19,20]. Kloubní infekce byly popsány s výskytem až 1 infekce na každých 10 000 aplikací kortikosteroidů [20].

6.1.2 Kyselina hyaluronová (HA)

Na trhu je dostupné velké množství viskosuplementačních přípravků na bázi kyseliny hyaluronové (HA) určených pro použití u lidí. Přípravky se liší průměrnou molekulovou hmotností (0,5–6,0 milionu Da), což vede k výrazným rozdílům ve viskoelastických vlastnostech. Tyto rozdíly se následně promítají do variability účinku z hlediska úlevy od bolesti a zlepšení funkce [21–24], stejně jako do požadovaného dávkování a frekvence aplikace injekcí [25].

Obecná účinnost kyseliny hyaluronové (HA) při zmírňování příznaků osteoartrózy (OA) je stále předmětem diskusí. Několik nedávných metaanalýz naznačuje, že kyselina hyaluronová (HA) má lepší a déle trvající účinek než placebo nebo kortikosteroidy, přičemž účinek může přetrvávat až 26 týdnů [26–33]. Na druhou stranu metaanalýza z roku 2015 nezjistila žádný rozdíl mezi kyselinou hyaluronovou (HA) a placebem, pokud byly z analýzy vyloučeny otevřené (open-label) studie [34]. Navíc nedávné důkazy ukazují srovnatelný profil účinnosti a bezpečnosti kyseliny hyaluronové (HA) a placebo šest měsíců po aplikaci injekce [35,36], přičemž u pacientů léčených HA bylo zaznamenáno vyšší riziko následné náhrady kolenního kloubu než u pacientů léčených kortikosteroidy [37].

Nitrokloubní léčba kyselinou hyaluronovou (HA) je obecně považována za bezpečnou, s bezpečnostním profilem podobným aplikaci fyziologického roztoku [38, 39], ačkoli byla prokázána zvýšená pravděpodobnost výskytu jak nezávažných [40], tak závažných [36] nežádoucích příhod. Vzhledem k tomu, že je známo, že kyselina hyaluronová (HA) má omezenou dobu setrvání v kolenním kloubu [41], nutnost opakovaných injekcí dále zvyšuje riziko nežádoucích reakcí. Mezi nežádoucí účinky patří krátkodobý otok, retence tekutin a bolest [42–46].

6.1.3 Noltrex

Další polyakrylamidový gel určený k intraartikulární léčbě osteoartrózy kolene, prodáváný pod obchodním názvem Noltrex, získal označení CE v roce 2012, avšak podle dostupných informací již toto označení CE nedrží.

Prostředek Noltrex je založen na zesíťovaném polyakrylamidu (4,0 % ± 1,5 %) s přidavkem stříbrných iontů (0,0001–0,0025 %). Předpokládá se, že intraartikulárně aplikovaný prostředek Noltrex pokrývá celý kloubní povrch a synoviální výstelku rovnoměrnou vrstvou lubrikačního gelu, čímž vytváří tlumicí efekt, který napomáhá zachování integrity chrupavky a brání jejímu dalšímu poškození. Uvádí se, že v důsledku viskosuplementace dochází k rozšíření kloubního prostoru, což vede k mechanické ochraně kloubních chrupavek. Uvádí se, že zesíťovaný polymer vykazuje dlouhodobější účinek ve srovnání s přípravky na bázi kyseliny hyaluronové (HA). Na rozdíl od prostředku Arthrosamid® je Noltrex z těla postupně eliminován, a proto je nutné jeho aplikaci opakovat v intervalech 6 měsíců až 1,5 roku.

6.2 Operace

Mezi chirurgické techniky, které lze využít, patří totální náhrada kloubu, částečná náhrada kolene nebo osteotomie v oblasti kolene. Ačkoli je totální náhrada kolenního kloubu (TKA) vysoce úspěšná a nákladově efektivní [16,47], často bývá spojena s nežádoucími výsledky. Částečná náhrada kolene (UKR) vykazuje nižší výskyt komplikací ve srovnání s totální náhradou kolenního kloubu (TKA) a může být spojena s vyšší úrovní fyzické aktivity a lepší funkční obnovou. [48]. Částečná náhrada

kolene (UKR) může vést k vyšší míře revizních zákroků nebo reoperací než totální náhrada kolenního kloubu (TKA), avšak odborná literatura v tomto ohledu není jednotná [48-50].

Většina pacientů má po náhradě kolenního kloubu dobrý klinický výsledek, avšak několik studií uvádí, že 20 % nebo více pacientů je s výsledkem nespokojeno, přičemž nespokojenost je obvykle charakterizována přetrvávající bolestí a špatnou funkcí kloubu [47,51]. Bylo uvedeno, že 65letý pacient má přibližně 7% celoživotní riziko nutnosti revizní operace, přičemž toto riziko výrazně stoupá u pacientů léčených v mladším věku. Ve skutečnosti nedávné důkazy naznačují, že ve věkové skupině pacientů mladších než 60 let činí celoživotní riziko revizní operace přibližně 35 % u mužů a 20 % u žen, přičemž polovina revizních zákroků probíhá během prvních 5 let po implantaci [47]. Uvádí se, že pooperační bolest, nestabilita a ztuhlost, spolu s infekcí a uvolněním implantátu, představují 80–90 % všech revizních zákroků [52].

Závažné komplikace spojené s totální náhradou kolenního kloubu (TKA) se vyskytují poměrně často. U totální náhrady kolenního kloubu (TKA) byla zaznamenána přibližně 2% míra závažných komplikací během prvních 30 dnů po operaci. Nejčastější systémovou komplikací je plicní embolie, která se vyskytuje u 0,78 % pacientů, zatímco nejčastější lokální komplikací je hluboká infekce rány, zaznamenaná u 0,3 % pacientů [53]. Obecně byla zaznamenána incidence infekce endoprotézy přibližně 2 % [54]. Mezi další časté nežádoucí příhody patří systémové komplikace, jako je infekce močových cest a hluboká žilní trombóza, a místní komplikace, například povrchová infekce rány [53].

Chirurgická versus nechirurgická intervence (fyzioterapie, dietní doporučení, používání vložek do bot a analgetická léčba) u pacientů se středně těžkou až těžkou osteoartrózou kolene byla zkoumána v randomizované klinické studii zahrnující 100 pacientů, publikované v roce 2015 [55]. Pacienti buď podstoupili totální náhradu kolenního kloubu (TKA) následovanou 12 týdnů nechirurgické léčby, nebo absolvovali pouze 12týdenní nechirurgickou léčbu. Léčba pomocí totální náhrady kolenního kloubu (TKA) následovaná nechirurgickou terapií vedla po 12 měsících k výraznějšímu ústupu bolesti a lepšímu funkčnímu zlepšení než samotná nechirurgická léčba. Avšak totální náhrada kolenního kloubu (TKA) byla spojena s vyšším počtem závažných nežádoucích příhod než konzervativní (nechirurgická) léčba. Dvouleté sledování ukázalo, že totální náhrada kolenního kloubu (TKA) následovaná řízenou nechirurgickou léčbou vedla po dvou letech k dvojnásobnému zlepšení bolesti a funkce ve srovnání s nechirurgickou léčbou s možností TKA v pozdější době [56].

7. Doporučený profil a školení pro uživatele

Prostředek Arthrosamid® smí aplikovat pouze kvalifikovaní lékaři, kteří jsou obeznámeni s postupy při nitrokloubní aplikaci injekcí.

8. Harmonizované normy a uplatněné společné specifikace

Seznam norem, včetně harmonizovaných norem, použitých při návrhu, výrobě a balení prostředku Arthrosamid®, je uveden v tabulce níže.

Pro posouzení shody prostředku Arthrosamid® neexistují žádné použitelné společné specifikace.

Původ	Č.	Rok	Účastník	Název
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biologické hodnocení	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Čisté prostory	Biotechnology - Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Čisté prostory	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Čisté prostory	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Čisté prostory	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Čisté prostory	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Čisté prostory	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Čisté prostory	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Čisté prostory	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Čisté prostory	Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control
DS/EN ISO	14155	2020	Klinické vyhodnocení	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Vývoj	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Vývoj	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Vývoj	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Označování; názvosloví; symboly	Code for individual languages and language groups

Původ	Č.	Rok	Účastník	Název
DS/ISO IEC	7810	2019	Označování; názvosloví; symboly	Identification cards - Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Označování; názvosloví; symboly	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Označování; názvosloví; symboly	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Označování; názvosloví; symboly	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Označování; názvosloví; symboly	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Výroba a validace	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Výroba a validace	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Výroba a validace	Biological Reactivity Tests, In vitro
USP	161	2023	Výroba a validace	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Výroba a validace	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Výroba a validace	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Výroba a validace	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Výroba a validace	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Výroba a validace	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Výroba a validace	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 20: Common test methods
Ph.Eur	0169	2024	Výroba a validace	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Výroba a validace	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Výroba a validace	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Výroba a validace	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Výroba a validace	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Ph.Eur	2.2.3	2024	Výroba a validace	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Výroba a validace	Loss on Drying
Ph.Eur	2.2.44	2024	Výroba a validace	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Výroba a validace	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Výroba a validace	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Výroba a validace	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.Eur	1238	2024	Výroba a validace	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Výroba a validace	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection

Původ	Č.	Rok	Účastník	Název
ISO	4180	2019	Obaly	Packaging- Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Obaly	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Obaly	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilizace	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Obaly	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Obaly	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Obaly	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Obaly	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Obaly	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Hodnocení kvality – obecné	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Postupy odběru vzorků	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1:2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Postupy odběru vzorků	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilizace	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilizace	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilizace	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilizace	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilizace	Sterilisation of medical devices to be designated "STERILE" – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Historie revizí

Číslo revize SSCP	Datum	Popis změn	Revize validována oznámeným subjektem
018.SSCP.00023.03 ver. 001	4. června 2024	Nový dokument	☒ Ano Jazyk validace: angličtina ☐ Ne

Souhrn bezpečnosti a klinické výkonnosti zdravotnického prostředku určený pro pacienty je uveden níže.

10. Literatura

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-

Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.

11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.
12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra-Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.

21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.
23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akemark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.

32. Tiendrebego, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.
34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.

43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.

54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. The Journal of bone and joint surgery. American volume 72, 878-883.
55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. The New England journal of medicine 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society 26, 1170-1180.

Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci - část II - pacienti

Revize dokumentu: 001
Datum vydání: 4. června 2024

Tento Souhrn údajů o bezpečnosti a klinické funkci (SSCP) je určen k tomu, aby poskytl veřejnosti přístup k aktuálnímu souhrnu hlavních aspektů bezpečnosti a klinické funkce prostředku Arthrosamid®. Níže uvedené informace jsou určeny pro pacienty a laiky. Podrobnější souhrn údajů se nachází v první části tohoto dokumentu.

SSCP není určen k poskytování obecných doporučení týkajících se léčby určitého onemocnění. V případě dotazů týkajících se vašeho zdravotního stavu nebo použití prostředku Arthrosamid® ve vaší konkrétní situaci se prosím obraťte na svého lékaře. Tento dokument SSCP není určen k nahrazení karty implantátu ani návodu k použití za účelem poskytnutí informací o bezpečném používání prostředku Arthrosamid®.

1. Identifikace prostředku a obecné informace

1.1 Obchodní název prostředku

Arthrosamid®, položka číslo 50020 (jedno balení) a 50021 (balení po šesti kusech).

1.2 Výrobce

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dánsko

1.3 Základní identifikace zdravotnického prostředku – identifikátor prostředku (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Základní UDI-DI je hlavním identifikačním údajem modelu prostředku.

1.4 Rok, kdy byl zdravotnický prostředek poprvé označen značkou CE.

Arthrosamid® byl označen značkou CE v roce 2021.

2. Určené použití prostředku

2.1 Určené použití, indikace a cílová skupina pacientů

Prostředek Arthrosamid® je určen k léčbě osteoartrózy kolene u pacientů starších 18 let, u nichž selhaly počáteční pokusy o zmírnění příznaků (např. cvičení nebo programy na snížení hmotnosti).

2.2 Kontraindikace

Arthrosamid® se nesmí aplikovat injekčně:

- v přítomnosti aktivního kožního onemocnění nebo infekce v místě aplikace nebo v jeho blízkosti,
- v případě infekce nebo závažného zánětu kloubu,
- pokud pacient v minulosti podstoupil léčbu vstřebatelným nitrokloubním injekčním přípravkem (například kyselinou hyaluronovou), který se podle informací výrobce daného přípravku pravděpodobně ještě nevstřebal,
- pokud pacient v minulosti podstoupil léčbu jiným nevstřebatelným injekčním prostředkem nebo implantátem v kolenním kloubu,
- pokud pacient podstoupil totální náhradu kolenního kloubu nebo má v koleni cizí materiál,
- pokud pacient během posledních 6 měsíců podstoupil artroskopickou operaci kolene,
- u pacientů s nekontrolovanou hemofilií (krvácivost) nebo u pacientů s nekontrolovanou antikoagulační léčbou.

Po aplikaci přípravku Arthrosamid® nesmí být do ošetřeného kolenního kloubu následně aplikován jiný nevstřebatelný implantát.

3. Popis prostředku

3.1 Popis zdravotnického prostředku a materiály, které přicházejí do kontaktu s tkáněmi pacienta

Arthrosamid® je hydrogel určený k injekční aplikaci do dutiny kolenního kloubu. Skládá se z 97,5 % sterilní vody a 2,5 % polyakrylamidu. Hydrogel je dodáván ve sterilních předplněných injekčních stříkačkách. Doporučená dávka je 6 ml.

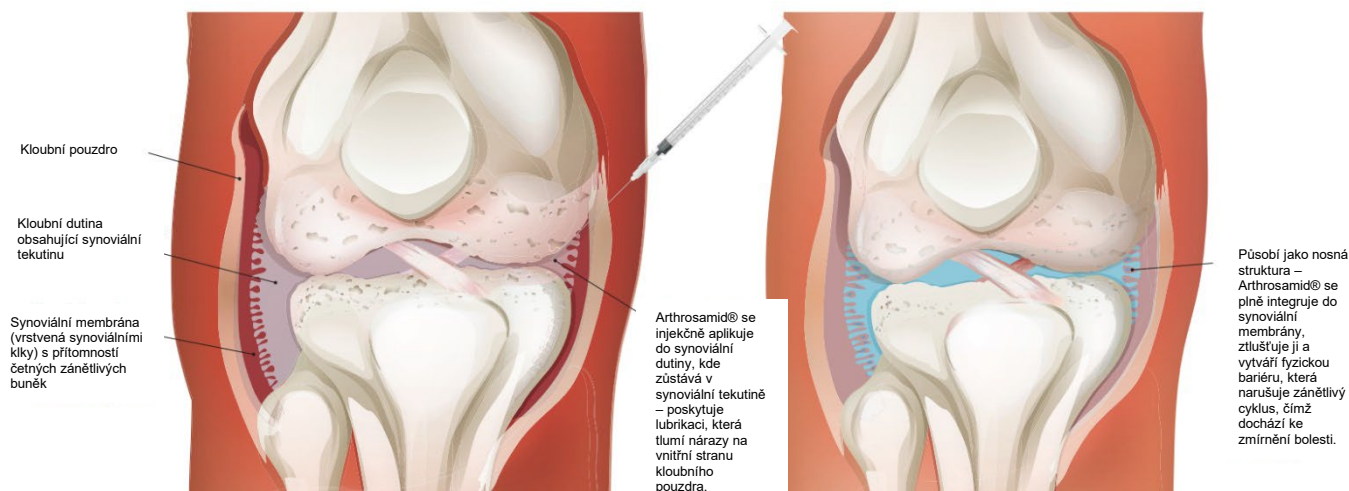
Prostředek Arthrosamid® je injekční, nevstřebatelný, nedegradovatelný a nemigrující hydrogel určený k symptomatické léčbě dospělých pacientů s osteoartrózou kolene. Předpokládá se, že prostředek Arthrosamid® poskytne úlevu od příznaků po dobu 5 let, avšak v kolenním kloubu zůstane po celý život pacienta.

3.2 Informace o léčivé látce, je-li přítomna

Arthrosamid® *neobsahuje* žádnou léčivou látku.

3.3 Popis způsobu, jakým prostředek dosahuje svého zamýšleného způsobu účinku

Prostředek Arthrosamid® se integruje do synoviální tkáně vnitřní vrstvy kloubního pouzdra kolene a vyztužuje synoviální membránu. Prostředek Arthrosamid® zajišťuje trvalé odtlumení vnitřní vrstvy kloubního pouzdra, čímž snižuje bolest, zmírňuje ztuhlost kloubu a zlepšuje funkci kolene postiženého osteoartrózou. Viz obrázek níže.



3.4 Jiné prostředky nebo produkty určené k použití v kombinaci s prostředkem

Antibiotika se podávají před injekcí prostředku Arthrosamid®.

Injekce prostředku Arthrosamid® má být provedena pomocí sterilní injekční jehly a pod ultrazvukovou kontrolou.

4. Rizika a varování

Pokud se domníváte, že u vás nastaly nežádoucí účinky spojené s prostředkem Arthrosamid® nebo jeho použitím, nebo máte obavy ohledně rizik, obraťte se na svého lékaře. Tento dokument není určen k nahrazení případné nezbytné konzultace s vaším lékařem.

Před zákrokem vás lékař bude informovat o zamýšleném použití, očekávaných výsledcích, kontraindikacích, bezpečnostních opatřeních, varováních a případných nežádoucích účincích.

4.1 Jak jsou kontrolována nebo řešena potenciální rizika

Stejně jako u každého invazivního zákroku v oblasti kloubu existuje riziko infekce i při aplikaci prostředku Arthrosamid®. Proto musí být před injekcí podána antibiotika.

4.2 Zbytková rizika a nežádoucí účinky

V průběhu prvních týdnů až měsíců po aplikaci injekce se může vyskytnout mírná až středně silná bolest a/nebo mírný otok. Může také dojít k vytvoření nebo otoku Bakerovy cysty (nahromadění tekutiny v zadní části kolene).

Ve vzácných případech se mohou vyskytnout infekce v místě aplikace injekce.

4.3 Varování nebo bezpečnostní opatření

Během prvních týdnů po aplikaci injekce se vyhybejte namáhavým aktivitám (například tenisu, běhání nebo dlouhým procházkám).

Pokud budete po léčbě prostředkem Arthrosamid® potřebovat chirurgický zákrok nebo rozsáhlejší stomatologické ošetření, měl by ošetřující lékař zvážit podání antibiotik ke snížení rizika infekce.

Po aplikaci prostředku Arthrosamid® informujte v budoucnu zdravotnické pracovníky o přítomnosti tohoto implantátu, aby bylo možné správně posoudit váš zdravotní stav.

Prostředek Arthrosamid® se má používat s opatrností u pacientů:

- s akutní nebo chronickou infekcí v jiných částech těla,
- s autoimunitními onemocněními,
- podstupujících imunosupresivní léčbu,
- se zhoršenou funkcí imunitního systému,
- s nekontrolovaným diabetem,
- podstupujících rozsáhlé stomatologické zákroky nebo jiný invazivní lékařský výkon.

Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u:

- pacientů mladších 18 let,
- těhotných a kojících žen,
- pacientů s BMI ≥ 35 kg/m²,
- jednotlivých dávek přesahujících 6 ml.

5. Souhrnné údaje o klinickém vyhodnocení a klinickém sledování po uvedení na trh

5.1 Základní klinické údaje o prostředku

Gel, na kterém je prostředek Arthrosamid založen, se používá již více než 20 let v produktech, jako je Bulkamid® Hydrogel (určený k léčbě močové inkontinence) a Arthramid® Vet (používaný k léčbě osteoartrózy u zvířat). Celkem bylo prodáno více než 1 milion injekčních stříkaček s gely vyráběnými společností Contura.

Bylo provedeno pět studií týkajících se prostředku Arthrosamid®. Další důkazy byly shromážděny z vědecké literatury. Důkazy ukazují, že po injekční aplikaci prostředku Arthrosamid® do kolenního kloubu se prostředek stává součástí synoviální membrány – tenké bariéry, která vystýlá vnitřní část kloubu (viz obrázek na předchozí straně). Léčba zmírňuje bolest a ztuhlost, zlepšuje fyzickou funkci kolene postiženého osteoartrózou a přispívá ke zvýšení kvality života. Existují klinické důkazy o účinku léčby až po dobu 4 let od injekčního podání prostředku, očekávaná celková doba účinku je však 5 let. Studie ukazují, že léčba je bezpečná.

5.2 Klinické důkazy pro označení CE

Klinické studie s prostředkem Arthrosamid® jsou popsány níže.

Studie typu ověření konceptu (proof of concept) zahrnující 84 účastníků byla provedena za účelem získání informací o účinnosti prostředku Arthrosamid® u účastníků s osteoartrózou (OA) kolenního kloubu. V této studii byly do kolenního kloubu injekčně aplikovány 3 ml prostředku Arthrosamid®. U některých účastníků byla injekce zopakována jednou, a to nejdříve po dvou týdnech (druhou injekci obdrželo 72 účastníků). Studie zjistila, že bolest se výrazně zmírnila již 4 měsíce po první injekci. Podobně se zlepšila ztuhlost a fyzická funkce. Účinek přetrvával až do posledního sledovaného časového bodu ve 13. měsíci. Studie byla publikována v roce 2018 [1].

Později byla provedena retrospektivní studie zahrnující 91 účastníků, jejímž cílem bylo získat informace o bezpečnosti prostředku Arthrosamid® u pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu. Hodnocení údajů neprokázalo žádné závažné nežádoucí účinky související s injekcí prostředku Arthrosamid®. Nebyly hlášeny žádné alergické reakce či infekce. Většinu nežádoucích účinků hlášených účastníky lze popsat jako běžné příznaky osteoartrózy kolenního kloubu, a proto s největší pravděpodobností nesouvisely s aplikací prostředku Arthrosamid®. Výjimkou byl pocit distenze po léčbě, který zaznamenalo 15 účastníků. Většina účastníků (14, tj. 93 %) popsala tento pocit jako krátkodobý (v řádu dnů až týdnů). Po injekční aplikaci prostředku Arthrosamid® nebyly zaznamenány žádné známky zjizvení. Tato studie byla publikována v roce 2019 [2].

Další studie byla provedena na tkáni odebrané 7 pacientům, kteří dříve podstoupili léčbu prostředkem Arthrosamid®, a to během totální náhrady kolenního kloubu. Celkovým zjištěním této studie bylo, že prostředek Arthrosamid® byl integrován do synoviální membrány bez ohledu na časový odstup od jeho injekční aplikace (5–33 měsíců). Nebyly pozorovány známky tvorby jizev.

Účinnost a bezpečnost jedné injekce o objemu 6 ml prostředku Arthrosamid® u pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu jsou hodnoceny v probíhající studii zahrnující 49 účastníků. Účastníci této studie jsou sledováni po dobu 4 let. Při všech hodnoceních bylo zaznamenáno výrazné zlepšení bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce, stejně jako významné zvýšení kvality života. Celkem bylo od zahájení léčby zaznamenáno 14 nežádoucích účinků souvisejících s prostředkem Arthrosamid® u 12 účastníků. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily bolest kloubu, otok kloubu a nahromadění tekutiny v zadní části kolene. Žádný z nežádoucích účinků souvisejících s použitím prostředku Arthrosamid® nebyl závažný. Data hodnocená v časových bodech 6 a 12 měsíců byla publikována v roce 2021 [4,5], dvouleté údaje byly zveřejněny v roce 2022 [6] a tříleté výsledky byly publikovány v roce 2023 [7,8]. Účastníci jsou zváni k pokračování v každoročních kontrolních návštěvách až po dobu 5 let po léčbě za účelem hodnocení bezpečnosti a dlouhodobé účinnosti prostředku Arthrosamid®.

Probíhá další studie, která v počáteční fázi porovnávala prostředek Arthrosamid® s prostředkem Synvisc-One® po dobu jednoho roku. Synvisc-One® je jiný injekčně aplikovaný prostředek (kyselina hyaluronová), který se používá při léčbě osteoartrózy kolenního kloubu. Celkem bylo do studie randomizováno 239 účastníků. Z nich 120 obdrželo jednu injekci (6 ml) prostředku Synvisc-One® a 119 jednu injekci (6 ml) prostředku Arthrosamid®. Studie neprokázala žádný statisticky významný rozdíl v účinnosti mezi oběma způsoby léčby. Ve skupině léčené prostředkem Arthrosamid® zaznamenalo 35 účastníků celkem 41 nežádoucích účinků souvisejících s léčbou. Ve skupině léčené prostředkem Synvisc-One® bylo u 9 účastníků zaznamenáno celkem 13 nežádoucích účinků souvisejících s léčbou. Žádný z nežádoucích účinků souvisejících s léčbou nebyl závažný. Údaje z této studie za 1 rok byly publikovány v letech 2022 a 2023 [9–11]. Po prvním roce byla studie prodloužena tak, aby účastníci ve skupině léčené prostředkem Arthrosamid® byli sledováni až po dobu 5 let. Nyní jsou sledováni 3 roky a při všech hodnoceních bylo zaznamenáno výrazné zlepšení bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce, stejně jako významné zvýšení kvality života.

5.3 Bezpečnost

Ve srovnání s totální náhradou kolenního kloubu, která je v současnosti standardní léčbou v případech, kdy selhaly všechny ostatní možnosti, představuje léčba prostředkem Arthrosamid® minimálně invazivní ambulantní zákrok. Arthrosamid® není v těle vstřebáván ani odbouráván a údaje ze čtyř studií prokazují významný a dlouhodobý účinek této léčby. Shromážděné důkazy ukazují, že většina pacientů s osteoartrózou kolenního kloubu léčených prostředkem Arthrosamid® zaznamenala zlepšení bolesti, ztuhlosti a fyzické funkce postiženého kolene, stejně jako zvýšení kvality života. Většina nežádoucích účinků pozorovaných ve studiích byla krátkodobá a mírná. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily bolest a otok kloubu.

Ke dni 31. prosince 2023 bylo na trh uvedeno celkem 5 098 balení pro pacienty (balení po šesti kusech). Údaje o bezpečnosti jsou průběžně shromažďovány z online databází, hlášení stížností, vědecké literatury a dalších zdrojů. Přehled bezpečnostních údajů od uvedení prostředku Arthrosamid® na trh až do 31. prosince 2023 potvrdil, že je prostředek bezpečný.

Studie hodnotící bezpečnost prostředku Arthrosamid® po uvedení na trh byla zahájena v roce 2021 a dosud probíhá. V této studii bylo na 9 pracovištích v Evropě léčeno 203 dospělých pacientů jednorázovou injekcí 6 ml prostředku Arthrosamid®. Po léčbě prostředkem Arthrosamid® budou účastníci sledováni po dobu 5 let. Dosud nejsou k dispozici žádné výsledky.

6. Možné alternativy léčby

Při zvažování dalších léčebných postupů se doporučuje kontaktovat lékaře, který může zohlednit vaši individuální situaci.

Lékaři mohou jako alternativu k použití prostředku Arthrosamid® nabídnout následující léčbu:

- nitrokloubní léčba (léčba aplikovaná přímo do kolenního kloubu):
 - **kortikosteroidy** mohou být účinné při zmírňování příznaků zánětu, avšak jejich účinek obvykle odeznívá poměrně rychle – zpravidla během 2 až 6 týdnů; pro dosažení stabilní úlevy od bolesti je obvykle nutné opakované podávání injekcí,
 - **kyselina hyaluronová** má účinek trvající až 6 měsíců.
- chirurgická léčba: mezi možné chirurgické zákroky patří totální nebo částečná náhrada kloubu či osteotomie kolene (chirurgický zákrok, při kterém se kost přetváří nebo přeuspořádává). Většina pacientů má po operaci dobrý klinický výsledek, avšak riziko komplikací je ve srovnání s jinými způsoby léčby relativně vysoké a mnoho pacientů bude potřebovat revizní operaci. Chirurgický zákrok však může být vhodnou možností pro pacienty s výraznými příznaky, u nichž selhaly předchozí způsoby léčby a kteří trpí výrazným poklesem kvality života.

Volba léčby by měla vycházet z vašich konkrétních příznaků, vašich cílů a očekávání, jakož i zhodnocení rizik a přínosů s ohledem na vaši individuální situaci.

7. Doporučený profil a školení pro uživatele

Prostředek Arthrosamid® smí aplikovat pouze kvalifikovaní lékaři, kteří jsou seznámeni s postupy při nitrokloubní aplikaci injekcí, například ortopedičtí chirurgové nebo revmatologové.

Sammenfatning af Sikkerhed og Klinisk Ydeevne (SSCP)

Arthrosamid®

Dokument-id		018.SSCP.00023.03	
Version nr.	001	Dokumentdato	04-06-2024

Indholdsfortegnelse

Forkortelser	5
Sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne - Del I - sundhedsfaglige brugere	6
1. Udstyrsidentifikation og generel information	6
1.1 Udstyrets handelsnavn	6
1.2 Producent	6
1.3 Producentens individuelle registreringsnummer (SRN)	6
1.4 Grundlæggende UDI-DI	6
1.5 Beskrivelse ifølge nomenklatur for medicinsk udstyr	6
1.6 Udstyrsklasse	7
1.7 Årstal for udstedelse af det første CE-certifikat for udstyret	7
1.8 Bemyndiget organs navn og identifikationsnummer	7
2. Erklæret formål, indikation, målpopulation og kontraindikationer	7
2.1 Erklæret formål, indikation og målpopulation	7
2.2 Kontraindikationer og/eller begrænsninger	7
3. Udstyrsbeskrivelse	8
3.1 Beskrivelse af udstyret	8
3.1.1 Virkemåde	8
3.2 Tidligere generationer af udstyret	8
3.3 Andet udstyr eller andre produkter, der er beregnet til at blive brugt i kombination med udstyret	8
4. Residualrisici og advarsler	8
4.1 Residualrisici og uønskede virkninger	8
4.2 Advarsler og forsigtighedsregler	9
4.2.1 Advarsler	9
4.2.2 Forsigtighedsregler	9
4.3 Andre oplysninger	10
5. Sammenfatning af klinisk evaluering og klinisk opfølgning efter markedsføring	10
5.1 Ækvivalens	10
5.2 Kliniske undersøgelser forud for CE-mærkning	10
5.2.1 "Proof of concept"-studie	10
5.2.1.1 Klinisk undersøgelsesdesign	10

5.2.1.2	Resultater	13
5.2.1.3	Konklusion	14
5.2.2	Sikkerhedsvurderingsstudie	15
5.2.2.1	Klinisk undersøgelsesdesign	15
5.2.2.2	Resultater	17
5.2.2.3	Konklusion	18
5.2.3	Histopatologisk rapport	19
5.2.3.1	Klinisk undersøgelsesdesign	19
5.2.3.2	Resultater	19
5.2.3.3	Konklusion	22
5.2.4	Prospektiv, åben, klinisk undersøgelse af injektion af intra-artikulær polyacrylamidhydrogel hos studiedeltagere med knæ-OA ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)	22
5.2.4.1	Klinisk undersøgelsesdesign	23
5.2.4.2	Resultater	25
5.2.4.3	Konklusion	34
5.2.5	En randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet klinisk multicenter-undersøgelse af intra-artikulær injektion af polyacrylamidhydrogel hos studiedeltagere med knæ-osteoarthritis ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Klinisk undersøgelsesdesign	35
5.2.5.2	Resultater	37
5.2.5.3	Konklusion	47
5.3	Andre kliniske data	48
5.4	Sammenfatning af klinisk ydeevne og sikkerhed	48
5.5	Klinisk opfølgning efter markedsføring	49
6.	Mulige behandlingsalternativer	50
6.1	Intra-artikulære behandlinger	50
6.1.1	Kortikosteroider	50
6.1.2	Hyaluronsyre	51
6.1.3	Noltrex	51
6.2	Operation	51
7.	Foreslået profil og uddannelse for brugere	52
8.	Harmoniserede standarder og anvendte fælles specifikationer	52
9.	Revisionshistorik	55
10.	Bibliografi	56
	Sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne - Del II – Patienter	62

1.	Udstyrsidentifikation og generel information	62
1.1	Udstyrets handelsnavn	62
1.2	Fabrikant	62
1.3	Grundlæggende unik udstyrsidentifikation – Udstyrsidentifikator (UDI-DI)	62
1.4	Årstal for første CE-mærkning af udstyret	62
2.	Tilsigtet anvendelse af udstyret.....	63
2.1	Tilsigtet formål, indikation og tilsigtet patientgruppe.....	63
2.2	Kontraindikationer	63
3.	Beskrivelse af udstyret	63
3.1	Udstyrsbeskrivelse og materialer, der kommer i kontakt med patientens væv.....	63
3.2	Oplysninger om eventuelle lægemidler.....	63
3.3	Beskrivelse af, hvordan udstyret opnår sin tilsigtede virkemåde.....	64
3.4	Andet udstyr eller andre produkter, der er beregnet til at blive brugt i kombination med udstyret.....	64
4.	Risici og advarsler	65
4.1	Hvordan potentielle risici er blevet kontrolleret eller håndteret	65
4.2	Resterende risici og uønskede virkninger.....	65
4.3	Advarsler eller forsigtighedsregler	65
5.	Sammenfatning af klinisk evaluering og klinisk opfølgning efter markedsføring	66
5.1	Klinisk baggrund for udstyret	66
5.2	Den kliniske dokumentation for CE-mærkning	66
5.3	Sikkerhed.....	67
6.	Mulige behandlingsalternativer.....	68
7.	Foreslået profil og uddannelse for brugere	68

Forkortelser

Forkortelse	Forklaring
ADE	Adverse device effect (uønsket udstyrsvirkning)
AE	Adverse event (uønsket hændelse)
BOCF	Baseline observation carried forward (baselineobservation anvendt i det følgende)
EMDN	European medical device nomenclature (Europæisk nomenklatur for medicinsk dstyr)
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Europæisk Selskab for Kliniske og Økonomiske Aspekter ift Osteoporose, Osteoarthritis og Sygdomme i Bevægeapparatet)
HA	Hyaluronsyre
IFU	Brugsanvisning
ITT	Intention to treat
MDR	Forordning om Medicinsk Udstyr (EU) 2017/745
OA	Osteoarthritis
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (effektmål inden for reumatologi - internationalt selskab for forskning i osteoarthritis)
PAAG	Polyacrylamidhydrogel
PGA	Patient global assessment (Patientens overordnede vurdering)
PMCF	Post-market clinical follow-up (klinisk opfølgning efter markedsføring)
PMS	Post-market surveillance (overvågning efter markedsføring)
QoL	Quality of life (livskvalitet)
ROM	Range of motion (bevægelsesområde)
SAE	Serious adverse event (alvorlig uønsket hændelse)
SSCP	Summary of safety and clinical performance (Sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne)
TKA	Total knæalloplastik
UKR	Unicompartmental knee replacement (unikompartmental knæalloplastik)
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (osteoarthritisindeks fra universiteterne Western Ontario og McMaster)

Sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne - Del I - sundhedsfaglige brugere

Denne sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne (SSCP) er beregnet til at give offentligheden adgang til et opdateret resumé over de vigtigste aspekter i forhold til sikkerheden og den kliniske ydeevne af Arthrosamid®.

SSCP'en er ikke beregnet til at erstatte brugsanvisningen som det primære dokument til at sikre en sikker anvendelse af Arthrosamid®, og den er heller ikke beregnet til at give diagnostiske eller terapeutiske forslag til tilsigtede brugere eller patienter.

Følgende information er beregnet til brugere/sundhedspersoner.

Efter denne information følger der en sammenfatning beregnet på patienterne (Del II).

1. Udstyrsidentifikation og generel information

1.1 Udstyrets handelsnavn

Arthrosamid®, katalognr. 50020 (enkeltpakning) og 50021 (pakning med seks stk.).

1.2 Producent

Contura International A/S
Sydmarken 23
2860 Søborg
Danmark

1.3 Producentens individuelle registreringsnummer (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Grundlæggende UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Den grundlæggende UDI-DI er den primære identifikator for en udstyrsmodel.

1.5 Beskrivelse ifølge nomenklatur for medicinsk udstyr

Ifølge den europæiske nomenklatur for medicinsk udstyr (EMDN) er koden for Arthrosamid® P900403 "Ikke-biologisk nedbrydelige apparater, fyldstoffer og rekonstruktionsmidler".

1.6 Udstyrsklasse

Arthrosamid® er klasseificeret som Klasse IIb implanterbar medicinsk udstyr i henhold til Klassificeringsregel Nr. 8 i Bilag VIII til Direktivet om Medicinsk Udstyr (EU) 2017/745 (MDR).

1.7 Årstal for udstedelse af det første CE-certifikat for udstyret

Arthrosamid® blev CE-mærket under Direktivet om Medicinsk Udstyr 93/42/EØF i 2021.

1.8 Bemyndiget organs navn og identifikationsnummer

Det bemyndigede organ, der udfører overensstemmelsesvurdering for Arthrosamid®, er TÜV SÜD Product Service GmbH, (NB Id-Nr. 0123).

2. Erklæret formål, indikation, målpopulation og kontraindikationer

2.1 Erklæret formål, indikation og målpopulation

Arthrosamid® er beregnet til symptombehandling af patienter med osteoarthritis i knæet.

Arthrosamid® er beregnet til patienter over 18 år, der ikke har haft gavn af de traditionelle behandlinger.

2.2 Kontraindikationer og/eller begrænsninger

Arthrosamid® må ikke injiceres:

- Hvis der er aktiv hudsygdom eller infektion på eller i nærheden af injektionsstedet.
- Hvis leddet er inficeret eller svært betændt.
- Hvis patienten tidligere har fået behandling med et andet ikke-absorberbart injicerbart lægemiddel/implantat i samme knæ.
- Hvis patienten tidligere har fået behandling med et absorberbart intra-artikulært injicerbart lægemiddel (såsom hyaluronsyre), der endnu ikke forventes at være absorberet ifølge producentens oplysninger for det specifikke produkt.
- Hvis patienten har fået foretaget knæalloplastik eller har et eller flere fremmedlegemer i knæet.
- Hvis patienten har fået foretaget knæartroskopi inden for de seneste 6 måneder.
- Hos patienter med ukontrolleret hæmofili eller hos patienter med ukontrolleret anti-koagulationsbehandling.

Der må ikke efterfølgende injiceres et andet ikke-absorberbart implantat i det injicerede knæ.

3. Udstyrsbeskrivelse

3.1 Beskrivelse af udstyret

Arthrosamid® er en ikke-absorberbar, biokompatibel, injicerbar og transparent hydrogel til intra-artikulær injektion. Arthrosamid® består af 2,5% tværbundet polyacrylamid og 97,5% pyrogenfrit vand. Arthrosamid® leveres i en fyldt, steril 1 ml injektionssprøjte forseglet med en hætte i en luer lock-samling.

Arthrosamid® er steriliseret ved brug af fugtvarme. Kun til engangsbrug.

Arthrosamid® er et permanent, ikke-bionedbrydeligt implantat med en forventet ydeevnelevetid på 5 år.

3.1.1 Virkemåde

- Arthrosamid® integreres i synovialvævet i den indre ledkapsel og formindsker ledstivheden.
- Arthrosamid® danner en pudelignende membran med hydrogel, integreret i en matrix af fint vævsnetværk og dækket af en synovial membran.
- Arthrosamid® reducerer smerter og styrker funktionen for det knæ, der er påvirket af slidgigt.

De ikke-absorberbare, ikke-bionedbrydelige og ikke-migratoriske egenskaber ved Arthrosamid® giver støddæmpning til den indre ledkapsels væv.

3.2 Tidligere generationer af udstyret

Der er ingen tidligere generationer eller varianter af udstyret.

3.3 Andet udstyr eller andre produkter, der er beregnet til at blive brugt i kombination med udstyret

Arthrosamid® er beregnet til at blive injiceret intra-artikulært med en steril 21 G x 2 tommer (0,8 x 50 mm) kanyle med luer lock-samling.

4. Residualrisici og advarsler

4.1 Residualrisici og uønskede virkninger

Contura foretager risikostyring som en iterativ proces i hele Arthrosamid® produktets livscyklus med henblik på løbende styring af alle risici, der måtte opstå i forbindelse med udstyret. Man har foretaget en risikoanalyse for Arthrosamid®, hvor man identificerede 2 residualrisici (efter risikokontrol), der stammede fra 1 rimeligt forudsigelig række eller kombination af hændelser, og som blev vurderet som værende acceptable, men dog signifikante. Skadevirkningerne i forbindelse med disse 2 risici er forbigående symptomer, der ikke kræver lægefaglig eller kirurgisk intervention, som patienterne kan opleve i løbet af de første par uger efter indgrebet (restitutionsperioden).

Skadevirkningerne i forbindelse med de pågældende residualrisici er:

- Hævelse/ødemer.
- Forværring af artralgi.

Der foreligger kvantitative data om uønskede virkninger af Arthrosamid® fra to kliniske undersøgelser, "IDA" (n=49) og "ROSA" (n=121), samt systematisk indsamlede data fra overvågning efter markedsføring (post-market surveillance (PMS)) til og med 31. december 2023. Der er i alt markedsført 5.098 patientpakker (pakninger med seks stk.) pr. 31. december 2023.

Studierne "IDA" og "ROSA" er beskrevet i henholdsvis afsnit [5.2.4](#) og [5.2.5](#).

Tabel 1 Hyppighed i forhold til residualrisici og uønskede virkninger i kliniske forsøg og efter markedsføring

	"IDA" (n = 49)	"ROSA" (n = 121)	Data fra efter markedsføring (n = 5.098)
Residualrisici			
Hævelse/ødemer	8%	11%	0,04%
Forværring af artralgi	12%	16%	< 1/5.098*
Uønskede virkninger			
Injektionsrelateret smerte	-	1%	0,08%
Hævelse af Bakers cyste	6%	-	< 1/5.098*
Infektion	-	-	< 1/5.098*

*Der er ikke indberettet produktrelaterede komplikationer ved anvendelse efter markedsføring.

4.2 Advarsler og forsigtighedsregler

4.2.1 Advarsler

- Arthrosamid® må ikke injiceres intravaskulært, ekstraartikulært eller i kapslens synoviale væv.
- Kortikosteroider må ikke injiceres sammen med Arthrosamid®
- Der må ikke injiceres nogen lægemidler eller biologiske stoffer sammen med Arthrosamid®.

4.2.2 Forsigtighedsregler

De sædvanlige forsigtighedsregler forbundet med invasive indgreb i led skal følges.

- Arthrosamid® må ikke genbruges. Genanvendelse af anordningen giver øget risiko for kontaminering og øger dermed risikoen for infektion.
- Arthrosamid® må ikke resteriliseres.
- Arthrosamid® må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

- Arthrosamid® må ikke injiceres i andre dele af kroppen.
- Patienterne skal undgå anstrengende aktiviteter (f.eks. tennis, jogging eller lange gåture) i de første uger efter injektionen.

Arthrosamid® skal anvendes med forsigtighed hos patienter:

- med akutte eller kroniske infektioner i andre dele af kroppen.
- med autoimmune sygdomme.
- i immunsupprimerende behandling.
- med et kompromitteret immunsystem.
- der lider af ukontrolleret diabetes.
- der er i gang med en større tandbehandling eller en invasiv operation.

Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt for:

- patienter under 18 år.
- gravide eller ammende kvinder.
- patienter med et BMI ≥ 35 kg/m².
- enkeltdoser på mere end 6 ml.

Ligesom med alle andre invasive indgreb i led er der en risiko for infektion ved injektion af Arthrosamid®, og der skal derfor administreres antibiotikaproylakse før injektion.

4.3 Andre oplysninger

Arthrosamid® har ikke været genstand for nogen sikkerhedsrelateret korrigerende handling.

5. Sammenfatning af klinisk evaluering og klinisk opfølgning efter markedsføring

5.1 Ækvivalens

Overensstemmelsesvurderingen af Arthrosamid® er ikke baseret på ækvivalens med andre produkter.

5.2 Kliniske undersøgelser forud for CE-mærkning

Der er udført kliniske undersøgelser af Arthrosamid® forud for CE-mærkning i henhold til MDR.

En sammenfatning af undersøgelserne præsenteres nedenfor.

5.2.1 “Proof of concept”-studie

5.2.1.1 Klinisk undersøgelsesdesign

Undersøgelsen var et investigator-initieret åbent “proof of concept” kohorte-studie og blev udført på et enkelt center. Studiet blev udført i overensstemmelse med Helsinki-erklæringen vedrørende forsøg

med mennesker (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) og publiceret i 2018 [1].

Testudstyr

Udstyr: "Hydrogel B" produktet Aquamid® Reconstruction blev anvendt til studiet. Aquamid® Reconstruction er identisk med Arthrosamid® men med en anden indikation (Aquamid® Reconstruction var beregnet til volumenforøgelse af bløddeler med henblik på rekonstruktion, herunder korrektion af facial lipoatrofi). I det følgende betegnes udstyret "Hydrogel B".

Administration: Injektion af "Hydrogel B" blev udført under aseptiske forhold og med lokal anæstesi (inde i leddet og direkte på injektionsstedet). 3 ml "Hydrogel B" blev injiceret under ultralydvejledning i ledrummet ved anvendelse af en 21G x 2" (0,8 x 50 mm) kanyle (3 x 1 ml blev injiceret ved anvendelse af samme kanyle). Hos studiedeltagere med utilstrækkelig virkning blev injektionen gentaget efter mindst 2 uger, således at der blev injiceret i alt 6 ml "Hydrogel B".

Antibiotikaprophylakse: En enkelt oral antibiotikadosis (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) blev administreret 1-6 timer før injektionen.

Formål og endepunkter

Det generelle formål med studiet var at indhente information om virkningen af "Hydrogel B" hos patienter med osteoarthritis (OA) i knæet. Studiets endepunkter blev defineret som:

Primært endepunkt: At evaluere ændringen fra baseline i WOMAC-smertescore 4 måneder efter injektion af "Hydrogel B" i knæleddet. WOMAC-spørgeskemaet er beskrevet nedenfor.

Sekundære endepunkter: At evaluere ændringer fra baseline i delskalaen for fysisk funktion og stivhed på WOMAC samt den totale WOMAC-score ved 4, 7 og 13 måneder.

Virkningsparametre

WOMAC-score: WOMAC-spørgeskemaet er et selvadministreret spørgeskema bestående af 24 punkter, der hver bedømmes på en 0-4 Likert-skala. De 24 punkter er inddelt i tre delskalaer: smerter (5 punkter), stivhed (2 punkter) og fysisk funktion (17 punkter). Desuden beregnes en total WOMAC-score som summen af alle 24 punkter. WOMAC-scoringerne (delskalaer og total) konverteres til en 0-100 skala, hvor en højere score angiver et dårligere resultat.

Inklusions- og eksklusionskriterier

Følgende inklusions- og eksklusionskriterier blev defineret:

Inklusionskriterier:

Voksne med klinisk diagnosticeret osteoarthritis i knæet i henhold til American College of Rheumatology.

- *Eksklusionskriterier:*

- Aktiv hudsygdom eller infektion på eller i nærheden af injektionsstedet.
- Inficeret eller svært betændt led.
- Tidligere behandling med nedbrydeligt intra-artikulært lægemiddel til injektion, såsom hyaluronsyre, medmindre nedbrydningen af det pågældende produkt er komplet.
- Tidligere behandling med et andet ikke-absorberbart lægemiddel til injektion/implantat.
- Studiedeltageren har fået foretaget knæalloplastik.
- Hæmofilipatienter.
- Studiedeltagere under 18 år.

Oversigt over studiet

Studiet omfattede følgende behandlings- og vurderingstidspunkter:

- Et første behandlingsbesøg (behandlingsbesøg 1).
- Et andet behandlingsbesøg ca. en måned efter behandlingsbesøg 1 (behandlingsbesøg 2).
- Opfølgningsbesøg ved fire måneder (opfølgningsbesøg 1), syv måneder (opfølgningsbesøg 2) og tretten måneder (opfølgningsbesøg 3). De planlagte besøgsvinduer var +/- 2 uger for alle opfølgningsbesøg.

En kort oversigt over studieprocedurerne er beskrevet i [tabel 2](#).

Tabel 2. “Proof of concept”-studiebeskrivelse.

	Behandlingsbesøg 1	Behandlingsbesøg 2	Opfølgningsbesøg 1	Opfølgningsbesøg 2	Opfølgningsbesøg 3
Tidspunkter (måneder)	0	1	4	7	13
Injektion af “Hydrogel B”	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*”Hydrogel B”-injektion blev udført, hvis effekten af den første dosis blev betragtet som utilstrækkelig.

Studiepopulation

Studiepopulationen bestod af personer, der blev behandlet for knæ-OA og som havde valide registreringer af primære virkningsmål før behandling (WOMAC-spørgeskema). Studiedeltagerne fik den første “Hydrogel B”-injektion ved behandlingsbesøg 1 og fik ikke intra-artikulær kortikosteroidinjektion på noget tidspunkt før besøget ved 13 måneder og fik ikke intra-artikulær injektion af “Hydrogel B” ved nogen af opfølgningsbesøgene (dvs. opfølgningsbesøgene ved 4 og 7 måneder).

Graden af OA blev bestemt ved hjælp af Kellgren-Lawrence (KL)-klassificeringen, som er en bedømmelse fra 0 til 4, hvor 0 betegner ingen tilstedeværelse af OA, og 4 betegner svær OA [1].

Studiedeltagerne i studiet havde følgende KL-grader: KL=1: 4%; KL=2: 24%; KL=3: 46% og KL=4: 26%.

5.2.1.2 Resultater

Patientkarakteristika

Samlet set fik 122 patienter med knæ-OA intra-artikulær behandling med 3 ml “Hydrogel B”, heraf udfyldte 38 ikke et baseline-WOMAC-spørgeskema, hvilket resulterede i at der var 84 studiedeltagere med WOMAC-scorer fra før behandlingen. Gennemsnitsalderen ved den første “Hydrogel B”-injektion var 68 år (interval 36-91). 48 (57%) af patienterne var kvinder. Baseline-WOMAC-scorer fremgår af [tabel 3](#).

Tabel 3. WOMAC-scorer ved baseline.

	Gennemsnit (SD)	Interval
WOMAC-smerter	44,3 (17,2)	5,0 – 75,0
WOMAC-stivhed	44,9 (22,0)	0,0 – 87,5
WOMAC-funktion	42,2 (20,7)	0,0 – 88,2
WOMAC-total	42,8 (18,6)	0,0 – 84,4

Behandling og opfølgning

Ud af de 84 studiedeltagere med WOMAC-scorer fra før behandlingen deltog 75 i det andet behandlingsbesøg, og heraf fik 72 studiedeltagere en 2. intra-artikulær injektion på 3 ml “Hydrogel B” (3 deltog ikke i det andet behandlingsbesøg, men fortsatte deres deltagelse i studiet). En kumulativ virkning af “Hydrogel B” er derfor blevet undersøgt indirekte.

WOMAC-opfølgningsdata var tilgængelige for 62 studiedeltagere ved 4 måneder, for 59 studiedeltagere ved 7 måneder og for 56 studiedeltagere ved 13 måneder.

Virkningsparametre

WOMAC-scorer

[Tabel 4](#) sammenfatter WOMAC-delscorer (smerter, stivhed, fysisk funktion) og den totale WOMAC-score. Ved 4-måneders opfølgningen var der et statistisk signifikant fald i WOMAC-delscore for smerte på 14,6 points (95% CI -18,9 til -10,2) ($p<0,001$). Forbedringen i delscoren for smerte varede ved over tid med en gennemsnitlig reduktion på 16,0 og 15,7 ved henholdsvis 7 og 13 måneder. Desuden var WOMAC-delscoren for stivhed, WOMAC-delscoren for fysisk funktion og den totale WOMAC-score statistisk signifikant reduceret ved alle tidspunkter (4, 7 og 13 måneder).

Tabel 4. Ændringer fra baseline i WOMAC-delscorer for smerte, stivhed og fysisk funktion og i total WOMAC-score (n=84).

	4 måneder (n=62)		7 måneder (n=59)		13 måneder (n=56)	
	Gennemsnit (95% CI)	P-værdi	Gennemsnit (95% CI)	P-værdi	Gennemsnit (95 % CI)	P-værdi
WOMAC-smerter	-14,6 (-18,9 til -10,2)	<0,0001	-16,0 (-20,4 til -11,6)	<0,0001	-15,7 (-20,2 til -11,2)	<0,0001
WOMAC-stivhed	-12,3 (-17,7 til -6,9)	<0,0001	-13,3 (-18,8 til -7,8)	<0,0001	-12,1 (-17,8 til -6,4)	<0,0001
WOMAC fysisk funktion	-13,1 (-17,4 til -8,7)	<0,0001	-12,2 (-16,6 til -7,8)	<0,0001	-9,4 (-14,0 til -4,9)	<0,0001
WOMAC-total	-13,4 (-17,5 til -9,2)	<0,0001	-13,1 (-17,3 til -8,8)	<0,0001	-10,9 (-15,2 til -6,6)	<0,0001

Opnåelse af studiets endepunkter

Studieresultaterne i forhold til studiets endepunkter er sammenfattet i [tabel 5](#).

Tabel 5. Studieresultater i forhold til studiets endepunkter.

Studiets endepunkter		Studieresultater
Primært endepunkt	At evaluere ændringen fra baseline mht smerter (WOMAC) 4 måneder efter injektion af "Hydrogel B" i knæledet.	Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i smerter 4 måneder efter injektion af "Hydrogel B" i knæledet (p<0,0001).
Sekundære endepunkter	At evaluere ændringer fra baseline i WOMAC-delskalaen mht fysisk funktion og stivhed samt den totale WOMAC-score ved 4, 7 og 13 måneder.	Der sås forbedring i de andre WOMAC-domæner (stivhed, fysisk funktion og total) efter 4 måneder. Virkningen synes at være langvarig, idet effektiviteten var opretholdt ved 13. måned.

5.2.1.3 Konklusion

Dette kliniske studie vedrørende Arthrosamid® var et åbent "proof of concept" kohortestudie udført på et enkelt center, der inkluderede 84 studiedeltagere med WOMAC-scorer fra før behandlingen. Evalueringen af det primære endepunkt viste, at WOMAC-delscoren for smerte var signifikant forbedret fire måneder efter den første "Hydrogel B"-injektion sammenlignet med baseline. Tilsvarende var der forbedringer i WOMAC-totalscore så vel som i delscorer for stivhed og fysisk funktion (sekundære). Virkningen syntes at vare ved over tid, indtil den sidste observation ved 13 måneder.

5.2.2 Sikkerhedsvurderingsstudie

5.2.2.1 Klinisk undersøgelsesdesign

Generel information

Dette var et investigator-initieret retrospektivt kohortestudie, der var tilrettelagt til at vurdere sikkerheden af Arthrosamid® ("Hydrogel B") hos patienter med knæ-OA. Studiet blev publiceret i 2019 [2].

Testudstyr

Udstyr: "Hydrogel B" produktet Aquamid® Reconstruction blev anvendt til studiet. Aquamid® Reconstruction er identisk med Arthrosamid® men med en anden indikation (Aquamid® Reconstruction var designet til volumenforøgelse af bløddele med henblik på rekonstruktion, herunder korrektion af facial lipoatrofi). I det følgende betegnes udstyret "Hydrogel B".

Indgivelse: Injektion af "Hydrogel B" blev udført under aseptiske forhold og med lokal anæstesi (inde i leddet og direkte på injektionsstedet). Et volumen på 3 ml "Hydrogel B" blev injiceret under ultralydsvejledning i ledrummet ved anvendelse af en 21G x 2" (0,8 x 50 mm) kanyler (3 x 1 ml blev injiceret ved anvendelse af samme kanyler). Hos studiedeltagere med utilstrækkelig effekt blev injektionen gentaget efter mindst 2 uger, således at der i alt blev injiceret 6 ml "Hydrogel B".

Antibiotikaprofylakse: En enkelt oral antibiotikadosis (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) blev administreret 1-6 timer før injektionen.

Studiets formål

Det overordnede formål med studiet var at indhente information om sikkerheden af "Hydrogel B" hos patienter med OA i knæet.

Sikkerhedsparametre

Uønskede hændelser: En uønsket hændelse er defineret som en hvilken som helst utilsigtet medicinsk hændelse eller et hvilket som helst utilsigtet klinisk tegn (herunder unormale laboratorieresultater) hos patienter, uanset om den er relateret til det medicinske testudstyr eller ej. Uønskede hændelser blev kategoriseret som lette (forbigående og nemme at udholde), moderate (forårsager ubehag og afbryder patientens normale aktiviteter) eller svære (invaliderende, livstruende eller forårsager betydelig forstyrrelse i patientens normale aktiviteter).

Alvorlige uønskede hændelser: En alvorlig uønsket hændelse er en uønsket hændelse, der:

- medførte dødsfald, tilskadekomst eller en varig svækkelse af en kropsstruktur eller kropsfunktion.
- medførte en alvorlig forringelse af studiedeltagerens sundhed, som enten førte til:
 - en livstruende sygdom eller tilskadekomst eller
 - en varig svækkelse af en kropsstruktur eller kropsfunktion eller
 - indlæggelse af en studiedeltager eller forlængelse af eksisterende indlæggelse eller

- lægelig eller kirurgisk intervention for at forebygge livstruende sygdom.
- medførte føtal distress, føtal død eller kongenit abnormitet eller fødselsdefekt.

Virkningsparameter

Spørgeskema om behandlingseffekt: Til vurdering af studiedeltagerens opfattelse af behandlingseffekten. Studiedeltagerne fik tre valgmuligheder til at beskrive den aktuelle status for deres knæ sammenlignet med status før behandlingen: uændret / værre / bedre. Hvis svaret var "værre", blev studiedeltageren bedt om at give en bedømmelse i henhold til en 7-punktskala, hvor -1 betegner "næsten det samme, næsten ikke værre overhovedet" og -7 betegner "i meget høj grad værre". Hvis svaret var "bedre", blev studiedeltageren bedt om at give en bedømmelse i henhold til en 7-punktskala, hvor 1 betegner "næsten det samme, næsten ikke bedre overhovedet" og 7 betegner "i meget høj grad bedre".

Studiedeltagerens opfattelse af behandlingseffekten blev evalueret separat i forhold til smerte, fysisk funktion og den overordnede opfattelse af effekten.

Oversigt over studiet

Alle studiedeltagerene var blevet behandlet med "Hydrogel B" for knæ-OA mellem 2010 og 2017. Efter at have givet informeret samtykke fik studiedeltagerne foretaget en lægeundersøgelse, og deres sundhedsjournaler blev indsamlet. Studiedeltagere der afviste den kliniske undersøgelse, blev inviteret til et telefonisk interview, og detaljerede beskrivelser af eventuelle uønskede hændelser blev registreret. Studiet omfattede således et enkelt hospitalsbesøg / telefonisk interview pr. studiedeltager.

Studiedeltagerinterview: Alle studiedeltagere blev bedt om at beskrive eventuelle smerter og mobilitetsbegrænsninger, hudlidelser, systemiske hændelser (ikke-knærelatede hændelser), som de havde oplevet i forbindelse med eller siden behandlingen med "Hydrogel B". Hvis en eller flere uønskede hændelser blev beskrevet, blev studiedeltageren spurgt ind til varigheden og sværhedsgraden.

Gennemgang af sundhedsjournaler / operationsrapporter: Investigator vurderede eventuelle uønskede hændelser i detaljer, herunder den omtrentlige dato for hændelsens opståen, beskrivelse, sværhedsgrad, varighed og udfald, sammenhæng mellem den uønskede hændelse og testudstyret og eventuelle foretagne handlinger.

For det delsæt af studiedeltagere, der havde fået foretaget knæalloplastik efter at have fået behandling med "Hydrogel B", blev operationsrapporterne gennemgået for beskrivelser af unormale makroskopiske fund. Det blev især undersøgt, om tilstedeværelsen af "Hydrogel B" blev bemærket, og om der var tegn på fibrose eller uidentificerede fremmedlegemer.

Klinisk undersøgelse: Der blev udført en klinisk undersøgelse af deltagerens knæ for at vurdere, om der var abnormiteter til stede, som ellers ikke observeres i forbindelse med knæ-OA.

Den kliniske undersøgelse var især fokuseret på potentiel udvikling af intra-artikulær fibrose. Der blev derfor udført en undersøgelse af knæets bevægelsesområde. I tilfælde af klinisk signifikant reduktion i bøjningsbevægelsesområde blev det vurderet og registreret, om dette var forventeligt som en del af

det naturlige forløb af sygdommen (knæ-OA), og om det skyldtes enten knogle- eller bløddelsforandringer (fibrose).

5.2.2.2 Resultater

I alt 128 studiedeltagere blev henvist til OA-ambulatoriet med henblik på potentiel inklusion i studiet. Af disse svarede 91 på invitationen, og de repræsenterer den retrospektive sikkerhedspopulation. Et flertal af studiedeltagerne besøgte klinikken (n=74), mens 17 studiedeltagere deltog i form af et telefonisk interview.

Gennemsnitstiden siden den første "Hydrogel B"-injektion var 24 måneder (interval: 4 til 87). [Tabel 6](#) viser patientkarakteristikaene på tidspunktet for studiet.

Tabel 6. Patientkarakteristika.

Antal studiedeltagere (n)	91
Alder (år)	Gennem- 70 snit: 38 - 94 Interval:
Køn (n)	Kvinde: 46 (51%) Mand: 45 (49%)
Tid siden første "Hydrogel B"-injektion (måneder)	Gennem- 24 snit: 4 - 87 Interval:

Uønskede hændelser

I denne retrospektive vurdering angav 25 studiedeltagere (27%), at de havde oplevet en eller flere uønskede hændelser eller gener i forbindelse med eller siden deres behandling med "Hydrogel B". Det samlede antal uønskede hændelser, der blev indberettet af disse 25 studiedeltagere, var 41. En oversigt over de uønskede hændelser, hvad angår hyppighed, sværhedsgrad og varighed, fremgår af [tabel 7](#). De hyppigste uønskede hændelser var en fornemmelse af distension (15 deltagere) eller smerte fra målknæet (7 deltagere).

De fleste af de studiedeltagere, der havde en fornemmelse af distension, beskrev den som let eller moderat. Tre studiedeltagere bedømte fornemmelsen af distension som svær. Alle studiedeltagere på nær én beskrev fornemmelsen som kortvarig (dage til uger). Smerte i knæet blev beskrevet som svær af 4 studiedeltagere. Smerten varede ikke ved i længere tid hos nogen af studiedeltagerne.

Størstedelen af de patientrapporterede uønskede hændelser blev bedømt af investigator som værende normale symptomer på knæ-OA.

To studiedeltagere angav, at de havde søgt lægehjælp på den behandlende klinik på grund af knæsmærter efter den første behandling. Den ene modtog smertestillende behandling og var i remission efter en uge. Den anden havde intra-artikulær effusion og blev behandlet med tilbagevendende artrocentese, henholdsvis en og tre uger efter den første behandling. Der blev ikke indberettet nogen varige reaktioner, allergiske reaktioner eller intra-artikulære infektioner.

Tabel 7. Patientrapporterede uønskede hændelser.

Uønsket hændelse	n (%)	Sværhedsgrad (n)			Varighed (n)		
		Let	Moderat	Svær	Dage	Uger	Måneder
Smerte fra målnæet	7 (17,1%)	2	1	4	3	4	0
Anden smerte fra ekstremitet	1 (2,4%)	0	0	1	1	0	0
Muskelubehag/-smerte	2 (4,9%)	2	0	0	2	0	0
Ømhed	3 (7,3%)	3	0	0	2	1	0
Brændende fornemmelse	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Fornemmelse af distension	15 (36,6%)	10	2	3	6	8	1
Prikkende fornemmelse i huden eller leddet	3 (7,3%)	1	1	1	1	1	1
Følelsesløshed	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Kuldefornemmelse	1 (2,4%)	1	0	0	0	0	1
Varmefornemmelse	1 (2,4%)	1	0	0	0	1	0
Nedsat bevægelsesområde	4 (9,8%)	1	2	1	1	2	1
Stivhed	2 (4,9%)	2	0	0	0	1	1

Alvorlige uønskede hændelser

Der blev ikke indberettet om alvorlige uønskede hændelser.

Klinisk undersøgelse

I kliniske undersøgelser af de 74 studiedeltagere, der besøgte den ambulante osteoartritisklinik, fandt investigatoren ingen tegn på nedsat bevægelsesområde (ROM) i knæet ud over det, der må forventes i en population af knæ-OA-patienter.

Investigatoren fandt ingen tegn på fibrosedannelse, der var tilstrækkeligt betydningsfuld til at blive påvist under en klinisk ROM-undersøgelse hos nogen af de vurderede studiedeltagere.

Operationsrapporter

Femten af studiedeltagerne havde fået foretaget artroplastikoperation for knæ-OA i det behandlede knæ efter injektionerne med "Hydrogel B". Gennemsnitstiden fra behandling med "Hydrogel B" til operation var 19 måneder (interval: 5 til 58 måneder). I de præoperative undersøgelser var der ingen tegn på knæfibrose hos nogen af studiedeltagerne. Der var ingen beskrivelser af abnormiteter, der kunne sættes i forbindelse med tidligere behandling med "Hydrogel B", i operationsrapporterne. Ingen af rapportererne nævnte tilstedeværelse af "Hydrogel B", uidentificerede fremmedlegemer eller makroskopiske tegn på fibrose.

5.2.2.3 Konklusion

Dette kliniske studie vedrørende Arthrosamid® ("Hydrogel B") var et retrospektivt kohortestudie, der inkluderede 91 studiedeltagere. Evaluering af sikkerhedsdata viste ingen alvorlige uønskede hændelser, der var relateret til injektion af "Hydrogel B". Der blev ikke indberettet om allergiske reaktioner eller intra-artikulære infektioner.

Størstedelen af de uønskede hændelser, der blev indberettet af studiedeltagerne, kan beskrives som normale symptomer på knæ-OA, og var således sandsynligvis ikke relateret til "Hydrogel B". En undtagelse er den fornemmelse af distension efter behandlingen, som 15 studiedeltagere mærkede. Størstedelen (14 studiedeltagere, svarende til 93%) beskrev denne fornemmelse som kortvarig (dage til uger). Årsagen til denne uønskede hændelse er ikke klar.

Der var ingen tegn på fibrose efter injektion af "Hydrogel B".

5.2.3 Histopatologisk rapport

Denne undersøgelse er beskrevet i detaljer i rapporten: "Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)" [3].

5.2.3.1 Klinisk undersøgelsesdesign

Et investigator-initieret prospektivt histopatologisk studie blev udført på væv udtaget fra studiedeltagere under total knæalloplastik (TKA). Studiedeltagerne havde tidligere fået behandling med "Hydrogel B". Den kirurgiske procedure ved TKA indbefatter resektion af syg eller beskadiget knogle og brusk fra knæet efterfulgt af montering af proteser af metal og polyetylen.

Efter resektion blev bløddele, brusk og decalcificeret knogle skåret ud i mindre snit og behandlet med henblik på histologisk undersøgelse. Hæmatoxylin-eosin-farvede snit blev undersøgt.

Den volumenforøgende effekt af "Hydrogel B" blev vurderet som en kombination af en øget gennemsnitlig fortykkelse af synovialmembranen og omfanget af "Hydrogel B"-integrerede foci og bedømt på en skala mellem 1 og 3.

Integrationsgraden blev bedømt som en kombination af netværksmaskestørrelse og antal celler i dette netværk på en skala mellem 1 og 3.

5.2.3.2 Resultater

I alt syv studiedeltagere deltog i studiet (tabel 8). Studiedeltagernes alder var mellem 35 og 84 år, og alle på nær én var kvinder. I dette studie fik OA-stadierne også en OA-grad¹ (bestemt af kirurgen) og/eller KL-score. Begge blev bedømt fra 0 til 4, hvor 0 betegnede ingen tilstedeværelse af OA, og 4 betegnede svær OA. OA var indikationen for injektion af "Hydrogel B" og efterfølgende total knæalloplastik hos seks af studiedeltagerne. Den syvende studiedeltager havde pådraget sig en knæskade som 13-årig. "Hydrogel B" var blevet injiceret to gange hos størstedelen af studiedeltagerne over en periode på gennemsnitligt 16 måneder (interval 5-33) forud for knæalloplastik. Årsagen til artroplastik var i de fleste tilfælde recidiv af symptomer.

De histologiske fund er sammenfattet i tabel 9. Den volumenforøgende effekt af "Hydrogel B" blev vurderet som en kombination af en øget gennemsnitlig fortykkelse af synovialmembranen og omfanget af "Hydrogel B"-integrerede foci og bedømt på en skala mellem 1 og 3, hvor 3 var den

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

højeste volumenforøgende effekt. Integrationsgraden blev bedømt som en kombination af netværksmaskestørrelse og antal celler i dette netværk på en skala mellem 1 og 3, hvor 3 var den højeste integrationsgrad.

Tabel 8. Patientkarakteristika.

Patient	Alder / køn	Sygdom	OA-grad	KL-score*	Tidligere behandling	“Hydrogel B”-volumen	Tid siden “Hydrogel B”-injektion (måneder)
Case 1	35 år - kvinde	Skade	1	-	Operation	5 + 3 ml	18
Case 2	84 år - kvinde	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	5
Case 3	77 år - kvinde	OA	2	-	Ingen	5 + 5 ml	29
Case 4	69 år - kvinde	OA	2	2	Ingen	3 ml	33
Case 5	67 år - kvinde	OA	3	3	Ingen	3 + 3 ml	7
Case 6	74 år - kvinde	OA	3	2	Ingen	3 + 3 ml	5
Case 7	82 år - mand	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	16

*KL-score var ikke tilgængelig i case 1 og case 3.

Tabel 9. Sammenfatning af histologiske fund.

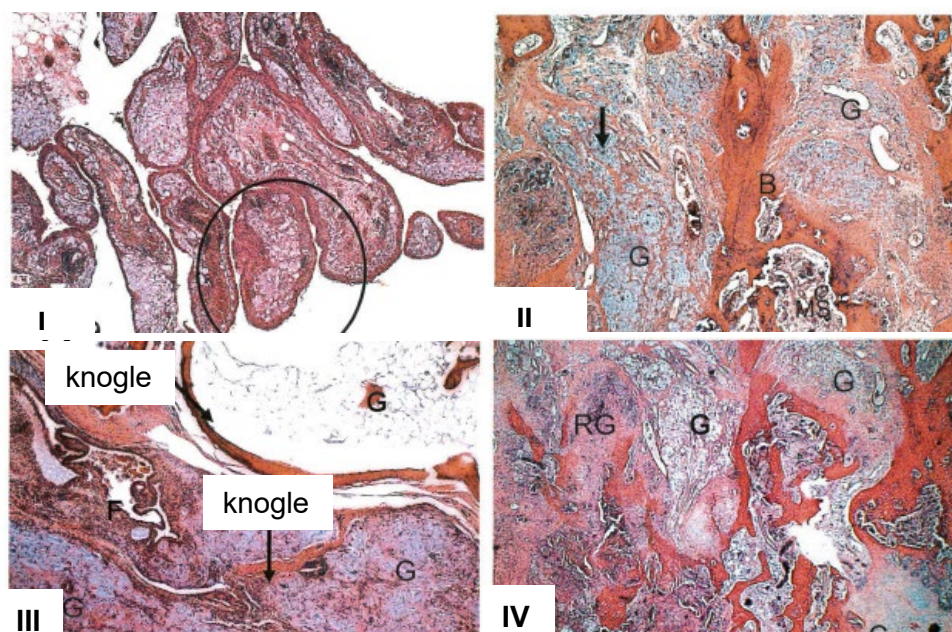
Studie-deltager	Biopsier med gel	Gelens volumenforøgende effekt (1-3)	Integrationsgrad (1-3)	Sammenfatning af histologiske fund
Case 1	3/16	1	2	Små spredte gelaflejringer lige under synovialmembranen. Tegn på OA med bruskfragmenter, synovial hyperplasi, diffus forøgelse af inflammatoriske celler i synovialmembranen.
Case 2	6/25	1-2	1	Nogle få gelaflejringer lige under synovialmembranen. Nogle få pletter af hyaliniseret bindevæv, nogle få pletter af inflammatoriske celler i synovialmembranen. Ingen områder med skleroserende / ardannende fibrose eller nekrose.
Case 3	38/48	3	3	Store mængder fuldt integreret gel inde i synovialmembranen, inde i bindevævet og under synovialmembranen. Foci af inflammatoriske celler og striber af bindevævsfibre.
Case 4	12/26	3	3	Fuldt integreret gel med spredte inflammatoriske celler og fibroblaster.
Case 5	3/15	1-2	3	Irregulært foldet kapselvæv i områder med store papillære folder. Integreret gel blev set subsynovialt.
Case 6	10/11	1	2	Velintegreret gel inde i synovialmembranen og under synovialmembranen. Diffus infiltration af inflammatoriske celler i bindevævet.
Case 7	11/18	2	2	Store kondensationer af inflammatoriske celler omkring gelaflejringerne. Små foci med blødning og nekrose.

Der sås stort set et tilsvarende histologisk mønster i alle syv tilfælde. “Hydrogel B” viste sig at være integreret i synovialmembranen, og de ydre synovialmembranceller var vandret ind i gelen og havde etableret et de novo membranlag. Den integrerede gel synes at bidrage til en betydelig volumenforøgende effekt på indersiden af kapslen ind mod hulrummet. Der blev således set

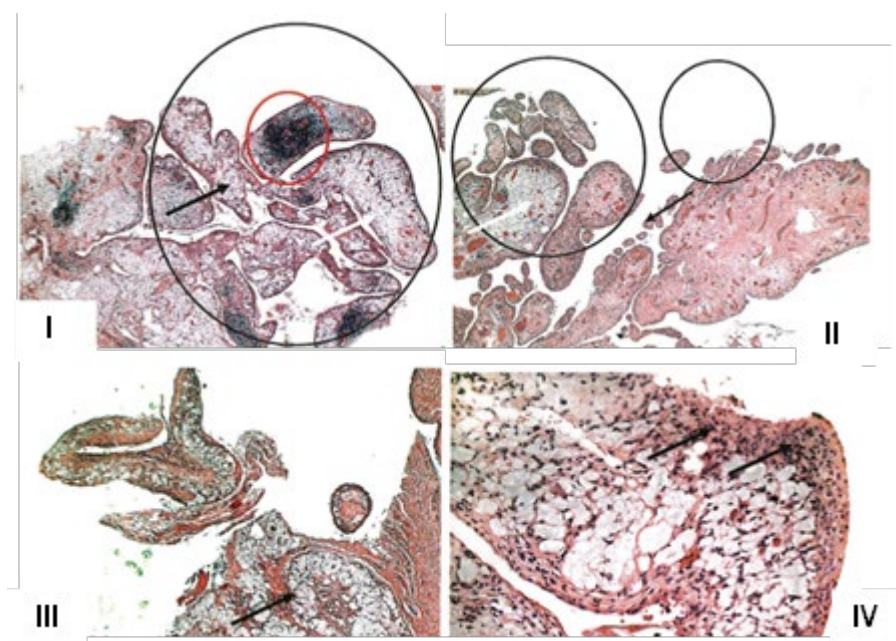
omfattende papillær foldning af synovialmembranen i alle tilfælde på nær ét (case 1). I ét knæ (case 1) fandtes gelen umiddelbart tilstødende både vitale og nekrotiske knogletrabekler, hvor den muligvis fungerer som ekstra polstring.

Ingen af de syv tilfælde viste tegn på fast fibrose eller ardannelse. Integrationen af gelen resulterede i et netværk af meget fine vævsfibre, men ingen af de mange biopsier viste tegn på krympning eller kontraktion inde i eller omkring gelaflejringerne, der kunne tyde på fibrose eller ardannelse, som er velkendte parametre ved OA.

Eksempler på histologiske fund er vist i [figur 1](#) og [figur 2](#).



Figur 1. Case 3. Oversigt over en del af synovialmembranen, der viser papillære proliferationer forstærket ved hjælp af "Hydrogel B" (I). Bemærk den hyperplastiske synovialmembran (i cirklen). Slanke knogletrabekler (B/knogle) og mellemliggende marvrum forstærket ved hjælp af integreret gel (G) (II og III). Nekrotisk og regenererende brusk (RG) eller brusk/knogle (C) med integreret gel (G) der ligger i tilstødende marvrum (IV).



Figur 2. Case 7. Synoviale papillære fremspring med integreret gel med forskellige volumener og hyppigheder inde i synovialmembranen (pile) (I og II). De tre sorte cirkler illustrerer forskelligt indhold af gel inde i de forskellige synoviale fremspring. Den mindste cirkel viser ingen gel, den mellemstore cirkel indeholder nogen gel, og den store cirkel indeholder gel i alle vævsfremspring (I og II). Der ses kondensationer af kroniske inflammatoriske celler inde i den røde cirkel (I). Foldet rand af integreret gel er vist i (III), og et nærbillede af et område med gelintegration og kroniske inflammatoriske celler i omgivende bindevæv ses i (IV).

5.2.3.3 Konklusion

Dette patohistologiske studie omfattede knæbiopsier fra syv studiedeltagere, der tidligere var blevet behandlet med "Hydrogel B", opnået i forbindelse med total knæalloplastik. Undersøgelsens overordnede fund er, at "Hydrogel B" viste sig at være integreret i synovialmembranen og var dækket af synovialoverfladeceller, uanset tidspunktet efter "Hydrogel B"-injektion (5 – 33 måneder, gennemsnit: 16 måneder). Der blev desuden observeret omfattende papillær foldning af synovialmembranen. Der sås ingen tegn på fast fibrose eller ardannelse.

5.2.4 Prospektiv, åben, klinisk undersøgelse af injektion af intra-artikulær polyacrylamidhydrogel hos studiedeltagere med knæ-OA ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura er sponsor for et prospektivt, åbent, klinisk multicenterstudie, der evaluerer virkning og sikkerhed af Arthrosamid® hos studiedeltagere med knæ-OA. Undersøgelsen består af et hovedstudie efterfulgt af et forlængelsesstudie. 49 studiedeltagere blev tilmeldt over en periode på en måned (august-september 2019). Studiet blev udført i henhold til ISO 14155 og alle gældende lovmæssige krav på tre kliniske centre i Danmark, og inden undersøgelsen blev igangsat, blev der indhentet godkendelse fra Lægemiddelstyrelsen og De Videnskabetiske Komiteer.

Studiedeltagerne er blevet fulgt i 4 år. Data evalueret på tidspunkterne 6 og 12 måneder blev publiceret i 2021 [4,5], 2-års data blev publiceret i 2022 [6] og 3-års data blev publiceret i 2023 [7,8].

5.2.4.1 Klinisk undersøgelsesdesign

Den kliniske undersøgelses formål og endepunkter

Hovedstudiets primære formål var at evaluere effekten af én injektion med 6 ml (6 x 1 ml) Arthrosamid® i forhold til smerter over 3 måneder (13 uger) hos studiedeltagere med let til svær knæ-OA (KL-grad 2-4).

Hovedstudiets primære endepunkt var:

- Ændring i den normaliserede 0-100-points WOMAC-delskala for smerte fra baseline til uge 13.

De sekundære formål var at evaluere effekten af 6 ml Arthrosamid® på studiedeltagernes rapporterede knæ-OA-relaterede symptomer, fysisk funktion i forbindelse med daglige aktiviteter og den overordnede patientvurdering (PGA) af indvirkningen af OA over 1 måned (4 uger) og 3 måneder (13 uger).

Hovedstudiets sekundære endepunkter var:

Ændringer fra baseline over 1 måned (4 uger) og 3 måneder (13 uger) i:

- WOMAC-delskalaer for stivhed og fysisk funktion.
- PGA mht indvirkningen af OA.
- Respons på Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) (effektmål inden for reumatologi - internationalt selskab for forskning i osteoarthritis).
- WOMAC-delskala for smerte (1 måned).

Forlængelsesstudiet omfatter kun de sekundære endepunkter. Det er ændringer fra baseline til uge 26 og 52, år 2, 3, 4 og 5 i:

- WOMAC-delskalaer for smerte, stivhed og fysisk funktion.
- PGA mht indvirkningen af OA.
- OMERACT-OARSI-respons (kun uge 26 og 52).

Sikkerhedsmålene (for både hoved- og forlængelsesstudiet) er at evaluere sikkerheden af brugen af Arthrosamid® hos studiedeltagere med knæ-OA.

Sikkerhedsendepunkter (for både hoved- og forlængelsesstudiet) var:

- Forekomst af uønskede hændelser (AE'er).
- Forekomst af uønskede hændelser relateret til brugen af det medicinske udstyr (ADE'er).

Studiebehandling

48 af de 49 deltagere i studiet modtog den planlagte 6 ml injektion med udstyret. Som følge af en udstyrsdefekt modtog en af studiedeltagerne kun ca. 5 ml af udstyret. Denne studiedeltager gennemførte år 4 af forlængelsesstudiet.

Alle studiedeltagere fik lokalanæstesi før injektionen, og alle fik forebyggende behandling med azithromycin og moxifloxacin.

Patientpopulation

Hovedinklusionskriterier var:

- Underskrevet informeret samtykkeerklæring.
- > 18 år.
- Klinisk diagnosticeret knæ-OA ifølge kriterierne fra American College of Rheumatology og en KL-score på 2, 3 eller 4.

Hovedeksklusionskriterierne var i overensstemmelse med kontraindikationerne for Arthrosamid®:

- Hvis der var aktiv hudsygdom eller infektion på eller i nærheden af injektionsstedet.
- Hvis leddet var inficeret eller svært betændt.
- Hvis et nedbrydeligt intra-artikulært lægemiddel til injektion, såsom hyaluronsyre var blevet anvendt inden for de sidste 6 måneder.
- Hvis studiedeltageren tidligere havde fået behandling med et andet ikke-absorberbart, injicerbart lægemiddel/implantat.
- Hvis studiedeltageren havde fået foretaget knæalloplastik.
- Hæmofilipatienter.

For i tilstrækkelig grad at kunne skelne mellem responsen på Arthrosamid® og eventuel "baggrundsstøj" og for at udskille eventuelle konfunderende faktorer, blev der implementeret yderligere eksklusionskriterier (ud over dem, der allerede er taget i betragtning med advarsler og forsigtighedsregler):

- Tidligere intra-artikulær injektion af polyacrylamidgel i målnæet.
- Betydelig valgus/varus-deformitet af knæet, ligamentløshed eller menisk-ustabilitet.
- Andre sygdomme i knæet end OA.
- Intra-artikulær injektion af et hvilket som helst andet stof end hyaluronsyre (f.eks. kortikosteroider) i målnæet inden for de sidste 3 måneder.
- Anamnese med operation i målnæet inden for de sidste 6 måneder.
- Symptomatisk OA i hofterne, rygsøjlen eller anklerne, der forstyrrer evalueringen af målnæet.
- Planlagt operation i en af underekstremiteterne.
- Klinisk signifikant vene- eller lymfestase i benene.
- Enhver ustabil eller svær kardiovaskulær sygdom.
- Enhver anden kontraindikation mod intra-artikulær injektion.

- Enhver betydelig sygdomstilstand (f.eks. betydelige psykiatriske eller neurologiske lidelser eller et aktivt alkohol-/stofmisbrug), der er ikke-stabiliseret/dårligt kontrolleret, eller andre faktorer, der kan forstyrre deltagelsen i studiet.
- Behandling med systemiske steroider med daglige doser svarende til > 7,5 mg prednisolon.
- Betydelig ændring i underekstremiteterne i relation til OA inden for den forudgående måned grundet fysioterapibehandling.
- Fibromyalgi.
- Inflammatorisk eller anden sygdom/tilstand, der kan påvirke knæleddet (f.eks. reumatoid arthritis, psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis, blandt andet).
- Enhver anden tilstand, som efter investigatorens mening udgør en risiko for en potentiel studiedeltager eller som iøvrigt udelukker deltagelse i undersøgelsen.
- Deltagelse i et hvilket som helst studie/forsøg med testudstyr indenfor 6 måneder forud for tilmelding, eller deltagelse i et forsøg/studie med et testpræparat indenfor 1 måned forud for tilmelding.

5.2.4.2 Resultater

Disponering af studiedeltagere

50 studiedeltagere blev screenet, og 49 studiedeltagere blev tilmeldt studiet (intention to treat [ITT]-analysesæt). Alle studiedeltagere gennemførte hovedstudiet og gik videre i den 1-årige forlængelsesfase. 46 studiedeltagere gennemførte den 1-årige forlængelse.

I alt 35 studiedeltagere gik videre til 2. år af forlængelsesstudiet, og 32 studiedeltagere gennemførte den 2-årige forlængelse. Én studiedeltager trak sit samtykke tilbage (trukket tilbage af studiedeltageren) i løbet af 2. år, og 2 studiedeltagere trådte ud med udtrædelsesårsagen angivet som "andet". Af de 3 studiedeltagere, der trådte ud af 2. år af forlængelsen, fik 2 knæalloplastik i målnæet på udtrædelsesdatoen. For den tredje studiedeltager foreligger der ikke yderligere oplysninger vedrørende årsagen til udtrædelse.

I alt 29 studiedeltagere gennemførte den 3-årige forlængelse (besøg 8). Én studiedeltager trak sit samtykke tilbage (trukket tilbage af studiedeltageren) i løbet af 3. år, og 2 studiedeltagere trådte ud som følge af knæalloplastik.

I alt 27 studiedeltagere gennemførte den 4-årige forlængelse (besøg 9). To studiedeltagere trak deres samtykke tilbage (trukket tilbage af studiedeltageren) i løbet af 4. år.

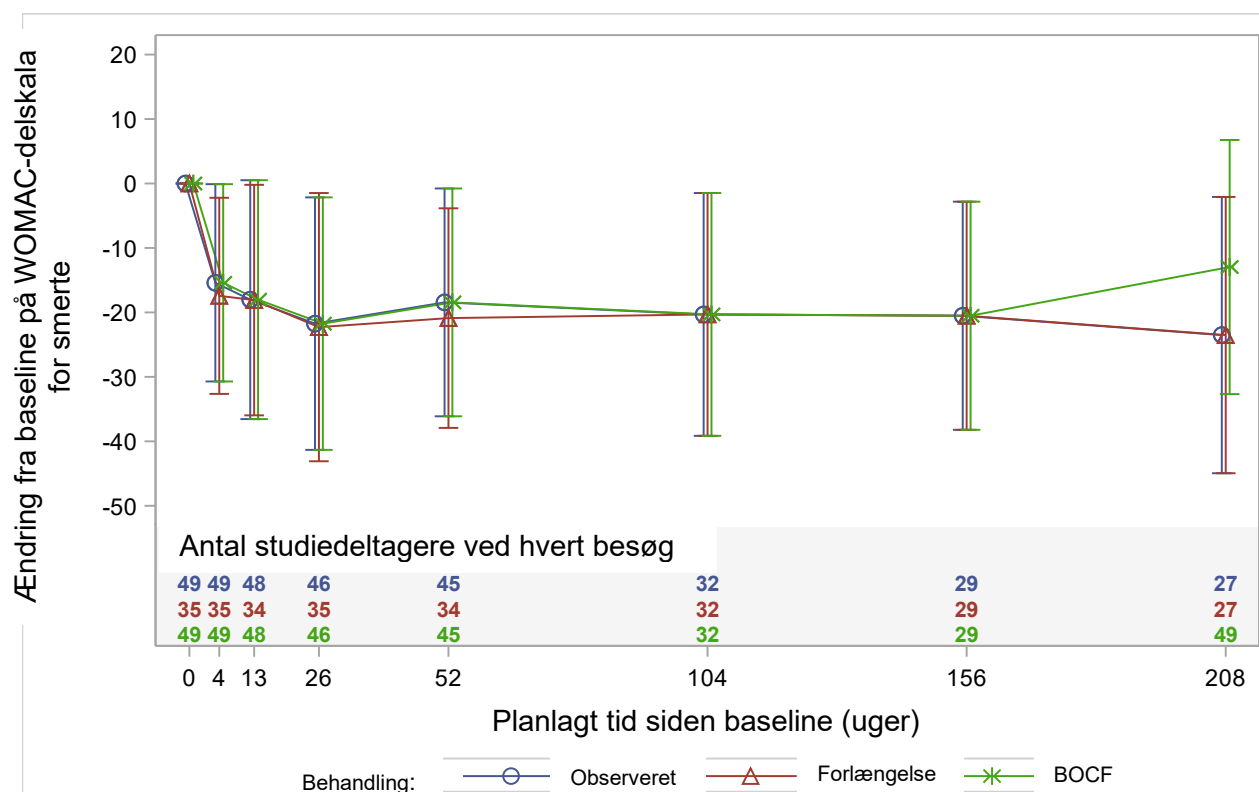
Effektendepunkter

WOMAC-delskala for smerte

Scorerne på den transformerede WOMAC-delskala for smerte ved baseline, uge 13, uge 26, uge 52, år 2, år 3 og år 4 er sammenfattet for ITT-analysesættet sammen med de respektive ændringer fra baseline i [tabel 10](#). Ændringerne fra baseline er vist grafisk i [figur 3](#) for ITT-analysesættet, både som observeret og ved anvendelse af tilgangen "baseline observation carried forward" (BOCF), hvor

eventuelle manglende værdier ved år 2 erstattes med deltagerens baselineværdier, og for forlængelsesdelsættet fra år 2.

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for smerte (0-100) viste en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 22,0 points fra baseline til år 4 for det komplette ITT-analysesæt og 21,8 points for delsættet fra 2-års forlængelsen, hvilket indikerer reduceret smerte i det behandlede knæ. Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 13,0 points fra baseline til år 4.



Figur 3. Gennemsnitsplot af ændring fra baseline på transformeret WOMAC-delskala for smerte (0-100). Fejlbjælker repræsenterer standardafvigelse.

Tabel 10. Sammenfatning af transformeret WOMAC-delskala for smerte (0-100).

	Faktiske værdier	Ændring fra baseline
ITT-analysesæt (N,%)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gennemsnit (SD)	50,3 (11,8)	
Median	50,0	
Min - Max	20 - 75	
Uge 13		
N	48	48
Gennemsnit (SD)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Median	35,0	-20,0
Min - Max	0 - 75	-55 - 35
Uge 26		
N	46	46
Gennemsnit (SD)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Median	30,0	-22,5
Min - Max	0 - 70	-60 - 25
Uge 52		
N	45	45
Gennemsnit (SD)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Median	30,0	-20,0
Min - Max	0 - 70	-60 - 20
År 2		
N	32	32
Gennemsnit (SD)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Median	25,0	-22,5
Min - Max	0 - 70	-50 - 15
År 3		
N	29	29
Gennemsnit (SD)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Median	30,0	-15,0
Min - Max	0 - 70	-60 - 5
År 4		
N	27	27
Gennemsnit (SD)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Median	25,0	-25,0
Min - Max	0 - 55	-65 - 20

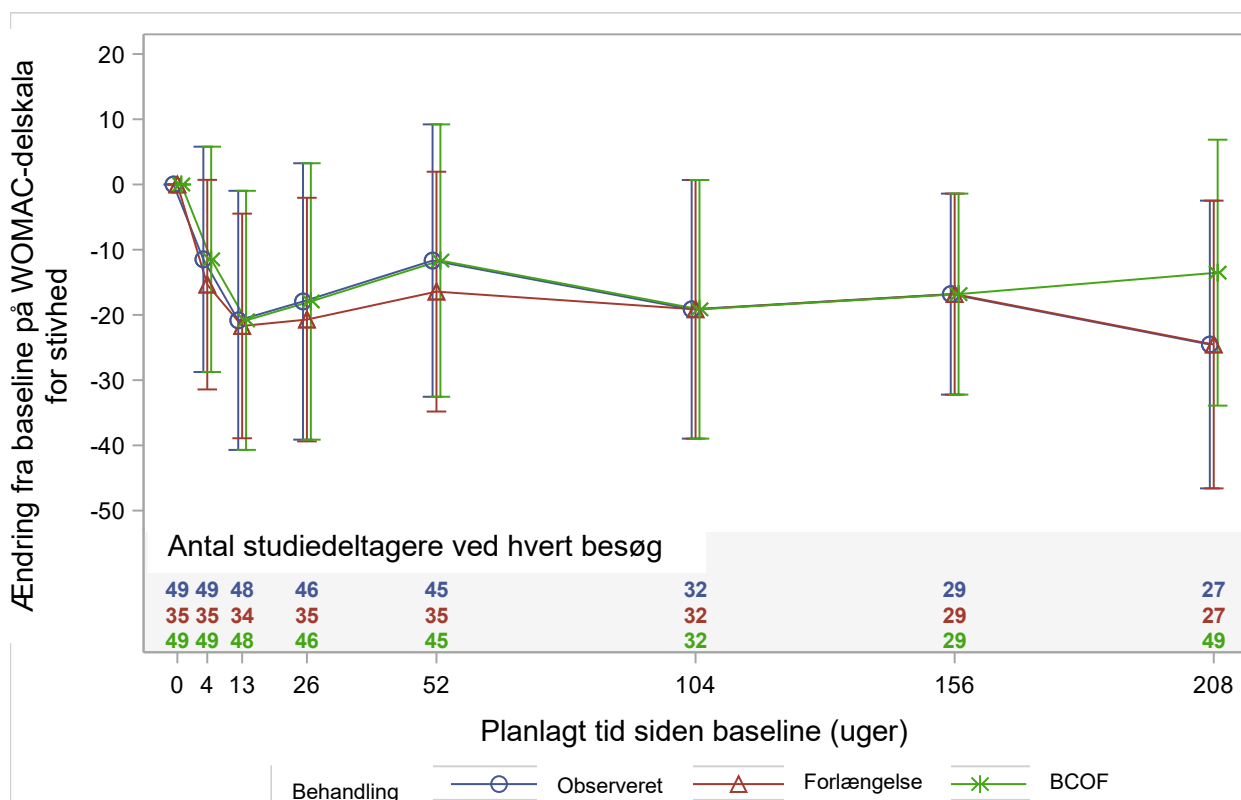
N: Antal studiedeltagere, SD: Standardafvigelse.

WOMAC-delskala for stivhed

Scorerne på den transformerede WOMAC-delskala for stivhed ved baseline, uge 13, uge 26, uge 52, år 2, år 3 og år 4 er sammenfattet for ITT-analysesættet sammen med de respektive ændringer fra

baseline i [tabel 11](#). De gennemsnitlige ændringer fra baseline er vist grafisk i [figur 4](#) for ITT-analysesættet både som observeret og ved anvendelse af tilgangen BOCF og for forlængelsesdelsættet fra år 2.

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for stivhed (0-100) viste en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 23,5 points fra baseline til år 4 for det komplette ITT-analysesæt og 22,5 points for delsættet fra 2-års forlængelsen, hvilket indikerer reduceret stivhed i det behandlede knæ. Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 13,5 points fra baseline til år 4.



Figur 4. Gennemsnitsplot af ændring fra baseline på transformeret WOMAC-delskala for stivhed (0-100). Fejlbjælker repræsenterer standardafvigelse.

Tabel 11. Sammenfatning af transformeret WOMAC-delskala for stivhed (0-100).

	Faktiske værdier	Ændring fra baseline
ITT-analysesæt (N,%)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gennemsnit (SD)	55,6 (17,5)	
Median	62,5	
Min - Max	0 - 88	
Uge 13		
N	48	48
Gennemsnit (SD)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Median	25,0	-25,0
Min - Max	0 - 75	-63 - 38
Uge 26		
N	46	46
Gennemsnit (SD)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Median	31,3	-18,8
Min - Max	0 - 75	-50 - 50
Uge 52		
N	45	45
Gennemsnit (SD)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Median	50,0	-12,5
Min - Max	0 - 88	-50 - 50
År 2		
N	32	32
Gennemsnit (SD)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Median	37,5	-12,5
Min - Max	0 - 75	-75 - 13
År 3		
N	29	29
Gennemsnit (SD)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Median	37,5	-12,5
Min - Max	0 - 75	-50 - 13
År 4		
N	27	27
Gennemsnit (SD)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Median	25,0	-25,0
Min - Max	0 - 75	-63 - 25

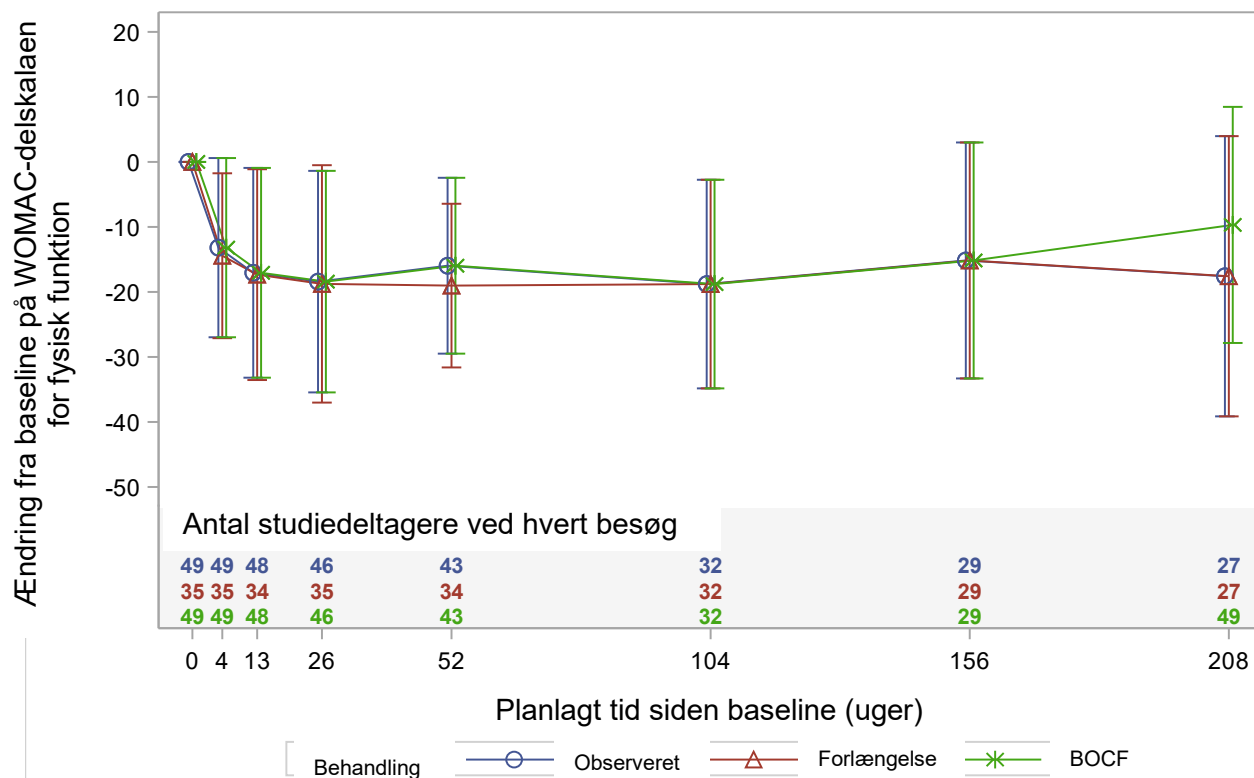
N: Antal studiedeltagere, SD: Standardafvigelse.

WOMAC-delskala for fysisk funktion

Scorerne for den transformerede WOMAC-delskala for fysisk funktion ved baseline, uge 13, uge 26, uge 52, år 2, år 3 og år 4 er sammenfattet for ITT-analysesættet sammen med de respektive ændringer fra baseline i [tabel 12](#). De gennemsnitlige ændringer fra baseline er vist grafisk i [figur 5](#) for ITT-

analysesættet, både som observeret og ved anvendelse af tilgangen BOCF og for forlængelsesdel-
sættet fra år 2.

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for fysisk funktion (0-100) viste en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 17,5 points fra baseline til år 4 for det komplette ITT-analysesæt og 17,2 points for delsættet fra 2-års forlængelsen, hvilket indikerer en forbedret fysisk funktion i det behandlede knæ. Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 9,7 points fra baseline til år 4.



Figur 5. Gennemsnitsplot af ændring fra baseline på transformeret WOMAC-delskala for fysisk funktion (0-100). Fejlbjælker repræsenterer standardafvigelse.

Tabel 12. Sammenfatning af transformeret WOMAC-delskala for fysisk funktion (0-100).

	Faktiske værdier	Ændring fra baseline
ITT-analysesæt (N,%)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gennemsnit (SD)	46,6 (16,1)	
Median	45,6	
Min - Max	9 - 87	
Uge 13		
N	48	48
Gennemsnit (SD)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Median	28,7	-19,8
Min - Max	0 - 60	-44 - 25
Uge 26		
N	46	46
Gennemsnit (SD)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Median	28,7	-20,2
Min - Max	0 - 62	-47 - 21
Uge 52		
N	43	43
Gennemsnit (SD)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Median	26,5	-16,2
Min - Max	0 - 69	-40 - 16
År 2		
N	32	32
Gennemsnit (SD)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Median	22,1	-17,6
Min - Max	0 - 62	-50 - 13
År 3		
N	29	29
Gennemsnit (SD)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Median	25,0	-11,8
Min - Max	0 - 62	-54 - 13
År 4		
N	27	27
Gennemsnit (SD)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Median	19,1	-17,6
Min - Max	0 - 62	-69 - 26

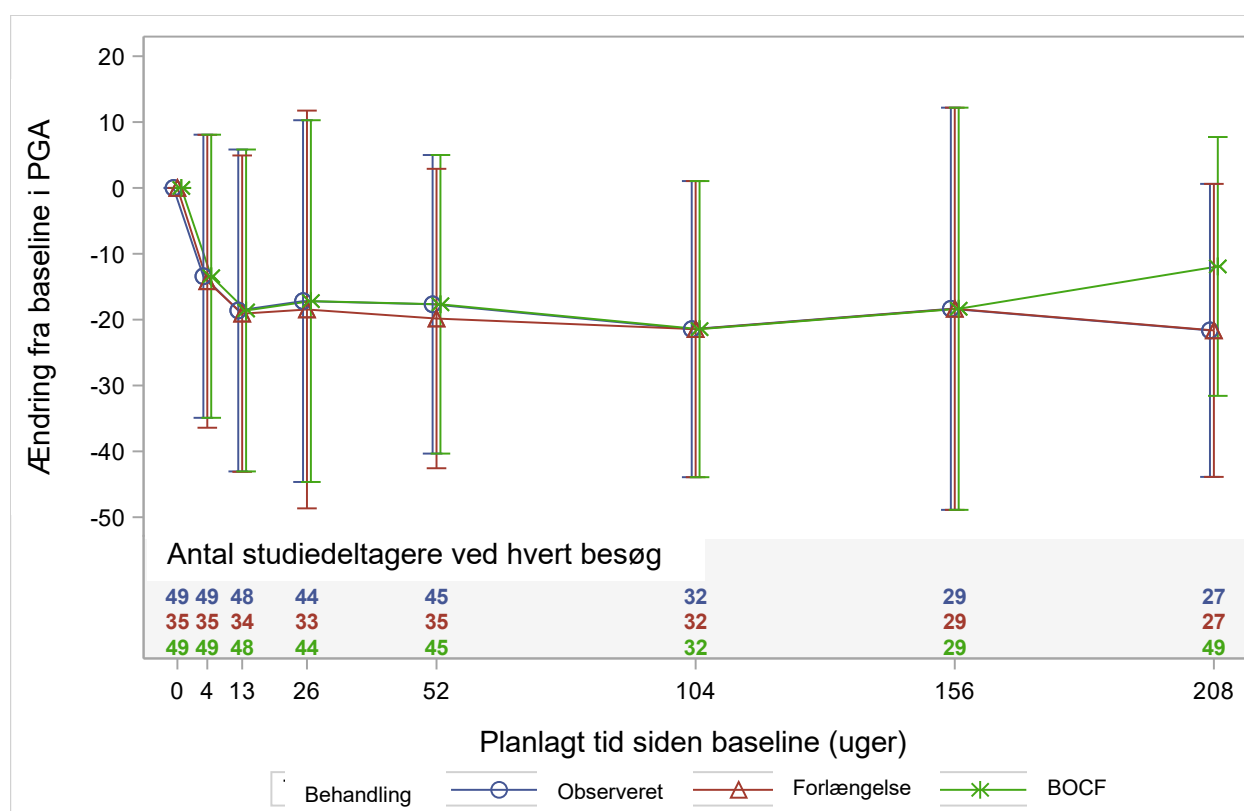
N: Antal studiedeltagere, SD: Standardafvigelse.

Patientens overordnede vurdering

PGA var som svar på spørgsmålet "Hvor meget påvirker slidgigten i knæet (målkneet) dit liv samlet set på nuværende tidspunkt?". Svaret blev angivet på en 100 mm visuel analog skala mellem "Slet ikke" (0) og "Værst tænkeligt" (100). Scorerne for PGA ved baseline, uge 13, uge 26, uge 52, år 2, år

3 og år 4 er sammenfattet for ITT-analysesættet sammen med de respektive ændringer fra baseline i [tabel 13](#). Ændringerne fra baseline er vist grafisk i [figur 6](#) for ITT-analysesættet, både som observeret og ved anvendelse af tilgangen BOCF og for forlængelsesdelsættet fra år 2.

Analysen af ændringerne fra baseline i PGA viste en signifikant reduktion på 21,2 points ($p < 0,0001$) fra baseline til år 4 for det komplette ITT-analysesæt og 19,1 points ($p = 0,0001$) for forlængelsesdelsættet fra år 2, hvilket indikerer en reduktion i den gennemsnitlige indvirkning af knæ-OA på studiedeltagernes liv. Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 11,9 points fra baseline til år 4.



Figur 6. Gennemsnit af patientens overordnede vurdering Fejlbjælker repræsenterer standardafvigelse.

Tabel 13. Resumé af patientens overordnede vurdering

	Faktiske værdier	Ændring fra baseline
ITT-analysesæt (N,%)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gennemsnit (SD)	61,1 (18,3)	
Median	65,0	
Min - Max	22 - 100	
Uge 13		
N	48	48
Gennemsnit (SD)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Median	40,0	-19,5
Min - Max	2 - 95	-67 - 53
Uge 26		
N	44	44
Gennemsnit (SD)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Median	41,0	-16,0
Min - Max	0 - 97	-89 - 46
Uge 52		
N	45	45
Gennemsnit (SD)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Median	36,0	-15,0
Min - Max	1 - 95	-67 - 24
År 2		
N	32	32
Gennemsnit (SD)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Median	32,5	-20,5
Min - Max	0 - 84	-78 - 31
År 3		
N	29	29
Gennemsnit (SD)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Median	27,0	-18,0
Min - Max	0 - 89	-88 - 38
År 4		
N	27	27
Gennemsnit (SD)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Median	28,0	-20,0
Min - Max	7 - 68	-66 - 27

N: Antal studiedeltagere, SD: Standardafvigelse.

OMERACT-OARSI-respons

OMERACT-OARSI-kriterierne er et sæt responderkriterier, der viser resultaterne af ændringer efter behandling af OA i tre symptomatiske domæner (smerte, fysisk funktion og PGA) som en enkelt variabel. Ændringen i OMERACT-OARSI-respons blev vurderet. Mere end halvdelen af

studiedeltagerne var positive respondere på OMERACT-OARSI-kriterierne ved uge 4 (53,1%), uge 13 (64,6%), uge 26 (67,4%) og uge 52 (62,2%). OMERACT-OARSI-responset blev kun evalueret op til uge 52.

Sikkerhedsendepunkter

Uønskede hændelser

Seksogtredive studiedeltagere indberettede i alt 80 AE'er til og med 4-års forlængelsesbesøget. Ni af hændelserne blev indberettet som alvorlige uønskede hændelser (SAE'er). Der blev ikke indberettet om dødsfald, og én af AE'erne (artralgi, sandsynligvis ikke relateret) medførte udtrædelse af studiet.

De hyppigst indberettede AE'er var artralgi (18 hændelser hos 15 studiedeltagere), coronavirusinfektion (7 hændelser hos 7 studiedeltagere), ledhævelse (6 hændelser hos 6 studiedeltagere), rygsmerter (4 hændelser hos 4 studiedeltagere) og synovialcyste (4 hændelser hos 4 studiedeltagere). Næsten alle AE'er var milde (47 hændelser hos 30 studiedeltagere) eller moderate (25 hændelser hos 18 studiedeltagere) i intensitet. Der blev indberettet otte alvorlige hændelser hos 7 studiedeltagere: artralgi, slagtilfælde, coronavirusinfektion, lumbal spinalstenose, præsynkope, prostatacancer, uterusprolaps og kompliceret appendicitis.

Uønskede hændelser relateret til brugen af det medicinske udstyr

En uønsket hændelse relateret til brugen af det medicinske udstyr (ADE) er defineret som en AE, der er relateret til anvendelse af medicinsk testudstyr.

Af de 80 AE'er forekom der 14 ADE'er hos 12 studiedeltagere. Der forekom ingen alvorlige ADE'er eller uventede alvorlige ADE'er. De hyppigst indberettede ADE'er var artralgi (6 hændelser hos 6 studiedeltagere), ledhævelse (4 hændelser hos 4 studiedeltagere) og synovialcyste (3 hændelser hos 3 studiedeltagere). Der var ikke indberetninger om andre hændelser hos flere end 1 studiedeltager. To hændelser med artralgi hos 2 studiedeltagere havde moderat intensitet, mens alle andre ADE'er var milde.

5.2.4.3 Konklusion

Undersøgelsen tilvejebringer valid videnskabelig evidens for at Arthrosamid® forbliver sikkert og effektivt til det tilsigtede formål 4 år efter injektion.

5.2.5 En randomiseret, kontrolleret, dobbeltblindet klinisk multicenter-undersøgelse af intra-artikulær injektion af polyacrylamidhydrogel hos studiedeltagere med knæ-osteoarthritis ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura har også sponsoreret et randomiseret, dobbeltblindet klinisk multicenter-studie til at sammenligne effekten af intra-artikulær polyacrylamidhydrogel (Arthrosamid®) med effekten af Synvisc-One® en hyaluronsyre (HA) til at lindre symptomerne hos studiedeltagere med knæ-OA.

I alt 239 studiedeltagere blev randomiseret i dette studie, som blev udført i henhold til Helsinki-erklæringen og ISO 14155 på 3 forskellige centre i Danmark.

Det var oprindeligt planlagt, at studiet skulle slutte efter 1 år, men det blev forlænget for at følge deltagerne i Arthrosamid® armen i op til 5 år gennem årlige, ublindede opfølgingsbesøg.

Der foreligger 3-års data fra dette studie. Etårs data blev publiceret i 2022 og 2023 [9-11].

5.2.5.1 Klinisk undersøgelsesdesign

Den kliniske undersøgelses formål og endepunkter

Det primære formål med hovedstudiet var at sammenligne effekten af én injektion med 6 ml intra-artikulær Arthrosamid® med effekten af én injektion med 6 ml Synvisc-One® i forhold til smerte over 6 måneder hos studiedeltagere med let til svær knæ-OA.

Hovedstudiets primære endepunkt var:

- Ændring på WOMAC-delskalaen for smerte fra baseline til uge 26

De sekundære formål var at sammenligne effekten af 6 ml Arthrosamid® med effekten af 6 ml Synvisc-One® på studiedeltagerrapporterede knæ-OA-relaterede symptomer, fysik funktion i forbindelse med daglige aktiviteter og livskvaliteten (QoL) over 1, 3, 6 og 12 måneder.

De sekundære endepunkter i hovedstudiet var ændring fra baseline til uge 4, 12, 26, og 52 i:

- WOMAC-delskalaerne for smerte, stivhed og fysisk funktion
- PGA
- OMERACT-OARSI-respons
- EuroQoL-5D-5L

Formålene med forlængelsesstudiet er at evaluere langtidsvirkningen af 6 ml Arthrosamid® på knæ-OA og at vurdere tiden til start af andre behandlinger for knæ-osteoarthritis.

Forlængelsesstudiets endepunkter er:

- Ændring fra baseline på WOMAC mht smerte, stivhed og fysisk funktion
- Ændring fra baseline i studiedeltagerens overordnede vurdering af indvirkningen af osteoarthritis (PGA)
- Tid fra behandling indtil udskiftning af målknæet
- Tid fra behandling til start af en hvilken som helst anden behandling for knæ-osteoarthritis

Sikkerhedsmålene (for både hoved- og forlængelsesstudiet) er at evaluere sikkerheden af Arthrosamid® hos studiedeltagere med knæ-OA.

Sikkerhedsendepunkter (for både hoved- og forlængelsesstudiet) er:

- Forekomst af uønskede hændelser (AE'er)
- Forekomst af uønskede hændelser relateret til brugen af det medicinske udstyr (ADE'er)

Definitioner af studiets analysesæt

Følgende analysesæt blev anvendt i analysen af dataene:

ITT-analysesæt: ITT-analysesættet indeholder alle randomiserede studiedeltagere, uanset om studiedeltageren rent faktisk modtog intervention i studiet eller ej, og uanset studiedeltagerens overholdelse af studiets protokol. Studiedeltagerne blev inkluderet som randomiseret.

Full analysis set (FAS): FAS indeholder alle de randomiserede studiedeltagere, som modtog behandling i studiet (dvs. med Arthrosamid® eller Synvisc-One®), og som var blevet vurderet på WOMAC-delskalaen for smerte ved baseline og mindst én gang efter baseline. Studiedeltagerne blev inkluderet som randomiseret.

Per protocol (PP)-analysesæt: PP-analysesættet var defineret som alle studiedeltagere i FAS, der opfyldte alle inklusionskriterierne, og som ikke havde protokolafvigelser af klinisk betydning eller statistisk signifikans.

Sikkerhedsanalysesæt: Sikkerhedsanalysesættet er defineret som studiedeltagere, der har modtaget en studiebehandling. Studiedeltagerne vil blive inkluderet som faktisk behandlet.

Studiebehandling

Alle studiedeltagere fik lokalanæstesi før injektionen, og alle fik forebyggende behandling med azithromycin og moxifloxacin.

Studiedeltagerpopulation

Inklusionskriterier:

Patienten var egnet til inklusion i studiet, hvis alle følgende kriterier var opfyldt:

1. Underskrevet og dateret informeret samtykkeerklæring.
2. Tilgængelighed i hele studiets varighed og erklæret sin villighed til at overholde alle studiets procedurer.
3. Mand eller kvinde i alderen ≥ 18 år.
4. Klinisk diagnosticeret knæ-OA ifølge kriterierne fra American College of Rheumatology.
5. Definitiv radiografisk OA i det knæ med flest symptomer (målknæet) på et let til svært stadie (Kellgren-Lawrence 2-4).
6. Hvis studiedeltageren bruger analgetika for knæ-OA, skal dosen have været stabil de seneste fire uger.
7. NRS (11-points (0-10) numerisk skala for smerteintensitet) ≥ 4 i målknæet i løbet af den seneste uge ved gang.
8. Kropsmasseindeks (BMI) på 20-35 kg/m².
9. For kvinder i den fertile alder: Anvendelse af sikker kontraception gennem hele studiet.

Eksklusionskriterier:

Patienten var ikke egnet til inklusion i studiet, hvis et eller flere af følgende kriterier gjorde sig gældende:

1. Kvindelige studiedeltagere, der var gravide, ammede eller planlagde at blive gravid i løbet af den kliniske undersøgelse.
2. Tidligere intra-artikulær injektion af PAAG i målknæet.
3. Tidligere intra-artikulær injektion med hyaluronsyre eller derivater i målknæet i de forudgående 6 måneder.
4. Betydelig valgus/varus-deformitet af knæet, ligamentløshed eller menisk-ustabilitet.
5. Andre sygdomme i knæet end OA.
6. Intra-artikulær injektion af et hvilket som helst andet stof end hyaluronsyre (f.eks. kortikosteroider) i målknæet inden for de sidste 3 måneder.
7. Alvorlig akut infektion i et hvilket som helst område, der krævede hospitalsbehandling eller intravenøs antibiotikabehandling indenfor de sidste 30 dage eller oral antibiotikabehandling indenfor de sidste 14 dage.
8. Hudsygdom eller infektion i området for injektionsstedet.
9. Inficerede eller svært betændte knæ.
10. Anamnese med sepsis i et hvilket som helst led, eller en hvilken som helst klinisk mistanke om en infektiøs proces i målknæet.
11. Anamnese med operation i målknæet inden for de sidste 6 måneder.
12. Symptomer på OA i hofter, rygsøjle eller ankler, der forstyrrer evalueringen af målknæet.
13. Planlagt operation i en af underekstremiteterne.
14. Klinisk signifikant vene- eller lymfestase i benene.
15. Enhver ustabil eller svær kardiovaskulær sygdom.
16. Enhver anden kontraindikation mod intra-artikulær injektion.
17. Ethvert fremmedlegeme i malleddet.
18. Enhver betydelig sygdomstilstand (f.eks. betydelige psykiatriske eller neurologiske lidelser eller aktivt alkohol-/stofmisbrug), der er ikke-stabiliseret/dårligt kontrolleret, eller andre faktorer, der kan forstyrre studiedeltagelsen.
19. Behandling med systemiske steroider.
20. Betydelig ændring i underekstremiteterne i relation til OA inden for den forudgående måned grundet fysioterapibehandling.
21. Fibromyalgi.
22. Inflammatorisk eller anden sygdom/tilstand, der kan påvirke knæleddet (f.eks. reumatoid arthritis, psoriasisarthritis og ankyloserende spondylitis, blandt andet).
23. Hæmofili.
24. Enhver anden tilstand, som efter investigatorens mening udgør en risiko for en potentiel studiedeltager, eller som iøvrigt udelukker deltagelse i undersøgelsen.
25. Kendte allergiske reaktioner på bestanddele af Synvisc-One (aviært protein).
26. Kendte allergiske reaktioner på antibiotika (azithromycin og moxifloxacin) eller lokalanæstesi.
27. Deltagelse i et hvilket som helst forsøg/studie med testudstyr indenfor 6 måneder forud for tilmelding eller deltagelse i et forsøg/studie med et testpræparat indenfor 1 måned forud for tilmelding.

5.2.5.2 Resultater

Disposition af studiedeltagere

258 studiedeltagere blev screenet, og 239 studiedeltagere blev randomiseret til studiet (120 til Synvisc-one og 119 til Arthrosamid®). 215 studiedeltagere gennemførte hovedstudiet. To studiedeltagere, der var randomiseret til at modtage Synvisc-one, blev ved en fejl behandlet med Arthrosamid®. Sikkerhedsanalysesættet består derfor af 121 studiedeltagere i Arthrosamid® armen og 118 studiedeltagere i Synvisc-one armen.

91 studiedeltagere fortsatte i forlængelsesfasen, hvoraf 75 gennemførte 3-års besøget.

Effektendepunkter

Primært effektendepunkt – hovedstudie

Deskriptive resultater:

Scorerne på den transformerede WOMAC-delskala for smerte ved baseline samt uge 4, 12, 26 og 52 er sammenfattet for FAS-analysesættet sammen med de respektive ændringer fra baseline i [tabel 14](#). Den gennemsnitlige transformerede WOMAC-smertescore var lavest for begge behandlingsarme ved 12 uger. Ved 26 og 52 uger syntes den transformerede WOMAC-smertescore at stige lidt i Synvisc-one-armen sammenlignet med et mere stabilt respons i Arthrosamid®-armen.

Analysen af det primære endepunkt blev gentaget for ITT- og PP-analysesættet. Resultaterne for disse sæt var næsten ens.

Tabel 14. Sammenfatning af transformeret WOMAC-delskala for smerte (0-100) – komplet analysesæt.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Faktiske værdier	Ændring fra baseline	Faktiske værdier	Ændring fra baseline
Baseline				
N	119		120	
Gennemsnit (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Median	45,0		50,0	
Min - Max	10 - 75		15 - 75	
Uge 4				
N	119	119	120	120
Gennemsnit (SD)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Median	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Min - Max	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Uge 12				
N	115	115	119	119
Gennemsnit (SD)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Median	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Min - Max	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Uge 26				
N	114	114	117	117
Gennemsnit (SD)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Median	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Uge 52				
N	107	107	109	109
Gennemsnit (SD)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Median	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Antal studiedeltagere, SD: Standardafvigelse.

Tabel 15. Analyser af ændringer fra baseline til uge 26 på transformeret WOMAC-delskala for smerte (0-100) – efter analysesæt.

	N	LS-gennemsnit (95 % CI)	Behandlingsforskel (95 % CI)	Non-inferioritet* (ja/nej)	p-værdi
Komplet analysesæt set					
Synvisc-One	117	-14,83 (-17,96; -11,69)			
Arthrosamid®	114	-18,41 (-21,58; -15,25)	3,59 (-0,87; 8,05)	Ja	NA
ITT-analysesæt					
Synvisc-One	120	-14,77 (-17,88; -11,65)			
Arthrosamid®	119	-18,40 (-21,53; -15,27)	3,63 (-0,79; 8,06)	Ja	NA
PP-analysesæt					
Synvisc-One	99	-16,42 (-19,72; -13,12)			
Arthrosamid®	98	-18,65 (-21,96; -15,34)	2,23 (-2,45; 6,91)	Ja	NA

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit.

*Hvis den nedre grænse af 95% CI er > -9, er målet for non-inferioritet opfyldt. Hvis den nedre grænse af 95% CI er > 0, erklæres der superioritet, og p-værdien for testen af superioritet præsenteres.

Resultater af den primære analyse:

Den primære analyse af ændring fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for smerte (0-100) fra baseline til uge 26 blev udført ved anvendelse af en blandet model for gentagne målinger (MMRM), der indbefattede faste kategoriske effekter af behandling, uge, behandling pr. uge mht interaktion og center samt baseline-værdier og baseline pr. uge mht interaktion som kovariater.

Den primære analyse (FAS) viste en behandlingsforskel ved 26 uger på 3,59 (95% CI: -0,87; 8,05) til fordel for Arthrosamid®-armen over Synvisc-one-armen (tabel 15). Målet non-inferioritet blev opfyldt, men der blev ikke opnået superioritet.

For ITT- og PP-analysesættet var behandlingsforskellene også til fordel for Arthrosamid®-armen over Synvisc-one-armen (tabel 15), og målet non-inferioritet var opfyldt.

Sekundære effektendepunkter – hovedstudie

WOMAC-delskala for smerte

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for smerte (0-100) fra baseline til uge 4, 12 og 52 blev udført ved anvendelse af samme MMRM som for det primære endepunkt. Analysen viste ingen signifikant forskel i ændringen fra baseline i scorer på den transformerede WOMAC-delskala for smerte mellem Arthrosamid®- og Synvisc-one-armen (tabel 16), om end forskellen ved uge 52 nærmede sig signifikans ($p=0,0572$).

Tabel 16. Analyse af ændring fra baseline på transformeret WOMAC-delskala for smerte (0-100) – ITT-analysesæt.

	N	LS-gennemsnit (95% CI)	Behandlingsforskel (95% CI)	p-værdi
Uge 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Uge 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Uge 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit.

WOMAC-delskala for stivhed

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for stivhed (0-100) blev udført ved anvendelse af samme MMRM som for det primære endepunkt. Analysen viste en statistisk signifikant behandlingsforskel ved uge 4 til fordel for Synvisc-one ($p = 0,0315$), mens behandlingsforskelle til fordel for Arthrosamid® ved uge 12, 26 og 52 ikke var signifikante (tabel 17).

Tabel 17. Analyse af ændring fra baseline på transformeret WOMAC-delskala for stivhed (0-100) – ITT-analysesæt.

	N	LS-gennemsnit (95 % CI)	Behandlingsforskel (95 % CI)	p-værdi
Uge 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Uge 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Uge 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Uge 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit.

WOMAC-delskala for fysisk funktion

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for fysisk funktion (0-100) blev udført ved anvendelse af samme MMRM som for det primære endepunkt. Analysen viste en behandlingsforskel til fordel for Synvisc-one ved uge 4 og behandlingsforskelle til fordel for Arthrosamid® ved uge 12, 26 og 52. Ingen af forskellene var statistisk signifikante ([tabel 18](#)).

Tabel 18. Analyse af ændring fra baseline på transformeret WOMAC-delskala for fysisk funktion (0-100) – ITT-analysesæt.

	N	LS-gennemsnit (95% CI)	Behandlingsforskel (95% CI)	p-værdi
Uge 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Uge 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Uge 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Uge 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit.

Patientens overordnede vurdering

Den overordnede patientvurdering var som svar på spørgsmålet "Hvor meget påvirker slidgigten i knæet (målknæet) dit liv samlet set på nuværende tidspunkt?". Svaret blev angivet på en 100 mm visuel analog skala mellem "Slet ikke" (0) og "Værst tænkeligt" (100).

Analysen af ændringen fra baseline i den overordnede patientvurdering blev udført ved anvendelse af samme MMRM som for det primære endepunkt. Analysen viste en behandlingsforskel til fordel for Synvisc-one ved uge 4 og behandlingsforskelle til fordel for Arthrosamid® ved uge 12, 26 og 52. Ingen af forskellene var statistisk signifikante ([tabel 19](#)).

Tabel 19. Analyse af ændring fra baseline i den overordnede patientvurdering - ITT-analysesæt.

	N	LS-gennemsnit (95% CI)	Behandlingsforskel (95% CI)	p-værdi
Uge 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Uge 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Uge 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Uge 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit.

OMERACT-OARSI-respons

Analysen af andelen af positive respondere på OMERACT-OARSI-kriterierne blev udført ved anvendelse af en logistisk modelbehandling med gentagne målinger. Analysen viste en behandlingsratio (odds ratio) til fordel for Synvisc-one ved uge 4, der ikke var statistisk signifikant ([tabel 20](#)). Ved uge 12, 26 og 52 var behandlingsratioen tæt på 1, hvilket indikerede ingen forskel mellem de 2 grupper.

Tabel 20. Analyse af OMERACT-OARSI-kriterier - ITT-analysesæt.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (95% CI)	p-værdi
Uge 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Uge 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Uge 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Uge 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

CI: konfidensinterval; E: antal OMERACT-OARSI-respondere; n: antal med ikke-manglende værdier.

EuroQoL-5D-5L

Svar fra hver af de 5 dimensioner fra EQ-5D-5L blev kombineret til én måling med betegnelsen EQ-5D-5L. Analysen af ændring fra baseline i EQ-5D-5L-sundhedstilstand viste en statistisk signifikant behandlingsforskel til fordel for Synvisc-one ved uge 4, mens resultaterne ved uge 12, 26 og 52 for Arthrosamid®-armen og Synvisc-one-armen lignede hinanden ([tabel 21](#)).

Tabel 21. Analyse af ændring fra baseline i EQ-5D-5L-sundhedstilstand - ITT-analysesæt.

	N	LS-gennemsnit (95% CI)	Behandlingsforskel (95% CI)	p-værdi
Uge 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Uge 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Uge 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Uge 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit.

Effektendepunkter – forlængelsesstudie

For forlængelsesstudiets effektendepunkter blev MMRM-modellen justeret med henblik på at undersøge ændringen fra baseline for Arthrosamid®-armen. Desuden blev hvert af WOMAC-endepunkterne og PGA ved år 2- og 3-besøget analyseret ved anvendelse af BOCF-tilgangen for studiedeltagere,

der manglede en måling ved år 2 eller 3. Denne analyse blev udført ved hjælp af en ANCOVA-model med behandling og center som faste effekter og baselineværdier som kovariater.

WOMAC-delskala for smerte

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for smerte (0-100) viste en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 13,1 points fra baseline til år 3 for det komplette ITT-analysesæt og 15,3 points for delsættet fra 2-års forlængelsen ([tabel 22](#)), hvilket indikerer reduceret smerte i det behandlede knæ. Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på ca. 10,8 points fra baseline til år 3 ([tabel 22](#)).

Tabel 22. Analyser af ændring fra baseline til 3 år på transformeret (0-100) WOMAC-delskala for smerte.

	Antal deltagere	LS-gennemsnit (95% CI)	p-værdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	< 0,0001
År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	< 0,0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	< 0,0001

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-delskala for stivhed

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for stivhed (0-100) viste en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på ca. 14,4 points fra baseline til år 3 for det komplette ITT-analysesæt og 17,4 points for delsættet fra 2-års forlængelsen ([tabel 23](#)), hvilket indikerer reduceret stivhed i det behandlede knæ. Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på ca. 12,4 points fra baseline til år 3 ([tabel 23](#)).

Tabel 23. Analyser af ændring fra baseline til 3 år på transformeret (0-100) WOMAC-delskala for stivhed.

	Antal deltagere	LS-gennemsnit (95% CI)	p-værdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	< 0,0001
År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	< 0,0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	< 0,0001

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-delskala for fysisk funktion

Analysen af ændringen fra baseline på den transformerede WOMAC-delskala for fysisk funktion (0-100) viste en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på ca. 11,8 points fra baseline til år 3 for det komplette ITT-analysesæt (tabel 24) og 14,3 points for delsættet fra 2-års forlængelsen (tabel 24), hvilket indikerer en forbedret fysisk funktion i det behandlede knæ. Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på ca. 10,4 points fra baseline til år 3 (tabel 24).

Tabel 24. Analyser af ændring fra baseline til 3 år på transformeret (0-100) WOMAC-delskala for fysisk funktion.

	Antal deltagere	LS-gennemsnit (95% CI)	p-værdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	< 0,0001
År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	< 0,0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	< 0,0001

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Patientens overordnede vurdering

Analysen af ændringen fra baseline i den overordnede patientvurdering viste en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 18,3 points fra baseline til år 3 for det komplette ITT-analysesæt og 20,0 points for delsættet fra 2-års forlængelsen (tabel 25). Den mest konservative tilgang, BOCF, resulterede også i en signifikant reduktion ($p < 0,0001$) på 14,0 points fra baseline til år 3 (tabel 25).

Tabel 25. Analyse af ændring fra baseline til 3 år med hensyn til patientens overordnede vurdering

	Antal deltagere	LS-gennemsnit (95% CI)	p-værdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	< 0,0001
År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	< 0,0001
Deltagere i forlængelsen (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	< 0,0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	< 0,0001

CI: konfidensinterval; N: antal studiedeltagere, LS-gennemsnit: mindste kvadraters gennemsnit.

Ny behandling for målknæet

Op til 3-års besøget modtog 32 studiedeltagere en ny behandling ([tabel 26](#)). Mediantiden til en ny behandling var 375,5 dage.

Af de 32 studiedeltagere fik 13 foretaget udskiftning af knæet med en median varighed til udskiftning af knæet på 728 dage ([tabel 26](#)).

Tabel 26. Sammenfatning af ny behandling (inkl. udskiftning af knæ) for målknæ-OA - til og med 3-års forlængelsen – sikkerhedsanalysesæt.

Arthrosamid®	
Tid til ny behandling (inkl. udskiftning) for knæ-OA (dage)	
N	32
Gennemsnit (SD)	519,1 (401,0)
Median	375,5
Min - Max	1 - 1063
Tid til udskiftning af målknæ (dage)	
N	13
Gennemsnit (SD)	708,9 (312,1)
Median	728,0
Min - Max	212 - 1063

N: antal studiedeltagere, SD: standardafvigelse, OA: osteoarthritis.

Sikkerhedsendepunkter

Uønskede hændelser

I hovedstudieperioden indberettede 55 studiedeltagere (45,5%) i Arthrosamid®-armen i alt 99 AE'er sammenlignet med 78 AE'er der blev indberettet af 49 studiedeltagere (41,5%) i Synvisc-one-armen. Ti af hændelserne blev indberettet som SAE'er, der blev indberettet ét dødsfald, og én AE medførte

udtrædelse af studiet. De hyppigst indberettede AE'er var artralgi (Arthrosamid®: 39 hændelser hos 33 studiedeltagere; Synvisc-one: 24 hændelser hos 23 studiedeltagere) og ledhævelse (Arthrosamid®: 16 hændelser hos 15 studiedeltagere; Synvisc-one: 7 hændelser hos 6 studiedeltagere). Størstedelen af AE'erne var milde i intensitet, om end 5 hændelser (infektøs arthritis, endokarditis, erysipelas, pneumoni, lungeemboli) i Arthrosamid® armen og 2 hændelser (hjertestop, adenokarcinom) i Synvisc-one armen blev indberettet som alvorlige. Ingen af SAE'erne blev vurderet til at være relateret til testudstyret.

Mellem 1-års besøget og 3-års besøget blev der indberettet 50 AE'er af 36 studiedeltagere i Arthrosamid®-armen. De hyppigst indberettede AE'er var artralgi og ledhævelse. Størstedelen af AE'erne var milde i intensitet. Seks af AE'erne blev indberettet som SAE'er hos 5 studiedeltagere. Ingen af de 6 hændelser (rygsmerter, coronavirusinfektion, død, 2 hændelser med myokardieinfarkt, forværring af hofte-OA) blev vurderet til at være relateret til Arthrosamid®, og alle hændelserne, bortset fra dødsfaldet, blev normaliseret uden følgevirkninger.

Uønskede hændelser relateret til brugen af det medicinske udstyr

I hovedstudieperioden indberettede 35 studiedeltagere (28,9%) i Arthrosamid®-armen i alt 41 AE'er sammenlignet med 13 AE'er indberettet af 9 studiedeltagere (7,6%) i Synvisc-one-armen. De eneste ADE'er, der blev indberettet af mere end 1 studiedeltager, var artralgi (Arthrosamid®: 21 hændelser hos 19 studiedeltagere; Synvisc-one: 8 hændelser hos 7 studiedeltagere) og ledhævelse (Arthrosamid®: 13 hændelser hos 13 studiedeltagere; Synvisc-one: 4 hændelser hos 3 studiedeltagere). Størstedelen af ADE'erne var milde i intensitet, og ingen af dem blev indberettet som alvorlige. Der var ingen indberetninger om uventede alvorlige ADE'er op til 12 måneder efter behandlingen.

Der blev ikke indberettet ADE'er for forlængelsesstudiet.

5.2.5.3 Konklusion

Ved 26 uger efter behandlingen var virkningen af Arthrosamid® non-inferiør i forhold til hyaluronsyre målt med WOMAC-delskalaen for smerte.

Ved 52 uger efter behandlingen var virkningen af Arthrosamid® numerisk superior i forhold til hyaluronsyre, men ikke statistisk signifikant forskellig.

Forlængelsesstudiet tilvejebringer valid videnskabelig evidens for at Arthrosamid® forbliver sikkert og effektivt til det tilsigtede formål 3 år efter injektion.

5.3 Andre kliniske data

Der er foretaget søgninger efter litteratur der indeholder kliniske data med direkte relevans for sikkerheden og ydeevnen af Arthrosamid®, som dækker perioden til og med 31. december 2023. En sammenfatning af de identificerede publikationer præsenteres nedenfor.

Forfatter, udgivelsesdato	Titel og studietype	Formål	Patienter og behandlinger	Opfølgningstid	Konklusioner vedrørende virkning og sikkerhed
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Case-rapport	Histologisk undersøgelse af synovialmembranen efter injektion af polyacrylamidhydrogel	1 patient med knæ-OA blev behandlet med Contura polyacrylamidhydrogel	9 måneder	Ydeevne: Histologisk evidens for gelintegration og forøgelse af synovialmembrantykkelsen 9 måneder efter injektion. Der sås områder med vævsnetværk inde i det integrerede gellag, enten som et bånd umiddelbart under overfladecellerne eller som fine vævsstrenger inde i gelen. Sikkerhed: Ingen histologiske tegn på nekrose, calcificering eller fibrinøst ekssudat.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Case-rapport	Præsentation af det første tilfælde af en reduktion i patellofemorale knoglelæsioner på scanningsbilleder efter en enkelt injektion af Arthrosamid® hos en patient med knæ-OA	1 patient med knæ-OA blev behandlet med Arthrosamid®	4 måneder	Ydeevne: En 81-årig kvinde med OA i det patellofemorale led fik injiceret en enkelt dosis på 6 ml Arthrosamid®. Efter 4 måneder rapporterede patienten om markante forbedringer med hensyn til øget mobilitet og reduceret smerte, og en MR-scanning viste en reduktion i størrelsen af de knoglemarvslæsioner, der sås på MR-scanningen før behandlingen. Sikkerhed: Der var ingen hændelser forbundet med injektionen af Arthrosamid® i dette tilfælde.

5.4 Sammenfatning af klinisk ydeevne og sikkerhed

Arthrosamid® er en injicerbar, ikke-absorberbar, ikke-nedbrydelig og ikke-migrerende hydrogel, som er beregnet til at blive anvendt til symptombehandling hos voksne patienter med slidgigt i knæet.

Arthrosamid® forventes at give symptomlindring i 5 år men forbliver i knæet i hele patientens levetid som en integreret del af synovialvævet i knæets indre ledkapsel. Der foreligger kliniske langtidsdata om stabiliteten af Conturas polyacrylamidhydrogel fra et 10-års opfølgingsstudie, der inkluderede 104 hiv-patienter, der fik injiceret 6 ml Aquamid®² til behandling af facial lipoatrofi. Ved opfølgningen (10 år) udviste ingen af patienterne migration af hydrogelen, og størstedelen af patienterne var "meget tilfredse" (74,8%) eller "tilfredse" (23,4%) med det kosmetiske resultat [14]. En stabilt forekomst af hydrogel blev også observeret i et 8-års opfølgingsstudie med 25 kvinder, der var blevet behandlet med Bulkamid® Hydrogel³ for stressurininkontinens [15].

De kliniske fordele ved Arthrosamid® hos patienter med knæ-osteoarthritis er blevet dokumenteret gennem kliniske undersøgelser og markedserfaringer. Tilsammen har tre kliniske undersøgelser (beskrevet i punkt 5.2.1, 5.2.4 og 5.2.5) og én case-rapport [13] fundet kortsigtede (fra 4 uger) og langsigtede (op til 4 år) forbedringer i WOMAC-delscorer for smerte, stivhed og fysisk funktion efter injektion af Arthrosamid®. Der er også fundet forbedringer i livskvaliteten målt ved PGA og EQ-5D-5L (punkt 5.2.4 og 5.2.5), ligesom integration af Arthrosamid® i synovialmembranen er blevet fastslået gennem histopatologiske studier (afsnit 5.2.3 og [12]). Desuden indikerer erfaringer fra markedet, at ydeevnen for Arthrosamid® er i overensstemmelse med den tilsigtede anvendelse.

Fire kliniske undersøgelser (beskrevet i afsnit 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 og 5.2.5) og to case-rapporter fra litteraturen [12,13] bidrager med data, der understøtter sikkerheden af Arthrosamid®. De fleste af de AE'er, der blev observeret i de kliniske undersøgelser, var kortvarige og milde i intensitet. De hyppigst indberettede ADE'er var artralgi og ledhævelse. Erfaringer fra markedet indikerer, at det omtalte udstyr er sikkert, når det anvendes som tilsigtet.

Skadevirkningerne i forbindelse med residualrisiciene ved Arthrosamid® er forbigående symptomer, der ikke kræver lægefaglig eller kirurgisk intervention, som patienterne kan opleve i løbet af de første par uger efter indgrebet (restitutionsperioden). Skadevirkningerne i forbindelse med de pågældende residualrisici er:

- Hævelse/ødem.
- Forværring af artralgi.

Risikoanalysen identificerede ingen uacceptable risici.

Samlet set betragtes de risici, der er forbundet med udstyret, som acceptable, når de opvejes mod fordelene for patienterne.

5.5 Klinisk opfølgning efter markedsføring

Der blev i 2021 igangsat et studie med henblik på klinisk opfølgning efter markedsføringen (PMCF), hvis primære formål var at evaluere langtidssikkerheden af Arthrosamid® ("LUNA"). Studiet er en langsigtet, åben, multinational, klinisk observationsundersøgelse med adgang for alle til evaluering af

² Aquamid® har samme kemiske sammensætning som Arthrosamid®, men med lidt anderledes viskoelastiske egenskaber.

³ Bulkamid® Hydrogel har samme kemiske sammensætning og viskoelastiske egenskaber som Arthrosamid®.

langtidssikkerhed og -virkning. Deltagerne blev behandlet med en enkelt intra-artikulær injektion med 6 ml Arthrosamid® og bliver fulgt i 5 år.

Studiets endepunkter er:

- Primært endepunkt: Antal uønskede hændelser.
- Sekundære endepunkter:
 - Ændring fra baseline til måned 6, 12, 24, 36, 48 og 60 i:
 - WOMAC-delskalaerne for smerte, stivhed og fysisk funktion.
 - Patientens overordnede vurdering af indvirkning af OA.

Rekrutteringen blev afsluttet i 2023. 203 voksne patienter er blevet behandlet på 9 forskellige reumatologiske og ortopædiske centre: 2 centre i Danmark, 2 i Frankrig, 2 i Tyskland, 2 i Storbritannien og 1 i Italien. Der foreligger ingen resultater.

Andre PMCF-aktiviteter omfatter systematisk screening og gennemgang af videnskabelig litteratur og andre kilder til kliniske data. Overvågningsdata monitoreres løbende, og periodiske sikkerhedsopdateringer og kliniske evalueringsrapporter opdateres årligt.

6. Mulige behandlingsalternativer

European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) har for nylig udgivet en opdateret algoritme med anbefalinger for håndtering af OA [16]. Anbefalingen fra ESCEO følger en trinvis algoritme fra grundlæggende sundhedsfremmende principper, såsom uddannelse, vægttab i tilfælde af overvægt og træningsprogrammer, til håndtering af sygdom i slutstadiet i form af kirurgisk ledudskiftning. I denne model kan Arthrosamid® betragtes som et alternativ til intra-artikulær HA og kortikosteroider, som tilbydes til patienter med vedvarende symptomer, hos hvem oral farmakologisk håndtering af knæ-OA har været utilstrækkelig. Da kirurgi er en invasiv procedure, er dette kun egnet, når alle tidligere modaliteter har svigtet, hvis patienten har svære symptomer, og der er et betydeligt tab af livskvalitet [16].

6.1 Intra-artikulære behandlinger

6.1.1 Kortikosteroider

Lokal intra-artikulær injektion af steroider kan være effektiv til behandling af symptomer på inflammation, men virkningen aftager hurtigt (2-6 uger) [17], omend der er beskrivelser af vedvarende virkning i op til seks måneder [18,19]. Stabil smertelindring kræver således gentagne injektioner, hvilket øger risikoen for komplikationer. Bivirkninger ved denne behandlingsform omfatter infektioner, beskadigelse af bløddele og hævelser [17,19,20]. Ledinfektioner er blevet beskrevet med op til 1 infektion for hver 10.000 steroidinjektioner [20].

6.1.2 Hyaluronsyre

Der findes talrige HA-baserede viskosupplementerende produkter til human anvendelse på markedet. Præparaterne har varierende gennemsnitlig molekylvægt (0,5-6,0 millioner Da) og udviser derfor store variationer i viskoelastiske egenskaber, hvilket medfører varierende virkninger med hensyn til smertereduktion og funktionsforbedring [21-24] såvel som nødvendig dosis og injektionshyppighed [25].

Den generelle virkning af HA til reduktion af symptomer på OA er stadig under debat. Der findes flere nyere meta-analyser, der tyder på en længerevarende og bedre virkning af HA end placebo eller kortikosteroider med en virkning på op til 26 ugers varighed [26-33]. På den anden side fandt en meta-analyse fra 2015 ingen forskel mellem HA og placebo, hvis man udelukkede åbne studier fra analysen [34]. Desuden har nyere evidens fundet sammenlignelige virknings- og sikkerhedsprofiler for HA og placebo 6 måneder efter injektion [35,36] og en højere risiko for senere at få foretaget knæalloplastik blandt patienter der blev behandlet med HA end patienter der blev behandlet med kortikosteroider [37].

Intra-artikulær HA-behandling betragtes generelt som sikker med et sikkerhedsmønster, der svarer til injektion af saltvand [38,39], omend der er påvist en øget risiko for både ikke-alvorlige [40] og alvorlige [36] uønskede hændelser. Da HA vides at have en kort opholdstid i knæet [41], øger behovet for gentagne injektioner risikoen for bivirkninger yderligere. Bivirkninger omfatter kortvarig hævelse, væskeretention og smerte [42-46].

6.1.3 Noltrex

En anden polyacrylamidgel til intra-artikulær behandling af knæ-OA, der sælges under handelsnavnet Noltrex, blev CE-mærket i 2012, men er så vidt vides ikke længere CE-mærket.

Noltrex er baseret på tværbundet polyacrylamid (4,0 % ± 1,5 %) tilsat sølvioner (0,0001-0,0025 %). Det hævdes at intra-artikulært injiceret Noltrex dækker hele ledfladen og synovialmembranen med et ensartet lag af smørende gel, så der opnås en støddæmpende virkning, hvilket bidrager til at bevare bruskens integritet/standse yderligere destruktion af brusk. Det hævdes at ledrummet udvider sig på grund af viscosupplementering, hvilket medfører mekanisk beskyttelse af ledbrusken. Det hævdes at den tværbundne polymer har en langvarig virkning sammenlignet med HA-baserede produkter. I modsætning til Arthrosamid® udskilles Noltrex imidlertid fra kroppen, og injektionerne skal gentages hver 6. - 18. måned.

6.2 Operation

De kirurgiske teknikker, der kan benyttes, omfatter total ledudskiftning, delvis ledudskiftning eller osteotomi rundt om knæet. Selvom TKA er meget succesrig og omkostningseffektiv [16,47], har det ofte uønskede resultater. Unikompartmental knæudskiftning (UKR) har en lavere forekomst af komplikationer sammenlignet med TKA og kan være forbundet med højere aktivitetsniveau og bedre funktionel normalisering [48]. UKR kan føre til en højere revisions-/genoperationsrate end TKA, men litteraturen er ikke entydig med hensyn til dette fund [48-50].

De fleste patienter får et godt klinisk resultat efter knæudskiftning, men kliniske studier viser at 20% eller flere af patienterne er utilfredse med deres resultat, der som regel er kendetegnet ved vedvarende smerte og ringe funktion [47,51]. Det forlyder at en 65-årig patient vil have en 7% livstidsrisiko for behov for revisionskirurgi, men denne risiko stiger betragteligt med behandling hos yngre aldersgrupper. Nyere evidens tyder faktisk på, at livstidsrisikoen for aldersgruppen under 60 år er ca. 35% for mænd og 20% for kvinder, og at halvdelen af revisionsraten forekommer inden for de første 5 år efter implantation [47]. Det fremføres at smerte, ustabilitet og stivhed efter operationen samt infektion og implantatløsning er årsagen til 80–90% af alle revisioner [52].

Alvorlige komplikationer ved TKA er relativt hyppige. Der er indberetninger om en 30-dages forekomst af mere alvorlige komplikationer på ca. 2%, hvor lungeemboli er den mest udbredte mere alvorlige systemiske komplikation (noteret hos 0,78% af patienterne), og dyb sårinfektion er den mest almindelige alvorlige lokale komplikation (0,3% af patienterne) [53]. Man har observeret en generel forekomst af proteseinfektion på omkring 2% [54]. Andre hyppige uønskede hændelser omfatter systemiske komplikationer, såsom urinvejsinfektion og dyb venetrombose, og lokale komplikationer, såsom overfladisk sårinfektion [53].

Kirurgisk vs. ikke-kirurgisk intervention (fysioterapi, kostvejledning, anvendelse af indlægssåler og smertestillende medicin) hos patienter med moderat til alvorlig knæ-OA blev undersøgt i et randomiseret klinisk studie, der omfattede 100 patienter og som blev publiceret i 2015 [55]. Patienterne fik enten foretaget TKA efterfulgt af 12 ugers ikke-kirurgisk behandling eller de fik kun de 12 ugers ikke-kirurgisk behandling. Behandling med TKA efterfulgt af ikke-kirurgisk behandling medførte større smertelindring og funktionel forbedring efter 12 måneder end ikke-kirurgisk behandling alene. TKA var imidlertid forbundet med et større antal alvorlige uønskede hændelser end ikke-kirurgisk behandling. Det 2-årige opfølgingsstudie konkluderede, at TKA efterfulgt af superviseret ikke-kirurgisk behandling medførte dobbelt så stor forbedring i smerte og funktion efter 2 år sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling med mulighed for TKA senere [56].

7. Foreslået profil og uddannelse for brugere

Arthrosamid® er beregnet til at blive administreret af uddannede læger, der er fortrolige med procedurer for intra-artikulær injektion.

8. Harmoniserede standarder og anvendte fælles specifikationer

En liste over standarder, herunder harmoniserede standarder, der gælder for designet, fremstillingen og emballeringen af Arthrosamid® fremgår af nedenstående tabel.

Der er ingen gældende fælles specifikationer for overensstemmelsesvurderingen af Arthrosamid®.

Oprindelse	Nr.	År	Emne	Titel
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 1: Evaluering og prøvning
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 3: Prøvnin- ger til vurdering af genotoksicitet, carcinogenicitet og re- produktionstoksicitet

Oprindelse	Nr.	År	Emne	Titel
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 5: Prøvnin- ger af in vitro-cytotoksicitet
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 6: Prøvnin- ger af lokale effekter efter implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 9: Ram- mer for identifikation og bestemmelse af potentielle ned- brydningsprodukter
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 10: Prøv- ninger til vurdering af irritation og senere hypersensibili- sering
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 11: Test af systemisk toksicitet
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 12: Prøve- forberedelse og referencematerialer
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 13: Identifi- kation og kvantificering af nedbrydningsprodukter fra polymert medicinsk udstyr
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 18: Ke- misk karakterisering af materialer
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 19: Fysio- kemisk, morfologisk og topografisk karakterisering af materialer
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Del 33: Vejled- ning i prøvninger med henblik på vurdering af genotoksi- citet – Supplement til ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biologisk vurdering	Biologisk vurdering af medicinsk udstyr – Anvendelse af TTC-værdier til vurdering af biologisk kompatibilitet for bestanddele af medicinsk udstyr
DS/EN	12469	2000	Renrum	Bioteknologi – Performancekriterier for mikrobiologiske sikkerhedskabinetter
EN ISO	14644-1	2015	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 1: Klassifikation af luftrenhed
EN ISO	14644-2	2015	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 2: Specifikation for test og monitorering med henblik på at bevise fortsat overensstemmelse med ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 3: Prøvningsmetoder
EN ISO	14644-4	2022	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 4: Design, konstruktion og opstart
EN ISO	14644-5	2004	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 7: Udstyr til adskillelse (rene luftfang, handskekasser, iso- latorer og mini-miljøer)
EN ISO	14644-8	2022	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Del 8: Klassifikation af luftbåren molekylær kontamination
DS/EN	17141	2020	Renrum	Renrum og tilknyttede kontrollerede områder – Biokonta- mineringskontrol
DS/EN ISO	14155	2020	Klinisk evaluering	Klinisk afprøvning af medicinsk udstyr til mennesker – God klinisk praksis
EN ISO	14630	2013	Udvikling	Ikke-aktive kirurgiske implantater – Generelle krav
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Udvikling	Medicinsk udstyr – Anvendelse af risikoledeelse i forbin- delse med medicinsk udstyr
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/ 2020	Udvikling	Medicinsk udstyr – Del 1: Anvendelse af brugbarheds- design til medicinsk udstyr
DS/ISO	639	2023	Mærkning; nomenklatur; symboler	Koder for individuelle sprog og sproggrupper
DS/ISO IEC	7810	2019	Mærkning; nomenklatur; symboler	Identifikationskort – Fysiske karakteristika

Oprindelse	Nr.	År	Emne	Titel
DS/EN ISO	15223-1	2021	Mærkning; nomenklatur; symboler	Medicinsk udstyr – Symboler til mærkning af medicinsk udstyr samt tilhørende information – Del 1: Generelle krav
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Mærkning; nomenklatur; symboler	Medicinsk udstyr – Symboler til mærkning af medicinsk udstyr samt tilhørende information – Del 1: Generelle krav – Bilag 1: Grafiske symboler i elektronisk form
DS/ISO	15223-2	2011	Mærkning; nomenklatur; symboler	Medicinsk udstyr – Symboler til anvendelse ved mærkning af og i brugsanvisninger for medicinsk udstyr – Del 2: Udvikling, udvælgelse og validering af symboler
DS/EN ISO	20417	2021	Mærkning; nomenklatur; symboler	Medicinsk udstyr – Oplysninger, der skal stilles til rådighed af producenten
USP	61	2023	Fremstilling og validering	Mikrobiologisk undersøgelse af ikke-sterile produkter: Mikrobielle laboratorieoptællingstests, og test for specifikke organismer
USP	85	2023	Fremstilling og validering	Test for bakterielle endotoksiner
USP	87	2023	Fremstilling og validering	Test for biologisk reaktivitet, in vitro
USP	161	2023	Fremstilling og validering	Test for bakterielle endotoksiner og pyrogener
USP	755	2023	Fremstilling og validering	Minimumsfyldning
ISO	8573-1	2010	Fremstilling og validering	Trykluft
EN ISO/IEC	17025	2017	Fremstilling og validering	Generelle krav til prøvnings- og kalibreringslaboratoriers kompetence
EN/ISO	80369-1	2018	Fremstilling og validering	Konnektorer med lille diameter til væsker og gasser til medicinsk brug – Del 1: Generelle krav
DS/EN ISO	80369-7	2021	Fremstilling og validering	Konnektorer med lille diameter til væsker og gasser til medicinsk brug – Del 7: Konnektorer til intravaskulær eller hypodermisk anvendelse
DS/EN ISO	80369-20	2015	Fremstilling og validering	Konnektorer med lille diameter til væsker og gasser til medicinsk brug – Del 20: Generelle prøvningsmetoder
Ph.Eur	0169	2024	Fremstilling og validering	Nitrater
Ph.Eur	2.1.6	2024	Fremstilling og validering	Gasdetektorrør
Ph.Eur	2.2.11	2024	Fremstilling og validering	Destillationsområde
Ph.Eur	2.2.12	2024	Fremstilling og validering	Kogepunkt
Ph.Eur	2.2.24	2024	Fremstilling og validering	Absorptionsspektrofotometri, infrarød
Ph.Eur	2.2.3	2024	Fremstilling og validering	Potentiometrisk pH-bestemmelse
Ph.Eur	2.2.32	2024	Fremstilling og validering	Tab ved tørring
Ph.Eur	2.2.44	2024	Fremstilling og validering	Total organisk kulstof (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Fremstilling og validering	Refraktionsindeks
Ph.Eur	2.4.8	2024	Fremstilling og validering	Tungmetaller
Ph.Eur	2.6.12	2024	Fremstilling og validering	Mikrobiologisk undersøgelse af ikke-sterile produkter: test til mikrobiel tælling
Ph.Eur	1238	2024	Fremstilling og validering	Medicinsk luft
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Fremstilling og validering	Prøvetagningsprocedurer til inspektion efter attributter • Del 1: Prøvetagningsplaner indekseret efter acceptabel kvalitetsgrænseværdi (AQL) for lotvis inspektion
DS/ISO	4180	2019	Emballage	Emballage -- Færdigpakket transportemballage – Generelle regler for opbygning af afprøvningsprogrammer

Oprindelse	Nr.	År	Emne	Titel
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Emballage	Pakkematerialer til terminalsteriliseret medicinsk udstyr – Del 1: Krav til materialer, sterilbarrieresystemer og pakkesystemer
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Emballage	Pakkematerialer til terminalsteriliseret medicinsk udstyr – Del 2: Valideringskrav til formgivnings-, forseglings- og samleprocesser
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilisering	Sterilisering af sundhedsprodukter – Krav og vejledning til valg af sterilitetssikkerhedsniveau (SAL) for produkter mærket "Sterilt"
ASTM	F 1929-15	2015	Emballage	Standardtestmetode til påvisning af tætningslækager i porøs medicinsk emballage ved farvestofpenetrering
ASTM	F 1980-21	2021	Emballage	Standardvejledning til accelereret ældning af sterilbarrieresystemer og medicinsk udstyr
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Emballage	Standardtestmetode til detektering af store lækager i medicinsk emballage ved intern tryksætning (bobletest)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Emballage	Standardtestmetode til bestemmelse af integriteten af forseglinger til fleksibel emballage ved visuel inspektion
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Emballage	Standardtestmetode til forseglingsstyrke for fleksible barrierematerialer
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	QA generelt	Medicinsk udstyr – Kvalitetsledelsessystemer – Krav angående opfyldelse af lovmæssige formål
ISO	28594	2017	Prøvetagningsprocedurer	Kombinerede stikprøvesystemer med godkendelsestest og processtyringsprocedurer for produktgodkendelse
ISO	2859-1:1999 + Cor.1:2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Prøvetagningsprocedurer	Prøvetagningsprocedurer til inspektion af enheder - Del 1: Prøvetagningsplaner indekseret efter acceptabel kvalitetsgrænseværdi (AQL) for lotvis inspektion
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilisering	Sterilisering af sundhedsplejeprodukter – Biologiske indikatorer – Del 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisering	Sterilisering af sundhedsplejeprodukter – Biologiske indikatorer – Del 3: Biologiske indikatorer for sterilisationsprocesser med fugtig varme
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilisering	Sterilisering af sundhedsplejeprodukter – Biologiske indikatorer – Del 7: Vejledning til udvælgelse, anvendelse og fortolkning af resultater
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisering	Sterilisering af sundhedsplejeprodukter – Dampsterilisation – Del 1: Krav til udvikling, validering og rutinekontrol af en sterilisationsproces for medicinsk udstyr
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisering	Sterilisering af medicinsk udstyr, som skal mærkes "Sterilt" – Del 1: Krav til slutsterilisering af medicinsk udstyr

9. Revisionshistorik

SSCP-revisionsnummer	Dato	Beskrivelse af ændringer	Revision valideret af bemyndiget organ
018.SSCP.00023.03 ver. 001	04-06-2024	Nyt dokument	☒ Ja Valideringssprog: Engelsk ☐ Nej

En sammenfatning af sikkerheden og den kliniske ydeevne for udstyret, der er beregnet på patienter, findes nedenfor.

10. Bibliografi

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne - Del II – Patienter

Dokumentrevision: 001
Udstedelsesdato: 2024-06-04

Denne sammenfatning af sikkerhed og klinisk ydeevne (SSCP) er beregnet til at give offentlig adgang til en opdateret oversigt over de vigtigste aspekter af sikkerheden og den kliniske ydeevne for Arthrosamid®. Nedenstående oplysninger er beregnet til patienter eller lægpersoner. Der findes en mere omfattende sammenfatning i den første del af dette dokument.

SSCP'en er ikke beregnet til at give generel vejledning i behandlingen af en sygdomstilstand. Du bedes kontakte din læge, hvis du har spørgsmål om din sygdom eller om brugen af Arthrosamid® i netop din situation. Denne SSCP er ikke beregnet til at erstatte et implantatkort eller brugsanvisningen som kilde til information om sikker anvendelse af Arthrosamid®.

1. Udstyrsidentifikation og generel information

1.1 Udstyrets handelsnavn

Arthrosamid®, varenr. 50020 (enkeltpakning) og 50021 (pakning med seks stk.).

1.2 Fabrikant

Contura International A/S
Sydmarken 23
2860 Søborg
Danmark

1.3 Grundlæggende unik udstyrsidentifikation – Udstyrsidentifikator (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Den grundlæggende UDI-DI er den primære identifikator for en udstyrsmodel.

1.4 Årstal for første CE-mærkning af udstyret

Arthrosamid® blev CE-mærket i 2021.

2. Tilsigtet anvendelse af udstyret

2.1 Tilsigtet formål, indikation og tilsigtet patientgruppe

Arthrosamid® er beregnet til at blive anvendt til behandling af slidgigt i knæet hos patienter på over 18 år, som ikke har kunne opnå smertelindring gennem indledende foranstaltninger (f.eks. motion eller vægttab).

2.2 Kontraindikationer

Arthrosamid® må ikke injiceres:

- Hvis der er aktiv hudsygdom eller infektion på eller i nærheden af injektionsstedet.
- Hvis leddet er inficeret eller svært betændt.
- Hvis patienten tidligere har fået behandling med et absorberbart, intra-artikulært, injicerbart lægemiddel (såsom hyaluronsyre) der, ifølge producentens information for det specifikke produkt, ikke forventes at være absorberet endnu.
- Hvis patienten tidligere har fået behandling med et andet ikke-absorberbart, injicerbart lægemiddel/implantat i knæet.
- Hvis patienten har fået et nyt knæ eller har et eller flere fremmede materialer i knæet.
- Hvis patienten har fået foretaget en kikkertoperation af knæet inden for de seneste 6 måneder.
- Hos patienter med ukontrolleret blødersygdom (hæmofili) eller hos patienter med ukontrolleret anti-koagulationsbehandling.

Der må ikke efterfølgende injiceres et andet, ikke-absorberbart implantat i det knæ, der er blevet behandlet med Arthrosamid®.

3. Beskrivelse af udstyret

3.1 Udstyrsbeskrivelse og materialer, der kommer i kontakt med patientens væv

Arthrosamid® er en hydrogel til injektion i knæhulrummet. Produktet består af 97,5% sterilt vand og 2,5% polyacrylamid. Hydrogelen leveres i fyldte sterile injektionssprøjter. Den anbefalede dosis er 6 ml.

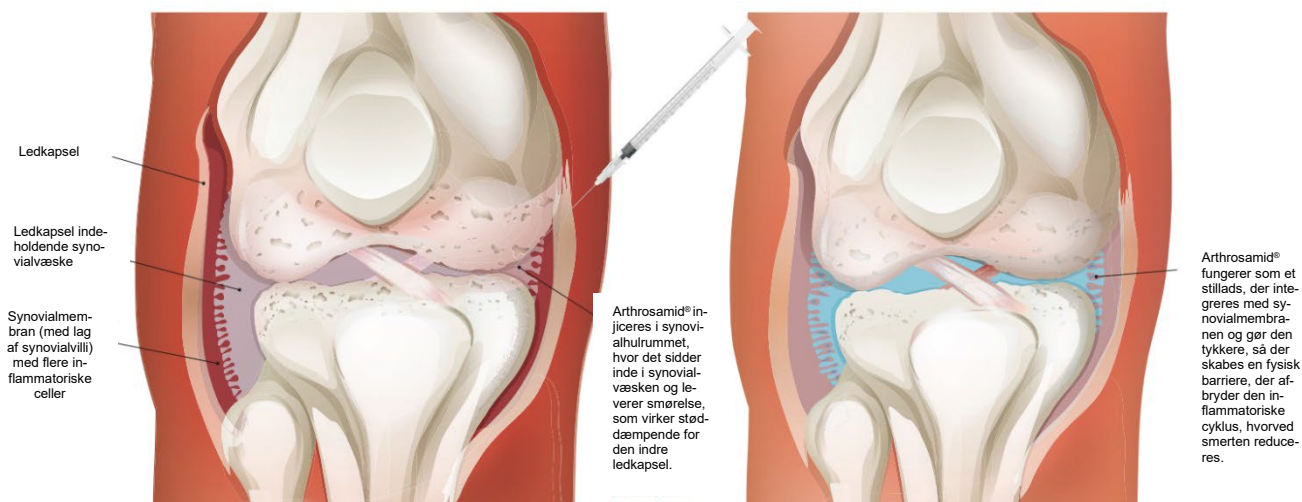
Arthrosamid® er en injicerbar, ikke-absorberbar, ikke-nedbrydelig og ikke-migrerende hydrogel, som er beregnet til at blive anvendt til symptombehandling hos voksne patienter med slidgigt i knæet. Arthrosamid® forventes at give symptumlindring i 5 år, men forbliver i knæet i hele patientens levetid.

3.2 Oplysninger om eventuelle lægemidler

Arthrosamid® *indeholder* ingen lægemidler.

3.3 Beskrivelse af, hvordan udstyret opnår sin tilsigtede virkemåde

Arthrosamid® integreres i synovialvævet i knæets indre ledkapsel og gør synovialmembranen tykkere. Arthrosamid® giver holdbar støddæmpning til det indre kapselvæv, hvilket mindsker smerter og ledstivhed og forbedrer det slidgigtramte knæs funktion. Se nedenstående figur.



3.4 Andet udstyr eller andre produkter, der er beregnet til at blive brugt i kombination med udstyret

Der administreres antibiotika før injektion med Arthrosamid®.

Injektionen af Arthrosamid® er beregnet til at blive udført ved hjælp af en steril kanyle under ultralydsvejledning.

4. Risici og advarsler

Kontakt din læge, hvis du mener at du har bivirkninger, der er relateret til Arthrosamid® eller anvendelsen heraf, eller hvis risikoen bekymrer dig. Dette dokument er ikke beregnet til at erstatte en konsultation hos din læge, hvis du har behov for dette.

Før proceduren vil din læge fortælle dig om den tilsigtede anvendelse, de forventede resultater, kontraindikationer, forsigtighedsregler, advarsler og potentielle uønskede virkninger.

4.1 Hvordan potentielle risici er blevet kontrolleret eller håndteret

Ligesom med alle andre invasive indgreb i led er der en risiko for infektion ved injektion af Arthrosamid®, og der skal derfor administreres antibiotika før injektion.

4.2 Resterende risici og uønskede virkninger

Der kan forekomme let til moderat smerte og/eller let hævelse i de første par uger til måneder efter injektionen. Der kan også forekomme dannelse eller hævelse af Bakers cyster (væskeansamling bag på knæet).

Der kan i sjældne tilfælde forekomme infektioner på injektionsstedet.

4.3 Advarsler eller forsigtighedsregler

Undgå anstrengende aktiviteter (f.eks. tennis, jogging eller lange gåture) i løbet af de første uger efter injektionen.

Hvis du får behov for en operation eller en større tandbehandling efter din behandling med Arthrosamid®, skal den behandlende læge overveje antibiotikabehandling for at mindske risikoen for infektion.

Efter din behandling skal du fortælle sundhedspersoner om dit Arthrosamid®-implantat, sådan at du får en retvisende lægelig vurdering i fremtiden.

Arthrosamid® skal anvendes med forsigtighed hos patienter:

- med akutte eller kroniske infektioner i andre dele af kroppen.
- med autoimmune sygdomme.
- i immunsupprimerende behandling.
- med et kompromitteret immunsystem.
- der lider af ukontrolleret diabetes.
- der får foretaget større tandbehandlinger eller en invasiv operation.

Sikkerhed og virkning er ikke klarlagt for:

- patienter under 18 år.

- gravide eller ammende kvinder.
- patienter med et BMI ≥ 35 kg/m².
- enkeltdoser på mere end 6 ml.

5. Sammenfatning af klinisk evaluering og klinisk opfølgning efter markedsføring

5.1 Klinisk baggrund for udstyret

Den gel, som Arthrosamid er baseret på, er blevet brugt i mere end 20 år i produkter som for eksempel Bulkamid® Hydrogel (bruges til behandling af urininkontinens) og Arthramid® Vet (bruges til behandling af slidgigt hos dyr). Tilsammen er der blevet solgt mere end 1 million sprøjter med gel fremstillet af Contura.

Der er udført fem studier med Arthrosamid®. Der er indsamlet yderligere dokumentation fra den videnskabelige litteratur. Dokumentationen viser, at Arthrosamid®, der injiceres i knæet, bliver en del af synovialmembranen, som er en tynd barriere, der beklæder leddets inderside (se figuren på den foregående side). Behandlingen mindsker smerter og stivhed og forbedrer det slidgigtramte knæes fysiske funktion og livskvaliteten. Der er klinisk dokumentation for en behandlingseffekt i op til 4 år efter injektionen, men virkningen forventes i alt at vare i 5 år. Studierne viser, at behandlingen er sikker.

5.2 Den kliniske dokumentation for CE-mærkning

De kliniske studier om Arthrosamid® er beskrevet nedenfor.

For at indhente information om effekten af Arthrosamid® hos deltagere med slidgigt i knæet, blev der udført et "proof of concept"-studie, der omfattede 84 deltagere. I dette studie blev der injiceret 3 ml Arthrosamid® i knæet. Hos nogle af deltagerne blev injektionen gentaget efter mindst 2 uger (72 deltagere fik injektion nummer 2). Studiet viste, at smerterne var væsentligt forbedret 4 måneder efter den første injektion. Stivheden og den fysiske funktion var også forbedret. Virkningen syntes at vare ved op til den sidste observation ved 13 måneder. Studiet blev publiceret i 2018 [1].

Der blev senere udført et retrospektivt studie, der omfattede 91 deltagere og som gik ud på at indhente information om sikkerheden af Arthrosamid® hos patienter med slidgigt i knæet. Evaluering af dataene viste ingen alvorlige uønskede hændelser, der var relateret til injektion af Arthrosamid®. Der var ingen indberetninger om allergiske reaktioner eller infektioner. Størstedelen af de uønskede hændelser, der blev indberettet af deltagerne, kan beskrives som normale symptomer på slidgigt i knæet og var således sandsynligvis ikke relateret til Arthrosamid®. En undtagelse er den fornemmelse af udspiling efter behandlingen, som 15 deltagere mærkede. Størstedelen (14 deltagere, svarende til 93%) beskrev denne fornemmelse som kortvarig (dage til uger). Der var ingen tegn på ardannelse efter injektion af Arthrosamid®. Dette studie blev publiceret i 2019 [2].

Der blev udført et andet studie på væv udtaget fra 7 patienter, der tidligere havde fået behandling med Arthrosamid®, under en udskiftning af knæet. Undersøgelsens overordnede fund var, at

Arthrosamid® viste sig at være integreret i synovialmembranen, uanset tidspunktet efter Arthrosamid®-injektion (5 – 33 måneder). Der sås ingen tegn på ardannelse.

Virkningen og sikkerheden af én injektion med 6 ml Arthrosamid® hos patienter med slidgigt i knæet evalueres i et igangværende studie, der omfatter 49 deltagere. Deltagerne i dette studie er blevet fulgt i 4 år. Der er set væsentlige forbedringer i forhold til smerte, stivhed og fysisk funktion ved alle evalueringer samt en væsentlig forbedring i livskvalitet. Der har været i alt 14 utilsigtede hændelser, der var relateret til Arthrosamid®, hos 12 deltagere siden behandlingen. Af disse var de hyppigst indberettede hændelser ledsmerter, ledhævelse og væskeansamling bag på knæet. Ingen af de hændelser, der var relateret til anvendelse af Arthrosamid®, var alvorlige. Data evalueret på tidspunkterne 6 og 12 måneder blev publiceret i 2021 [4,5], 2-års data blev publiceret i 2022 [6], og 3-års data blev publiceret i 2023 [7,8]. Deltagerne inviteres til at fortsætte med årlige kontrolbesøg i op til 5 år efter behandlingen for at evaluere sikkerheden og langtidsudvekslen af Arthrosamid®.

Der er et andet studie i gang, som til at begynde med sammenlignede Arthrosamid® med Synvisc-One® i 1 år. Synvisc-One® er et andet middel til injektion (en hyaluronsyre), der bruges ved slidgigt i knæet. I alt er 239 deltagere blevet fordelt tilfældigt i studiets behandlingsgrupper. 120 deltagere fik én injektion (6 ml) med Synvisc-one®, og 119 deltagere fik én injektion (6 ml) med Arthrosamid®. Studiet fandt ingen statistisk forskel mellem virkningen af de to behandlinger. I Arthrosamid®-gruppen oplevede 35 deltagere i alt 41 uønskede hændelser, der var relateret til behandlingen. I Synvisc-One®-gruppen oplevede 9 deltagere i alt 13 uønskede hændelser, der var relateret til behandlingen. Ingen af de relaterede uønskede hændelser var alvorlige. Etårs data fra dette studie blev publiceret i 2022 og 2023 [9-11]. Efter det første år blev studiet forlænget, så man fulgte deltagere i Arthrosamid®-gruppen i op til 5 år. De er nu blevet fulgt i 3 år, og der er set en væsentlig forbedring i forhold til smerter, stivhed og fysisk funktion ved alle evalueringer samt en væsentlig forbedring i livskvalitet.

5.3 Sikkerhed

Sammenlignet med udskiftning af knæet, som på nuværende tidspunkt er den foretrukne behandling, når alle andre muligheder har svigtet, er behandling med Arthrosamid® en minimalt invasiv ambulant procedure. Arthrosamid® hverken absorberes eller nedbrydes i kroppen, og data fra 4 studier viser en væsentlig og langvarig virkning af behandlingen. Den indsamlede dokumentation viser, at de fleste patienter med slidgigt i knæet, der behandles med Arthrosamid®, oplever forbedringer i forhold til smerter, stivhed og fysisk funktion af det slidgigtramte knæ samt i livskvaliteten. De fleste af de uønskede hændelser, der blev observeret i studierne, var kortvarige og milde. De hyppigste uønskede hændelser var ledsmerter og -hævelse.

Pr. 31. december 2023 var der i alt markedsført 5.098 patientpakker (pakninger med seks stk.). Der indsamles løbende sikkerhedsdata fra online-databaser, klager, videnskabelig litteratur og andre kilder. En gennemgang af data fra lanceringen til 31. december 2023 har vist, at Arthrosamid® er sikkert.

Et studie efter markedsføring til evaluering af sikkerheden af Arthrosamid® blev igangsat i 2021 og er stadig i gang. I dette studie blev 203 voksne patienter i 9 forskellige centre i Europa behandlet med en enkelt injektion på 6 ml Arthrosamid®. Efter behandlingen med Arthrosamid® følges deltagere i 5 år. Der foreligger ingen resultater endnu.

6. Mulige behandlingsalternativer

Hvis du overvejer alternative behandlinger, anbefales det, at du kontakter din læge, som vil tage netop din situation i betragtning.

Læger kan tilbyde følgende behandlingsalternativer til Arthrosamid®:

- Intra-artikulære behandlinger (behandlinger der injiceres i knæet):
 - **Kortikosteroider** kan være effektive til behandling af symptomer på inflammation, men virkningen aftager hurtigt (2-6 uger). Stabil smertelindring kræver gentagne injektioner.
 - **Hyaluronsyre** har en virkning, der varer op til 6 måneder.
- Operation: De operationer, der kan tilbydes, omfatter hel eller delvis udskiftning af knæet eller knæ-osteotomi (en operation, hvor man skærer i en knogle og genformer eller genopretter den). De fleste patienter opnår et godt klinisk resultat efter en operation, men risikoen for komplikationer er relativt høj sammenlignet med andre behandlinger, og mange patienter vil skulle opereres igen. Operation kan dog være en god mulighed for patienter med svære symptomer, hos hvem tidligere behandlinger har svigtet, og som oplever et væsentligt tab af livskvalitet.

Valg af behandling skal baseres på dine specifikke symptomer, dine mål og forventninger samt de risici og fordele, der gælder i netop din situation.

7. Foreslået profil og uddannelse for brugere

Arthrosamid® er beregnet til at blive administreret af uddannede læger, der er fortrolige med procedurer for intra-artikulær injektion, som for eksempel ortopædkirurger eller reumatologer.

Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP)

Arthrosamid®

Dokumenten-ID		018.SSCP.00023.03	
Version-Nr.	001	Datum des Dokuments	2024-06-04

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen.....	5
Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung – Teil I – Fachanwender	6
1. Produktkennung und allgemeine Informationen	6
1.1 Handelsname des Produktes.....	6
1.2 Hersteller	6
1.3 Single Registration Number (SRN) des Herstellers	6
1.4 Basis-UDI-DI	6
1.5 Bezeichnung gemäß Medizinprodukte-Nomenklatur.....	6
1.6 Klasse des Produktes	7
1.7 Jahr, in dem die erste CE-Konformitätsbescheinigung für das Produkt ausgestellt wurde	7
1.8 Name und Kennnummer der Benannten Stelle	7
2. Zweckbestimmung, Indikation, Zielgruppe und Kontraindikationen	7
2.1 Zweckbestimmung, Indikation und Zielgruppe.....	7
2.2 Kontraindikationen und/oder Einschränkungen	7
3. Produktbeschreibung	8
3.1 Beschreibung des Produkts	8
3.1.1 Wirkmechanismus	8
3.2 Frühere Generationen des Medizinprodukts	8
3.3 Geräte oder Produkte, die für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt sind.....	8
4. Restrisiken und Warnhinweise	9
4.1 Restrisiken und unerwünschte Wirkungen	9
4.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.....	10
4.2.1 Warnhinweise.....	10
4.2.2 Vorsichtsmaßnahmen.....	10
4.3 Sonstige Angaben.....	10
5. Zusammenfassung der klinischen Bewertung und der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen	11
5.1 Gleichartigkeit (Äquivalenz)	11
5.2 Klinische Prüfungen vor der CE-Kennzeichnung	11
5.2.1 „Proof-of-Concept“-Studie zur Überprüfung des Therapiekonzepts	11
5.2.1.1 Design der klinischen Prüfung.....	11

5.2.1.2	Ergebnisse.....	13
5.2.1.3	Schlussfolgerung.....	15
5.2.2	Studie zur Bewertung der Sicherheit.....	15
5.2.2.1	Design der klinischen Prüfung.....	15
5.2.2.2	Ergebnisse.....	18
5.2.2.3	Schlussfolgerung.....	20
5.2.3	Histopathologischer Befund	20
5.2.3.1	Design der klinischen Prüfung.....	20
5.2.3.2	Ergebnisse.....	21
5.2.3.3	Schlussfolgerung.....	24
5.2.4	„Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA“ (Prospektive, offene klinische Studie zur intraartikulären Polyacrylamid-Hydrogel-Injektion bei Patienten mit Kniearthrose) („IDA“) (CIV ID: CIV-19-07-029146)	25
5.2.4.1	Design der klinischen Prüfung.....	25
5.2.4.2	Ergebnisse.....	27
5.2.4.3	Schlussfolgerung.....	37
5.2.5	A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie zur intraartikulären Injektion von Polyacrylamid-Hydrogel bei Patienten mit Kniearthrose) („ROSA“) (CIV ID: CIV-19-01-026964)	38
5.2.5.1	Design der klinischen Prüfung.....	38
5.2.5.2	Ergebnisse.....	41
5.2.5.3	Schlussfolgerung.....	52
5.3	Sonstige klinische Daten	52
5.4	Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung	53
5.5	Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen	54
6.	Mögliche therapeutische Alternativen.....	55
6.1	Intraartikuläre Behandlungen.....	55
6.1.1	Kortikosteroide	55
6.1.2	Hyaluronsäure.....	56
6.1.3	Noltrex	56
6.2	Chirurgischer Eingriff	56
7.	Empfohlenes Anwenderprofil und Schulung.....	57
8.	Harmonisierte Normen und angewandte Gemeinsame Spezifikationen	58
9.	Revisionshistorie	61

10. Literaturangaben	62
Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung – Teil II – Patienten	68
1. Produktkennung und allgemeine Informationen	68
1.1 Handelsname des Produkts	68
1.2 Hersteller	68
1.3 Basis-UDI-DI (Basic Unique Device Identification – Device Identifier)	68
1.4 Jahr, in dem die erste CE-Konformitätsbescheinigung für das Produkt ausgestellt wurde	68
2. Bestimmungsgemäße Verwendung des Produkts	69
2.1 Verwendungszweck, Indikation und vorgesehene Patientengruppe.....	69
2.2 Kontraindikationen.....	69
3. Produktbeschreibung	69
3.1 Produktbeschreibung und Materialien, die mit Patientengewebe in Berührung kommen	69
3.2 Informationen zu arzneilichen Bestandteilen, falls vorhanden.....	70
3.3 Beschreibung, wie das Produkt seinen beabsichtigten Wirkmechanismus erzielt.....	70
3.4 Andere Produkte, die für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt sind	70
4. Risiken und Warnhinweise	70
4.1 Wie mögliche Risiken kontrolliert und gehandhabt werden	71
4.2 Restrisiken und unerwünschte Wirkungen	71
4.3 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.....	71
5. Zusammenfassung der klinischen Bewertung und der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen	72
5.1 Klinischer Hintergrund des Produkts	72
5.2 Klinische Nachweise für die CE-Kennzeichnung.....	72
5.3 Sicherheit.....	73
6. Mögliche therapeutische Alternativen.....	74
7. Empfohlenes Anwenderprofil und Schulung.....	74

Abkürzungen

Abkürzung	Erklärung
ADE	Unerwünschte Medizinproduktwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
BOCF	Baseline-Observation-Carried-Forward
EMDN	Europäische Medizinprodukte-Nomenklatur (European medical device nomenclature)
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases
HA	Hyaluronsäure
IFU	Gebrauchsanweisung
ITT	Intention-to-Treat
MDR	Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte
OA	Kniegelenksarthrose (Gonarthrose, Osteoarthrose des Knies)
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology – Osteoarthritis Research Society International
PAAG	Polyacrylamid-Hydrogel
PGA	Patient Global Assessment
PMCF	Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen
PMS	Überwachung nach dem Inverkehrbringen
QoL	Lebensqualität
ROM	Bewegungsumfang (ROM)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SSCP	Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP)
TKA	Totalendoprothetischer Kniegelenkersatz
UKR	Unikompartmenteller Kniegelenkersatz (UKR)
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung – Teil I – Fachanwender

Dieser Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) soll der Öffentlichkeit Zugang zu einer aktualisierten Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der Sicherheit und klinischen Leistung von Arthrosamid® bieten.

Der SSCP-Kurzbericht soll weder die Gebrauchsanweisung (IFU) als wichtigstes Dokument zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Arthrosamid® ersetzen, noch soll er den vorgesehenen Fachanwendern oder Patienten diagnostische oder therapeutische Empfehlungen geben.

Die folgenden Informationen sind für Fachanwender/medizinische Fachkreise bestimmt.

Im Anschluss an diese Informationen finden Sie eine Zusammenfassung für Patienten/Laien (Teil II).

1. Produktkennung und allgemeine Informationen

1.1 Handelsname des Produktes

Arthrosamid®, Artikelnummern 50020 (Einzelpackung) und 50021 (Sechserpackung).

1.2 Hersteller

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dänemark

1.3 Single Registration Number (SRN) des Herstellers

DK-MF-000002018

1.4 Basis-UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Die Basis-UDI-DI ist die primäre Kennung eines Produktmodells.

1.5 Bezeichnung gemäß Medizinprodukte-Nomenklatur

Der EMDN-Code (Europäische Medizinprodukte-Nomenklatur) für Arthrosamid® lautet P900403 „Non-resorbable filling and reconstruction devices“ (Nicht-resorbierbare Produkte für Füllungen und Rekonstruktionen).

1.6 Klasse des Produktes

Arthrosamid® ist ein implantierbares Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Regel 8 von Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (MDR).

1.7 Jahr, in dem die erste CE-Konformitätsbescheinigung für das Produkt ausgestellt wurde

Arthrosamid® wurde im Jahr 2021 gemäß der Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte CE-zertifiziert.

1.8 Name und Kennnummer der Benannten Stelle

Die für die Konformitätsbewertung von Arthrosamid® zuständige Benannte Stelle ist der TÜV SÜD, Product Service GmbH, mit der Kennnummer 0123.

2. Zweckbestimmung, Indikation, Zielgruppe und Kontraindikationen

2.1 Zweckbestimmung, Indikation und Zielgruppe

Arthrosamid® wird zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit Kniegelenksarthrose (Gonarthrose, Osteoarthrose des Knies) angewendet.

Arthrosamid® ist für Patienten ab 18 Jahren bestimmt, bei denen konservative Behandlungen nicht zum Erfolg geführt haben.

2.2 Kontraindikationen und/oder Einschränkungen

Arthrosamid® darf nicht injiziert werden:

- wenn an oder in der Nähe der Injektionsstelle eine aktive Hautkrankheit oder Hautinfektion vorliegt,
- wenn das Gelenk infiziert oder stark entzündet ist,
- wenn der Patient zuvor eine Behandlung mit einem anderen nicht-resorbierbaren injizierbaren Präparat/Implantat für dasselbe Knie erhalten hat,
- wenn der Patient bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Behandlung mit einem resorbierbaren, intraartikulären Injektionspräparat (wie Hyaluronsäure, HA) erhalten hat und gemäß den Herstellerangaben für das betreffende Produkt zu erwarten ist, dass dieses noch nicht vollständig resorbiert wurde,
- wenn der Patient eine Kniealloplastik/Knieendoprothetik erhalten hat oder Fremdmaterial im Knie vorhanden ist,
- wenn sich der Patient innerhalb der vorangegangenen 6 Monate einer Kniearthroskopie unterzogen hat,

- wenn der Patient an unkontrollierter Hämophilie leidet oder eine unzureichend eingestellte Antikoagulationstherapie erhält.

Injizieren Sie in der Folge kein anderes nicht-resorbierbares Implantat in das mit der Injektion behandelte Knie.

3. Produktbeschreibung

3.1 Beschreibung des Produkts

Arthrosamid® ist ein nicht-resorbierbares, biokompatibles, injizierbares, transparentes Hydrogel zur intraartikulären Injektion. Arthrosamid® besteht aus 2,5 % quervernetztem Polyacrylamid und 97,5 % nicht-pyrogenem Wasser. Arthrosamid® wird steril in vorgefüllten 1-ml-Spritzen mit Luer-Lock-Anschluss, Tip-Cap-versiegelt, geliefert.

Arthrosamid® ist durch feuchte Hitze sterilisiert. Nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Arthrosamid® ist ein dauerhaftes, biologisch nicht-abbaubares Implantat mit einer erwarteten Lebensdauer von 5 Jahren.

3.1.1 Wirkmechanismus

- Arthrosamid® verbindet sich mit der Gelenkschleimhaut (Synovialgewebe) im Inneren der Gelenkkapsel und verringert die Gelenksteifigkeit.
- Arthrosamid® bildet eine polsterartige Membran, die aus dem Hydrogel besteht, das in einer feinen Gewebenetzwerkmatrix eingebettet ist und von einer Synovialschicht bedeckt wird.
- Arthrosamid® verringert die Schmerzen und verbessert die Funktion des von der Arthrose betroffenen Knies.

Die Eigenschaften von Arthrosamid® – nicht-resorbierbar, biologisch nicht-abbaubar und nicht-migrierend – sorgen für eine Polsterung des Gewebes im Inneren der Gelenkkapsel.

3.2 Frühere Generationen des Medizinprodukts

Es gibt keine früheren Generationen oder Varianten des Produkts.

3.3 Geräte oder Produkte, die für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt sind

Arthrosamid® ist für die intraartikuläre Injektion mit einer sterilen Nadel 21 G x 2 Zoll (0,8 x 50 mm) mit Luer-Lock-Anschluss vorgesehen.

4. Restrisiken und Warnhinweise

4.1 Restrisiken und unerwünschte Wirkungen

Contura führt ein Risikomanagement als iterativen Prozess während des gesamten Lebenszyklus von Arthrosamid® durch, um alle Risiken, die im Zusammenhang mit dem Produkt auftreten, kontinuierlich einem Risikomanagement zu unterziehen. Für Arthrosamid® wurde eine Risikoanalyse durchgeführt, in der 2 Restrisiken (nach Risikokontrolle), die sich aus einer (1) vernünftigerweise vorhersehbaren Abfolge oder Kombination von Ereignissen ergeben, ermittelt wurden. Diese wurden als akzeptabel, aber signifikant bewertet. Bei den mit diesen beiden (2) Risiken verbundenen Gefährdungen handelt es sich um vorübergehende Symptome, die kein ärztliches oder chirurgisches Eingreifen erfordern und die bei den Patienten in den ersten Wochen nach dem Eingriff (Erholungsphase) auftreten können.

Die mit den Restrisiken verbundenen Gefährdungen sind:

- Schwellung/Ödem.
- Verschlechterung der Gelenkschmerzen (Arthralgie).

Quantitative Daten zu unerwünschten Wirkungen von Arthrosamid® liegen aus zwei klinischen Prüfungen, „IDA“ (n = 49) und „ROSA“ (n = 121) vor, sowie aus systematisch gesammelten Daten zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen (PMS) bis einschließlich 31.DEZ.2023. Per 31.DEZ.2023 wurden insgesamt 5.098 Patientenpackungen (Sechserpackung) in den Verkehr gebracht.

Die Studien „IDA“ und „ROSA“ werden in den Abschnitten [5.2.4](#) und [5.2.5](#) beschrieben.

Tabelle 1 Häufigkeiten von Restrisiken und unerwünschten Wirkungen in klinischen Prüfungen und nach dem Inverkehrbringen (PM)

	„IDA“ (n = 49)	„ROSA“ (n = 121)	Daten nach dem Inverkehrbringen (Post-Market-Daten) (n = 5.098)
Restrisiken			
Schwellung/Ödem	8 %	11 %	0,04 %
Verschlechterung der Gelenkschmerzen (Arthralgie)	12 %	16 %	< 1/5.098*
Unerwünschte Wirkungen			
Injektionsbedingte Schmerzen	–	1 %	0,08 %
Anschwellen von Zysten in der Kniekehle (Baker- Zysten)	6 %	–	< 1/5.098*
Infektion	–	–	< 1/5.098*

*Es wurden keine produktbedingten Komplikationen aus der Anwendung nach dem Inverkehrbringen gemeldet.

4.2 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

4.2.1 Warnhinweise

- Arthrosamid® darf nicht intravaskulär, nicht extraartikulär und nicht in das Kapselgewebe injiziert werden.
- Arthrosamid® darf nicht zusammen mit Kortikosteroiden injiziert werden.
- Arthrosamid® darf nicht zusammen mit pharmazeutischen Produkten oder mit Biologika injiziert werden.

4.2.2 Vorsichtsmaßnahmen

Befolgen Sie die üblichen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit invasiven Eingriffen an Gelenken.

- Arthrosamid® nicht wiederverwenden. Eine Wiederverwendung erhöht das Risiko einer Kontamination und damit das Infektionsrisiko.
- Arthrosamid® nicht erneut sterilisieren.
- Arthrosamid® nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden.
- Arthrosamid® darf nicht in andere Bereiche des Körpers injiziert werden.
- Die Patienten müssen in den ersten Wochen nach der Injektion belastende Aktivitäten (z. B. Tennis, Joggen oder lange Spaziergänge) vermeiden.

Arthrosamid® sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten:

- mit akuten oder chronischen Infektionen in anderen Körperbereichen,
- mit Autoimmunerkrankungen,
- unter immunsuppressiver Therapie,
- mit einem geschwächten Immunsystem,
- mit unkontrolliertem Diabetes mellitus,
- die sich einer größeren zahnärztlichen Behandlung oder einem invasiven medizinischen Eingriff unterziehen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit sind bisher nicht erwiesen bei:

- Patienten unter 18 Jahren,
- schwangeren oder stillenden Frauen,
- Patienten mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- Einzeldosen von mehr als 6 ml.

Wie bei jedem invasiven Eingriff an den Gelenken besteht bei der Injektion von Arthrosamid® ein Infektionsrisiko. Daher müssen vor der Injektion prophylaktisch Antibiotika verabreicht werden.

4.3 Sonstige Angaben

Arthrosamid® war nicht Gegenstand einer Korrekturmaßnahme/Field Safety Corrective Action (FSCA)

5. Zusammenfassung der klinischen Bewertung und der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen

5.1 Gleichartigkeit (Äquivalenz)

Die Konformitätsbewertung von Arthrosamid® beruht nicht auf Gleichartigkeit („Äquivalenz“) mit anderen Produkten.

5.2 Klinische Prüfungen vor der CE-Kennzeichnung

Klinische Prüfungen zu Arthrosamid® wurden vor der CE-Kennzeichnung in Übereinstimmung mit der MDR durchgeführt.

Eine Zusammenfassung dieser Prüfungen finden Sie im Folgenden.

5.2.1 „Proof-of-Concept“-Studie zur Überprüfung des Therapiekonzepts

5.2.1.1 Design der klinischen Prüfung

Bei dieser Prüfung handelte es sich um eine Prüfer-initiierte, monozentrische, offene Kohortenstudie zur Validierung des Therapiekonzepts („proof of concept“). Sie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen) durchgeführt und im Jahr 2018 veröffentlicht [1].

Prüfprodukt

Medizinprodukt: Für die Studie wurde das „Hydrogel B“-Produkt Aquamid® Reconstruction verwendet. Aquamid® Reconstruction ist identisch mit Arthrosamid®, hat aber ein anderes Anwendungsgebiet. (Aquamid® Reconstruction war für die Weichgewebebeugmentation zu rekonstruktiven Zwecken bestimmt, einschließlich Korrekturen der Lipoatrophie im Gesicht). Im Folgenden wird das Produkt als „Hydrogel B“ bezeichnet.

Verabreichung: Die Injektion von „Hydrogel B“ erfolgte unter aseptischen Bedingungen und lokaler Anästhesie (im Gelenk und direkt an der Injektionsstelle). Ein Volumen von 3 ml „Hydrogel B“ wurde unter Ultraschallkontrolle mit einer Nadel 21 G x 2 Zoll (0,8 x 50 mm) in den Gelenkspalt eingespritzt (3 x 1 ml wurde mit der gleichen Nadel injiziert). Bei Teilnehmern mit unzureichender Wirkung wurde die Injektion nach mindestens 2 Wochen wiederholt, sodass insgesamt 6 ml „Hydrogel B“ injiziert wurden.

Prophylaktische Antibiotikagabe: Eine einzelne orale Dosis Antibiotika (Azithromycin 500 mg + Moxifloxacin 400 mg) wurde 1 bis 6 Stunden vor der Injektion verabreicht.

Studienziele und Endpunkte

Das allgemeine Studienziel bestand darin, Informationen über die Wirksamkeit (Effektivität) von „Hydrogel B“ bei Teilnehmern mit Kniegelenksarthrose (Gonarthrose, OA) zu erhalten. Die Endpunkte der Studie waren definiert als:

Primärer Endpunkt: Bewertung der Veränderung im WOMAC-Schmerz-Score 4 Monate nach der Injektion von „Hydrogel B“ ins Kniegelenk im Vergleich zum Ausgangswert. Der WOMAC-Fragebogen wird im Folgenden beschrieben.

Sekundäre Endpunkte: Bewertung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei den WOMAC-Subskalen für Funktion und Steifigkeit sowie beim WOMAC-Gesamtscore nach 4, 7 und 13 Monaten.

Wirksamkeitsparameter

WOMAC-Score: Der WOMAC-Fragebogen ist ein eigenständig auszufüllender Fragebogen, der aus 24 Items besteht, die jeweils auf einer Likert-Skala von 0–4 bewertet werden. Die 24 Items sind in drei Subskalen unterteilt: Schmerzen (5 Items), Steifigkeit (2 Items) und Funktion (17 Items). Außerdem wird ein WOMAC-Gesamtwert berechnet, der sich aus der Summe aller 24 Items ergibt. Die WOMAC-Scores (Subskalen und Gesamtwert) werden in eine Skala von 0–100 übertragen, wobei ein höherer Wert ein schlechteres Ergebnis anzeigt.

Einschluss- und Ausschlusskriterien

Die folgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien waren definiert:

Einschlusskriterien:

Erwachsene mit der klinischen Diagnose „Gonarthrose“ gemäß dem American College of Rheumatology.

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen einer aktiven Hautkrankheit oder Infektion an oder in der Nähe der Injektionsstelle.
- Infiziertes oder stark entzündetes Gelenk.
- Vorherige Behandlung mit einem resorbierbaren, intraartikulären Injektionspräparat, wie Hyaluronsäure, außer dieses wurde bereits vollständig resorbiert.
- Vorherige Behandlung mit einem anderen nicht-resorbierbaren injizierbaren Präparat/Implantat.
- Erhalt einer Kniealloplastik/Knieendoprothetik.
- Patienten mit Hämophilie.
- Patienten unter 18 Jahren.

Studienübersicht

Die Studie umfasst die folgenden Behandlungs- und Bewertungszeitpunkte:

- Ein erster Behandlungsbesuch (Behandlungstermin 1).
- Ein zweiter Behandlungsbesuch etwa einen Monat nach Behandlungsbesuch 1 (Behandlungstermin 2).
- Nachbeobachtungstermine nach vier Monaten (FU-Termin 1), nach sieben Monaten (FU-Termin 2) und nach dreizehn Monaten (FU-Termin 3). Die geplanten Besuchszeitfenster waren +/- 2 Wochen für alle Nachuntersuchungen (FU-Termine).

Ein kurzer Überblick über den Ablauf der Studie findet sich in [Tabelle 2](#).

Tabelle 2. Übersicht über die „Proof-of-Concept“-Studie.

	Behandlungstermin 1	Behandlungstermin 2	FU-Termin 1	FU-Termin 2	FU-Termin 3
Zeitpunkt (Monate)	0	1	4	7	13
„Hydrogel B“-Injektion	X	X*	–	–	–
WOMAC	X	–	X	X	X

*Injektion von „Hydrogel B“, wenn die Wirkung der ersten Dosis als unzureichend erachtet wurde.

Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus Teilnehmern, die wegen Knie-OA behandelt wurden und für die gültige Aufzeichnungen der primären Wirksamkeitsmessung (WOMAC-Fragebogen) vor der Behandlung vorlagen. Die Teilnehmer erhielten die erstmalige „Hydrogel B“-Injektion bei Behandlungstermin 1. Sie erhielten bis zum Studienbesuch nach 13 Monaten zu keinem Zeitpunkt eine intraartikuläre Kortikosteroid-Injektion. Des Weiteren erhielten sie bei keinem der FU-Termine (d. h. den Nachuntersuchungsbesuchen nach 4 und 7 Monaten) eine intraartikuläre „Hydrogel B“-Injektion.

Der Grad der OA wurde anhand der Kellgren-Lawrence-(KL-)Klassifikation bestimmt, einer Einstufung von 0 bis 4, wobei Grad 0 für keine OA und Grad 4 für schwere OA steht [1]. Die Teilnehmer hatten die folgenden KL-Grade: KL = 1: 4 %; KL = 2: 24 %; KL = 3: 46 %; und KL = 4: 26 %.

5.2.1.2 Ergebnisse

Patientenmerkmale

Insgesamt erhielten 122 Patienten mit Knie-OA eine intraartikuläre Behandlung mit 3 ml „Hydrogel B“. Von diesen beantworteten 38 keinen WOMAC-Fragebogen bei Baseline, sodass für 84 Teilnehmer WOMAC-Baseline-Scores verfügbar sind. Das mittlere Alter bei der ersten „Hydrogel B“-Injektion lag bei 68 Jahren (Spanne 36–91). 48 (57 %) der Patienten waren weiblich. Die WOMAC-Baseline-Scores sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.

Tabelle 3. WOMAC-Scores bei Baseline.

	Mittelwert (SD)	Bereich
WOMAC Schmerz	44,3 (17,2)	5,0–75,0
WOMAC Steifigkeit	44,9 (22,0)	0,0–87,5
WOMAC Funktion	42,2 (20,7)	0,0–88,2
WOMAC gesamt	42,8 (18,6)	0,0–84,4

Behandlung und Nachbeobachtung

Von den 84 Teilnehmern mit WOMAC-Werten vor der Behandlung nahmen 75 Teilnehmer am zweiten Behandlungstermin teil, von denen 72 Teilnehmer eine zweite intraartikuläre Injektion von 3 ml „Hydrogel B“ erhielten (3 Teilnehmer erschienen nicht zum zweiten Behandlungstermin, nahmen aber weiterhin an der Studie teil). Eine kumulative Wirkung von „Hydrogel B“ wurde daher indirekt untersucht.

WOMAC-FU-Daten sind für 62 Teilnehmer nach 4 Monaten, für 59 Teilnehmer nach 7 Monaten und für 56 Teilnehmer nach 13 Monaten verfügbar.

Wirksamkeitsparameter

WOMAC-Scores

In [Tabelle 4](#) sind die WOMAC-Subscores (Schmerzen, Steifigkeit, Funktion) und der WOMAC-Gesamtscore zusammengefasst. Bei der Nachuntersuchung nach 4 Monaten wurde ein statistisch signifikanter Rückgang des WOMAC-Schmerz-Subscores um 14,6 Punkte (95 % KI -18,9 bis -10,2) verzeichnet ($p < 0,001$). Die Verbesserung des Schmerz-Subscores war längerfristig und mit einer mittleren Verringerung von 16,0 und 15,7 nach 7 bzw. 13 Monaten verbunden. Darüber hinaus waren der WOMAC-Steifigkeit-Subscore, der WOMAC-Funktion-Subscore und der WOMAC-Gesamtscore zu allen Zeitpunkten (4, 7 und 13 Monate) statistisch signifikant reduziert.

Tabelle 4. Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert in den WOMAC-Subscores Schmerzen, Steifigkeit und Funktion sowie im WOMAC-Gesamtscore (n = 84).

	4 Monate (n = 62)		7 Monate (n = 59)		13 Monate (n = 56)	
	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert
WOMAC Schmerz	-14,6 (-18,9 bis -10,2)	< 0,0001	-16,0 (-20,4 bis -11,6)	< 0,0001	-15,7 (-20,2 bis -11,2)	< 0,0001
WOMAC Steifigkeit	-12,3 (-17,7 bis -6,9)	< 0,0001	-13,3 (-18,8 bis -7,8)	< 0,0001	-12,1 (-17,8 bis -6,4)	< 0,0001
WOMAC Funktion	-13,1 (-17,4 bis -8,7)	< 0,0001	-12,2 (-16,6 bis -7,8)	< 0,0001	-9,4 (-14,0 bis -4,9)	< 0,0001

	4 Monate (n = 62)		7 Monate (n = 59)		13 Monate (n = 56)	
	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert	Mittelwert (95 % KI)	p-Wert
WOMAC gesamt	-13,4 (-17,5 bis -9,2)	< 0,0001	-13,1 (-17,3 bis -8,8)	< 0,0001	-10,9 (-15,2 bis -6,6)	< 0,0001

Erreichen der Studienendpunkte

Die Studienergebnisse zu den Endpunkten der Studie sind in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tabelle 5. Studienergebnisse in Bezug auf die Studienendpunkte.

Studienendpunkte		Studienergebnisse
Primärer Endpunkt	Bewertung der Veränderung bei den Schmerzen (WOMAC) 4 Monate nach der Injektion von „Hydrogel B“ in das Kniegelenk im Vergleich zum Ausgangswert.	Eine statistisch signifikante Verbesserung der Schmerzen 4 Monate nach der Injektion von „Hydrogel B“ in das Kniegelenk wurde nachgewiesen ($p < 0,0001$).
Sekundäre Endpunkte	Bewertung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei den WOMAC-Subskalen für Funktion und Steifigkeit sowie dem WOMAC-Gesamtscore nach 4, 7 und 13 Monaten.	Verbesserungen wurden in den anderen Domänen des WOMAC (Schmerzen, Steifigkeit und gesamt) nach 4 Monaten festgestellt. Dieser Effekt scheint langfristig zu sein, denn die Wirkung hielt 13 Monate lang an.

5.2.1.3 Schlussfolgerung

Bei dieser klinischen Studie zu Arthrosamid® handelte es sich um eine monozentrische offene Kohortenstudie zur Validierung des Therapiekonzepts (Proof-of-Concept), an der 84 Teilnehmer mit vor der Behandlung erfassten WOMAC-Score-Werten teilnahmen. Die Auswertung des primären Endpunkts ergab, dass sich der WOMAC-Schmerz-Subscore vier Monate nach der ersten „Hydrogel B“-Injektion im Vergleich zum Ausgangswert signifikant verbessert hatte. Auch der WOMAC-Gesamtscore sowie die Subscores für Steifigkeit und Funktion (sekundäre Endpunkte) wurden alle verbessert. Der Effekt schien über die Zeit anzuhalten, bis zur letzten Beobachtung nach 13 Monaten.

5.2.2 Studie zur Bewertung der Sicherheit

5.2.2.1 Design der klinischen Prüfung

Allgemeine Informationen

Prüfer-initiierte retrospektive Kohortenstudie zur Beurteilung der Sicherheit von Arthrosamid® („Hydrogel B“) bei Patienten mit Knie-OA. Diese Studie wurde im Jahr 2019 veröffentlicht [2].

Prüfprodukt

Medizinprodukt: Für die Studie wurde das „Hydrogel B“-Produkt Aquamid® Reconstruction verwendet. Aquamid® Reconstruction ist identisch mit Arthrosamid®, ist aber für ein anderes Anwendungsgebiet bestimmt. (Aquamid® Reconstruction wurde für die Weichgewebeaugmentation zu rekonstruktiven Zwecken entwickelt, einschließlich Korrekturen der Lipoatrophie im Gesicht). Im Folgenden wird das Produkt als „Hydrogel B“ bezeichnet.

Verabreichung: Die Injektion von „Hydrogel B“ erfolgte unter aseptischen Bedingungen und lokaler Anästhesie (im Gelenk und direkt an der Injektionsstelle). Ein Volumen von 3 ml „Hydrogel B“ wurde unter Ultraschallkontrolle mit einer Nadel 21 G x 2 Zoll (0,8 x 50 mm) in den Gelenkspalt injiziert (3 x 1 ml wurde mit der gleichen Nadel injiziert). Bei Teilnehmern mit unzureichender Wirkung wurde die Injektion nach mindestens 2 Wochen wiederholt, sodass insgesamt 6 ml „Hydrogel B“ injiziert wurden.

Prophylaktische Antibiotikagabe: Eine einzelne orale Dosis Antibiotika (Azithromycin 500 mg + Moxifloxacin 400 mg) wurde 1 bis 6 Stunden vor der Injektion verabreicht.

Studienziel

Das allgemeine Ziel der Studie war es, Informationen über die Sicherheit von „Hydrogel B“ bei Patienten mit OA des Knies zu erhalten.

Sicherheitsparameter

Unerwünschte Ereignisse: Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis oder jedes unerwünschte klinische Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborbefunds) bei Patienten, unabhängig davon, ob es mit dem Prüfprodukt in Verbindung steht oder nicht. Unerwünschte Ereignisse wurden eingestuft als: „leicht“ (vorübergehend und gut tolerierbar), „mittelschwer“ (Beschwerden verursachend und normale Aktivitäten beeinträchtigend) oder „schwer“ (stark funktionseinschränkend, lebensbedrohlich oder erhebliche Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten verursachend).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist ein unerwünschtes Ereignis, das:

- zum Tod, zu einer Gesundheitsschädigung oder zu einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder Körperfunktion geführt hat,
- zu einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands des Teilnehmers geführt hat, die entweder:
 - zu einer lebensbedrohlichen Krankheit oder Gesundheitsschädigung geführt hat, oder
 - zu einer dauerhaften Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder Körperfunktion geführt hat, oder
 - zu einem Krankenhausaufenthalt des Teilnehmers oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes geführt hat, oder
 - zu einem medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Verhinderung einer lebensbedrohlichen Erkrankung geführt hat.
- zu einer fötalen Gefährdung, fötalem Tod, einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler geführt hat.

Wirksamkeitsparameter

Fragebogen zur Wirkung der Behandlung: Um die von den Teilnehmern subjektiv wahrgenommene Wirkung der Behandlung zu beurteilen, wurden den Teilnehmern drei Antwortmöglichkeiten gegeben, um den aktuellen Zustand ihres Knies im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung zu beschreiben: unverändert / schlechter / besser. Lautete die Antwort „schlechter“, wurde der Teilnehmer gebeten, eine Bewertung auf einer 7-Punkte-Skala vorzunehmen, wobei -1 für „fast gleich, kaum schlechter“ und -7 für „sehr viel schlechter“ steht. Wenn die Antwort „besser“ lautete, wurde der Teilnehmer gebeten, eine Bewertung auf einer 7-Punkte-Skala vorzunehmen, wobei 1 für „fast gleich, kaum besser“ und 7 für „sehr viel besser“ steht.

Der von den Teilnehmern wahrgenommene Behandlungseffekt wurde separat für Schmerzen, Funktion sowie den global wahrgenommenen Effekt bewertet.

Studienübersicht

Alle Teilnehmer waren in den Jahren zwischen 2010 und 2017 mit „Hydrogel B“ gegen Knie-OA behandelt worden. Nach Erteilen der Einwilligungserklärung wurden die Teilnehmer medizinisch untersucht und ihre Krankenakte wurde zusammengestellt. Teilnehmer, die die klinische Untersuchung ablehnten, wurden um ein Telefoninterview gebeten, und es wurden detaillierte Beschreibungen etwaiger unerwünschter Ereignisse aufgezeichnet. Die Studie umfasste daher einen einzigen Klinikbesuch / ein einziges Telefoninterview pro Teilnehmer.

Befragung der Teilnehmer: Alle Teilnehmer wurden gebeten, etwaige Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen, Hauterscheinungen und systemische Ereignisse (nicht kniebezogene Ereignisse) zu beschreiben, die sie im Zusammenhang mit oder seit der Behandlung mit „Hydrogel B“ erlebt hatten. Wurden unerwünschte Ereignisse beschrieben, befragte man den Patienten zu Dauer und Schweregrad.

Durchsicht der Krankenakten / Operationsberichte: Der Prüfer bewertete jedes unerwünschte Ereignis im Detail, darunter das ungefähre Datum des Auftretens, die Beschreibung, der Schweregrad, die Dauer und das Behandlungsergebnis, der Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und dem Prüfprodukt sowie jegliche ergriffene Maßnahme(n).

Bei der Untergruppe (Subset) der Teilnehmer, die seit der Behandlung mit „Hydrogel B“ eine Kniegelenkersatzoperation erhalten hatten, wurden die Operationsberichte auf die Beschreibung abnormer makroskopischer Befunde überprüft. Insbesondere wurde untersucht, ob das Vorhandensein von „Hydrogel B“ wahrgenommen wurde und ob es Anzeichen von Fibrose oder von nicht identifizierten Fremdkörpern gab.

Klinische Untersuchung: Eine klinische Untersuchung des Kniegelenks der Teilnehmer wurde durchgeführt, um festzustellen, ob Auffälligkeiten vorhanden waren, die sonst nicht mit Knie-OA in Verbindung gebracht werden.

Die klinische Untersuchung war speziell auf die mögliche Entwicklung einer intraartikulären Fibrose ausgerichtet. Dazu wurde eine Bewertung des Bewegungsumfangs der Kniegelenke durchgeführt. Bei einer klinisch signifikanten Einschränkung des Beugebewegungsumfangs (Flexion) wurde

beurteilt und festgehalten, ob dies im natürlichen Krankheitsverlauf (Knie-OA) zu erwarten war und ob es durch knöcherne oder Weichgewebeveränderungen (Fibrose) verursacht wurde.

5.2.2.2 Ergebnisse

Insgesamt wurden 128 Teilnehmer in die OA-Ambulanz überwiesen und potenziell in die Studie aufgenommen. Von diesen folgten 91 Patienten der Einladung und stellen die retrospektive Sicherheitspopulation dar. Eine Mehrzahl der Teilnehmer besuchte die Klinik (n = 74), während 17 Teilnehmer ein Telefoninterview wahrnahmen.

Die mittlere Zeit seit der ersten „Hydrogel B“-Injektion lag bei 24 Monaten (Bereich: 4 bis 87). [Tabelle 6](#) zeigt die Patientenmerkmale zum Zeitpunkt der Studie.

Tabelle 6. Patientenmerkmale.

Anzahl der Teilnehmer (n)	91
Alter (Jahre)	Mittelwert: 70 Bereich: 38–94
Geschlecht (n)	Weiblich: 46 (51 %) Männlich: 45 (49 %)
Zeit seit der ersten „Hydrogel B“-Injektion (Monate)	Mittelwert: 24 Bereich: 4–87

Unerwünschte Ereignisse

In dieser retrospektiven Bewertung berichteten 25 Teilnehmer (27 %), dass sie im Zusammenhang mit oder seit ihrer Behandlung mit „Hydrogel B“ ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse oder Beschwerden erlebt hatten. Die Gesamtzahl der von diesen 25 Teilnehmern gemeldeten unerwünschten Ereignisse beläuft sich auf 41. Ein Überblick über die Häufigkeit, Schwere und Dauer der unerwünschten Ereignisse findet sich in [Tabelle 7](#). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren eine Empfindung der Überdehnung/Spannung (Distension) (15 Teilnehmer) oder Schmerzen im Zielknie (7 Teilnehmer).

Die meisten Teilnehmer, die eine Überdehnung/Spannung spürten, beschrieben diese als leicht oder mittelschwer. Drei Teilnehmer stuften die wahrgenommene Überdehnung/Spannung als schwer ein. Bis auf eine Ausnahme gaben alle Teilnehmer an, dass diese Empfindung vorübergehender Natur war (Tage bis Wochen). Die Knieschmerzen wurden von 4 Teilnehmern als stark beschrieben. Bei keinem der Teilnehmer hielt der Schmerzeffekt über einen längeren Zeitraum an.

Die meisten der von den Patienten gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt als normale Symptome der Knie-OA eingestuft.

Zwei Teilnehmer berichteten, dass sie nach dem initialen Eingriff in der behandelnden Klinik aufgrund von Knieschmerzen ärztliche Hilfe in Anspruch nahmen. Einer davon wurde mit schmerzstillenden Mitteln (Analgetika) behandelt und war nach einer Woche in Remission. Der andere hatte einen

intraartikulären Erguss und wurde eine sowie drei Wochen nach der initialen Behandlung mit wiederholten Gelenkpunktionen (Arthrozentese) behandelt. Es wurden keine Langzeitreaktionen und keine allergischen Reaktionen oder intraartikulären Infektionen gemeldet.

Tabelle 7. Von Patienten berichtete unerwünschte Ereignisse.

Unerwünschtes Ereignis	n (%)	Schweregrad (n)			Dauer (n)		
		Leicht	Mittel-schwer	Schwer	Tage	Wochen	Monate
Schmerzen im Zielknie	7 (17,1 %)	2	1	4	3	4	0
Andere Schmerzen in den Extremitäten	1 (2,4 %)	0	0	1	1	0	0
Muskelbeschwerden/-schmerzen	2 (4,9 %)	2	0	0	2	0	0
Wundschmerzen	3 (7,3 %)	3	0	0	2	1	0
Brennen	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Überdehnung (Distension)	15 (36,6 %)	10	2	3	6	8	1
Stechendes Gefühl in Haut oder Gelenken	3 (7,3 %)	1	1	1	1	1	1
Taubheitsgefühl	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Kältegefühl	1 (2,4 %)	1	0	0	0	0	1
Hitzegefühl	1 (2,4 %)	1	0	0	0	1	0
Reduzierter Bewegungsumfang	4 (9,8 %)	1	2	1	1	2	1
Steifigkeit	2 (4,9 %)	2	0	0	0	1	1

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet.

Klinische Untersuchung

Bei den klinischen Untersuchungen der 74 Teilnehmer, die die Arthrose-Ambulanz aufsuchten, fand der Prüfarzt keine Anzeichen für einen reduzierten Bewegungsumfang des Knies (ROM), der über das hinausgeht, was in einer Population von Knie-OA-Patienten zu erwarten ist.

Der Prüfarzt fand bei keinem der untersuchten Teilnehmer Anzeichen für eine Fibrosebildung, die signifikant genug war, um durch eine klinische ROM-Untersuchung entdeckt zu werden.

Chirurgische Befunde

Fünfzehn der Teilnehmer hatten sich nach den „Hydrogel B“-Injektionen einer Operation zur Knieendoprothetik aufgrund von Knie-OA im behandelten Knie unterzogen. Die durchschnittliche Zeitspanne zwischen der Behandlung mit „Hydrogel B“ und der Operation betrug 19 Monate (Bereich: 5 bis 58 Monate). Bei den präoperativen Untersuchungen zeigten sich bei keinem der Teilnehmer Anzeichen für eine Kniefibrose. In den chirurgischen Berichten sind keine Anomalien beschrieben, die mit einer früheren Behandlung mit „Hydrogel B“ in Verbindung gebracht werden könnten. In keinem

der Berichte wird das Vorhandensein von „Hydrogel B“, von nicht identifizierten Fremdkörpern oder von makroskopischen Anzeichen einer Fibrose erwähnt.

5.2.2.3 Schlussfolgerung

Bei dieser klinischen Studie zu Arthrosamid® („Hydrogel B“) handelte es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit 91 Teilnehmern. Die Auswertung der Sicherheitsdaten ergab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Injektion von „Hydrogel B“. Es wurden keine allergischen Reaktionen oder intraartikulären Infektionen beobachtet.

Die meisten der von den Teilnehmern berichteten unerwünschten Ereignisse können als normale Symptome der Knie-OA beschrieben werden und standen daher höchstwahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit „Hydrogel B“. Eine Ausnahme bildet die Empfindung der Überdehnung/des Spannungsgefühls (Distension) nach der Behandlung, die von 15 Teilnehmern wahrgenommen wurde. Die meisten (14 Teilnehmer, d. h. 93 %) beschrieben dieses Gefühl als vorübergehend (Tage bis Wochen). Die Ursachen dieses unerwünschten Ereignisses sind nicht abschließend geklärt.

Nach der Injektion von „Hydrogel B“ gab es keine Anzeichen für eine Fibrose.

5.2.3 Histopathologischer Befund

Diese Untersuchung wird in dem Bericht ausführlich beschrieben: „Fallserie: Bericht über eine prospektive histopathologische Studie an Biopsien von sieben Totalendoprothese-(TKA-)Kniegelenken, die zuvor mit Polyacrylamid-Hydrogel (PAAG) behandelt worden waren“ [3].

5.2.3.1 Design der klinischen Prüfung

Eine vom Prüfarzt initiierte prospektive histopathologische Studie wurde an Gewebe durchgeführt, das Teilnehmern während einer Knie-Totalendoprothese (TKA) entnommen wurde. Die Teilnehmer hatten zuvor eine Behandlung mit „Hydrogel B“ erhalten. Der chirurgische Eingriff bei einer TKA umfasst die Resektion von erkranktem oder beschädigtem Knochen und Knorpel aus dem Knie, gefolgt vom Einsetzen von Metall- und Polyethylenprothesen.

Nach der Resektion wurden Weichgewebe, Knorpel und entkalkter Knochen in kleinere Schnitte geschnitten und für die histologische Untersuchung aufbereitet. Mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnitte wurden untersucht.

Der Augmentationseffekt von „Hydrogel B“ wurde geschätzt als Kombination aus der Zunahme der durchschnittlichen Dicke der Synovialmembran und dem Ausmaß der integrierten „Hydrogel B“-Herde. Er wurde auf einer Skala mit Score-Werten von 1 bis 3 bewertet.

Der Integrationsgrad wurde als eine Kombination aus der Größe der Gewebenetzwerkmatrix und der Anzahl der Zellen innerhalb dieses Netzwerks beurteilt und auf einer Skala mit Score-Werten von 1 bis 3 bewertet.

5.2.3.2 Ergebnisse

Insgesamt wurden sieben Teilnehmer in die Studie aufgenommen (Tabelle 8). Das Alter der Teilnehmer lag zwischen 35 und 84 Jahren, und bis auf eine Ausnahme waren alle Teilnehmer weiblich. In dieser Studie werden die Stadien der OA als OA-Grad¹ (vom Chirurgen bestimmt) und/oder KL-Score angegeben. Beide werden auf einer Skala von 0 bis 4 eingestuft, wobei Grad 0 für kein Vorhandensein von OA und Grad 4 für schwere OA steht. Bei sechs Teilnehmern war OA die Indikation für die Injektion von „Hydrogel B“ und die spätere Knie-Totalendoprothese. Der siebte Teilnehmer hatte im Alter von 13 Jahren eine Knieverletzung erlitten. Bei der Mehrheit der Teilnehmer war „Hydrogel B“ über einen mittleren Zeitraum von 16 Monaten (Spanne 5–33) vor der Kniearthroplastik zweimal injiziert worden. Der Grund für die Arthroplastik war in den meisten Fällen ein Wiederauftreten der Symptome.

Die histologischen Befunde sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Der Augmentationseffekt von „Hydrogel B“ wurde geschätzt als Kombination aus der Zunahme der durchschnittlichen Dicke der Synovialmembran und dem Ausmaß der integrierten „Hydrogel B“-Herde und auf einer Skala von 1 bis 3 bewertet, wobei 3 den höchsten Augmentationseffekt darstellt. Der Integrationsgrad wurde beurteilt als eine Kombination aus der Größe der Gewebenetzwerkmatrix und der Anzahl der Zellen innerhalb dieses Netzwerks. Er wurde auf einer Skala von 1 bis 3 bewertet, wobei 3 der höchste Integrationsgrad war.

Tabelle 8. Patientenmerkmale.

Patient	Alter / Geschlecht	Krankheit	Grad der OA	KL-Score *	Vorherige Behandlung	„Hydrogel B“-Volumen	Zeit seit der „Hydrogel B“-Injektion (Monate)
Fall 1	35 Jahre – Weiblich	Verletzung	1	–	Chirurgischer Eingriff	5 + 3 ml	18
Fall 2	84 Jahre – Weiblich	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	5
Fall 3	77 Jahre – Weiblich	OA	2	–	Keine	5 + 5 ml	29
Fall 4	69 Jahre – Weiblich	OA	2	2	Keine	3 ml	33
Fall 5	67 Jahre – Weiblich	OA	3	3	Keine	3 + 3 ml	7
Fall 6	74 Jahre – Weiblich	OA	3	2	Keine	3 + 3 ml	5
Fall 7	82 Jahre – Männlich	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	16

*Der KL-Score war in Fall 1 und Fall 3 nicht verfügbar.

Tabelle 9. Zusammenfassung der histologischen Befunde.

Teilnehmer	Biopsien mit Gel	Augmentationseffekt des Gels (1–3)	Integrationsgrad (1–3)	Zusammenfassung der histologischen Befunde
Fall 1	3/16	1	2	Verstreute kleinere Gelablagerungen direkt unter der Gelenkinnenhaut. Anzeichen von OA mit Knorpelfragmenten, Synovialhyperplasie und diffuser Zunahme von inflammatorischen Zellen der Synovialmembran.

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

Teilnehmer	Biopsien mit Gel	Augmentationseffekt des Gels (1–3)	Integrationsgrad (1–3)	Zusammenfassung der histologischen Befunde
Fall 2	6/25	1–2	1	Einige Gelablagerungen direkt unter der Gelenkinnenhaut. Einige Stellen mit hyalinisiertem Bindegewebe (Hyalinisierung), einige Stellen mit inflammatorischen Zellen in der Synovialmembran. Keine Bereiche mit sklerosierender/narbenbildender Fibrose oder Nekrose.
Fall 3	38/48	3	3	Große Mengen von vollständig integriertem Gel innerhalb der Synovialmembran, im Bindegewebe und unter der Synovialmembran. Herde von inflammatorischen Zellen und Streifen von Bindegewebsfasern.
Fall 4	12/26	3	3	Vollständig integriertes Gel mit verstreuten inflammatorischen Zellen und Fibroblasten.
Fall 5	3/15	1–2	3	Unregelmäßig gefaltetes Kapselgewebe in Bereichen mit großen papillären Falten. Integriertes Gel war subsynovial sichtbar.
Fall 6	10/11	1	2	Gut integriertes Gel innerhalb der Synovialmembran und unter der Synovialschicht. Diffuse Infiltration von inflammatorischen Zellen im Bindegewebe.
Fall 7	11/18	2	2	Große Verdichtungen von inflammatorischen Zellen im Umkreis der Gelablagerungen. Kleine Herde mit Blutungen und Nekrosen.

Im Wesentlichen zeigte sich in allen sieben Fällen ein ähnliches histologisches Muster. Wie sich zeigte, war „Hydrogel B“ in die Synovialmembran integriert worden, und äußere Synovialzellschichten waren in das Gel eingedrungen und hatten eine neue („de novo“) Auskleidungsschicht gebildet. Das integrierte Gel scheint einen erheblichen Augmentationseffekt auf die der Gelenkhöhle zugewandte Kapselinnenseite zu haben. So wurde in allen Fällen außer einem (Fall 1) eine ausgeprägte papilläre Faltung der Synovialmembran festgestellt. In einem Knie (Fall 1) befand sich das Gel in unmittelbarer Nähe sowohl der vitalen als auch der nekrotischen Knochentrabekel, wo es als zusätzliche Polsterung dienen könnte.

In keinem der sieben Fälle gab es Hinweise auf eine feste Fibrosierung oder Narbenbildung. Die Integration des Gels führte zu einem Netzwerk aus sehr feinen Gewebenetzwerkfasern, aber keine der vielen Biopsien zeigte Anzeichen einer Schrumpfung oder Kontraktion innerhalb oder in der Umgebung der Gelablagerungen, die auf eine Fibrose oder Narbenbildung hindeuten könnten, was bekannte Parameter bei OA sind.

Beispiele für die histologischen Befunde sind in [Abbildung 1](#) und [Abbildung 2](#) dargestellt.

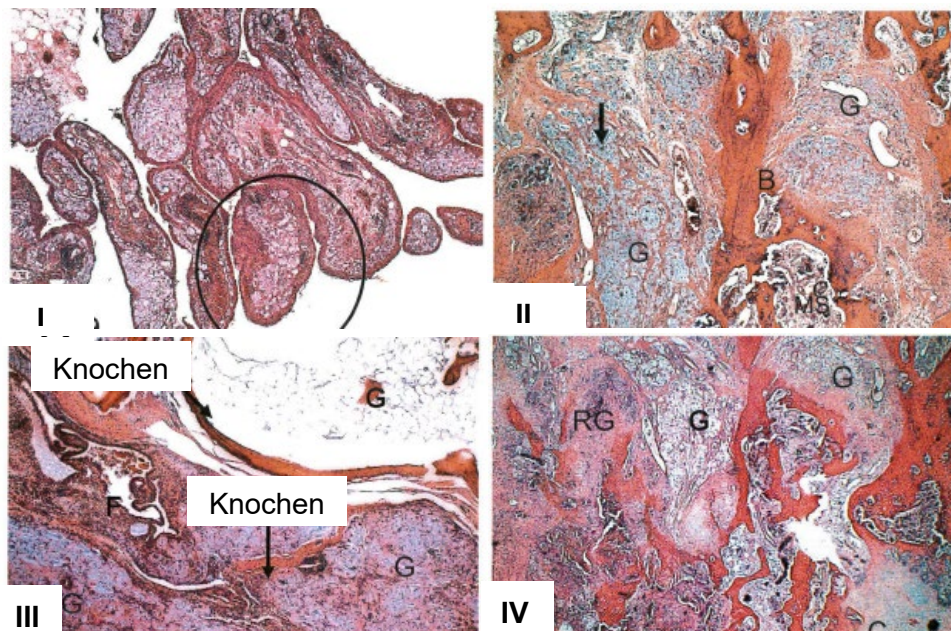


Abbildung 1. Fall 3. Darstellung eines Teils der Synovialmembran mit papillären Proliferationen, die mit „Hydrogel B“ augmentiert wurden (I). Die hyperplastische Synovialschleimhaut (eingekreist) ist zu beachten. Schlanke Knochen trabekel (B/Knochen) und dazwischen liegende Knochenmarksräume, die mit integriertem Gel (G) augmentiert wurden (II und III). Nekrotischer und regenerierender Knorpel (RG) oder Knorpel/Knochen (C) mit integriertem Gel (G) in den angrenzenden Knochenmarksräumen (IV).

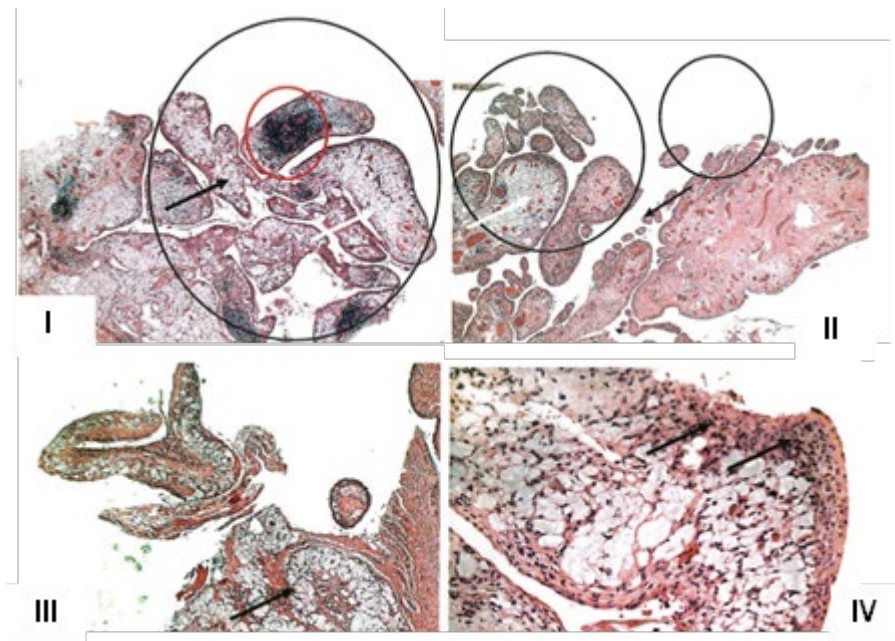


Abbildung 2. Fall 7. Synoviale papilläre Ausstülpungen mit integriertem Gel verschiedener Volumina befinden sich mit unterschiedlicher Häufigkeit innerhalb der Synovialmembran (Pfeile) (I und II). Die drei schwarzen Kreise veranschaulichen den unterschiedlichen Gehalt an Gel in den verschiedenen synovialen Ausstülpungen. Der kleinste Kreis zeigt kein Gel, der mittelgroße enthält etwas Gel, und der große Kreis enthält Gel in allen Gewebeausstülpungen (I und II). Innerhalb des roten Kreises (I) sind Verdichtungen von chronischen inflammatorischen Zellen zu sehen. Ein gefalteter Rand aus integriertem Gel wird in (III) gezeigt, und eine Nahaufnahme eines Bereichs mit integriertem Gel und chronischen inflammatorischen Zellen im umgebenden Bindegewebe ist in (IV) zu sehen.

5.2.3.3 Schlussfolgerung

Diese pathohistologische Studie umfasste Kniebiopsien von sieben Teilnehmern, die zuvor mit „Hydrogel B“ behandelt worden waren. Diese Biopsien wurden im Zusammenhang mit einer Knie-Totalendoprothese gewonnen. Das Gesamtergebnis der Studie ist, dass „Hydrogel B“ in die Synovialmembran integriert und von synovialen Oberflächenzellen bedeckt wurde. Dies war unabhängig vom Zeitpunkt nach der „Hydrogel B“-Injektion (5–33 Monate, Mittelwert): 16 Monate). Darüber hinaus wurde eine ausgeprägte papilläre Faltung der Synovialmembran beobachtet. Es wurden keine Anzeichen einer festen Fibrose oder Narbenbildung festgestellt.

5.2.4 „Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA“ (Prospektive, offene klinische Studie zur intraartikulären Polyacrylamid-Hydrogel-Injektion bei Patienten mit Kniearthrose) („IDA“) (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura ist Sponsor einer multizentrischen, prospektiven, offenen klinischen Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Arthrosamid® bei Patienten mit Knie-OA. Die Studie besteht aus einer Hauptstudie, gefolgt von einer Verlängerungsstudie. 49 Teilnehmer wurden über einen Zeitraum von einem Monat (August bis September 2019) rekrutiert. Die Studie wurde gemäß ISO 14155 und allen anwendbaren regulatorischen Anforderungen an drei klinischen Einrichtungen in Dänemark durchgeführt. Vor Beginn der Untersuchung wurden Genehmigungen von der dänischen Arzneimittelbehörde und die zustimmende Bewertung der unabhängigen Ethikkommission eingeholt.

Die Teilnehmer werden seit 4 Jahren nachbeobachtet. Die zum 6- und 12-Monats-Zeitpunkt ausgewerteten Daten wurden im Jahr 2021 veröffentlicht [4,5], die Daten für Jahr 2 wurden im Jahr 2022 veröffentlicht [6] und die Daten für Jahr 3 wurden im Jahr 2023 veröffentlicht [7,8].

5.2.4.1 Design der klinischen Prüfung

Ziele und Endpunkte der klinischen Prüfung

Das primäre Ziel der Hauptstudie bestand darin, die Wirksamkeit einer Injektion von 6 ml (6 x 1 ml) Arthrosamid® über einen Zeitraum von 3 Monaten (13 Wochen) auf die Schmerzen bei Teilnehmern mit leichter bis schwerer Knie-OA (KL-Grad 2–4) zu untersuchen.

Der primäre Endpunkt für die Hauptstudie war:

- Veränderung der 0–100 Punkte normalisierten WOMAC-Schmerz-Subskala vom Ausgangswert bis Woche 13.

Die sekundären Ziele waren die Bewertung der Wirksamkeit von 6 ml Arthrosamid® auf die von den Teilnehmern berichteten Knie-OA-bedingten Symptome, auf die Funktion bei den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie auf die globale Bewertung der Auswirkungen der OA durch die Patienten (PGA) über einen (1) Monat (4 Wochen) und drei (3) Monate (13 Wochen).

Die sekundären Endpunkte für die Hauptstudie waren:

Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert nach 1 Monat (4 Wochen) und 3 Monaten (13 Wochen) bei:

- WOMAC-Subskalen zur Steifigkeit und zur Funktion.
- PGA der Auswirkungen der OA.
- Ansprechen gemäß Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI).
- WOMAC-Schmerz-Subskala (1 Monat).

Die Verlängerungsstudie umfasst nur sekundäre Endpunkte. Dabei handelt es sich um Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bis zu den Wochen 26 und 52 und den Jahren 2, 3, 4 und 5 bei:

- WOMAC-Subskalen für Schmerzen, Steifigkeit und Funktion.
- PGA der Auswirkungen der OA.
- Ansprechen gemäß OMERACT-OARSI (nur Wochen 26 und 52).

Die Sicherheitsziele (Haupt- und Verlängerungsstudie) bestanden darin, die Sicherheit von Arthrosamid® bei Teilnehmern mit Knie-OA zu bewerten.

Sicherheitsendpunkte (sowohl für die Haupt- als auch für die Verlängerungsstudie) waren:

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE).
- Inzidenz von unerwünschten Medizinproduktwirkungen (UMPW).

Studienbehandlung

48 der 49 Teilnehmer erhielten die geplante Injektion von 6 ml des Produkts. Aufgrund eines Defekts am Produkt erhielt ein Teilnehmer nur etwa 5 ml des Medizinprodukts. Dieser Teilnehmer schloss Jahr 4 der Verlängerungsstudie ab.

Alle Teilnehmer erhielten vor der Injektion eine Lokalanästhesie und wurden prophylaktisch mit Azithromycin und Moxifloxacin behandelt.

Patientenpopulation

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren:

- Unterzeichnete Einwilligungserklärung.
- > 18 Jahre alt.
- Klinische Diagnose „Knie-OA“ gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology und ein KL-Score von 2, 3 oder 4.

Die wichtigsten Ausschlusskriterien entsprachen den Kontraindikationen für Arthrosamid®:

- Vorliegen einer aktiven Hautkrankheit oder Hautinfektion an oder in der Nähe der Injektionsstelle.
- Infiziertes oder stark entzündetes Gelenk.
- Verwendung eines abbaubaren intraartikulären Injektionsmittels wie Hyaluronsäure innerhalb der vorangegangenen 6 Monate.
- Behandlung des Patienten mit einem anderen nicht-resorbierbaren injizierbaren Präparat/Implantat.
- Erhalt einer Kniealloplastik/Knieendoprothetik.
- Patienten mit Hämophilie.

Um die Reaktion auf Arthrosamid® adäquat von jeglichem „Hintergrundrauschen“ zu unterscheiden und alle Störfaktoren herauszufiltern, wurden zusätzliche Ausschlusskriterien (außer denen, die bereits bei den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigt werden) eingeführt:

- Frühere intraartikuläre Injektion von Polyacrylamid-Gel in das Zielknie.
- Signifikante Valgus-/Varus-Deformität des Knies, ligamentäre Laxität oder meniskale Instabilität.
- Andere Erkrankungen im Zielknie als OA.
- Intraartikuläre Injektion einer anderen Substanz als Hyaluronsäure (z. B. Kortikosteroide) in das Zielknie innerhalb der vorangegangenen 3 Monate.
- Chirurgischer Eingriff am Zielknie innerhalb der vorangegangenen 6 Monate.
- Symptomatische OA an Hüfte, Wirbelsäule oder Knöchel, die die Beurteilung des Zielknie beeinträchtigt.
- Geplante Operation an einer der unteren Extremitäten.
- Klinisch bedeutsame venöse oder lymphatische Stauung in den Beinen.
- Jede instabile oder schwere kardiovaskuläre Erkrankung.
- Jede andere Kontraindikation für eine intraartikuläre Injektion.
- Jeder signifikante medizinische Zustand (z. B. signifikante psychiatrische oder neurologische Störungen oder aktiver Alkohol-/Drogenmissbrauch), der instabil/schlecht kontrolliert ist oder andere Faktoren, die sich störend auf die Teilnahme an der Studie auswirken könnten.
- Behandlung mit systemischen Steroiden mit Tagesdosen von > 7,5 mg Prednisolon.
- Signifikante OA-bezogene Veränderungen in den unteren Extremitäten während der Physiotherapie innerhalb des vorangegangenen Monats.
- Fibromyalgie.
- Entzündliche oder andere Erkrankungen/Zustände, die das Kniegelenk beeinträchtigen können (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew [auch: Spondylitis ankylosans]).
- Jedes andere Krankheitsbild, das nach Urteil des Prüfarztes eine Gefährdung des potentiellen Teilnehmers oder eine Gegenindikation für eine Teilnahme an der Studie darstellt.
- Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfmedizinprodukt innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie oder Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb eines (1) Monats vor Aufnahme in die Studie.

5.2.4.2 Ergebnisse

Einteilung der Studienkandidaten

50 Teilnehmer wurden untersucht, und 49 Teilnehmer wurden in die Studie aufgenommen („Intention-to-Treat-[ITT]-Analysis-Set“). Alle Teilnehmer schlossen die Hauptstudie ab und nahmen an der 1-jährigen Verlängerungsphase teil. 46 Teilnehmer schlossen die 1-jährige Verlängerungsphase ab.

Insgesamt 35 Teilnehmer nahmen an Jahr 2 der Verlängerungsstudie teil, und 32 Teilnehmer schlossen die 2-jährige Verlängerung ab. Ein Teilnehmer zog während Jahr 2 seine Einwilligung zurück („Widerruf durch den Teilnehmer“) und 2 Teilnehmer wurden aus der Studie ausgeschlossen, wobei der Grund für den Ausschluss als „Sonstiges“ angegeben wurde. Von den 3 Teilnehmern, die

im Jahr 2 der Verlängerung aus der Studie ausschieden, hatten 2 zum Zeitpunkt des Ausscheidens bereits einen Kniegelenkersatz. Für den verbleibenden Teilnehmer liegen keine weiteren Informationen über den Grund des Ausscheidens vor.

Insgesamt 29 Teilnehmer beendeten die 3-jährige Verlängerung (Besuch 8). Ein Teilnehmer zog während Jahr 3 seine Einwilligung zurück („Widerruf durch den Teilnehmer“) und 2 Teilnehmer wurden aufgrund einer Kniegelenkersatzoperation aus der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt 27 Teilnehmer beendeten die 4-jährige Verlängerung (Besuch 9). Zwei Teilnehmer zogen ihre Einwilligung in Jahr 4 zurück („Widerruf durch den Teilnehmer“).

Wirksamkeitsendpunkte

WOMAC-Schmerz-Subskala

Die Werte (Scores) für die transformierte WOMAC-Schmerz-Subskala zu Studienbeginn, in Woche 13, Woche 26 und Woche 52 sowie in Jahr 2, Jahr 3 und Jahr 4 sind für das „ITT-Analysis-Set“ zusammen mit den jeweiligen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in [Tabelle 10](#) zusammengefasst. Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind in [Abbildung 3](#) für das „ITT-Analysis-Set“ grafisch dargestellt, und zwar sowohl wie beobachtet als auch unter Verwendung des „Baseline Observation Carried Forward“-Ansatzes (BOCF), bei dem alle fehlenden Werte nach 2 Jahren durch die Ausgangswerte der Teilnehmer ersetzt wurden. Gleiches gilt für das Jahr-2-Verlängerung-Subset.

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100) zeigte eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) von 22,0 Punkten vom Ausgangswert bis Jahr 4 für das vollständige „ITT-Analysis-Set“ und von 21,8 Punkten für das „Subset“ der Jahr-2-Verlängerung, was auf eine Verringerung der Schmerzen im behandelten Knie hinweist. Der konservativste Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von 13,0 Punkten ab Ausgangswert bis Jahr 4.

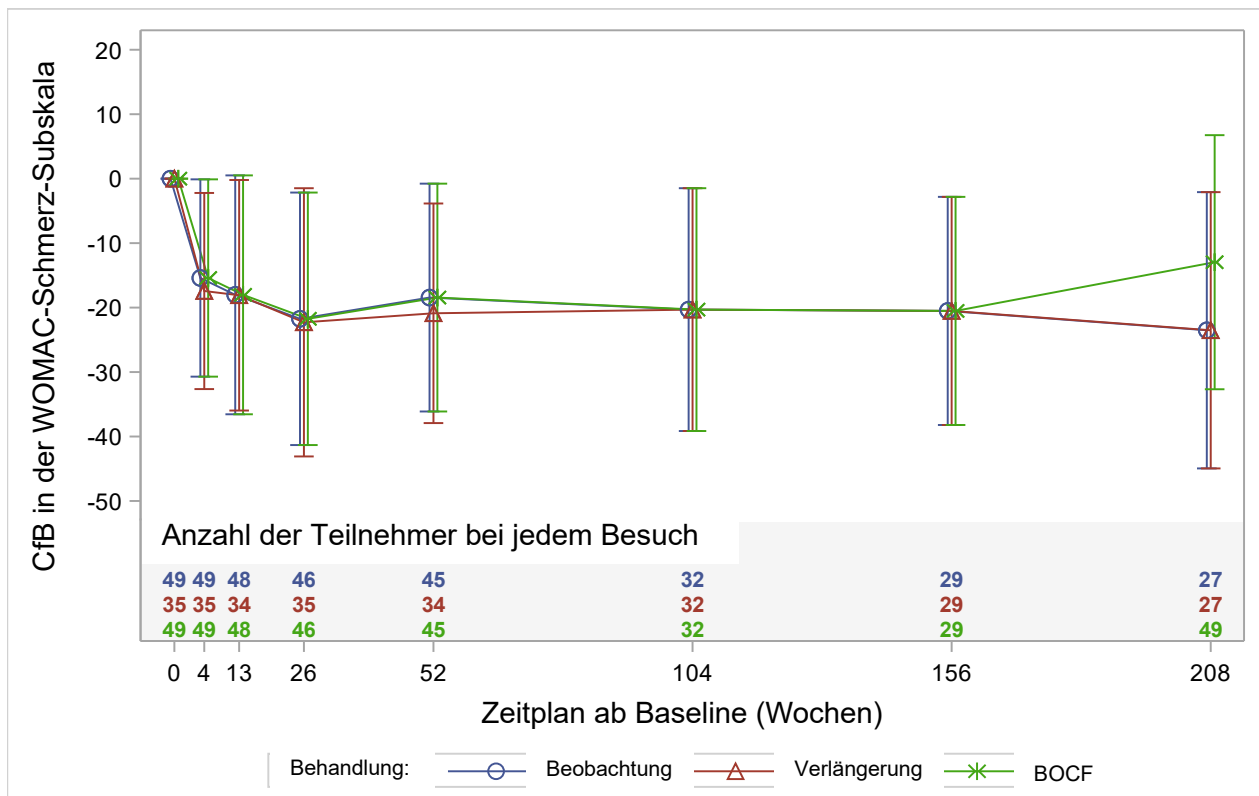


Abbildung 3. Mittelwertdiagramm der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (CfB) in der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100). Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

Tabelle 10. Zusammenfassung der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100).

	Aktuelle Werte	Veränderung ggü. Baseline
„ITT-Analysis-Set“ (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Mittelwert (SD)	50,3 (11,8)	
Median	50,0	
Min. – Max.	20–75	
Woche 13		
N	48	48
Mittelwert (SD)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Median	35,0	-20,0
Min. – Max.	0–75	-55–35
Woche 26		
N	46	46
Mittelwert (SD)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Median	30,0	-22,5
Min. – Max.	0–70	-60–25
Woche 52		
N	45	45
Mittelwert (SD)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Median	30,0	-20,0
Min. – Max.	0–70	-60–20
Jahr 2		
N	32	32
Mittelwert (SD)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Median	25,0	-22,5
Min. – Max.	0–70	-50–15
Jahr 3		
N	29	29
Mittelwert (SD)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Median	30,0	-15,0
Min. – Max.	0–70	-60–5
Jahr 4		
N	27	27
Mittelwert (SD)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Median	25,0	-25,0
Min. – Max.	0–55	-65–20

N: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung.

WOMAC-Steifigkeit-Subskala

Die Werte (Scores) für die transformierte WOMAC-Steifigkeit-Subskala bei Studienbeginn, in Woche 13, Woche 26 und Woche 52 sowie in Jahr 2, Jahr 3 und Jahr 4 sind für das „ITT-Analysis-Set“ zusammen mit den jeweiligen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in [Tabelle 11](#)

zusammengefasst. Die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind in [Abbildung 4](#) für das „ITT-Analysen-Set“ grafisch dargestellt, und zwar sowohl für die Beobachtung als auch für den BOCF-Ansatz. Gleiches gilt für das Jahr-2-Verlängerung-Subset.

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Steifigkeit-Subskala (0–100) zeigte eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) um 23,5 Punkte vom Ausgangswert bis Jahr 4 für das vollständige „ITT-Analysen-Set“ und um 22,5 Punkte für das Jahr-2-Verlängerung-Subset, was auf eine verringerte Steifigkeit im behandelten Knie hinweist. Der konservative Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von 13,5 Punkten von Baseline bis Jahr 4.

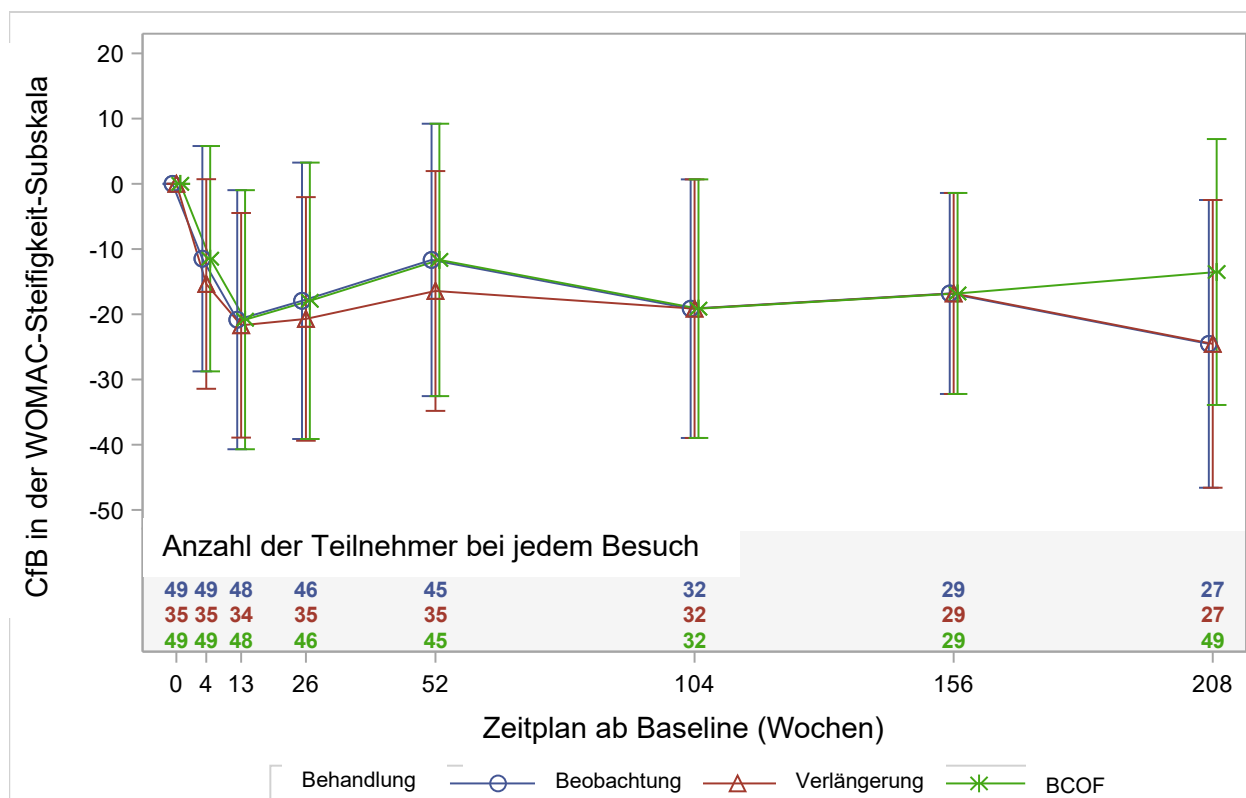


Abbildung 4. Mittelwertdiagramm der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (CfB) in der transformierten WOMAC-Steifigkeit-Subskala (0–100). Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

Tabelle 11. Zusammenfassung der transformierten WOMAC-Steifigkeit-Subskala (0–100).

	Aktuelle Werte	Veränderung ggü. Baseline
„ITT-Analysis-Set“ (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Mittelwert (SD)	55,6 (17,5)	
Median	62,5	
Min. – Max.	0–88	
Woche 13		
N	48	48
Mittelwert (SD)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Median	25,0	-25,0
Min. – Max.	0–75	-63–38
Woche 26		
N	46	46
Mittelwert (SD)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Median	31,3	-18,8
Min. – Max.	0–75	-50–50
Woche 52		
N	45	45
Mittelwert (SD)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Median	50,0	-12,5
Min. – Max.	0–88	-50–50
Jahr 2		
N	32	32
Mittelwert (SD)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Median	37,5	-12,5
Min. – Max.	0–75	-75–13
Jahr 3		
N	29	29
Mittelwert (SD)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Median	37,5	-12,5
Min. – Max.	0–75	-50–13
Jahr 4		
N	27	27
Mittelwert (SD)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Median	25,0	-25,0
Min. – Max.	0–75	-63–25

N: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung.

WOMAC-Funktion-Subskala

Die Werte (Scores) für die transformierte WOMAC-Funktion-Subskala bei Studienbeginn, in Woche 13, Woche 26 und Woche 52 sowie in Jahr 2, Jahr 3 und Jahr 4 sind für das „ITT-Analysis-Set“ zusammen mit den jeweiligen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in [Tabelle 12](#)

zusammengefasst. Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind in [Abbildung 5](#) für das „ITT-Analysis-Set“ grafisch dargestellt, und zwar sowohl für die Beobachtung als auch für den BOCF-Ansatz. Gleiches gilt für das Jahr-2-Verlängerung-Subset.

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Funktion-Subskala (0–100) zeigte eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) von 17,5 Punkten vom Ausgangswert bis Jahr 4 für das vollständige „ITT-Analysis-Set“ und von 17,2 Punkten für das Jahr-2-Verlängerung-Subset, was auf eine verbesserte Funktion im behandelten Knie hinweist. Der konservativste Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von 9,7 Punkten ab Baseline bis Jahr 4.

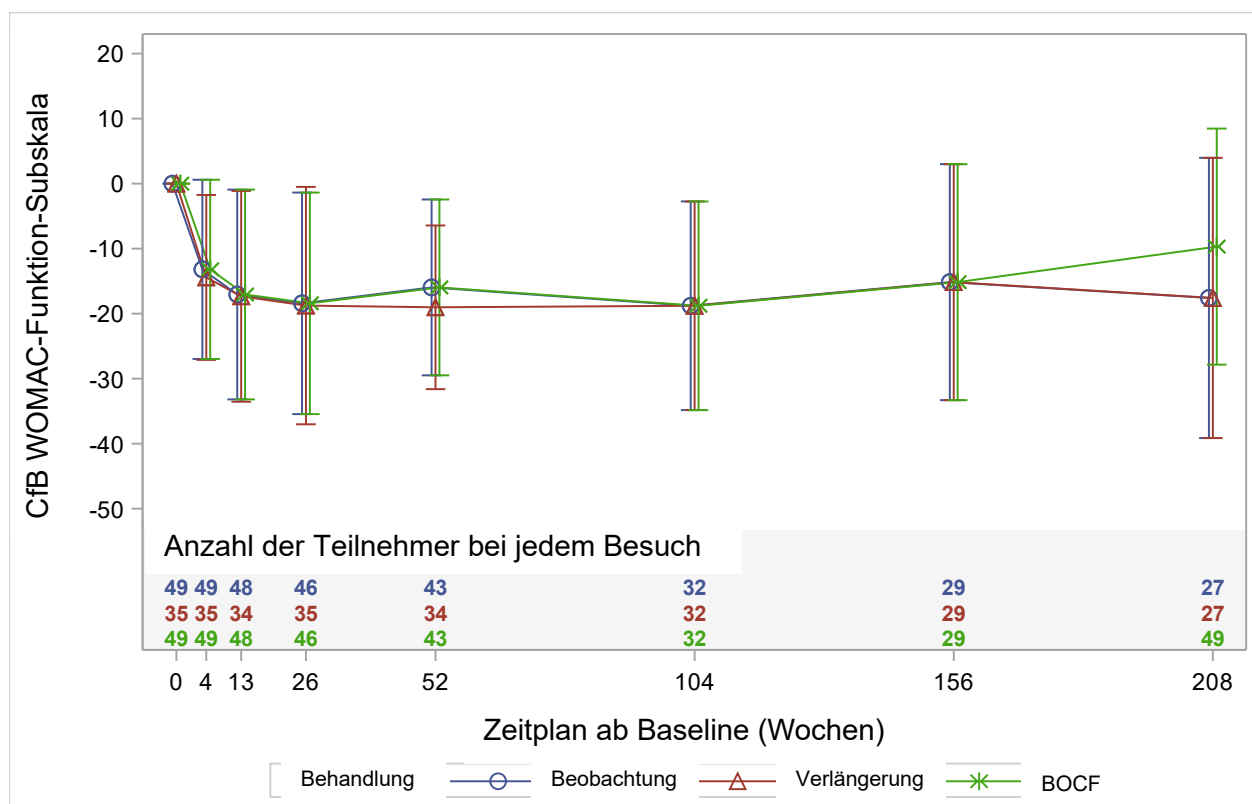


Abbildung 5. Mittelwertdiagramm der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (CfB) in der transformierten WOMAC-Funktion-Subskala (0–100). Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

Tabelle 12. Zusammenfassung der transformierten WOMAC-Funktion-Subskala (0–100).

	Aktuelle Werte	Veränderung ggü. Baseline
„ITT-Analysis-Set“ (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Mittelwert (SD)	46,6 (16,1)	
Median	45,6	
Min. – Max.	9–87	
Woche 13		
N	48	48
Mittelwert (SD)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Median	28,7	-19,8
Min. – Max.	0–60	-44–25
Woche 26		
N	46	46
Mittelwert (SD)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Median	28,7	-20,2
Min. – Max.	0–62	-47–21
Woche 52		
N	43	43
Mittelwert (SD)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Median	26,5	-16,2
Min. – Max.	0–69	-40–16
Jahr 2		
N	32	32
Mittelwert (SD)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Median	22,1	-17,6
Min. – Max.	0–62	-50–13
Jahr 3		
N	29	29
Mittelwert (SD)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Median	25,0	-11,8
Min. – Max.	0–62	-54–13
Jahr 4		
N	27	27
Mittelwert (SD)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Median	19,1	-17,6
Min. – Max.	0–62	-69–26

N: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung.

Patient Global Assessment

Die PGA war eine Antwort auf die Frage „Wie sehr beeinträchtigt die Kniegelenkarthrose (Zielknie) Ihr derzeitiges Leben insgesamt?“. Die Antwort wurde auf einer visuellen 100-mm-Analogskala, die von „Überhaupt nicht“ (0) bis „Schlimmstmöglich“ (100) reichte, angegeben. Die Werte (Scores) für den

PGA bei Studienbeginn, in Woche 13, Woche 26 und Woche 52 sowie in Jahr 2, Jahr 3 und Jahr 4 sind für das „ITT-Analisis-Set“ zusammen mit den jeweiligen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in [Tabelle 13](#) zusammengefasst. Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert sind in [Abbildung 6](#) für das „ITT-Analisis-Set“ grafisch dargestellt, und zwar sowohl für die Beobachtung als auch für den BOCF-Ansatz. Gleiches gilt für das Jahr-2-Verlängerung-Subset.

Die Analyse der Veränderung des PGA gegenüber dem Ausgangswert zeigte eine signifikante Verringerung um 21,2 Punkte ($p < 0,0001$) vom Ausgangswert bis Jahr 4 für das vollständige „ITT-Analisis-Set“ und um 19,1 Punkte ($p = 0,0001$) für das Jahr-2-Verlängerung-Subset, was auf eine Verringerung der mittleren Auswirkungen der Knie-OA auf das Leben der Teilnehmer hinweist. Der konservative Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von 11,9 Punkten ab Baseline bis Jahr 4.



Abbildung 6. Mittlere Gesamtbewertung durch den Patienten. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

Tabelle 13. Zusammenfassung der Gesamtbewertung durch den Patienten.

	Aktuelle Werte	Veränderung ggü. Baseline
„ITT-Analysis-Set“ (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Mittelwert (SD)	61,1 (18,3)	
Median	65,0	
Min. – Max.	22–100	
Woche 13		
N	48	48
Mittelwert (SD)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Median	40,0	-19,5
Min. – Max.	2–95	-67–53
Woche 26		
N	44	44
Mittelwert (SD)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Median	41,0	-16,0
Min. – Max.	0–97	-89–46
Woche 52		
N	45	45
Mittelwert (SD)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Median	36,0	-15,0
Min. – Max.	1–95	-67–24
Jahr 2		
N	32	32
Mittelwert (SD)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Median	32,5	-20,5
Min. – Max.	0–84	-78–31
Jahr 3		
N	29	29
Mittelwert (SD)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Median	27,0	-18,0
Min. – Max.	0–89	-88–38
Jahr 4		
N	27	27
Mittelwert (SD)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Median	28,0	-20,0
Min. – Max.	7–68	-66–27

N: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung.

OMERACT-OARSI-Kriterien für das Ansprechen

Die OMERACT-OARSI-Kriterien sind eine Reihe von Responder-Kriterien, die die Ergebnisse der Veränderungen nach der OA-Behandlung in drei symptomatischen Bereichen (Schmerz, Funktion und PGA) als eine einzige Variable darstellen. Die Veränderung gemäß OMERACT-OARSI-Kriterien

für das Ansprechen wurden bewertet. Mehr als die Hälfte der Teilnehmer reagierte mit einer Verbesserung gemäß den OMERACT-OARSI-Kriterien in Woche 4 (53,1 %), Woche 13 (64,6 %), Woche 26 (67,4 %) und Woche 52 (62,2 %). Das Ansprechen gemäß OMERACT-OARSI wurde nur bis Woche 52 ausgewertet.

Sicherheitsendpunkte

Unerwünschte Ereignisse

Sechsenddreißig Teilnehmer berichteten bis einschließlich des Termins für Jahr 4 der Verlängerungsstudie insgesamt 80 unerwünschte Ereignisse. Neun der Ereignisse wurden als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) gemeldet. Es wurden keine Todesfälle gemeldet, und eines der UE (Arthralgie, Zusammenhang unwahrscheinlich) führte zum Abbruch der Studie.

Die am häufigsten gemeldeten UE waren Arthralgie (18 Ereignisse bei 15 Teilnehmern), Coronavirus-Infektion (7 Ereignisse bei 7 Teilnehmern), Gelenkschwellung (6 Ereignisse bei 6 Teilnehmern), Rückenschmerzen (4 Ereignisse bei 4 Teilnehmern) und Synovialzyste (4 Ereignisse bei 4 Teilnehmern). Fast alle UE waren von leichter (47 Ereignisse bei 30 Teilnehmern) oder mittelschwerer (25 Ereignisse bei 18 Teilnehmern) Intensität. Acht schwerwiegende Ereignisse wurden bei 7 Teilnehmern gemeldet: Arthralgie, Schlaganfall, Coronavirus-Infektion, Lendenwirbelkanalstenose, Präsynkope, Prostatakarzinom, Gebärmuttervorfall (Uterusprolaps) und komplizierte Appendizitis.

Unerwünschte Medizinproduktwirkung

Eine unerwünschte Medizinproduktwirkung (UMPW) ist definiert als ein UE im Zusammenhang mit der Prüfung eines Medizinprodukts.

Von den 80 UE traten 14 UMPW bei 12 Teilnehmern auf. Es traten keine schwerwiegenden MPW und keine unerwarteten schwerwiegenden UMPW auf. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Medizinproduktwirkungen (UMPW) waren Arthralgie (6 Ereignisse bei 6 Patienten), Gelenkschwellung (4 Ereignisse bei 4 Patienten) und Synovialzyste (3 Ereignisse bei 3 Patienten). Kein anderes Ereignis wurde bei mehr als einem (1) Teilnehmer gemeldet. Zwei Arthralgie-Ereignisse bei 2 Teilnehmern waren von mittlerer Intensität, während alle anderen UMPW von leichter Natur waren.

5.2.4.3 Schlussfolgerung

Die Prüfung liefert valide wissenschaftliche Daten dafür, dass Arthrosamid® auch 4 Jahre nach der Injektion für den vorgesehenen Verwendungszweck sicher und wirksam bleibt.

5.2.5 A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie zur intraartikulären Injektion von Polyacrylamid-Hydrogel bei Patienten mit Kniearthrose) („ROSA“) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura hat außerdem eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde klinische Studie gesponsert. In dieser wurden die Wirksamkeit von intraartikulärem Polyacrylamid-Hydrogel (Arthrosamid®) und von einer Hyaluronsäure (HA), Synvisc-One® im Hinblick auf einen sicheren symptomatischen Nutzen bei Teilnehmern mit Knie-OA miteinander verglichen.

Insgesamt wurden 239 Teilnehmer in diese Studie randomisiert, die in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und ISO-Norm 14155 an drei (3) Prüfzentren in Dänemark durchgeführt wurde.

Die Studie sollte ursprünglich nach einem (1) Jahr abgeschlossen werden, wurde jedoch verlängert, um die Teilnehmer des Arthrosamid®-Studienarms für maximal fünf Jahre im Rahmen jährlicher, unverblindeter FU-Termine nachzubeobachten.

Aus dieser Studie liegen Dreijahresdaten vor. Einjahresdaten wurden in den Jahren 2022 und 2023 veröffentlicht [9-11].

5.2.5.1 Design der klinischen Prüfung

Ziele und Endpunkte der klinischen Prüfung

Das primäre Ziel der Hauptstudie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Injektion von 6 ml intraartikulärem Arthrosamid® mit einer Injektion von 6 ml Synvisc-One® über 6 Monate bei Patienten mit leichter bis schwerer Knie-OA.

Der primäre Endpunkt der Hauptstudie war:

- Veränderung der WOMAC-Schmerz-Subskala vom Ausgangswert bis Woche 26

Die sekundären Ziele waren der Vergleich der Wirksamkeit von 6 ml Arthrosamid® mit der von 6 ml Synvisc-One® auf die von den Teilnehmern angegebenen Symptome der Knie-OA, die Funktion während Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die Lebensqualität (QoL) über 1, 3, 6 und 12 Monate.

Die sekundären Endpunkte der Hauptstudie waren die Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 4, 12, 26 und 52 in Bezug auf:

- WOMAC-Subskalen für Schmerzen, Steifigkeit und Funktion
- PGA
- OMERACT-OARSI-Kriterien für das Ansprechen
- EuroQoL-5D-5L

Die Ziele der Verlängerungsstudie sind die Bewertung der langfristigen Alltagswirksamkeit (Effektivität) von 6 ml Arthrosamid® bei Knie-OA und die Bewertung der Zeit bis zum Beginn anderer Behandlungen gegen Kniegelenkarthrose.

Die Endpunkte der Verlängerungsstudie sind:

- Veränderung gegenüber Baseline beim WOMAC (Schmerzen, Steifigkeit und Funktion)
- Veränderung gegenüber Baseline bei der Global assessment of impact of osteoarthritis (PGA-Bewertung durch den Patienten)
- Zeit von der Behandlung bis zum Kniegelenkersatz im Zielknie
- Zeit von der Behandlung bis zum Beginn einer jeglichen anderen Behandlung für Kniegelenksarthrose

Die Sicherheitsziele (Haupt- und Verlängerungsstudie) bestanden darin, die Sicherheit von Arthrosamid® bei Teilnehmern mit Knie-OA zu bewerten.

Sicherheitsendpunkte (Haupt- und Verlängerungsstudie) waren:

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE)
- Inzidenz von unerwünschten Medizinproduktwirkungen (UMPW)

Definitionen der Analysesets der Studie

Für die Datenauswertung wurden die folgenden Datensätze („Analysis-Sets“) verwendet:

„ITT-Analysis-Set“: Das „ITT-Analysis-Set“ umfasst alle randomisierten Teilnehmer, unabhängig davon, ob der Teilnehmer die Studienintervention tatsächlich erhalten hat und ob das Studienprotokoll eingehalten wurde. Die Teilnehmer wurden gemäß Randomisierung in die Studie eingeschlossen.

„Full-Analysis-Set (FAS)“: Das „FAS“-Kollektiv enthält alle randomisierten Teilnehmer, die eine Studienbehandlung (d. h. Arthrosamid® oder Synvisc-One®) erhalten haben und bei denen die WOMAC-Schmerz-Subskala zu Studienbeginn und mindestens einmal nach Studienbeginn bewertet wurde. Die Teilnehmer wurden gemäß Randomisierung in die Studie eingeschlossen.

„Per-Protocol-Analysis-Set (PP)“: Das „PP-Analysis-Set (PP)“ war definiert als alle Teilnehmer aus dem „FAS“-Kollektiv, die alle Einschlusskriterien erfüllten und bei denen keine Protokollabweichungen von klinischer oder statistischer Bedeutung vorlagen.

„Safety-Analysis-Set“: Das „Safety-Analysis-Set“ ist definiert als alle Teilnehmer, die eine Studienbehandlung erhalten haben. Die Teilnehmer werden gemäß tatsächlich erhaltener Behandlung eingeordnet.

Studienbehandlung

Alle Teilnehmer erhielten vor der Injektion eine Lokalanästhesie und wurden prophylaktisch mit Azithromycin und Moxifloxacin behandelt.

Studienpopulation

Einschlusskriterien:

Ein Patient konnte in die Studie aufgenommen werden, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Unterzeichnete und datierte Einwilligungserklärung.
2. Erklärte Bereitschaft, alle Studienverfahren einzuhalten und für die Dauer der Studie zur Verfügung zu stehen.
3. Männer oder Frauen im Alter von ≥ 18 Jahren.
4. Klinische Diagnose einer Knie-OA gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology.
5. Eindeutige röntgenologische OA im symptomatischeren Knie (Zielknie) im leichten bis schweren Stadium (Kellgren-Lawrence 2–4).
6. Im Fall einer Schmerzmittel-(Analgetika-)Einnahme gegen Knie-OA sollte die Dosis in den vorangegangenen vier Wochen stabil geblieben sein.
7. Numerische Bewertungsskala der Schmerzintensität (NRS; 11 Punkte von 0–10) ≥ 4 im Zielknie, während der vorangegangenen Woche beim Gehen.
8. Body-Mass-Index (BMI) zwischen 20–35 kg/m².
9. Für gebärfähige Frauen: Während der gesamten Studie muss eine angemessene Verhütungsmethode angewendet werden.

Ausschlusskriterien:

Ein Patient kam nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

1. Weibliche Patientinnen, die schwanger sind, stillen oder eine Schwangerschaft während des Verlaufs der klinischen Prüfung planen.
2. In der Vergangenheit erfolgte intraartikuläre Injektion von PAAG in das Zielknie.
3. Innerhalb der vorangegangenen 6 Monate erfolgte intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure oder deren Derivaten in das Zielknie.
4. Signifikante Valgus-/Varus-Deformität des Knies, ligamentäre Laxität oder meniskale Instabilität.
5. Andere Erkrankungen im Zielknie als OA.
6. Intraartikuläre Injektion einer anderen Substanz als Hyaluronsäure (z. B. Kortikosteroide) in das Zielknie innerhalb der vorangegangenen 3 Monate.
7. Akute schwerwiegende Infektion in einer beliebigen Körperregion, die eine Krankenhausversorgung oder eine intravenöse Antibiotikabehandlung innerhalb der vorangegangenen 30 Tage oder eine orale Antibiotikabehandlung innerhalb der vorangegangenen 14 Tage erforderlich machte.
8. Hautkrankheit oder Infektion im Bereich der Injektionsstelle.
9. Infizierte oder stark entzündete Kniegelenke.
10. Vorgeschichte einer Sepsis in einem beliebigen Gelenk oder klinischer Verdacht auf einen infektiösen Prozess im Zielknie.
11. Chirurgischer Eingriff am Zielknie innerhalb der vorangegangenen 6 Monate.
12. Symptomatische OA an Hüfte, Wirbelsäule oder Knöchel, die die Beurteilung des Zielkniees beeinträchtigt.

13. Geplante Operation an einer der unteren Extremitäten.
14. Klinisch bedeutsame venöse oder lymphatische Stauung in den Beinen.
15. Jede instabile oder schwere Herz-Kreislauf-Erkrankung (kardiovaskuläre Erkrankung).
16. Jede andere Kontraindikation für eine intraartikuläre Injektion.
17. Fremdmaterial im Zielgelenk.
18. Jeder signifikante medizinische Zustand (z. B. signifikante psychiatrische oder neurologische Störungen oder aktiver Alkohol-/Drogenmissbrauch), der instabil/schlecht kontrolliert ist oder andere Faktoren, die sich störend auf die Teilnahme an der Studie auswirken könnten.
19. Behandlung mit systemischen Steroiden.
20. Signifikante OA-bezogene Veränderungen in den unteren Extremitäten während der Physiotherapie innerhalb des vorangegangenen Monats.
21. Fibromyalgie.
22. Entzündliche oder andere Erkrankungen/Zustände, die das Kniegelenk beeinträchtigen können (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew [auch: Spondylitis ankylosans]).
23. Hämophilie.
24. Jedes andere Krankheitsbild, das nach Urteil des Prüfarztes eine Gefährdung des potentiellen Teilnehmers oder eine Gegenindikation für eine Teilnahme an der Studie darstellt.
25. Bekannte allergische Reaktionen auf Bestandteile von Synvisc-One (aviäres Protein).
26. Bekannte allergische Reaktionen auf Antibiotika (Azithromycin und Moxifloxacin) oder Lokalanästhesie.
27. Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfmedizinprodukt innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie oder Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat innerhalb eines (1) Monats vor Aufnahme in die Studie.

5.2.5.2 Ergebnisse

Einteilung der Studienkandidaten

258 Teilnehmer wurden voruntersucht, und 239 Teilnehmer wurden in die Studie randomisiert (120 für Synvisc-One und 119 für Arthrosamid®). 215 Teilnehmer schlossen die Hauptstudie ab. Zwei Teilnehmer, die gemäß Randomisierung Synvisc-One erhalten sollten, wurden irrtümlich mit Arthrosamid® behandelt. Daher bestand das „Safety-Analysis-Set“ aus 121 Teilnehmern im Arthrosamid® Studienarm und 118 Teilnehmern im Synvisc-One Studienarm.

91 Teilnehmer nahmen an der Verlängerungsphase teil, von denen 75 den Jahr-3-Termin wahrnahmen.

Wirksamkeitsendpunkte

Primärer Wirksamkeitsendpunkt – Hauptstudie

Deskriptive Ergebnisse:

Die Werte (Scores) für die transformierte WOMAC-Schmerz-Subskala zu Studienbeginn sowie für die Wochen 4, 12, 26 und 52 sind für das „Full-Analysis-Set (FAS)“ zusammen mit den jeweiligen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in [Tabelle 14](#) zusammengefasst. Der mittlere transformierte

WOMAC-Schmerz-Score war bei beiden Armen nach 12 Wochen am niedrigsten. Nach 26 und 52 Wochen schien der mittlere transformierte WOMAC-Schmerz-Score im Synvisc-One-Behandlungsarm leicht anzusteigen, während im Behandlungsarm mit Arthrosamid® eine eher stabile Reaktion zu beobachten war.

Die Analyse des primären Endpunkts wurde für die „ITT- und PP-Analysis-Sets“ wiederholt. Für diese Patientendatensätze (Sets) wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt.

Tabelle 14. Zusammenfassung der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100) – „Full-Analysis-Set“.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Aktuelle Werte	Veränderung ggü. Baseline	Aktuelle Werte	Veränderung ggü. Baseline
Baseline				
N	119		120	
Mittelwert (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Median	45,0		50,0	
Min. – Max.	10–75		15–75	
Woche 4				
N	119	119	120	120
Mittelwert (SD)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Median	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Min. – Max.	0–100	-65–75	0–65	-55–15
Woche 12				
N	115	115	119	119
Mittelwert (SD)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Median	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Min. – Max.	0–65	-65–25	0–60	-65–20
Woche 26				
N	114	114	117	117
Mittelwert (SD)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Median	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Min. – Max.	0–75	-65–20	0–75	-60–30
Woche 52				
N	107	107	109	109
Mittelwert (SD)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Median	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Min. – Max.	0–75	-65–20	0–65	-65–20

N: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung.

Tabelle 15. Analysen der Veränderung der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100) von Studienbeginn bis Woche 26 – nach „Analysis-Set“-Patientenkollektiv.

	N	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Behandlungsunterschied (95 %-KI)	Nichtunterlegenheit* (ja/nein)	p-Wert
„Full-Analysis-Set“					
Synvisc-One	117	-14,83 (-17,96; -11,69)			
Arthrosamid®	114	-18,41 (-21,58; -15,25)	3,59 (-0,87; 8,05)	Ja	NA
„ITT-Analysis-Set“					
Synvisc-One	120	-14,77 (-17,88; -11,65)			
Arthrosamid®	119	-18,40 (-21,53; -15,27)	3,63 (-0,79; 8,06)	Ja	NA
„PP-Analysis-Set“					
Synvisc-One	99	-16,42 (-19,72; -13,12)			
Arthrosamid®	98	-18,65 (-21,96; -15,34)	2,23 (-2,45; 6,91)	Ja	NA

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Mittelwert der kleinsten Quadrate.

*Wenn die untere Grenze des 95 %-KI > -9 ist, wurde das Ziel der Nichtunterlegenheit erreicht. Wenn die untere Grenze des 95 %-KI > 0 ist, wurde die Überlegenheit erklärt und der p-Wert für den Test der Überlegenheit angegeben.

Ergebnisse der primären Analyse:

Die primäre Analyse der Veränderung in der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100) vom Ausgangswert bis Woche 26 wurde unter Verwendung eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) durchgeführt, das feste kategoriale Effekte der Behandlung, die Woche, die Wechselwirkung zwischen Behandlung und Woche und das Zentrum sowie den Ausgangswert und die Wechselwirkung zwischen Ausgangswert und Woche als Kovariaten berücksichtigte.

Die primäre Analyse („FAS“) ergab nach 26 Wochen einen Behandlungsunterschied von 3,59 (95 %-KI: -0,87; 8,05) zugunsten des Behandlungsarms mit Arthrosamid® gegenüber dem Behandlungsarm mit Synvisc-One (Tabelle 15). Das Ziel der Nicht-Unterlegenheit wurde erreicht. Das Ziel der Überlegenheit wurde nicht erreicht.

Bei den „ITT-“ und „PP-Analysis-Sets“ waren die Behandlungsunterschiede ebenfalls zugunsten des Behandlungsarms mit Arthrosamid® gegenüber dem Behandlungsarms mit Synvisc-One (Tabelle 15) und das Ziel der Nichtunterlegenheit wurde erreicht.

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte – Hauptstudie

WOMAC-Schmerz-Subskala

Die Analyse der Veränderungen bei der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100) vom Ausgangswert bis Woche 4, 12 und 52 wurde mit demselben MMRM wie für den primären Endpunkt durchgeführt. Die Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Veränderung der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala zwischen den Behandlungsarmen mit Arthrosamid® und mit Synvisc-One (Tabelle 16), obwohl sich der Unterschied in Woche 52 der Signifikanz näherte ($p = 0,0572$).

Tabelle 16. Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100) – „ITT-Analysis-Set“.

	N	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Behandlungsunterschied (95 %-KI)	p-Wert
Woche 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Woche 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Woche 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert.

WOMAC-Steifigkeit-Subskala

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der transformierten WOMAC-Steifigkeit-Subskala (0–100) wurde mit demselben MMRM wie für den primären Endpunkt durchgeführt. Die Analyse zeigte einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied in Woche 4 zugunsten von Synvisc-One ($p = 0,0315$), während die Behandlungsunterschiede zugunsten von Arthrosamid® in den Wochen 12, 26 und 52 nicht signifikant waren (Tabelle 17).

Tabelle 17. Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Steifigkeit-Subskala (0–100) – „ITT-Analysis-Set“.

	N	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Behandlungsunterschied (95 %-KI)	p-Wert
Woche 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Woche 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Woche 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Woche 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert.

WOMAC-Funktion-Subskala

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der transformierten WOMAC-Funktion-Subskala (0–100) wurde mit demselben MMRM wie für den primären Endpunkt durchgeführt. Die Analyse zeigte einen Behandlungsunterschied zugunsten von Synvisc-One in Woche 4 und Behandlungsunterschiede zugunsten von Arthrosamid® in den Wochen 12, 26 und 52. Keiner der Unterschiede war statistisch signifikant (Tabelle 18).

Tabelle 18. Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Funktion-Subskala (0–100) – „ITT-Analysis-Set“.

	N	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Behandlungsunterschied (95 %-KI)	p-Wert
Woche 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Woche 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Woche 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Woche 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert.

Patient Global Assessment

Die globale Bewertung durch den Patienten (PGA) war die Antwort auf die Frage „Wie sehr beeinträchtigt die Kniegelenksarthrose (Zielknie) Ihr derzeitiges Leben insgesamt?“. Die Antwort wurde auf einer visuellen 100-mm-Analogskala, die von „Überhaupt nicht“ (0) bis „Schlimmstmöglich“ (100) reichte, angegeben.

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der globalen Bewertung durch den Patienten wurde mit demselben MMRM wie für den primären Endpunkt durchgeführt. Die Analyse zeigte einen Behandlungsunterschied zugunsten von Synvisc-One in Woche 4 und Behandlungsunterschiede zugunsten von Arthrosamid® in den Wochen 12, 26 und 52. Keiner der Unterschiede war statistisch signifikant ([Tabelle 19](#)).

Tabelle 19. Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Gesamtbewertung durch den Patienten (PGA) – „ITT-Analysis-Set“.

	N	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Behandlungsunterschied (95 %-KI)	p-Wert
Woche 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Woche 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Woche 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Woche 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert.

OMERACT-OARSI-Kriterien für das Ansprechen

Die Analyse des Anteils der positiven Responder gemäß OMERACT-OARSI-Kriterien wurde mit einem logistischen Modell für wiederholten Messungen durchgeführt. Die Analyse zeigte ein Odds-Ratio-Verhältnis zwischen den Behandlungen zugunsten von Synvisc-One in Woche 4, das statistisch nicht signifikant war (Tabelle 20). In den Wochen 12, 26 und 52 lag das Behandlungsverhältnis (Odds-Ratio-Verhältnis) nahe 1, was auf keinen Unterschied zwischen den 2 Gruppen hinweist.

Tabelle 20. Analyse der OMERACT-OARSI-Kriterien – „ITT-Analysis-Set“.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds-Ratio (95 %-KI)	p-Wert
Woche 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Woche 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Woche 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Woche 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

KI = Konfidenzintervall; E = Anzahl der OMERACT-OARSI-Responder; n = Anzahl mit nicht-fehlenden Werten.

EuroQoL-5D-5L

Die Antworten aus jeder der 5 Dimensionen des EQ-5D-5L wurden zu einer Messung zusammengefasst, die als EQ-5D-5L bezeichnet wird. Die Analyse der Veränderung gegenüber dem

Ausgangswert im EQ-5D-5L-Fragebogen zum Gesundheitszustand zeigte in Woche 4 einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Synvisc-One, während die Ergebnisse in den Wochen 12, 26 und 52 zwischen den Behandlungsarmen mit Arthrosamid® und der Synvisc-One-Gruppe ähnlich waren (Tabelle 21).

Tabelle 21. Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im EQ-5D-5L-Gesundheitszustand – „ITT-Analysis-Set“.

	N	LS-Mittelwert (95 %-KI)	Behandlungsunterschied (95 %-KI)	p-Wert
Woche 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Woche 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Woche 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Woche 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert.

Wirksamkeitsendpunkte – Verlängerungsstudie

Für die Wirksamkeitsendpunkte der Verlängerungsstudie wurde das MMRM-Modell angepasst, um die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Behandlungsarm mit Arthrosamid® zu untersuchen. Darüber hinaus wurden alle WOMAC-Endpunkte und das PGA bei den Besuchen im Jahr 2 und 3 unter Verwendung des BOCF-Ansatzes für Teilnehmer analysiert, für die keine Messung aus dem zweiten oder dritten Jahr vorlag. Diese Analyse wurde anhand eines ANCOVA-Modells durchgeführt, bei dem die Behandlung und das Zentrum als feste Effekte und der Ausgangswert als Kovariate berücksichtigt wurden.

WOMAC-Schmerz-Subskala

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Schmerz-Subskala (0–100) zeigte eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) von 13,1 Punkten ab dem Ausgangswert bis Jahr 3 für das vollständige „ITT-Analysis-Set“ und von 15,3 Punkten für das Jahr-2-Verlängerungs-Subset (Table 22), was auf reduzierte Schmerzen im behandelten Knie hinweist. Der konservativste Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von circa 10,8 Punkten ab Baseline bis Jahr 3 (Tabelle 22).

Tabelle 22. Analysen der Veränderung der transformierten (0–100) WOMAC-Schmerz-Subskala vom Ausgangswert bis Jahr 3.

	Anzahl der Teilnehmer	LS-Mittelwert (95 %-KI)	p-Wert
Jahr 2			
Geplante Analyse (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	< 0,0001
Jahr 3			
Geplante Analyse (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	< 0,0001
Baseline-Wert fortgeschrieben (AN-COVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	< 0,0001

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-Steifigkeit-Subskala

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Steifigkeit-Subskala (0–100) zeigte eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) von circa 14,4 Punkten ab dem Ausgangswert bis Jahr 3 für das vollständige „ITT-Analysis-Set“ und von 17,4 Punkten für das Jahr-2-Verlängerungs-Subset ([Tabelle 23](#)), was auf eine verringerte Steifigkeit im behandelten Knie hinweist. Der konservativste Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von circa 12,4 Punkten ab Baseline bis Jahr 3 ([Tabelle 23](#)).

Tabelle 23. Analysen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bis Jahr 3 in der transformierten (0–100) WOMAC-Steifigkeit-Subskala.

	Anzahl der Teilnehmer	LS-Mittelwert (95 %-KI)	p-Wert
Jahr 2			
Geplante Analyse (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	< 0,0001
Jahr 3			
Geplante Analyse (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	< 0,0001
Baseline-Wert fortgeschrieben (AN-COVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	< 0,0001

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-Funktion-Subskala

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der transformierten WOMAC-Funktion-Subskala (0–100) zeigte eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) von ca. 11,8 Punkten vom Ausgangswert bis Jahr 3 für das vollständige „ITT-Analysis-Set“ (Tabelle 24) und von 14,3 Punkten für das Jahr-2-Verlängerung-Subset (Tabelle 24), was auf eine verbesserte Funktion im behandelten Knie hinweist. Der konservativste Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von 10,4 Punkten ab Baseline bis Jahr 3 (Tabelle 24).

Tabelle 24. Analysen der Veränderung der transformierten (0–100) WOMAC-Funktion-Subskala ab Baseline bis Jahr 3.

	Anzahl der Teilnehmer	LS-Mittelwert (95 %-KI)	p-Wert
Jahr 2			
Geplante Analyse (MMRM)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	< 0,0001
Jahr 3			
Geplante Analyse (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	< 0,0001
Baseline-Wert fortgeschrieben (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	< 0,0001

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Gesamtbewertung durch den Patienten (Patient Global Assessment, PGA)

Die Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei der globalen Bewertung durch den Patienten (PGA) zeigte eine signifikante Verringerung ($p < 0,0001$) von 18,3 Punkten ab Baseline bis Jahr 3 für das vollständige „ITT-Analysis-Set“ und von 20,0 Punkten für das Verlängerungs-Subset in Jahr 2 (Tabelle 25). Der konservativste Ansatz, BOCF, führte ebenfalls zu einer signifikanten Verringerung ($p < 0,0001$) von 14,0 Punkten von Baseline bis Jahr 3 (Tabelle 25).

Tabelle 25. Analysen der Veränderung bei der globalen Bewertung durch den Patienten ab Baseline bis Jahr 3.

	Anzahl der Teilnehmer	LS-Mittelwert (95 %-KI)	p-Wert
Jahr 2			
Geplante Analyse (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	< 0,0001
Jahr 3			
Geplante Analyse (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	< 0,0001
Teilnehmer der Verlängerung (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	< 0,0001
Baseline-Wert fortgeschrieben (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	< 0,0001

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Teilnehmer; LS-Mittelwert = Kleinste-Quadrate-Mittelwert.

Neue Behandlung für das Zielknie

Bis zum Jahr-3-Termin erhielten 32 Teilnehmer eine neue Behandlung (Tabelle 26). Die mediane Zeit bis zur neuen Behandlung betrug 375,5 Tage.

Von den 32 Teilnehmern erhielten 13 einen Kniegelenkersatz, mit einer medianen Dauer bis zum Kniegelenkersatz von 728 Tagen (Tabelle 26).

Tabelle 26. Zusammenfassung der neuen Behandlung (inklusive Kniegelenkersatz) bei Zielknie-OA – bis einschließlich dreijähriges Verlängerungs-„Safety-Analysis-Set“.

Arthrosamid®	
Zeit bis zur neuen Behandlung (inkl. Ersatz) für Knie-OA (Tage)	
N	32
Mittelwert (SD)	519,1 (401,0)
Median	375,5
Min. – Max.	1–1063
Zeit bis zum Kniegelenkersatz im Zielknie (Tage)	
N	13
Mittelwert (SD)	708,9 (312,1)
Median	728,0
Min. – Max.	212–1063

N = Anzahl der Teilnehmer; SD = Standardabweichung, OA = Gonarthrose (OA)

Sicherheitsendpunkte

Unerwünschte Ereignisse

Während des Hauptstudienzeitraums berichteten 55 Teilnehmer (45,5 %) im Behandlungsarm mit Arthrosamid® insgesamt 99 UE im Vergleich zu 78 UE, die von 49 Teilnehmern (41,5 %) im Behandlungsarm mit Synvisc-One berichtet wurden. Zehn der Ereignisse wurden als SUE gemeldet, es wurde ein Todesfall gemeldet, und ein UE führte zum Studienabbruch. Die am häufigsten gemeldeten UE waren Arthralgie (Arthrosamid®: 39 Ereignisse bei 33 Teilnehmern; Synvisc-One: 24 Ereignisse bei 23 Teilnehmern) und Gelenkschwellung (Arthrosamid®: 16 Ereignisse bei 15 Teilnehmern; Synvisc-One: 7 Ereignisse bei 6 Teilnehmern). Die Mehrzahl der SUE war von leichter Intensität, obwohl 5 Ereignisse (infektiöse Arthritis, Endokarditis, Erysipel, Pneumonie, Lungenembolie) im Behandlungsarm mit Arthrosamid® und 2 Ereignisse (Herzstillstand, Adenokarzinom) im Behandlungsarm mit Synvisc-One als schwerwiegend eingestuft und berichtet wurden. Keines der SUE wurde mit dem geprüften Medizinprodukt in Zusammenhang gebracht.

Zwischen dem Jahr-1-Termin und dem Jahr-3-Termin wurden 50 SUE von 36 Teilnehmern aus dem Behandlungsarm mit Arthrosamid® berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Arthralgie und Gelenkschwellung. Die Mehrzahl der UE war von geringer Intensität. Sechs der UE wurden bei 5 Teilnehmern als SUE gemeldet. Keines der 6 Ereignisse (Rückenschmerzen, Coronavirus-Infektion, Tod, 2 Myokardinfarkte, Verschlechterung einer Hüft-OA) wurde mit Arthrosamid® in Verbindung gebracht, und alle Ereignisse, mit Ausnahme des Todesfalls, bildeten sich ohne Folgeerscheinungen zurück.

Unerwünschte Medizinproduktwirkung

Während des Hauptstudienzeitraums berichteten 35 Teilnehmer (28,9 %) im Behandlungsarm mit Arthrosamid® insgesamt 41 UE im Vergleich zu 13 UE, die von 9 Teilnehmern (7,6 %) im Behandlungsarm mit Synvisc-One berichtet wurden. Die einzigen SUE, die bei mehr als einem (1) Patienten berichtet wurden, waren Arthralgie (Arthrosamid®: 21 Ereignisse bei 19 Teilnehmern; Synvisc-One: 8 Ereignisse bei 7 Teilnehmern) und Gelenkschwellung (Arthrosamid®: 13 Ereignisse bei 13 Teilnehmern; Synvisc-One: 4 Ereignisse bei 3 Teilnehmern). Die Mehrzahl der UMPW war von

geringer Intensität und keines wurde als schwerwiegend berichtet. Bis zu 12 Monate nach der Behandlung wurden keine unerwarteten schwerwiegenden UMPW gemeldet.

Für die Verlängerungsstudie wurden keine UMPW gemeldet.

5.2.5.3 Schlussfolgerung

26 Wochen nach der Behandlung war die Alltagswirksamkeit (Effektivität) von Arthrosamid® der von Hyaluronsäure nicht unterlegen, gemessen anhand der WOMAC-Schmerz-Subskala.

52 Wochen nach der Behandlung war die Alltagswirksamkeit (Effektivität) von Arthrosamid® der von Hyaluronsäure numerisch überlegen, aber statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Die Verlängerungsstudie liefert valide wissenschaftliche Daten, die belegen, dass Arthrosamid® auch 3 Jahre nach der Injektion sicher bleibt und sich als wirksam für die beabsichtigte Anwendung zu erweisen scheint.

5.3 Sonstige klinische Daten

Literaturrecherchen nach klinischen Daten mit direkter Relevanz für die Sicherheit und Leistung von Arthrosamid® wurden durchgeführt, und zwar für den Zeitraum bis einschließlich 31.DEZ.2023. Eine Zusammenfassung der identifizierten Publikationen finden Sie im Folgenden.

Autor, Veröffentlichungsdatum	Studientitel und Art der Studie	Zielsetzung	Patienten und Behandlungen	Nachbeobachtung (FU)	Schlussfolgerungen zur Alltagswirksamkeit (Effektivität) und Sicherheit
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel injections: A case report Fallbericht	Histologische Untersuchung der Synovialmembran nach Injektion von Polyacrylamid-Hydrogel	1 Knie-OA-Patient wurde mit Contura Polyacrylamid-Hydrogel behandelt	9 Monate	Klinische Leistung: Histologischer Nachweis der Integration des Gels und der Zunahme der Dicke der Synovialmembran 9 Monate nach der Injektion. Innerhalb der integrierten Gelschicht waren Bereiche von Gewebnetzwerken zu sehen, entweder als Band direkt unter den Oberflächenzellen oder als feine Gewebestränge innerhalb des Gels. Sicherheit: Es gab keine histologischen Anzeichen einer Nekrose, von

Autor, Veröffentlichungsdatum	Studientitel und Art der Studie	Zielsetzung	Patienten und Behandlungen	Nachbeobachtung (FU)	Schlussfolgerungen zur Alltagswirksamkeit (Effektivität) und Sicherheit
					Verkalkungen oder fibrinösem Exsudat.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Fallbericht	Vorstellung des ersten Falls eines Rückgangs der patellofemorale Knochenläsionen in der Bildgebung nach einer Einzelinjektion von Arthrosamid® bei einem Patienten mit Knie-OA	1 Knie-OA- Patient wurde mit Arthrosamid® behandelt	4 Monate	Klinische Leistung: Eine 81-jährige Frau mit OA des Patellofemoralgelenks erhielt eine Injektion einer Einzeldosis von 6 ml Arthrosamid®. Nach 4 Monaten berichtete die Patientin über deutliche Verbesserungen in Form einer größeren Beweglichkeit und von weniger Schmerzen, und die MRT zeigte eine Verkleinerung der Knochenmarksläsionen, die bei der MRT vor der Behandlung zu sehen waren. Sicherheit: Die Injektion von Arthrosamid® verlief in diesem Fall ohne Komplikationen.

5.4 Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung

Arthrosamid® ist ein injizierbares, nicht-resorbierbares, nicht-abbaubares und nicht-migrierendes Hydrogel, das zur symptomatischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kniegelenksarthrose eingesetzt wird. Es wird erwartet, dass Arthrosamid® die Symptome für 5 Jahre lindert, aber für die gesamte Lebenszeit des Patienten als integraler Bestandteil des Synovialgewebes der inneren Kniegelenkkapsel im Knie verbleibt. Klinische Langzeitdaten zur Stabilität des Polyacrylamid-Hydrogels von Contura liegen aus einer 10-jährigen Nachbeobachtungsstudie (FU-Studie) vor, an der 104 HIV-Patienten teilnahmen, denen durchschnittlich 6 ml Aquamid®² zur Behandlung einer Lipoathrophie im Gesicht injiziert wurde. Bei der FU-Untersuchung (10 Jahre) zeigte sich bei keinem Patienten eine Migration des Hydrogels, und die Mehrheit der Patienten war mit dem kosmetischen Ergebnis „sehr zufrieden“ (74,8 %) oder „zufrieden“ (23,4 %) [14]. Ein stabiles Ergebnis des Hydrogels wurde auch in einer 8-jährigen

² Aquamid® hat die gleiche chemische Zusammensetzung wie Arthrosamid®, aber etwas andere viskoelastische Eigenschaften.

Nachbeobachtungsstudie (FU-Studie) mit 25 Frauen beobachtet, die aufgrund einer Belastungsharninkontinenz mit Bulkamid® Hydrogel³ behandelt worden waren [15].

Der klinische Nutzen von Arthrosamid® bei Patienten mit Kniegelenksarthrose ist durch klinische Untersuchungen und Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen belegt. Insgesamt haben drei klinische Prüfungen (beschrieben in den Abschnitten 5.2.1, 5.2.4 und 5.2.5) und ein Fallbericht [13] kurzfristige (ab 4 Wochen) sowie langfristige (bis zu 4 Jahre) Verbesserungen bei den WOMAC-Subscores für Schmerzen, Steifigkeit und Funktion nach der Injektion von Arthrosamid® festgestellt. Verbesserungen der Lebensqualität, gemessen anhand des PGA und des EQ-5D-5L, wurden ebenfalls festgestellt (Abschnitte 5.2.4 und 5.2.5), und die Integration von Arthrosamid® in die Synovialmembran wurde durch histopathologische Studien nachgewiesen (Abschnitt 5.2.3 und [12]). Darüber hinaus deuten die Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen darauf hin, dass Arthrosamid® seinem Verwendungszweck entsprechend wirkt.

Vier klinische Prüfungen (beschrieben in den Abschnitten 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 und 5.2.5) und zwei in der Literatur gefundene Fallberichte [12,13] liefern Daten, die die Sicherheit von Arthrosamid® belegen. Die meisten der in den klinischen Prüfungen beobachteten UE waren von kurzer Dauer und leichter Intensität. Die am häufigsten gemeldeten UAW waren Arthralgie und Gelenkschwellungen. Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen zeigen, dass das geprüfte Medizinprodukt bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sicher ist.

Bei den mit den Restrisiken von Arthrosamid® verbundenen Gefährdungen handelt es sich um vorübergehende Symptome, die kein ärztliches oder chirurgisches Eingreifen erfordern und die bei den Patienten in den ersten Wochen nach dem Eingriff (Erholungsphase) auftreten können. Die mit den Restrisiken verbundenen Gefährdungen sind:

- Schwellung/Ödem.
- Verschlechterung der Gelenkschmerzen (Arthralgie).

Bei der Risikoanalyse wurden keine inakzeptablen Risiken festgestellt.

Insgesamt werden die mit dem Produkt verbundenen Risiken im Vergleich zu den Vorteilen für die Patienten als akzeptabel angesehen.

5.5 Klinische Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen

Eine klinische FU-Beobachtung nach dem Inverkehrbringen (PMCF) mit dem primären Ziel, die langfristige Sicherheit von Arthrosamid® („LUNA“) zu bewerten, wurde im Jahr 2021 begonnen. Bei dieser „All-Comers“-Studie handelt es sich um eine langfristige, offene, multinationale klinische Beobachtungsstudie zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Alltagswirksamkeit (Effektivität) bei sämtlichen Teilnehmern. Die Teilnehmer wurden mit einer einmaligen intraartikulären Injektion von 6 ml Arthrosamid® behandelt und werden 5 Jahre lang nachbeobachtet (Follow-up).

³ Bulkamid® Hydrogel hat die gleiche chemische Zusammensetzung und viskoelastischen Eigenschaften wie Arthrosamid®.

Die Endpunkte der Studie sind:

- Primärer Endpunkt: Anzahl der unerwünschten Ereignisse.
- Sekundäre Endpunkte:
 - Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten bei:
 - WOMAC-Subskalen für Schmerz, Steifigkeit, und Funktion.
 - Gesamtbewertung durch den Patienten (Patient Global Assessment) der globalen Auswirkungen auf die Gonarthrose (OA).

Die Rekrutierung wurde im Jahr 2023 abgeschlossen. 203 erwachsene Patienten wurden in 9 rheumatologischen und orthopädischen Einrichtungen behandelt: 2 Prüfzentren in Dänemark, 2 in Frankreich, 2 in Deutschland, 2 im Vereinigten Königreich und 1 in Italien. Ergebnisse liegen bisher nicht vor.

Zu den weiteren PMCF-Aktivitäten gehören das systematische Screening und die Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur und anderer Quellen auf klinische Daten. Die Vigilanzdaten werden kontinuierlich überwacht und es werden regelmäßige jährlich aktualisierte Sicherheitsberichte und klinische Bewertungen erstellt.

6. Mögliche therapeutische Alternativen

Die European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) hat kürzlich einen aktualisierten Algorithmus mit Empfehlungen für das Management der Gonarthrose (OA) veröffentlicht [16]. Die ESCEO-Empfehlung folgt einem schrittweisen Algorithmus, der von grundlegenden gesundheitsfördernden Prinzipien wie Aufklärung, Gewichtsreduzierung bei Übergewicht und Bewegungsprogrammen bis hin zur Behandlung der Krankheit im Endstadium in Form eines chirurgischen Gelenkersatzes reicht. In diesem Modell kann Arthrosamid® als Alternative zu intraartikulärer HA und Kortikosteroiden betrachtet und anhaltend symptomatischen Patienten angeboten werden, bei denen eine orale pharmakologische Behandlung der Knie-OA unzureichend war. Da es sich bei einer Operation um einen invasiven Eingriff handelt, ist diese nur dann angebracht, wenn alle vorherigen Behandlungsmethoden versagt haben, der Patient schwerwiegende Symptome zeigt und die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt ist [16].

6.1 Intraartikuläre Behandlungen

6.1.1 Kortikosteroide

Lokale intraartikuläre Injektionen mit Steroiden können bei der Behandlung von Entzündungssymptomen wirksam sein, jedoch lässt die Wirkung schnell nach (2–6 Wochen) [17], wobei es Beschreibungen einer anhaltenden Wirkung von bis zu sechs Monaten gibt [18,19]. Wiederholte Injektionen sind daher für eine durchgängige Schmerzlinderung erforderlich, was das Risiko von Komplikationen erhöht. Zu den Nebenwirkungen dieser Art von Therapie gehören Infektionen, Weichgewebeschäden und Schwellungen [17,19,20]. Gelenkinfektionen wurden beschrieben, wobei auf 10.000 Steroidinjektionen bis zu 1 Infektion kam [20].

6.1.2 Hyaluronsäure

Zahlreiche Produkte zur Viskosupplementation auf HA-Basis für die Anwendung beim Menschen sind auf dem Markt erhältlich. Die Präparate haben ein unterschiedliches durchschnittliches Molekulargewicht (0,5–6,0 Millionen Da) und weisen daher sehr verschiedene viskoelastischen Eigenschaften auf, was zu unterschiedlichen Effekten in Bezug auf Schmerzlinderung und funktionelle Verbesserung führt [21-24]. Zudem liegen Auswirkungen auf die erforderliche Dosierung und Häufigkeit der Injektionen vor [25].

Die allgemeine Wirksamkeit von HA bei der Linderung von OA-Symptomen ist weiterhin umstritten. Es gibt mehrere aktuelle Metaanalysen, die auf eine bessere und länger anhaltende Wirkung von HA im Vergleich zu Placebo oder Kortikosteroiden hinweisen, wobei die Wirkung bis zu 26 Wochen anhält [26-33]. Andererseits fand eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 keinen Unterschied zwischen HA und Placebo, wenn offene Studien aus der Auswertung ausgeschlossen waren [34]. Darüber hinaus haben aktuelle Erkenntnisse gezeigt, dass HA und Placebo 6 Monate nach der Injektion ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweisen [35,36] und dass bei Patienten, die mit HA behandelt wurden, ein höheres Risiko für eine spätere Kniegelenkersatzoperation (Knieendoprothetik) besteht als bei Patienten, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden [37].

Die intraartikuläre HA-Behandlung gilt im Allgemeinen als sicher und weist ein ähnliches Sicherheitsprofil wie die Injektion von Kochsalzlösung auf [38,39], obwohl ein erhöhtes Risiko sowohl für nicht-schwerwiegende [40] als auch für schwerwiegende [36] unerwünschte Ereignisse nachgewiesen wurde. Da die Verweildauer von HA im Knie bekanntlich nur begrenzt ist [41], erhöht die Notwendigkeit für wiederholte Injektionen das Risiko unerwünschter Reaktionen zusätzlich. Zu den Nebenwirkungen gehören kurzfristige Schwellungen, Flüssigkeitsansammlungen und Schmerzen [42-46].

6.1.3 Noltrex

Ein weiteres Polyacrylamid-Gel für die intraartikuläre Behandlung der Knie-OA, das unter dem Markennamen Noltrex vertrieben wird, wurde im Jahr 2012 mit dem CE-Zeichen versehen, verfügt aber soweit bekannt nicht mehr über eine CE-Kennzeichnung.

Noltrex basiert auf quervernetztem Polyacrylamid (4,0 % ± 1,5 %) mit zugesetzten Silberionen (0,0001 0,0025 %). Intraartikulär injiziertes Noltrex bedeckt gemäß dem Produkt-Claim die gesamte Gelenkoberfläche und die Synovialschicht mit einer gleichmäßigen Schicht aus Gleitgel und erzielt so eine stoßdämpfende Wirkung, die dazu beiträgt, die Integrität des Knorpels zu erhalten und dessen weitere Zerstörung zu verhindern. Der Gelenkspalt soll durch die Viskosupplementation erweitert werden, was zu einem mechanischen Schutz der Gelenkknorpel führt. Schließlich wird angegeben, dass das quervernetzte Polymer im Vergleich zu HA-basierten Produkten eine lang anhaltende Wirkung erzielt. Im Gegensatz zu Arthrosamid® wird Noltrex jedoch wieder aus dem Körper ausgeschieden, und die Injektionen müssen alle 6 Monate bis 1,5 Jahre wiederholt werden.

6.2 Chirurgischer Eingriff

Zu den chirurgischen Verfahren, die eingesetzt werden können, gehören der totale Kniegelenkersatz (TKA), der partielle Kniegelenkersatz sowie die Osteotomie im Bereich des Knies. Obwohl die TKA

sehr erfolgreich und kosteneffektiv ist [16,47], hat sie oft unerwünschte Ergebnisse. Beim unikompartimentellen Kniegelenkersatz (UKR) treten im Vergleich zur TKA weniger Komplikationen auf und er kann mit einem höheren Aktivitätsniveau und einer besseren funktionellen Erholung verbunden sein [48]. Der UKR kann zu einer höheren Revisions-/Wiederholungsoperationsrate führen als der TKA, aber die Literatur ist in diesem Punkt nicht einheitlich [48-50].

Die meisten Patienten erreichen nach einem Kniegelenkersatz ein gutes klinisches Ergebnis, aber in mehreren Studien wurde berichtet, dass 20 % oder mehr der Patienten mit ihrem Ergebnis unzufrieden sind, was in der Regel durch anhaltende Schmerzen und eine schlechte Funktion gekennzeichnet ist [47,51]. Es wurde berichtet, dass bei einem 65-jährigen Patienten ein lebenslanges Risiko von 7 % besteht, eine Revisionsoperation zu benötigen, jedoch steigt dieses Risiko bei der Behandlung jüngerer Altersgruppen erheblich an. Tatsächlich deuten jüngere Erkenntnisse darauf hin, dass in der Altersgruppe der unter 60-Jährigen das Lebenszeitrisiko für eine Revision bei Männern etwa 35 % und bei Frauen etwa 20 % beträgt, wobei die Hälfte der Revisionen innerhalb der ersten fünf Jahre nach der Implantation erfolgt [47]. Postoperative Schmerzen, Instabilität und Steifigkeit sowie Infektionen und Implantat-Lockerungen werden als Ursache für 80–90 % aller Revisionen angegeben [52].

Schwerwiegende Komplikationen sind bei der TKA relativ häufig. Eine 30-Tage-Rate schwerwiegender Komplikationen von etwa 2 % wurde berichtet, wobei Lungenembolie die häufigste schwerwiegende systemische Komplikation (bei 0,78 % der Patienten) und tiefe Wundinfektionen die häufigste schwerwiegende lokale Komplikation (0,3 % der Patienten) waren. [53]. Es wurde eine allgemeine Inzidenz von Protheseninfektionen von etwa 2 % beobachtet [54]. Weitere häufige unerwünschte Ereignisse sind systemische Komplikationen wie Harnwegsinfektionen und tiefe Venenthrombosen sowie lokale Komplikationen wie oberflächliche Wundinfektionen [53].

In einer im Jahr 2015 veröffentlichten randomisierten klinischen Studie mit 100 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Knie-OA wurden eine chirurgische und eine nicht-chirurgische Behandlung (Physiotherapie, Ernährungsberatung, Verwendung von orthopädischen Einlagen und Schmerzmitteln) einander gegenübergestellt [55]. Die Patienten unterzogen sich entweder einer TKA gefolgt von einer 12-wöchigen nicht-chirurgischen Behandlung oder erhielten nur die 12-wöchige nicht-chirurgische Behandlung. Eine TKA-Behandlung, gefolgt von einer nicht-chirurgischen Behandlung, führte nach 12 Monaten zu einer größeren Schmerzlinderung und funktionellen Verbesserung als eine nicht-chirurgische Behandlung allein. Allerdings war die TKA mit einer größeren Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse verbunden als die nicht-chirurgische Behandlung. Das Ergebnis der 2-jährigen Nachbeobachtungsstudie zeigte, dass eine TKA, gefolgt von einer überwachten nicht-chirurgischen Behandlung, nach 2 Jahren zu einer doppelt so ausgeprägten Verbesserung der Schmerzen und der Funktion führte wie eine nicht-chirurgische Behandlung mit der Option einer späteren TKA [56].

7. Empfohlenes Anwenderprofil und Schulung

Arthrosamid® ist von einem qualifizierten Arzt zu verabreichen, der mit intraartikulären Injektionsverfahren vertraut ist.

8. Harmonisierte Normen und angewandte Gemeinsame Spezifikationen

Eine Liste der Normen, einschließlich harmonisierter Normen, die für die Entwicklung, Herstellung und Verpackung von Arthrosamid® gelten, sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Es gibt keine anwendbaren Gemeinsamen Spezifikationen für die Konformitätsbewertung von Arthrosamid®.

Quelle	Nr.	Jahr	Thema	Titel
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biologische Untersuchung	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Reinräume	Biotechnology - Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Reinräume	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Reinräume	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Reinräume	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Reinräume	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Reinräume	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 5: Entwurf
EN ISO	14644-7	2004	Reinräume	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Reinräume	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Reinräume	Cleanrooms and associated controlled environments - Bio-contamination control

Quelle	Nr.	Jahr	Thema	Titel
DS/EN ISO	14155	2020	Klinische Bewertung	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Entwicklung	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Entwicklung	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Entwicklung	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Kennzeichnung; Nomenklatur; Symbole	Code for individual languages and language groups (Code für einzelne Sprachen und Sprachgruppen)
DS/ISO IEC	7810	2019	Kennzeichnung; Nomenklatur; Symbole	Identification cards - Physical characteristics (Identifikationskarten – Physische Merkmale)
DS/EN ISO	15223-1	2021	Kennzeichnung; Nomenklatur; Symbole	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Kennzeichnung; Nomenklatur; Symbole	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Kennzeichnung; Nomenklatur; Symbole	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Kennzeichnung; Nomenklatur; Symbole	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Herstellung und Validierung	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Herstellung und Validierung	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Herstellung und Validierung	Biological Reactivity Tests, In vitro
USP	161	2023	Herstellung und Validierung	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Herstellung und Validierung	Minimum Fill (Mindestfüllmenge)
ISO	8573-1	2010	Herstellung und Validierung	Compressed Air (Druckluft)
EN ISO/IEC	17025	2017	Herstellung und Validierung	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Herstellung und Validierung	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Herstellung und Validierung	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Herstellung und Validierung	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 20: Common test methods
Ph. Eur.	0169	2024	Herstellung und Validierung	Nitrates (Nitrate)
Ph. Eur.	2.1.6	2024	Herstellung und Validierung	Gas Detector Tubes (Gasdetektorröhrchen)
Ph. Eur.	2.2.11	2024	Herstellung und Validierung	Distillation range (Destillationsbereich)
Ph. Eur.	2.2.12	2024	Herstellung und Validierung	Boiling point (Siedepunkt)
Ph. Eur.	2.2.24	2024	Herstellung und Validierung	Absorption Spectrophotometry, Infrared (Absorptionsspektrofotometrie, Infrarot)
Ph. Eur.	2.2.3	2024	Herstellung und Validierung	Potentiometric Determination of pH (Potentiometrische Bestimmung des pH-Werts)
Ph. Eur.	2.2.32	2024	Herstellung und Validierung	Loss on Drying (Trocknungsverlust)

Quelle	Nr.	Jahr	Thema	Titel
Ph. Eur.	2.2.44	2024	Herstellung und Validierung	Total Organic Carbon (Gesamtgehalt an organischem Kohlenstoff) (TOC)
Ph. Eur.	2.2.6	2024	Herstellung und Validierung	Refractive Index (Refraktionsindex)
Ph. Eur.	2.4.8	2024	Herstellung und Validierung	Heavy metals (Schwermetalle)
Ph. Eur.	2.6.12	2024	Herstellung und Validierung	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph. Eur.	1238	2024	Herstellung und Validierung	Air Medicinal (Medizinische Luft)
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Herstellung und Validierung	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Verpackung	Packaging- Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Verpackung	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Verpackung	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilisation	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Verpackung	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Verpackung	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Verpackung	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Verpackung	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection
ASTM	F88 88M-23	2023	Verpackung	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	QS-Allgemein	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Stichprobenverfahren	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1:2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Stichprobenverfahren	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilisation	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisation	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisation	Sterilisation of medical devices to be designated “STERILE” – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Revisionshistorie

SSCP-Revisionsnummer	Datum	Beschreibung der Veränderungen	Von der Benannten Stelle validierte Revision
018.SSCP.00023.03 Ver. 001	2024-06-04	Neues Dokument	☒ Ja Sprache für die Validierung: Englisch ☐ Nein

Eine Zusammenfassung der Sicherheit und klinischen Leistung des Produktes, die für Patienten bestimmt ist, findet sich im Folgenden.

10. Literaturangaben

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung – Teil II – Patienten

Dokumentenrevision: 001
Ausgabedatum: 2024-06-04

Dieser Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) soll der Öffentlichkeit Zugang zu einer aktualisierten Zusammenfassung der wichtigsten Aspekte der Sicherheit und klinischen Leistung von Arthrosamid® bieten. Die im Folgenden vorgestellten Informationen richten sich an Patienten bzw. Laien. Ein ausführlicherer Kurzbericht für Fachkreise findet sich im ersten Teil dieses Dokuments.

Der Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) ist nicht dazu gedacht, allgemeine Ratschläge zur Behandlung einer Erkrankung zu geben. Bitte kontaktieren Sie Ihre Ärztin oder Ihren Arzt, wenn Sie Fragen bezüglich Ihrer Krankheit/Beschwerden bzw. der Anwendung von Arthrosamid® in Ihrer Situation haben. Dieser Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung (SSCP) ist kein Ersatz für einen Implantatausweis oder die Gebrauchsanweisung (IFU), die Informationen zur sicheren Anwendung von Arthrosamid® enthalten.

1. Produktkennung und allgemeine Informationen

1.1 Handelsname des Produkts

Arthrosamid®, Artikelnummern 50020 (Einzelpackung) und 50021 (Sechserpackung).

1.2 Hersteller

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dänemark

1.3 Basis-UDI-DI (Basic Unique Device Identification – Device Identifier)

5704101Arthrosamid3K

Die Basis-UDI-DI ist die primäre Kennung eines Produktmodells.

1.4 Jahr, in dem die erste CE-Konformitätsbescheinigung für das Produkt ausgestellt wurde

Jahr der ersten CE-Kennzeichnung von Arthrosamid®: 2021.

2. Bestimmungsgemäße Verwendung des Produkts

2.1 Verwendungszweck, Indikation und vorgesehene Patientengruppe

Arthrosamid® ist für die Behandlung der Kniegelenksarthrose bei Patienten über 18 Jahren bestimmt, bei denen erste Versuche (z. B. Bewegungs- oder Gewichtsreduktionsprogramme) zur Linderung der Symptome fehlgeschlagen sind.

2.2 Kontraindikationen

Arthrosamid® darf nicht injiziert werden:

- wenn an oder in der Nähe der Injektionsstelle eine aktive Hautkrankheit oder Hautinfektion vorliegt,
- wenn das Gelenk infiziert oder stark entzündet ist,
- wenn der Patient bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Behandlung mit einem resorbierbaren, intraartikulären Injektionspräparat (wie Hyaluronsäure, HA) erhalten hat und gemäß den Herstellerangaben für das betreffende Produkt zu erwarten ist, dass dieses noch nicht vollständig resorbiert wurde,
- wenn der Patient zuvor eine Behandlung mit einem anderen nicht-resorbierbaren injizierbaren Präparat/Implantat für das Knie erhalten hat,
- wenn der Patient eine Kniegelenkersatz-Operation (Kniealloplastik/Knieendoprothetik) erhalten hat oder Fremdmaterial im Knie vorhanden ist,
- wenn sich der Patient innerhalb der vorangegangenen 6 Monate einer Kniegelenkspiegelung (Kniearthroskopie) unterzogen hat,
- wenn der Patient an unkontrollierter Hämophilie leidet (Bluterkrankheit) oder eine unzureichend eingestellte Antikoagulationstherapie erhält.

Ein anderes nicht-resorbierbares Implantat sollte nicht nachträglich in das mit Arthrosamid® behandelte Knie injiziert werden.

3. Produktbeschreibung

3.1 Produktbeschreibung und Materialien, die mit Patientengewebe in Berührung kommen

Arthrosamid® ist ein Hydrogel zur Injektion in die Kniegelenkhöhle. Es besteht aus 97,5 % sterilem Wasser und 2,5 % Polyacrylamid. Das Hydrogel wird in sterilen, vorgefüllten Spritzen geliefert. Die empfohlene Dosis beträgt 6 ml.

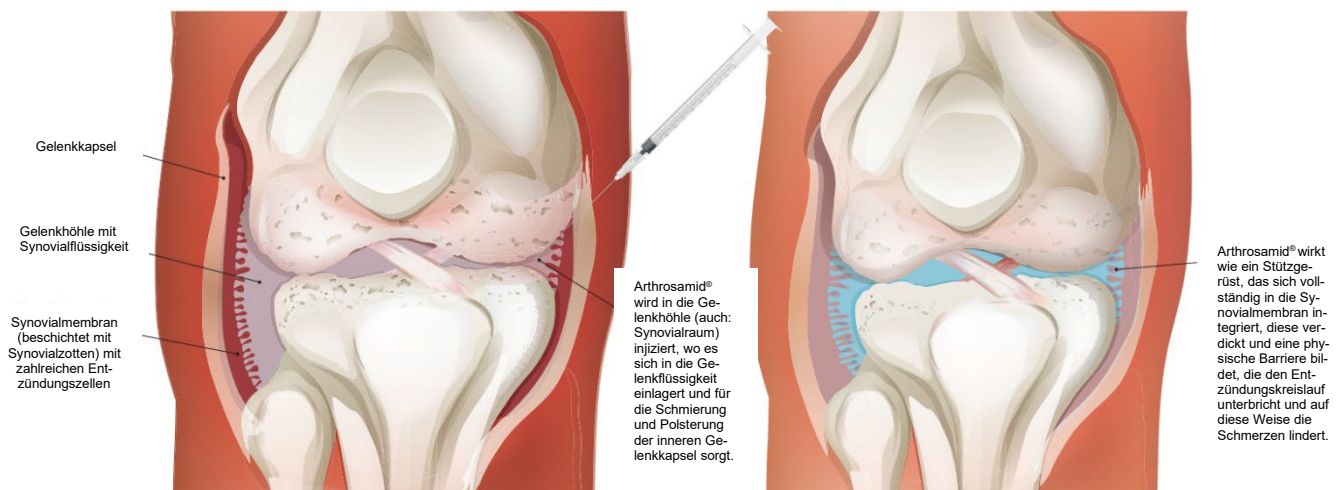
Arthrosamid® ist ein injizierbares, nicht-resorbierbares, nicht-abbaubares und nicht-migrierendes Hydrogel, das zur symptomatischen Behandlung von erwachsenen Patienten mit Kniegelenksarthrose eingesetzt wird. Es wird erwartet, dass Arthrosamid® die Symptome für 5 Jahre lindert, aber für die gesamte Lebenszeit des Patienten im Knie verbleibt.

3.2 Informationen zu arzneilichen Bestandteilen, falls vorhanden

Arthrosamid® *enthält keine* arzneilichen Bestandteile.

3.3 Beschreibung, wie das Produkt seinen beabsichtigten Wirkmechanismus erzielt

Arthrosamid® verbindet sich mit der Gelenkschleimhaut der inneren Kniegelenkkapsel und verdickt diese Gelenkinnenhaut (Synovialgewebe). Arthrosamid® sorgt für einen dauerhaften Polstereffekt im inneren Kapselgewebe, wodurch die Schmerzen gelindert, die Gelenksteifigkeit verringert und die Beweglichkeit des von der Arthrose betroffenen Knies verbessert werden. Siehe die folgende Abbildung.



3.4 Andere Produkte, die für eine Verwendung in Kombination mit dem Produkt bestimmt sind

Vor der Injektion mit Arthrosamid® werden Antibiotika verabreicht.

Die Injektion von Arthrosamid® wird mit einer sterilen Kanüle unter Ultraschallkontrolle durchgeführt.

4. Risiken und Warnhinweise

Kontaktieren Sie Ihre Ärztin oder Ihren Arzt, wenn Sie glauben, dass bei Ihnen Nebenwirkungen in Verbindung mit Arthrosamid® oder seiner Verwendung aufgetreten sind oder wenn Sie sich Gedanken über Risiken machen. Dieses Dokument ist kein Ersatz für eine Beratung durch Ihre Ärztin oder Ihren Arzt im Bedarfsfall.

Vor dem Eingriff wird Sie Ihre Ärztin oder Ihr Arzt über die vorgesehene Verwendung des Produkts (Zweckbestimmung), die zu erwartenden Ergebnisse, Gegenanzeigen (Kontraindikationen), Vorsichtsmaßnahmen, Warnhinweise und mögliche Nebenwirkungen aufklären.

4.1 Wie mögliche Risiken kontrolliert und gehandhabt werden

Wie bei jedem invasiven Eingriff an den Gelenken besteht auch bei der Injektion von Arthrosamid® ein Infektionsrisiko. Daher müssen vor der Injektion Antibiotika verabreicht werden.

4.2 Restrisiken und unerwünschte Wirkungen

Leichte bis mittelschwere Schmerzen und/oder leichte Schwellungen können während der ersten Wochen bis Monate nach der Injektion auftreten. Es kann zur Bildung oder dem Anschwellen von Zysten durch Flüssigkeitsansammlung in der Kniekehle (Baker-Zysten) kommen.

In seltenen Fällen kann es zu Infektionen an der Injektionsstelle kommen.

4.3 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Vermeiden Sie in den ersten Wochen nach der Injektion anstrengende Aktivitäten (z. B. Tennis, Joggen oder lange Spaziergänge).

Wenn Sie sich nach der Behandlung mit Arthrosamid® einem chirurgischen Eingriff oder einer größeren zahnärztlichen Behandlung unterziehen müssen, sollte der behandelnde Arzt eine Antibiotikatherapie zur Verringerung des Infektionsrisikos in Betracht ziehen.

Nach Ihrer Behandlung sollten Sie alle Sie behandelnden medizinischen Fachpersonen stets über ihr Arthrosamid® Implantat informieren, damit auch in Zukunft eine zuverlässige medizinische Beurteilung gewährleistet ist.

Arthrosamid® sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten:

- mit akuten oder chronischen Infektionen in anderen Körperbereichen,
- mit Autoimmunerkrankungen,
- unter immunsuppressiver Therapie,
- mit einem geschwächten Immunsystem,
- mit unkontrolliertem Diabetes mellitus,
- die sich einer größeren zahnärztlichen Behandlung oder einem invasiven medizinischen Eingriff unterziehen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit sind bisher nicht erwiesen bei:

- Patienten unter 18 Jahren,
- schwangeren oder stillenden Frauen,
- Patienten mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- Einzeldosen von mehr als 6 ml.

5. Zusammenfassung der klinischen Bewertung und der klinischen Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen

5.1 Klinischer Hintergrund des Produkts

Das Gel, auf dem Arthrosamid basiert, wird seit mehr als 20 Jahren in Produkten wie Bulkamid® Hydrogel (zur Behandlung von Harninkontinenz) und Arthramid® Vet (zur Behandlung von Arthrose bei Tieren) verwendet. Insgesamt wurden mehr als 1 Million Spritzen mit bei Contura hergestellten Gelen verkauft.

Fünf klinische Prüfungen wurden mit Arthrosamid® durchgeführt. Zusätzliche wissenschaftliche Forschungsergebnisse wurden in der Literatur erhoben. Die wissenschaftlichen Daten zeigen, dass Arthrosamid®, wenn es in das Knie injiziert wird, Teil der Synovialmembran wird, einer dünnen schützenden Schleimhautschicht, die das Innere des Gelenks auskleidet (siehe Abbildung auf der vorherigen Seite). Die Behandlung lindert Schmerzen und Steifigkeit und verbessert die Funktion des von der Arthrose befallenen Knies sowie die Lebensqualität. Es gibt klinische Belege für einen Behandlungseffekt von bis zu 4 Jahren nach der Injektion, die erwartete Gesamtdauer der Wirkung beträgt jedoch 5 Jahre. Die Studien zeigen, dass die Behandlung sicher ist.

5.2 Klinische Nachweise für die CE-Kennzeichnung

Die klinischen Studien zu Arthrosamid® werden im Folgenden beschrieben.

Eine „Proof of Concept“-Studie mit 84 Teilnehmern wurde durchgeführt, um Informationen über die Alltagswirksamkeit (Effektivität) von Arthrosamid® bei Teilnehmern mit Kniegelenksarthrose (Gonarthrose, Osteoarthrose des Knies) zu erhalten. In dieser Studie wurde ein Volumen von 3 ml Arthrosamid® in das Knie injiziert. Bei einigen Teilnehmern wurde die Injektion nach Ablauf von mindestens 2 Wochen einmal wiederholt (72 Teilnehmer erhielten eine zweite Injektion). Die Studie zeigte, dass sich die Schmerzen 4 Monate nach der ersten Injektion deutlich verbessert hatten. Auch die Steifigkeit und die Kniefunktion wurden verbessert. Die Wirkung schien bis zur letzten Beobachtung nach 13 Monaten anzuhalten. Diese Studie wurde im Jahr 2018 veröffentlicht [1].

Später wurde eine retrospektive Studie mit 91 Teilnehmern durchgeführt, um Informationen über die Sicherheit von Arthrosamid® bei Patienten mit Kniegelenksarthrose (Gonarthrose, OA) zu erhalten. Bei der Auswertung der Daten wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Injektion von Arthrosamid® festgestellt. Es wurden keine allergische Reaktionen oder Infektionen beobachtet. Die meisten der von den Teilnehmern berichteten unerwünschten Ereignisse können als normale Symptome der Knie-OA beschrieben werden und standen daher höchstwahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit Arthrosamid®. Eine Ausnahme bildet eine Empfindung der Überdehnung/Spannungsgefühl (Distension) nach der Behandlung, die von 15 Teilnehmern wahrgenommen wurde. Die meisten (14 Teilnehmer, d. h. 93 %) beschrieben diese Beschwerde als vorübergehend (Tage bis Wochen). Nach der Injektion von Arthrosamid® gab es keine Anzeichen für eine Vernarbung. Diese Studie wurde im Jahr 2019 veröffentlicht [2].

Eine weitere Studie wurde an Gewebe durchgeführt, das 7 Patienten, die zuvor mit Arthrosamid® behandelt worden waren, während eines Eingriffs zum totalen Kniegelenkersatz entnommen wurde.

Das Gesamtergebnis der Untersuchung war, dass Arthrosamid® in die Synovialmembran aufgenommen wurde, unabhängig vom Zeitpunkt nach der Injektion von Arthrosamid® (5–33 Monate). Es wurden keine Anzeichen einer Narbenbildung festgestellt.

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Injektion von 6 ml Arthrosamid® bei Patienten mit Kniegelenksarthrose (OA) werden aktuell in einer laufenden Studie mit 49 Teilnehmern untersucht. Die Teilnehmer dieser Studie werden seit 4 Jahren nachbeobachtet. Signifikante Verbesserungen wurden bei allen Untersuchungen in Bezug auf Schmerzen, Steifigkeit und Kniefunktion festgestellt, darüber hinaus verbesserte sich die Lebensqualität signifikant. Insgesamt ereigneten sich seit der Behandlung 14 unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Arthrosamid® bei 12 Teilnehmern. Die am häufigsten gemeldeten Ereignisse waren Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen und Flüssigkeitsansammlungen in der Kniekehle. Keines der Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Arthrosamid® war schwerwiegend. Die zum 6- und 12-Monats-Zeitpunkt ausgewerteten Daten wurden im Jahr 2021 veröffentlicht [4,5], die Daten für Jahr 2 wurden im Jahr 2022 veröffentlicht [6] und die Daten für Jahr 3 wurden im Jahr 2023 veröffentlicht [7,8]. Die Teilnehmer werden aufgefordert, für bis zu 5 Jahre nach der Behandlung jährliche Nachuntersuchungstermine wahrzunehmen, damit die Sicherheit und die langfristige Leistung von Arthrosamid® untersucht werden können.

Eine weitere Studie, in der Arthrosamid® zunächst 1 Jahr lang mit Synvisc-One® verglichen wurde, ist noch nicht abgeschlossen. Synvisc-One® ist ein anderes Injektionsmittel (eine Hyaluronsäure), das bei Kniearthrose eingesetzt wird. Insgesamt 239 Teilnehmer wurden per Randomisierung in die Studie aufgenommen. 120 Teilnehmer erhielten eine Injektion (6 ml) mit Synvisc-One® und 119 eine Injektion (6 ml) mit Arthrosamid®. Die Studie ergab keinen statistischen Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Behandlungen. In der Arthrosamid®-Gruppe traten bei 35 Teilnehmern insgesamt 41 unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung auf. In der Synvisc-One® -Gruppe traten bei 9 Teilnehmern insgesamt 13 unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung auf. Keines der unerwünschten Ereignisse war schwerwiegend. Einjahresdaten aus dieser Studie wurden in den Jahren 2022 und 2023 veröffentlicht [9-11]. Nach dem ersten Jahr wurde die Studie verlängert, um die Teilnehmer der Arthrosamid®-Gruppe bis zu 5 Jahre lang nachzubeobachten. Sie werden inzwischen seit 3 Jahren nachbeobachtet. Bei allen Auswertungen wurden signifikante Verbesserungen bei Schmerzen, Steifigkeit und Kniefunktion sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität festgestellt.

5.3 Sicherheit

Im Vergleich zu einer Knieendoprothese, die derzeit die Behandlung der ersten Wahl ist, wenn alle anderen Optionen versagt haben, ist die Behandlung mit Arthrosamid® ein minimalinvasiver, ambulanter Eingriff. Arthrosamid® wird weder vom Körper aufgenommen (resorbiert) noch abgebaut, und Daten aus 4 Studien zeigen eine signifikante und lang anhaltende Wirkung der Behandlung. Die erhobenen Daten zeigen, dass die meisten Patienten mit Kniegelenksarthrose (Gonarthrose), die mit Arthrosamid® behandelt wurden, Verbesserungen bei Schmerzen, Steifigkeit und Funktion des von der Arthrose (OA) befallenen Knies sowie bei der Lebensqualität erfuhren. Die meisten der in den Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse waren vorübergehender Natur und leicht. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Gelenkschmerzen und -schwellungen.

Bis zum 31.DEZ.2023 wurden insgesamt 5.098 Patientenpackungen (Sechserpackung) in den Verkehr gebracht. Sicherheitsdaten werden kontinuierlich aus Online-Datenbanken, Beschwerden, wissenschaftlicher Literatur und anderen Quellen erhoben. Eine Überprüfung der Sicherheitsdaten von der Markteinführung bis zum 31.DEZ.2023 hat bestätigt, dass Arthrosamid® sicher ist.

Eine Studie zur Bewertung der Sicherheit von Arthrosamid® nach der Markteinführung wurde im Jahr 2021 begonnen und läuft noch. In dieser Studie wurden 203 erwachsene Patienten an 9 Prüfzentren in Europa mit einer Einzelinjektion von 6 ml Arthrosamid® behandelt. Nach der Behandlung mit Arthrosamid® werden die Teilnehmer 5 Jahre lang nachbeobachtet. Bisher liegen noch keine Ergebnisse vor.

6. Mögliche therapeutische Alternativen

Wenn Sie andere Behandlungsmöglichkeiten in Betracht ziehen, sollten Sie sich an Ihre Ärztin oder Ihren Arzt wenden, die/der Ihre individuelle Situation berücksichtigen wird.

Ärzte können die folgenden Behandlungsalternativen zu Arthrosamid® anbieten:

- Intraartikuläre Behandlungen (Behandlungen, die in das Knie injiziert werden):
 - **Kortikosteroide** können bei der Behandlung von Entzündungssymptomen wirksam sein, die Wirkung lässt jedoch relativ schnell nach (2–6 Wochen). Wiederholte Injektionen sind aus diesem Grund für eine stabile Schmerzlinderung erforderlich.
 - **Hyaluronsäure** hat eine Wirkung, die bis zu 6 Monate anhält.
- Chirurgische Eingriffe: Zu den möglichen chirurgischen Eingriffen gehören der vollständige oder teilweise Gelenkersatz oder die Knieosteotomie (ein chirurgischer Eingriff, bei dem ein Knochen durchtrennt und neu geformt oder ausgerichtet wird). Die meisten Patienten haben nach der Operation ein gutes klinisches Ergebnis, aber das Risiko von Komplikationen ist im Vergleich zu anderen Behandlungen relativ hoch, und viele Patienten benötigen eine Wiederholungsoperation. Eine Operation kann jedoch eine gute Möglichkeit für schwer symptomatische Patienten sein, bei denen frühere Behandlungen versagt haben und die einen erheblichen Verlust an Lebensqualität erleiden.

Die Wahl der Behandlung sollte sich an Ihren Symptomen, Ihren Zielen und Erwartungen sowie den Risiken und Vorteilen in Ihrer Situation orientieren.

7. Empfohlenes Anwenderprofil und Schulung

Arthrosamid® darf nur von einem qualifizierten Facharzt verabreicht werden, der mit intraartikulären Injektionsverfahren vertraut ist, wie z. B. einem orthopädischen Chirurgen oder Rheumatologen.

Περίληψη χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων (SSCP)

Arthrosamid®

Αναγν. εγγράφου		018.SSCP.00023.03	
Αρ. έκδοσης	001	Ημερομηνία εγγράφου	04-06-2024

Πίνακας περιεχομένων

Συντομογραφίες.....	5
Περίληψη χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων - Μέρος Ι - Επαγγελματίες χρήστες.....	6
1. Ταυτοποίηση προϊόντος και γενικές πληροφορίες	6
1.1 Εμπορική ονομασία προϊόντος	6
1.2 Κατασκευαστής	6
1.3 Αριθμός μητρώου κατασκευαστή (SRN).....	6
1.4 Βασικό UDI-DI.....	6
1.5 Περιγραφή ονοματολογίας ιατροτεχνολογικού προϊόντος.....	6
1.6 Κατηγορία προϊόντος	7
1.7 Έτος έκδοσης του πρώτου πιστοποιητικού CE που καλύπτει τη συσκευή.....	7
1.8 Όνομα κοινοποιημένου οργανισμού και αριθμός αναγνώρισης	7
2. Προβλεπόμενος σκοπός, ένδειξη, στοχευόμενος πληθυσμός και αντενδείξεις.....	7
2.1 Προβλεπόμενος σκοπός, ένδειξη και στοχευόμενος πληθυσμός	7
2.2 Αντενδείξεις ή/και περιορισμοί	7
3. Περιγραφή προϊόντος.....	8
3.1 Περιγραφή προϊόντος.....	8
3.1.1 Τρόπος δράσης	8
3.2 Προηγούμενες γενιές του προϊόντος.....	8
3.3 Οποιοσδήποτε άλλες συσκευές ή προϊόντα που προορίζονται για χρήση σε συνδυασμό με το προϊόν.....	8
4. Υπολειπόμενοι κίνδυνοι και προειδοποιήσεις.....	9
4.1 Υπολειπόμενοι κίνδυνοι και ανεπιθύμητες ενέργειες.....	9
4.2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις	10
4.2.1 Προειδοποιήσεις.....	10
4.2.2 Προφυλάξεις.....	10
4.3 Άλλες πληροφορίες	10
5. Περίληψη κλινικής αξιολόγησης και κλινικής παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά	11
5.1 Ισοδυναμία.....	11
5.2 Κλινικές έρευνες πριν από τη σήμανση CE	11
5.2.1 Μελέτη για την «απόδειξη της εφικτότητας» (proof of concept)	11
5.2.1.1 Σχεδιασμός κλινικής έρευνας.....	11

5.2.1.2	Αποτελέσματα	13
5.2.1.3	Συμπέρασμα	15
5.2.2	Μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας.....	15
5.2.2.1	Σχεδιασμός κλινικής έρευνας.....	15
5.2.2.2	Αποτελέσματα	18
5.2.2.3	Συμπέρασμα	19
5.2.3	Ιστοπαθολογική έκθεση	20
5.2.3.1	Σχεδιασμός κλινικής έρευνας.....	20
5.2.3.2	Αποτελέσματα	20
5.2.3.3	Συμπέρασμα	24
5.2.4	Προοπτική, ανοιχτής επισημάνσης, κλινική έρευνα ενδοαρθρικής ένεσης με υδρογέλη πολυακρυλαμιδίου σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος («IDA») (CIV ID: CIV-19-07-029146)	24
5.2.4.1	Σχεδιασμός κλινικής έρευνας.....	25
5.2.4.2	Αποτελέσματα	27
5.2.4.3	Συμπέρασμα	36
5.2.5	Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή κλινική έρευνα της ενδοαρθρικής ένεσης με υδρογέλη πολυακρυλαμιδίου σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος («ROSA») (CIV ID: CIV-19-01-026964).....	36
5.2.5.1	Σχεδιασμός κλινικής έρευνας.....	37
5.2.5.2	Αποτελέσματα	40
5.2.5.3	Συμπέρασμα	50
5.3	Άλλα κλινικά δεδομένα	51
5.4	Περίληψη των κλινικών επιδόσεων και της ασφάλειας.....	52
5.5	Κλινική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά	53
6.	Πιθανές εναλλακτικές θεραπείες	54
6.1	Ενδοαρθρικές θεραπείες.....	54
6.1.1	Κορτικοστεροειδή	54
6.1.2	Υαλουρονικό οξύ.....	55
6.1.3	Noltrex	55
6.2	Χειρουργείο	56
7.	Προτεινόμενο προφίλ και εκπαίδευση χρηστών	57
8.	Εναρμονισμένα πρότυπα και εφαρμοσμένες κοινές προδιαγραφές	57
9.	Ιστορικό αναθεωρήσεων	60
10.	Βιβλιογραφία	61
	Περίληψη χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων - Μέρος II - Ασθενείς.....	67

1.	Ταυτοποίηση προϊόντος και γενικές πληροφορίες	67
1.1	Εμπορική ονομασία προϊόντος	67
1.2	Κατασκευαστής	67
1.3	Βασικό αποκλειστικό αναγνωριστικό προϊόντος – Καταχώριση προϊόντος (UDI-DI) ..	67
1.4	Έτος κατά το οποίο το προϊόν έλαβε για πρώτη φορά τη σήμανση CE	67
2.	Προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος.....	68
2.1	Προβλεπόμενος σκοπός, ένδειξη και προβλεπόμενη ομάδα ασθενών.....	68
2.2	Αντενδείξεις	68
3.	Περιγραφή προϊόντος.....	68
3.1	Περιγραφή προϊόντος και υλικά που έρχονται σε επαφή με ιστούς του ασθενούς	68
3.2	Πληροφορίες για τη φαρμακευτική ουσία, εφόσον υπάρχει.....	69
3.3	Πώς επιτυγχάνει το προϊόν τον προβλεπόμενο τρόπο δράσης του	69
3.4	Άλλες συσκευές ή προϊόντα που προορίζονται για χρήση σε συνδυασμό με το προϊόν	69
4.	Κίνδυνοι και προειδοποιήσεις.....	69
4.1	Πώς έχουν ελεγχθεί ή αντιμετωπιστεί οι πιθανοί κίνδυνοι	70
4.2	Υπολειπόμενοι κίνδυνοι και ανεπιθύμητες ενέργειες.....	70
4.3	Προειδοποιήσεις ή προφυλάξεις	70
5.	Περίληψη κλινικής αξιολόγησης και κλινικής παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά	71
5.1	Κλινικό υπόβαθρο του προϊόντος	71
5.2	Τα κλινικά στοιχεία για τη σήμανση CE	71
5.3	Ασφάλεια	72
6.	Πιθανές εναλλακτικές θεραπείες	73
7.	Προτεινόμενο προφίλ και εκπαίδευση χρηστών	73

Συντομογραφίες

Συντομογραφία	Επεξήγηση
ADE	Ανεπιθύμητη ενέργεια προϊόντος
ΑΣ	Ανεπιθύμητο συμβάν
BOCF	Μεταφορά παρατήρησης έναρξης
EMDN	Ευρωπαϊκή ονοματολογία ιατροτεχνολογικών προϊόντων
ESCEO	Ευρωπαϊκή εταιρεία για τις κλινικές και οικονομικές πτυχές της οστεοπόρωσης, της οστεοαρθρίτιδας και των μυοσκελετικών νόσων
HA	Υαλουρονικό οξύ
IFU	Οδηγίες χρήσης
ITT	Πρόθεση για θεραπεία
MDR	Κανονισμός (ΕΕ) 2017/745 για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα
OA	Οστεοαρθρίτιδα
OMERACT-OARSI	Μετρήσεις εκβάσεων στη ρευματολογία - Διεθνής εταιρεία έρευνας για την οστεοαρθρίτιδα
PAAG	Υδρογέλη πολυακρυλαμιδίου
PGA	Συνολική αξιολόγηση ασθενούς
PMCF	Κλινική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά
PMS	Εποπτεία μετά τη διάθεση στην αγορά
QoL	Ποιότητα ζωής
ROM	Εύρος κίνησης
ΣΑΣ	Σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν
SSCP	Περίληψη χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων
ΟΑΓ	Ολική αρθροπλαστική γόνατος
ΜΑΓ	Μονοδιαμερισματική αρθροπλαστική γόνατος
WOMAC	Δείκτης οστεοαρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster

Περίληψη χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων - Μέρος Ι - Επαγγελματίες χρήστες

Στόχος αυτής της περίληψης χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων (SSCP) είναι να προσφέρει στο ευρύ κοινό μια επικαιροποιημένη περίληψη των κύριων ζητημάτων που σχετίζονται με την ασφάλεια και τις κλινικές επιδόσεις του Arthrosamid®.

Το SSCP δεν αντικαθιστά τις οδηγίες χρήσης (IFU) ως το κύριο έγγραφο για τη διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης του Arthrosamid® ούτε παρέχει διαγνωστικές ή θεραπευτικές προτάσεις στους προβλεπόμενους χρήστες ή ασθενείς.

Οι παρακάτω πληροφορίες απευθύνονται σε χρήστες/επαγγελματίες υγείας.

Ύστερα από αυτές τις πληροφορίες υπάρχει μια περίληψη που απευθύνεται σε ασθενείς (Μέρος ΙΙ).

1. Ταυτοποίηση προϊόντος και γενικές πληροφορίες

1.1 Εμπορική ονομασία προϊόντος

Arthrosamid®, αρ. καταλόγου 50020 (μονή συσκευασία) και 50021 (συσκευασία των έξι).

1.2 Κατασκευαστής

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Δανία

1.3 Αριθμός μητρώου κατασκευαστή (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Βασικό UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Το βασικό UDI-DI είναι το κύριο αναγνωριστικό του μοντέλου ενός προϊόντος.

1.5 Περιγραφή ονοματολογίας ιατροτεχνολογικού προϊόντος

Ο κωδικός του Arthrosamid® στην ευρωπαϊκή ονοματολογία ιατροτεχνολογικών προϊόντων (EMDN) είναι P900403 «Μη απορροφήσιμα προϊόντα αναπλήρωσης και ανακατασκευής».

1.6 Κατηγορία προϊόντος

Το Arthrosamid® είναι ένα εμφυτεύσιμο προϊόν κατηγορίας IIβ σύμφωνα με τον Κανόνα 8 που διατυπώνεται στο παράρτημα VIII του κανονισμού (ΕΕ) 2017/745 για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα (MDR).

1.7 Έτος έκδοσης του πρώτου πιστοποιητικού CE που καλύπτει τη συσκευή

Το Arthrosamid® έλαβε τη σήμανση CE το 2021 σύμφωνα με την οδηγία 93/42/ΕΟΚ περί των ιατροτεχνολογικών προϊόντων.

1.8 Όνομα κοινοποιημένου οργανισμού και αριθμός αναγνώρισης

Ο κοινοποιημένος οργανισμός που πραγματοποίησε την αξιολόγηση της συμμόρφωσης του Arthrosamid® είναι η TÜV SÜD Product Service GmbH, με αποκλειστικό αριθμό αναγνώρισης 0123.

2. Προβλεπόμενος σκοπός, ένδειξη, στοχευόμενος πληθυσμός και αντενδείξεις

2.1 Προβλεπόμενος σκοπός, ένδειξη και στοχευόμενος πληθυσμός

Το Arthrosamid® προορίζεται για τη συμπτωματική θεραπεία ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος.

Το Arthrosamid® προορίζεται για ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών που δεν έχουν ανταποκριθεί επιτυχώς σε συντηρητικές θεραπείες.

2.2 Αντενδείξεις ή/και περιορισμοί

Η ένεση του Arthrosamid® δεν πρέπει να γίνεται:

- Εάν υπάρχει ενεργή δερματική νόσος ή λοίμωξη στο σημείο της ένεσης ή κοντά σε αυτό.
- Εάν η άρθρωση εμφανίζει λοίμωξη ή βαριά φλεγμονή.
- Εάν ο ασθενής έχει λάβει προηγουμένως θεραπεία με διαφορετικό, μη απορροφήσιμο ενέσιμο φάρμακο/εμφύτευμα στο ίδιο γόνατο.
- Εάν ο ασθενής έχει λάβει προηγουμένως θεραπεία με απορροφήσιμο, ενδοαρθρικό ενέσιμο φάρμακο (όπως υαλουρονικό οξύ) το οποίο δεν αναμένεται να έχει απορροφηθεί σύμφωνα με τις πληροφορίες του παρασκευαστή για το συγκεκριμένο προϊόν.
- Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε αρθροπλαστική γόνατος με αλλομόσχευμα ή έχει οποιοδήποτε ξένο υλικό στο γόνατο.
- Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε αρθροσκόπηση γόνατος τους τελευταίους 6 μήνες.
- Σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη αιμορροφιλία ή σε ασθενείς που λαμβάνουν μη ελεγχόμενη αντιπηκτική αγωγή.

Μην κάνετε νέα ένεση με διαφορετικό μη απορροφήσιμο εμφύτευμα στο γόνατο στο οποίο έχει γίνει η ένεση.

3. Περιγραφή προϊόντος

3.1 Περιγραφή προϊόντος

Το Arthrosamid® είναι μια μη απορροφήσιμη, βιοσυμβατή, ενέσιμη, διαφανής υδρογέλη για ενδοαρθρική ένεση. Το Arthrosamid® αποτελείται από 2,5% διασταυρούμενο πολυακρυλαμίδιο και 97,5% μη πυρετογόνο νερό. Το Arthrosamid® παρέχεται σε μια προγεμισμένη, αποστειρωμένη σύριγγα 1 ml, σφραγισμένη με κουμπωτό πώμα σε σύνδεσμο Luer lock.

Το Arthrosamid® αποστειρώνεται με υγρή θερμότητα. Προορίζεται μόνο για μία χρήση.

Το Arthrosamid® είναι ένα μόνιμο, μη βιοαποικοδομήσιμο εμφύτευμα με αναμενόμενη διάρκεια απόδοσης 5 ετών.

3.1.1 Τρόπος δράσης

- Το Arthrosamid® ενσωματώνεται στον αρθρικό ιστό του εσωτερικού της αρθρικής κάψας και μειώνει τη δυσκαμψία της άρθρωσης.
- Το Arthrosamid® σχηματίζει μια προστατευτική μαλακή μεμβράνη που αποτελείται από την υδρογέλη, η οποία ενσωματώνεται σε ένα δίκτυο λεπτού ιστού καλυμμένο με μια αρθρική επένδυση.
- Το Arthrosamid® περιορίζει τον πόνο και βελτιώνει τη λειτουργία του γόνατος που έχει προσβληθεί από οστεοαρθρίτιδα.

Χάρη στα μη απορροφήσιμα, μη βιοαποικοδομήσιμα και μη μετατοπίσιμα χαρακτηριστικά του, το Arthrosamid® παρέχει προστασία στον εσωτερικό ιστό της αρθρικής κάψας.

3.2 Προηγούμενες γενιές του προϊόντος

Δεν υπάρχουν προηγούμενες γενιές ή παραλλαγές του προϊόντος

3.3 Οποιοσδήποτε άλλες συσκευές ή προϊόντα που προορίζονται για χρήση σε συνδυασμό με το προϊόν

Το Arthrosamid® προορίζεται για ενδοαρθρική ένεση με αποστειρωμένη βελόνα 21G x 2 ίντσες (0,8 x 50 mm) με σύνδεσμο Luer lock.

4. Υπολειπόμενοι κίνδυνοι και προειδοποιήσεις

4.1 Υπολειπόμενοι κίνδυνοι και ανεπιθύμητες ενέργειες

Η Contura διεξάγει διαχείριση κινδύνου ως επαναλαμβανόμενη διαδικασία σε όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του Arthrosamid® ώστε να αντιμετωπίζει συνεχώς όλους τους κινδύνους που προκύπτουν σε σχέση με το προϊόν. Έχει πραγματοποιηθεί ανάλυση κινδύνου για το Arthrosamid®, στην οποία έχουν διαπιστωθεί και αξιολογηθεί ως αποδεκτοί αλλά σημαντικοί 2 υπολειπόμενοι (μετά τον έλεγχο κινδύνου) κίνδυνοι που προκύπτουν από 1 εύλογα προβλέψιμη ακολουθία ή συνδυασμό γεγονότων. Οι βλάβες που σχετίζονται με αυτούς τους 2 κινδύνους είναι παροδικά συμπτώματα για τα οποία δεν χρειάζεται επαγγελματική ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση και τα οποία οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν στις πρώτες εβδομάδες μετά την επέμβαση (περίοδος ανάρρωσης).

Οι βλάβες που σχετίζονται με τους υπολειπόμενους κινδύνους είναι:

- Διόγκωση/οίδημα
- Επιδείνωση αρθραλγίας

Ποσοτικά δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Arthrosamid® διατίθενται από δύο κλινικές έρευνες, την «IDA» (n=49) και τη «ROSA» (n=121), καθώς και από δεδομένα εποπτείας μετά τη διάθεση στην αγορά (PMS) που συλλέχθηκαν συστηματικά έως και τις 31 Δεκεμβρίου 2023. Έως τις 31 Δεκεμβρίου 2023, έχουν διατεθεί στην αγορά συνολικά 5.098 συσκευασίες για ασθενείς (συσκευασίες των έξι).

Οι μελέτες «IDA» και «ROSA» περιγράφονται στις ενότητες 5.2.4 και 5.2.5, αντίστοιχα.

Πίνακας 1 Συχνότητα υπολειπόμενων κινδύνων και ανεπιθύμητων ενεργειών σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία στην αγορά

	«IDA» (n=49)	«ROSA» (n=121)	Δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά (n=5.098)
Υπολειπόμενοι κίνδυνοι			
Διόγκωση/οίδημα	8%	11%	0,04%
Επιδείνωση αρθραλγίας	12%	16%	< 1/5.098*
Ανεπιθύμητες ενέργειες			
Πόνος που σχετίζεται με την ένεση	-	1%	0,08%
Οίδημα κύστης Baker	6%	-	< 1/5.098*
Λοίμωξη	-	-	< 1/5.098*

*Δεν έχουν αναφερθεί επιπλοκές σχετικά με το προϊόν μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

4.2 Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

4.2.1 Προειδοποιήσεις

- Μην ενίετε το Arthrosamid® ενδοαγγειακά, εξωαρθρικά ή στον ιστό της κάψας.
- Μην ενίετε κορτικοστεροειδή με το Arthrosamid®.
- Μην ενίετε φαρμακευτικά σκευάσματα ή βιολογικές ουσίες με το Arthrosamid®.

4.2.2 Προφυλάξεις

Πρέπει να τηρούνται οι συνήθεις προφυλάξεις που σχετίζονται με τις επεμβατικές διαδικασίες στις αρθρώσεις.

- Μην επαναχρησιμοποιείτε το Arthrosamid®. Η επαναχρησιμοποίηση αυξάνει τον κίνδυνο μόλυνσης και κατά συνέπεια αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης.
- Μην επαναποστειρώνετε το Arthrosamid®.
- Μην χρησιμοποιείτε το Arthrosamid® εάν έχει λήξει.
- Μην ενίετε το Arthrosamid® σε άλλα σημεία του σώματος.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την έντονη σωματική δραστηριότητα (π.χ. τένις, τζόκινγκ ή μεγάλους περιπάτους) τις πρώτες εβδομάδες μετά την ένεση.

Το Arthrosamid® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς:

- με οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις σε άλλα μέρη του σώματος.
- με αυτοάνοσες διαταραχές.
- υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία.
- με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα.
- που πάσχουν από μη ελεγχόμενο διαβήτη.
- που υποβάλλονται σε μείζονα οδοντιατρική επέμβαση ή σε επεμβατική ιατρική διαδικασία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για:

- ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.
- εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες.
- ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- εφάπαξ δόσεις πάνω από 6 ml

Όπως ισχύει σε κάθε επεμβατική διαδικασία στις αρθρώσεις, η ένεση του Arthrosamid® ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και γι' αυτό θα πρέπει να χορηγούνται αντιβιοτικά για προφύλαξη πριν από την ένεση.

4.3 Άλλες πληροφορίες

Το Arthrosamid® δεν έχει υποβληθεί σε καμία επιτόπια διορθωτική ενέργεια για την ασφάλεια.

5. Περίληψη κλινικής αξιολόγησης και κλινικής παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά

5.1 Ισοδυναμία

Η αξιολόγηση της συμμόρφωσης του Arthrosamid® δεν έχει βασιστεί σε ισοδυναμία με κανένα άλλο προϊόν.

5.2 Κλινικές έρευνες πριν από τη σήμανση CE

Πριν από τη σήμανση CE πραγματοποιήθηκαν κλινικές έρευνες για το Arthrosamid® σύμφωνα με τον MDR.

Παρακάτω παρέχεται μια περίληψη των ερευνών.

5.2.1 Μελέτη για την «απόδειξη της εφικτότητας» (proof of concept)

5.2.1.1 Σχεδιασμός κλινικής έρευνας

Αυτή η έρευνα ήταν μια μελέτη κοόρτης, ανοιχτής επισήμανσης, για την «απόδειξη της εφικτότητας» που πραγματοποιήθηκε με πρωτοβουλία ερευνητή σε ένα μόνο κέντρο. Διενεργήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (Διακήρυξη WMA του Ελσίνκι - Αρχές δεοντολογίας για την ιατρική έρευνα με τη συμμετοχή ανθρώπων) και δημοσιεύτηκε το 2018 [1].

Υπό έρευνα προϊόν

Προϊόν: Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το προϊόν Aquamid® Reconstruction ως «Υδρογέλη Β». Το Aquamid® Reconstruction είναι το ίδιο με το Arthrosamid® αλλά έχει άλλη ένδειξη χρήσης (το Aquamid® Reconstruction προορίζεται για την αύξηση των μαλακών μορίων για επανορθωτικούς σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της διόρθωσης της λιποατροφίας του προσώπου). Στο εξής, το προϊόν θα αναφέρεται ως «Υδρογέλη Β».

Χορήγηση: Η ένεση της «Υδρογέλης Β» πραγματοποιήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες και με τοπική αναισθησία (εντός της άρθρωσης και απευθείας στο σημείο της ένεσης). Όγκος 3 ml της «Υδρογέλης Β» χορηγήθηκε με ένεση υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στην περιοχή της άρθρωσης με βελόνα 21G x 2" (0,8 x 50 mm) (ενέθηκαν 3 x 1 ml με την ίδια βελόνα). Σε ασθενείς με ανεπαρκές αποτέλεσμα, η ένεση επαναλήφθηκε ύστερα από 2 εβδομάδες τουλάχιστον, με αποτέλεσμα να χορηγηθούν συνολικά 6 ml «Υδρογέλης Β».

Προφυλακτικά αντιβιοτικά: Χορηγήθηκε εφάπαξ από του στόματος δόση αντιβιοτικών (αζιθρομυκίνη 500 mg + μοξιφλοξασίνη 400 mg) 1-6 ώρες πριν από την ένεση.

Στόχοι και τελικά σημεία

Ο γενικός στόχος της μελέτης ήταν να συλλεχθούν πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της «Υδρογέλης Β» σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) του γόνατος. Τα τελικά σημεία της μελέτης ορίστηκαν ως εξής:

Πρωτεύον τελικό σημείο: Να αξιολογηθεί η αλλαγή από την έναρξη της βαθμολογίας WOMAC για τον πόνο στους 4 μήνες μετά την ένεση της «Υδρογέλης Β» στην άρθρωση του γόνατος. Το ερωτηματολόγιο WOMAC περιγράφεται παρακάτω.

Δευτερεύοντα τελικά σημεία: Να αξιολογηθούν οι αλλαγές από την έναρξη στις υποκλίμακες WOMAC για τη σωματική λειτουργία και τη δυσκαμψία, καθώς και στη συνολική βαθμολογία WOMAC 4, 7 και 13 μήνες μετά.

Παράμετροι αποτελεσματικότητας

Βαθμολογία WOMAC: Το ερωτηματολόγιο WOMAC συμπληρώνεται από τον συμμετέχοντα και αποτελείται από 24 ερωτήσεις, καθεμία από τις οποίες βαθμολογείται σε μια κλίμακα Likert από 0 έως 4. Οι 24 ερωτήσεις χωρίζονται σε τρεις υποκλίμακες: πόνος (5 ερωτήσεις), δυσκαμψία (2 ερωτήσεις) και σωματική λειτουργία (17 ερωτήσεις). Η συνολική βαθμολογία WOMAC υπολογίζεται, επίσης, ως το άθροισμα και των 24 ερωτήσεων. Οι βαθμολογίες WOMAC (υποκλίμακες και σύνολο) μετατρέπονται σε κλίμακα 0-100, όπου η υψηλότερη βαθμολογία υποδηλώνει χειρότερη έκβαση.

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Ορίστηκαν τα παρακάτω κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού:

Κριτήρια ένταξης:

Ενήλικες με κλινική διάγνωση οστεοαρθρίτιδας του γόνατος σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας.

Κριτήρια αποκλεισμού:

- Ενεργή δερματική νόσος ή λοίμωξη στο σημείο της ένεσης ή κοντά σε αυτό
- Άρθρωση με λοίμωξη ή βαριά φλεγμονή
- Προηγούμενη θεραπεία με βιοαποικοδομήσιμη, ενδοαρθρική ενέσιμη ουσία, όπως το υαλουρονικό οξύ, εκτός εάν η αποικοδόμηση του εν λόγω προϊόντος έχει ολοκληρωθεί.
- Προηγούμενη θεραπεία με διαφορετικό, μη απορροφήσιμο ενέσιμο φάρμακο/εμφύτευμα στο γόνατο.
- Ο ασθενής έχει υποβληθεί σε αρθροπλαστική γόνατος.
- Ασθενείς με αιμορροφιλία.
- Ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Επισκόπηση μελέτης

Η μελέτη περιλαμβάνει τα ακόλουθα χρονικά σημεία θεραπείας και αξιολόγησης:

- Αρχική επίσκεψη θεραπείας (Επίσκεψη θεραπείας 1).
- Δεύτερη επίσκεψη θεραπείας περίπου ένα μήνα μετά την επίσκεψη θεραπείας 1 (Επίσκεψη θεραπείας 2).
- Επισκέψεις παρακολούθησης στους τέσσερις μήνες (Επίσκεψη παρακολούθησης 1), στους επτά μήνες (Επίσκεψη παρακολούθησης 2) και στους δεκατρείς μήνες (Επίσκεψη παρακολούθησης 3). Τα προγραμματισμένα χρονικά περιθώρια για όλες τις επισκέψεις παρακολούθησης ήταν +/- 2 εβδομάδες.

Σύντομη επισκόπηση της διαδικασίας της μελέτης παρατίθεται στον [Πίνακα 2](#).

Πίνακας 2. Περιγραφή μελέτης για την «απόδειξη της εφικτότητας» (proof of concept).

	Επίσκεψη θεραπείας 1	Επίσκεψη θεραπείας 2	Επίσκεψη παρακολούθησης 1	Επίσκεψη παρακολούθησης 2	Επίσκεψη παρακολούθησης 3
Χρονικό σημείο (μήνες)	0	1	4	7	13
Ένεση «Υδρογέλης B»	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*Η ένεση «Υδρογέλης B» γινόταν εάν η επίδραση της αρχικής δόσης κρινόταν ανεπαρκής.

Πληθυσμός μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία για ΟΑ γόνατος και είχαν έγκυρες καταγραφές της κύριας μέτρησης αποτελεσματικότητας προ θεραπείας (ερωτηματολόγιο WOMAC). Οι ασθενείς έλαβαν την αρχική ένεση «Υδρογέλης B» στην επίσκεψη θεραπείας 1 και δεν έλαβαν ενδοαρθρική ένεση κορτικοστεροειδούς σε κανένα χρονικό σημείο μέχρι την επίσκεψη μελέτης των 13 μηνών. Επίσης, δεν έλαβαν ενδοαρθρική ένεση «Υδρογέλης B» σε καμία από τις επισκέψεις παρακολούθησης της μελέτης (δηλ. τις επισκέψεις παρακολούθησης των 4 και 7 μηνών).

Ο βαθμός της ΟΑ προσδιορίστηκε με βάση την ταξινόμηση Kellgren-Lawrence (KL), μια βαθμολογία από 0 έως 4, όπου ο βαθμός 0 σημαίνει απουσία ΟΑ και ο βαθμός 4 σημαίνει βαριά ΟΑ [1]. Οι ασθενείς της μελέτης είχαν τις παρακάτω βαθμολογίες KL: KL=1: 4%, KL=2: 24%, KL=3: 46% και KL=4: 26%.

5.2.1.2 Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

Συνολικά, 122 ασθενείς με ΟΑ γόνατος έλαβαν ενδοαρθρική θεραπεία με 3 ml «Υδρογέλης B», από τους οποίους οι 38 δεν συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο WOMAC κατά την έναρξη της μελέτης, με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαθέσιμες βαθμολογίες WOMAC προ θεραπείας για 84 ασθενείς. Η μέση ηλικία κατά την πρώτη ένεση «Υδρογέλης B» ήταν τα 68 έτη (εύρος 36-91). Οι 48 (57%) από τους ασθενείς ήταν γυναίκες. Οι βαθμολογίες WOMAC κατά την έναρξη παρατίθενται στον [Πίνακα 3](#).

Πίνακας 3. Βαθμολογίες WOMAC κατά την έναρξη.

	Μέση τιμή (SD)	Εύρος τιμών
Πόνος WOMAC	44,3 (17,2)	5,0–75,0
Δυσκαμψία WOMAC	44,9 (22,0)	0,0–87,5
Λειτουργία WOMAC	42,2 (20,7)	0,0–88,2
Σύνολο WOMAC	42,8 (18,6)	0,0–84,4

Θεραπεία και παρακολούθηση

Από τους 84 ασθενείς που είχαν βαθμολογίες WOMAC προ θεραπείας, 75 ασθενείς προσήλθαν στη δεύτερη επίσκεψη θεραπείας, από τους οποίους οι 72 έλαβαν δεύτερη ενδοαρθρική ένεση 3 ml «Υδρογέλης Β» (3 ασθενείς δεν προσήλθαν στη δεύτερη επίσκεψη θεραπείας, αλλά συνέχισαν τη συμμετοχή τους). Επομένως, έχει μελετηθεί έμμεσα μια αθροιστική επίδραση της «Υδρογέλης Β».

Δεδομένα παρακολούθησης κατά WOMAC ήταν διαθέσιμα για 62 ασθενείς στους 4 μήνες, για 59 ασθενείς στους 7 μήνες και για 56 ασθενείς στους 13 μήνες.

Παράμετροι αποτελεσματικότητας

Βαθμολογίες WOMAC

Στον Πίνακα 4 συνοψίζονται οι βαθμολογίες των υποκλιμάκων WOMAC (πόνος, δυσκαμψία, λειτουργία) και η συνολική βαθμολογία WOMAC. Στην παρακολούθηση των 4 μηνών υπήρχε μια στατιστικά σημαντική μείωση 14,6 μονάδων στη βαθμολογία της υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο (95% CI -18,9 έως -10,2) ($p<0,001$). Η βελτίωση της βαθμολογίας στην υποκλίμακα για τον πόνο διατηρήθηκε στην πάροδο του χρόνου με μέση μείωση 16,0 και 15,7 στους 7 και 13 μήνες, αντίστοιχα. Επομένως, η βαθμολογία της υποκλίμακας WOMAC για τη δυσκαμψία, η βαθμολογία της υποκλίμακας WOMAC για τη λειτουργία και η συνολική βαθμολογία WOMAC εμφάνισαν στατιστικά σημαντική μείωση σε όλα τα χρονικά σημεία (στους 4, 7 και 13 μήνες).

Πίνακας 4. Αλλαγές από την έναρξη στις βαθμολογίες των υποκλιμάκων WOMAC για τον πόνο, τη δυσκαμψία και τη λειτουργία και στη συνολική βαθμολογία WOMAC (n=84).

	4 μήνες (n=62)		7 μήνες (n=59)		13 μήνες (n=56)	
	Μέση τιμή (95% CI)	Τιμή P	Μέση τιμή (95% CI)	Τιμή P	Μέση τιμή (95% CI)	Τιμή P
Πόνος WOMAC	-14,6 (-18,9 έως -10,2)	<0,0001	-16,0 (-20,4 έως -11,6)	<0,0001	-15,7 (-20,2 έως -11,2)	<0,0001
Δυσκαμψία WOMAC	-12,3 (-17,7 έως -6,9)	<0,0001	-13,3 (-18,8 έως -7,8)	<0,0001	-12,1 (-17,8 έως -6,4)	<0,0001
Λειτουργία WOMAC	-13,1 (-17,4 έως -8,7)	<0,0001	-12,2 (-16,6 έως -7,8)	<0,0001	-9,4 (-14,0 έως -4,9)	<0,0001

	4 μήνες (n=62)		7 μήνες (n=59)		13 μήνες (n=56)	
	Μέση τιμή (95% CI)	Τιμή P	Μέση τιμή (95% CI)	Τιμή P	Μέση τιμή (95% CI)	Τιμή P
Σύνολο WOMAC	-13,4 (-17,5 έως -9,2)	<0,0001	-13,1 (-17,3 έως -8,8)	<0,0001	-10,9 (-15,2 έως -6,6)	<0,0001

Επίτευξη τελικών σημείων μελέτης

Τα αποτελέσματα της μελέτης που σχετίζονται με τα τελικά σημεία της μελέτης συνοψίζονται στον [Πίνακα 5](#).

Πίνακας 5. Αποτελέσματα μελέτης σε σχέση με τα τελικά σημεία της μελέτης.

Τελικά σημεία μελέτης		Αποτελέσματα μελέτης
Πρωτεύον τελικό σημείο	Να αξιολογηθεί η αλλαγή του πόνου από την τιμή έναρξης (WOMAC) στους 4 μήνες μετά την ένεση «Υδρογέλης Β» στην άρθρωση του γόνατος.	Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του πόνου στους 4 μήνες μετά την ένεση «Υδρογέλης Β» στην άρθρωση του γόνατος (p<0,0001).
Δευτερεύοντα τελικά σημεία	Να αξιολογηθούν οι αλλαγές από την έναρξη στις υποκλίμακες WOMAC για τη σωματική λειτουργία και τη δυσκαμψία, καθώς και στη συνολική βαθμολογία WOMAC στους 4, 7 και 13 μήνες.	Εμφανίστηκε βελτίωση στους υπόλοιπους τομείς WOMAC (δυσκαμψία, λειτουργία και σύνολο) ύστερα από 4 μήνες. Το αποτέλεσμα φαίνεται να είναι μακροχρόνιο και η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε για 13 μήνες.

5.2.1.3 Συμπέρασμα

Αυτή η κλινική μελέτη για το Arthrosamid® ήταν μια μελέτη κοόρτης, ανοιχτής επισήμανσης που πραγματοποιήθηκε σε ένα κέντρο για την «απόδειξη της εφικτότητας» με 84 ασθενείς που είχαν βαθμολογίες WOMAC προ θεραπείας. Η αξιολόγηση του πρωτεύοντος τελικού σημείου έδειξε ότι η βαθμολογία της υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο ήταν σημαντικά βελτιωμένη τέσσερις μήνες μετά την αρχική ένεση «Υδρογέλης Β» συγκριτικά με την τιμή έναρξης. Ομοίως, η συνολική βαθμολογία WOMAC και οι βαθμολογίες των υποκλιμάκων για τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία (δευτερεύοντα τελικά σημεία) βελτιώθηκαν. Το αποτέλεσμα φάνηκε να διατηρείται με την πάροδο του χρόνου, μέχρι την τελευταία παρατήρηση στους 13 μήνες.

5.2.2 Μελέτη αξιολόγησης της ασφάλειας

5.2.2.1 Σχεδιασμός κλινικής έρευνας

Γενικές πληροφορίες

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε με πρωτοβουλία ερευνητή για να αξιολογηθεί η ασφάλεια του Arthrosamid® («Υδρογέλη Β») σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος. Η μελέτη δημοσιεύτηκε το 2019 [2].

Υπό έρευνα προϊόν

Προϊόν: Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το προϊόν Aquamid® Reconstruction ως «Υδρογέλη Β». Το Aquamid® Reconstruction είναι το ίδιο με το Arthrosamid® αλλά έχει άλλη ένδειξη χρήσης (το Aquamid® Reconstruction σχεδιάστηκε για την αύξηση των μαλακών μορίων για επανορθωτικούς σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της διόρθωσης της λιποατροφίας του προσώπου). Στο εξής, το προϊόν θα αναφέρεται ως «Υδρογέλη Β».

Χορήγηση: Η ένεση της «Υδρογέλης Β» πραγματοποιήθηκε υπό άσηπτες συνθήκες και με τοπική αναισθησία (εντός της άρθρωσης και απευθείας στο σημείο της ένεσης). Όγκος 3 ml της «Υδρογέλης Β» χορηγήθηκε με ένεση υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση στην περιοχή της άρθρωσης με βελόνα 21G x 2" (0,8 x 50 mm) (ενέθηκαν 3 x 1 ml με την ίδια βελόνα). Σε ασθενείς με ανεπαρκές αποτέλεσμα, η ένεση επαναλήφθηκε ύστερα από 2 εβδομάδες τουλάχιστον, με αποτέλεσμα να χορηγηθούν συνολικά 6 ml «Υδρογέλης Β».

Προφυλακτικά αντιβιοτικά: Χορηγήθηκε εφάπαξ από του στόματος δόση αντιβιοτικών (αζιθρομυκίνη 500 mg + μοξιφλοξασίνη 400 mg) 1-6 ώρες πριν από την ένεση.

Στόχος μελέτης

Ο γενικός στόχος της μελέτης ήταν να συλλεχθούν πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της «Υδρογέλης Β» σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος.

Παράμετροι ασφάλειας

Ανεπιθύμητα συμβάντα: Ως ανεπιθύμητο συμβάν ορίζεται κάθε δυσμενές ιατρικό περιστατικό ή κάθε δυσμενές κλινικό σύμπτωμα (συμπεριλαμβανομένων των παθολογικών εργαστηριακών ευρημάτων) σε ασθενείς, ανεξάρτητα από το εάν σχετίζεται ή όχι με το υπό έρευνα ιατροτεχνολογικό προϊόν. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ταξινομήθηκαν ως ήπια (προσωρινά και εύκολα ανεκτά), μέτρια (που προκαλούν δυσφορία και διακόπτουν τις συνήθεις δραστηριότητες) ή σοβαρά (που προκαλούν ανικανότητα, απειλούν τη ζωή ή παρεμποδίζουν σημαντικά τις συνήθεις δραστηριότητες).

Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα: Ως σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν ορίζεται ένα ανεπιθύμητο συμβάν που:

- οδήγησε σε θάνατο, τραυματισμό ή μόνιμη βλάβη σε σωματική δομή ή σωματική λειτουργία.
- οδήγησε σε σοβαρή επιδείνωση της υγείας του ασθενούς, η οποία είχε ως αποτέλεσμα:
 - νόσο ή τραυματισμό που ήταν απειλητικά για τη ζωή ή
 - μόνιμη βλάβη σωματικής δομής ή σωματικής λειτουργίας ή
 - νοσηλεία του ασθενούς ή παράταση νοσηλείας ή
 - φαρμακευτική παρέμβαση ή χειρουργική επέμβαση για την πρόληψη απειλητικής για τη ζωή νόσου.
- οδήγησε σε εμβρυϊκή δυσπραγία, εμβρυϊκό θάνατο ή συγγενή ανωμαλία ή διαμαρτία.

Παράμετρος αποτελεσματικότητας

Ερωτηματολόγιο επίδρασης θεραπείας: Για να αξιολογηθεί η αντίληψη των ασθενών για την επίδραση της θεραπείας, δόθηκαν στους ασθενείς τρεις επιλογές για να περιγράψουν την τρέχουσα κατάσταση του γόνατός τους συγκριτικά με την κατάσταση προ θεραπείας: η ίδια/χειρότερη/καλύτερη. Εάν η απάντηση ήταν «χειρότερη», ζητούταν από τον ασθενή να βαθμολογήσει την κατάσταση σε μια κλίμακα 7 μονάδων, όπου -1 σημαίνει «σχεδόν το ίδιο, σχεδόν καθόλου χειρότερα» και -7 σημαίνει «πολύ χειρότερα». Εάν η απάντηση ήταν «καλύτερη», ζητούταν από τον ασθενή να βαθμολογήσει την κατάσταση σε μια κλίμακα 7 μονάδων, όπου 1 σημαίνει «σχεδόν το ίδιο, σχεδόν καθόλου καλύτερα» και 7 σημαίνει «πολύ καλύτερα».

Η αντίληψη του ασθενούς για την επίδραση της θεραπείας αξιολογήθηκε ξεχωριστά για τον πόνο, τη σωματική λειτουργία και τη συνολική αντίληψη για την επίδραση.

Επισκόπηση μελέτης

Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με «Υδρογέλη Β» για ΟΑ γόνατος μεταξύ 2010 και 2017. Αφού έδωσαν τη συναίνεσή τους μετά από ενημέρωση, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ιατρική εξέταση και συγκεντρώθηκαν ιατρικά αρχεία. Οι ασθενείς που αρνήθηκαν να υποβληθούν σε κλινική εξέταση κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερωτήσεις τηλεφωνικά και καταγράφηκαν αναλυτικές περιγραφές οποιωνδήποτε ανεπιθύμητων συμβάντων. Έτσι, η μελέτη περιελάμβανε μία μόνο επίσκεψη στο νοσοκομείο/τηλεφωνική συνέντευξη ανά ασθενή.

Συνέντευξη ασθενούς: Ζητήθηκε από όλους τους ασθενείς να περιγράψουν τυχόν πόνο ή περιορισμούς στην κινητικότητα, δερματικές παθήσεις, συστηματικά συμβάντα (μη σχετιζόμενα με το γόνατο) που εμφάνισαν σε σχέση με ή μετά τη θεραπεία με την «Υδρογέλη Β». Σε περίπτωση περιγραφής οποιουδήποτε ανεπιθύμητου συμβάντος, ζητούταν από τον ασθενή να αναφέρει τη διάρκεια και τη βαρύτητα του συμβάντος.

Έλεγχος ιατρικών αρχείων/χειρουργικών εκθέσεων: Ο ερευνητής αξιολόγησε αναλυτικά κάθε ανεπιθύμητο συμβάν, όπως μεταξύ άλλων την κατά προσέγγιση ημερομηνία εκδήλωσης, την περιγραφή, τη βαρύτητα, τη διάρκεια και την έκβαση, τη σχέση του ανεπιθύμητου συμβάντος με το υπό έρευνα προϊόν και οποιαδήποτε ληφθέντα μέτρα.

Για την υποομάδα των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση αρθροπλαστικής γόνατος μετά τη λήψη της θεραπείας με «Υδρογέλη Β», ελέγχθηκαν οι χειρουργικές εκθέσεις για περιγραφές παθολογικών μακροσκοπικών ευρημάτων. Ειδικότερα, διερευνήθηκε εάν παρατηρήθηκε παρουσία «Υδρογέλης Β» και εάν υπήρχαν σημεία ίνωσης ή απροσδιόριστα ξένα σώματα.

Κλινική εξέταση: Πραγματοποιήθηκε κλινική εξέταση των γονάτων των συμμετεχόντων για να αξιολογηθεί εάν υπήρχαν ανωμαλίες που δεν είχαν εντοπιστεί σε σχέση με την ΟΑ γόνατος.

Η κλινική εξέταση εστίασε ειδικότερα στην πιθανή ανάπτυξη ενδοαρθρικής ίνωσης. Έτσι, αξιολογήθηκε το εύρος κίνησης της άρθρωσης του γόνατος. Σε περίπτωση που υπήρχε κλινικά σημαντική μείωση του εύρους κίνησης της κάμψης, κρίθηκε και καταγράφηκε εάν αυτό ήταν αναμενόμενο στη φυσιολογική πορεία της νόσου (ΟΑ γόνατος) και εάν προκλήθηκε από αλλαγές στα οστά ή στα μαλακά μόρια (ίνωση).

5.2.2.2 Αποτελέσματα

Συνολικά 128 ασθενείς παραπέμφθηκαν στα εξωτερικά ιατρεία ΟΑ για πιθανή ένταξη στη μελέτη. Από αυτούς, 91 ανταποκρίθηκαν στην πρόσκληση και αποτελούν τον πληθυσμό ασφάλειας της αναδρομικής μελέτης. Η πλειονότητα των ασθενών επισκέφτηκε τα εξωτερικά ιατρεία (n=74), ενώ 17 άτομα συμμετείχαν μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης.

Ο μέσος χρόνος από την αρχική ένεση «Υδρογέλης Β» ήταν 24 μήνες (εύρος: 4 έως 87). Ο Πίνακας 6 δείχνει τα χαρακτηριστικά ασθενών κατά τον χρόνο της μελέτης.

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά ασθενών.

Αριθμός ασθενών (n)	91
Ηλικία (έτη)	Μέση τιμή: 70 Εύρος 38-94 τιμών:
Φύλο (n)	Γυναίκες: 46 (51%) Άντρες: 45 (49%)
Χρόνος από την πρώτη ένεση «Υδρογέλης Β» (μήνες)	Μέση τιμή: 24 Εύρος 4-87 τιμών:

Ανεπιθύμητα συμβάντα

Σε αυτή την αναδρομική αξιολόγηση, 25 ασθενείς (27%) ανέφεραν ότι είχαν εμφανίσει ένα ή περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα ή δυσφορία σε σχέση με τη θεραπεία τους ή μετά τη θεραπεία τους με «Υδρογέλη Β». Από αυτούς τους 25 ασθενείς αναφέρθηκαν συνολικά 41 ανεπιθύμητα συμβάντα. Μια επισκόπηση των ανεπιθύμητων συμβάντων ως προς τη συχνότητα, τη βαρύτητα και τη διάρκεια παρέχεται στον Πίνακα 7. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν αίσθηση διάτασης (15 ασθενείς) ή πόνος στο στοχευόμενο γόνατο (7 ασθενείς).

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που εμφάνισαν αίσθηση διάτασης την περιέγραψαν ως ήπια ή μέτρια. Τρεις ασθενείς χαρακτήρισαν την αίσθηση διάτασης ως έντονη. Όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν περιέγραψαν την αίσθηση ως προσωρινή (ημέρες έως εβδομάδες). Ο πόνος στο γόνατο περιγράφηκε ως έντονος από 4 ασθενείς. Ο πόνος δεν κράτησε για μεγάλο χρονικό διάστημα σε κανέναν από τους ασθενείς.

Τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς κρίθηκαν από τον ερευνητή ως φυσιολογικά συμπτώματα της ΟΑ γόνατος.

Δύο ασθενείς ανέφεραν ότι απευθύνθηκαν στη θεραπευτική κλινική για ιατρική βοήθεια λόγω πόνου στο γόνατο ύστερα από την αρχική θεραπεία. Στον έναν ασθενή χορηγήθηκαν αναλγητικά και εμφανίστηκε ύφεση ύστερα από μια εβδομάδα. Ο άλλος ασθενής παρουσίασε ενδοαρθρική συλλογή και αντιμετωπίστηκε με επαναλαμβανόμενη αρθροκέντηση, μία και τρεις εβδομάδες μετά την αρχική θεραπεία, αντίστοιχα. Δεν αναφέρθηκαν μόνιμες αντιδράσεις, αλλεργικές αντιδράσεις ή ενδοαρθρικές λοιμώξεις.

Πίνακας 7. Ανεπιθύμητα συμβάντα αναφερόμενα από τους ασθενείς.

Ανεπιθύμητο συμβάν	n (%)	Βαρύτητα (n)			Διάρκεια (n)		
		Ήπιο	Μέτριο	Βαρύ	Ημέρες	Εβδομάδες	Μήνες
Πόνος στο στοχευόμενο γόνατο	7 (17,1%)	2	1	4	3	4	0
Άλλος πόνος σε άκρο	1 (2,4%)	0	0	1	1	0	0
Μυϊκή δυσφορία/πόνος	2 (4,9%)	2	0	0	2	0	0
Ερεθισμός	3 (7,3%)	3	0	0	2	1	0
Αίσθηση καύσου	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Αίσθηση διάτασης	15 (36,6%)	10	2	3	6	8	1
Αίσθηση τσιμπήματος στο δέρμα ή την άρθρωση	3 (7,3%)	1	1	1	1	1	1
Μούδιασμα	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Αίσθηση κρύου	1 (2,4%)	1	0	0	0	0	1
Αίσθηση θερμότητας	1 (2,4%)	1	0	0	0	1	0
Μειωμένο εύρος κίνησης	4 (9,8%)	1	2	1	1	2	1
Δυσκαμψία	2 (4,9%)	2	0	0	0	1	1

Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα

Δεν αναφέρθηκε κανένα σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν.

Κλινική εξέταση

Από τις κλινικές εξετάσεις των 74 ασθενών που επισκέφτηκαν τα εξωτερικά ιατρεία για την οστεοαρθρίτιδα, ο ερευνητής δεν εντόπισε ενδείξεις μειωμένου εύρους κίνησης (ROM) του γόνατος εκτός από αυτά που αναμένονται σε έναν πληθυσμό ασθενών με ΟΑ γόνατος.

Ο ερευνητής δεν εντόπισε καμία ένδειξη σχηματισμού ίνωσης αρκετά σημαντική για να ανιχνευτεί μέσω κλινικής εξέτασης ROM σε κανέναν από τους αξιολογούμενους ασθενείς.

Αναφορές χειρουργικών επεμβάσεων

Δεκαπέντε από τους ασθενείς είχαν υποβληθεί σε αρθροπλαστική χειρουργική για ΟΑ του υπό θεραπεία γόνατος μετά τις ενέσεις «Υδρογέλης Β». Το μέσο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της θεραπείας με «Υδρογέλη Β» και της χειρουργικής επέμβασης ήταν 19 μήνες (εύρος: 5 έως 58 μήνες). Από τις προεγχειρητικές εξετάσεις δεν υπήρχαν ενδείξεις ίνωσης του γόνατος σε κανέναν από τους ασθενείς. Στις αναφορές των χειρουργικών επεμβάσεων δεν υπήρχαν περιγραφές ανωμαλιών που θα μπορούσαν να συσχετιστούν με προηγούμενη θεραπεία με «Υδρογέλη Β». Σε καμία από τις αναφορές δεν αναφερόταν η παρουσία «Υδρογέλης Β», απροσδιόριστων ξένων σωμάτων ή μακροσκοπικών σημείων ίνωσης.

5.2.2.3 Συμπέρασμα

Αυτή η κλινική μελέτη για το Arthrosamid® («Υδρογέλη Β») ήταν μια αναδρομική μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 91 ασθενείς. Η εκτίμηση των δεδομένων ασφάλειας δεν έδειξε σοβαρά ανεπιθύμητα

συμβάντα σχετιζόμενα με την ένεση «Υδρογέλης Β». Δεν παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις ή ενδοαρθρικές λοιμώξεις.

Τα περισσότερα από τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς μπορούν να περιγραφούν ως φυσιολογικά συμπτώματα της ΟΑ γόνατος και επομένως, κατά πάσα πιθανότητα, δεν σχετίζονταν με την «Υδρογέλη Β». Εξαίρεση αποτελεί η αίσθηση διάτασης που ένωσαν 15 ασθενείς μετά τη θεραπεία. Οι περισσότεροι (14 ασθενείς, που αντιστοιχούν στο 93%) περιγράφουν αυτή την αίσθηση ως προσωρινή (ημέρες έως εβδομάδες). Η αιτία αυτού του ανεπιθύμητου συμβάντος δεν είναι σαφής.

Δεν υπήρξαν ενδείξεις ίνωσης μετά την ένεση «Υδρογέλης Β».

5.2.3 Ιστοπαθολογική έκθεση

Αυτή η έρευνα περιγράφεται αναλυτικά στην έκθεση: «Σειρά περιστατικών: Έκθεση σχετικά με μια προοπτική ιστοπαθολογική μελέτη βιοψιών από επτά ολικές αρθροπλαστικές γόνατος (ΟΑΓ) που αντιμετωπίστηκαν με υδρογέλη πολυακρυλαμιδίου (PAAG)» [3].

5.2.3.1 Σχεδιασμός κλινικής έρευνας

Πραγματοποιήθηκε μια προοπτική ιστοπαθολογική μελέτη, με πρωτοβουλία ερευνητή, σε ιστό που αφαιρέθηκε από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια ολικής αρθροπλαστικής γόνατος (ΟΑΓ). Οι ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με «Υδρογέλη Β». Η χειρουργική επέμβαση στην ΟΑΓ περιλαμβάνει εκτομή του νοσούντος ή κατεστραμμένου οστού και χόνδρου από το γόνατο και έπειτα προσάρτηση μεταλλικών και πολυαιθυλενικών προθέσεων.

Μετά την εκτομή, τα μαλακά μόρια, ο χόνδρος και το αποπιτανωμένο οστό κόπηκαν σε μικρότερα τμήματα και υποβλήθηκαν σε ιστολογική εξέταση. Τα τμήματα εξετάστηκαν σε χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης.

Το αποτέλεσμα της ενίσχυσης με «Υδρογέλη Β» εκτιμήθηκε ως συνδυασμός αυξημένου μέσου πάχους του αρθρικού υμένα και επέκτασης των εστιών στις οποίες ενσωματώθηκε η «Υδρογέλη Β» και βαθμολογήθηκε σε μια κλίμακα από 1 έως 3.

Ο βαθμός ενσωμάτωσης κρίθηκε ως συνδυασμός του μεγέθους του δικτύου και του πλήθους των κυττάρων που περιλαμβάνονταν σε αυτό το δίκτυο και βαθμολογήθηκε σε μια κλίμακα από 1 έως 3.

5.2.3.2 Αποτελέσματα

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά επτά ασθενείς (Πίνακας 8). Η ηλικία των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 35 και 84 ετών και όλοι οι ασθενείς εκτός από έναν ήταν γυναίκες. Σε αυτή τη μελέτη, τα στάδια της ΟΑ δίνονται ως βαθμός ΟΑ¹ (καθορίστηκε από τον χειρουργό) ή/και βαθμολογία KL. Και τα δύο βαθμολογήθηκαν από 0 έως 4. Ο Βαθμός 0 σήμαινε απουσία ΟΑ και ο Βαθμός 4 σήμαινε σοβαρή ΟΑ. Η ΟΑ ήταν η ένδειξη για την ένεση «Υδρογέλης Β» και έπειτα για ολική αρθροπλαστική γόνατος σε έξι από τους ασθενείς. Ο έβδομος ασθενής είχε υποστεί τραυματισμό του γόνατος σε

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

ηλικία 13 ετών. Η ένεση της «Υδρογέλης Β» είχε χορηγηθεί δύο φορές στους περισσότερους ασθενείς σε μέση περίοδο 16 μηνών (εύρος 5-33) πριν από την αρθροπλαστική γόνατος. Η αιτία για την αρθροπλαστική ήταν, στις περισσότερες περιπτώσεις, η επανεμφάνιση των συμπτωμάτων.

Τα ευρήματα της ιστολογικής εξέτασης συνοψίζονται στον [Πίνακα 9](#). Η επίδραση της ενίσχυσης με «Υδρογέλη Β» εκτιμήθηκε ως συνδυασμός αυξημένου μέσου πάχους του αρθρικού υμένα και της επέκτασης των εστιών στις οποίες ενσωματώθηκε η «Υδρογέλη Β» και βαθμολογήθηκε σε μια κλίμακα από 1 έως 3, με το 3 να είναι η υψηλότερη επίδραση ενίσχυσης. Ο βαθμός ενσωμάτωσης κρίθηκε ως συνδυασμός του μεγέθους του δικτύου και του πλήθους των κυττάρων που περιλαμβάνονταν σε αυτό το δίκτυο και βαθμολογήθηκε σε μια κλίμακα από 1 έως 3, με το 3 να είναι ο βαθμός της υψηλότερης ενσωμάτωσης.

Πίνακας 8. Χαρακτηριστικά ασθενών.

Ασθενής	Ηλικία/Φύλο	Πάθηση	Βαθμός OA	Βαθμολογία KL*	Προηγούμενη θεραπεία	Όγκος «Υδρογέλης Β»	Χρόνος από την ένεση «Υδρογέλης Β» (μήνες)
Περιστατικό 1	35 ετών - γυναίκα	Τραυματισμός	1	-	Χειρουργείο	5 + 3 ml	18
Περιστατικό 2	84 ετών - γυναίκα	OA	2	3	Στεροειδές	3 + 3 ml	5
Περιστατικό 3	77 ετών - γυναίκα	OA	2	-	Καμία	5 + 5 ml	29
Περιστατικό 4	69 ετών - γυναίκα	OA	2	2	Καμία	3 ml	33
Περιστατικό 5	67 ετών - γυναίκα	OA	3	3	Καμία	3 + 3 ml	7
Περιστατικό 6	74 ετών - γυναίκα	OA	3	2	Καμία	3 + 3 ml	5
Περιστατικό 7	82 ετών - άντρας	OA	2	3	Στεροειδές	3 + 3 ml	16

*Δεν ήταν διαθέσιμη βαθμολογία KL για τα περιστατικά 1 και 3.

Πίνακας 9. Περίληψη ευρημάτων ιστολογικής εξέτασης.

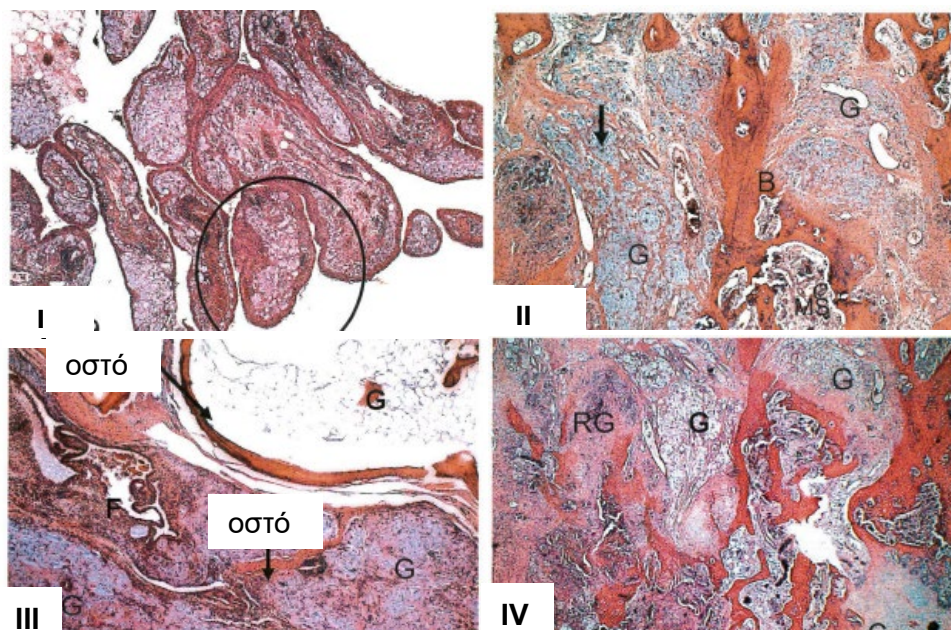
Ασθενής	Βιοψίες με γέλη	Επίδραση ενίσχυσης γέλης (1-3)	Βαθμός ενσωμάτωσης (1-3)	Περίληψη ευρημάτων ιστολογικής εξέτασης
Περιστατικό 1	3/16	1	2	Διάσπαρτες μικρές εναποθέσεις γέλης ακριβώς κάτω από την επένδυση του αρθρικού υμένα. Σημεία OA με θραύσματα χόνδρου, αρθρική υπερπλασία, διάχυτη αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων του αρθρικού υμένα.
Περιστατικό 2	6/25	1-2	1	Λίγες εναποθέσεις γέλης ακριβώς κάτω από την επένδυση του αρθρικού υμένα. Λίγες περιοχές υαλοποιημένου συνδετικού ιστού, λίγες περιοχές φλεγμονωδών κυττάρων στον αρθρικό υμένα. Καμία περιοχή σκλήρυνσης/ίνωσης με σχηματισμό ουλής ή νέκρωσης.

Ασθενής	Βιοψίες με γέλη	Επίδραση ενίσχυσης γέλης (1-3)	Βαθμός ενσωμάτωσης (1-3)	Περίληψη ευρημάτων ιστολογικής εξέτασης
Περιστατικό 3	38/48	3	3	Μεγάλες ποσότητες πλήρως ενσωματωμένης γέλης στον αρθρικό υμένα, στον συνδετικό ιστό και κάτω από τον αρθρικό υμένα. Εστίες φλεγμονωδών κυττάρων και ζώνες ινών συνδετικού ιστού.
Περιστατικό 4	12/26	3	3	Πλήρως ενσωματωμένη γέλη με διάσπαρτα φλεγμονώδη κύτταρα και ινοβλάστες.
Περιστατικό 5	3/15	1-2	3	Ακανόνιστα πτυχωμένος ιστός αρθρικής κάψας σε περιοχές με μεγάλες θηλώδεις πτυχώσεις. Η ενσωματωμένη γέλη εμφανιζόταν κάτω από την αρθρική επένδυση.
Περιστατικό 6	10/11	1	2	Καλά ενσωματωμένη γέλη εντός του αρθρικού υμένα και κάτω από την επένδυση του αρθρικού υμένα. Διάχυτη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στον συνδετικό ιστό.
Περιστατικό 7	11/18	2	2	Μεγάλες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυττάρων γύρω από τις εναποθέσεις γέλης. Μικρές εστίες με αιμορραγία και νέκρωση.

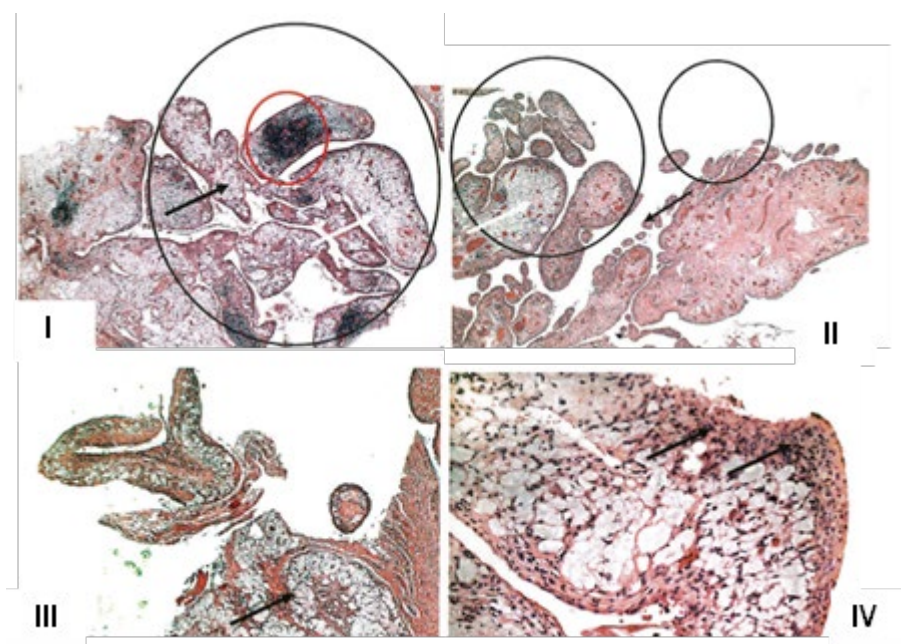
Ουσιαστικά, εμφανιζόταν παρόμοιο ιστολογικό μοτίβο και στα επτά περιστατικά. Διαπιστώθηκε ότι η «Υδρογέλη Β» είχε ενσωματωθεί στον αρθρικό υμένα και ότι εξωτερικά κύτταρα της αρθρικής επένδυσης είχαν εισέλθει στη γέλη και είχαν σχηματίσει ένα νέο στρώμα επένδυσης. Η ενσωματωμένη γέλη φαίνεται να συμβάλλει παρέχοντας σημαντική ενισχυτική δράση στην εσωτερική πλευρά της κάψας που είναι στραμμένη προς την κοιλότητα. Επομένως, εκτεταμένη θηλώδης πτύχωση του αρθρικού υμένα παρατηρήθηκε σε όλα τα περιστατικά εκτός από ένα (περιστατικό 1). Σε ένα γόνατο (περιστατικό 1) η γέλη βρέθηκε ακριβώς δίπλα σε ζωτικές και νεκρωτικές οστικές δοκίδες, όπου μπορεί να λειτουργήσει ως επιπλέον προστατευτικό στρώμα.

Σε κανένα από τα επτά περιστατικά δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις σταθερής ίνωσης ή σχηματισμού ουλής. Η ενσωμάτωση της γέλης είχε ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός δικτύου από πολύ λεπτές ίνες ιστού, ωστόσο σε καμία από τις πολλές βιοψίες δεν παρατηρήθηκαν σημεία συρρίκνωσης ή συστολής εντός ή γύρω από τις εναποθέσεις γέλης, που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν ίνωση ή ουλές, οι οποίες είναι γνωστές παράμετροι της ΟΑ.

Παραδείγματα ιστολογικών ευρημάτων εμφανίζονται στην [Εικόνα 1](#) και την [Εικόνα 2](#).



Εικόνα 1. Περιστατικό 3. Επισκόπηση μέρους του αρθρικού υμένα που δείχνει θηλώδεις υπερπλασίες ενισχυμένες με «Υδρογέλη Β» (I). Παρατηρείται η επένδυση του αρθρικού υμένα που εμφανίζει υπερπλασία (κυκλωμένη). Λεπτή οστική δοκίδα (B/οστό) και ενδιάμεσες περιοχές μυελού ενισχυμένες με ενσωματωμένη γέλη (G) (II και III). Νεκρωτικός ή αναγεννημένος χόνδρος (RG) ή χόνδρος/οστό (C) με επένδυση ενσωματωμένης γέλης (G) σε παρακείμενες περιοχές μυελού (IV).



Εικόνα 2. Περιστατικό 7. Θηλώδεις αρθρικές προεκβολές με ενσωματωμένη γέλη διαφορετικών όγκων και συχνοτήτων εντός του αρθρικού υμένα (βέλη) (I και II). Οι τρεις μαύροι κύκλοι απεικονίζουν διαφορετικό περιεχόμενο γέλης στις διαφορετικές αρθρικές προεκβολές. Ο μικρότερος κύκλος δεν εμφανίζει γέλη, ο μεσαίος περιέχει λίγη γέλη και ο μεγάλος κύκλος περιέχει γέλη σε όλες τις προεκβολές ιστού (I και II). Μέσα στον κόκκινο κύκλο παρατηρούνται συγκεντρώσεις χρόνιων φλεγμονωδών κυττάρων (I). Το πτυχωμένο χείλος της ενσωματωμένης γέλης φαίνεται στο (III) ενώ στο (IV) φαίνεται κοντινή φωτογραφία μιας περιοχής με ενσωμάτωση γέλης και χρόνια φλεγμονώδη κύτταρα στον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό.

5.2.3.3 Συμπέρασμα

Αυτή η ιστοπαθολογική μελέτη περιελάμβανε βιοψίες γόνατος από επτά ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί προηγουμένως «Υδρογέλη B» σε συνδυασμό με ολική αρθροπλαστική γόνατος. Το γενικό εύρημα της έρευνας είναι ότι η «Υδρογέλη B» βρέθηκε να είναι ενσωματωμένη στον αρθρικό υμένα και καλυμμένη από επιφανειακά κύτταρα του αρθρικού υμένα, ανεξάρτητα από το χρονικό σημείο μετά τη χορήγηση της ένεσης «Υδρογέλης B» (5–33 μήνες, μέσος όρος: 16 μήνες). Επιπλέον, παρατηρήθηκε εκτεταμένη θηλώδης πτύχωση του αρθρικού υμένα. Δεν υπήρχαν ενδείξεις σταθερού σχηματισμού ίνωσης ή ουλής.

5.2.4 Προοπτική, ανοιχτής επισήμανσης, κλινική έρευνα ενδοαρθρικής ένεσης με υδρογέλη πολυακρυλαμιδίου σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος («IDA») (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Η Contura χρηματοδοτεί μια πολυκεντρική, προοπτική, ανοιχτής επισήμανσης κλινική μελέτη που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Arthrosamid® σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος. Η έρευνα αποτελείται από μια κύρια μελέτη, ακολουθούμενη από μελέτη επέκτασης. Εγγράφηκαν 49

ασθενείς σε διάστημα ενός μήνα (Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2019). Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το πρότυπο ISO 14155 και με όλες τις σχετικές ρυθμιστικές απαιτήσεις, σε τρία κλινικά κέντρα στη Δανία. Πριν από την έναρξη της έρευνας, ελήφθησαν εγκρίσεις από την Υπηρεσία Φαρμάκων και την Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας της Δανίας.

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 4 έτη. Τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν στους 6 και 12 μήνες δημοσιεύθηκαν το 2021 [4,5], τα δεδομένα των 2 ετών δημοσιεύθηκαν το 2022 [6] και τα δεδομένα των 3 ετών δημοσιεύθηκαν το 2023 [7,8].

5.2.4.1 Σχεδιασμός κλινικής έρευνας

Στόχοι τελικά σημεία κλινικής έρευνας

Ο πρωτεύων στόχος της κύριας έρευνας ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα μίας ένεσης 6 ml (6 x 1 ml) Arthrosamid® στον πόνο, σε διάστημα 3 μηνών (13 εβδομάδες) σε ασθενείς με ήπια έως βαριά ΟΑ γόνατος (βαθμολογία KL 2-4).

Το πρωτεύον τελικό σημείο για την κύρια μελέτη ήταν:

- Η αλλαγή στην υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο σε 0-100 βαθμούς, από την έναρξη έως την εβδομάδα 13.

Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα των 6 ml Arthrosamid® στα συμπτώματα που ανέφεραν οι ασθενείς με ΟΑ γόνατος, στη λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια καθημερινών δραστηριοτήτων, καθώς και η συνολική αξιολόγηση του ασθενούς (PGA) ως προς τον αντίκτυπο της ΟΑ σε διάστημα 1 μήνα (4 εβδομάδων) και 3 μηνών (13 εβδομάδων).

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία για την κύρια μελέτη ήταν:

Οι αλλαγές από την έναρξη σε διάστημα 1 μήνα (4 εβδομάδων) και 3 μηνών (13 εβδομάδων) σε:

- Υποκλίμακες WOMAC σχετικά με τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία
- PGA του αντικτύπου της ΟΑ
- Ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια των Μετρήσεων εκβάσεων στη ρευματολογία - Διεθνής εταιρεία έρευνας για την οστεοαρθρίτιδα (OMERACT-OARSI)
- Υποκλίμακα WOMAC σχετικά με τον πόνο (1 μήνας)

Η μελέτη επέκτασης περιλαμβάνει μόνο δευτερεύοντα τελικά σημεία. Αυτά είναι οι αλλαγές από την έναρξη έως τις εβδομάδες 26 και 52, το έτος 2, 3, 4 και 5 για τα εξής:

- Υποκλίμακες WOMAC σχετικά με τον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία
- PGA του αντικτύπου της ΟΑ
- ανταπόκριση κατά OMERACT-OARSI (εβδομάδα 26 και 52)

Οι στόχοι ασφάλειας (τόσο για την κύρια μελέτη όσο και για τη μελέτη επέκτασης) είναι να αξιολογηθεί το Arthrosamid® σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος.

Τα τελικά σημεία ασφάλειας (τόσο για την κύρια μελέτη όσο και για τη μελέτη επέκτασης) ήταν:

- Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ)
- Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών προϊόντος (ADE)

Θεραπεία μελέτης

48 από τους 49 ασθενείς έλαβαν την προγραμματισμένη ένεση 6 ml του προϊόντος. Λόγω ανεπάρκειας του προϊόντος, ένας ασθενής έλαβε μόνο περίπου 5 ml του προϊόντος. Ο συγκεκριμένος ασθενής ολοκλήρωσε το έτος 4 της μελέτης επέκτασης.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε τοπικό αναισθητικό πριν από την ένεση και όλοι έλαβαν προφυλακτική αγωγή με αζιθρομυκίνη και μοξιφλοξασίνη.

Πληθυσμός ασθενών

Τα κύρια κριτήρια ένταξης ήταν:

- Υπογεγραμμένο έντυπο συναίνεσης μετά από ενημέρωση
- >18 ετών
- Κλινική διάγνωση ΟΑ γόνατος σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας και βαθμολογία KL 2, 3 ή 4

Τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού σύμφωνα με τις αντενδείξεις για το Arthrosamid® ήταν:

- Εάν υπήρχε ενεργή δερματική νόσος ή λοίμωξη στο σημείο της ένεσης ή κοντά σε αυτό
- Εάν η άρθρωση εμφάνιζε λοίμωξη ή βαριά φλεγμονή
- Εάν είχε χρησιμοποιηθεί αποικοδομήσιμη, ενδοαρθρική ενέσιμη ουσία, όπως υαλουρονικό οξύ, στους τελευταίους 6 μήνες
- Εάν ο ασθενής είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με διαφορετικό, μη απορροφήσιμο ενέσιμο φάρμακο/εμφύτευμα
- Εάν ο ασθενής είχε υποβληθεί σε αρθροπλαστική γόνατος
- Ασθενείς με αιμορροφιλία

Για να διακριθεί σωστά η ανταπόκριση στο Arthrosamid® από οποιονδήποτε «θόρυβο» υποβάθρου και για να διαχωριστούν οποιοδήποτε παράγοντες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν σύγχυση, εφαρμόστηκαν πρόσθετα κριτήρια αποκλεισμού (εκτός από εκείνα που ελήφθησαν ήδη υπόψη με τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις):

- Προηγούμενη ενδοαρθρική ένεση γέλης πολυακρυλαμιδίου στο στοχευόμενο γόνατο
- Σημαντική βλαιοσύτητα/ραιβότητα γόνατος, χαλαρότητα συνδέσμων ή αστάθεια μηνίσκου
- Παθήσεις στο στοχευόμενο γόνατο εκτός από την ΟΑ
- Ενδοαρθρική ένεση οποιασδήποτε ουσίας εκτός από υαλουρονικό οξύ (π.χ. κορτικοστεροειδή) στο στοχευόμενο γόνατο στους τελευταίους 3 μήνες
- Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στο στοχευόμενο γόνατο στους τελευταίους 6 μήνες
- Συμπτωματική ΟΑ ισχίων, σπονδυλικής στήλης ή αστραγάλου που παρεμποδίζει την αξιολόγηση του στοχευόμενου γόνατος
- Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση σε οποιοδήποτε κάτω άκρο

- Κλινικά σημαντική φλεβική ή λεμφική στάση στα πόδια
- Οποιαδήποτε ασταθής ή βαριά καρδιαγγειακή νόσος
- Οποιαδήποτε άλλη αντένδειξη για ενδοαρθρική ένεση
- Οποιαδήποτε σημαντική ιατρική κατάσταση (π.χ. σημαντικές ψυχιατρικές ή νευρολογικές διαταραχές ή ενεργός αλκοολισμός/τοξικομανία) που είναι ασταθής/ανεπαρκώς ελεγχόμενη ή άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη συμμετοχή στη μελέτη
- Θεραπεία με συστηματικά στεροειδή με ημερήσιες δόσεις που ισοδυναμούν με >7,5 mg πρεδνιζολόνης
- Σημαντική αλλαγή στη φυσιοθεραπεία των κάτω άκρων που σχετίζεται με ΟΑ τον προηγούμενο μήνα
- Ινομυαλγία
- Φλεγμονώδης ή άλλη νόσος/κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει την άρθρωση του γόνατος (π.χ. μεταξύ άλλων, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)
- Οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που, κατά τη γνώμη του ερευνητή, θέτει σε κίνδυνο έναν πιθανό συμμετέχοντα ή αποκλείει με άλλο τρόπο τη συμμετοχή του στην έρευνα
- Συμμετοχή σε οποιαδήποτε μελέτη με πειραματικό προϊόν σε διάστημα 6 μηνών πριν από την εγγραφή ή συμμετοχή σε μελέτη πειραματικού φαρμάκου σε διάστημα 1 μήνα πριν από την εγγραφή

5.2.4.2 Αποτελέσματα

Διάθεση ασθενών

50 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαλογή και 49 ασθενείς εγγράφηκαν στη μελέτη (σύνολο ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία [ITT]). Όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη κύρια μελέτη και εντάχθηκαν στη φάση επέκτασης 1 έτους. Οι 46 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης 1 έτους.

Συνολικά 35 ασθενείς εντάχθηκαν στο έτος 2 της μελέτης επέκτασης και 32 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης των 2 ετών. Ένας ασθενής ανακάλεσε τη συναίνεσή του (αποχώρηση ασθενούς) κατά τη διάρκεια του έτους 2 και 2 ασθενείς αποχώρησαν με αιτία αποχώρησης που αναφέρθηκε ως «άλλο». Από τους 3 ασθενείς που αποχώρησαν από το έτος 2 της μελέτης επέκτασης, οι 2 είχαν προγραμματίσει αρthroπλαστική του στοχευόμενου γόνατος κατά την ημερομηνία της αποχώρησης. Για τον εναπομείναντα ασθενή, δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την αιτία της αποχώρησης.

Συνολικά 29 ασθενείς ολοκλήρωσαν το έτος 3 της μελέτης επέκτασης (επίσκεψη 8). Ένας ασθενής ανακάλεσε τη συναίνεσή του (αποχώρηση ασθενούς) στη διάρκεια του έτους 3 ενώ 2 ασθενείς αποχώρησαν λόγω χειρουργικής επέμβασης για αρthroπλαστική γόνατος.

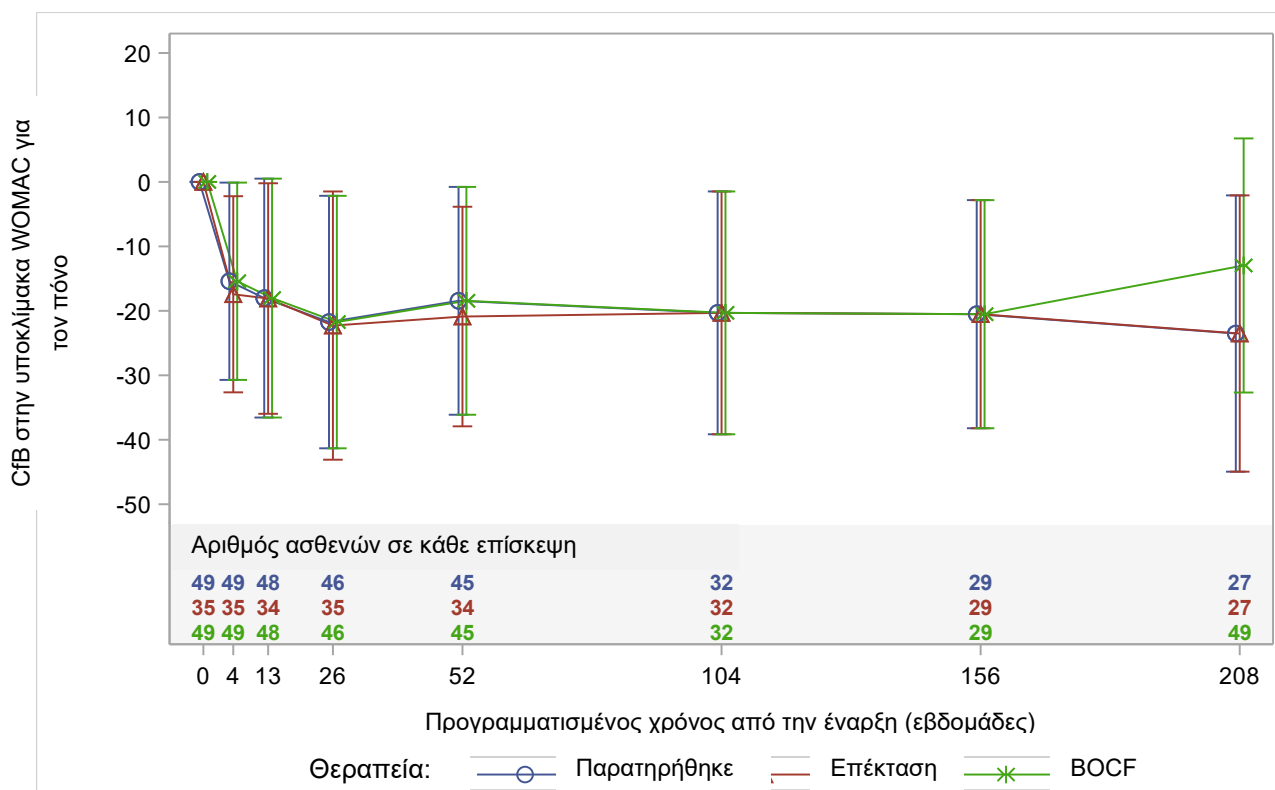
Συνολικά 27 ασθενείς ολοκλήρωσαν το έτος 4 της μελέτης επέκτασης (επίσκεψη 9). Δύο ασθενείς ανακάλεσαν τη συναίνεσή τους (αποχώρηση ασθενούς) στη διάρκεια του έτους 4.

Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας

Υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο

Οι βαθμολογίες της τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο κατά την έναρξη της μελέτης, την εβδομάδα 13, την εβδομάδα 26, την εβδομάδα 52, το έτος 2, το έτος 3 και το έτος 4 συνοψίζονται για το σύνολο ανάλυσης ITT μαζί με τις αντίστοιχες αλλαγές από την έναρξη της μελέτης στον Πίνακα 10. Οι αλλαγές από την έναρξη εμφανίζονται σε γραφική παράσταση στην Εικόνα 3 για το σύνολο ανάλυσης ITT - τόσο όπως παρατηρήθηκαν όσο και με εφαρμογή της προσέγγισης «μεταφορά παρατήρησης έναρξης» (BOCF), στην οποία τυχόν ελλείπουσες τιμές στα 2 έτη αντικαταστάθηκαν από τις τιμές έναρξης των συμμετεχόντων - και για το υποσύνολο επέκτασης των 2 ετών.

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100) έδειξε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 22,0 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 4 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT και κατά 21,8 μονάδες για το υποσύνολο επέκτασης των 2 ετών, υποδηλώνοντας μείωση του πόνου στο υπό θεραπεία γόνατο. Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 13,0 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 4.



Εικόνα 3. Διάγραμμα μέσης τιμής αλλαγής από την έναρξη (CfB) στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100). Οι ράβδοι σφάλματος αναπαριστούν την τυπική απόκλιση.

Πίνακας 10. Περίληψη τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο (0-100).

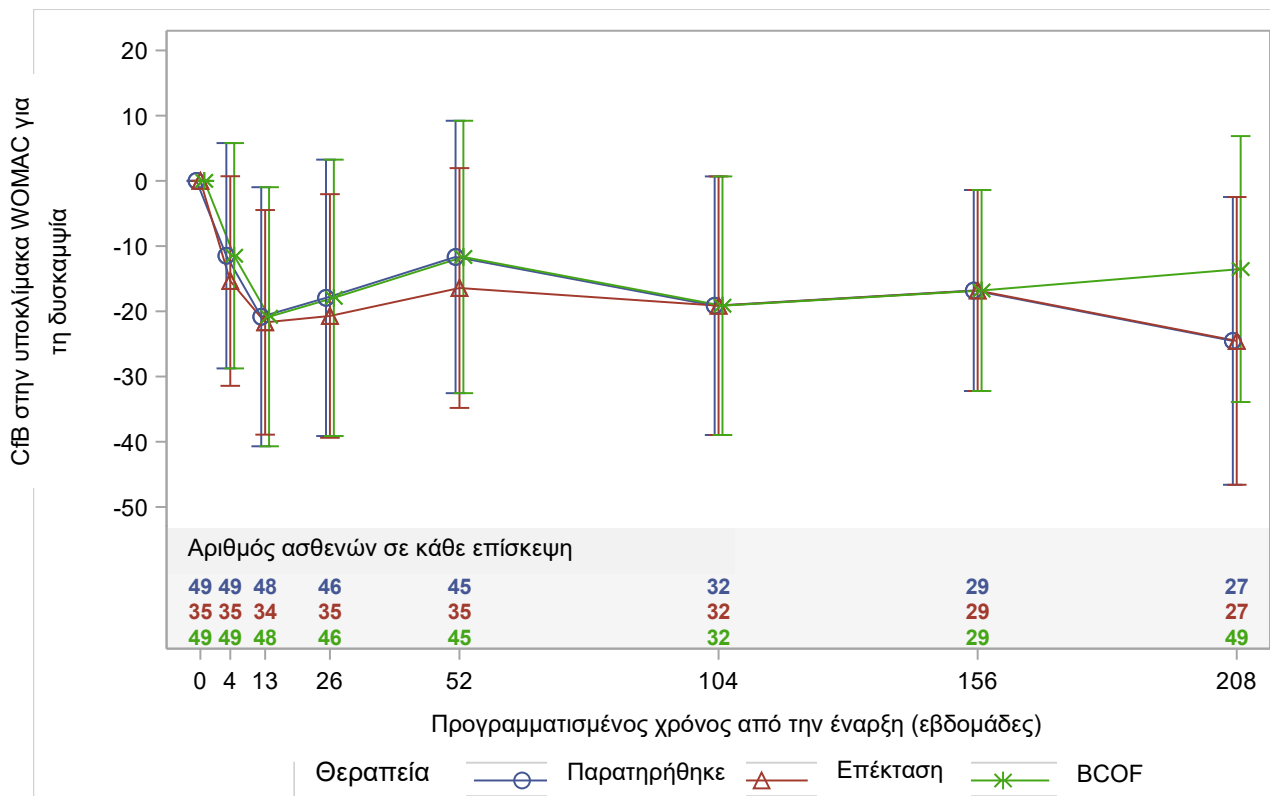
	Πραγματικές τιμές	Αλλαγή από την έναρξη
Σύνολο ανάλυσης ITT (N,%)	49 (100,0)	
Έναρξη		
N	49	
Μέση τιμή (SD)	50,3 (11,8)	
Διάμεσος	50,0	
Ελάχ. - Μέγ.	20 - 75	
Εβδομάδα 13		
N	48	48
Μέση τιμή (SD)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Διάμεσος	35,0	-20,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-55 - 35
Εβδομάδα 26		
N	46	46
Μέση τιμή (SD)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Διάμεσος	30,0	-22,5
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 70	-60 - 25
Εβδομάδα 52		
N	45	45
Μέση τιμή (SD)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Διάμεσος	30,0	-20,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 70	-60 - 20
Έτος 2		
N	32	32
Μέση τιμή (SD)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Διάμεσος	25,0	-22,5
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 70	-50 - 15
Έτος 3		
N	29	29
Μέση τιμή (SD)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Διάμεσος	30,0	-15,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 70	-60 - 5
Έτος 4		
N	27	27
Μέση τιμή (SD)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Διάμεσος	25,0	-25,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 55	-65 - 20

N: Αριθμός ασθενών, SD: Τυπική απόκλιση.

Υποκλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία

Οι βαθμολογίες της τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τη δυσκαμψία κατά την έναρξη της μελέτης, την εβδομάδα 13, την εβδομάδα 26, την εβδομάδα 52, το έτος 2, το έτος 3 και το έτος 4 συνοψίζονται για το σύνολο ανάλυσης ITT μαζί με τις αντίστοιχες αλλαγές από την έναρξη της μελέτης στον Πίνακα 11. Οι μέσες αλλαγές από την έναρξη εμφανίζονται σε γραφική παράσταση στην Εικόνα 4 για το σύνολο ανάλυσης ITT, τόσο όπως παρατηρήθηκαν όσο και με εφαρμογή της προσέγγισης BOCF, και για το υποσύνολο επέκτασης 2 ετών.

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία (0-100) έδειξε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 23,5 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 4 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT και κατά 22,5 μονάδες για το υποσύνολο επέκτασης των 2 ετών, υποδηλώνοντας μείωση της δυσκαμψίας στο υπό θεραπεία γόνατο. Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 13,5 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 4.



Εικόνα 4. Διάγραμμα μέσης τιμής αλλαγής από την έναρξη (CfB) στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία (0-100). Οι ράβδοι σφάλματος αναπαριστούν την τυπική απόκλιση.

Πίνακας 11. Περίληψη τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τη δυσκαμψία (0-100).

	Πραγματικές τιμές	Αλλαγή από την έναρξη
Σύνολο ανάλυσης ITT (N,%)	49 (100,0)	
Έναρξη		
N	49	
Μέση τιμή (SD)	55,6 (17,5)	
Διάμεσος	62,5	
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 88	
Εβδομάδα 13		
N	48	48
Μέση τιμή (SD)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Διάμεσος	25,0	-25,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-63 - 38
Εβδομάδα 26		
N	46	46
Μέση τιμή (SD)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Διάμεσος	31,3	-18,8
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-50 - 50
Εβδομάδα 52		
N	45	45
Μέση τιμή (SD)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Διάμεσος	50,0	-12,5
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 88	-50 - 50
Έτος 2		
N	32	32
Μέση τιμή (SD)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Διάμεσος	37,5	-12,5
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-75 - 13
Έτος 3		
N	29	29
Μέση τιμή (SD)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Διάμεσος	37,5	-12,5
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-50 - 13
Έτος 4		
N	27	27
Μέση τιμή (SD)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Διάμεσος	25,0	-25,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-63 - 25

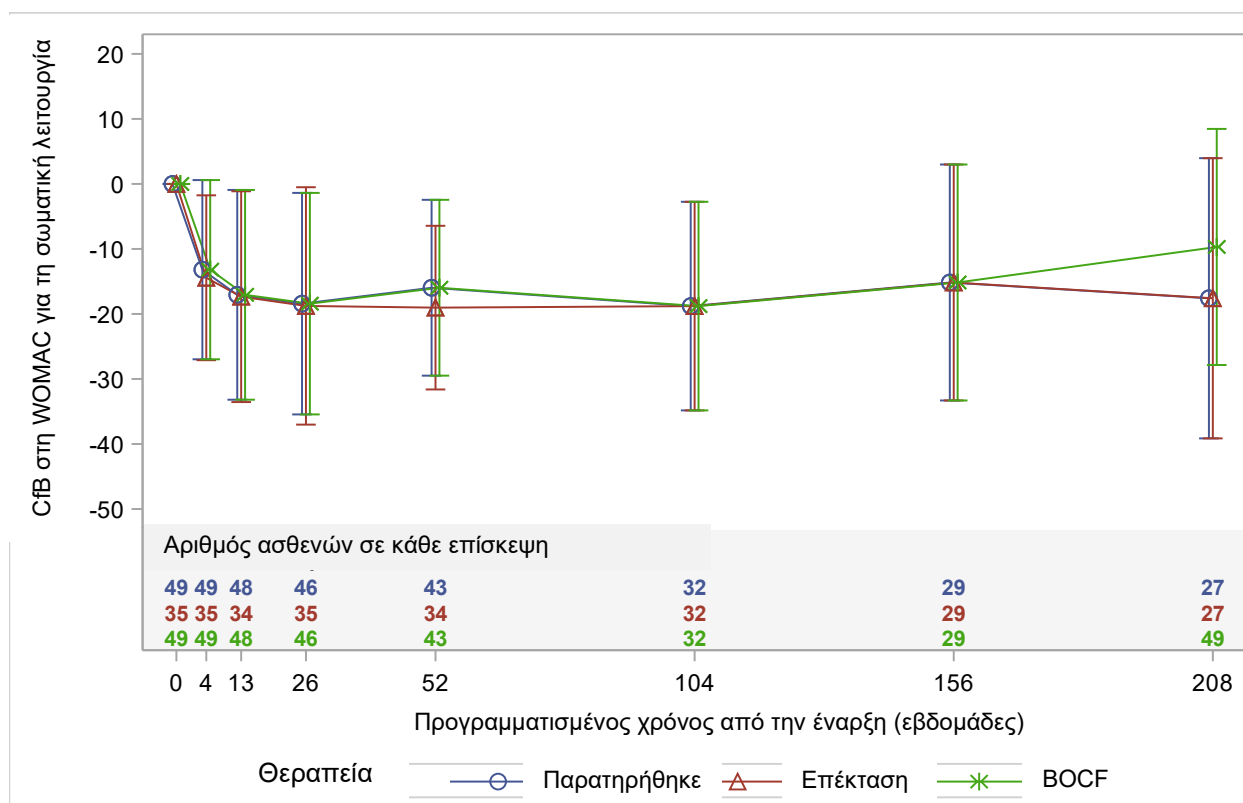
N: Αριθμός ασθενών, SD: Τυπική απόκλιση.

Υποκλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία

Οι βαθμολογίες της τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τη σωματική λειτουργία κατά την έναρξη, την εβδομάδα 13, την εβδομάδα 26 και την εβδομάδα 52, το έτος 2, το έτος 3 και το έτος 4

συνοψίζονται για το σύνολο ανάλυσης ITT μαζί με τις αντίστοιχες αλλαγές από την έναρξη στον Πίνακα 12. Οι αλλαγές από την τιμή έναρξης παρουσιάζονται σε γραφική παράσταση στην Εικόνα 5 για το σύνολο ανάλυσης ITT, τόσο όπως παρατηρήθηκαν όσο και με εφαρμογή της προσέγγισης BOCF, καθώς και για το υποσύνολο επέκτασης του έτους 2.

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία (0-100) έδειξε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 17,5 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 4 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT και κατά 17,2 μονάδες για το υποσύνολο επέκτασης των 2 ετών, υποδηλώνοντας βελτίωση της σωματικής λειτουργίας στο υπό θεραπεία γόνατο. Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 9,7 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 4.



Εικόνα 5. Διάγραμμα μέσης τιμής αλλαγής από την έναρξη (CfB) στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία (0-100). Οι ράβδοι σφάλματος αναπαριστούν την τυπική απόκλιση.

Πίνακας 12. Περίληψη τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τη σωματική λειτουργία (0-100).

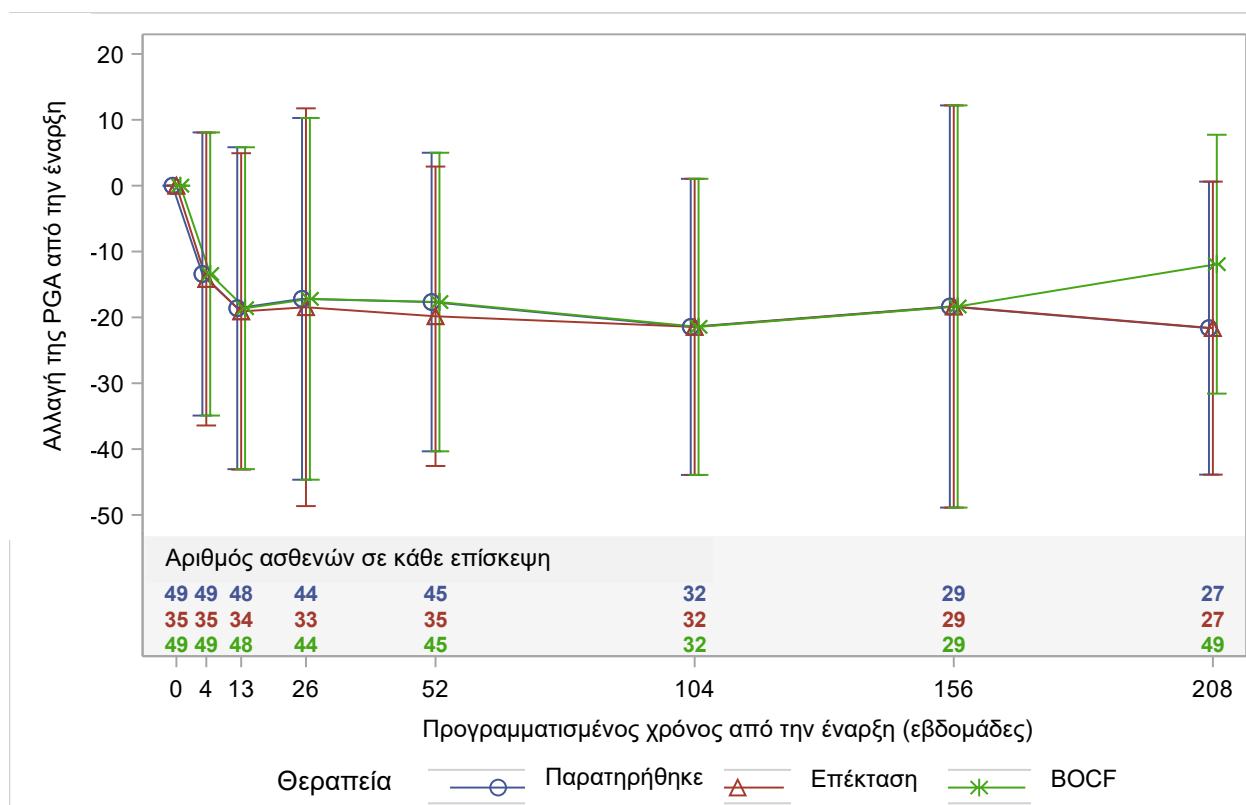
	Πραγματικές τιμές	Αλλαγή από την έναρξη
Σύνολο ανάλυσης ITT (N,%)	49 (100,0)	
Έναρξη		
N	49	
Μέση τιμή (SD)	46,6 (16,1)	
Διάμεσος	45,6	
Ελάχ. - Μέγ.	9 - 87	
Εβδομάδα 13		
N	48	48
Μέση τιμή (SD)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Διάμεσος	28,7	-19,8
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 60	-44 - 25
Εβδομάδα 26		
N	46	46
Μέση τιμή (SD)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Διάμεσος	28,7	-20,2
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 62	-47 - 21
Εβδομάδα 52		
N	43	43
Μέση τιμή (SD)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Διάμεσος	26,5	-16,2
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 69	-40 - 16
Έτος 2		
N	32	32
Μέση τιμή (SD)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Διάμεσος	22,1	-17,6
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 62	-50 - 13
Έτος 3		
N	29	29
Μέση τιμή (SD)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Διάμεσος	25,0	-11,8
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 62	-54 - 13
Έτος 4		
N	27	27
Μέση τιμή (SD)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Διάμεσος	19,1	-17,6
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 62	-69 - 26

N: Αριθμός ασθενών, SD: Τυπική απόκλιση.

Συνολική αξιολόγηση ασθενούς

Η PGA ήταν η απάντηση στο ερώτημα «Πόσο επηρεάζει συνολικά η οστεοαρθρίτιδα γόνατος (στοχευόμενο γόνατο) τη ζωή σας σήμερα;» Η απάντηση δινόταν σε μια οπτική αναλογική κλίμακα 100 mm μεταξύ των τιμών «Καθόλου» (0) και «Το χειρότερο δυνατό» (100). Στον [Πίνακα 13](#) συνοψίζονται οι βαθμολογίες της PGA κατά την έναρξη, την εβδομάδα 13, την εβδομάδα 26, την εβδομάδα 52, το έτος 2, το έτος 3 και το έτος 4 για το σύνολο ανάλυσης ITT μαζί με τις αντίστοιχες αλλαγές από την έναρξη. Οι αλλαγές από την έναρξη εμφανίζονται σε γραφική παράσταση στην [Εικόνα 6](#) για το σύνολο ανάλυσης ITT, τόσο όπως παρατηρήθηκαν όσο και με εφαρμογή της προσέγγισης BOCF, και για το υποσύνολο επέκτασης 2 ετών.

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην PGA έδειξε σημαντική μείωση κατά 21,2 μονάδες ($p < 0,0001$) από την έναρξη έως το έτος 4 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT και 19,1 μονάδες ($p = 0,0001$) για το υποσύνολο επέκτασης 2 ετών, υποδηλώνοντας μείωση του μέσου αντίκτυπου της ΟΑ γόνατος στη ζωή των ασθενών. Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 11,9 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 4.



Εικόνα 6. Μέση συνολική αξιολόγηση ασθενούς. Οι ράβδοι σφάλματος αναπαριστούν την τυπική απόκλιση.

Πίνακας 13. Περίληψη συνολικής αξιολόγησης ασθενούς.

	Πραγματικές τιμές	Αλλαγή από την έναρξη
Σύνολο ανάλυσης ITT (N,%)	49 (100,0)	
Έναρξη		
N	49	
Μέση τιμή (SD)	61,1 (18,3)	
Διάμεσος	65,0	
Ελάχ. - Μέγ.	22 - 100	
Εβδομάδα 13		
N	48	48
Μέση τιμή (SD)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Διάμεσος	40,0	-19,5
Ελάχ. - Μέγ.	2 - 95	-67 - 53
Εβδομάδα 26		
N	44	44
Μέση τιμή (SD)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Διάμεσος	41,0	-16,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 97	-89 - 46
Εβδομάδα 52		
N	45	45
Μέση τιμή (SD)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Διάμεσος	36,0	-15,0
Ελάχ. - Μέγ.	1 - 95	-67 - 24
Έτος 2		
N	32	32
Μέση τιμή (SD)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Διάμεσος	32,5	-20,5
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 84	-78 - 31
Έτος 3		
N	29	29
Μέση τιμή (SD)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Διάμεσος	27,0	-18,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 89	-88 - 38
Έτος 4		
N	27	27
Μέση τιμή (SD)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Διάμεσος	28,0	-20,0
Ελάχ. - Μέγ.	7 - 68	-66 - 27

N: Αριθμός ασθενών, SD: Τυπική απόκλιση.

Ανταπόκριση κατά OMERACT-OARSI

Τα κριτήρια OMERACT-OARSI είναι ένα σύνολο κριτηρίων ανταπόκρισης που παρουσιάζουν τα αποτελέσματα των αλλαγών μετά τη θεραπεία της ΟΑ σε τρεις τομείς συμπτωμάτων (πόνος,

λειτουργικότητα και PGA) ως μία ενιαία μεταβλητή. Αξιολογήθηκε η αλλαγή της ανταπόκρισης κατά OMERACT-OARSI. Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά στα κριτήρια OMERACT-OARSI την εβδομάδα 4 (53,1%), την εβδομάδα 13 (64,6%), την εβδομάδα 26 (67,4%) και την εβδομάδα 52 (62,2%). Η ανταπόκριση κατά OMERACT-OARSI αξιολογήθηκε μόνο μέχρι την εβδομάδα 52.

Τελικά σημεία ασφάλειας

Ανεπιθύμητα συμβάντα

Τριάντα έξι ασθενείς ανέφεραν συνολικά 80 ΑΣ έως και την επίσκεψη επέκτασης των 4 ετών. Εννέα από τα συμβάντα αναφέρθηκαν ως σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα (ΣΑΣ). Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι και ένα από τα ΑΣ (αρθραλγία, απίθανο να σχετίζεται) οδήγησε σε αποχώρηση από τη μελέτη.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα ΑΣ ήταν αρθραλγία (18 συμβάντα σε 15 ασθενείς), λοίμωξη από κορονοϊό (7 συμβάντα σε 7 ασθενείς), διόγκωση άρθρωσης (6 συμβάντα σε 6 ασθενείς), πόνος στη ράχη (4 συμβάντα σε 4 ασθενείς) και αρθρική κύστη (4 συμβάντα σε 4 ασθενείς). Σχεδόν όλα τα ΑΣ ήταν ήπια (47 συμβάντα σε 30 ασθενείς) ή μέτρια (25 συμβάντα σε 18 ασθενείς) σε ένταση. Οχτώ σοβαρά συμβάντα αναφέρθηκαν σε 7 ασθενείς: αρθραλγία, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, λοίμωξη από κορονοϊό, στένωση σπονδυλικής στήλης στην οσφυϊκή μοίρα, προσυγκοπτικό επεισόδιο, καρκίνος του προστάτη, πρόπτωση μήτρας και επιπλεγμένη σκωληκοειδίτιδα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες προϊόντος

Ως ανεπιθύμητη ενέργεια προϊόντος (ADE) ορίζεται ένα ΑΣ που σχετίζεται με τη χρήση ενός υπό έρευνα ιατροτεχνολογικού προϊόντος.

Από τα 80 ΑΣ, εκδηλώθηκαν 14 ADE σε 12 ασθενείς. Δεν εκδηλώθηκαν σοβαρές ADE ούτε απροσδόκητες σοβαρές ADE. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ADE ήταν αρθραλγία (6 συμβάντα σε 6 ασθενείς), διόγκωση άρθρωσης (4 συμβάντα σε 4 ασθενείς) και αρθρική κύστη (3 συμβάντα σε 3 ασθενείς). Δεν αναφέρθηκε κανένα άλλο συμβάν σε περισσότερους από 1 ασθενείς. Δύο συμβάντα αρθραλγίας σε 2 ασθενείς είχαν μέτρια ένταση, ενώ όλες οι υπόλοιπες ADE ήταν ήπιες.

5.2.4.3 Συμπέρασμα

Η έρευνα παρέχει έγκυρα επιστημονικά στοιχεία ότι το Arthrosamid® παραμένει ασφαλές και αποτελεσματικό για την προβλεπόμενη χρήση του 4 έτη μετά την ένεση.

5.2.5 Μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλά τυφλή κλινική έρευνα της ενδοαρθρικής ένεσης με υδρογέλη πολυακρυλαμιδίου σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος («ROSA») (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Η Contura έχει επίσης χρηματοδοτήσει μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική δοκιμή για τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας μιας ενδοαρθρικής υδρογέλης πολυακρυλαμιδίου (Arthrosamid®) και του Synvisc-One®, ενός προϊόντος υαλουρονικού οξέος (HA), για την ασφαλή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών με ΟΑ γόνατος.

Συνολικά 239 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αυτήν τη μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη Δήλωση του Ελσίνκι και το πρότυπο ISO 14155 σε 3 κέντρα στη Δανία.

Αρχικά η μελέτη είχε προγραμματιστεί να ολοκληρωθεί μετά από 1 έτος, αλλά παρατάθηκε για την παρακολούθηση των συμμετεχόντων του σκέλους του Arthrosamid® έως και για 5 έτη μέσω ετήσιων, μη τυφλοποιημένων επισκέψεων παρακολούθησης.

Από τη μελέτη αυτή διατίθενται δεδομένα τριών ετών. Τα δεδομένα ενός έτους δημοσιεύτηκαν το 2022 και το 2023 [9-11].

5.2.5.1 Σχεδιασμός κλινικής έρευνας

Στόχοι τελικά σημεία κλινικής έρευνας

Ο πρωτεύων στόχος της κύριας έρευνας ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα μίας ένεσης 6 ml Arthrosamid® με την αποτελεσματικότητα μίας ένεσης 6 ml Synvisc-One® στον πόνο, σε διάστημα 6 μηνών σε ασθενείς με ήπια έως βαριά OA γόνατος.

Το πρωτεύον τελικό σημείο της κύριας μελέτης ήταν:

- Η αλλαγή στην υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο από την έναρξη έως την εβδομάδα 26

Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα των 6 ml Arthrosamid® με την αποτελεσματικότητα των 6 ml Synvisc-One® στα συμπτώματα που ανέφεραν οι ασθενείς με OA γόνατος, στη λειτουργικότητα κατά τη διάρκεια καθημερινών δραστηριοτήτων, καθώς και στην ποιότητα ζωής (QoL) σε διάστημα 1, 3, 6 και 12 μηνών.

Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία της κύριας μελέτης ήταν η αλλαγή από την έναρξη έως τις εβδομάδες 4, 12, 26 και 52 στα παρακάτω:

- Υποκλίμακες WOMAC σχετικά με τον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία
- PGA
- Ανταπόκριση κατά OMERACT-OARSI
- EuroQoL-5D-5L

Οι στόχοι της μελέτης επέκτασης είναι να αξιολογηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα των 6 ml Arthrosamid® στην OA γόνατος και να αξιολογηθεί το χρονικό διάστημα μέχρι την έναρξη άλλων θεραπειών για την οστεοαρθρίτιδα γόνατος.

Τα τελικά σημεία της μελέτης επέκτασης είναι:

- Η αλλαγή από την έναρξη στις υποκλίμακες WOMAC σχετικά με τον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία
- Η αλλαγή από την έναρξη στη συνολική αξιολόγηση του ασθενούς (PGA) ως προς τον αντίκτυπο της οστεοαρθρίτιδας
- Το χρονικό διάστημα από τη θεραπεία έως την αρθροπλαστική του στοχευόμενου γόνατος
- Το χρονικό διάστημα από τη θεραπεία έως την έναρξη οποιασδήποτε άλλης θεραπείας για την οστεοαρθρίτιδα γόνατος

Οι στόχοι ασφάλειας (τόσο για την κύρια μελέτη όσο και για τη μελέτη επέκτασης) είναι να αξιολογηθεί το Arthrosamid® σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος.

Τα τελικά σημεία ασφάλειας (τόσο για την κύρια μελέτη όσο και για τη μελέτη επέκτασης) είναι:

- Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων (ΑΣ)
- Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών προϊόντος (ADE)

Ορισμοί συνόλων ανάλυσης της μελέτης

Στην ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω σύνολα ανάλυσης:

Σύνολο ανάλυσης ITT: Το σύνολο ανάλυσης ITT περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς, ανεξάρτητα από το εάν ο ασθενής έλαβε πραγματικά την παρέμβαση της μελέτης ή εάν ο ασθενής συμμορφώθηκε με το πρωτόκολλο της μελέτης. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ως τυχαιοποιημένοι.

Πλήρες σύνολο ανάλυσης (FAS): Το σύνολο ανάλυσης FAS περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία της μελέτης (δηλαδή, Arthrosamid® ή Synvisc-One®) και αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη ως προς την υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο, καθώς και μετά την έναρξη τουλάχιστον μία φορά. Οι ασθενείς εντάχθηκαν ως τυχαιοποιημένοι.

Σύνολο ανάλυσης βάσει πρωτοκόλλου (PP): Το σύνολο ανάλυσης PP περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς του συνόλου FAS που πληρούν όλα τα κριτήρια ένταξης και δεν έχουν εμφανίσει αποκλίσεις κλινικής ή στατιστικής σημασίας από το πρωτόκολλο.

Σύνολο ανάλυσης ασφάλειας: Το σύνολο ανάλυσης ασφάλειας περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία της μελέτης. Οι ασθενείς θα ενταχθούν ως έχοντες λάβει πραγματικά θεραπεία.

Θεραπεία μελέτης

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε τοπικό αναισθητικό πριν από την ένεση και όλοι έλαβαν προφυλακτική αγωγή με αζιθρομυκίνη και μοξιφλοξασίνη.

Πληθυσμός ασθενών

Κριτήρια ένταξης:

Ένας ασθενής ήταν επιλέξιμος για ένταξη στη δοκιμή εάν πληρούσε όλα τα παρακάτω κριτήρια:

1. Υπογεγραμμένο και χρονολογημένο έντυπο συναίνεσης μετά από ενημέρωση.
2. Δήλωση της προθυμίας του να τηρήσει όλες τις διαδικασίες της μελέτης και της διαθεσιμότητάς του για τη διάρκεια της μελέτης.
3. Άντρας ή γυναίκα, ηλικίας ≥ 18 ετών.
4. Κλινική διάγνωση ΟΑ γόνατος σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας.
5. Σαφείς ακτινολογικές ενδείξεις ΟΑ στο γόνατο με τα κυριότερα συμπτώματα (στοχευόμενο γόνατο) σε ήπιο ή βαρύ στάδιο (Kellgren-Lawrence 2-4).

6. Εάν ο ασθενής χρησιμοποιεί αναλγητικά για την ΟΑ γόνατος, η δόση θα πρέπει να είναι σταθερή τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες.
7. NRS [αριθμητική κλίμακα 11 μονάδων (0-10) για την αξιολόγηση της έντασης πόνου] ≥ 4 στο στοχευόμενο γόνατο, στη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας κατά το περπάτημα.
8. Δείκτης μάζας σώματος (BMI) μεταξύ 20-35 kg/m².
9. Για γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα: πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλη αντισύλληψη σε όλη τη διάρκεια της δοκιμής.

Κριτήρια αποκλεισμού:

Ένας ασθενής δεν ήταν επιλέξιμος για ένταξη στη δοκιμή εάν ίσχυε οποιοδήποτε από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Γυναίκες συμμετέχουσες που είναι έγκυες, θηλάζουν ή προγραμματίζουν εγκυμοσύνη στη διάρκεια της κλινικής έρευνας.
2. Προηγούμενη ενδοαρθρική ένεση PAAG στο στοχευόμενο γόνατο.
3. Προηγούμενη ενδοαρθρική ένεση υαλουρονικού οξέος ή παραγώγων στο στοχευόμενο γόνατο κατά τους προηγούμενους 6 μήνες.
4. Σημαντική βλαιοσύτητα/ραιβότητα γόνατος, χαλαρότητα συνδέσμων ή αστάθεια μηνίσκου.
5. Παθήσεις στο στοχευόμενο γόνατο εκτός από την ΟΑ.
6. Ενδοαρθρική ένεση οποιασδήποτε ουσίας εκτός από υαλουρονικό οξύ (π.χ. κορτικοστεροειδή) στο στοχευόμενο γόνατο στους τελευταίους 3 μήνες.
7. Οξεία σοβαρή λοίμωξη σε οποιαδήποτε περιοχή για την οποία χρειάστηκε νοσοκομειακή περίθαλψη ή ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή στις τελευταίες 30 ημέρες ή από του στόματος αντιβιοτική αγωγή στις τελευταίες 14 ημέρες.
8. Δερματική νόσος ή λοιμώξεις στην περιοχή του σημείου ένεσης.
9. Γόνατα με λοίμωξη ή βαριά φλεγμονή.
10. Ιστορικό σηψαιμίας σε οποιαδήποτε άρθρωση ή οποιαδήποτε κλινική ανησυχία για μολυσματική κατάσταση στο στοχευόμενο γόνατο.
11. Ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στο στοχευόμενο γόνατο στους τελευταίους 6 μήνες.
12. Συμπτωματική ΟΑ ισχίων, σπονδυλικής στήλης ή αστραγάλου που παρεμποδίζει την αξιολόγηση του στοχευόμενου γόνατος.
13. Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση σε οποιοδήποτε κάτω άκρο.
14. Κλινικά σημαντική φλεβική ή λεμφική στάση στα πόδια.
15. Ο ασθενής πάσχει από οποιαδήποτε ασταθή ή βαριά καρδιαγγειακή νόσο.
16. Οποιαδήποτε άλλη αντένδειξη για ενδοαρθρική ένεση.
17. Οποιοδήποτε ξένο υλικό στη στοχευόμενη άρθρωση.
18. Οποιαδήποτε σημαντική ιατρική κατάσταση (π.χ. σημαντικές ψυχιατρικές ή νευρολογικές διαταραχές ή ενεργός αλκοολισμός/τοξικομανία) που είναι ασταθής/ανεπαρκώς ελεγχόμενη ή άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη συμμετοχή στη μελέτη.
19. Θεραπεία με συστηματικά στερεοειδή.
20. Σημαντική αλλαγή στη φυσιοθεραπεία των κάτω άκρων που σχετίζεται με ΟΑ τον προηγούμενο μήνα.
21. Ινομυαλγία.
22. Φλεγμονώδης ή άλλη νόσος/κατάσταση που μπορεί να επηρεάσει την άρθρωση του γόνατος (π.χ. μεταξύ άλλων, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα)

23. Αιμορροφιλία.
24. Οποιαδήποτε άλλη κατάσταση που, κατά τη γνώμη του ερευνητή, θέτει σε κίνδυνο έναν πιθανό συμμετέχοντα ή αποκλείει με άλλο τρόπο τη συμμετοχή του στην έρευνα.
25. Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε συστατικά του Synvisc-One (πρωτεΐνη πτηνών).
26. Γνωστές αλλεργικές αντιδράσεις σε αντιβιοτικά (αζιθρομυκίνη και μοξιφλοξασίνη) ή τοπική αναισθησία.
27. Συμμετοχή σε οποιαδήποτε μελέτη με πειραματικό προϊόν σε διάστημα 6 μηνών πριν από την εγγραφή ή συμμετοχή σε μελέτη πειραματικού φαρμάκου σε διάστημα 1 μήνα πριν από την εγγραφή

5.2.5.2 Αποτελέσματα

Διάθεση ασθενών

258 ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαλογή και 239 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη μελέτη (120 στην ομάδα του Synvisc-One και 119 στην ομάδα του Arthrosamid®). Οι 215 ασθενείς ολοκλήρωσαν την κύρια μελέτη. Δύο ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στη λήψη Synvisc-One έλαβαν εκ παραδρομής Arthrosamid®. Επομένως, το σύνολο ανάλυσης ασφάλειας αποτελείται από 121 ασθενείς στην ομάδα του Arthrosamid® και 118 ασθενείς στο σκέλος του Synvisc-One.

Οι 91 ασθενείς εντάχθηκαν στη φάση επέκτασης από τους οποίους οι 75 ολοκλήρωσαν την επίσκεψη των 3 ετών.

Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας

Πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας – κύρια μελέτη

Περιγραφικά αποτελέσματα:

Οι βαθμολογίες της τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο κατά την έναρξη της μελέτης, τις εβδομάδες 4, 12, 26 και 52 συνοψίζονται για το σύνολο ανάλυσης FAS μαζί με τις αντίστοιχες αλλαγές από την έναρξη στον [Πίνακα 14](#). Η μέση βαθμολογία της τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο ήταν κατώτατη και για τις δύο ομάδες στις 12 εβδομάδες. Στις 26 και 52 εβδομάδες, η μέση βαθμολογία της τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο εμφανίστηκε ελαφρά αυξημένη στην ομάδα του Synvisc-One συγκριτικά με μια πιο σταθερή ανταπόκριση στο σκέλος του Arthrosamid®.

Η ανάλυση του πρωτεύοντος τελικού σημείου επαναλήφθηκε για τα σύνολα ανάλυσης ITT και PP. Για τα συγκεκριμένα σύνολα εμφανίστηκαν παρόμοια αποτελέσματα.

Πίνακας 14. Περίληψη τροποποιημένης υποκλίμακας WOMAC για τον πόνο (0-100) – Πλήρες σύνολο ανάλυσης.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Πραγματικές τιμές	Αλλαγή από την έναρξη	Πραγματικές τιμές	Αλλαγή από την έναρξη
Έναρξη				
N	119		120	
Μέση τιμή (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Διάμεσος	45,0		50,0	
Ελάχ. - Μέγ.	10 - 75		15 - 75	
Εβδομάδα 4				
N	119	119	120	120
Μέση τιμή (SD)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Διάμεσος	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Εβδομάδα 12				
N	115	115	119	119
Μέση τιμή (SD)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Διάμεσος	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Εβδομάδα 26				
N	114	114	117	117
Μέση τιμή (SD)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Διάμεσος	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Εβδομάδα 52				
N	107	107	109	109
Μέση τιμή (SD)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Διάμεσος	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Ελάχ. - Μέγ.	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Αριθμός ασθενών, SD: Τυπική απόκλιση.

Πίνακας 15. Αναλύσεις αλλαγής από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 στην τροποποιημένη κλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100) – ανά σύνολο ανάλυσης.

	N	Μέση τιμή LS (95% CI)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Μη κατωτερότητα* (ναι/όχι)	Τιμή p
Πλήρες σύνολο ανάλυσης	117	-14,83 (-17,96, -11,69)			
Synvisc-One	114	-18,41 (-21,58, -15,25)	3,59 (-0,87, 8,05)	Ναι	Δ/Ι
Arthrosamid®					
Σύνολο ανάλυσης ITT	120	-14,77 (-17,88, -11,65)			
Synvisc-One	119	-18,40 (-21,53, -15,27)	3,63 (-0,79, 8,06)	Ναι	Δ/Ι
Arthrosamid®					
Σύνολο ανάλυσης PP	99	-16,42 (-19,72, -13,12)			
Synvisc-One	98	-18,65 (-21,96, -15,34)	2,23 (-2,45, 6,91)	Ναι	Δ/Ι
Arthrosamid®					

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

*Εάν το κατώτερο όριο του 95% CI είναι > -9, ο στόχος της μη κατωτερότητας έχει επιτευχθεί. Εάν το κατώτερο όριο του 95% CI είναι > 0, δηλώνεται ανωτερότητα και παρουσιάζεται η τιμή p για τον έλεγχο ανωτερότητας.

Αποτελέσματα πρωτεύουσας ανάλυσης:

Η πρωτεύουσα ανάλυση της αλλαγής στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100) από την έναρξη έως την εβδομάδα 26 πραγματοποιήθηκε με ένα μεικτό μοντέλο για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM), που περιελάμβανε τις σταθερές, κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, της εβδομάδας, της αλληλεπίδρασης της θεραπείας-εβδομάδας και του κέντρου, καθώς και την τιμή έναρξης και την αλληλεπίδραση έναρξης-εβδομάδας ως συμμεταβλητές.

Η πρωτεύουσα ανάλυση (FAS) έδειξε διαφορά θεραπείας στις 26 εβδομάδες της τάξης του 3,59 (95% CI: -0,87, 8,05) υπέρ του σκέλους του Arthrosamid® συγκριτικά με το σκέλος του Synvisc-One (Πίνακας 15). Ο στόχος μη κατωτερότητας επιτεύχθηκε αλλά δεν επιτεύχθηκε η ανωτερότητα.

Για τα σύνολα ανάλυσης ITT και PP, οι διαφορές θεραπείας ήταν επίσης υπέρ του σκέλους του Arthrosamid® συγκριτικά με το σκέλος του Synvisc-One (Πίνακας 15) και επιτεύχθηκε ο στόχος μη κατωτερότητας.

Δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας – κύρια μελέτη

Υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο

Η ανάλυση της αλλαγής στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100) από την έναρξη έως τις εβδομάδες 4, 12 και 52 πραγματοποιήθηκε με το ίδιο MMRM όπως και για το πρωτεύον τελικό σημείο. Η ανάλυση δεν έδειξε καμία σημαντική διαφορά στην αλλαγή από τις βαθμολογίες έναρξης στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο μεταξύ των σκελών του Arthrosamid® και του Synvisc-One (Πίνακας 16), παρόλο που η διαφορά στην εβδομάδα 52 προσέγγισε τη σημαντικότητα (p=0,0572).

Πίνακας 16. Ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη κλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100) – σύνολο ανάλυσης ITT.

	N	Μέση τιμή LS (95% CI)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή p
Εβδομάδα 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80, -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85, -10,02)	-2,97 (-7,08, 1,15)	0,1567
Εβδομάδα 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20, -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37, -16,65)	2,14 (-1,89, 6,16)	0,2965
Εβδομάδα 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66, -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29, -14,56)	4,61 (-0,14, 9,36)	0,0572

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

Υποκλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία

Η ανάλυση της αλλαγής στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία (0-100) από την έναρξη πραγματοποιήθηκε με το ίδιο MMRM όπως και για το πρωτεύον τελικό σημείο. Η ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά θεραπείας την εβδομάδα 4 υπέρ του Synvisc-One ($p = 0,0315$) ενώ οι διαφορές θεραπείας υπέρ του Arthrosamid® τις εβδομάδες 12, 26 και 52 δεν ήταν σημαντικές (Πίνακας 17).

Πίνακας 17. Ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη κλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία (0-100) – σύνολο ανάλυσης ITT.

	N	Μέση τιμή LS (95% CI)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή p
Εβδομάδα 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51, -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32, -8,31)	-6,21 (-11,86, -0,55)	0,0315
Εβδομάδα 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50, -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92, -16,36)	2,38 (-2,94, 7,69)	0,3792
Εβδομάδα 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13, -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79, -14,38)	4,62 (-1,30, 10,54)	0,1254
Εβδομάδα 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17, -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21, -13,53)	5,01 (-1,11, 11,12)	0,1080

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

Υποκλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία

Η ανάλυση της αλλαγής στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία (0-100) από την έναρξη πραγματοποιήθηκε με το ίδιο MMRM όπως και για το πρωτεύον τελικό σημείο. Η ανάλυση έδειξε διαφορά θεραπείας υπέρ του Synvisc-One την εβδομάδα 4 και διαφορές θεραπείας υπέρ του Arthrosamid® τις εβδομάδες 12, 26 και 52. Καμία από τις διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 18).

Πίνακας 18. Ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη κλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία (0-100) – Σύνολο ανάλυσης ITT.

	N	Μέση τιμή LS (95% CI)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή p
Εβδομάδα 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29, -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54, -10,37)	-3,77 (-8,12, 0,59)	0,0896
Εβδομάδα 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91, -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19, -18,54)	3,25 (-0,73, 7,22)	0,1091
Εβδομάδα 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30, -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10, -15,71)	0,77 (-3,73, 5,27)	0,7357
Εβδομάδα 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60, -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16, -14,33)	2,54 (-2,28, 7,35)	0,3006

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

Συνολική αξιολόγηση ασθενούς

Η συνολική αξιολόγηση ασθενούς ήταν η απάντηση στο ερώτημα «Πόσο επηρεάζει συνολικά η οστεοαρθρίτιδα γόνατος (στοχευόμενο γόνατο) τη ζωή σας σήμερα;» Η απάντηση δινόταν σε μια οπτική αναλογική κλίμακα 100 mm μεταξύ των τιμών «Καθόλου» (0) και «Το χειρότερο δυνατό» (100).

Η ανάλυση της αλλαγής στη συνολική αξιολόγηση ασθενούς από την έναρξη πραγματοποιήθηκε με το ίδιο MMRM όπως και για το πρωτεύον τελικό σημείο. Η ανάλυση έδειξε διαφορά θεραπείας υπέρ του Synvisc-One την εβδομάδα 4 και διαφορές θεραπείας υπέρ του Arthrosamid® τις εβδομάδες 12, 26 και 52. Καμία από τις διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντική (Πίνακας 19).

Πίνακας 19. Ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στη συνολική αξιολόγηση ασθενούς - Σύνολο ανάλυσης ITT

	N	Μέση τιμή LS (95% CI)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή p
Εβδομάδα 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29, -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04, -12,92)	-5,27 (-10,99, 0,46)	0,0713
Εβδομάδα 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44, -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57, -18,42)	4,08 (-1,65, 9,81)	0,1617
Εβδομάδα 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91, -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30, -12,27)	2,34 (-4,01, 8,69)	0,4687
Εβδομάδα 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12, -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18, -12,88)	4,02 (-2,53, 10,57)	0,2275

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

Ανταπόκριση κατά OMERACT-OARSI

Η ανάλυση του ποσοστού των ασθενών που ανταποκρίθηκαν θετικά στα κριτήρια OMERACT-OARSI πραγματοποιήθηκε με επεξεργασία βάσει ενός λογισμικού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Η ανάλυση έδειξε λόγο θεραπείας (λόγο συμπληρωματικών πιθανοτήτων) υπέρ του Synvisc-One την εβδομάδα 4 που δεν ήταν στατιστικά σημαντικός (Πίνακας 20). Τις εβδομάδες 12, 26 και 52 ο λόγος θεραπείας ήταν κοντά στο 1, υποδηλώνοντας ότι δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων.

Πίνακας 20. Ανάλυση των κριτηρίων OMERACT-OARSI - Σύνολο ανάλυσης ITT.

	Synvisc-One / PAAG-OA			
	E/n	(%)	Λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων (95% CI)	Τιμή p
Εβδομάδα 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82, 2,31)	0,2200
Εβδομάδα 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50, 1,49)	0,5994
Εβδομάδα 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55, 1,62)	0,8466
Εβδομάδα 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59, 1,73)	0,9612

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, E: Αριθμός ανταποκρινόμενων κατά OMERACT-OARSI, n: αριθμός μη ελλειπουσών τιμών.

EuroQoL-5D-5L

Οι απαντήσεις από καθεμία από τις 5 διαστάσεις του EQ-5D-5L συνδυάστηκαν σε μία μέτρηση που ονομάζεται EQ-5D-5L. Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην κατάσταση υγείας βάσει του EQ-5D-5L έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά θεραπείας υπέρ του Synvisc-One την εβδομάδα 4 ενώ τα αποτελέσματα τις εβδομάδες 12, 26 και 52 ήταν παρόμοια για το σκέλος του Arthroamid® και το σκέλος του Synvisc-One (Πίνακας 21).

Πίνακας 21. Ανάλυση αλλαγής από την έναρξη στην κατάσταση υγείας βάσει του EQ-5D-5L - Σύνολο ανάλυσης ITT.

	N	Μέση τιμή LS (95% CI)	Διαφορά θεραπείας (95% CI)	Τιμή p
Εβδομάδα 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06, 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02, 0,07)	0,03 (0,01, 0,06)	0,0215
Εβδομάδα 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05, 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07, 0,10)	-0,01 (-0,04, 0,02)	0,3930
Εβδομάδα 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04, 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04, 0,08)	0,00 (-0,03, 0,04)	0,7976
Εβδομάδα 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03, 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04, 0,09)	-0,01 (-0,05, 0,02)	0,5377

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

Τελικά σημεία αποτελεσματικότητας – μελέτη επέκτασης

Για τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας της μελέτης επέκτασης, το μοντέλο MMRM προσαρμόστηκε για να εξεταστεί η αλλαγή από την έναρξη για το σκέλος του Arthrosamid®. Επίσης, για τους ασθενείς για τους οποίους δεν υπήρχε μέτρηση στο έτος 2 ή 3, καθένα από τα τελικά σημεία WOMAC και η PGA στην επίσκεψη των ετών 2 και 3 αναλύθηκε με την προσέγγιση BOCF. Αυτή η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ένα μοντέλο ANCOVA λαμβάνοντας υπόψη τη θεραπεία και το κέντρο ως σταθερές επιδράσεις και την τιμή έναρξης ως συμμεταβλητή.

Υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100) έδειξε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 13,1 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT και κατά 15,3 μονάδες για το υποσύνολο επέκτασης των 2 ετών (Πίνακας 22), υποδηλώνοντας μείωση του πόνου στο υπό θεραπεία γόνατο. Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά περίπου 10,8 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 (Πίνακας 22).

Πίνακας 22. Αναλύσεις αλλαγής από την έναρξη έως τα 3 έτη στην τροποποιημένη κλίμακα WOMAC για τον πόνο (0-100).

	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση τιμή LS (95% CI)	Τιμή p
Έτος 2			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	87	-16,8 (-20,4, -13,2)	<0,0001
Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	87	-19,1 (-22,7, -15,5)	<0,0001
Έτος 3			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	75	-13,1 (-17,9, -8,4)	<0,0001

Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	75	-15,3 (-19,9, -10,6)	<0,0001
Μεταφορά τιμής έναρξης (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3, -7,4)	<0,0001

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων, WOMAC: Δείκτης οστεοαρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster.

Υποκλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία (0-100) έδειξε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά περίπου 14,4 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT και κατά 17,4 μονάδες για το υποσύνολο επέκτασης των 2 ετών (Πίνακας 23) υποδηλώνοντας μείωση της δυσκαμψίας στο υπό θεραπεία γόνατο. Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά περίπου 12,4 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 (Πίνακας 23).

Πίνακας 23. Αναλύσεις αλλαγής από την έναρξη έως τα 3 έτη στην τροποποιημένη κλίμακα WOMAC για τη δυσκαμψία (0-100).

	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση τιμή LS (95% CI)	Τιμή p
Έτος 2			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	87	-16,1 (-20,8, -11,3)	<0,0001
Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	87	-18,6 (-23,5, -13,8)	<0,0001
Έτος 3			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	75	-14,4 (-19,7, -9,1)	<0,0001
Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	75	-17,4 (-22,7, -12,1)	<0,0001
Μεταφορά τιμής έναρξης (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5, -8,3)	<0,0001

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων, WOMAC: Δείκτης οστεοαρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster.

Υποκλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στην τροποποιημένη υποκλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία (0-100) έδειξε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά περίπου 11,8 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT (Πίνακας 24) και κατά 14,3 μονάδες για το υποσύνολο επέκτασης των 2 ετών (Πίνακας 24), υποδηλώνοντας βελτίωση της σωματικής λειτουργίας στο υπό θεραπεία γόνατο. Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά περίπου 10,4 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 (Πίνακας 24).

Πίνακας 24. Αναλύσεις αλλαγής από την έναρξη έως τα 3 έτη στην τροποποιημένη κλίμακα WOMAC για τη σωματική λειτουργία (0-100).

	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση τιμή LS (95% CI)	Τιμή p
Έτος 2			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	87	-16,1 (-19,9, -12,4)	<0,0001
Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	87	-18,5 (-22,2, -14,8)	<0,0001
Έτος 3			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	75	-11,8 (-16,5, -7,2)	<0,0001
Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	75	-14,3 (-18,8, -9,8)	<0,0001
Μεταφορά τιμής έναρξης (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8, -7,1)	<0,0001

CI: Διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων, WOMAC: Δείκτης οστεοαρθρίτιδας των Πανεπιστημίων Δυτικού Οντάριο και McMaster.

Συνολική αξιολόγηση ασθενούς

Η ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη στη συνολική αξιολόγηση ασθενούς έδειξε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 18,3 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 για το πλήρες σύνολο ανάλυσης ITT και κατά 20,0 μονάδες για το υποσύνολο επέκτασης του έτους 2 (Πίνακας 25). Η πιο συντηρητική προσέγγιση, η BOCF, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση ($p < 0,0001$) κατά 14,0 μονάδες από την έναρξη έως το έτος 3 (Πίνακας 25).

Πίνακας 25. Ανάλυση της αλλαγής από την έναρξη έως τα 3 έτη στη συνολική αξιολόγηση ασθενούς.

	Αριθμός συμμετεχόντων	Μέση τιμή LS (95% CI)	Τιμή p
Έτος 2			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	87	-20,3 (-25,0, -15,5)	<0,0001
Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	87	-22,4 (-27,3, -17,6)	<0,0001
Έτος 3			
Προγραμματισμένη ανάλυση (MMRM)	75	-18,3 (-24,2, -12,4)	<0,0001
Συμμετέχοντες επέκτασης (MMRM)	75	-20,0 (-25,8, -14,2)	<0,0001
Μεταφορά τιμής έναρξης (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4, -9,6)	<0,0001

CI: διάστημα εμπιστοσύνης, N: Αριθμός ασθενών, Μέση τιμή LS: Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων.

Νέα θεραπεία για το στοχευόμενο γόνατο

Μέχρι την επίσκεψη των 3 ετών, 32 ασθενείς έλαβαν νέα θεραπεία (Πίνακας 26). Το μέσο χρονικό διάστημα μέχρι τη νέα θεραπεία ήταν 375,5 ημέρες.

Από τους 32 ασθενείς, οι 13 υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική γόνατος με μέσο χρονικό διάστημα έως την αρθροπλαστική γόνατος τις 728 ημέρες (Πίνακας 26).

Πίνακας 26. Περίληψη νέας θεραπείας (συμπεριλαμβανομένης της αρθροπλαστικής γόνατος) για την ΟΑ γόνατος - έως και τα 3 έτη επέκτασης – σύνολο ανάλυσης ασφάλειας.

Arthrosamid®	
Χρονικό διάστημα έως τη νέα θεραπεία (συμπ. αντικατάστασης) για την ΟΑ γόνατος (ημέρες)	32
N	519,1 (401,0)
Μέση τιμή (SD)	375,5
Διάμεσος	1 - 1063
Ελάχ. - Μέγ.	
Χρόνος έως την αρθροπλαστική του στοχευόμενου γόνατος (ημέρες)	13
N	708,9 (312,1)
Μέση τιμή (SD)	728,0
Διάμεσος	212 - 1063
Ελάχ. - Μέγ.	

N: Αριθμός ασθενών, SD: Τυπική απόκλιση, ΟΑ: Οστεοαρθρίτιδα.

Τελικά σημεία ασφάλειας

Ανεπιθύμητα συμβάντα

Στην περίοδο της κύριας μελέτης, 55 ασθενείς (45,5%) στο σκέλος του Arthrosamid® ανέφεραν συνολικά 99 ΑΣ συγκριτικά με 78 ΑΣ που αναφέρθηκαν από 49 ασθενείς (41,5%) στο σκέλος του Synvisc-One. Δέκα από τα συμβάντα αναφέρθηκαν ως ΣΑΣ, αναφέρθηκε ένας θάνατος και ένα ΑΣ οδήγησε σε αποχώρηση από τη μελέτη. Τα πιο συχνά αναφερόμενα ΑΣ ήταν αρθραλγία (Arthrosamid®: 39 συμβάντα σε 33 ασθενείς, Synvisc-One: 24 συμβάντα σε 23 ασθενείς) και διόγκωση άρθρωσης (Arthrosamid®: 16 συμβάντα σε 15 ασθενείς, Synvisc-One: 7 συμβάντα σε 6 ασθενείς). Στην πλειονότητά τους, τα ΑΣ ήταν ήπιας έντασης, εάν και 5 συμβάντα (μολυσματική αρθρίτιδα, ενδοκαρδίτιδα, ερυσίπελας, πνευμονία, πνευμονική εμβολή) στο σκέλος του Arthrosamid® και 2 συμβάντα (καρδιακή ανακοπή, αδενοκαρκίνωμα) στο σκέλος του Synvisc-One αναφέρθηκαν ως βαριά. Κανένα από τα ΣΑΣ δεν αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενο με το προϊόν της μελέτης.

Μεταξύ της επίσκεψης του έτους 1 και της επίσκεψης του έτους 3, αναφέρθηκαν 50 ΑΣ από 36 ασθενείς στο σκέλος του Arthrosamid®. Τα πιο συχνά αναφερόμενα ΑΣ ήταν η αρθραλγία και η διόγκωση άρθρωσης. Στην πλειονότητά τους τα ΑΣ ήταν ήπιας έντασης. Έξι από τα ΑΣ αναφέρθηκαν ως ΣΑΣ σε 5 ασθενείς. Κανένα από τα 6 συμβάντα (πόνος στη ράχη, λοίμωξη από κορονοϊό, θάνατος, 2 συμβάντα εμφράγματος του μυοκαρδίου, επιδείνωση της ΟΑ ισχίου) δεν αξιολογήθηκε ως σχετιζόμενο με το Arthrosamid® ενώ σε όλα τα συμβάντα, εκτός από τον θάνατο, οι ασθενείς ανάρρωσαν χωρίς επιπλοκές.

Ανεπιθύμητες ενέργειες προϊόντος

Στην περίοδο της κύριας μελέτης, 35 ασθενείς (28,9%) στο σκέλος του Arthrosamid® ανέφεραν συνολικά 41 ΑΣ συγκριτικά με 13 ΑΣ που αναφέρθηκαν από 9 ασθενείς (7,6%) στο σκέλος του Synvisc-One. Οι μόνες ΑΔΕ που αναφέρθηκαν από περισσότερους από 1 ασθενείς ήταν αρθραλγία (Arthrosamid®: 21 συμβάντα σε 19 ασθενείς, Synvisc-One: 8 συμβάντα σε 7 ασθενείς) και διόγκωση άρθρωσης (Arthrosamid®: 13 συμβάντα σε 13 ασθενείς, Synvisc-One: 4 συμβάντα σε 3 ασθενείς). Στην πλειονότητά τους οι ΑΔΕ ήταν ήπιες έντασης και καμία δεν αναφέρθηκε ως βαριά. Δεν αναφέρθηκαν απροσδόκητες σοβαρές ΑΔΕ έως και 12 μήνες μετά τη θεραπεία.

Δεν αναφέρθηκαν ΑΔΕ για τη μελέτη επέκτασης.

5.2.5.3 Συμπέρασμα

Στις 26 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, η αποτελεσματικότητα του Arthrosamid® ήταν μη κατώτερη σε σχέση με το υαλουρονικό οξύ με βάση τη μέτρηση στην υποκλίμακα WOMAC για τον πόνο.

Στις 52 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, η αποτελεσματικότητα του Arthrosamid® ήταν αριθμητικά ανώτερη από εκείνη του υαλουρονικού οξέος, αλλά δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Η μελέτη επέκτασης παρέχει έγκυρα επιστημονικά στοιχεία ότι το Arthrosamid® παραμένει ασφαλές και αποτελεσματικό για την προβλεπόμενη χρήση του 3 έτη μετά την ένεση.

5.3 Άλλα κλινικά δεδομένα

Έχουν πραγματοποιηθεί αναζητήσεις σε βιβλιογραφία που περιέχει κλινικά δεδομένα τα οποία σχετίζονται άμεσα με την ασφάλεια και τις επιδόσεις του Arthrosamid® και καλύπτουν το διάστημα έως και τις 31 Δεκεμβρίου 2023. Περίληψη των δημοσιεύσεων που εντοπίστηκαν αναφέρεται παρακάτω.

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης	Τίτλος και τύπος μελέτης	Στόχος	Ασθενείς και θεραπείες	Χρόνος παρακολούθησης	Συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report [Ιστολογική εμφάνιση του αρθρικού υμένα μετά από θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος με ενέσεις γέλης πολυακρυλαμιδίου: Αναφορά περιστατικού]	Ιστολογική εξέταση του αρθρικού υμένα μετά από ένεση υδρογέλης πολυακρυλαμιδίου	1 ασθενής με ΟΑ γόνατος έλαβε θεραπεία με υδρογέλη πολυακρυλαμιδίου της Contura	9 μήνες	Επιδόσεις: Ιστολογικά στοιχεία ενσωμάτωσης της γέλης και αύξησης του πάχους του αρθρικού υμένα 9 μήνες μετά την ένεση. Εντοπίστηκαν περιοχές ιστικού δικτύου εντός του ενσωματωμένου στρώματος της γέλης είτε ως λωρίδα ακριβώς κάτω από τα επιφανειακά κύτταρα είτε ως λεπτές ιστικές ίνες εντός της γέλης. Ασφάλεια: Δεν παρατηρήθηκαν ιστολογικά σημεία νέκρωσης, αποτιτανώσεων ή ινώδους εξιδρώματος.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis [Μείωση βλαβών επιγονατιδομηριαίου μυελού των οστών ύστερα από μία ενδοαρθρική ένεση της υδρογέλης πολυακρυλαμιδίου (ipaag) Arthrosamid στη θεραπεία της προχωρημένης οστεοαρθρίτιδας]	Να παρουσιαστεί το πρώτο περιστατικό μείωσης βλαβών επιγονατιδομηριαίου οστού σε απεικόνιση ύστερα από μία ένεση Arthrosamid® σε ασθενή με ΟΑ γόνατος	1 ασθενής με ΟΑ γόνατος έλαβε θεραπεία με Arthrosamid®	4 μήνες	Επιδόσεις: Σε γυναίκα 81 ετών με οστεοαρθρίτιδα της επιγονατιδομηριαίας άρθρωσης χορηγήθηκε μία δόση 6 ml Arthrosamid®. Ύστερα από 4 μήνες, η ασθενής ανέφερε σημαντικές βελτιώσεις, και συγκεκριμένα καλύτερη κινητικότητα και μείωση του πόνου, ενώ η MRI έδειξε μείωση του μεγέθους των βλαβών του μυελού των οστών που είχαν παρατηρηθεί στην MRI προ θεραπείας. Ασφάλεια: Η ένεση του Arthrosamid® σε αυτό το

Συγγραφέας, ημερομηνία δημοσίευσης	Τίτλος και τύπος μελέτης	Στόχος	Ασθενείς και θεραπείες	Χρόνος παρακολούθησης	Συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια
					περιστατικό δεν εμφάνισε συμβάντα.

5.4 Περίληψη των κλινικών επιδόσεων και της ασφάλειας

Το Arthrosamid® είναι μια ενέσιμη, μη απορροφήσιμη, μη αποικοδομήσιμη και μη μετατοπίσιμη υδρογέλη που προορίζεται για τη συμπτωματική θεραπεία ενήλικων ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Το Arthrosamid® αναμένεται ότι θα προσφέρει ανακούφιση από τα συμπτώματα για 5 έτη, αλλά θα παραμείνει στο γόνατο καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενούς ως αναπόσπαστο μέρος του αρθρικού ιστού στο εσωτερικό της αρθρικής κάψας του γόνατος. Μακροχρόνια κλινικά δεδομένα σχετικά με τη σταθερότητα της υδρογέλης πολυακρυλαμιδίου της Contura διατίθενται από μια 10ετή μελέτη παρακολούθησης που περιελάμβανε 104 ασθενείς με HIV οι οποίοι έλαβαν ένεση μέσου όγκου 6 ml Aquamid®² για τη θεραπεία της λιποατροφίας του προσώπου. Κατά την παρακολούθηση (10 έτη), κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μετακίνηση της υδρογέλης και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν «πολύ ικανοποιημένοι» (74,8%) ή «ικανοποιημένοι» (23,4%) με το αισθητικό αποτέλεσμα [14]. Σταθερή εμφάνιση της υδρογέλης παρατηρήθηκε, επίσης, σε μια μελέτη παρακολούθησης 8 ετών σε 25 γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με υδρογέλη Bulkamid®³ για ακράτεια ούρων λόγω άγχους [15].

Τα κλινικά οφέλη του Arthrosamid® σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος έχουν τεκμηριωθεί μέσω κλινικών ερευνών και εμπειρίας κατά την κυκλοφορία στην αγορά. Συνολικά, σε τρεις κλινικές έρευνες (περιγράφονται στις ενότητες 5.2.1, 5.2.4 και 5.2.5) και σε μία αναφορά περιστατικού [13] έχουν διαπιστωθεί προσωρινές (από 4 εβδομάδες) και μακροχρόνιες (έως και 4 έτη) βελτιώσεις στις υποκλίμακες WOMAC για τον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία μετά την ένεση με Arthrosamid®. Διαπιστώθηκαν, επίσης, βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής, σύμφωνα με τις μετρήσεις PGA και EQ-5D-5L (ενότητες 5.2.4 και 5.2.5), ενώ η ενσωμάτωση του Arthrosamid® στον αρθρικό υμένα έχει αποδειχθεί με ιστοπαθολογικές μελέτες (ενότητα 5.2.3 και [12]). Επιπλέον, η εμπειρία από την κυκλοφορία αγορά υποδεικνύει ότι οι επιδόσεις του Arthrosamid® είναι σύμφωνες με την προβλεπόμενη χρήση του.

Τέσσερις κλινικές έρευνες (περιγράφονται στις ενότητες 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 και 5.2.5) και δύο αναφορές περιστατικών που υπάρχουν στη βιβλιογραφία [12,13] περιλαμβάνουν δεδομένα που υποστηρίζουν την ασφάλεια του Arthrosamid®. Τα περισσότερα από τα ΑΣ που παρατηρήθηκαν στις κλινικές έρευνες ήταν μικρής διάρκειας και ήπιας έντασης. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ΑΔΕ ήταν η αρθραλγία και η διόγκωση άρθρωσης. Η εμπειρία από την κυκλοφορία στην αγορά δείχνει ότι το συγκεκριμένο προϊόν είναι ασφαλές όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με την προβλεπόμενη χρήση.

Οι βλάβες που σχετίζονται με τους υπολειπόμενους κινδύνους του Arthrosamid® είναι παροδικά συμπτώματα για τα οποία δεν χρειάζεται επαγγελματική ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση και τα

² Το Aquamid® έχει την ίδια χημική σύσταση με το Arthrosamid®, αλλά ελαφρώς διαφορετικές ιξωδοελαστικές ιδιότητες.

³ Η υδρογέλη Bulkamid® έχει την ίδια χημική σύσταση και τις ίδιες ιξωδοελαστικές ιδιότητες με το Arthrosamid®.

οποία οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν στις πρώτες εβδομάδες μετά την επέμβαση (περίοδος ανάρρωσης). Οι βλάβες που σχετίζονται με τους υπολειπόμενους κινδύνους είναι:

- Διόγκωση/οίδημα.
- Επιδείνωση αρθραλγίας.

Η ανάλυση κινδύνου δεν προσδιόρισε κανέναν μη αποδεκτό κίνδυνο.

Γενικά, οι κίνδυνοι που συνδέονται με το προϊόν θεωρούνται αποδεκτοί σε σχέση με τα οφέλη για τους ασθενείς.

5.5 Κλινική παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Μια μελέτη κλινικής παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά (PMCF) με πρωτεύοντα στόχο την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας του Arthrosamid® («LUNA») ξεκίνησε το 2021. Η μελέτη είναι μια μακροχρόνια, ανοιχτής επισήμανσης και παρατήρησης, πολυεθνική κλινική έρευνα που απευθύνεται σε όλους τους ενδιαφερόμενους και έχει ως στόχο την αξιολόγηση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας. Οι συμμετέχοντες έλαβαν μία ενδοαρθρική ένεση 6 ml Arthrosamid® και θα παρακολουθούνται για 5 έτη.

Τα τελικά σημεία της μελέτης είναι:

- Πρωτεύον τελικό σημείο: Αριθμός ανεπιθύμητων συμβάντων.
- Δευτερεύοντα τελικά σημεία:
 - Αλλαγή από την έναρξη έως τους μήνες 6, 12, 24, 36, 48 και 60:
 - Στις υποκλίμακες WOMAC σχετικά με τον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία.
 - Στη συνολική αξιολόγηση του ασθενούς για τον αντίκτυπο της ΟΑ.

Η στρατολόγηση ολοκληρώθηκε το 2023. 203 ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία σε 9 ρευματολογικά και ορθοπαιδικά κέντρα: 2 κέντρα στη Δανία, 2 στη Γαλλία, 2 στη Γερμανία, 2 στο Ηνωμένο Βασίλειο και 1 στην Ιταλία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελέσματα.

Άλλες δραστηριότητες PMCF περιλαμβάνουν τη συστηματική διαλογή και την ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας και άλλων πηγών κλινικών δεδομένων. Τα δεδομένα επαγρύπνησης παρακολουθούνται συνεχώς και η περιοδική έκθεση επικαιροποίησης της ασφάλειας και η αναφορά κλινικής αξιολόγησης επικαιροποιούνται ετησίως.

6. Πιθανές εναλλακτικές θεραπείες

Η Ευρωπαϊκή εταιρεία για τις κλινικές και οικονομικές πτυχές της οστεοπόρωσης, της οστεοαρθρίτιδας και των μυοσκελετικών νόσων (ESCEO) δημοσίευσε πρόσφατα έναν επικαιροποιημένο αλγόριθμο με συστάσεις για τη διαχείριση της ΟΑ [16]. Η σύσταση της ESCEO ακολουθεί έναν σταδιακό αλγόριθμο από βασικές αρχές προαγωγής της υγείας, όπως η εκπαίδευση, η απώλεια βάρους σε περίπτωση υπέρβαρων ασθενών, και τα προγράμματα άσκησης, έως τη διαχείριση της νόσου τελικού σταδίου με τη μορφή της χειρουργικής αντικατάστασης της άρθρωσης. Σε αυτό το μοντέλο, το Arthrosamid® μπορεί να θεωρηθεί εναλλακτική λύση αντί του ενδοαρθρικού ΗΑ και των κορτικοστεροειδών και χορηγείται σε ασθενείς με επίμονα συμπτώματα στους οποίους η αντιμετώπιση της ΟΑ γόνατος με φάρμακα δεν ήταν αρκετή. Καθώς η χειρουργική επέμβαση είναι μια επεμβατική διαδικασία, είναι κατάλληλη μόνο όταν όλες οι προηγούμενες μέθοδοι έχουν αποτύχει, εάν ο ασθενής έχει βαριά συμπτώματα και εφόσον υπάρχει σημαντική απώλεια της ποιότητας ζωής [16].

6.1 Ενδοαρθρικές θεραπείες

6.1.1 Κορτικοστεροειδή

Η τοπική ενδοαρθρική ένεση με στεροειδή μπορεί να είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της φλεγμονής, αλλά η επίδρασή της υποχωρεί γρήγορα (2-6 εβδομάδες) [17], παρότι υπάρχουν περιγραφές για σταθερή επίδραση που διαρκεί έως και έξι μήνες [18,19]. Επομένως, απαιτούνται επαναλαμβανόμενες ενέσεις για σταθερή ανακούφιση από τον πόνο, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτού του είδους της θεραπείας περιλαμβάνουν λοιμώξεις, κάκωση των μαλακών μορίων και οίδημα [17,19,20]. Έχουν περιγραφεί λοιμώξεις των αρθρώσεων με έως και 1 λοίμωξη για κάθε 10.000 ενέσεις στεροειδούς [20].

6.1.2 Υαλουρονικό οξύ

Στην αγορά υπάρχουν πολλά προϊόντα ιξωδοαναπλήρωσης με βάση το HA για ανθρώπινη χρήση. Τα σκευάσματα έχουν διαφορετικό μέσο μοριακό βάρος (0,5-6,0 εκατ. Da) και επομένως εμφανίζουν σημαντικές διακυμάνσεις στις ιξωδοελαστικές ιδιότητες, με αποτέλεσμα να δρουν διαφορετικά ως προς τη μείωση του πόνου και τη βελτίωση της λειτουργικότητας [21-24] και να έχουν διαφορά ως προς την απαιτούμενη δοσολογία και συχνότητα ενέσεων [25].

Η γενική αποτελεσματικότητα του HA στη μείωση των συμπτωμάτων της ΟΑ εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν αρκετές πρόσφατες μεταanalύσεις που υποδεικνύουν καλύτερη και πιο μακροχρόνια δράση του HA σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ή κορτικοστεροειδή, με δράση που διαρκεί έως και 26 εβδομάδες [26-33]. Από την άλλη πλευρά, μια μεταανάλυση του 2015 δεν διαπίστωσε καμία διαφορά μεταξύ HA και εικονικού φαρμάκου, εάν εξαιρούνταν από την ανάλυση οι μελέτες ανοιχτής επισημάνσης [34]. Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει συγκρίσιμα χαρακτηριστικά αποτελεσματικότητας και ασφάλειας μεταξύ HA και εικονικού φαρμάκου 6 μήνες μετά την ένεση [35,36]. Επίσης, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με HA εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο να χρειαστούν μετέπειτα αρθροπλαστική γόνατος σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κορτικοστεροειδή [37].

Η ενδοαρθρική θεραπεία με HA θεωρείται γενικά ασφαλής, με χαρακτηριστικά ασφάλειας παρόμοια με εκείνα της ένεσης φυσιολογικού ορού [38,39], παρόλο που έχει διαπιστωθεί αυξημένος κίνδυνος να εμφανιστούν τόσο μη σοβαρά [40] όσο και σοβαρά [36] ανεπιθύμητα συμβάντα. Καθώς είναι γνωστό ότι το HA παρέχει στο γόνατο για περιορισμένο χρονικό διάστημα [41], η ανάγκη για επαναλαμβανόμενες ενέσεις αυξάνει και τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν το παροδικό οίδημα, την κατακράτηση υγρών και τον πόνο [42-46].

6.1.3 Noltrex

Μια άλλη γέλη πολυακρυλαμιδίου για ενδοαρθρική θεραπεία της ΟΑ γόνατος, που πωλείται με την εμπορική ονομασία Noltrex, έλαβε σήμανση CE το 2012, αλλά απ' όσο γνωρίζουμε δεν διαθέτει πλέον τη σήμανση CE.

Το Noltrex έχει ως βάση το διασταυρούμενο πολυακρυλαμίδιο ($4,0\% \pm 1,5\%$) με προσθήκη ιόντων αργύρου ($0,0001$ - $0,0025\%$). Το Noltrex, που χορηγείται με ένεση ενδοαρθρικά, φέρεται να καλύπτει ολόκληρη την επιφάνεια της άρθρωσης και τον αρθρικό υμένα με ένα ομοιόμορφο στρώμα λιπαντικής γέλης, έχοντας έτσι αντικραδασμική δράση, γεγονός που βοηθά στη διατήρηση της ακεραιότητας του χόνδρου και στην πρόληψη της περαιτέρω καταστροφής του χόνδρου. Ο χώρος της άρθρωσης φέρεται να διευρύνεται χάρη στην ιξωδοαναπλήρωση, γεγονός που οδηγεί σε μηχανική προστασία των αρθρικών χόνδρων. Το διασταυρούμενο πολυμερές φέρεται να έχει μακροχρόνια δράση συγκριτικά με τα προϊόντα που έχουν ως βάση το HA. Ωστόσο, σε αντίθεση με το Arthroamid®, το Noltrex αποβάλλεται από τον οργανισμό και οι ενέσεις πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 6 μήνες - 1,5 έτος.

6.2 Χειρουργείο

Οι χειρουργικές τεχνικές που μπορούν να εφαρμοστούν περιλαμβάνουν την ολική αρθροπλαστική της άρθρωσης, τη μερική αρθροπλαστική του γόνατος ή την οστεοτομία γύρω από το γόνατο. Παρόλο που η ΟΑΓ είναι μια εξαιρετικά επιτυχής επέμβαση με καλή σχέση κόστους-απόδοσης [16,47], συχνά έχει ανεπιθύμητες εκβάσεις. Η μονοδιαμερισματική αρθροπλαστική γόνατος (ΜΑΓ) έχει χαμηλότερο ποσοστό επιπλοκών συγκριτικά με την ΟΑΓ και μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο επίπεδο δραστηριότητας και καλύτερη ανάκτηση της λειτουργικότητας [48]. Η ΜΑΓ μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο ποσοστό αναθεώρησης/επαναληπτικής επέμβασης απ' ό,τι η ΟΑΓ, ωστόσο τα ευρήματα στη βιβλιογραφία σχετικά με αυτό δεν είναι σταθερά [48-50].

Η κλινική έκβαση μετά την αρθροπλαστική γόνατος είναι καλή στους περισσότερους ασθενείς, όμως πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι το 20% των ασθενών ή περισσότερο είναι δυσαρεστημένο από την έκβαση που χαρακτηρίζεται συνήθως από συνεχή πόνο και μειωμένη λειτουργικότητα [47,51]. Έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος για έναν 65χρονο ασθενή να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση αναθεώρησης στη διάρκεια της ζωής του ανέρχεται στο 7%, αλλά ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται σημαντικά με τη θεραπεία σε νεότερες ηλικιακές ομάδες. Στην πραγματικότητα, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι στην ηλικιακή ομάδα των ατόμων κάτω από 60 ετών, ο κίνδυνος αναθεώρησης κατά τη διάρκεια της ζωής ανέρχεται στο 35% περίπου για τους άντρες και στο 20% για τις γυναίκες, ενώ κατά το ήμισυ του ποσοστού η επέμβαση αναθεώρησης έγινε τα πρώτα 5 έτη μετά την εμφύτευση [47]. Ο μετεγχειρητικός πόνος, η αστάθεια και η δυσκαμψία, μαζί με τη λοίμωξη και τη χαλάρωση του εμφυτεύματος, έχουν αναφερθεί ότι αντιπροσωπεύουν το 80-90% όλων των αναθεωρήσεων [52].

Οι σοβαρές επιπλοκές της ΟΑΓ είναι σχετικά συχνές. Έχει αναφερθεί ποσοστό σοβαρών επιπλοκών στις 30 ημέρες περίπου στο 2%, με την πνευμονική εμβολή να είναι η πιο συχνή μείζων συστηματική επιπλοκή (σημειώνεται στο 0,78% των ασθενών) και η εν τω βάθει λοίμωξη του τραύματος να είναι η συχνότερη μείζων τοπική επιπλοκή (0,3% των ασθενών) [53]. Έχει παρατηρηθεί γενική συχνότητα της λοίμωξης της πρόθεσης γύρω στο 2% [54]. Άλλα συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα περιλαμβάνουν συστηματικές επιπλοκές, όπως λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, και τοπικές επιπλοκές, όπως επιφανειακή λοίμωξη του τραύματος [53].

Η χειρουργική έναντι της μη χειρουργικής παρέμβασης (φυσιοθεραπεία, συμβουλές για τη διατροφή, χρήση πάτων στα παπούτσια και παυσίπονων) σε ασθενείς με μέτρια έως βαριά ΟΑ γόνατος μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, κλινική δοκιμή που περιλάμβανε 100 ασθενείς και δημοσιεύτηκε το 2015 [55]. Οι ασθενείς είτε υποβλήθηκαν σε ΟΑΓ και στη συνέχεια σε 12 εβδομάδες μη χειρουργικής αγωγής είτε ακολούθησαν μόνο τις 12 εβδομάδες μη χειρουργικής αγωγής. Η θεραπεία με ΟΑΓ και στη συνέχεια η μη χειρουργική αγωγή είχε ως αποτέλεσμα υψηλότερη ανακούφιση από τον πόνο και βελτίωση της λειτουργικότητας ύστερα από 12 μήνες συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο της μη χειρουργικής αγωγής. Ωστόσο, η ΟΑΓ συνδέθηκε με υψηλότερο αριθμό σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων συγκριτικά με τη μη χειρουργική αγωγή. Η μελέτη παρακολούθησης 2 ετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ΟΑΓ ακολουθούμενη από μη χειρουργική αγωγή με επίβλεψη είχε ως αποτέλεσμα διπλάσια βελτίωση στον πόνο και τη λειτουργικότητα ύστερα από 2 έτη σε σύγκριση με τη μη χειρουργική αγωγή με την επιλογή της ΟΑΓ αργότερα [56].

7. Προτεινόμενο προφίλ και εκπαίδευση χρηστών

Το Arthrosamid® προορίζεται για χορήγηση από εξειδικευμένους ιατρούς που είναι εξοικειωμένοι με τις διαδικασίες χορήγησης ενδοαρθρικών ενέσεων.

8. Εναρμονισμένα πρότυπα και εφαρμοσμένες κοινές προδιαγραφές

Στον παρακάτω πίνακα περιλαμβάνεται μια λίστα προτύπων που περιλαμβάνουν εναρμονισμένα πρότυπα τα οποία εφαρμόζονται στο σχεδιασμό, την κατασκευή και τη συσκευασία του Arthrosamid®.

Δεν υπάρχουν ισχύουσες κοινές προδιαγραφές για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης του Arthrosamid®.

Προέλευση	Αρ.	Έτος	Θέμα	Τίτλος
DS/EN ISO	10993-1	2020	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 1 Αξιολόγηση και έλεγχοι
DS/EN ISO	10993-3	2014	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 3: Έλεγχος για γονοτοξικότητα, καρκινογένεση και αναπαραγωγική τοξικότητα
DS/EN ISO	10993-5	2009	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 5: Έλεγχος για in vitro κυτταροτοξικότητα
DS/EN ISO	10993-6	2016	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 6: Έλεγχος για τοπικές επιδράσεις μετά την εμφύτευση
DS/EN ISO	10993-9	2021	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 9: Πλαίσιο εργασίας για ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των πιθανών προϊόντων αποικοδόμησης
DS/EN ISO	10993-10	2023	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 10: Έλεγχος ερεθισμού και υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου
DS/EN ISO	10993-11	2018	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 11: Έλεγχος για συστηματική τοξικότητα
DS/EN ISO	10993-12	2021	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 12: Προετοιμασία δειγμάτων και υλικά αναφοράς
DS/EN ISO	10993-13	2010	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 13: Ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των προϊόντων αποικοδόμησης από πολυμερικά φαρμακευτικά προϊόντα
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 18: Χημικός χαρακτηρισμός υλικών
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 19: Φυσικοχημικός, μορφολογικός και τοπογραφικός χαρακτηρισμός υλικών
DS/EN/TR	10993-33	2015	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Μέρος 33: Οδηγίες για ελέγχους αξιολόγησης της γονοτοξικότητας - Συμπλήρωμα στο ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Βιολογική αξιολόγηση	Βιολογική αξιολόγηση ιατροτεχνολογικών προϊόντων – Εφαρμογή του ορίου τοξικολογικού ενδιαφέροντος (TTC) για την αξιολόγηση της βιοσυμβατότητας των συστατικών των ιατροτεχνολογικών προϊόντων
DS/EN	12469	2000	Καθαροί χώροι	Βιοτεχνολογία - Κριτήρια απόδοσης για θαλάμους μικροβιολογικής ασφάλειας
EN ISO	14644-1	2015	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα – Μέρος 1: Ταξινόμηση της καθαρότητας του αέρα
EN ISO	14644-2	2015	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα – Μέρος 2: Προδιαγραφές για τον έλεγχο

Προέλευση	Αρ.	Έτος	Θέμα	Τίτλος
				και την παρακολούθηση με σκοπό να αποδειχθεί η συνεχής συμμόρφωση με το πρότυπο ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Διόρθ. 2020-06	2019/2020	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα - Μέρος 3: Μέθοδοι ελέγχου
EN ISO	14644-4	2022	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα - Μέρος 4: Σχεδιασμός, κατασκευή και θέση σε λειτουργία
EN ISO	14644-5	2004	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα - Μέρος 5: Απόκλιση
EN ISO	14644-7	2004	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα - Μέρος 7: Διατάξεις διαχωρισμού (απορροφητήρες καθαρού αέρα, θήκες γαντιών, μονωτήρες και μικροπεριβάλλοντα)
EN ISO	14644-8	2022	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα – Μέρος 8: Ταξινόμηση αερομεταφερόμενης μοριακής επιμόλυνσης
DS/EN	17141	2020	Καθαροί χώροι	Καθαροί χώροι και συσχετιζόμενα ελεγχόμενα περιβάλλοντα - Έλεγχος βιολογικής επιμόλυνσης
DS/EN ISO	14155	2020	Κλινική αξιολόγηση	Κλινική έρευνα ιατροτεχνολογικών προϊόντων για χρήση στον άνθρωπο – Ορθή κλινική πρακτική
EN ISO	14630	2013	Ανάπτυξη	Μη ενεργά χειρουργικά εμφυτεύματα – Γενικές απαιτήσεις
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Ανάπτυξη	Ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Εφαρμογή διαχείρισης διακινδύνευσης σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Ανάπτυξη	Ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Μέρος 1: Εφαρμογή μηχανίκευσης χρηστικότητας σε ιατροτεχνολογικά προϊόντα
DS/ISO	639	2023	Επισήμανση, Ονοματολογία, Σύμβολα	Κώδικας για μεμονωμένες γλώσσες και ομάδες γλωσσών
DS/ISO IEC	7810	2019	Επισήμανση, Ονοματολογία, Σύμβολα	Κάρτες ταυτοποίησης – Φυσικά χαρακτηριστικά
DS/EN ISO	15223-1	2021	Επισήμανση, Ονοματολογία, Σύμβολα	Ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Σύμβολα που πρέπει να χρησιμοποιούνται με τις επικέτες, την επισήμανση και τις πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα - Μέρος 1: Γενικές απαιτήσεις
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Επισήμανση, Ονοματολογία, Σύμβολα	Ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Σύμβολα που πρέπει να χρησιμοποιούνται με τις επικέτες, την επισήμανση και τις πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα - Μέρος 1: Γενικές απαιτήσεις - Φύλλο πληροφοριών 1: Γραφικά σύμβολα σε ηλεκτρονική μορφή
DS/ISO	15223-2	2011	Επισήμανση, Ονοματολογία, Σύμβολα	Ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Σύμβολα που πρέπει να χρησιμοποιούνται με τις επικέτες, την επισήμανση και τις πληροφορίες που πρέπει να παρέχονται για τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Μέρος 2: Ανάπτυξη, επιλογή και επικύρωση συμβόλων
DS/EN ISO	20417	2021	Επισήμανση, Ονοματολογία, Σύμβολα	Πληροφορίες παρεχόμενες από τον κατασκευαστή με τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα
USP	61	2023	Κατασκευή και επικύρωση	Μικροβιολογική εξέταση μη αποστειρωμένων προϊόντων: εργαστήρια ελέγχων μικροβιακής απαρίθμησης και έλεγχου για συγκεκριμένους οργανισμούς
USP	85	2023	Κατασκευή και επικύρωση	Έλεγχος βακτηριακών ενδοτοξινών
USP	87	2023	Κατασκευή και επικύρωση	Έλεγχος βιολογικής αντιδραστικότητας, in vitro
USP	161	2023	Κατασκευή και επικύρωση	Έλεγχος βακτηριακών ενδοτοξινών και πυρετογόνων
USP	755	2023	Κατασκευή και επικύρωση	Ελάχιστη πλήρωση
ISO	8573-1	2010	Κατασκευή και επικύρωση	Πεπιεσμένος αέρας

Προέλευση	Αρ.	Έτος	Θέμα	Τίτλος
EN ISO/IEC	17025	2017	Κατασκευή και επικύρωση	Γενικές απαιτήσεις για την ικανότητα των εργαστηρίων ελέγχων και διακριβώσεων
EN/ISO	80369-1	2018	Κατασκευή και επικύρωση	Μικροί διάτρητοι σύνδεσμοι για υγρά και αέρια σε ιατρικές εφαρμογές - μέρος 1: γενικές απαιτήσεις
DS/EN ISO	80369-7	2021	Κατασκευή και επικύρωση	Μικροί διάτρητοι σύνδεσμοι για υγρά και αέρια σε ιατρικές εφαρμογές - Μέρος 7: Σύνδεσμοι για ενδοαγγειακές ή υποδερμικές εφαρμογές
DS/EN ISO	80369-20	2015	Κατασκευή και επικύρωση	Μικροί διάτρητοι σύνδεσμοι για υγρά και αέρια σε ιατρικές εφαρμογές - Μέρος 20: Κοινές μέθοδοι ελέγχου
Ευρωπ. Φαρμακ.	0169	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Νιτρικά
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.1.6	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Σωλήνες ανίχνευσης αερίων
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.2.11	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Εύρος απόσταξης
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.2.12	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Σημείο βρασμού
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.2.24	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Φασματοφωτομετρία απορρόφησης, Υπέρυθρο φως
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.2.3	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Δυναμομετρικός προσδιορισμός pH
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.2.32	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Απώλεια κατά την ξήρανση
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.2.44	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Ολικός οργανικός άνθρακας (TOC)
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.2.6	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Δείκτης διαθλάσεως
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.4.8	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Βαρέα μέταλλα
Ευρωπ. Φαρμακ.	2.6.12	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Μικροβιολογική εξέταση μη αποστειρωμένων προϊόντων: έλεγχοι μικροβιακής απαρίθμησης
Ευρωπ. Φαρμακ.	1238	2024	Κατασκευή και επικύρωση	Αέρας για ιατρική χρήση
DS/ISO	2859-1:1999 + Τροπ. 1:2011	1999/2011	Κατασκευή και επικύρωση	Διαδικασίες δειγματοληψίας για επιθεώρηση ιδιοχαρακτηριστικών • Μέρος 1: Προγράμματα δειγματοληψίας για επιθεώρηση ανά παρτίδα βάσει ορίου αποδεκτής ποιότητας (AQL)
ISO	4180	2019	Συσκευασία	Συσκευασία - Πλήρεις και γεμάτες συσκευασίες μεταφοράς - Γενικοί κανόνες για την κατάρτιση προγραμμάτων ελέγχων επιδόσεων
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Συσκευασία	Συσκευασία για τελικά αποστειρωμένα ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Μέρος 1: Απαιτήσεις για υλικά, συστήματα στείρου φραγμού και συστήματα συσκευασίας
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Συσκευασία	Συσκευασία για τελικά αποστειρωμένα ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Μέρος 2: Απαιτήσεις επικύρωσης διαδικασιών διαμόρφωσης, σφράγισης και συναρμολόγησης
ANSI/AAMI	ST67	2019	Αποστείρωση	Αποστείρωση προϊόντων υγειονομικής περίθαλψης - απαιτήσεις και καθοδήγηση για την επιλογή επιπέδου διασφάλισης στειρότητας (SAL) για προϊόντα με την ένδειξη «αποστειρωμένο»
ASTM	F 1929-15	2015	Συσκευασία	Τυπική μέθοδος ελέγχου για ανίχνευση διαρροών σφράγισης με διείσδυση χρωστικής σε πορώδεις ιατρικές συσκευασίες
ASTM	F 1980-21	2021	Συσκευασία	Πρότυπος οδηγός για την ταχεία γήρανση των συστημάτων αποστειρωμένων φραγμών για ιατροτεχνολογικά προϊόντα
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Συσκευασία	Τυπική μέθοδος ελέγχου για την ανίχνευση μειζόνων διαρροών σε ιατρικές συσκευασίες με εσωτερική συμπίεση (έλεγχος φυσαλίδων)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Συσκευασία	Τυπική μέθοδος ελέγχου για τον προσδιορισμό της ακεραιότητας της σφράγισης για εύκαμπτες συσκευασίες μέσω οπτικής επιθεώρησης

Προέλευση	Αρ.	Έτος	Θέμα	Τίτλος
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Συσκευασία	Τυπική μέθοδος ελέγχου για την αντοχή της σφράγισης εύκαμπτων υλικών φραγμού
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Διασφάλιση ποιότητας-γενικά	Ιατροτεχνολογικά προϊόντα – Συστήματα διαχείρισης ποιότητας – Απαιτήσεις για κανονιστικούς σκοπούς
ISO	28594	2017	Διαδικασίες δειγματοληψίας	Συνδυασμένα συστήματα δειγματοληψίας μηδενικής αστοχίας και διαδικασίες ελέγχου διαδικασιών για αποδοχή προϊόντος
ISO	2859-1:1999 + Διόρθ. 1:2001 + Τροπ. 1:2011	1999/2001/2011	Διαδικασίες δειγματοληψίας	Διαδικασίες δειγματοληψίας για επιθεώρηση ιδιοχαρακτηριστικών - Μέρος 1: Προγράμματα δειγματοληψίας για επιθεώρηση ανά παρτίδα βάσει ορίου αποδεκτής ποιότητας (AQL)
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Αποστείρωση	Αποστείρωση προϊόντων ιατρικής φροντίδας - βιολογικοί δείκτες - Μέρος 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Αποστείρωση	Αποστείρωση προϊόντων ιατρικής φροντίδας - βιολογικοί δείκτες - Μέρος 3 Βιολογικοί δείκτες για αποστείρωση υγρής θερμότητας
DS/EN ISO	11138-7	2019	Αποστείρωση	Αποστείρωση προϊόντων ιατρικής φροντίδας - βιολογικοί δείκτες - Μέρος 7: Καθοδήγηση για την επιλογή, χρήση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων
EN ISO	17665-1	2006	Αποστείρωση	Αποστείρωση προϊόντων ιατρικής φροντίδας - Υγρή θερμότητα - Μέρος 1: Απαιτήσεις για την ανάπτυξη, επικύρωση και συνήθη έλεγχο μιας διαδικασίας αποστείρωσης ιατροτεχνολογικών προϊόντων
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Αποστείρωση	Αποστείρωση ιατροτεχνολογικών προϊόντων χρήση ώστε να χαρακτηριστούν ως "ΣΤΕΙΡΑ" - Μέρος 1: Απαιτήσεις για τελικά αποστειρωμένα ιατροτεχνολογικά προϊόντα

9. Ιστορικό αναθεωρήσεων

Αριθμός αναθεώρησης SSCP	Ημερομηνία	Περιγραφή αλλαγών	Η αναθεώρηση επικυρώθηκε από κοινοποιημένο οργανισμό
018.SSCP.00023.03 έκδ. 001	04-06-2024	Νέο έγγραφο	☒ Ναι Γλώσσα επικύρωσης: αγγλικά ☐ Όχι

Στη συνέχεια παρέχεται περίληψη της ασφάλειας και των κλινικών επιδόσεων του προϊόντος, που προορίζεται για τους ασθενείς.

10. Βιβλιογραφία

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akemark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Περίληψη χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων - Μέρος II - Ασθενείς

Αναθεώρηση εγγράφου: 001
Ημερομηνία έκδοσης: 04-06-2024

Στόχος αυτής της περίληψης χαρακτηριστικών ασφάλειας και κλινικών επιδόσεων (SSCP) είναι να προσφέρει στο ευρύ κοινό μια επικαιροποιημένη περίληψη των κύριων ζητημάτων που σχετίζονται με την ασφάλεια και τις κλινικές επιδόσεις του Arthrosamid®. Οι παρακάτω πληροφορίες προορίζονται για ασθενείς ή μη ειδικούς χρήστες. Πιο αναλυτική περίληψη περιλαμβάνεται στο πρώτο μέρος αυτού του εγγράφου.

Το SSCP δεν προορίζεται για την παροχή γενικών συμβουλών σχετικά με τη θεραπεία μιας πάθησης. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με την πάθησή σας ή σχετικά με τη χρήση του Arthrosamid® στην περίπτωση σας, επικοινωνήστε με τον επαγγελματία υγείας σας. Αυτό το SSCP δεν προορίζεται για την αντικατάσταση της κάρτας εμφυτεύματος ή των οδηγιών χρήσης που παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ασφαλή χρήση του Arthrosamid®.

1. Ταυτοποίηση προϊόντος και γενικές πληροφορίες

1.1 Εμπορική ονομασία προϊόντος

Arthrosamid®, κωδ. είδους 50020 (μονή συσκευασία) και 50021 (συσκευασία των έξι).

1.2 Κατασκευαστής

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Δανία

1.3 Βασικό αποκλειστικό αναγνωριστικό προϊόντος – Καταχώριση προϊόντος (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Το βασικό UDI-DI είναι το κύριο αναγνωριστικό του μοντέλου ενός προϊόντος.

1.4 Έτος κατά το οποίο το προϊόν έλαβε για πρώτη φορά τη σήμανση CE

Το Arthrosamid® έλαβε τη σήμανση CE το 2021.

2. Προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος

2.1 Προβλεπόμενος σκοπός, ένδειξη και προβλεπόμενη ομάδα ασθενών

Το Arthrosamid® προορίζεται για τη θεραπεία της οστεοαρθρίτιδας του γόνατος σε ασθενείς ηλικίας άνω των 18 ετών, στους οποίους έχουν αποτύχει οι αρχικές προσπάθειες (π.χ. άσκηση ή προγράμματα απώλειας βάρους) για την ανακούφιση των συμπτωμάτων.

2.2 Αντενδείξεις

Η ένεση του Arthrosamid® δεν πρέπει να γίνεται:

- Εάν υπάρχει ενεργή δερματική νόσος ή λοίμωξη στο σημείο της ένεσης ή κοντά σε αυτό.
- Εάν η άρθρωση εμφανίζει λοίμωξη ή βαριά φλεγμονή.
- Εάν ο ασθενής έχει λάβει προηγουμένως θεραπεία με απορροφήσιμο, ενδοαρθρικό ενέσιμο φάρμακο (όπως υαλουρονικό οξύ) το οποίο δεν αναμένεται να έχει απορροφηθεί σύμφωνα με τις πληροφορίες του παρασκευαστή για το συγκεκριμένο προϊόν.
- Εάν ο ασθενής έχει λάβει προηγουμένως θεραπεία με διαφορετικό, μη απορροφήσιμο ενέσιμο φάρμακο/εμφύτευμα στο γόνατο.
- Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε αρθροπλαστική γόνατος ή έχει οποιοδήποτε ξένο υλικό στο γόνατο.
- Εάν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε αρθροσκόπηση γόνατος τους τελευταίους 6 μήνες.
- Σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη αιμορροφιλία ή σε ασθενείς που λαμβάνουν μη ελεγχόμενη αντιπηκτική αγωγή.

Δεν θα πρέπει να γίνεται νέα ένεση με διαφορετικό, μη απορροφήσιμο εμφύτευμα στο γόνατο στο οποίο έχει γίνει η ένεση με Arthrosamid®.

3. Περιγραφή προϊόντος

3.1 Περιγραφή προϊόντος και υλικά που έρχονται σε επαφή με ιστούς του ασθενούς

Το Arthrosamid® είναι μια υδρογέλη για ένεση στην κοιλότητα του γόνατος. Αποτελείται από 97,5% αποστειρωμένο νερό και 2,5% πολυακρυλαμίδιο. Η υδρογέλη παρέχεται σε αποστειρωμένες, προγεμισμένες σύριγγες. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 6 ml.

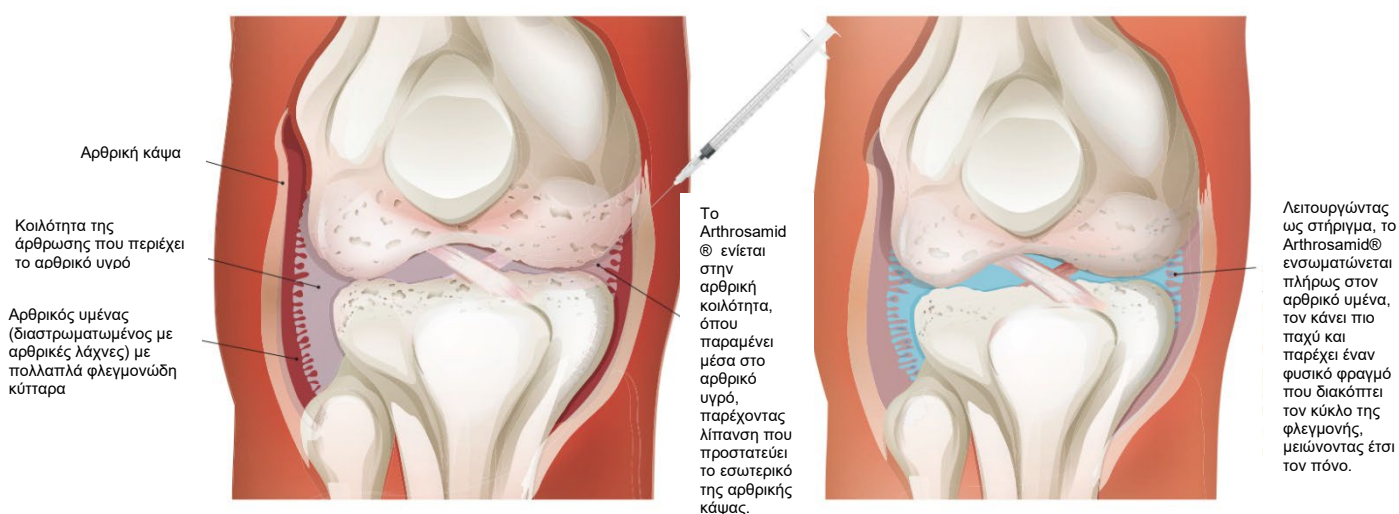
Το Arthrosamid® είναι μια ενέσιμη, μη απορροφήσιμη, μη αποικοδομήσιμη και μη μετατοπίσιμη υδρογέλη που προορίζεται για τη συμπτωματική θεραπεία ενήλικων ασθενών με οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Το Arthrosamid® αναμένεται ότι θα προσφέρει ανακούφιση από τα συμπτώματα για 5 έτη, αλλά θα παραμείνει στο γόνατο για όλη τη διάρκεια ζωής του ασθενούς.

3.2 Πληροφορίες για τη φαρμακευτική ουσία, εφόσον υπάρχει

Το Arthrosamid® δεν περιέχει καμία φαρμακευτική ουσία.

3.3 Πώς επιτυγχάνει το προϊόν τον προβλεπόμενο τρόπο δράσης του

Το Arthrosamid® ενσωματώνεται στον αρθρικό ιστό που βρίσκεται στο εσωτερικό της αρθρικής κάψας του γόνατος και κάνει τον αρθρικό υμένα πιο παχύ. Το Arthrosamid® παρέχει διαρκή προστασία στον εσωτερικό ιστό της κάψας, περιορίζοντας τον πόνο, μειώνοντας τη δυσκαμψία της άρθρωσης και βελτιώνοντας τη λειτουργία του γόνατος που έχει προσβληθεί από οστεοαρθρίτιδα. Ανατρέξτε στην παρακάτω εικόνα.



3.4 Άλλες συσκευές ή προϊόντα που προορίζονται για χρήση σε συνδυασμό με το προϊόν

Αντιβιοτικά που χορηγούνται πριν από την ένεση με Arthrosamid®.

Η ένεση του Arthrosamid® προορίζεται να πραγματοποιηθεί με τη χρήση αποστειρωμένης βελόνας και με τη βοήθεια υπερήχων.

4. Κίνδυνοι και προειδοποιήσεις

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν πιστεύετε ότι έχετε εκδηλώσει παρενέργειες που σχετίζονται με το Arthrosamid® ή τη χρήση του ή εάν ανησυχείτε για τους κινδύνους. Αυτό το έγγραφο δεν προορίζεται για την αντικατάσταση της συμβουλής του γιατρού σας, εάν αυτή είναι αναγκαία.

Πριν από τη διαδικασία, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με την προβλεπόμενη χρήση, τα αναμενόμενα αποτελέσματα, τις αντενδείξεις, τις προφυλάξεις, τις προειδοποιήσεις και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

4.1 Πώς έχουν ελεγχθεί ή αντιμετωπιστεί οι πιθανοί κίνδυνοι

Όπως ισχύει σε κάθε επεμβατική διαδικασία στις αρθρώσεις, η ένεση του Arthrosamid® ενέχει κίνδυνο λοίμωξης και γι' αυτό θα πρέπει να χορηγούνται προφυλακτικά αντιβιοτικά πριν από την ένεση.

4.2 Υπολειπόμενοι κίνδυνοι και ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να εμφανιστεί ήπιος έως μέτριος πόνος ή/και ήπιο οίδημα τις πρώτες λίγες εβδομάδες έως μήνες μετά την ένεση. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σχηματισμός ή οίδημα των κυστών Baker (συσσώρευση υγρού στο πίσω μέρος του γόνατος).

Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης.

4.3 Προειδοποιήσεις ή προφυλάξεις

Αποφύγετε την έντονη δραστηριότητα (π.χ. τένις, τζόκινγκ ή μεγάλους περιπάτους) τις πρώτες εβδομάδες μετά την ένεση.

Εάν χρειαστείτε χειρουργική επέμβαση ή σοβαρή οδοντιατρική παρέμβαση μετά τη θεραπεία σας με το Arthrosamid®, ο θεράπων γιατρός θα πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο χορήγησης αντιβιοτικής θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης.

Μετά τη θεραπεία σας, ενημερώστε τους επαγγελματίες υγείας ότι έχετε εμφύτευμα Arthrosamid® για την ακριβή ιατρική αξιολόγησή σας στο μέλλον.

Το Arthrosamid® πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς:

- με οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις σε άλλα μέρη του σώματος.
- με αυτοάνοσες διαταραχές
- υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία
- με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα
- που πάσχουν από μη ελεγχόμενο διαβήτη
- που υποβάλλονται σε μείζονα οδοντιατρική επέμβαση ή σε επεμβατική ιατρική διαδικασία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για:

- ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών
- εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες
- ασθενείς με ΔΜΣ $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- εφάπαξ δόσεις πάνω από 6 ml

5. Περίληψη κλινικής αξιολόγησης και κλινικής παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία στην αγορά

5.1 Κλινικό υπόβαθρο του προϊόντος

Η γέλη στην οποία βασίζεται το Arthrosamid έχει χρησιμοποιηθεί για περισσότερο από 20 έτη σε προϊόντα, όπως η υδρογέλη Bulkamid® Hydrogel (που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ακράτειας ούρων) και το Arthramid® Vet (που χρησιμοποιείται για την οστεοαρθρίτιδα σε ζώα). Συνολικά, έχουν πουληθεί περισσότερες από 1 εκατομμύριο σύριγγες με γέλη που έχει κατασκευαστεί από την Contura.

Έχουν πραγματοποιηθεί πέντε μελέτες για το Arthrosamid®. Πρόσθετα στοιχεία έχουν συλλεχθεί από την επιστημονική βιβλιογραφία. Τα στοιχεία δείχνουν ότι όταν το Arthrosamid® ενίεται στο γόνατο, γίνεται μέρος του αρθρικού υμένα, ενός λεπτού φραγμού που καλύπτει το εσωτερικό της άρθρωσης (βλ. εικόνα στην προηγούμενη σελίδα). Η θεραπεία μειώνει τον πόνο και τη δυσκαμψία και βελτιώνει τη φυσική λειτουργία του γόνατος με οστεοαρθρίτιδα, καθώς και την ποιότητα ζωής. Υπάρχουν κλινικά στοιχεία για θεραπευτικό αποτέλεσμα έως και 4 έτη μετά την ένεση, αλλά η αναμενόμενη συνολική διάρκεια του αποτελέσματος είναι τα 5 έτη. Οι μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία είναι ασφαλής.

5.2 Τα κλινικά στοιχεία για τη σήμανση CE

Οι κλινικές μελέτες για το Arthrosamid® περιγράφονται παρακάτω.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη για την απόδειξη της εφικτότητας (proof of concept) με 84 συμμετέχοντες για τη λήψη πληροφοριών σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Arthrosamid® σε συμμετέχοντες με οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) του γόνατος. Σε αυτήν τη μελέτη, χορηγήθηκε στο γόνατο ένεση με όγκο 3 ml Arthrosamid®. Σε ορισμένους συμμετέχοντες, η ένεση επαναλήφθηκε μία φορά, μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες (72 συμμετέχοντες έλαβαν δεύτερη ένεση). Κατά τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο πόνος είχε βελτιωθεί σημαντικά 4 μήνες μετά την αρχική ένεση. Ομοίως, η δυσκαμψία και οι σωματικές λειτουργίες βελτιώθηκαν. Το αποτέλεσμα φάνηκε να διατηρείται μέχρι την τελευταία παρατήρηση στους 13 μήνες. Η μελέτη δημοσιεύτηκε το 2018 [1].

Αργότερα, πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική μελέτη με 91 συμμετέχοντες για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του Arthrosamid® σε ασθενείς με ΟΑ του γόνατος. Η εκτίμηση των δεδομένων δεν έδειξε σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με την ένεση του Arthrosamid®. Δεν παρατηρήθηκαν αλλεργικές αντιδράσεις ή λοιμώξεις. Τα περισσότερα από τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν από τους συμμετέχοντες μπορούν να περιγραφούν ως φυσιολογικά συμπτώματα της ΟΑ του γόνατος και επομένως, κατά πάσα πιθανότητα, δεν σχετίζονταν με το Arthrosamid®. Εξαίρεση αποτελεί η αίσθηση διάτασης που ένοιωσαν 15 συμμετέχοντες μετά τη θεραπεία. Οι περισσότεροι (14 συμμετέχοντες, που αντιστοιχούν στο 93%) περιγράφουν αυτή την αίσθηση ως προσωρινή (ημέρες έως εβδομάδες). Δεν υπήρχαν ενδείξεις ουλών μετά την ένεση του Arthrosamid®. Αυτή η μελέτη δημοσιεύτηκε το 2019 [2].

Μια άλλη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ιστό που αφαιρέθηκε από 7 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ήδη λάβει θεραπεία με Arthrosamid®, στη διάρκεια ολικής αρθροπλαστικής του γόνατος. Το συνολικό

εύρημα της έρευνας ήταν ότι το Arthrosamid® εμφανίστηκε να έχει ενσωματωθεί στον αρθρικό υμένα, ανεξάρτητα από το χρονικό σημείο μετά την ένεση του Arthrosamid® (5–33 μήνες). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις σχηματισμού ουλών.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μίας ένεσης των 6 ml Arthrosamid® σε ασθενείς με ΟΑ του γόνατος αξιολογούνται σε μια υπό εξέλιξη μελέτη που περιλαμβάνει 49 συμμετέχοντες. Οι συμμετέχοντες αυτής της μελέτης παρακολουθούνται εδώ και 4 έτη. Έχουν παρατηρηθεί σημαντικές βελτιώσεις στον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία σε όλες τις αξιολογήσεις, καθώς και σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Συνολικά, έχουν εμφανιστεί 14 ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με το Arthrosamid® σε 12 συμμετέχοντες από την έναρξη της θεραπείας. Από αυτά, τα πιο συχνά αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν πόνος και οίδημα των αρθρώσεων και συσσώρευση υγρού στο πίσω μέρος του γόνατος. Κανένα από τα συμβάντα που σχετίζονταν με τη χρήση του Arthrosamid® δεν ήταν σοβαρό. Τα δεδομένα που αξιολογήθηκαν στους 6 και 12 μήνες δημοσιεύθηκαν το 2021 [4,5], τα δεδομένα των 2 ετών δημοσιεύθηκαν το 2022 [6] και τα δεδομένα των 3 ετών δημοσιεύθηκαν το 2023 [7,8]. Οι συμμετέχοντες καλούνται να συνεχίσουν τις ετήσιες επισκέψεις παρακολούθησης έως και 5 έτη μετά τη θεραπεία για να αξιολογηθεί η ασφάλεια και οι μακροπρόθεσμες επιδόσεις του Arthrosamid®.

Μια άλλη μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη, η οποία αρχικά σύγκρινε το Arthrosamid® με το Synvisc-One® για 1 έτος. Το Synvisc-One® είναι ένα διαφορετικό ενέσιμο σκεύασμα (υαλουρονικό οξύ) που χρησιμοποιείται για την οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Συνολικά στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 239 συμμετέχοντες. Οι 120 συμμετέχοντες έλαβαν μία ένεση (6 ml) του Synvisc-One® και οι 119 έλαβαν μία ένεση (6 ml) του Arthrosamid®. Η μελέτη δεν διαπίστωσε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο θεραπειών. Στην ομάδα του Arthrosamid®, 35 συμμετέχοντες εμφάνισαν συνολικά 41 ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με τη θεραπεία. Στην ομάδα του Synvisc-One®, 9 συμμετέχοντες εμφάνισαν συνολικά 13 ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με τη θεραπεία. Κανένα από τα σχετικά ανεπιθύμητα συμβάντα δεν ήταν σοβαρό. Τα δεδομένα ενός έτους από αυτή τη μελέτη δημοσιεύθηκαν το 2022 και το 2023 [9-11]. Μετά το πρώτο έτος, η μελέτη παρατάθηκε με σκοπό την παρακολούθηση των συμμετεχόντων της ομάδας του Arthrosamid® έως και για 5 έτη. Οι συμμετέχοντες έχουν πλέον παρακολουθηθεί για 3 έτη και έχουν διαπιστωθεί σημαντικές βελτιώσεις στον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία σε όλες τις αξιολογήσεις, καθώς και σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής.

5.3 Ασφάλεια

Συγκριτικά με την ολική αρθροπλαστική γόνατος, η οποία αποτελεί σήμερα την προτιμώμενη θεραπεία όταν όλες οι υπόλοιπες επιλογές έχουν αποτύχει, η θεραπεία με Arthrosamid® αποτελεί μια ελάχιστα επεμβατική, εξωνοσοκομειακή διαδικασία. Το Arthrosamid® δεν απορροφάται ούτε αποικοδομείται στον οργανισμό, ενώ τα δεδομένα από 4 μελέτες δείχνουν σημαντική και μακροχρόνια δράση της θεραπείας. Τα αποδεικτικά στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί δείχνουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΟΑ γόνατος που έλαβαν θεραπεία με Arthrosamid® εμφάνισαν βελτίωση στον πόνο, τη δυσκαμψία και τη σωματική λειτουργία του γόνατος με ΟΑ, καθώς και βελτίωση στην ποιότητα ζωής. Τα περισσότερα από τα ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες ήταν προσωρινά και ήπια. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν πόνος και οίδημα των αρθρώσεων.

Μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 2023, έχουν κυκλοφορήσει στην αγορά συνολικά 5.098 συσκευασίες για ασθενείς (συσκευασίες των έξι). Δεδομένα για την ασφάλεια συλλέγονται συνεχώς από διαδικτυακές

βάσεις δεδομένων, παράπονα, επιστημονική βιβλιογραφία και άλλες πηγές. Ανασκόπηση των δεδομένων ασφάλειας από την κυκλοφορία έως τις 31 Δεκεμβρίου 2023 έδειξε ότι το Arthrosamid® είναι ασφαλές.

Το 2021 ξεκίνησε μια μελέτη που αξιολογεί την ασφάλεια του Arthrosamid® μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη. Σε αυτή τη μελέτη, 203 ενήλικες ασθενείς σε 9 κέντρα στην Ευρώπη έλαβαν θεραπεία με μία μόνο ένεση των 6 ml Arthrosamid®. Μετά τη θεραπεία με Arthrosamid®, οι συμμετέχοντες θα παρακολουθούνται για 5 έτη. Δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμα αποτελέσματα.

6. Πιθανές εναλλακτικές θεραπείες

Κατά την εξέταση εναλλακτικών θεραπειών, συνιστάται να επικοινωνήσετε με τον επαγγελματία υγείας σας, ο οποίος θα αξιολογήσει την ατομική σας περίπτωση.

Οι γιατροί μπορεί να προτείνουν τις παρακάτω εναλλακτικές θεραπείες αντί του Arthrosamid®:

- Ενδοαρθρικές θεραπείες (θεραπίες που χορηγούνται με ένεση στο γόνατο):
 - Τα **κορτικοστεροειδή** μπορεί να είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων φλεγμονής αλλά η δράση εξασθενεί γρήγορα (2-6 εβδομάδες). Για σταθερή ανακούφιση από τον πόνο απαιτούνται επαναλαμβανόμενες ενέσεις.
 - Το **υαλουρονικό οξύ** έχει δράση που διαρκεί έως 6 μήνες.
- Χειρουργική επέμβαση: Οι χειρουργικές επεμβάσεις που μπορεί να προταθούν περιλαμβάνουν την ολική ή μερική αντικατάσταση της άρθρωσης ή την οστεοτομία του γόνατος (μία χειρουργική επέμβαση κατά την οποία κόβεται και αναδιαμορφώνεται ή ευθυγραμμίζεται εκ νέου το οστό). Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν καλή κλινική έκβαση μετά τη χειρουργική επέμβαση, αλλά υπάρχει σχετικά υψηλός κίνδυνος επιπλοκών σε σχέση με άλλες θεραπείες και πολλοί ασθενείς θα χρειαστούν επαναληπτική επέμβαση. Πάντως, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι μια καλή επιλογή για ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα και σημαντικά υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής, στους οποίους οι προηγούμενες θεραπείες έχουν αποτύχει.

Η επιλογή της θεραπείας πρέπει να βασίζεται στα συγκεκριμένα συμπτώματά σας, στους στόχους και τις προσδοκίες σας, καθώς και στους κινδύνους και τα οφέλη που προκύπτουν από την ιδιαίτερη κατάστασή σας.

7. Προτεινόμενο προφίλ και εκπαίδευση χρηστών

Το Arthrosamid® προορίζεται για χορήγηση από εξειδικευμένους γιατρούς που είναι εξοικειωμένοι με τις διαδικασίες χορήγησης ενδοαρθρικών ενέσεων, όπως ορθοπεδικούς χειρουργούς ή ρευματολόγους.

Resumen de seguridad y rendimiento clínico (SSCP)

Arthrosamid®

ID de documento		018.SSCP.00023.03	
Versión n.º	001	Fecha de documento	2024-06-04

Índice

Abreviaturas.....	5
Resumen de seguridad y rendimiento clínico - Parte I - Usuarios profesionales	6
1. Identificación del dispositivo e información general	6
1.1 Nombre comercial del dispositivo	6
1.2 Fabricante.....	6
1.3 Número de registro único del fabricante (SRN)	6
1.4 UDI-DI básico.....	6
1.5 Descripción de la nomenclatura de los productos sanitarios	6
1.6 Clase de dispositivo.....	7
1.7 Año en que se expidió el primer certificado CE que cubría el dispositivo	7
1.8 Nombre y número de identificación del organismo notificado.....	7
2. Finalidad prevista, indicación, población destinataria y contraindicaciones.....	7
2.1 Finalidad prevista, indicación y población destinataria	7
2.2 Contraindicaciones y/o limitaciones.....	7
3. Descripción del producto	8
3.1 Descripción del dispositivo.....	8
3.1.1 Modo de acción.....	8
3.2 Generaciones anteriores del producto	8
3.3 Cualquier otro dispositivo o producto destinado a utilizarse en combinación con el dispositivo.	8
4. Riesgos residuales y advertencias.....	8
4.1 Riesgos residuales y efectos indeseables	8
4.2 Advertencias y precauciones	9
4.2.1 Advertencias	9
4.2.2 Precauciones	9
4.3 Otra información	10
5. Resumen de la evaluación clínica y el seguimiento clínico posterior a la comercialización	10
5.1 Equivalencia	10
5.2 Investigaciones clínicas previas al marcado CE.....	10
5.2.1 Estudio de "prueba de concepto".....	11
5.2.1.1 Diseño de la investigación clínica	11
5.2.1.2 Resultados.....	13

5.2.1.3	Conclusión	14
5.2.2	Estudio de evaluación de la seguridad	15
5.2.2.1	Diseño de la investigación clínica	15
5.2.2.2	Resultados.....	17
5.2.2.3	Conclusión	19
5.2.3	Informe histopatológico	19
5.2.3.1	Diseño de la investigación clínica	19
5.2.3.2	Resultados.....	20
5.2.3.3	Conclusión	23
5.2.4	Investigación clínica prospectiva, abierta, sobre la inyección intraarticular de hidrogel de poliacrilamida en sujetos con osteoartritis de rodilla (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146).....	23
5.2.4.1	Diseño de la investigación clínica	23
5.2.4.2	Resultados.....	26
5.2.4.3	Conclusión	35
5.2.5	Investigación clínica multicéntrica, aleatorizada, controlada y doble ciego sobre la inyección intraarticular de hidrogel de poliacrilamida en sujetos con osteoartritis de rodilla. (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)	35
5.2.5.1	Diseño de la investigación clínica	36
5.2.5.2	Resultados.....	39
5.2.5.3	Conclusión	49
5.3	Otros datos clínicos.....	49
5.4	Resumen de seguridad y rendimiento clínico.....	50
5.5	Seguimiento clínico posterior a la comercialización	51
6.	Posibles alternativas terapéuticas.....	52
6.1	Tratamientos intraarticulares	52
6.1.1	Corticosteroides	52
6.1.2	Ácido hialurónico.....	52
6.1.3	Noltrex	53
6.2	Cirugía.....	53
7.	Perfil y formación recomendados para los usuarios	54
8.	Normas armonizadas y especificaciones comunes aplicadas.....	54
9.	Historial de revisiones	57
10.	Bibliografía.....	58
	Resumen de seguridad y rendimiento clínico - Parte II - Pacientes.....	64
1.	Identificación del dispositivo e información general	64
1.1	Nombre comercial del dispositivo	64

1.2	Fabricante	64
1.3	Identificador único de dispositivo (UDI-DI)	64
1.4	Año en que el dispositivo obtuvo por primera vez el marcado CE.....	64
2.	Uso previsto del dispositivo.....	65
2.1	Finalidad prevista, indicación y grupo de pacientes destinatarios	65
2.2	Contraindicaciones	65
3.	Descripción del producto	65
3.1	Descripción del producto y materiales en contacto con los tejidos del paciente	65
3.2	Información sobre sustancias medicinales, si las hubiera	65
3.3	Descripción de cómo el dispositivo logra el modo de acción previsto.....	66
3.4	Otros dispositivos o productos destinados a utilizarse en combinación con el dispositivo.	66
4.	Riesgos y advertencias.....	66
4.1	Cómo se han controlado o gestionado los riesgos potenciales.....	66
4.2	Riesgos residuales y efectos indeseables	67
4.3	Advertencias o precauciones.....	67
5.	Resumen de la evaluación clínica y el seguimiento clínico posterior a la comercialización	67
5.1	Antecedentes clínicos del dispositivo.....	67
5.2	Evidencias clínicas para el marcado CE	68
5.3	Seguridad	69
6.	Posibles alternativas terapéuticas.....	69
7.	Perfil y formación recomendados para los usuarios	70

Abreviaturas

Abreviatura	Descripción
EAD	Efecto adverso del dispositivo
AA	Acontecimiento adverso
BOCF	Observación inicial trasladada
EMDN	Nomenclatura europea de productos sanitarios
ESCEO	Sociedad Europea para los Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis, la Osteoartritis y las Enfermedades Musculoesqueléticas
AH	Ácido hialurónico
IFU	Instrucciones de uso
ITT	Intención de tratar
MDR	Reglamento sobre productos sanitarios (UE) 2017/745
OA	Osteoartritis
OMERACT-OARSI	Medidas de resultados en reumatología - Sociedad Internacional de Investigación sobre la Osteoartritis
PAAG	Hidrogel de poliacrilamida
EGP	Evaluación global del paciente
PMCF	Seguimiento clínico posterior a la comercialización
PMS	Vigilancia posterior a la comercialización
CdV	Calidad de vida
ROM	Amplitud de movimiento
AAG	Acontecimiento adverso grave
SSCP	Resumen de seguridad y rendimiento clínico
ATR	Artroplastia total de rodilla
AUR	Artroplasia unicompartimental de rodilla
WOMAC	Índice de osteoartritis de las universidades Western Ontario y McMaster

Resumen de seguridad y rendimiento clínico - Parte I - Usuarios profesionales

Este resumen de seguridad y rendimiento clínico (SSCP) tiene por objeto proporcionar acceso público a un resumen actualizado de los principales aspectos de la seguridad y el rendimiento clínico de Arthrosamid®.

El SSCP no pretende sustituir las instrucciones de uso (IFU) como documento principal para garantizar el uso seguro de Arthrosamid®, ni tampoco pretende proporcionar sugerencias diagnósticas o terapéuticas a los usuarios previstos o a los pacientes.

La siguiente información está dirigida a usuarios/profesionales sanitarios.

A continuación de esta información hay un resumen destinado a los pacientes (Parte II).

1. Identificación del dispositivo e información general

1.1 Nombre comercial del dispositivo

Arthrosamid®, n.º de catálogo 50020 (envase individual) y 50021 (envase de seis unidades).

1.2 Fabricante

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dinamarca

1.3 Número de registro único del fabricante (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 UDI-DI básico

5704101Arthrosamid3K

El UDI-DI básico es el identificador principal de un modelo de dispositivo.

1.5 Descripción de la nomenclatura de los productos sanitarios

El código de la nomenclatura europea de productos sanitarios (EMDN) para Arthrosamid® es P900403 "Dispositivos de relleno y reconstrucción no reabsorbibles".

1.6 Clase de dispositivo

Arthrosamid® es un dispositivo implantable de clase IIb según la regla 8 establecida en el anexo VIII del Reglamento (UE) 2017/745 sobre productos sanitarios (MDR).

1.7 Año en que se expidió el primer certificado CE que cubría el dispositivo

Arthrosamid® obtuvo el marcado CE en virtud de la Directiva 93/42/CEE sobre productos sanitarios en 2021.

1.8 Nombre y número de identificación del organismo notificado

El organismo notificado que realiza la evaluación de la conformidad de Arthrosamid® es TÜV SÜD Product Service GmbH, con número de identificación único 0123.

2. Finalidad prevista, indicación, población destinataria y contraindicaciones.

2.1 Finalidad prevista, indicación y población destinataria

Arthrosamid® está indicado para el tratamiento sintomático de pacientes con osteoartritis de rodilla.

Arthrosamid® está indicado para pacientes mayores de 18 años en los que han fracasado los tratamientos conservadores.

2.2 Contraindicaciones y/o limitaciones

Arthrosamid® no debe inyectarse:

- Si existe una enfermedad o infección cutánea activa en el lugar de la inyección o cerca de él.
- Si la articulación está infectada o muy inflamada.
- Si anteriormente el paciente ha recibido tratamiento con otro inyectable/implante no reabsorbible en la misma rodilla.
- Si el paciente ha recibido previamente un tratamiento con un inyectable intraarticular absorbible (como el ácido hialurónico) que todavía no se espera que se haya absorbido, de acuerdo con la información del fabricante para el producto específico.
- Si el paciente ha recibido una aloplastia de rodilla o tiene algún material extraño en la rodilla.
- Si el paciente se ha sometido a una artroscopia de rodilla en los últimos 6 meses.
- En pacientes con hemofilia no controlada o en pacientes con tratamiento anticoagulante no controlado.

No inyecte posteriormente otro implante no reabsorbible en la rodilla inyectada.

3. Descripción del producto

3.1 Descripción del dispositivo

Arthrosamid® es un hidrogel transparente, inyectable, biocompatible y no reabsorbible para inyección intraarticular. Arthrosamid® se compone de un 2,5 % de poliacrilamida reticulada y un 97,5 % de agua libre de pirógenos. Arthrosamid® se suministra en una jeringa precargada, estéril, de 1 ml, sellada con un tapón de punta con conector Luer.

Arthrosamid® se esteriliza mediante calor húmedo. Diseñado para un solo uso.

Arthrosamid® es un implante permanente, no biodegradable, con una vida útil prevista de 5 años.

3.1.1 Modo de acción

- Arthrosamid® se integra en el tejido sinovial de la cápsula articular interna y disminuye la rigidez articular.
- Arthrosamid® forma una membrana similar a un cojín que está compuesta por el hidrogel incorporado en una matriz de red de tejido fino, cubierta por un revestimiento sinovial.
- Arthrosamid® disminuye el dolor y mejora la función de la rodilla afectada por la osteoartritis.

Las características no absorbibles, no biodegradables y no migratorias de Arthrosamid® proporcionan amortiguación del tejido capsular articular interno.

3.2 Generaciones anteriores del producto

No hay generaciones ni variantes anteriores del producto.

3.3 Cualquier otro dispositivo o producto destinado a utilizarse en combinación con el dispositivo.

Arthrosamid® está destinado a ser inyectado intraarticularmente con una aguja estéril 21G x 2 pulgadas (0,8 x 50 mm) con conector Luer.

4. Riesgos residuales y advertencias

4.1 Riesgos residuales y efectos indeseables

Contura lleva a cabo la gestión de riesgos como un proceso iterativo a lo largo del ciclo de vida de Arthrosamid® para gestionar de forma continua todos los riesgos que surgen en relación con el dispositivo. Se ha realizado un análisis de riesgos de Arthrosamid®, en el que se han identificado y evaluado como aceptables pero significativos dos riesgos residuales (tras el control de riesgos) derivados de una secuencia o combinación de acontecimientos razonablemente previsibles. Los daños asociados a estos dos riesgos son síntomas transitorios que no requieren intervención médica

o quirúrgica profesional y que los pacientes pueden experimentar durante las primeras semanas tras la intervención (periodo de recuperación).

Los daños asociados a los riesgos residuales son:

- Hinchazón/edema.
- Empeoramiento de la artralgia.

Los datos cuantitativos sobre los efectos indeseables de Arthrosamid® proceden de dos investigaciones clínicas, "IDA" (n = 49) y "ROSA" (n = 121), así como de datos recopilados sistemáticamente de la vigilancia posterior a la comercialización (PMS) hasta el 31 de diciembre de 2023, inclusive. Se comercializaron un total de 5098 envases para pacientes (envases de seis unidades) hasta el 31 de diciembre de 2023.

Los estudios "IDA" y "ROSA" se describen en las secciones 5.2.4 y 5.2.5, respectivamente.

Tabla 1 Frecuencia de riesgos residuales y efectos indeseables en ensayos clínicos y tras la comercialización.

	"IDA" (n=49)	"ROSA" (n=121)	Datos posteriores a la comercialización (n=5098)
Riesgos residuales			
Hinchazón/edema	8 %	11 %	0,04 %
Empeoramiento de la artralgia	12 %	16 %	< 1/5098*
Efectos no deseados			
Dolor relacionado con la inyección	-	1 %	0,08 %
Hinchazón del quiste de Baker	6 %	-	< 1/5098*
Infección	-	-	< 1/5098*

*No se han notificado complicaciones relacionadas con el producto tras su comercialización.

4.2 Advertencias y precauciones

4.2.1 Advertencias

- No inyecte Arthrosamid® por vía intravascular, extraarticular o en el tejido de la cápsula.
- No inyecte corticosteroides junto con Arthrosamid®.
- No inyecte ningún fármaco o sustancia biológica junto con Arthrosamid®.

4.2.2 Precauciones

Deben seguirse las precauciones habituales asociadas a los procedimientos articulares invasivos.

- No reutilice Arthrosamid®. La reutilización aumenta el riesgo de contaminación y, por tanto, aumenta el riesgo de infección.
- No reesterilice Arthrosamid®.
- No utilice Arthrosamid® una vez caducado.
- No inyecte Arthrosamid® en otras partes del cuerpo.
- Los pacientes deben evitar las actividades extenuantes (por ejemplo, tenis, footing o largos paseos) durante las primeras semanas tras la inyección.

Arthrosamid® debe utilizarse con precaución en pacientes:

- con infecciones agudas o crónicas en otras partes del cuerpo.
- con trastornos autoinmunitarios.
- bajo terapia inmunodepresora.
- con un sistema inmunitario comprometido.
- que sufren diabetes no controlada.
- que se van a someter a una intervención dental importante o a un procedimiento médico invasivo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para:

- pacientes menores de 18 años.
- mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- pacientes con IMC ≥ 35 kg/m².
- dosis únicas superiores a 6 ml.

Como ocurre con cualquier procedimiento invasivo en las articulaciones, existe riesgo de infección cuando se inyecta Arthrosamid® y, por lo tanto, deben administrarse antibióticos profilácticos antes de la inyección.

4.3 Otra información

Arthrosamid® no ha sido objeto de ninguna acción correctiva de seguridad en campo.

5. Resumen de la evaluación clínica y el seguimiento clínico posterior a la comercialización

5.1 Equivalencia

La evaluación de la conformidad de Arthrosamid® no se ha basado en la equivalencia con ningún otro producto.

5.2 Investigaciones clínicas previas al marcado CE

Las investigaciones clínicas de Arthrosamid® se han realizado antes del marcado CE, de conformidad con el MDR.

A continuación se ofrece un resumen de las investigaciones.

5.2.1 Estudio de "prueba de concepto"

5.2.1.1 Diseño de la investigación clínica

Esta investigación fue un estudio de "prueba de concepto" de cohortes, abierto y de un solo centro, iniciado por investigadores. Se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki (Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en las que participan seres humanos) y se publicó en 2018 [1].

Producto en fase de investigación

Producto: Para el estudio se utilizó el producto "Hydrogel B" Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction es idéntico a Arthrosamid®, pero con otra indicación de uso (Aquamid® Reconstruction estaba destinado al aumento de tejidos blandos con fines reconstructivos, incluida la corrección de la lipoatrofia facial). En lo sucesivo, el producto se denominará "Hydrogel B".

Administración: La inyección de "Hydrogel B" se realizó en condiciones asépticas y con anestesia local (dentro de la articulación y directamente en el lugar de la inyección). Se inyectó un volumen de 3 ml de "Hydrogel B" bajo guía ecográfica en el espacio articular utilizando una aguja de 21G x 2" (0,8 x 50 mm) (se inyectaron 3 x 1 ml utilizando la misma aguja). En los sujetos con efecto insuficiente, se repitió la inyección tras un mínimo de 2 semanas, lo que dio como resultado un total de 6 ml inyectados de "Hydrogel B".

Antibióticos profilácticos: Se administró una dosis oral única de antibióticos (azitromicina 500 mg + moxifloxacina 400 mg) entre 1 y 6 horas antes de la inyección.

Objetivos y criterios de valoración

El objetivo general del estudio era obtener información sobre la eficacia de "Hydrogel B" en sujetos con osteoartritis (OA) de rodilla. Los criterios de valoración del estudio se definieron como:

Criterio de valoración principal: evaluar el cambio con respecto al valor inicial en la puntuación de dolor WOMAC a los 4 meses tras la inyección de "Hydrogel B" en la articulación de la rodilla. A continuación se describe el cuestionario WOMAC.

Criterios de valoración secundarios: Evaluar los cambios con respecto al valor inicial en las subescalas de función física y rigidez del WOMAC, así como en la puntuación total del WOMAC a los 4, 7 y 13 meses.

Parámetros de eficacia

Puntuación WOMAC: El cuestionario WOMAC es un cuestionario autoadministrado que consta de 24 ítems, cada uno de los cuales se puntúa en una escala Likert de 0 a 4. Los 24 ítems se dividen en tres subescalas: dolor (5 ítems), rigidez (2 ítems) y función física (17 ítems). La puntuación total del WOMAC también se calcula como la suma de los 24 ítems. Las puntuaciones de WOMAC

(subescalas y total) se convierten a una escala de 0 a 100, en la que una puntuación más alta indica un peor resultado.

Criterios de inclusión y exclusión

Se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Adultos con un diagnóstico clínico de osteoartritis de rodilla según el American College of Rheumatology.

Criterios de exclusión:

- Enfermedad cutánea activa o infección en el lugar de la inyección o cerca de él.
- Articulación infectada o muy inflamada.
- Tratamiento previo con inyectables intraarticulares degradables, como el ácido hialurónico, a menos que la degradación de dicho producto sea completa.
- Tratamiento previo con otro inyectable/implante no reabsorbible.
- El sujeto se ha sometido a una artroplastia de rodilla.
- Pacientes con hemofilia.
- Sujetos menores de 18 años.

Resumen del estudio

El estudio comprende los siguientes puntos temporales de tratamiento y evaluación:

- Una visita inicial de tratamiento (visita de tratamiento 1).
- Una segunda visita de tratamiento aproximadamente un mes después de la visita de tratamiento 1 (visita de tratamiento 2).
- Visitas de seguimiento a los cuatro meses (visita de seguimiento 1), siete meses (visita de seguimiento 2) y trece meses (visita de seguimiento 3). Las ventanas de visita programadas eran de +/- 2 semanas para todas las visitas de seguimiento.

En la [Tabla 2](#) se resume brevemente el procedimiento del estudio.

Tabla 2. Esquema del estudio de "prueba de concepto"

	Visita de tratamiento 1	Visita de tra- tamiento 2	Visita de se- guimiento 1	Visita de se- guimiento 2	Visita de se- guimiento 3
Momento (meses)	0	1	4	7	13
Inyección de "Hydrogel B"	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*Se administra una inyección de "Hydrogel B" si el efecto de la dosis inicial se considera insuficiente.

Población del estudio

La población del estudio estaba formada por sujetos que fueron tratados por OA de rodilla y tenían registros válidos de la medida de eficacia primaria previa al tratamiento (cuestionario WOMAC). Los sujetos recibieron la inyección inicial de "Hydrogel B" en la visita de tratamiento 1 y no recibieron ninguna inyección intraarticular de corticosteroides en ningún momento hasta la visita de estudio de los 13 meses, ni recibieron ninguna inyección intraarticular de "Hydrogel B" en ninguna de las visitas de seguimiento del estudio (es decir, las visitas de seguimiento de los 4 y 7 meses).

El grado de OA se determinó mediante la clasificación de Kellgren-Lawrence (KL), que es una escala de 0 a 4, donde el grado 0 significa que no hay presencia de OA y el grado 4 significa OA grave [1]. Los sujetos del estudio tenían los siguientes grados KL: KL=1: 4 %; KL=2: 24 %; KL=3: 46 %; y KL=4: 26 %.

5.2.1.2 Resultados

Características de los pacientes

En total, 122 pacientes con OA de rodilla recibieron un tratamiento intraarticular con 3 ml de "Hydrogel B", de los cuales 38 no completaron el cuestionario WOMAC inicial, lo que dio como resultado 84 sujetos con puntuaciones WOMAC previas al tratamiento. La edad media en el momento de la primera inyección de "Hydrogel B" era de 68 años (rango de 36 a 91). El 57 % de los pacientes eran mujeres. Las puntuaciones de WOMAC iniciales se indican en la [Tabla 3](#).

Tabla 3. Puntuaciones de WOMAC al inicio del estudio.

	Media (DE)	Rango
Dolor WOMAC	44,3 (17,2)	5,0 – 75,0
Rigidez WOMAC	44,9 (22,0)	0,0 – 87,5
Función WOMAC	42,2 (20,7)	0,0 – 88,2
Total WOMAC	42,8 (18,6)	0,0 – 84,4

Tratamiento y seguimiento

De los 84 sujetos con puntuaciones WOMAC previas al tratamiento, 75 acudieron a la segunda visita de tratamiento, de los cuales 72 recibieron una segunda inyección intraarticular de 3 ml de "Hydrogel B" (3 sujetos no acudieron a la segunda visita de tratamiento, pero continuaron participando). Por lo tanto, se ha estudiado indirectamente el efecto acumulativo del "Hydrogel B".

Se dispuso de datos de seguimiento de WOMAC para 62 sujetos a los 4 meses, para 59 sujetos a los 7 meses y para 56 sujetos a los 13 meses.

Parámetros de eficacia

Puntuaciones de WOMAC

La [Tabla 4](#) resume las subpuntuaciones de WOMAC (dolor, rigidez, función) y la puntuación total de WOMAC. En el seguimiento realizado a los 4 meses, se observó una disminución estadísticamente significativa en la subpuntuación de dolor del WOMAC de 14,6 puntos (IC del 95 %: -18,9 a -10,2) ($p < 0,001$). La mejora en la subpuntuación del dolor se mantuvo con el tiempo, con una reducción media de 16,0 y 15,7 a los 7 y 13 meses, respectivamente. Además, la subpuntuación de rigidez de WOMAC, la subpuntuación de función de WOMAC y la puntuación total de WOMAC se redujeron de forma estadísticamente significativa en todos los puntos temporales (4, 7 y 13 meses).

Tabla 4. Cambios con respecto al valor inicial en las subpuntuaciones de dolor, rigidez y función del WOMAC, y en la puntuación total del WOMAC (n=84).

	4 meses (n=62)		7 meses (n=59)		13 meses (n=56)	
	Media (IC del 95 %)	Valor de p	Media (IC del 95 %)	Valor de p	Media (IC del 95 %)	Valor de p
Dolor WOMAC	-14,6 (-18,9 a -10,2)	<0,0001	-16,0 (-20,4 a -11,6)	<0,0001	-15,7 (-20,2 a -11,2)	<0,0001
Rigidez WOMAC	-12,3 (-17,7 a -6,9)	<0,0001	-13,3 (-18,8 a -7,8)	<0,0001	-12,1 (-17,8 a -6,4)	<0,0001
Función WOMAC	-13,1 (-17,4 a -8,7)	<0,0001	-12,2 (-16,6 a -7,8)	<0,0001	-9,4 (-14,0 a -4,9)	<0,0001
Total WOMAC	-13,4 (-17,5 a -9,2)	<0,0001	-13,1 (-17,3 a -8,8)	<0,0001	-10,9 (-15,2 a -6,6)	<0,0001

Cumplimiento de los criterios de valoración del estudio

Los resultados del estudio en relación con los criterios de valoración se resumen en la [Tabla 5](#).

Tabla 5. Resultados del estudio en relación con los criterios de valoración del estudio.

Criterios de valoración del estudio		Resultados del estudio
Criterio de valoración principal	Evaluar el cambio con respecto al valor inicial en el dolor (WOMAC) a los 4 meses tras la inyección de "Hydrogel B" en la articulación de la rodilla.	Se demostró una mejora estadísticamente significativa del dolor a los 4 meses tras la inyección de "Hydrogel B" en la articulación de la rodilla ($p < 0,0001$).
Criterios de valoración secundarios	Evaluar los cambios con respecto al valor inicial en las subescalas de función física y rigidez del WOMAC, así como en la puntuación total del WOMAC a los 4, 7 y 13 meses.	Se observó una mejora en los demás ámbitos del WOMAC (rigidez, función y total) tras 4 meses. El efecto parece ser duradero, ya que la eficacia se mantiene durante 13 meses.

5.2.1.3 Conclusión

Este estudio clínico sobre Arthrosamid® fue un estudio de "prueba de concepto" de cohortes, abierto y realizado en un único centro, en el que participaron 84 sujetos con puntuaciones WOMAC previas al tratamiento. La evaluación del criterio de valoración principal reveló que la subpuntuación de dolor

WOMAC mejoró significativamente cuatro meses después de la inyección inicial de "Hydrogel B" en comparación con el valor inicial. Del mismo modo, la puntuación total del WOMAC y las subpuntuaciones de rigidez y función física (criterios de valoración secundarios) mejoraron en todos los casos. El efecto pareció persistir con el tiempo, hasta la última observación a los 13 meses.

5.2.2 Estudio de evaluación de la seguridad

5.2.2.1 Diseño de la investigación clínica

Información general

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo iniciado por investigadores con el fin de evaluar la seguridad de Arthrosamid® ("Hydrogel B") en pacientes con OA de rodilla. El estudio se publicó en 2019 [2].

Producto en fase de investigación

Producto: Para el estudio se utilizó el producto "Hydrogel B" Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction es idéntico a Arthrosamid®, pero con otra indicación de uso (Aquamid® Reconstruction estaba diseñado el aumento de tejidos blandos con fines reconstructivos, incluida la corrección de la lipoatrofia facial). En lo sucesivo, el producto se denominará "Hydrogel B".

Administración: La inyección de "Hydrogel B" se realizó en condiciones asépticas y con anestesia local (dentro de la articulación y directamente en el lugar de la inyección). Se inyectó un volumen de 3 ml de "Hydrogel B" bajo guía ecográfica en el espacio articular utilizando una aguja de 21G x 2" (0,8 x 50 mm) (se inyectaron 3 x 1 ml utilizando la misma aguja). En los sujetos con efecto insuficiente, se repitió la inyección tras un mínimo de 2 semanas, lo que dio como resultado un total de 6 ml inyectados de "Hydrogel B".

Antibióticos profilácticos: Se administró una dosis oral única de antibióticos (azitromicina 500 mg + moxifloxacina 400 mg) entre 1 y 6 horas antes de la inyección.

Objetivo del estudio

El objetivo general del estudio era obtener información sobre la seguridad del "Hydrogel B" en sujetos con OA de rodilla.

Parámetros de seguridad

Acontecimientos adversos: Se define como acontecimiento adverso cualquier acontecimiento médico indeseable o cualquier signo clínico indeseable (incluido un resultado anormal en las pruebas de laboratorio) en los pacientes, esté o no relacionado con el dispositivo médico en investigación. Los acontecimientos adversos se clasificaron como leves (transitorios y fácilmente tolerables), moderados (que causan molestias e interrumpen las actividades normales) o graves (incapacitantes, potencialmente mortales o que causan una interferencia considerable en las actividades normales).

Acontecimientos adversos graves: Un acontecimiento adverso grave es un acontecimiento adverso que:

- provocó la muerte, lesiones o daños permanentes en una estructura o función corporal.
- provocó un grave deterioro de la salud del sujeto, que dio lugar a:
 - una enfermedad o lesión que ponga en peligro la vida, o
 - una discapacidad permanente de una estructura o función corporal, o
 - hospitalización relacionada con la enfermedad o prolongación de una hospitalización existente, o
 - en intervenciones médicas o quirúrgicas para prevenir enfermedades que ponen en peligro la vida.
- provocó sufrimiento fetal, muerte fetal o anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Parámetro de eficacia

Cuestionario sobre el efecto del tratamiento: Para evaluar el efecto percibido por los sujetos del tratamiento, se les ofrecieron tres opciones para describir el estado actual de su rodilla en comparación con el estado previo al tratamiento: sin cambios / peor / mejor. Si la respuesta era "peor", se pedía al sujeto que realizara una valoración según una escala de 7 puntos, en la que -1 significaba "casi igual, apenas peor" y -7 significaba "muchísimo peor". Si la respuesta era "mejor", se pedía al sujeto que realizara una valoración según una escala de 7 puntos, en la que 1 significaba "casi igual, apenas mejor" y 7 significaba "muchísimo mejor".

El efecto del tratamiento percibido por el sujeto se evaluó por separado para el dolor, la función física y el efecto global percibido.

Resumen del estudio

Todos los sujetos habían sido tratados con "Hydrogel B" para la OA de rodilla entre 2010 y 2017. Tras obtener el consentimiento informado, los sujetos se sometieron a un examen médico y se recopilaban sus historiales clínicos. A los sujetos que rechazaron el examen clínico se les invitó a participar en una entrevista telefónica, y se registraron descripciones detalladas de cualquier acontecimiento adverso. Por lo tanto, el estudio consistió en una única visita al hospital o entrevista telefónica por sujeto.

Entrevista a los sujetos: Se pidió a todos los sujetos que describieran cualquier dolor y limitación de movilidad, afecciones cutáneas y acontecimientos sistémicos (no relacionados con la rodilla) que hubieran experimentado en relación con el tratamiento con "Hydrogel B" o desde que lo habían recibido. Si se describían acontecimientos adversos, se preguntaba al sujeto por su duración y gravedad.

Revisión de historiales clínicos/informes quirúrgicos: El investigador evaluó detalladamente cualquier acontecimiento adverso, incluyendo la fecha aproximada de aparición, la descripción, la gravedad, la duración y el resultado, la relación del acontecimiento adverso con el dispositivo en investigación y cualquier medida tomada.

En el subgrupo de sujetos que se habían sometido a una cirugía de reemplazo de rodilla desde que recibieron el tratamiento con "Hydrogel B", se revisaron los informes quirúrgicos en busca de descripciones de hallazgos macroscópicos anormales. En concreto, se investigó si se observaba la presencia de "Hydrogel B" y si había signos de fibrosis o cuerpos extraños no identificados.

Examen clínico: Se realizó un examen clínico de las rodillas de los participantes para evaluar si presentaban anomalías no detectadas anteriormente en relación con la OA de rodilla.

El examen clínico se centró específicamente en el posible desarrollo de fibrosis intraarticular. Por lo tanto, se realizó una evaluación del rango de movimiento de la articulación de la rodilla. En caso de una reducción clínicamente significativa del rango de movimiento en flexión, se evaluó y registró si esto era previsible en el curso natural de la enfermedad (artrosis de rodilla) y si estaba causado por cambios óseos o de los tejidos blandos (fibrosis).

5.2.2.2 Resultados

Un total de 128 sujetos fueron derivados a la clínica ambulatoria de OA para su posible inclusión en el estudio. De ellos, 91 respondieron a la invitación y representan la población de seguridad retrospectiva. La mayoría de los sujetos acudieron a la clínica (n=74), mientras que 17 sujetos participaron mediante entrevista telefónica.

El tiempo medio transcurrido desde la inyección inicial de "Hydrogel B" fue de 24 meses (rango: 4 a 87). La [Tabla 6](#) muestra las características de los pacientes en el momento del estudio.

Tabla 6. Características de los pacientes.

Número de sujetos (n)	91
Edad (años)	Media: 70 Rango: 38 - 94
Género (n)	Mujer: 46 (51 %) Hombre: 45 (49 %)
Tiempo transcurrido desde la primera inyección de "Hydrogel B" (meses)	Media: 24 Rango: 4 - 87

Acontecimientos adversos

En esta evaluación retrospectiva, 25 sujetos (27 %) informaron que habían experimentado uno o más acontecimientos adversos o molestias en relación con su tratamiento con "Hydrogel B" o desde que lo recibieron. El número total de acontecimientos adversos notificados por estos 25 sujetos fue de 41. En la [Tabla 7](#) se ofrece una descripción general de los acontecimientos adversos en cuanto a frecuencia, gravedad y duración. Los efectos adversos más frecuentes fueron sensación de distensión (15 sujetos) o dolor en la rodilla tratada (7 sujetos).

La mayoría de los sujetos que tuvieron una sensación de distensión, la describieron como leve o moderada. Tres sujetos calificaron la sensación de distensión como grave. Todos los sujetos, excepto uno, describieron la sensación como de corta duración (de días a semanas). Cuatro sujetos describieron el dolor en la rodilla como intenso. En ninguno de los sujetos el dolor persistió durante un período prolongado.

La mayoría de los acontecimientos adversos notificados por los pacientes fueron considerados por el investigador como síntomas normales de la OA de rodilla.

Dos sujetos informaron haber solicitado asistencia médica en la clínica tratante debido a dolor en la rodilla después del tratamiento inicial. Uno fue tratado con analgésicos y entró en remisión después de una semana. El otro presentaba derrame intraarticular y fue tratado con artrocentesis recurrentes, una y tres semanas después del tratamiento inicial, respectivamente. No se han notificado reacciones duraderas ni reacciones alérgicas o infecciones intraarticulares.

Tabla 7. Acontecimientos adversos notificados por los pacientes

Acontecimiento adverso	n (%)	Gravedad (n)			Duración (n)		
		Leve	Moderado	Grave	Días	Semanas	Meses
Dolor en la rodilla afectada	7 (17,1 %)	2	1	4	3	4	0
Otros dolores en las extremidades	1 (2,4 %)	0	0	1	1	0	0
Molestias/dolor muscular	2 (4,9 %)	2	0	0	2	0	0
Irritación	3 (7,3 %)	3	0	0	2	1	0
Sensación de ardor	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Sensación de distensión	15 (36,6 %)	10	2	3	6	8	1
Sensación de pinchazos en la piel o las articulaciones	3 (7,3 %)	1	1	1	1	1	1
Entumecimiento	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Sensación de frío	1 (2,4 %)	1	0	0	0	0	1
Sensación de calor	1 (2,4 %)	1	0	0	0	1	0
Amplitud de movimiento reducida	4 (9,8 %)	1	2	1	1	2	1
Rigidez	2 (4,9 %)	2	0	0	0	1	1

Acontecimientos adversos graves

No se notificaron acontecimientos adversos graves.

Examen clínico

A partir de los exámenes clínicos realizados a los 74 sujetos que acudieron a la consulta externa de osteoartritis, el investigador no encontró signos de reducción de la amplitud de movimiento (ROM) de la rodilla, más allá de lo esperado en una población de pacientes con OA de rodilla.

El investigador no encontró indicios de formación de fibrosis lo suficientemente significativa como para ser detectada mediante un examen clínico de la amplitud de movimiento en ninguno de los sujetos evaluados.

Informes quirúrgicos

Quince de los sujetos se habían sometido a una cirugía de artroplastia por OA de rodilla en la rodilla tratada tras las inyecciones de "Hydrogel B". El tiempo medio transcurrido entre el tratamiento con "Hydrogel B" y la cirugía fue de 19 meses (rango: 5 a 58 meses). Los exámenes preoperatorios no

revelaron indicios de fibrosis de rodilla en ninguno de los sujetos. En los informes quirúrgicos no se describieron anomalías que pudieran estar relacionadas con el tratamiento previo con "Hydrogel B". Ninguno de los informes mencionó la presencia de "Hydrogel B", cuerpos extraños no identificados o signos macroscópicos de fibrosis.

5.2.2.3 Conclusión

Este estudio clínico sobre Arthrosamid® ("Hydrogel B") fue un estudio de cohortes retrospectivo en el que participaron 91 sujetos. La evaluación de los datos de seguridad no reveló ningún efecto adverso grave relacionado con la inyección de "Hydrogel B". No se han notificado reacciones duraderas, reacciones alérgicas ni infecciones intraarticulares.

La mayoría de los acontecimientos adversos notificados por los sujetos pueden describirse como síntomas normales de la OA de rodilla y, por lo tanto, es muy probable que no estuvieran relacionados con "Hydrogel B". Una excepción es la sensación de distensión después del tratamiento que sintieron 15 sujetos. La mayoría (14 sujetos, lo que corresponde al 93 %) describen esta sensación como de corta duración (de días a semanas). La causa de este acontecimiento adverso no está clara.

No hubo indicios de fibrosis tras la inyección de "Hydrogel B".

5.2.3 Informe histopatológico

Esta investigación se describe detalladamente en el informe: "Serie de casos: Informe sobre un estudio histopatológico prospectivo de biopsias de siete artroplastias totales de rodilla (ATR) tratadas con hidrogel de poliacrilamida (PAAG)" [3].

5.2.3.1 Diseño de la investigación clínica

Se realizó un estudio histopatológico prospectivo iniciado por investigadores con tejido extraído de sujetos durante una artroplastia total de rodilla (ATR). Los sujetos habían recibido previamente tratamiento con "Hydrogel B". El procedimiento quirúrgico en la artroplastia total de rodilla (ATR) incluye la resección del hueso y el cartílago enfermos o dañados de la rodilla, seguida de la colocación de prótesis metálicas y de polietileno.

Tras la resección, el tejido blando, el cartílago y el hueso descalcificado se cortaron en secciones más pequeñas y se procesaron para su examen histológico. Se examinaron secciones teñidas con hematoxilina y eosina.

El efecto de aumento del "Hydrogel B" se estimó como una combinación del aumento del grosor medio de la membrana sinovial y la extensión de los focos integrados del "Hydrogel B", y se puntuó en una escala del 1 al 3.

El grado de integración se evaluó como una combinación del tamaño de cobertura de red y el número de células dentro de esta red, y se puntuó en una escala del 1 al 3.

5.2.3.2 Resultados

En el estudio se incluyó a un total de siete sujetos (Tabla 8). La edad de los sujetos oscilaba entre los 35 y los 84 años, y todos ellos, excepto uno, eran mujeres. En este estudio, las etapas de la OA se indican como grado de OA¹ (determinado por el cirujano) y/o puntuación KL. Ambos se clasifican de 0 a 4, donde el grado 0 significa que no hay presencia de OA y el grado 4 significa OA grave. La OA fue la indicación para la inyección de "Hydrogel B" y la posterior artroplastia total de rodilla en seis de los sujetos. El séptimo sujeto había sufrido una lesión de rodilla a los 13 años. "Hydrogel B" se había inyectado dos veces en la mayoría de los sujetos durante un período promedio de 16 meses (rango de 5 a 33) antes de la artroplastia de rodilla. La razón para la artroplastia fue, en la mayoría de los casos, la reaparición de los síntomas.

Los hallazgos histológicos se resumen en la Tabla 9. El efecto de aumento de "Hydrogel B" se estimó como una combinación del aumento del grosor medio de la membrana sinovial y la extensión de los focos integrados de "Hydrogel B", y se puntuó en una escala del 1 al 3, siendo 3 el efecto de aumento más alto. El grado de integración se evaluó como una combinación del tamaño de la cobertura de red y el número de células dentro de esta red, y se puntuó en una escala del 1 al 3, siendo 3 el grado de integración más alto.

Tabla 8. Características de los pacientes

Paciente	Edad / Sexo	Enfermedad	Grado de OA	Puntuación KL*	Tratamiento previo	Volumen de "Hydrogel B"	Tiempo transcurrido desde la inyección de "Hydrogel B" (meses)
Caso 1	35 años - mujer	Lesión	1	-	Cirugía	5 + 3 ml	18
Caso 2	84 años - mujer	OA	2	3	Esteroides	3 + 3 ml	5
Caso 3	77 años - mujer	OA	2	-	Ninguno	5 + 5 ml	29
Caso 4	69 años - mujer	OA	2	2	Ninguno	3 ml	33
Caso 5	67 años - mujer	OA	3	3	Ninguno	3 + 3 ml	7
Caso 6	74 años - mujer	OA	3	2	Ninguno	3 + 3 ml	5
Caso 7	82 años - hombre	OA	2	3	Esteroides	3 + 3 ml	16

*La puntuación KL no estaba disponible en el caso 1 y el caso 3.

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

Tabla 9. Resumen de los hallazgos histológicos.

Sujeto	Biopsias con gel	Efecto de aumento del gel (1-3)	Grado de integración (1-3)	Resumen de los hallazgos histológicos
Caso 1	3/16	1	2	Pequeños depósitos dispersos de gel justo debajo del revestimiento sinovial. Signos de OA con fragmentos de cartílago, hiperplasia sinovial, aumento difuso de células inflamatorias de la membrana sinovial.
Caso 2	6/25	1-2	1	Algunos depósitos de gel justo debajo del revestimiento sinovial. Algunas manchas de tejido conectivo hialinizado, algunas manchas de células inflamatorias en la membrana sinovial. No hay áreas de fibrosis esclerosante/formadora de cicatrices ni necrosis.
Caso 3	38/48	3	3	Grandes cantidades de gel totalmente integrado en la membrana sinovial, en el tejido conjuntivo y debajo de la membrana sinovial. Focos de células inflamatorias y estrías de fibras de tejido conectivo.
Caso 4	12/26	3	3	Gel totalmente integrado con células inflamatorias dispersas y fibroblastos.
Caso 5	3/15	1-2	3	Tejido capsular plegado de forma irregular en áreas con pliegues papilares grandes. Se observó gel integrado en tejido subsinovial.
Caso 6	10/11	1	2	Gel bien integrado en la membrana sinovial y debajo del revestimiento sinovial. Infiltración difusa de células inflamatorias en el tejido conectivo.
Caso 7	11/18	2	2	Grandes condensaciones de células inflamatorias alrededor de los depósitos de gel. Pequeños focos con hemorragia y necrosis.

En esencia, se observó un patrón histológico similar en los siete casos. Se descubrió que el "Hydrogel B" se había integrado en la membrana sinovial, y que las células del revestimiento sinovial externo habían penetrado en el gel y habían formado una nueva capa de revestimiento. El gel integrado parece contribuir con un efecto de aumento considerable en el lado interior de la cápsula, frente a la cavidad. Por lo tanto, se observó un plegamiento papilar extenso de la membrana sinovial en todos los casos excepto en uno (caso 1). En una rodilla (caso 1), el gel se encontró inmediatamente adyacente a las trabéculas óseas vitales y necróticas, donde podría actuar como acolchado adicional.

Ninguno de los siete casos mostró evidencia de fibrosis firme o formación de cicatrices. La integración del gel dio lugar a una red de fibras muy finas de tejido, pero ninguna de las numerosas biopsias mostró signos de encogimiento o contracción dentro o alrededor de los depósitos de gel que pudieran indicar fibrosis o cicatrización, parámetros bien conocidos en la OA.

En las [figuras 1](#) y [2](#) se muestran ejemplos de los hallazgos histológicos.

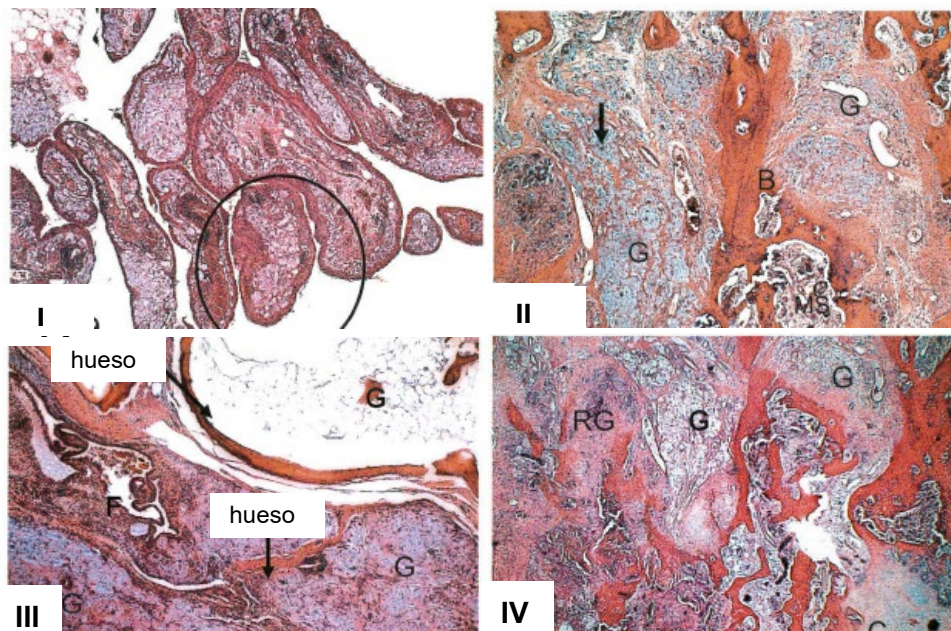


Figura 1. Caso 3. Vista general de parte de la membrana sinovial que muestra proliferaciones papilares aumentadas con "Hydrogel B" (I). Obsérvese el revestimiento sinovial hiperplásico (marcado con un círculo). Trabéculas óseas delgadas (B/hueso) y espacios medulares intermedios aumentados con gel integrado (G) (II y III). Cartilago necrótico y en regeneración (RG) o cartilago/hueso (C) con gel integrado (G) situado en espacios medulares adyacentes (IV).

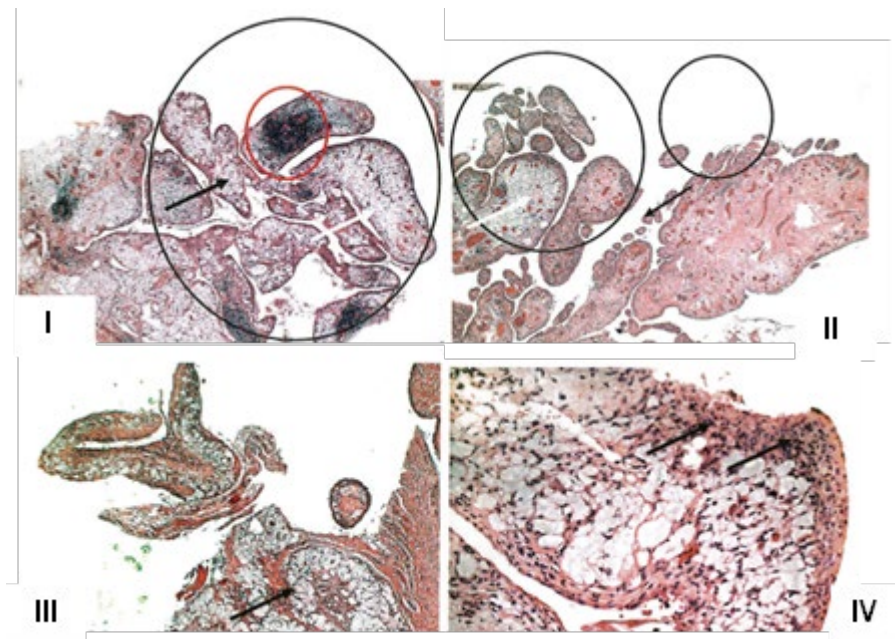


Figura 2. Caso 7. Proyecciones papilares sinoviales con gel integrado de diferentes volúmenes y frecuencias dentro de la membrana sinovial (flechas) (I y II). Los tres círculos negros

ilustran los diferentes contenidos del gel dentro de las diferentes proyecciones sinoviales. El círculo más pequeño no muestra gel, el de tamaño mediano contiene algo de gel y el círculo grande contiene gel en todas las proyecciones tisulares (I y II). Se observan condensaciones de células inflamatorias crónicas dentro del círculo rojo (I). El borde plegado del gel integrado se muestra en (III) y en (IV) se puede ver una foto ampliada de una zona con integración de gel y células inflamatorias crónicas en el tejido conjuntivo circundante.

5.2.3.3 Conclusión

Este estudio histopatológico incluyó biopsias de rodilla de siete sujetos, previamente tratados con "Hydrogel B", obtenidas junto con una artroplastia total de rodilla. La conclusión general de la investigación es que se observó que "Hydrogel B" se integraba en la membrana sinovial y quedaba cubierto por las células de la superficie sinovial, independientemente del tiempo transcurrido tras la inyección del "Hydrogel B" (entre 5 y 33 meses, con una media de 16 meses). Además, se observó un extenso plegamiento papilar de la membrana sinovial. No se observaron signos de fibrosis firme ni formación de cicatrices.

5.2.4 Investigación clínica prospectiva, abierta, sobre la inyección intraarticular de hidrogel de poliacrilamida en sujetos con osteoartritis de rodilla ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura patrocina un estudio clínico multicéntrico, prospectivo y abierto que evalúa la eficacia y la seguridad de Arthrosamid® en sujetos con OA de rodilla. La investigación consiste en un estudio principal seguido de un estudio de extensión. Se inscribieron 49 sujetos durante un período de un mes (agosto-septiembre de 2019). El estudio se llevó a cabo de conformidad con la norma ISO 14155 y todos los requisitos reglamentarios aplicables, en tres centros clínicos de Dinamarca, y antes de iniciar la investigación se obtuvieron las autorizaciones de la Agencia Danesa de Medicamentos y del Comité de Ética Independiente.

Se ha realizado un seguimiento de los sujetos durante 4 años. Los datos evaluados a los 6 y 12 meses se publicaron en 2021 [4,5], Los datos de dos años se publicaron en 2022 [6] y los datos de tres años se publicaron en 2023 [7,8].

5.2.4.1 Diseño de la investigación clínica

Objetivos y criterios de valoración de la investigación clínica

El objetivo principal del estudio principal era evaluar la eficacia de una inyección de 6 ml (6 x 1 ml) de Arthrosamid® sobre el dolor durante 3 meses (13 semanas) en sujetos con OA de rodilla de leve a grave (grado KL 2-4).

El criterio de valoración principal del estudio principal fue:

- Cambio en la subescala de dolor WOMAC normalizada de 0 a 100 puntos desde el inicio hasta la semana 13.

Los objetivos secundarios consistían en evaluar la eficacia de 6 ml de Arthrosamid® en los síntomas relacionados con la OA de rodilla comunicados por los sujetos, la función durante las actividades de la vida diaria y la evaluación global del paciente (EGP) del impacto de la OA durante 1 mes (4 semanas) y 3 meses (13 semanas).

Los criterios de valoración secundarios del estudio principal fueron:

Cambios con respecto al valor inicial durante 1 mes (4 semanas) y 3 meses (13 semanas) en:

- Subescalas de rigidez y función física de WOMAC.
- EGP del impacto de la OA.
- Resultados de la herramienta Medidas de resultados en reumatología - Sociedad Internacional de Investigación sobre la Osteoartritis (OMERACT-OARSI).
- Subescala relacionada con el dolor WOMAC (1 mes).

El estudio de extensión solo incluye criterios de valoración secundarios. Estos son los cambios desde el inicio hasta las semanas 26 y 52, y los años 2, 3, 4 y 5 en:

- Subescalas WOMAC relacionadas con el dolor, la rigidez y la función física.
- EGP del impacto de la OA.
- Respuesta de OMERACT-OARSI (solo semanas 26 y 52).

Los objetivos de seguridad (tanto para el estudio principal como para el estudio de extensión) son evaluar la seguridad de Arthrosamid® en sujetos con OA de rodilla.

Los criterios de valoración de seguridad (tanto para el estudio principal como para el de extensión) fueron:

- Incidencia de acontecimientos adversos (AA).
- Incidencia de efectos adversos del dispositivo (EAD).

Tratamiento del estudio

48 de los 49 sujetos recibieron la inyección prevista de 6 ml del dispositivo. Debido a un defecto del dispositivo, un sujeto solo recibió aproximadamente 5 ml del producto. Este sujeto completó el cuarto año del estudio de extensión.

A todos los sujetos se les administró anestesia local antes de la inyección y todos recibieron tratamiento profiláctico con azitromicina y moxifloxacina.

Población de pacientes

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Formulario de consentimiento informado firmado.
- >18 años.

- Diagnóstico clínico de OA de rodilla según los criterios del American College of Rheumatology y una puntuación KL de 2, 3 o 4.

Los principales criterios de exclusión fueron los correspondientes a las contraindicaciones de Arthrosamid®:

- Si existía una enfermedad o infección cutánea activa en el lugar de la inyección o cerca de él.
- Si la articulación estaba infectada o muy inflamada.
- Si se había utilizado un inyectable intraarticular degradable, como el ácido hialurónico, en los últimos 6 meses.
- Si el paciente había recibido previamente tratamiento con otro implante inyectable/no absorbible en la misma rodilla.
- Si el paciente se había sometido a una artroplastia de rodilla.
- Pacientes con hemofilia.

Con el fin de distinguir adecuadamente la respuesta a Arthrosamid® de cualquier "ruido" de fondo y separar cualquier factor de confusión, se implementaron criterios de exclusión adicionales (aparte de los que ya se tienen en cuenta en las advertencias y precauciones):

- Inyección intraarticular previa de gel de poliacrilamida en la rodilla afectada.
- Deformidad significativa en valgo/varo de la rodilla, laxitud ligamentaria o inestabilidad meniscal.
- Enfermedades en la rodilla afectada distintas de la OA.
- Inyección intraarticular de cualquier sustancia distinta al ácido hialurónico (por ejemplo, corticosteroides) en la rodilla afectada en los últimos 3 meses.
- Antecedentes de cirugía en la rodilla afectada en los últimos 6 meses.
- OA sintomática de las caderas, la columna vertebral o el tobillo, que interfiere con la evaluación de la rodilla objetivo.
- Cirugía planificada en cualquier extremidad inferior.
- Estasis venosa o linfática clínicamente significativa presente en las piernas.
- Cualquier enfermedad cardiovascular grave o inestable.
- Cualquier otra contraindicación para la inyección intraarticular.
- Cualquier afección médica significativa (por ejemplo, trastornos psiquiátricos o neurológicos importantes o abuso activo de alcohol o drogas) que sea inestable o esté mal controlada, u otros factores que puedan interferir en la participación en el estudio.
- Tratamiento con esteroides sistémicos con dosis diarias equivalentes a >7,5 mg de prednisona.
- Cambio significativo en la fisioterapia de las extremidades inferiores relacionado con la OA en el último mes.
- Fibromialgia.
- Enfermedades inflamatorias u otras enfermedades/afecciones que pueden afectar a la articulación de la rodilla (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, entre otras).

- Cualquier otra afección que, en opinión del investigador, ponga en riesgo a un posible participante o le impida participar en la investigación.
- Participación en cualquier estudio con dispositivos experimentales en los 6 meses previos a la inscripción, o participación en un estudio con fármacos experimentales en el mes previo a la inscripción.

5.2.4.2 Resultados

Disposición de sujetos

Se seleccionaron 50 sujetos y se inscribieron 49 en el estudio (conjunto de análisis por intención de tratar [ITT]). Todos los sujetos completaron el estudio principal y pasaron a la fase de extensión de un año. 46 sujetos completaron la extensión de un año.

Un total de 35 sujetos ingresaron al segundo año del estudio de extensión, y 32 sujetos completaron la extensión de dos años. Un sujeto retiró su consentimiento (retirada por parte del sujeto) durante el segundo año, y dos sujetos fueron retirados con el motivo de retirada indicado como "otros". De los 3 sujetos retirados del segundo año de la extensión, 2 tenían programada una artroplastia de rodilla en la fecha de retirada. En cuanto al sujeto restante, no se dispone de más información sobre el motivo de su retirada.

Un total de 29 sujetos completaron la extensión de 3 años (visita 8). Un sujeto retiró su consentimiento (retirada por parte del sujeto) durante el tercer año, y dos sujetos fueron retirados debido a una cirugía de reemplazo de rodilla.

Un total de 27 sujetos completaron la extensión de 4 años (visita 9). Dos sujetos retiraron su consentimiento (retirada por parte del sujeto) durante el cuarto año.

Criterios de valoración de la eficacia

Subescala de dolor de WOMAC

Las puntuaciones de la subescala de dolor WOMAC transformada al inicio del estudio, en la semana 13, la semana 26, la semana 52, el año 2, el año 3 y el año 4 se resumen para el conjunto de análisis ITT junto con los cambios respectivos respecto al inicio del estudio en la [Tabla 10](#). Los cambios con respecto al valor inicial se muestran gráficamente en la [figura 3](#) para el conjunto de análisis ITT, tanto según lo observado como utilizando el enfoque de "observación inicial trasladada" (BOCF), en el que cualquier valor faltante a los 2 años se sustituyó por los valores iniciales de los participantes, y para el subconjunto de extensión del año 2.

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de dolor WOMAC transformada (0-100) mostró una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 22,0 puntos desde el valor inicial hasta el cuarto año para el conjunto completo de análisis ITT y de 21,8 puntos para el subconjunto de extensión del segundo año, lo que indica una reducción del dolor en la rodilla tratada. El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 13,0 puntos desde el inicio hasta el cuarto año.

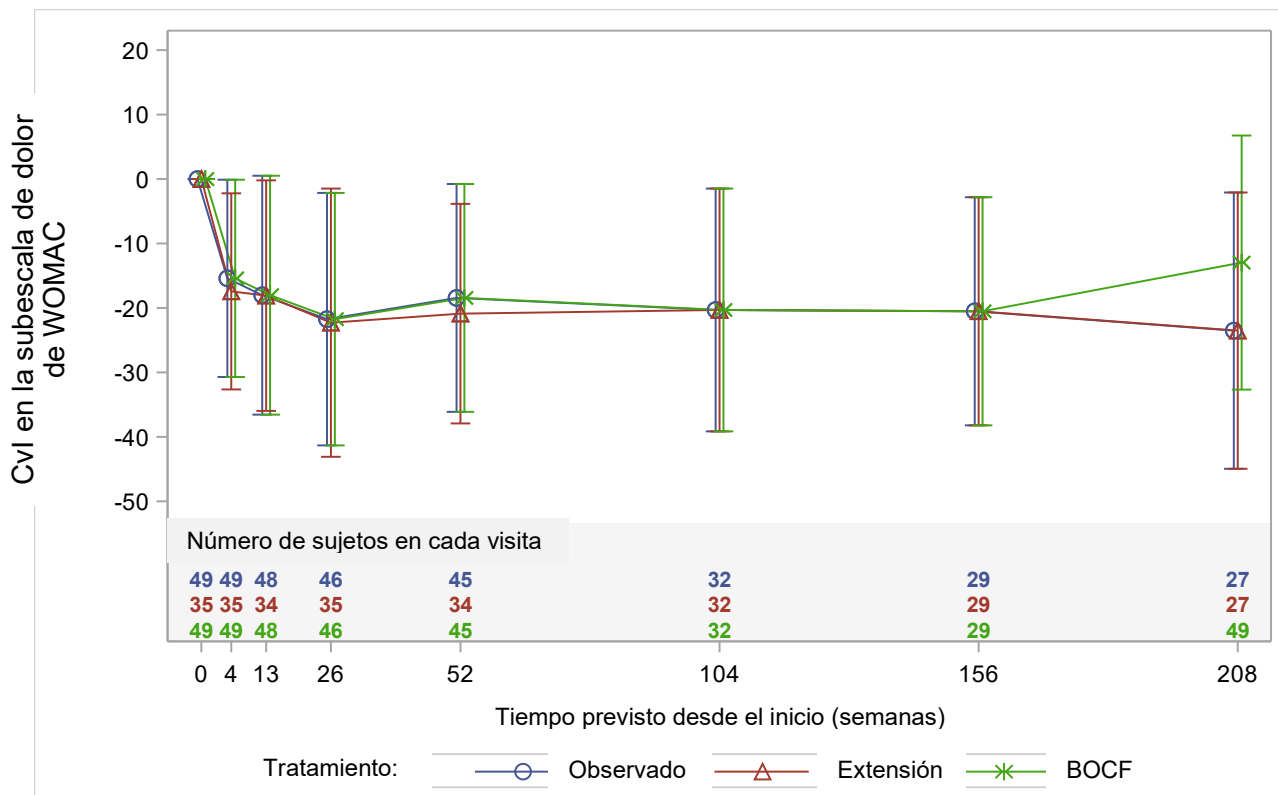


Figura 3. Gráfico medio de cambio con respecto al valor inicial (CvI) en la subescala de dolor de WOMAC transformada (0-100). Las barras de error representan la desviación estándar.

Tabla 10. Resumen de la subescala de dolor WOMAC transformada (0-100).

	Valores reales	Cambio con respecto al valor inicial
Conjunto de análisis ITT (N, %)	49 (100,0)	
Valor inicial		
N	49	
Media (DE)	50,3 (11,8)	
Mediana	50,0	
Mín - Máx	20 - 75	
Semana 13		
N	48	48
Media (DE)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Mediana	35,0	-20,0
Mín - Máx	0 - 75	-55 - 35
Semana 26		
N	46	46
Media (DE)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Mediana	30,0	-22,5
Mín - Máx	0 - 70	-60 - 25
Semana 52		
N	45	45
Media (DE)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Mediana	30,0	-20,0
Mín - Máx	0 - 70	-60 - 20
Año 2		
N	32	32
Media (DE)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Mediana	25,0	-22,5
Mín - Máx	0 - 70	-50 - 15
Año 3		
N	29	29
Media (DE)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Mediana	30,0	-15,0
Mín - Máx	0 - 70	-60 - 5
Año 4		
N	27	27
Media (DE)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Mediana	25,0	-25,0
Mín - Máx	0 - 55	-65 - 20

N: Número de sujetos, DE: Desviación estándar.

Subescala de rigidez de WOMAC

Las puntuaciones de la subescala de rigidez WOMAC transformada al inicio del estudio, en la semana 13, la semana 26, la semana 52, el año 2, el año 3 y el año 4 se resumen para el conjunto de

análisis ITT junto con los cambios respectivos respecto al inicio del estudio en la [Tabla 11](#). Los cambios medios con respecto al valor inicial se muestran gráficamente en la [figura 4](#) para el conjunto de análisis ITT, tanto según lo observado como utilizando el enfoque BOCF, y para el subconjunto de la extensión del año 2.

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de rigidez de WOMAC transformada (0-100) mostró una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 23,5 puntos desde el valor inicial hasta el cuarto año para el conjunto completo de análisis ITT y de 22,5 puntos para el subconjunto de extensión del segundo año, lo que indica una reducción de la rigidez en la rodilla tratada. El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 13,5 puntos desde el inicio hasta el cuarto año.

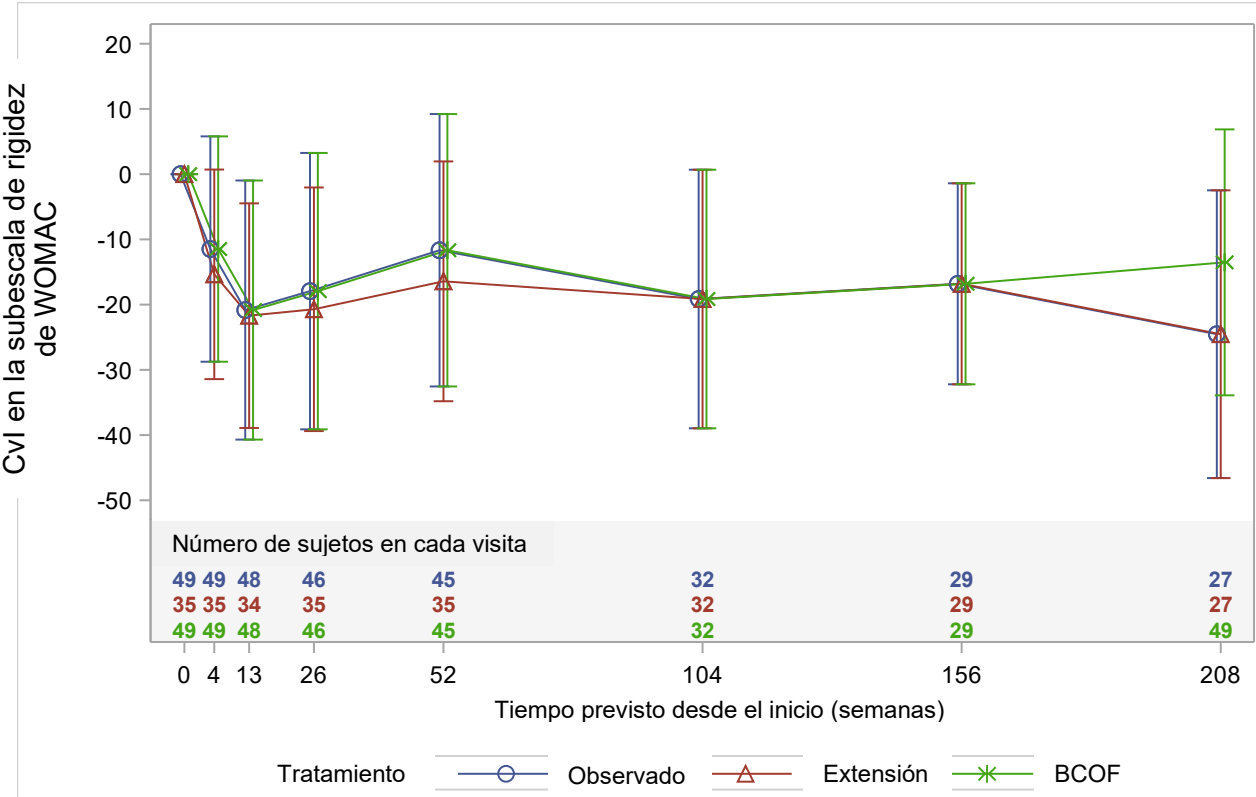


Figura 4. Gráfico medio de cambio con respecto al valor inicial (CvI) en la subescala de rigidez de WOMAC transformada (0-100). Las barras de error representan la desviación estándar.

Tabla 11. Resumen de la subescala de rigidez de WOMAC transformada (0-100).

	Valores reales	Cambio con respecto al valor inicial
Conjunto de análisis ITT (N, %)	49 (100,0)	
Valor inicial		
N	49	
Media (DE)	55,6 (17,5)	
Mediana	62,5	
Mín - Máx	0 - 88	
Semana 13		
N	48	48
Media (DE)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Mediana	25,0	-25,0
Mín - Máx	0 - 75	-63 - 38
Semana 26		
N	46	46
Media (DE)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Mediana	31,3	-18,8
Mín - Máx	0 - 75	-50 - 50
Semana 52		
N	45	45
Media (DE)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Mediana	50,0	-12,5
Mín - Máx	0 - 88	-50 - 50
Año 2		
N	32	32
Media (DE)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Mediana	37,5	-12,5
Mín - Máx	0 - 75	-75 - 13
Año 3		
N	29	29
Media (DE)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Mediana	37,5	-12,5
Mín - Máx	0 - 75	-50 - 13
Año 4		
N	27	27
Media (DE)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Mediana	25,0	-25,0
Mín - Máx	0 - 75	-63 - 25

N: Número de sujetos, DE: Desviación estándar.

Subescala de función física de WOMAC

Las puntuaciones de la subescala de función física de WOMAC transformada al inicio del estudio, en la semana 13, la semana 26 y la semana 52, el año 2, el año 3 y el año 4 se resumen para el

conjunto de análisis ITT junto con los cambios respectivos respecto al inicio del estudio en la [Tabla 12](#). Los cambios con respecto al inicio se muestran gráficamente en la [figura 5](#) para el conjunto de análisis ITT, tanto los observados como los obtenidos mediante el enfoque BOCF, y para el subconjunto de la extensión del año 2.

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala transformada de función física WOMAC (0-100) mostró una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 17,5 puntos desde el valor inicial hasta el cuarto año para el conjunto completo de análisis ITT y de 17,2 puntos para el subconjunto de extensión del segundo año, lo que indica una mejora de la función física en la rodilla tratada. El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 9,7 puntos desde el inicio hasta el cuarto año.

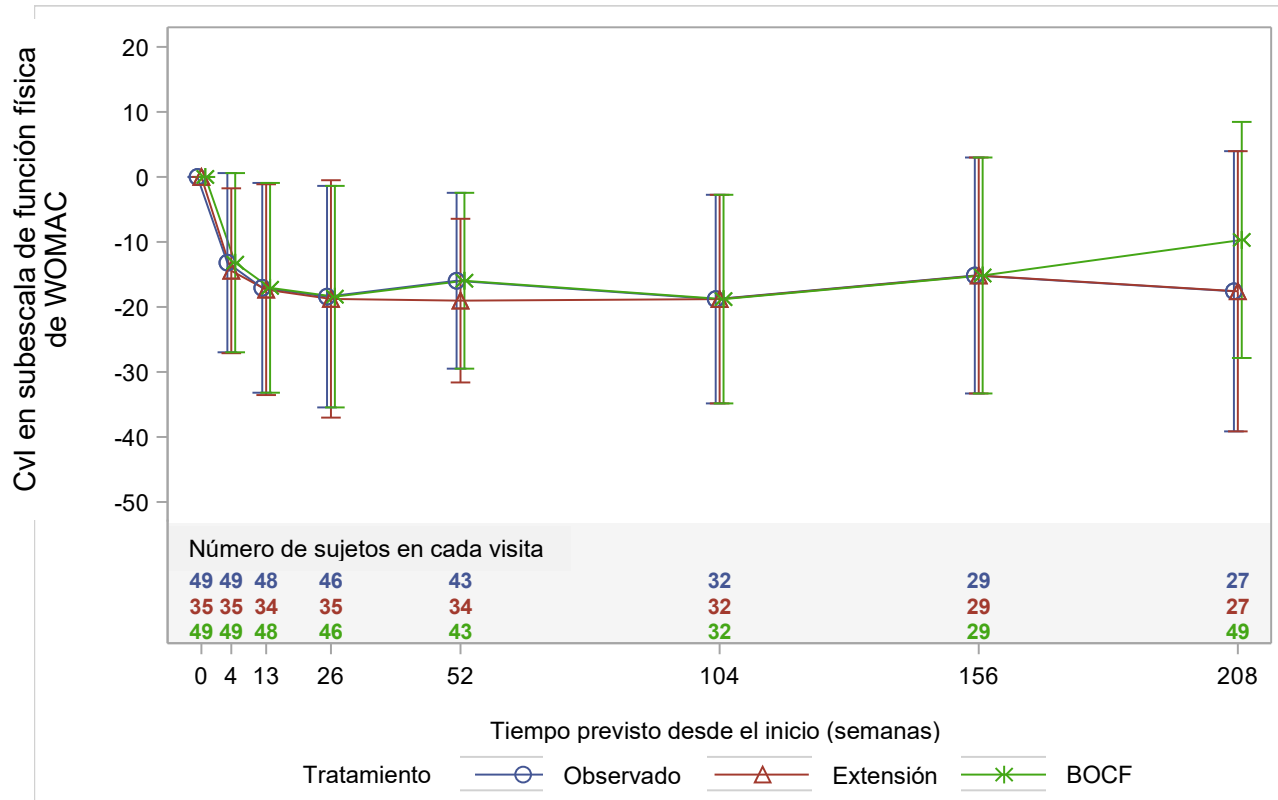


Figura 5. Gráfico de media de cambio con respecto al valor inicial (CvI) en la subescala de función física de WOMAC transformada (0-100). Las barras de error representan la desviación estándar.

Tabla 12. Resumen de la subescala de función física WOMAC transformada (0-100).

	Valores reales	Cambio con respecto al valor inicial
Conjunto de análisis ITT (N, %)	49 (100,0)	
Valor inicial		
N	49	
Media (DE)	46,6 (16,1)	
Mediana	45,6	
Mín - Máx	9 - 87	
Semana 13		
N	48	48
Media (DE)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Mediana	28,7	-19,8
Mín - Máx	0 - 60	-44 - 25
Semana 26		
N	46	46
Media (DE)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Mediana	28,7	-20,2
Mín - Máx	0 - 62	-47 - 21
Semana 52		
N	43	43
Media (DE)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Mediana	26,5	-16,2
Mín - Máx	0 - 69	-40 - 16
Año 2		
N	32	32
Media (DE)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Mediana	22,1	-17,6
Mín - Máx	0 - 62	-50 - 13
Año 3		
N	29	29
Media (DE)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Mediana	25,0	-11,8
Mín - Máx	0 - 62	-54 - 13
Año 4		
N	27	27
Media (DE)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Mediana	19,1	-17,6
Mín - Máx	0 - 62	-69 - 26

N: Número de sujetos, DE: Desviación estándar.

Evaluación global del paciente

La EGP respondía a la pregunta "¿En qué medida todos los aspectos de la artrosis de rodilla (rodilla afectada) afectan su vida en la actualidad?". La respuesta se indicó en una escala analógica visual

de 100 mm entre "Nada en absoluto" (0) y "Lo peor posible" (100). Las puntuaciones de EGP al inicio del estudio, en la semana 13, la semana 26, la semana 52, el año 2, el año 3 y el año 4 se resumen para el conjunto de análisis ITT junto con los cambios respectivos respecto al inicio del estudio en la [Tabla 13](#). Los cambios con respecto al valor inicial se muestran gráficamente en la [figura 6](#) para el conjunto de análisis ITT, tanto según lo observado como utilizando el enfoque BOCF, y para el subconjunto de la extensión del año 2.

El análisis del cambio con respecto al valor inicial de la EGP mostró una reducción significativa de 21,2 puntos ($p < 0,0001$) desde el inicio hasta el cuarto año para el conjunto completo de análisis ITT y de 19,1 puntos ($p = 0,0001$) para el subconjunto de extensión del segundo año, lo que indica una reducción del impacto medio de la OA de rodilla en la vida de los sujetos. El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 11,9 puntos desde el inicio hasta el cuarto año.

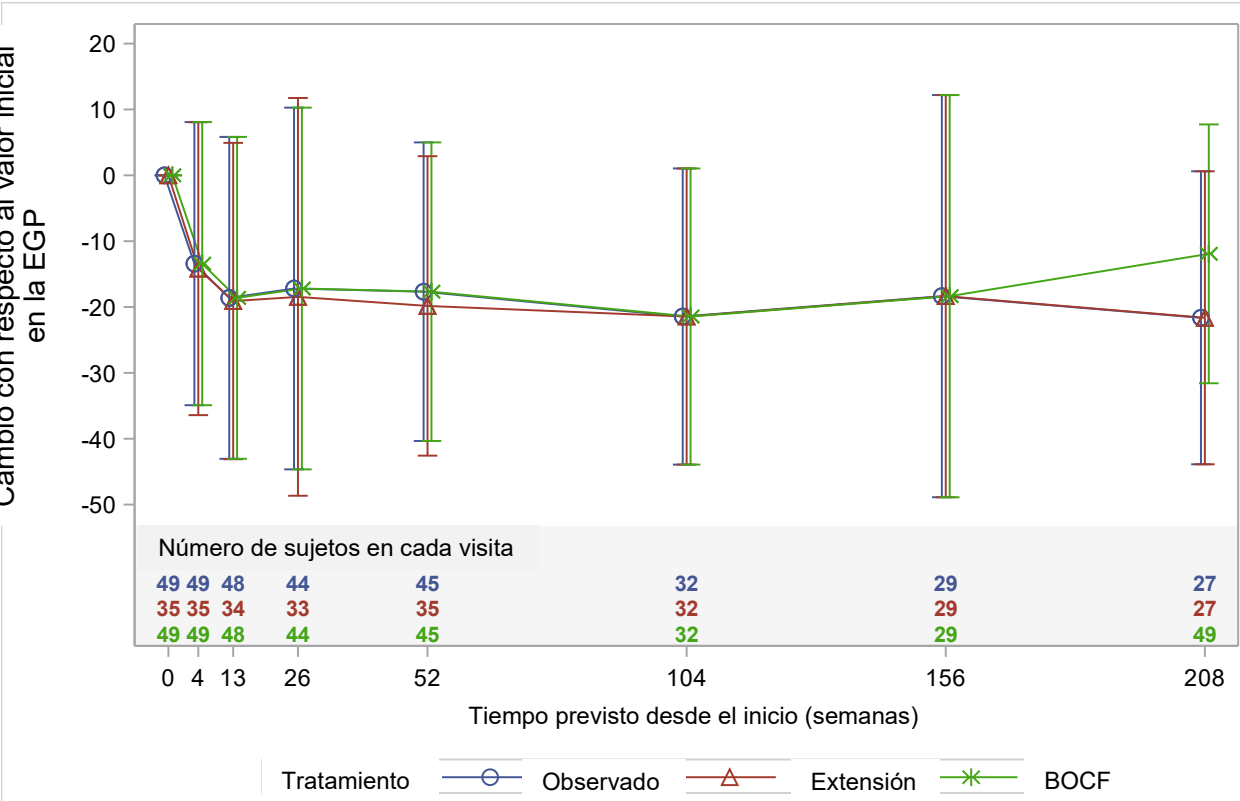


Figura 6. Evaluación global media del paciente. Las barras de error representan la desviación estándar.

Tabla 13. Resumen de la evaluación global del paciente.

	Valores reales	Cambio con respecto al valor inicial
Conjunto de análisis ITT (N, %)	49 (100,0)	
Valor inicial		
N	49	
Media (DE)	61,1 (18,3)	
Mediana	65,0	
Mín - Máx	22 - 100	
Semana 13		
N	48	48
Media (DE)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Mediana	40,0	-19,5
Mín - Máx	2 - 95	-67 - 53
Semana 26		
N	44	44
Media (DE)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Mediana	41,0	-16,0
Mín - Máx	0 - 97	-89 - 46
Semana 52		
N	45	45
Media (DE)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Mediana	36,0	-15,0
Mín - Máx	1 - 95	-67 - 24
Año 2		
N	32	32
Media (DE)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Mediana	32,5	-20,5
Mín - Máx	0 - 84	-78 - 31
Año 3		
N	29	29
Media (DE)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Mediana	27,0	-18,0
Mín - Máx	0 - 89	-88 - 38
Año 4		
N	27	27
Media (DE)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Mediana	28,0	-20,0
Mín - Máx	7 - 68	-66 - 27

N: Número de sujetos, DE: Desviación estándar.

Respuesta de OMERACT-OARSI

Los criterios OMERACT-OARSI son un conjunto de criterios de respuesta que presentan los resultados de los cambios tras el tratamiento de la OA en tres ámbitos sintomáticos (dolor, función y

EGP) como una única variable. Se evaluó el cambio en la respuesta de OMERACT-OARSI. Más de la mitad de los sujetos respondieron positivamente a los criterios OMERACT-OARSI en la semana 4 (53,1 %), la semana 13 (64,6 %), la semana 26 (67,4 %) y la semana 52 (62,2 %). La respuesta de OMERACT-OARSI solo se evaluó hasta la semana 52.

Criterios de valoración de seguridad

Acontecimientos adversos

Treinta y seis sujetos notificaron un total de 80 acontecimientos adversos hasta la visita de extensión de los 4 años, incluida esta. Nueve de los acontecimientos se notificaron como acontecimientos adversos graves (AAG). No se notificaron muertes, y uno de los AA (artralgia, probablemente no relacionada) provocó el abandono del estudio.

Los AA notificados con mayor frecuencia fueron artralgia (18 acontecimientos en 15 sujetos), infección por coronavirus (7 acontecimientos en 7 sujetos), inflamación articular (6 acontecimientos en 6 sujetos), dolor de espalda (4 acontecimientos en 4 sujetos) y quiste sinovial (4 acontecimientos en 4 sujetos). Casi todos los AA fueron de intensidad leve (47 acontecimientos en 30 sujetos) o moderada (25 acontecimientos en 18 sujetos). Se notificaron ocho acontecimientos graves en siete sujetos: artralgia, accidente cerebrovascular, infección por coronavirus, estenosis espinal lumbar, presíncope, cáncer de próstata, prolapso uterino y apendicitis complicada.

Efectos adversos del dispositivo

Un efecto adverso del dispositivo (EAD) se define como un AA relacionado con el uso de un producto sanitario en investigación.

De los 80 AA, se produjeron 14 EAD en 12 sujetos. No se produjeron EAD graves ni EAD graves imprevistos. Los EAD más frecuentes fueron artralgia (6 acontecimientos en 6 sujetos), inflamación articular (4 acontecimientos en 4 sujetos) y quiste sinovial (3 acontecimientos en 3 sujetos). No se notificó ningún otro acontecimiento en más de un sujeto. Dos acontecimientos de artralgia en dos sujetos tuvieron una intensidad moderada, mientras que el resto de los EAD fueron leves.

5.2.4.3 Conclusión

La investigación proporciona pruebas científicas válidas de que Arthrosamid® sigue siendo seguro y eficaz para su uso previsto cuatro años después de la inyección.

5.2.5 Investigación clínica multicéntrica, aleatorizada, controlada y doble ciego sobre la inyección intraarticular de hidrogel de poliacrilamida en sujetos con osteoartritis de rodilla. (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura también ha patrocinado un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para comparar la eficacia del hidrogel de poliacrilamida intraarticular (Arthrosamid®) y un ácido hialurónico (AH), Synvisc-One®, para inducir de forma segura un beneficio sintomático en sujetos con OA de rodilla.

Un total de 239 sujetos fueron aleatorizados en este estudio, que se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y la norma ISO 14155 en tres centros de Dinamarca.

El estudio se planificó inicialmente para finalizar al cabo de un año, pero se prolongó para realizar un seguimiento de los participantes del grupo tratado con Arthrosamid® durante un máximo de cinco años, mediante visitas de seguimiento anuales sin enmascaramiento.

Se dispone de datos de tres años de este estudio. Los datos correspondientes a un año se publicaron en 2022 y 2023 [9-11].

5.2.5.1 Diseño de la investigación clínica

Objetivos y criterios de valoración de la investigación clínica

El objetivo principal del estudio principal era comparar la eficacia de una inyección de 6 ml de Arthrosamid® intraarticular con la de una inyección de 6 ml de Synvisc-One® sobre el dolor durante 6 meses en sujetos con OA de rodilla de leve a grave.

El criterio de valoración principal del estudio principal fue:

- Cambio en la subescala de dolor de WOMAC desde el inicio hasta la semana 26.

Los objetivos secundarios consistían en comparar la eficacia de 6 ml de Arthrosamid® con la de 6 ml de Synvisc-One® en los síntomas relacionados con la OA de rodilla comunicados por los sujetos, la función durante las actividades de la vida diaria y la calidad de vida (CV) a lo largo de 1, 3, 6 y 12 meses.

Los criterios de valoración secundarios del estudio principal fueron los cambios desde el inicio hasta las semanas 4, 12, 26 y 52 en:

- Las subescalas relacionadas con el dolor, la rigidez y la función física de WOMAC.
- EGP
- Respuesta de OMERACT-OARSI
- EuroQoL-5D-5L

Los objetivos del estudio de extensión son evaluar la eficacia a largo plazo de 6 ml de Arthrosamid® en la OA de rodilla y evaluar el tiempo hasta el inicio de otros tratamientos para la osteoartritis de rodilla.

Los criterios de valoración del estudio de extensión son:

- Cambio con respecto al valor inicial en el dolor, la rigidez y la función física según la escala WOMAC
- Cambio con respecto al valor inicial en la evaluación global del impacto de la osteoartritis (EGP) realizada por el sujeto
- Tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta la artroplastia de rodilla prevista
- Tiempo transcurrido desde el tratamiento hasta el inicio de cualquier otro tratamiento para la osteoartritis de rodilla

Los objetivos de seguridad (tanto para el estudio principal como para el estudio de extensión) son evaluar la seguridad de Arthrosamid® en sujetos con OA de rodilla.

Los criterios de valoración de seguridad (tanto para el estudio principal como para el de extensión) son:

- Incidencia de acontecimientos adversos (AA)
- Incidencia de efectos adversos del dispositivo (EAD)

Definiciones de los conjuntos de análisis del estudio

En el análisis de los datos se utilizaron los siguientes conjuntos de análisis:

Conjunto de análisis ITT: El conjunto de análisis ITT contiene todos los sujetos aleatorizados, independientemente de si el sujeto recibió realmente la intervención del estudio o del cumplimiento del protocolo del estudio por parte del sujeto. Los sujetos fueron incluidos como aleatorizados.

Conjunto de análisis completo (CAC): El CAC incluye a todos los sujetos aleatorizados que recibieron el tratamiento del estudio (es decir, Arthrosamid® o Synvisc-One®) y a los que se les evaluó la subescala de dolor WOMAC al inicio del estudio y al menos una vez después del inicio. Los sujetos fueron incluidos como aleatorizados.

Conjunto de análisis por protocolo (PP): El conjunto de análisis PP se definió como todos los sujetos del CAC que cumplieran todos los criterios de inclusión y que no presentaban desviaciones del protocolo de importancia clínica o estadística.

Conjunto de análisis de seguridad: El conjunto de análisis de seguridad se define como los sujetos que han recibido un tratamiento del estudio. Los sujetos se incluirán como tratados realmente.

Tratamiento del estudio

A todos los sujetos se les administró anestesia local antes de la inyección y todos recibieron tratamiento profiláctico con azitromicina y moxifloxacina.

Población de sujetos

Criterios de inclusión:

Un paciente era apto para participar en el ensayo si cumplía todos los criterios siguientes:

1. Formulario de consentimiento informado firmado y fechado.
2. Manifestó su disposición a cumplir con todos los procedimientos del estudio y su disponibilidad durante toda la duración del mismo.
3. Hombres o mujeres, mayores de 18 años.
4. Diagnóstico clínico de OA de rodilla según los criterios del American College of Rheumatology.
5. OA radiográfica definida en la rodilla más sintomática (rodilla afectada) en estadio leve a grave (Kellgren-Lawrence 2-4).

6. Si el sujeto está utilizando analgésicos para la OA de rodilla, la dosis debe haber sido estable durante las últimas cuatro semanas.
7. NRS (escala numérica de valoración de la intensidad del dolor de 0 a 10 puntos) ≥ 4 en la rodilla afectada, durante la última semana al caminar.
8. Índice de masa corporal (IMC) entre 20-35 kg/m².
9. Para las mujeres en edad fértil: se debe utilizar un método anticonceptivo adecuado durante todo el ensayo.

Criterios de exclusión:

Un paciente no era apto para participar en el ensayo si se daba alguna de las siguientes circunstancias:

1. Participantes femeninas que estén embarazadas, en periodo de lactancia o que tengan previsto quedarse embarazadas durante el transcurso de la investigación clínica.
2. Inyección intraarticular previa de PAAG en la rodilla afectada.
3. Inyección intraarticular previa con ácido hialurónico o derivados en la rodilla afectada en los últimos 6 meses.
4. Deformidad significativa en valgo/varo de la rodilla, laxitud ligamentaria o inestabilidad meniscal.
5. Enfermedades en la rodilla afectada distintas de la OA.
6. Inyección intraarticular de cualquier sustancia distinta al ácido hialurónico (por ejemplo, corticosteroides) en la rodilla afectada en los últimos 3 meses.
7. Infección grave aguda en cualquier región que haya requerido atención hospitalaria o tratamiento antibiótico intravenoso en los últimos 30 días, o tratamiento antibiótico oral en los últimos 14 días.
8. Enfermedades cutáneas o infecciones en la zona de la inyección.
9. Rodillas infectadas o gravemente inflamadas.
10. Antecedentes de sepsis en cualquier articulación o cualquier preocupación clínica por un proceso infeccioso en la rodilla afectada.
11. Antecedentes de cirugía en la rodilla afectada en los últimos 6 meses.
12. OA sintomática de las caderas, la columna vertebral o el tobillo, que interfiere con la evaluación de la rodilla objetivo.
13. Cirugía planificada en cualquier extremidad inferior.
14. Estasis venosa o linfática clínicamente significativa presente en las piernas.
15. Cualquier enfermedad cardiovascular grave o inestable.
16. Cualquier otra contraindicación para la inyección intraarticular.
17. Cualquier material extraño en la articulación afectada.
18. Cualquier afección médica significativa (por ejemplo, trastornos psiquiátricos o neurológicos importantes o abuso activo de alcohol o drogas) que sea inestable o esté mal controlada, u otros factores que puedan interferir en la participación en el estudio.
19. Tratamiento con esteroides sistémicos.
20. Cambio significativo en la fisioterapia de las extremidades inferiores relacionado con la OA en el último mes.
21. Fibromialgia.

22. Enfermedades inflamatorias u otras enfermedades/afecciones que pueden afectar a la articulación de la rodilla (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, entre otras).
23. Hemofilia.
24. Cualquier otra afección que, en opinión del investigador, ponga en riesgo a un posible participante o le impida participar en la investigación.
25. Reacciones alérgicas conocidas a los componentes de Synvisc-One (proteína aviar).
26. Reacciones alérgicas conocidas a antibióticos (azitromicina y moxifloxacina) o anestesia local.
27. Participación en cualquier estudio con dispositivos experimentales en los 6 meses previos a la inscripción, o participación en un estudio con fármacos experimentales en el mes previo a la inscripción.

5.2.5.2 Resultados

Disposición de sujetos

Se seleccionaron 258 sujetos y se aleatorizó a 239 sujetos para el estudio (120 para Synvisc-one y 119 para Arthrosamid®). 215 sujetos completaron el estudio principal. Dos sujetos asignados aleatoriamente para recibir Synvisc-one fueron tratados por error con Arthrosamid®. Por lo tanto, el conjunto de análisis de seguridad está compuesto por 121 sujetos en el grupo de Arthrosamid® y 118 sujetos en el grupo de Synvisc-one.

91 sujetos entraron en la fase de extensión, de los cuales 75 completaron la visita de los 3 años.

Criterios de valoración de la eficacia

Criterio de valoración principal de la eficacia: estudio principal

Resultados descriptivos:

Las puntuaciones de la subescala de dolor de WOMAC transformada al inicio del estudio, en las semanas 4, 12, 26 y 52 se resumen para el conjunto de análisis CAC junto con los cambios respectivos respecto al inicio del estudio en la [Tabla 14](#). La puntuación media transformada del dolor según la escala WOMAC fue más baja en ambos grupos a las 12 semanas. A las 26 y 52 semanas, la puntuación media transformada del dolor según la escala WOMAC pareció aumentar ligeramente en el grupo tratado con Synvisc-one, en comparación con una respuesta más estable en el grupo tratado con Arthrosamid®.

El análisis del criterio de valoración principal se repitió para los conjuntos de análisis ITT y PP. Se observaron resultados similares para estos conjuntos.

Tabla 14. Resumen de la subescala de dolor WOMAC transformada (0-100) – Conjunto de análisis completo.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Valores reales	Cambio con respecto al valor inicial	Valores reales	Cambio con respecto al valor inicial
Valor inicial				
N	119		120	
Media (DE)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Mediana	45,0		50,0	
Mín - Máx	10 - 75		15 - 75	
Semana 4				
N	119	119	120	120
Media (DE)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Mediana	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Mín - Máx	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Semana 12				
N	115	115	119	119
Media (DE)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Mediana	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Mín - Máx	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Semana 26				
N	114	114	117	117
Media (DE)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Mediana	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Mín - Máx	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Semana 52				
N	107	107	109	109
Media (DE)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Mediana	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Mín - Máx	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Número de sujetos, DE: Desviación estándar.

Tabla 15. Análisis de los cambios desde el inicio hasta la semana 26 en la subescala de dolor de WOMAC transformada (0-100), por conjunto de análisis.

	N	MMC (IC del 95 %)	Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)	No inferioridad* (sí/no)	Valor de p
Conjunto de análisis completo Synvisc-One Arthroamid®	117	-14,83 (-17,96; -11,69)	3,59 (-0,87; 8,05)	Sí	NA
	114	-18,41 (-21,58; -15,25)			
Conjunto de análisis ITT Synvisc-One Arthroamid®	120	-14,77 (-17,88; -11,65)	3,63 (-0,79; 8,06)	Sí	NA
	119	-18,40 (-21,53; -15,27)			
Conjunto de análisis PP Synvisc-One Arthroamid®	99	-16,42 (-19,72; -13,12)	2,23 (-2,45; 6,91)	Sí	NA
	98	-18,65 (-21,96; -15,34)			

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos, MMC: media de mínimos cuadrados.

*Si el límite inferior del IC del 95 % es > -9, se ha cumplido el objetivo de no inferioridad. Si el límite inferior del IC del 95 % es > 0, se declara la superioridad y se presenta el valor de p de la prueba de superioridad.

Resultados del análisis primario:

El análisis primario del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de dolor WOMAC transformada (0-100) desde el inicio hasta la semana 26 se realizó utilizando un modelo mixto para medidas repetidas (MMMR) que incluía efectos fijos y categóricos del tratamiento, la semana, la interacción entre el tratamiento y la semana y el centro, así como el valor inicial y la interacción entre el valor inicial y la semana como covariables.

El análisis primario (CAC) mostró una diferencia en el tratamiento a las 26 semanas de 3,59 (IC del 95 %: -0,87; 8,05) a favor del grupo tratado con Arthroamid® frente al grupo tratado con Synvisc-one (Tabla 15). Se cumplió el objetivo de no inferioridad, pero no se alcanzó la superioridad.

En los conjuntos de análisis ITT y PP, las diferencias en el tratamiento también fueron favorables al grupo tratado con Arthroamid® frente al grupo tratado con Synvisc-one (Tabla 15) y se cumplió el objetivo de no inferioridad.

Criterios de valoración secundarios de eficacia: estudio principal

Subescala de dolor de WOMAC

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de dolor de WOMAC transformada (0-100) desde el inicio hasta las semanas 4, 12 y 52 se realizó utilizando el mismo MMMR que para el criterio de valoración principal. El análisis no mostró diferencias significativas en el cambio con respecto a los valores basales de las puntuaciones transformadas de la subescala de dolor de WOMAC entre los grupos de Arthroamid® y Synvisc-one (Tabla 16), aunque la diferencia en la semana 52 se acercó a la significación estadística (p = 0,0572).

Tabla 16. Análisis de los cambios desde el valor inicial en la subescala de dolor de WOMAC transformada (0-100), por conjunto de análisis.

	N	MMC (IC del 95 %)	Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)	Valor de p
Semana 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Semana 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Semana 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos, MMC: media de mínimos cuadrados.

Subescala de rigidez de WOMAC

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de rigidez transformada del WOMAC (0-100) se realizó utilizando el mismo MMR que para el criterio de valoración principal. El análisis mostró una diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento en la semana 4 a favor de Synvisc-one ($p = 0,0315$), mientras que las diferencias en el tratamiento a favor de Arthrosamid® en las semanas 12, 26 y 52 no fueron significativas (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de rigidez transformada del WOMAC (0-100) - conjunto de análisis ITT.

	N	MMC (IC del 95 %)	Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)	Valor de p
Semana 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Semana 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Semana 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Semana 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos, MMC: media de mínimos cuadrados.

Subescala de función física de WOMAC

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de función física transformada de WOMAC (0-100) se realizó utilizando el mismo MMR que para el criterio de valoración principal. El análisis mostró una diferencia en el tratamiento a favor de Synvisc-one en la semana 4 y diferencias

en el tratamiento a favor de Arthrosamid® en las semanas 12, 26 y 52. Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa (Tabla 18).

Tabla 18. Análisis de los cambios desde el inicio en la subescala de función física de WOMAC transformada (0-100): conjunto de análisis ITT.

	N	MMC (IC del 95 %)	Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)	Valor de p
Semana 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Semana 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Semana 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Semana 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos, MMC: media de mínimos cuadrados.

Evaluación global del paciente

La evaluación global del paciente se basó en la pregunta "¿En qué medida todos los aspectos de la osteoartritis de rodilla (rodilla afectada) repercuten en su vida en la actualidad?". La respuesta se indicó en una escala analógica visual de 100 mm entre "Nada en absoluto" (0) y "Lo peor posible" (100).

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la evaluación global del paciente se realizó utilizando el mismo MMR que para el criterio de valoración principal. El análisis mostró una diferencia en el tratamiento a favor de Synvisc-one en la semana 4 y diferencias en el tratamiento a favor de Arthrosamid® en las semanas 12, 26 y 52. Ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa (Tabla 19).

Tabla 19. Análisis del cambio con respecto al valor inicial en la evaluación global del paciente: conjunto de análisis ITT.

	N	MMC (IC del 95 %)	Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)	Valor de p
Semana 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Semana 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Semana 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Semana 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos, MMC: media de mínimos cuadrados.

Respuesta de OMERACT-OARSI

El análisis de la proporción de pacientes que respondieron positivamente a los criterios OMERACT-OARSI se realizó utilizando un modelo logístico de medidas repetidas. El análisis mostró una razón de tratamiento (cociente de probabilidades) a favor de Synvisc-one en la semana 4 que no fue estadísticamente significativa (Tabla 20). En las semanas 12, 26 y 52, la proporción de tratamiento fue cercana a 1, lo que indica que no hubo diferencias entre los dos grupos.

Tabla 20. Análisis de los criterios de OMERACT-OARSI: conjunto de análisis ITT.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Cociente de probabilidades (IC del 95 %)	Valor de p
Semana 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Semana 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Semana 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Semana 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

IC: intervalo de confianza; E: número de pacientes que respondieron según los criterios de OMERACT-OARSI; n: número de pacientes con valores completos.

EuroQoL-5D-5L

Las respuestas de cada una de las 5 dimensiones del EQ-5D-5L se combinaron en una sola medida denominada EQ-5D-5L. El análisis del cambio con respecto al valor inicial en el estado de salud EQ-5D-5L mostró una diferencia estadísticamente significativa en el tratamiento a favor de Synvisc-one en la semana 4, mientras que los resultados en las semanas 12, 26 y 52 fueron similares entre el grupo de Arthrosamid® y el grupo de Synvisc-one (Tabla 21).

Tabla 21. Análisis del cambio con respecto al valor inicial en el estado de salud EQ-5D-5L: conjunto de análisis ITT.

	N	MMC (IC del 95 %)	Diferencia en el tratamiento (IC del 95 %)	Valor de p
Semana 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Semana 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Semana 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Semana 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos, MMC: media de mínimos cuadrados.

Criterios de valoración de la eficacia: estudio de extensión

Para los criterios de valoración de la eficacia del estudio de extensión, se ajustó el modelo MMR con el fin de examinar el cambio con respecto al valor inicial en el grupo tratado con Arthrosamid®. Además, cada uno de los criterios de valoración WOMAC y EGP en las visitas del año 2 y 3 se analizaron utilizando el enfoque BOCF para los sujetos que carecían de mediciones del año 2 o 3. Este análisis se realizó utilizando un modelo ANCOVA con el tratamiento y el centro como efectos fijos y el valor inicial como covariable.

Subescala de dolor de WOMAC

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de dolor WOMAC transformada (0-100) mostró una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 13,1 puntos desde el valor inicial hasta el año 3 para el conjunto completo de análisis ITT y de 15,3 puntos para el subconjunto de extensión del año 2 (Tabla 22), lo que indica una reducción del dolor en la rodilla tratada. El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 10,8 puntos desde el inicio hasta el tercer año (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis de los cambios desde el inicio hasta los 3 años en la subescala de dolor transformada (0-100) del WOMAC.

	Número de participantes	MMC (IC del 95 %)	Valor de p
Año 2			
Análisis previsto (MMMR)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	<0,0001
Año 3			
Análisis previsto (MMMR)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	<0,0001
Valor inicial trasladado (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	<0,0001

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos; MMC: media de mínimos cuadrados; WOMAC: índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

Subescala de rigidez de WOMAC

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala transformada de rigidez del WOMAC (0-100) mostró una reducción significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 14,4 puntos desde el valor inicial hasta el año 3 para el conjunto completo de análisis ITT y de 17,4 puntos para el subconjunto de extensión del año 2 (Tabla 23), lo que indica una reducción de la rigidez en la rodilla tratada. El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 12,4 puntos desde el inicio hasta el tercer año (Tabla 23).

Tabla 23. Análisis de los cambios desde el inicio hasta los 3 años en la subescala de rigidez transformada (0-100) del WOMAC.

	Número de participantes	MMC (IC del 95 %)	Valor de p
Año 2			
Análisis previsto (MMMR)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	<0,0001
Año 3			
Análisis previsto (MMMR)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	<0,0001
Valor inicial trasladado (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	<0,0001

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos; MMC: media de mínimos cuadrados; WOMAC: índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

Subescala de función física de WOMAC

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la subescala de función física transformada del WOMAC (0-100) mostró una reducción significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 11,8 puntos desde el valor inicial hasta el año 3 para el conjunto completo de análisis ITT (Tabla 24) y de 14,3 puntos para el subconjunto de extensión del año 2 (Tabla 24), lo que indica una mejora de la función

física en la rodilla tratada. El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 10,4 puntos desde el inicio hasta el tercer año (Tabla 24).

Tabla 24. Análisis de los cambios desde el inicio hasta los 3 años en la subescala de función física transformada (0-100) de WOMAC.

	Número de participantes	MMC (IC del 95 %)	Valor de p
Año 2			
Análisis previsto (MMMR)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	<0,0001
Año 3			
Análisis previsto (MMMR)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	<0,0001
Valor inicial trasladado (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	<0,0001

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos; MMC: media de mínimos cuadrados; WOMAC: índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

Evaluación global del paciente

El análisis del cambio con respecto al valor inicial en la evaluación global del paciente mostró una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 18,3 puntos desde el valor inicial hasta el año 3 para el conjunto completo de análisis ITT y de 20,0 puntos para el subconjunto de extensión del año 2 (Tabla 25). El enfoque más conservador, BOCF, también dio lugar a una reducción significativa ($p < 0,0001$) de 14,0 puntos desde el inicio hasta el tercer año (Tabla 25).

Tabla 25. Análisis de los cambios desde el inicio hasta los 3 años en la evaluación global del paciente.

	Número de participantes	MMC (IC del 95 %)	Valor de p
Año 2			
Análisis previsto (MMMR)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	<0,0001
Año 3			
Análisis previsto (MMMR)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	<0,0001
Participantes en la extensión (MMMR)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	<0,0001
Valor inicial trasladado (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	<0,0001

IC: intervalo de confianza; N: número de sujetos; MMC: media de mínimos cuadrados.

Nuevo tratamiento para la rodilla afectada

Hasta la visita de los 3 años, 32 sujetos recibieron un nuevo tratamiento (Tabla 26). La mediana de tiempo hasta el inicio del nuevo tratamiento fue de 375,5 días.

De los 32 sujetos, 13 se sometieron a una artroplastia de rodilla con una mediana de 728 días hasta la intervención (Tabla 26).

Tabla 26. Resumen del nuevo tratamiento (incluida la artroplastia de rodilla) para la OA de rodilla objetivo: hasta una extensión de 3 años, inclusive; conjunto de análisis de seguridad.

Arthrosamid®	
Tiempo hasta el nuevo tratamiento (incluida la artroplastia) para la OA de rodilla (días)	
N	32
Media (DE)	519,1 (401,0)
Mediana	375,5
Mín - Máx	1 - 1063
Tiempo hasta la artroplastia de la rodilla afectada (días)	
N	13
Media (DE)	708,9 (312,1)
Mediana	728,0
Mín - Máx	212 - 1063

N: Número de sujetos, DE: Desviación estándar, OA: Osteoartritis

Criterios de valoración de seguridad

Acontecimientos adversos

En el periodo principal del estudio, 55 sujetos (45,5 %) del grupo tratado con Arthrosamid® notificaron un total de 99 acontecimientos adversos, frente a los 78 acontecimientos adversos notificados por 49 sujetos (41,5 %) del grupo tratado con Synvisc-one. Diez de los acontecimientos se notificaron como acontecimientos adversos graves, se notificó un fallecimiento y un acontecimiento adverso provocó el abandono del estudio. Los AA notificados con mayor frecuencia fueron artralgia (Arthrosamid®: 39 acontecimientos en 33 sujetos; Synvisc-one: 24 acontecimientos en 23 sujetos) e hinchazón articular (Arthrosamid®: 16 acontecimientos en 15 sujetos; Synvisc-one: 7 acontecimientos en 6 sujetos). La mayoría de los AA fueron de intensidad leve, aunque se notificaron 5 acontecimientos graves (artritis infecciosa, endocarditis, erisipela, neumonía y embolia pulmonar) en el grupo tratado con Arthrosamid® y 2 acontecimientos graves (paro cardíaco y adenocarcinoma) en el grupo tratado con Synvisc-one. Ninguno de los AAG se consideró relacionado con el dispositivo del estudio.

Entre la visita del primer año y la visita del tercer año, 36 sujetos del grupo tratado con Arthrosamid® notificaron 50 acontecimientos adversos. Los AA notificados con mayor frecuencia fueron artralgia e inflamación articular. La mayoría de los AA fueron de intensidad leve. Seis de los AA se notificaron como AAG en 5 sujetos. Ninguno de los 6 acontecimientos (dolor de espalda, infección por coronavirus, muerte, 2 eventos de infarto de miocardio, empeoramiento de la OA de cadera) se evaluó como relacionado con Arthrosamid®, y todos los acontecimientos, excepto la muerte, se recuperaron sin secuelas.

Efectos adversos del dispositivo

En el periodo principal del estudio, 35 sujetos (28,9 %) del grupo tratado con Arthrosamid® notificaron un total de 41 AA, frente a los 13 AA notificados por 9 sujetos (7,6 %) del grupo tratado con Synvisc-one. Los únicos EAD notificados en más de un sujeto fueron artralgia (Arthrosamid®: 21 acontecimientos en 19 sujetos; Synvisc-one: 8 acontecimientos en 7 sujetos) e hinchazón articular (Arthrosamid®: 13 acontecimientos en 13 sujetos; Synvisc-one: 4 acontecimientos en 3 sujetos). La mayoría de los EAD fueron de intensidad leve y ninguno se notificó como grave. No se notificaron EAD graves imprevistos hasta 12 meses después del tratamiento.

No se notificaron EAD durante el estudio de extensión.

5.2.5.3 Conclusión

A las 26 semanas tras el tratamiento, la eficacia de Arthrosamid® no fue inferior a la del ácido hialurónico, según las mediciones de la subescala de dolor de WOMAC.

A las 52 semanas tras el tratamiento, la eficacia de Arthrosamid® fue numéricamente superior a la del ácido hialurónico, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

El estudio de extensión proporciona pruebas científicas válidas de que Arthrosamid® sigue siendo seguro y parece eficaz para su uso previsto tres años después de la inyección.

5.3 Otros datos clínicos

Se han realizado búsquedas bibliográficas que contienen datos clínicos directamente relacionados con la seguridad y el rendimiento de Arthrosamid® que abarcan el periodo hasta el 31 de diciembre de 2023, inclusive. A continuación se ofrece un resumen de las publicaciones identificadas.

Autor, fecha de publicación	Título y tipo de estudio	Objetivo	Pacientes y tratamientos	Tiempo de seguimiento	Conclusiones sobre la eficacia y la seguridad
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Aspecto histológico de la membrana sinovial tras el tratamiento de la osteoartritis de rodilla con inyecciones de gel de poliacrilamida: un caso clínico. Informe de caso	Investigación histológica de la membrana sinovial tras la inyección de hidrogel de poliacrilamida	Se trató a 1 paciente con OA de rodilla con hidrogel de poliacrilamida Contura.	9 meses	Rendimiento: Evidencia histológica de integración del gel y aumento del grosor de la membrana sinovial nueve meses después de la inyección. Se observaron áreas de red tisular dentro de la capa de gel integrada, ya sea como una banda inmediatamente debajo de las células superficiales o como finas hebras de tejido dentro del gel. Seguridad:

Autor, fecha de publicación	Título y tipo de estudio	Objetivo	Pacientes y tratamientos	Tiempo de seguimiento	Conclusiones sobre la eficacia y la seguridad
					No hay signos histológicos de necrosis, calcificaciones ni exudado fibrinoso.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reducción de las lesiones de la médula ósea femoral rotuliana tras una única inyección intraarticular de hidrogel de poliacrilamida (ipaag) Arthrosamid en el tratamiento de la osteoartritis avanzada Informe de caso	Presentar el primer caso de reducción de las lesiones óseas femororrotulianas en las imágenes tras una única inyección de Arthrosamid® en un paciente con OA de rodilla.	1 paciente con OA de rodilla fue tratado con Arthrosamid®.	4 meses	Rendimiento: A una mujer de 81 años con OA de la articulación femororrotuliana se le inyectó una dosis única de 6 ml de Arthrosamid®. Después de 4 meses, la paciente informó de una notable mejoría en términos de mayor movilidad y reducción del dolor, y la resonancia magnética mostró una reducción del tamaño de las lesiones de la médula ósea observadas en la resonancia magnética previa al tratamiento. Seguridad: La inyección de Arthrosamid® en este caso se realizó sin incidentes.

5.4 Resumen de seguridad y rendimiento clínico

Arthrosamid® es un hidrogel inyectable, no absorbible, no degradable y que no migra, destinado al tratamiento sintomático de pacientes adultos con osteoartritis de rodilla. Se espera que Arthrosamid® proporcione alivio de los síntomas durante 5 años, pero permanecerá en la rodilla durante toda la vida del paciente como parte integral del tejido sinovial de la cápsula articular interna de la rodilla. Los datos clínicos a largo plazo sobre la estabilidad del hidrogel de poliacrilamida de Contura proceden de un estudio de seguimiento de 10 años en el que participaron 104 pacientes con VIH a los que se les inyectó una media de 6 ml de Aquamid®² para el tratamiento de la lipoatrofia facial. En el seguimiento (10 años), ningún paciente presentó migración del hidrogel y la mayoría de los pacientes se mostraron "muy satisfechos" (74,8 %) o "satisfechos" (23,4 %) con el resultado estético [14]. También se observó una apariencia estable del hidrogel en un estudio de seguimiento de 8 años realizado en 25 mujeres que habían sido tratadas con Bulkamid® Hydrogel³ para la incontinencia urinaria de esfuerzo [15].

Los beneficios clínicos de Arthrosamid® en pacientes con osteoartritis de rodilla han sido documentados a través de investigaciones clínicas y la experiencia en el mercado. En conjunto, tres investigaciones clínicas (descritas en las secciones 5.2.1, 5.2.4 y 5.2.5) y un informe de caso [13] han observado mejoras a corto plazo (a partir de 4 semanas) y a largo plazo (hasta 4 años) en las

² Aquamid® tiene la misma composición química que Arthrosamid®, pero sus propiedades viscoelásticas son ligeramente diferentes.

³ Bulkamid® Hydrogel tiene la misma composición química y propiedades viscoelásticas que Arthrosamid®.

subpuntuaciones de dolor, rigidez y función física de la escala WOMAC tras la inyección de Arthrosamid®. También se observaron mejoras en la calidad de vida, según las mediciones de EGP y EQ-5D-5L (secciones 5.2.4 y 5.2.5), y se ha demostrado la integración de Arthrosamid® en la membrana sinovial mediante estudios histopatológicos (sección 5.2.3 y [12]). Además, la experiencia en el mercado indica que Arthrosamid® funciona según su uso previsto.

Cuatro investigaciones clínicas (descritas en las secciones 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 y 5.2.5) y dos informes de casos encontrados en la bibliografía [12, 13] aportan datos que respaldan la seguridad de Arthrosamid®. La mayoría de los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos fueron de corta duración y de intensidad leve. Los EAD más frecuentes fueron artralgia e inflamación articular. La experiencia en el mercado indica que el dispositivo en cuestión es seguro cuando se utiliza según lo previsto.

Los daños asociados a los riesgos residuales de Arthrosamid® son síntomas transitorios que no requieren intervención médica o quirúrgica profesional y que los pacientes pueden experimentar durante las primeras semanas después del procedimiento (período de recuperación). Los daños asociados a los riesgos residuales son:

- Hinchazón/edema.
- Empeoramiento de la artralgia.

El análisis de riesgos no identificó ningún riesgo inaceptable.

En general, los riesgos asociados al dispositivo se consideran aceptables si se comparan con los beneficios para los pacientes.

5.5 Seguimiento clínico posterior a la comercialización

En 2021 se inició un estudio de seguimiento clínico poscomercialización (PMCF) con el objetivo principal de evaluar la seguridad a largo plazo de Arthrosamid® ("LUNA"). El estudio es una investigación clínica multinacional, observacional, abierta, de larga duración y sin restricciones, cuyo objetivo es evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo. Los participantes recibieron un tratamiento con una única inyección intraarticular de 6 ml de Arthrosamid® y serán objeto de seguimiento durante 5 años.

Los criterios de valoración del estudio son:

- Criterio de valoración principal: número de acontecimientos adversos.
- Criterios de valoración secundarios:
 - Cambio desde el inicio hasta los meses 6, 12, 24, 36, 48 y 60 en:
 - Las subescalas relacionadas con el dolor, la rigidez y la función física de WOMAC.
 - Evaluación global del paciente sobre el impacto de la OA.

El reclutamiento finalizó en 2023. Se trató a 203 pacientes adultos en nueve centros reumatológicos y ortopédicos: dos en Dinamarca, dos en Francia, dos en Alemania, dos en el Reino Unido y uno en Italia. No hay resultados disponibles.

Otras actividades del PMCF incluyen la selección y revisión sistemáticas de la literatura científica y otras fuentes de datos clínicos. Los datos de vigilancia se supervisan continuamente, y el informe periódico de actualización de seguridad y el informe de evaluación clínica se actualizan anualmente.

6. Posibles alternativas terapéuticas

La Sociedad Europea para los Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis, la Osteoartritis y las Enfermedades Musculoesqueléticas (ESCEO) ha publicado recientemente un algoritmo actualizado con recomendaciones para el tratamiento de la OA [16]. La recomendación de la ESCEO sigue un algoritmo gradual que abarca desde principios básicos para promover la salud, como la educación, la pérdida de peso en caso de sobrepeso y los programas de ejercicio, hasta el tratamiento de la enfermedad en fase terminal mediante la sustitución quirúrgica de la articulación. En este modelo, Arthrosamid® puede considerarse una alternativa al AH intraarticular y a los corticosteroides, y ofrecerse a pacientes con síntomas persistentes en los que el tratamiento farmacológico oral de la OA de rodilla ha resultado insuficiente. Dado que la cirugía es un procedimiento invasivo, solo es adecuada cuando todas las modalidades anteriores han fracasado, si el paciente presenta síntomas graves y se produce una pérdida significativa de la calidad de vida [16].

6.1 Tratamientos intraarticulares

6.1.1 Corticosteroides

La inyección intraarticular local con esteroides puede ser eficaz para tratar los síntomas de la inflamación, pero el efecto desaparece rápidamente (2-6 semanas) [17], aunque hay descripciones de efectos persistentes de hasta seis meses [18, 19]. Por lo tanto, se requieren inyecciones repetidas para lograr un alivio estable del dolor, lo que aumenta el riesgo de complicaciones. Los efectos secundarios de este tipo de terapia incluyen infecciones, daños en los tejidos blandos e hinchazón [17,19,20]. Se han descrito infecciones articulares con una incidencia de hasta 1 infección por cada 10 000 inyecciones de esteroides [20].

6.1.2 Ácido hialurónico

Existen numerosos productos viscosuplementos basados en AH de uso humano en el mercado. Los preparados tienen un peso molecular medio variable (0,5-6,0 millones de Da) y, por lo tanto, presentan grandes variaciones en sus propiedades viscoelásticas, lo que a su vez da lugar a efectos variables en términos de reducción del dolor y mejora funcional [21-24], así como en la dosis y la frecuencia de las inyecciones necesarias [25].

La eficacia general del AH para reducir los síntomas de la OA sigue siendo objeto de debate. Hay varios metaanálisis recientes que indican un efecto mejor y más duradero del AH que el del placebo o los corticosteroides, con un efecto que dura hasta 26 semanas [26-33]. Por otro lado, un metaanálisis de 2015 no encontró diferencias entre el AH y el placebo si se excluían del análisis los estudios abiertos [34]. Además, pruebas recientes han demostrado que la eficacia y los perfiles de seguridad del AH y el placebo son comparables a los 6 meses tras la inyección [35, 36] y que el

riesgo de someterse posteriormente a una artroplastia de rodilla es mayor entre los pacientes tratados con AH que entre los tratados con corticosteroides [37].

El tratamiento intraarticular con AH se considera generalmente seguro, con un patrón de seguridad similar al de la inyección de solución salina [38, 39], aunque se ha demostrado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos tanto leves [40] como graves [36]. Dado que se sabe que el AH tiene un tiempo de permanencia limitado en la rodilla [41], la necesidad de repetir las inyecciones aumenta aún más el riesgo de reacciones adversas. Los efectos secundarios incluyen hinchazón a corto plazo, retención de líquidos y dolor [42-46].

6.1.3 Noltrex

Otro gel de poliacrilamida para el tratamiento intraarticular de la OA de rodilla, comercializado bajo la marca Noltrex, obtuvo la marca CE en 2012, pero, según nuestra información, ya no la posee.

Noltrex se basa en poliacrilamida reticulada ($4,0 \% \pm 1,5 \%$) con iones de plata añadidos (0,0001-0,0025 %). Se afirma que Noltrex, inyectado intraarticularmente, cubre toda la superficie articular y el revestimiento sinovial con una capa uniforme de gel lubricante, creando un efecto amortiguador que ayuda a preservar la integridad del cartílago y a detener su destrucción. Se afirma que el espacio articular se ensancha debido a la viscosuplementación, lo que conduce a la protección mecánica de los cartílagos articulares. Se afirma que el polímero reticulado tiene un efecto duradero en comparación con los productos basados en AH. Sin embargo, a diferencia de Arthrosamid®, Noltrex se elimina del organismo y las inyecciones deben repetirse cada 6 meses o 1,5 años.

6.2 Cirugía

Las técnicas quirúrgicas que pueden emplearse incluyen el reemplazo total de la articulación, el reemplazo parcial de la rodilla o la osteotomía alrededor de la rodilla. Aunque la artroplastia total de rodilla es muy eficaz y rentable [16,47], a menudo tiene resultados adversos. La artroplastia unicompartimental de rodilla (AUR) presenta una menor incidencia de complicaciones en comparación con la artroplastia total de rodilla (ATR) y puede estar asociada con un mayor nivel de actividad y una mejor recuperación funcional [48]. La AUR puede dar lugar a una tasa de revisión/reintervención más elevada que la ATR, pero la bibliografía no es concluyente al respecto [48-50].

La mayoría de los pacientes obtienen buenos resultados clínicos tras una artroplastia de rodilla, pero múltiples estudios han revelado que el 20 % o más de los pacientes no están satisfechos con los resultados, que suelen caracterizarse por un dolor continuo y una función deficiente [47,51]. Se ha informado de que un paciente de 65 años tendrá un riesgo del 7 % a lo largo de su vida de necesitar una cirugía de revisión, pero este riesgo aumenta considerablemente con el tratamiento en grupos de edad más jóvenes. De hecho, datos recientes sugieren que, en el grupo de edad de menores de 60 años, el riesgo de revisión a lo largo de la vida es de aproximadamente el 35 % para los hombres y el 20 % para las mujeres, y la mitad de las revisiones se producen en los primeros 5 años tras la implantación [47]. Se ha afirmado que el dolor posquirúrgico, la inestabilidad y la rigidez, junto con la infección y el aflojamiento del implante, representan entre el 80 % y el 90 % de todas las revisiones [52].

Las complicaciones graves de la ATR son relativamente frecuentes. Se ha informado de una tasa de complicaciones graves a los 30 días de aproximadamente el 2 %, siendo la embolia pulmonar la complicación sistémica grave más frecuente (observada en el 0,78 % de los pacientes) y la infección profunda de la herida la complicación local grave más frecuente (0,3 % de los pacientes). [53]. Se ha observado una incidencia general de infección de prótesis de alrededor del 2 %. [54]. Otros efectos adversos frecuentes incluyen complicaciones sistémicas, como infección del tracto urinario y trombosis venosa profunda, y complicaciones locales, como infección superficial de la herida. [53].

En un ensayo clínico aleatorizado publicado en 2015 y en el que participaron 100 pacientes, se investigó la intervención quirúrgica frente a la no quirúrgica (fisioterapia, asesoramiento dietético, uso de plantillas y analgésicos) en pacientes con OA de rodilla de moderada a grave [55]. Los pacientes se sometieron a una ATR seguida de 12 semanas de tratamiento no quirúrgico o solo recibieron las 12 semanas de tratamiento no quirúrgico. El tratamiento con ATR seguido de tratamiento no quirúrgico produjo un mayor alivio del dolor y una mayor mejora funcional a los 12 meses que el tratamiento no quirúrgico solo. Sin embargo, la ATR se asoció con un mayor número de acontecimientos adversos graves que el tratamiento no quirúrgico. El estudio de seguimiento de 2 años concluyó que la ATR seguida de un tratamiento no quirúrgico supervisado dio lugar a una mejora dos veces mayor en el dolor y la función después de 2 años en comparación con el tratamiento no quirúrgico con la opción de una ATR posterior. [56].

7. Perfil y formación recomendados para los usuarios

Arthrosamid® está indicado para ser administrado por médicos cualificados familiarizados con los procedimientos de inyección intraarticular.

8. Normas armonizadas y especificaciones comunes aplicadas

En la tabla siguiente se incluye una lista de normas, incluidas las normas armonizadas, aplicadas al diseño, la fabricación y el envasado de Arthrosamid®.

No existen especificaciones comunes aplicables para la evaluación de la conformidad de Arthrosamid®.

Origen	N.º	Año	Sujeto	Título
DS/EN ISO	10993-1	2020	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 1: Evaluación y ensayos
DS/EN ISO	10993-3	2014	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 3: Ensayo de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva
DS/EN ISO	10993-5	2009	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 5: Ensayos de citotoxicidad in vitro
DS/EN ISO	10993-6	2016	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 6: Ensayos para determinar los efectos locales tras la implantación
DS/EN ISO	10993-9	2021	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 9: Marco para la identificación y degradación de posibles productos de degradación
DS/EN ISO	10993-10	2023	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 10: Ensayos de irritación e hipersensibilidad de tipo retardado

Origen	N.º	Año	Sujeto	Título
DS/EN ISO	10993-11	2018	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 11: Ensayos de toxicidad sistémica
DS/EN ISO	10993-12	2021	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 12: Preparación de muestras y materiales de referencia
DS/EN ISO	10993-13	2010	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 13: Identificación y cuantificación de productos de degradación de productos sanitarios poliméricos
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 18: Caracterización química de los materiales
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 19: Caracterización físico-química, morfológica y topográfica de los materiales
DS/EN/TR	10993-33	2015	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 33: Guía sobre ensayos para evaluar la genotoxicidad. Suplemento a la norma ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Evaluación biológica	Evaluación biológica de productos sanitarios: aplicación del umbral de preocupación toxicológica (TTC) para evaluar la biocompatibilidad de los componentes de los productos sanitarios
DS/EN	12469	2000	Salas blancas	Biología - Criterios de rendimiento para cabinas de seguridad microbiológica
EN ISO	14644-1	2015	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Parte 1: Clasificación de la limpieza del aire
EN ISO	14644-2	2015	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Parte 2: Especificaciones para ensayos y supervisión para demostrar el cumplimiento continuo de la norma ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Parte 3: Métodos de ensayo
EN ISO	14644-4	2022	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Parte 4: Diseño, construcción y puesta en marcha
EN ISO	14644-5	2004	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Parte 3: Deriva
EN ISO	14644-7	2004	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Parte 7: Dispositivos de separación (campanas de aire limpio, cajas de guantes, aisladores y minientornos)
EN ISO	14644-8	2022	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Parte 8: Clasificación de la contaminación molecular en el aire
DS/EN	17141	2020	Salas blancas	Salas blancas y entornos controlados asociados - Control de la biocontaminación
DS/EN ISO	14155	2020	Evaluación clínica	Investigación clínica de productos sanitarios para seres humanos - Buenas prácticas clínicas.
EN ISO	14630	2013	Desarrollo	Implantes quirúrgicos no activos: requisitos generales
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Desarrollo	Productos sanitarios - Aplicación de la gestión de riesgos a los productos sanitarios
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Desarrollo	Productos sanitarios - Parte 1: Aplicación de la ingeniería de usabilidad a los productos sanitarios
DS/ISO	639	2023	Etiquetado; Nomenclatura; Símbolos	Código para idiomas individuales y grupos de idiomas
DS/ISO IEC	7810	2019	Etiquetado; Nomenclatura; Símbolos	Tarjetas de identificación - Características físicas
DS/EN ISO	15223-1	2021	Etiquetado; Nomenclatura; Símbolos	Productos sanitarios - Símbolos que deben utilizarse en las etiquetas, el etiquetado y la información que debe proporcionarse sobre los productos sanitarios. Parte 1: Requisitos generales.
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Etiquetado; Nomenclatura; Símbolos	Productos sanitarios - Símbolos que deben utilizarse en las etiquetas, el etiquetado y la información que debe proporcionarse sobre los productos sanitarios. Parte 1: Requisitos generales. Hoja informativa 1: Símbolos gráficos en formato electrónico.
DS/ISO	15223-2	2011	Etiquetado; Nomenclatura; Símbolos	Dispositivos médicos. Símbolos que deben utilizarse en las etiquetas, el etiquetado y la información que debe

Origen	N.º	Año	Sujeto	Título
				proporcionarse sobre los dispositivos médicos. Parte 2: Desarrollo, selección y validación de símbolos.
DS/EN ISO	20417	2021	Etiquetado; Nomenclatura; Símbolos	Información proporcionada por el fabricante con los productos sanitarios.
USP	61	2023	Fabricación y validación	Examen microbiológico de productos no estériles: análisis de laboratorio de recuento microbiano y pruebas para organismos específicos.
USP	85	2023	Fabricación y validación	Prueba de endotoxinas bacterianas
USP	87	2023	Fabricación y validación	Pruebas de reactividad biológica, in vitro
USP	161	2023	Fabricación y validación	Pruebas de endotoxinas bacterianas y pirógenos
USP	755	2023	Fabricación y validación	Llenado mínimo
ISO	8573-1	2010	Fabricación y validación	Aire comprimido
EN ISO/IEC	17025	2017	Fabricación y validación	Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración
EN/ISO	80369-1	2018	Fabricación y validación	Conectores de pequeño calibre para líquidos y gases en aplicaciones sanitarias - Parte 1: Requisitos generales
DS/EN ISO	80369-7	2021	Fabricación y validación	Conectores de pequeño calibre para líquidos y gases en aplicaciones sanitarias. Parte 7: Conectores para aplicaciones intravasculares o hipodérmicas.
DS/EN ISO	80369-20	2015	Fabricación y validación	Conectores de pequeño calibre para líquidos y gases en aplicaciones sanitarias. Parte 20: Métodos de ensayo comunes
Ph.Eur	0169	2024	Fabricación y validación	Nitratos
Ph.Eur	2.1.6	2024	Fabricación y validación	Tubos detectores de gas
Ph.Eur	2.2.11	2024	Fabricación y validación	Rango de destilación
Ph.Eur	2.2.12	2024	Fabricación y validación	Punto de ebullición
Ph.Eur	2.2.24	2024	Fabricación y validación	Espectrofotometría de absorción, infrarrojos
Ph.Eur	2.2.3	2024	Fabricación y validación	Determinación potenciométrica del pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Fabricación y validación	Pérdida por secado
Ph.Eur	2.2.44	2024	Fabricación y validación	Carbono orgánico total (COT)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Fabricación y validación	Índice de refracción
Ph.Eur	2.4.8	2024	Fabricación y validación	Metales pesados
Ph.Eur	2.6.12	2024	Fabricación y validación	Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de recuento microbiano
Ph.eur	1238	2024	Fabricación y validación	Aire medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Enm.1:2011	1999/2011	Fabricación y validación	Procedimientos de muestreo para la inspección por atributos • Parte 1: Planes de muestreo indexados por el límite de calidad aceptable (AQL) para la inspección lote por lote
ISO	4180	2019	Envasado	Envasado - Envasados de transporte completos y llenos - Normas generales para la elaboración de programas de pruebas de rendimiento.
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Envasado	Envasado para productos sanitarios esterilizados de forma terminal. Parte 1: Requisitos para los materiales, los sistemas de barrera estéril y los sistemas de envasado
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Envasado	Envasado para productos sanitarios esterilizados terminalmente. Parte 2: Requisitos de validación para los procesos de conformado, sellado y montaje

Origen	N.º	Año	Sujeto	Título
ANSI/AAMI	ST67	2019	Esterilización	Esterilización de productos sanitarios: requisitos y directrices para seleccionar un nivel de garantía de esterilidad (SAL) para productos etiquetados como "estériles".
ASTM	F 1929-15	2015	Envasado	Método de ensayo estándar para detectar fugas en sellados de envases médicos porosos mediante penetración de colorante
ASTM	F 1980-21	2021	Envasado	Guía estándar para el envejecimiento acelerado de sistemas de barrera estériles y dispositivos médicos
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Envasado	Método de ensayo estándar para detectar fugas graves en envases médicos mediante presurización interna (prueba de burbujas)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Envasado	Método de ensayo estándar para determinar la integridad de los sellos de envases flexibles mediante inspección visual
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Envasado	Método de ensayo estándar para determinar la resistencia de sellado de materiales de barrera flexibles
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Control de calidad general	Productos sanitarios - Sistemas de gestión de la calidad - Requisitos para fines normativos
ISO	28594	2017	Procedimientos de muestreo	Sistemas combinados de muestreo con aceptación cero y procedimientos de control de procesos para la aceptación de productos
ISO	2859-1:1999 + Cor.1::2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Procedimientos de muestreo	Procedimientos de muestreo para la inspección por atributos - Parte 1: Planes de muestreo indexados por el límite de calidad aceptable (AQL) para la inspección lote por lote.
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Esterilización	Esterilización de productos sanitarios - Indicadores biológicos - Parte 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Esterilización	Esterilización de productos sanitarios - Indicadores biológicos - Parte 3: Indicadores biológicos para la esterilización por calor húmedo
DS/EN ISO	11138-7	2019	Esterilización	Esterilización de productos sanitarios - indicadores biológicos. Parte 7: Guía para la selección, uso e interpretación de los resultados.
EN ISO	17665-1	2006	Esterilización	Esterilización de productos sanitarios - Calor húmedo - Parte 1: Requisitos para el desarrollo, la validación y el control rutinario de un proceso de esterilización para productos sanitarios.
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Esterilización	Esterilización de productos sanitarios que deben designarse como "ESTÉRILES" - Parte 1: Requisitos para productos sanitarios esterilizados terminalmente.

9. Historial de revisiones

Número de revisión de SSCP	Fecha	Descripción de los cambios	Revisión validada por organismo notificado
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	Nuevo documento	☒ Sí Idioma de validación: inglés ☐ No

A continuación se ofrece un resumen de la seguridad y el rendimiento clínico del dispositivo, destinado a los pacientes.

10. Bibliografía

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akemark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Resumen de seguridad y rendimiento clínico - Parte II - Pacientes

Revisión del documento: 001

Fecha de emisión: 04-06-2024

El presente Resumen de seguridad y rendimiento clínico (SSCP) tiene por objeto facilitar al público el acceso a un resumen actualizado de los principales aspectos relacionados con la seguridad y el rendimiento clínico de Arthrosamid®. La información que se presenta a continuación está dirigida a pacientes o personas sin conocimientos médicos. En la primera parte de este documento se encuentra un resumen más extenso.

El SSCP no tiene por objeto ofrecer asesoramiento general sobre el tratamiento de una afección médica. Póngase en contacto con su profesional sanitario si tiene alguna pregunta sobre su estado de salud o sobre el uso de Arthrosamid® en su situación particular. Este SSCP no pretende sustituir a la tarjeta del implante ni a las instrucciones de uso para proporcionar información sobre el uso seguro de Arthrosamid®.

1. Identificación del dispositivo e información general

1.1 Nombre comercial del dispositivo

Arthrosamid®, n.º de artículo 50020 (envase individual) y 50021 (envase con seis unidades).

1.2 Fabricante

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dinamarca

1.3 Identificador único de dispositivo (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

El UDI-DI básico es el identificador principal de un modelo de dispositivo.

1.4 Año en que el dispositivo obtuvo por primera vez el marcado CE

Arthrosamid® obtuvo el marcado CE en 2021.

2. Uso previsto del dispositivo

2.1 Finalidad prevista, indicación y grupo de pacientes destinatarios

Arthrosamid® está indicado para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla en pacientes mayores de 18 años en los que han fracasado los intentos iniciales (por ejemplo, programas de ejercicio o pérdida de peso) para aliviar los síntomas.

2.2 Contraindicaciones

Arthrosamid® no debe inyectarse:

- Si existe una enfermedad o infección cutánea activa en el lugar de la inyección o cerca de él.
- Si la articulación está infectada o muy inflamada.
- Si el paciente ha recibido previamente un tratamiento con un inyectable intraarticular absorbible (como el ácido hialurónico) que todavía no se espera que se haya absorbido, de acuerdo con la información del fabricante para el producto específico.
- Si anteriormente el paciente ha recibido tratamiento con otro inyectable/implante no reabsorbible en la rodilla.
- Si el paciente se ha sometido a una cirugía de sustitución de rodilla o tiene algún material extraño en la rodilla.
- Si el paciente se ha sometido a una artroscopia de rodilla en los últimos 6 meses.
- En pacientes con hemofilia no controlada (enfermedad hemorrágica) o en pacientes con tratamiento anticoagulante no controlado.

No se debe inyectar posteriormente otro implante no absorbible en la rodilla en la que se ha inyectado Arthrosamid®.

3. Descripción del producto

3.1 Descripción del producto y materiales en contacto con los tejidos del paciente

Arthrosamid® es un hidrogel para inyección en la cavidad de la rodilla. Está compuesto por un 97,5 % de agua estéril y un 2,5 % de poliacrilamida. El hidrogel se suministra en jeringas precargadas estériles. La dosis recomendada es de 6 ml.

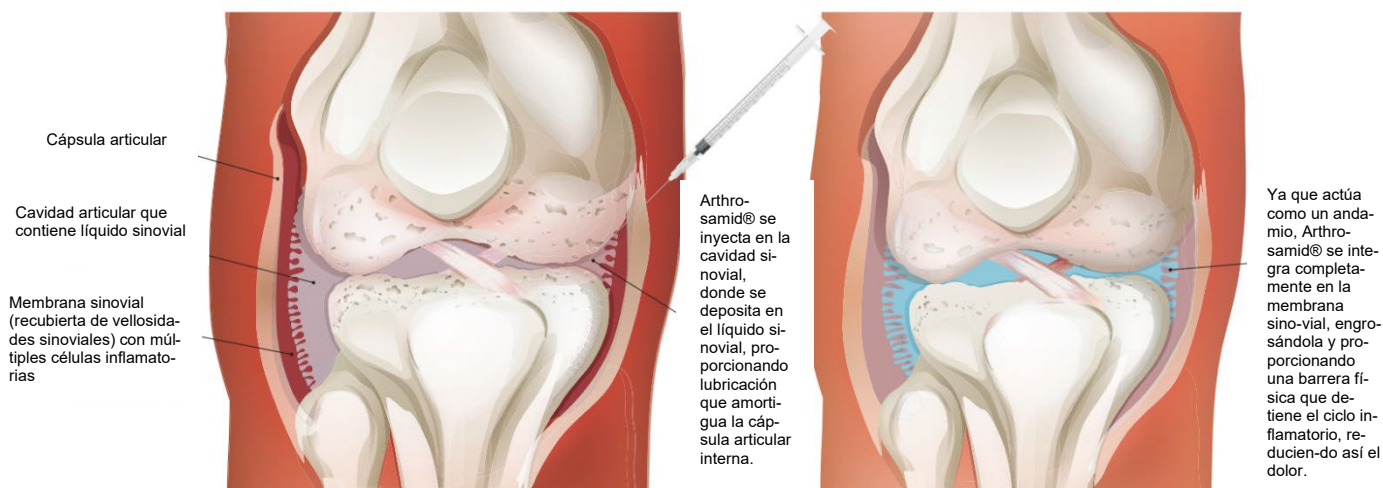
Arthrosamid® es un hidrogel inyectable, no absorbible, no degradable y que no migra, destinado al tratamiento sintomático de pacientes adultos con osteoartritis de rodilla. Se espera que Arthrosamid® proporcione alivio de los síntomas durante 5 años, pero permanecerá en la rodilla durante toda la vida del paciente.

3.2 Información sobre sustancias medicinales, si las hubiera

Arthrosamid® *no* contiene ningún principio activo.

3.3 Descripción de cómo el dispositivo logra el modo de acción previsto.

Arthrosamid® se integra en el tejido sinovial de la cápsula articular interna de la rodilla y engrosa la membrana sinovial. Arthrosamid® proporciona una amortiguación duradera del tejido capsular interno, reduciendo así el dolor, disminuyendo la rigidez articular y mejorando la función de la rodilla afectada por la osteoartritis. Consulte la siguiente imagen.



3.4 Otros dispositivos o productos destinados a utilizarse en combinación con el dispositivo.

Antes de la inyección de Arthrosamid® se administran antibióticos.

La inyección de Arthrosamid® debe realizarse con una aguja estéril y guiada por ecografía.

4. Riesgos y advertencias

Póngase en contacto con su profesional sanitario si cree que está experimentando efectos secundarios relacionados con Arthrosamid® o su uso, o si le preocupan los riesgos. Este documento no pretende sustituir la consulta con su profesional sanitario en caso de necesidad.

Antes del procedimiento, su médico le informará sobre el uso previsto, los resultados esperados, las contraindicaciones, las precauciones, las advertencias y los posibles efectos indeseables.

4.1 Cómo se han controlado o gestionado los riesgos potenciales.

Como ocurre con cualquier procedimiento invasivo en las articulaciones, existe riesgo de infección cuando se inyecta Arthrosamid® y, por lo tanto, deben administrarse antibióticos antes de la inyección.

4.2 Riesgos residuales y efectos indeseables

Durante las primeras semanas o meses tras la inyección, puede producirse dolor leve a moderado y/o hinchazón leve. También puede producirse la formación o inflamación de quistes de Baker (acumulación de líquido en la parte posterior de la rodilla).

En casos excepcionales, pueden producirse infecciones en el lugar de la inyección.

4.3 Advertencias o precauciones

Evite las actividades extenuantes (por ejemplo, tenis, footing o largos paseos) durante las primeras semanas tras la inyección.

Si necesita someterse a una intervención quirúrgica o a un tratamiento dental importante después de su tratamiento con Arthrosamid®, el médico responsable del tratamiento deberá considerar la posibilidad de administrarle antibióticos para reducir el riesgo de infección.

Después del tratamiento, informe a los profesionales sanitarios sobre su implante Arthrosamid® para que puedan realizar evaluaciones médicas precisas en el futuro.

Arthrosamid® debe utilizarse con precaución en pacientes:

- con infecciones agudas o crónicas en otras partes del cuerpo.
- con trastornos autoinmunitarios.
- bajo terapia inmunodepresora.
- con un sistema inmunitario comprometido.
- que sufren diabetes no controlada.
- que se van a someter a una intervención dental importante o a un procedimiento médico invasivo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para:

- pacientes menores de 18 años.
- mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- pacientes con IMC ≥ 35 kg/m².
- dosis únicas superiores a 6 ml.

5. Resumen de la evaluación clínica y el seguimiento clínico posterior a la comercialización

5.1 Antecedentes clínicos del dispositivo

El gel base para la elaboración de Arthrosamid se ha utilizado durante más de 20 años en productos como Bulkamid® Hydrogel (utilizado para tratar la incontinencia urinaria) y Arthramid® Vet (utilizado para la osteoartritis en animales). En total, se han vendido más de un millón de jeringas de gel fabricadas en Contura.

Se han realizado cinco estudios sobre Arthrosamid®. Se han recopilado pruebas adicionales a través de la literatura científica. La evidencia demuestra que cuando se inyecta Arthrosamid® en la rodilla, se integra en la membrana sinovial, una fina barrera que recubre el interior de la articulación (consulte la figura de la página anterior). El tratamiento reduce el dolor y la rigidez y mejora la función física de la rodilla osteoartítica, así como la calidad de vida. Existen pruebas clínicas del efecto del tratamiento hasta 4 años después de la inyección, pero la duración total prevista del efecto es de 5 años. Los estudios demuestran que el tratamiento es seguro.

5.2 Evidencias clínicas para el mercado CE

A continuación se describen los estudios clínicos sobre Arthrosamid®.

Se llevó a cabo un estudio de "prueba de concepto" con 84 participantes para obtener información sobre la eficacia de Arthrosamid® en personas con osteoartritis (OA) de rodilla. En este estudio, se inyectó un volumen de 3 ml de Arthrosamid® en la rodilla. En algunos participantes, la inyección se repitió una vez, tras un mínimo de 2 semanas (72 participantes recibieron una segunda inyección). El estudio reveló que el dolor había mejorado significativamente cuatro meses después de la inyección inicial. Del mismo modo, se mejoró la rigidez y la función física. El efecto pareció persistir hasta la última observación a los 13 meses. El estudio se publicó en 2018 [1].

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio retrospectivo con 91 participantes para obtener información sobre la seguridad de Arthrosamid® en pacientes con OA de rodilla. La evaluación de los datos no reveló ningún efecto adverso grave relacionado con la inyección de Arthrosamid®. No se observaron reacciones alérgicas ni infecciones. La mayoría de los acontecimientos adversos notificados por los participantes pueden describirse como síntomas normales de la OA de rodilla y, por lo tanto, es muy probable que no estuvieran relacionados con Arthrosamid®. Una excepción es la sensación de distensión después del tratamiento que experimentaron 15 participantes. La mayoría (14 participantes, lo que corresponde al 93 %) describen esta sensación como de corta duración (de días a semanas). No se observaron signos de cicatrices tras la inyección de Arthrosamid®. Este estudio se publicó en 2019 [2].

Se realizó otro estudio con tejido extraído de 7 pacientes que habían recibido previamente tratamiento con Arthrosamid® durante una artroplastia total de rodilla. La conclusión general de la investigación fue que se observó que Arthrosamid® se integraba en la membrana sinovial, independientemente del tiempo transcurrido tras la inyección de Arthrosamid® (entre 5 y 33 meses). No se observaron signos de formación de cicatrices.

La eficacia y seguridad de una inyección de 6 ml de Arthrosamid® en pacientes con OA de rodilla se evalúan en un estudio en curso en el que participan 49 personas. Los participantes en este estudio han sido objeto de seguimiento durante 4 años. Se han observado mejoras significativas en el dolor, la rigidez y la función física en todas las evaluaciones, así como una mejora significativa en la calidad de vida. Desde el inicio del tratamiento se han producido un total de 14 acontecimientos adversos relacionados con Arthrosamid® en 12 participantes. De estos, los acontecimientos notificados con mayor frecuencia fueron dolor articular, inflamación articular y acumulación de líquido en la parte posterior de la rodilla. Ninguno de los acontecimientos relacionados con el uso de Arthrosamid® fue grave. Los datos evaluados a los 6 y 12 meses se publicaron en 2021 [4,5], los datos de dos años se publicaron en 2022 [6] y los datos de tres años se publicaron en 2023 [7,8]. Se invita a los

participantes a continuar con visitas de seguimiento anuales hasta 5 años después del tratamiento para evaluar la seguridad y el rendimiento a largo plazo de Arthrosamid®.

Se está llevando a cabo otro estudio, que inicialmente comparó Arthrosamid® con Synvisc-One® durante un año. Synvisc-One® es un inyectable diferente (ácido hialurónico) que se utiliza para la osteoartritis de rodilla. Se seleccionó aleatoriamente a un total de 239 participantes para el estudio. 120 participantes recibieron una inyección (6 ml) de Synvisc-one® y 119 recibieron una inyección (6 ml) de Arthrosamid®. El estudio no encontró diferencias estadísticas en la eficacia entre los dos tratamientos. En el grupo de Arthrosamid®, 35 participantes experimentaron un total de 41 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. En el grupo Synvisc-One®, 9 participantes experimentaron un total de 13 acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento. Ninguno de los acontecimientos adversos relacionados fue grave. Los datos correspondientes a un intervalo de un año de este estudio se publicaron en 2022 y 2023 [9-11]. Tras el primer año, el estudio se amplió para realizar un seguimiento de los participantes del grupo Arthrosamid® durante un máximo de 5 años. Se les ha realizado un seguimiento durante 3 años y se han observado mejoras significativas en el dolor, la rigidez y la función física en todas las evaluaciones, así como una mejora significativa en la calidad de vida.

5.3 Seguridad

En comparación con la artroplastia total de rodilla, que actualmente es el tratamiento de referencia cuando todas las demás opciones han fallado, el tratamiento con Arthrosamid® es un procedimiento ambulatorio mínimamente invasivo. Arthrosamid® no se absorbe ni se degrada en el organismo, y los datos de cuatro estudios demuestran que el tratamiento tiene un efecto significativo y duradero. Las pruebas recopiladas demuestran que la mayoría de los pacientes con OA de rodilla tratados con Arthrosamid® experimentaron mejoras en el dolor, la rigidez y la función física de la rodilla con OA, así como en su calidad de vida. La mayoría de los acontecimientos adversos observados en los estudios fueron de corta duración y leves. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor e hinchazón en las articulaciones.

A 31 de diciembre de 2023, se habían comercializado un total de 5098 envases para pacientes (envases de seis unidades). Los datos sobre seguridad se recopilan continuamente a partir de bases de datos en línea, reclamaciones, literatura científica y otras fuentes. Una revisión de los datos de seguridad desde su lanzamiento hasta el 31 de diciembre de 2023 ha concluido que Arthrosamid® es seguro.

En 2021 se inició un estudio poscomercialización para evaluar la seguridad de Arthrosamid®, que aún está en curso. En este estudio, 203 pacientes adultos de 9 centros europeos fueron tratados con una única inyección de 6 ml de Arthrosamid®. Tras el tratamiento con Arthrosamid®, se realizará un seguimiento de los participantes durante 5 años. Aún no hay resultados disponibles.

6. Posibles alternativas terapéuticas

Al considerar tratamientos alternativos, se recomienda que se ponga en contacto con su profesional sanitario, quien evaluará su situación particular.

Los médicos pueden ofrecer las siguientes alternativas terapéuticas a Arthrosamid®:

- Tratamientos intraarticulares (tratamientos que se inyectan en la rodilla):
 - **Los corticosteroides** pueden ser eficaces para tratar los síntomas de la inflamación, pero su efecto desaparece rápidamente (entre 2 y 6 semanas). Se requieren inyecciones repetidas para un alivio estable del dolor.
 - **El ácido hialurónico** tiene un efecto que dura hasta 6 meses.
- Cirugía: las posibles cirugías incluyen el reemplazo total o parcial de la articulación o la osteotomía de rodilla (un procedimiento quirúrgico en el que se corta y se remodela o se realinea un hueso). La mayoría de los pacientes obtienen buenos resultados clínicos tras la cirugía, pero el riesgo de complicaciones es relativamente alto en comparación con otros tratamientos, y muchos pacientes necesitarán una cirugía de revisión. Sin embargo, la cirugía puede ser una buena opción para pacientes con síntomas graves en los que los tratamientos previos han fracasado y que están experimentando una pérdida significativa en su calidad de vida.

La elección del tratamiento debe basarse en sus síntomas específicos, sus objetivos y expectativas, y los riesgos y beneficios según su situación particular.

7. Perfil y formación recomendados para los usuarios

Arthrosamid® está indicado para ser administrado por médicos cualificados familiarizados con los procedimientos de inyección intraarticular, tales como cirujanos ortopédicos o reumatólogos.

Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (SSCP)

Arthrosamid®

Asiakirjan tunniste		018.SSCP.00023.03	
Version nro	001	Asiakirjan päiväys	4.6.2024

Sisällysluettelo

Lyhenteet.....	5
Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä – Osa I – Ammattikäyttäjät	6
1. Laitteen tunnistetiedot ja yleiset tiedot	6
1.1 Laitteen kaupan nimi.....	6
1.2 Valmistaja	6
1.3 Valmistajan rekisterinumero (SRN).....	6
1.4 Yksilöllinen UDI-DI-tunniste	6
1.5 Lääkinnällisten laitteiden nimikkeistön mukainen kuvaus.....	6
1.6 Laitteen luokka	7
1.7 Vuosi, jolloin laitteelle myönnettiin ensimmäinen CE-sertifiointi	7
1.8 Ilmoitetun laitoksen nimi ja tunnusnumero	7
2. Käyttötarkoitus, käyttöaihe, kohdepotilasryhmä ja vasta-aiheet	7
2.1 Käyttötarkoitus, käyttöaihe ja kohdepotilasryhmä	7
2.2 Vasta-aiheet ja/tai rajoitukset	7
3. Laitteen kuvaus	8
3.1 Laitteen kuvaus	8
3.1.1 Vaikutustapa	8
3.2 Laitteen aikaisemmat sukupolvet	8
3.3 Muut laitteen kanssa käytettäväksi tarkoitetut laitteet tai tuotteet	8
4. Jäännösriskit ja varoitukset	8
4.1 Jäännösriskit ja haittavaikutukset	8
4.2 Varoitukset ja varotoimet.....	9
4.2.1 Varoitukset	9
4.2.2 Varotoimet	9
4.3 Muut tiedot.....	10
5. Tiivistelmä kliinisestä arvioinnista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta	10
5.1 Vastaavuus	10
5.2 Kliiniset tutkimukset ennen CE-merkintää	10
5.2.1 Proof of concept (toimivuuden osoitus) -tutkimukset.....	11
5.2.1.1 Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma	11
5.2.1.2 Tulokset	13

5.2.1.3	Päätelmä	14
5.2.2	Turvallisuuden arviointitutkimus	15
5.2.2.1	Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma	15
5.2.2.2	Tulokset	17
5.2.2.3	Päätelmä	18
5.2.3	Histopatologinen raportti	19
5.2.3.1	Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma	19
5.2.3.2	Tulokset	19
5.2.3.3	Päätelmä	22
5.2.4	Prospektiivinen avoin kliininen tutkimus nivelensisäisestä polyakryyliamidihydrogeelin injektioista tutkittavilla, joilla on polven nivelrikko (IDA) (CIV ID: CIV-19-07-029146)	23
5.2.4.1	Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma	23
5.2.4.2	Tulokset	25
5.2.4.3	Päätelmä	34
5.2.5	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu kliininen monikeskustutkimus nivelensisäisestä polyakryyliamidihydrogeelin injektioista potilaille, joilla on polven nivelrikko (ROSA) (CIV ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma	35
5.2.5.2	Tulokset	38
5.2.5.3	Päätelmä	49
5.3	Muut kliiniset tiedot	50
5.4	Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä	51
5.5	Markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seuranta	52
6.	Mahdolliset vaihtoehtoiset hoidot	52
6.1	Nivelensisäiset hoidot	53
6.1.1	Kortikosteroidit	53
6.1.2	Hyaluronihappo	53
6.1.3	Noltrex	53
6.2	Leikkaus	54
7.	Suositeltu käyttäjäprofiili ja -koulutus	55
8.	Yhdenmukaistetut standardit ja sovelletut yhteiset eritelvät	55
9.	Versiohistoria	58
10.	Kirjallisuusluettelo	59
	Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä – Osa II – Potilaat	65
1.	Laitteen tunnistetiedot ja yleiset tiedot	65
1.1	Laitteen kauppanimi	65

1.2	Valmistaja	65
1.3	Yksilöllinen laitetunniste – laitteen tunniste (UDI-DI)	65
1.4	Vuosi, jolloin laite sai ensimmäisen CE-merkinnän.....	65
2.	Laitteen käyttötarkoitus	66
2.1	Käyttötarkoitus, käyttöaihe ja kohdepotilasryhmä	66
2.2	Vasta-aiheet.....	66
3.	Laitteen kuvaus	66
3.1	Laitteen kuvaus ja potilaan kudoksiin kosketuksissa olevat materiaalit	66
3.2	Mahdollisten lääkeaineiden tiedot	66
3.3	Kuvaus siitä, miten laite saavuttaa suunnitellun toimintatapansa	67
3.4	Muut laitteen kanssa käytettäväksi tarkoitetut laitteet tai tuotteet	67
4.	Riskit ja varoitukset	67
4.1	Miten mahdollisia riskejä hallitaan tai käsitellään.....	67
4.2	Jäännösriskit ja haittavaikutukset	68
4.3	Varoitukset tai varotoimet	68
5.	Tiivistelmä kliinisestä arvioinnista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta	68
5.1	Laitteen kliininen tausta.....	68
5.2	Kliininen tutkimusnäyttö CE-merkintää varten	69
5.3	Turvallisuus	70
6.	Mahdolliset hoitovaihtoehdot.....	70
7.	Suosittelun käyttäjäprofiili ja -koulutus.....	71

Lyhenteet

Lyhenne	Selitys
ADE	Laitteeseen liittyvä haittavaikutus
AE	Haittatapahtuma
BOCF	Lähtötilanteen havainnon toisto
EMDN	Eurooppalainen lääkinällisten laitteiden nimikkeistö
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases -järjestö
HA	Hyaluronihappo
IFU	Käyttöohjeet
ITT	Hoitoaieanalyysi
MDR	Lääkinnällisistä laitteista annettu asetus (EU) 2017/745
OA	Nivelrikko
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International -järjestö
PAAG	Polyakryyliamidihydrogeeli
PGA	Potilaan kokonaisarviointi
PMCF	Markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seuranta
PMS	Markkinoille saattamisen jälkeinen valvonta
QoL	Elämänlaatu
ROM	Liikelaajuus
SAE	Vakava haittatapahtuma
SSCP	Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä
TKA	Polven kokotekonivelleikkaus
UKR	Polven osatekonivelleikkaus
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index -indeksi

Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä – Osa I

– Ammattikäyttäjät

Tämä tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (SSCP) on tarkoitettu julkisesti saatavilla olevaksi, päivitetyksi yhteenvedoksi Arthrosamid[®]-hydrogeelin tärkeimmistä turvallisuuteen ja kliiniseen suorituskyvyyteen liittyvistä näkökohdista.

Tämän SSCP-asiakirjan ei ole tarkoitus korvata käyttöohjetta, joka on pääasiallinen asiakirja, jolla varmistetaan Arthrosamid[®]-hydrogeelin turvallinen käyttö, eikä sen ole tarkoitus antaa diagnostisia tai hoidollisia suosituksia tarkoitetuille käyttäjille tai potilaille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu käyttäjille / terveydenhuollon ammattihenkilöille.

Näiden tietojen jälkeen on potilaille tarkoitettu tiivistelmä (osa II).

1. Laitteen tunnistetiedot ja yleiset tiedot

1.1 Laitteen kauppanimi

Arthrosamid[®], luettelonro 50020 (yksittäispakkaus) ja 50021 (kuuden kappaleen pakkaus).

1.2 Valmistaja

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Tanska

1.3 Valmistajan rekisterinumero (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Yksilöllinen UDI-DI-tunniste

5704101Arthrosamid3K

Yksilöllinen laitetunniste (UDI-DI) on laitemallin pääasiallinen tunniste.

1.5 Lääkinnällisten laitteiden nimikkeistön mukainen kuvaus

Eurooppalaisen lääikinnällisten laitteiden nimikkeistön (EMDN) mukainen koodi Arthrosamid[®]-hydrogeelille on P900403 "Non-resorbable filling and reconstruction devices" (Resorboitumattomat täyte- ja rekonstruktio-laitteet).

1.6 Laitteen luokka

Arthrosamid® on lääkinnällisistä laitteista annetun asetuksen (EU) 2017/745 (MDR) liitteen VIII säännön 8 mukainen luokan II b implantoitava laite.

1.7 Vuosi, jolloin laitteelle myönnettiin ensimmäinen CE-sertifiointi

Arthrosamid®-laitteelle myönnettiin lääkinnällisten laitteiden asetuksen 93/42/ETY mukainen CE-merkintä vuonna 2021.

1.8 Ilmoitetun laitoksen nimi ja tunnusnumero

Arthrosamid®-hydrogeelin vaatimustenmukaisuusarvioinnin suorittava ilmoitettu laitos on TÜV SÜD Product Service GmbH, jonka tunnusnumero on 0123.

2. Käyttötarkoitus, käyttöaihe, kohdepotilasryhmä ja vasta-aiheet

2.1 Käyttötarkoitus, käyttöaihe ja kohdepotilasryhmä

Arthrosamid® on tarkoitettu polven nivelrikkoa sairastavien potilaiden oireenmukaiseen hoitoon.

Arthrosamid® on tarkoitettu yli 18-vuotiaille potilaille, joilla konservatiiviset hoidot ovat epäonnistuneet.

2.2 Vasta-aiheet ja/tai rajoitukset

Arthrosamid®-hydrogeeliä ei saa injisoida seuraavissa tapauksissa:

- jos injeksiokohdassa tai sen lähellä on aktiivinen ihosairaus tai infekti
- jos nivel on infektoitunut tai siinä on vakava tulehdus
- jos samaa polvea on aiemmin hoidettu jollakin muulla imeytymättömällä injektoitavalla aineella tai implantilla
- jos potilas on aiemmin saanut hoitoa imeytyvällä nivelensisäisellä injektoitavalla aineella (kuten hyaluronihapolla), jonka ei kyseisen tuotteen valmistajan antamien tietojen mukaan vielä odoteta olevan imeytynyt
- jos potilaalle on tehty polven tekonivelleikkaus tai polvessa on mitä tahansa vierasta materiaalia
- jos potilaalle on tehty polven tähystystoimenpide viimeisten 6 kuukauden aikana
- jos potilaalla on kontrolloimaton hemofilia tai hän saa kontrolloimatonta antikoagulanttihoitoa.

Älä injisoi samaan polveen myöhemmin toista imeytymätöntä implanttia.

3. Laitteen kuvaus

3.1 Laitteen kuvaus

Arthrosamid® on resorboitumaton, bioyhteensopiva, injektoitava läpinäkyvä hydrogeeli nivelensisäiseen injektioon. Arthrosamid® sisältää 2,5 % silloitettua polyakryyliamidia ja 97,5 % ei-pyrogeenistä vettä. Arthrosamid® toimitetaan valmiiksi täytetyssä steriilissä 1 ml:n ruiskussa, joka on suljettu luer-lock-liittimeen kiinnitetyllä kärkisuojuksella.

Arthrosamid® on steriloitu kuumahöyryllä. Tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Arthrosamid® on pysyvä, biohajoamaton implantti, jonka suorituskyvyn odotettu kesto aika on 5 vuotta.

3.1.1 Vaikutustapa

- Arthrosamid® integroituu nivelpussin sisäosan nivelkalvokudokseen ja vähentää nivelen jäykkyyttä.
- Arthrosamid® muodostaa pehmusteen kaltaisen kalvon, joka koostuu hienojakoiseen kudoverkkomatriksiin yhdistyneestä hydrogeelistä, jota nivelkalvo peittää.
- Arthrosamid® vähentää kipua ja parantaa nivelrikkoisen polven toimintaa.

Arthrosamid®-hydrogeelin ominaisuudet, resorboitumattomuus, biohajoamattomuus ja paikaltaan siirtymättömyys, aikaansaavat pehmusteen nivelpussin sisäosan kudokseen.

3.2 Laitteen aikaisemmat sukupolvet

Laitteella ei ole aikaisempia sukupolvia tai muunnelmia.

3.3 Muut laitteen kanssa käytettäväksi tarkoitetut laitteet tai tuotteet

Arthrosamid® on tarkoitettu nivelensisäiseen injektioon steriilillä koon 21 G x 2 tuumaa (0,8 x 50 mm) neulalla, jossa on luer-lock-liitin.

4. Jäännösriskit ja varoitukset

4.1 Jäännösriskit ja haittavaikutukset

Contura toteuttaa riskienhallintaa toistuvana prosessina koko Arthrosamid®-hydrogeelin markkinoillaoloajan kaikkien laitteeseen liittyen ilmenevien riskien jatkuvaa hallitsemista varten. Arthrosamid®-hydrogeelille on tehty riskianalyysi, jossa on tunnistettu 2 jäännösriskiä (riskien kontrolloinnin jälkeen), jotka ovat johdettavissa yhdestä kohtuullisesti ennakoitavissa olevasta tapahtumien sarjasta tai yhdistelmästä, ja ne on arvioitu hyväksyttäväksi, mutta merkittäviksi. Näihin kahteen riskiin liittyvät haitat ovat ohimeneviä oireita, jotka eivät edellytä ammattimaista lääkinnällistä tai kirurgista toimenpidettä ja joita potilaat voivat kokea muutaman ensimmäisen viikon aikana toimenpiteen jälkeen (toipumisjaksolla).

Jäännösriskeihin liittyvät seuraavat haitat:

- turvotus/ödeema
- nivelkivun paheneminen.

Arthrosamid®-hydrogeelin haittavaikutusten kvantitatiivisia tietoja on saatavilla kahdesta kliinisestä tutkimuksesta, IDA (n = 49) ja ROSA (n = 121), sekä systemaattisesti päivämäärään 31.12.2023 mennessä kerätyistä markkinoille saattamisen jälkeisen valvonnan (PMS) tiedoista. 31.12.2023 mennessä markkinoille on saatettu yhteensä 5 098 potilaspakkausta (kuuden kappaleen pakkaukset).

IDA-tutkimus on kuvattu kohdassa [5.2.4](#) ja ROSA-tutkimus kohdassa [5.2.5](#).

Taulukko 1 Jäännösriskien ja haittavaikutusten esiintymistiheydet kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille saattamisen jälkeen

	IDA (n = 49)	ROSA (n = 121)	Markkinoille saattamisen jälkeiset tiedot (n = 5 098)
Jäännösriskit			
Turvotus/ödeema	8 %	11 %	0,04 %
Nivelkivun paheneminen	12 %	16 %	< 1 / 5 098*
Haittavaikutukset			
Injektioon liittyvä kipu	-	1 %	0,08 %
Bakerin kystan turpoaminen	6 %	-	< 1 / 5 098*
Infektio	-	-	< 1 / 5 098*

*Markkinoille saattamisen jälkeisestä käytöstä ei ole raportoitu tuotteeseen liittyviä komplikaatioita.

4.2 Varoitukset ja varotoimet

4.2.1 Varoitukset

- Arthrosamid®-hydrogeeliä ei saa injisoida suonensisäisesti, nivelenulkoisesti tai nivelpussin kudoksen sisälle.
- Arthrosamid®-hydrogeelin kanssa ei saa injisoida kortikosteroideja.
- Arthrosamid®-hydrogeelin kanssa ei saa injisoida lääkkeitä tai biologisia aineita.

4.2.2 Varotoimet

Noudata invasiivisiin niveltöimenpiteisiin liittyviä tavanomaisia varotoimia.

- Arthrosamid®-hydrogeeliä ei saa käyttää uudelleen. Uudelleenkäyttö lisää kontaminaation ja siten myös infektion riskiä.
- Arthrosamid®-hydrogeeliä ei saa steriloida uudelleen.

- Arthrosamid®-hydrogeeliä ei saa käyttää vanhenemispäivän jälkeen.
- Arthrosamid®-hydrogeeliä ei saa injisoida kehon muihin osiin.
- Potilaiden on ensimmäisinä viikkoina injektion jälkeen vältettävä rasittavaa liikuntaa (esim. tennis, hölkkä tai pitkät kävelymatkat).

Arthrosamid®-hydrogeeliä on käytettävä varoen seuraaville potilaille:

- potilaat, joilla on akuutteja tai kroonisia infektioita kehon muissa osissa
- potilaat, joilla on autoimmuunisairauksia
- potilaat, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa
- immuunipuutteiset potilaat
- potilaat, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes
- potilaat, joille tehdään merkittävä hammashoidon toimenpide tai invasiivinen lääketieteellinen toimenpide.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu seuraavissa tapauksissa:

- alle 18-vuotiaat potilaat
- raskaana olevat tai imettävät naiset
- potilaat, joiden BMI on $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- yli 6 ml:n kerta-annokset.

Kuten kaikkiin invasiivisiin niveltoimenpiteisiin, myös Arthrosamid®-hydrogeelin injisointiin liittyy infektion riski, ja sen vuoksi ennen injektiota on annettava profylaktisia antibiootteja.

4.3 Muut tiedot

Arthrosamid®-hydrogeeliin ei ole kohdistettu mitään käyttöturvallisuutta korjaavaa toimenpidettä.

5. Tiivistelmä kliinisestä arvioinnista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta

5.1 Vastaavuus

Arthrosamid®-hydrogeelin vaatimustenmukaisuuden arviointi ei ole perustunut vastaavuuteen minkään muiden tuotteiden kanssa.

5.2 Kliiniset tutkimukset ennen CE-merkintää

Arthrosamid®-hydrogeelin kliiniset tutkimukset on toteutettu ennen CE-merkintää MDR-lääkintälaiteasetuksen mukaisesti.

Seuraavassa esitetään yhteenveto tutkimuksista.

5.2.1 Proof of concept (toimivuuden osoitus) -tutkimukset

5.2.1.1 Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma

Tutkimus oli tutkijan käynnistämä yhden tutkimuskeskuksen avoin proof of concept -kohorttitutkimus. Se toteutettiin lääketieteellisen tutkimuksen eettisiä periaatteita koskevan Helsingin julistuksen mukaisesti (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) ja julkaistiin vuonna 2018 [1].

Tutkimuslaite

Laite: Tutkimusta varten käytettiin "Hydrogeeli B" -tuotetta Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction on identtinen Arthrosamid®-hydrogeelin kanssa, mutta sillä on toinen käyttöaihe (Aquamid® Reconstruction oli tarkoitettu pehmytkudoksen laajentamiseen rekonstruktioitarkoituksissa, kuten kasvojen lipoatrofian korjauksissa). Seuraavassa laitteeseen viitataan nimellä "Hydrogeeli B".

Antaminen: "Hydrogeeli B" injisoitiin aseptisissa olosuhteissa ja paikallispuudutuksessa (nivelen sisään ja suoraan pistoskohtaan). "Hydrogeeli B:tä" injisoitiin ultraääniohjauksessa nivelrakoon käyttäen koon 21 G x 2" (0,8 x 50 mm) neulaa (injisoitiin 3 x 1 ml samaa neulaa käyttäen). Tutkittavilla, joilla vaikutus oli riittämätön, injektio toistettiin vähintään 2 viikon kuluttua, jolloin injisoitiin yhteensä 6 ml "Hydrogeeli B:tä".

Profylaktiset antibiootit: Yksi annos antibiootteja (atsitromysiini 500 mg + moksifloksasiini 400 mg) annettiin suun kautta 1–6 tuntia ennen injektiota.

Tavoitteet ja päätetapahtumat

Tutkimuksen yleinen tavoite oli saada tietoja "Hydrogeeli B:n" tehokkuudesta tutkittavilla, joilla on polven nivelrikko (OA). Tutkimuksen päätetapahtumat määriteltiin seuraavasti:

Ensisijainen päätetapahtuma: Arvioida lähtötilanteesta tapahtunut muutos WOMAC-kipupisteissä 4 kuukauden kohdalla "Hydrogeeli B:n" polveen injisoinnin jälkeen. WOMAC-kyselylomake kuvataan jäljempänä.

Toissijaiset päätetapahtumat: Arvioida lähtötilanteesta tapahtuneet muutokset WOMAC-pisteiden fyysisen toiminnan ja jäykkyyden ala-asteikoilla sekä WOMAC-kokonaispisteissä 4, 7 ja 13 kuukauden kohdalla.

Tehokkuuden parametrit

WOMAC-pisteet: WOMAC-kyselylomake on potilaiden itsenäisesti täyttämä kyselytutkimus, joka koostuu 24 kohdasta, joista jokainen pisteytetään 0–4 Likertin asteikolla. Kyseiset 24 kohtaa jaetaan kolmeen ala-asteikkoon: kipu (5 kohtaa), jäykkyys (2 kohtaa) ja fyysinen toiminta (17 kohtaa). Lisäksi lasketaan WOMAC-kokonaispisteet kaikkien 24 kohdan summana. WOMAC-pisteet (ala-asteikot ja kokonaispisteet) muunnetaan 0–100-asteikoksi, jolloin suuremmat pisteet tarkoittavat huonompaa tulosta.

Mukaanotto- ja poissulkukriteerit

Määriteltiin seuraavat mukaanotto- ja poissulkukriteerit:

Mukaanottokriteerit:

Aikuiset henkilöt, joilla on kliininen, American College of Rheumatology -järjestön mukainen polven nivelrikkodiagnoosi.

Poissulkukriteerit:

- Aktiivinen ihosairaus tai infektio pistoskohdassa tai sen lähellä.
- Infektoitunut tai vaikeasti tulehtunut nivel.
- Aiempi hoito hajoavalla nivelensisäisellä injisoitavalla aineella, kuten hyaluronihapolla, ellei tällaisen tuotteen hajoaminen ole täydellinen.
- Aiempi hoito toisella resorboitumattomalla injisoitavalla aineella tai implantilla.
- Tutkittavalle on tehty polven tekonivelleikkaus.
- Hemofiliapotilaat.
- Alle 18-vuotiaat potilaat.

Tutkimuksen yleiskatsaus

Tutkimus käsitti seuraavat hoidon ja arvioinnoin aikapisteet:

- Ensimmäinen hoitokäynti (hoitokäynti 1).
- Toinen hoitokäynti noin yksi kuukausi hoitokäynnin 1 jälkeen (hoitokäynti 2).
- Seurantakäynnit neljän kuukauden (seurantakäynti 1), seitsemän kuukauden (seurantakäynti 2) ja kolmentoista kuukauden (seurantakäynti 3) kohdalla. Aikataulutetut käynti-ikkunat olivat +/- 2 viikkoa kaikille seurantakäynneille.

Taulukossa 2 annetaan lyhyt yleiskatsaus tutkimustoimenpiteestä.

Taulukko 2. Proof of concept -tutkimuksen yhteenveto.

	Hoitokäynti 1	Hoitokäynti 2	Seurantakäynti 1	Seurantakäynti 2	Seurantakäynti 3
Aikapiste (kuukautta)	0	1	4	7	13
"Hydrogeeli B" -injektio	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*"Hydrogeeli B" -injektio tehtiin, jos ensimmäisen annoksen vaikutus katsottiin riittämättömäksi.

Tutkimusryhmä

Tutkimusryhmä koostui tutkittavista, joilla hoidettiin polven nivelrikkoa ja joilla oli hoitoa edeltävät, ensisijaisen tehokkuusmittarin kelpaavat kirjaukset (WOMAC-kyselytutkimus). Tutkittavat saivat

ensimmäisen "Hydrogeeli B" -injektion hoitokäynnillä 1, eivätkä he saaneet nivelensisäistä kortikosteroidi-injektiota missään aikapisteessä kuukauden 13 käyntiin mennessä eivätkä "Hydrogeeli B:n" nivelensisäistä injektiota millään seurantakäynneistä (ts. 4. ja 7. kuukauden seurantakäynneillä).

Nivelrikon aste määritettiin Kellgren-Lawrencen (KL) luokituksella, joka on arviointi välillä 0–4, jossa luokka 0 merkitsee nivelrikon puuttumista ja luokka 4 vaikeaa nivelrikkoa [1]. Tutkimuksen tutkittavilla oli seuraavat KL-luokat: KL=1: 4 %, KL=2: 24 %, KL=3: 46 % ja KL=4: 26 %.

5.2.1.2 Tulokset

Potilaiden ominaisuudet

Yhteensä 122 polven nivelrikkopotilasta sai nivelensisäisen hoidon 3 ml:lla "Hydrogeeli B:tä"; näistä 38 tutkittavaa ei täyttänyt lähtötilanteen WOMAC-kyselytutkimusta, jolloin saatiin 84 tutkittavaa, joilla oli hoitoa edeltävät WOMAC-pisteet. Ensimmäistä "Hydrogeeli B" -injektiota annettaessa potilaiden keski-ikä oli 68 vuotta (vaihteluväli 36–91). Potilaista 48 (57 %) oli naisia. Lähtötilanteen WOMAC-pisteet esitetään [Taulukossa 3](#).

Taulukko 3. WOMAC-pisteet lähtötilanteessa.

	Keskiarvo (SD)	Vaihteluväli
WOMAC, kipu	44,3 (17,2)	5,0–75,0
WOMAC, jäykkyys	44,9 (22,0)	0,0–87,5
WOMAC, toiminta	42,2 (20,7)	0,0–88,2
WOMAC, kokonaispisteet	42,8 (18,6)	0,0–84,4

Hoito ja seuranta

Niistä 84 tutkittavasta, joilta oli hoitoa edeltävät WOMAC-pisteet, 75 tutkittavaa kävi toisella hoitokäynnillä. Näistä 72 tutkittavaa sai toisen nivelensisäisen 3 ml:n injektion "Hydrogeeli B:tä" (3 tutkittavaa ei käynyt toisella hoitokäynnillä, mutta jatkoi tutkimukseen osallistumista). Siten "Hydrogeeli B:n" kumulatiivista vaikutusta on tutkittu epäsuoraan.

WOMAC-seurantatiedot olivat käytettävissä 62 tutkittavalta 4 kuukauden kohdalla, 59 tutkittavalta 7 kuukauden kohdalla ja 56 tutkittavalta 13 kuukauden kohdalla.

Tehokkuuden parametrit

WOMAC-pisteet

[Taulukossa 4](#) on yhteenveto WOMAC-ala-asteikoiden pisteistä (kipu, jäykkyys, toiminta) ja WOMAC-kokonaispisteistä. 4 kuukauden seurannan kohdalla kivun ala-asteikon WOMAC-pisteet pienenivät tilastollisesti merkitsevästi 14,6 pisteellä (95 %:n CI –18,9... –10,2) ($p < 0,001$). Kivun alipisteiden paraneminen säilyi ajan kuluessa niin, että keskimääräinen väheneminen oli 7 kuukauden kohdalla 16,0 ja 13 kuukauden kohdalla 15,7. Lisäksi jäykkyyden ala-asteikon WOMAC-pisteet, toiminnan ala-

asteikon WOMAC-pisteet ja WOMAC-kokonaispisteet pienenevät kaikki tilastollisesti merkitsevästi kaikilla aikapisteillä (4, 7 ja 13 kuukautta).

Taulukko 4. Muutokset lähtötilanteesta kivun, jäykkyyden ja toiminnan ala-asteikon WOMAC-pisteissä sekä WOMAC-kokonaispisteissä (n = 84).

	4 kuukautta (n = 62)		7 kuukautta (n = 59)		13 kuukautta (n = 56)	
	Keskiarvo (95 %:n CI)	P-arvo	Keskiarvo (95 %:n CI)	P-arvo	Keskiarvo (95 %:n CI)	P-arvo
WOMAC, kipu	-14,6 (-18,9...-10,2)	< 0,0001	-16,0 (-20,4...-11,6)	< 0,0001	-15,7 (-20,2...-11,2)	< 0,0001
WOMAC, jäykkyys	-12,3 (-17,7...-6,9)	< 0,0001	-13,3 (-18,8...-7,8)	< 0,0001	-12,1 (-17,8...-6,4)	< 0,0001
WOMAC, toiminta	-13,1 (-17,4...-8,7)	< 0,0001	-12,2 (-16,6...-7,8)	< 0,0001	-9,4 (-14,0...-4,9)	< 0,0001
WOMAC, kokonaispisteet	-13,4 (-17,5...-9,2)	< 0,0001	-13,1 (-17,3...-8,8)	< 0,0001	-10,9 (-15,2...-6,6)	< 0,0001

Tutkimuksen päätetapahtumien saavuttaminen

Tutkimuksen päätetapahtumiin liittyvät tutkimustulokset esitetään yhteenvedona [taulukossa 5](#).

Taulukko 5. Tutkimuksen päätetapahtumiin liittyvät tutkimustulokset.

Tutkimuksen päätetapahtumat		Tutkimustulokset
Ensisijainen päätetapahtuma	Arvioida lähtötilanteesta tapahtunutta muutosta kivussa (WOMAC) 4 kuukauden kuluttua siitä, kun "Hydrogeeli B:tä" injisoitiin polviniveleen.	Osoitettiin tilastollisesti merkitsevä kivun paraneminen 4 kuukauden kuluttua "Hydrogeeli B:n" injisoimisesta polviniveleen (p < 0,0001).
Toissijaiset päätetapahtumat	Arvioida lähtötilanteesta tapahtuneita muutoksia fyysisen toiminnan ja jäykkyyden ala-asteikon WOMAC-pisteissä sekä WOMAC-kokonaispisteissä 4, 7 ja 13 kuukauden kohdalla.	Muilla WOMAC-alueilla (jäykkyys, toiminta ja kokonaispisteet) nähtiin paranemista 4 kuukauden kohdalla. Vaikutus näyttäisi oleva pitkäaikainen, koska teho säilyy 13 kuukauden ajan.

5.2.1.3 Pöätelmä

Tämä Arthrosamid®-hydrogeelin klininen tutkimus oli yhden tutkimuskeskuksen avoin proof of concept -kohorttitutkimus, joka käsitti 84 tutkittavaa, joilta oli hoitoa edeltävät WOMAC-pisteet. Ensisijaisen päätetapahtuman arviointi paljasti, että kivun ala-asteikon WOMAC-pisteet paranivat merkitsevästi neljä kuukautta ensimmäisen "Hydrogeeli B" -injektion jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna. Samaten paranivat WOMAC-kokonaispisteet ja jäykkyyden ja fyysisen toiminnan ala-asteikon pisteet (toissijaiset päätetapahtumat). Teho näytti säilyvän ajan myötä aina viimeiseen 13 kuukauden kohdalla olleeseen viimeiseen havaintohetkeen asti.

5.2.2 Turvallisuuden arviointitutkimus

5.2.2.1 Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma

Yleiset tiedot

Tämä oli tutkijan käynnistämä retrospektiivinen kohorttitutkimus, joka toteutettiin Arthrosamid®-hydrogeelin ("Hydrogeeli B:n") turvallisuuden arvioimiseksi potilailla, joilla oli polven nivelrikko. Tutkimus julkaistiin vuonna 2019 [2].

Tutkimuslaite

Laite: Tutkimusta varten käytettiin "Hydrogeeli B" -tuotetta Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction on identtinen Arthrosamid®-hydrogeelin kanssa, mutta sillä on toinen käyttöaihe (Aquamid® Reconstruction oli kehitetty pehmytkudoksen laajentamiseen rekonstruktio tarkoituksissa, kuten kasvojen lipoatrofian korjauksissa). Seuraavassa laitteeseen viitataan nimellä "Hydrogeeli B".

Antaminen: "Hydrogeeli B" injisoitiin aseptisissä olosuhteissa ja paikallispuudutuksessa (nivelen sisään ja suoraan pistoskohtaan). "Hydrogeeli B:tä" injisoitiin ultraääniohjauksessa nivelrakoon käyttäen koon 21 G x 2" (0,8 x 50 mm) neulaa (injisoitiin 3 x 1 ml samaa neulaa käyttäen). Tutkittavilla, joilla vaikutus oli riittämätön, injektio toistettiin vähintään 2 viikon kuluttua, jolloin injisoitiin yhteensä 6 ml "Hydrogeeli B:tä".

Profylaktiset antibiootit: Yksi annos antibiootteja (atsitromysiini 500 mg + moksifloksasiini 400 mg) annettiin suun kautta 1–6 tuntia ennen injektiota.

Tutkimuksen tavoite

Tutkimuksen yleinen tavoite oli saada tietoja "Hydrogeeli B:n" turvallisuudesta tutkittavilla, joilla oli polven nivelrikko (OA).

Turvallisuuden parametrit

Haittatapahtumat: Haittatapahtumaksi määritettiin potilaan mikä tahansa tutkimuslaitteeseen liittyvä tai siihen liittymätön odottamaton lääketieteellinen ilmentymä tai odottamaton kliininen oire (mukaan lukien poikkeava laboratoriolöydös). Haittatapahtumat luokiteltiin lieviksi (väliaikainen ja helposti siedettävä), kohtalaisiksi (epämukavuutta aiheuttava ja normaalit aktiviteetit keskeyttävä) tai vakaviksi (invalidisoiva, hengenvaarallinen tai huomattavaa häiriötä normaaleihin aktiviteetteihin aiheuttava).

Vakavat haittatapahtumat: Vakava haittatapahtuma on haittatapahtuma, joka:

- johti kuolemaan, vammaan tai pysyvään heikkenemiseen kehon rakenteessa tai kehon toiminnassa
- johti vakavaan tutkittavan terveyden heikkenemiseen, josta seurasi joko:
 - hengenvaarallinen sairaus tai vamma tai
 - kehon rakenteen tai kehon toiminnan pysyvä heikkeneminen tai
 - tutkittavan sairaalahoito tai jo tapahtuvan sairaalahoidon pidentyminen tai
 - lääketieteellinen tai kirurginen toimenpide hengenvaarallisen sairauden torjumiseksi

- johti sikiön vaaratilanteeseen, sikiön kuolemaan tai synnytykselliseen poikkeavuuteen tai syntymävikaan.

Tehokkuuden parametri

Hoidon tehon kyselytytkimus: Tutkittavan kokeman hoidon tehon arvioimiseksi tutkittavan oli kuvattava polvensa senhetkisen tilaa verrattuna sen tilaan ennen hoitoa yhdellä seuraavista kolmesta vaihtoehdosta: muuttumaton/huonompi/parempi. Jos vastaus oli ”huonompi”, tutkittavaa pyydettiin antamaan pisteet seitsemän pisteen asteikolla, missä –1 tarkoittaa ”melkein sama, ei juuri huonompi” ja –7 tarkoittaa ”erittäin merkittävästi huonompi”. Jos vastaus oli ”parempi”, tutkittavaa pyydettiin antamaan pisteet seitsemän pisteen asteikolla, missä 1 tarkoittaa ”melkein sama, ei juuri parempi” ja 7 tarkoittaa ”erittäin merkittävästi parempi”.

Tutkittavan kokemaa hoidon tehoa arvioitiin erikseen kivun, fyysisen toiminnan ja yleisesti koetun tehon osalta.

Tutkimuksen yleiskatsaus

Kaikki tutkittavat olivat saaneet ”Hydrogeeli B” -hoitoa polven nivelrikkoon aikavälillä 2010–2017. Sen jälkeen kun tutkittavat olivat antaneet tietoon perustuvan suostumuksen, heille tehtiin lääkärintarkastus ja heiltä kerättiin potilaskertomukset. Tutkittavat, jotka kieltäytyivät kliinisestä tutkimuksesta, haastateltiin puhelimitse, ja näiltä potilailta tallennettiin myös yksityiskohtaiset kuvaukset mahdollisista haittatapahtumista. Siten tutkimus käsitti yhden sairaalakäynnin tai puhelinhaastattelun tutkittavaa kohden.

Tutkittavan haastattelu: Kaikkia tutkittavia pyydettiin kuvaamaan mahdollista kipua ja liikkuvuusrajoituksia, ihon kuntoa ja systeemisiä tapahtumia (muut kuin polveen liittyvät tapahtumat), joita he kokivat ”Hydrogeeli B” -hoitoon liittyen tai sen jälkeen. Jos tutkittava kertoi haittatapahtumasta, häneltä kysyttiin sen kesto ja vaikeusaste.

Potilaskertomusten/leikkausraporttien arviointi: Tutkija arvioi mahdollisen haittatapahtuman yksityiskohtaisesti, mukaan lukien sen arvioidun alkupäivän, kuvauksen, vaikeusasteen, keston ja tuloksen, haittatapahtuman suhteen tutkimuslaitteeseen ja haittatapahtuman vuoksi toteutetun toimen (tai toimet).

Niiden tutkittavien alajoukon osalta, joille oli tehty polven tekonivelleikkaus ”Hydrogeeli B” -hoidon saamisen jälkeen, arvioitiin leikkausraportit poikkeavien makroskooppisten löydösten kuvausten osalta. Erityisesti tutkittiin, oliko löydöksissä havaittu ”Hydrogeeli B:tä”, fibroosin merkkejä tai tunnistamattomia vierasesineitä.

Kliininen tutkimus: Tutkittavien polville tehtiin kliininen tutkimus sen arvioimiseksi, esiintyykö niissä sellaisia poikkeamia, joita ei muutoin havaita polven nivelrikkoon liittyen.

Kyseinen kliininen tutkimus keskittyi erityisesti nivelensisäisen fibroosin mahdolliseen kehittymiseen. Tätä varten tutkittaville tehtiin polvinivelen liikelaajuuden arviointi. Jos arvioinnissa havaittiin koukistuksen liikelaajuuden kliinisesti merkittävää pienenemistä, määritettiin ja kirjattiin, oliko se sairauden (polven nivelrikon) luontaisen kulun perusteella odotettua ja oliko sen syynä luun vai pehmyskudoksen muutokset (fibroosi).

5.2.2.2 Tulokset

Yhteensä 128 tutkittavaa pyydettiin nivelrikkopoliklinikalle mahdollista tutkimukseen mukaanottoa varten. Näistä 91 vastasi kutsuun, ja he edustavat turvallisuuden retrospektiivistä väestöä. Suurin osa tutkittavista kävi klinikalla (n = 74), kun taas 17 tutkittavaa osallistui puhelinhaastattelun kautta.

Keskimääräinen aika ensimmäisestä "Hydrogeeli B" -injektiosta oli 24 kuukautta (vaihteluväli: 4–87). [Taulukossa 6](#) esitetään potilaiden ominaisuudet tutkimushetkellä.

Taulukko 6. Potilaiden ominaisuudet.

Tutkittavien lukumäärä (n)	91
Ikä (vuotta)	Keskiarvo: 70 Vaihteluväli: 38–94
Sukupuoli (n)	Nainen: 46 (51 %) Mies: 45 (49 %)
Ensimmäisestä "Hydrogeeli B" -injektiosta kulunut aika (kuukautta)	Keskiarvo: 24 Vaihteluväli: 4–87

Haittatapahtumat

Tässä retrospektiivisessä arvioinnissa 25 tutkittavaa (27 %) ilmoitti, että he olivat kokeneet yhden tai useamman haittatapahtuman tai epämukavuuden "Hydrogeeli B" -hoitoonsa liittyen tai sen jälkeen. Näiden 25 tutkittavan ilmoittamien haittatapahtumien kokonaismäärä oli 41. [Taulukossa 7](#) esitetään näiden haittatapahtumien yleiskatsaus esiintymistiheyden, vaikeusasteen ja keston osalta. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat turpoamisen (15 tutkittavaa) tai kivun tunne (7 tutkittavaa) kohdepolvessa.

Useimmat turpoamisen tunnetta kokeneet tutkittavat kuvailivat sitä lieväksi tai kohtalaiseksi. Kolme tutkittavaa luokitteli turpoamisen tunteen vakavaksi. Kaikki paitsi yksi tutkittava kuvasivat tunteen lyhytaikaiseksi (päiviä tai viikkoja). 4 tutkittavaa kuvasi polven kipua vakavaksi. Kenelläkään tutkittavalla kipu ei ollut pitkäkestoista.

Tutkija arvioi suurimman osan potilaiden raportoimista haittatapahtumista olevan polven nivelrikon tavallisia oireita.

Kaksi tutkittavaa ilmoitti hakeneensa lääkinnällistä apua hoitavalta klinikalta polvikivun vuoksi ensimmäisen hoidon jälkeen. Yhtä tutkittavaa hoidettiin kipulääkityksellä, ja hän oli remissiovaiheessa viikon jälkeen. Toisella oli nivelensisäinen effuusio, ja häntä hoidettiin toistuvalla nivelpunktiolla yksi ja kolme viikkoa ensimmäisen hoidon jälkeen. Pitkäkestoisia reaktioita, allergisia reaktioita tai nivelensisäisiä infektioita ei raportoitu.

Taulukko 7. Potilaiden ilmoittamat häiritsevät tapahtumat.

Häiritsevät tapahtumat	n (%)	Vaikeusaste (n)			Kesto (n)		
		Lievä	Kohtalainen	Vakava	Päivää	Viikkoa	Kuukautta
Kohdepolven kipu	7 (17,1 %)	2	1	4	3	4	0
Muu raajan kipu	1 (2,4 %)	0	0	1	1	0	0
Lihaksen epämiellyttävä tunne tai kipu	2 (4,9 %)	2	0	0	2	0	0
Arkuus	3 (7,3 %)	3	0	0	2	1	0
Polttava tunne	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Turvotuksen tunne	15 (36,6 %)	10	2	3	6	8	1
Ihon tai nivelen pistelyttävä tunne	3 (7,3 %)	1	1	1	1	1	1
Tunnettomuus	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Kylmän tunne	1 (2,4 %)	1	0	0	0	0	1
Kuumien tunne	1 (2,4 %)	1	0	0	0	1	0
Pienentynyt liikkelaajuus	4 (9,8 %)	1	2	1	1	2	1
Jäykkyys	2 (4,9 %)	2	0	0	0	1	1

Vakavat häiritsevät tapahtumat

Vakavia häiritsevät tapahtumia ei raportoitu.

Kliininen tutkimus

Tutkija ei havainnut 74:n nivelrikkoklinikalla käyneen potilaan kliinisistä tutkimuksista muita merkkejä polven pienentyneestä liikkelaajuudesta (ROM) kuin mitä ennakoita polven nivelrikkopotilaiden väestössä.

Tutkija ei havainnut kenelläkään arvioituista tutkittavista kliinisen ROM-tutkimuksen kautta havaitsemiseen riittäviä merkkejä fibroosin muodostumisesta.

Leikkausraportit

Tutkittavista viidelletoista oli tehty hoidettuun polveen polven nivelrikkoon tarkoitettu tekonivelleikkaus ”Hydrogeeli B” -injektoiden jälkeen. Keskimääräinen aika ”Hydrogeeli B” -hoidosta leikkaukseen oli 19 kuukautta (vaihteluväli: 5–58 kuukautta). Leikkauksesta edeltävissä tutkimuksissa kenelläkään tutkittavista ei havaittu merkkejä polven fibroosista. Leikkausraporteissa ei ollut mitään kuvauksia sellaisista poikkeavuuksista, jotka olisivat voineet liittyä aikaisempaan ”Hydrogeeli B” -hoitoon. Missään raportissa ei mainittu ”Hydrogeeli B:tä”, tunnistamattomia vierasesineitä tai fibroosin makroskooppisia merkkejä koskevia havaintoja.

5.2.2.3 Pöytäselämä

Tämä Arthrosamid®-hydrogeelin (”Hydrogeeli B”) kliininen tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus, joka käsitti 91 tutkittavaa. Turvallisuustietojen arviointi ei osoittanut yhtään

"Hydrogeeli B" -injektioon liittyvää vakavaa haattatapahtumaa. Allergisia reaktioita tai nivelensisäisiä infektioita ei havaittu.

Useimpia tutkittavien ilmoittamia haattatapahtumia voidaan pitää polven nivelrikon tavanomaisina oireina, ja siten ne eivät hyvin todennäköisesti liittyneet "Hydrogeeli B:hen". Poikkeuksena on hoidon jälkeinen turvotuksen tunne, jota esiintyi 15 tutkittavalla. Useimmat (14 tutkittavaa, eli 93 %) kuvaavat tätä tunnetta lyhytaikaiseksi (kesto päiviä tai viikkoja). Tämän haattatapahtuman syy ei ole selvillä.

"Hydrogeeli B" -injektion jälkeen ei havaittu merkkejä fibroosista.

5.2.3 Histopatologinen raportti

Tätä tutkimusta kuvataan yksityiskohtaisesti raportissa "Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)" [3].

5.2.3.1 Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma

Tutkittavilta polven kokotekonivelleikkauksen (TKA) aikana poistetulle kudokselle tehtiin tutkijan käynnistämä prospektiivinen histopatologinen tutkimus. Tutkittavat olivat aikaisemmin saaneet "Hydrogeeli B" -hoitoa. TKA-leikkaustoimenpiteeseen kuuluu sairaan tai vaurioituneen luun ja ruston osittainen poistaminen polvesta, minkä jälkeen polveen kiinnitetään metallista ja polyeteenistä valmistettu proteesi.

Poiston jälkeen pehmytkudos, rusto ja dekalsifioitu luu leikattiin pienemmiksi leikkeiksi ja käsiteltiin histologista tutkimusta varten. Leikkeet värjättiin hematoksyliinillä ja eosiinillä, minkä jälkeen ne tutkittiin.

"Hydrogeeli B:n" laajentavaa vaikutusta arvioitiin nivelkalvon keskimääräisen lisääntyneen paksuuden ja "Hydrogeeli B:n" integroituneiden pesäkkeiden laajuuden yhdistelmästä, joka pisteytettiin asteikolla 1–3.

Integraation astetta arvioitiin verkoston peiton koon ja tämän verkoston sisältämien solujen lukumäärän yhdistelmästä, joka pisteytettiin asteikolla 1–3.

5.2.3.2 Tulokset

Tutkimukseen otettiin yhteensä seitsemän tutkittavaa (Taulukko 8). Tutkittavien ikä oli 35–84 vuotta, ja kaikki paitsi yksi tutkittava olivat naisia. Tässä tutkimuksessa nivelrikon aste esitetään OA-luokkana¹ (kirurgin määrittelemä) ja/tai KL-pisteinä. Molemmat luokitellaan välillä 0–4, missä 0 tarkoittaa nivelrikon puuttumista ja 4 vaikeaa nivelrikkoa. Tutkittavista kuudella "Hydrogeeli B" -injektion ja sitä seuraavan polven kokotekonivelleikkauksen käyttöaihe oli nivelrikko. Seitsemännellä tutkittavalla oli ollut polvivamma 13-vuotiaasta lähtien. Ennen tekonivelleikkausta "Hydrogeeli B:tä" oli

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

injisoitu useimmille tutkittaville kaksi kertaa keskimäärin 16 kuukauden jakson aikana (vaihteluväli 5–33 kuukautta). Useimmissa tapauksissa tekonivelleikkauksen syy oli oireiden uusiutuminen.

Histologiset löydökset esitetään yhteenvetona [taulukossa 9](#). ”Hydrogeeli B:n” laajentavaa vaikutusta arvioitiin nivelkalvon keskimääräisen lisääntyneen paksuuden ja ”Hydrogeeli B:n” integroituneiden pesäkkeiden laajuuden yhdistelmästä, joka pisteytettiin asteikolla 1–3, jossa 3 tarkoitti suurinta laajentavaa vaikutusta. Integraation astetta arvioitiin verkoston peiton koon ja tämän verkoston sisältämien solujen lukumäärän yhdistelmästä, joka pisteytettiin asteikolla 1–3, jossa 3 tarkoitti suurinta laajentavaa vaikutusta.

Taulukko 8. Potilaiden ominaisuudet.

Potilas	Ikä/sukupuoli	Sairaus	OA-luokka	KL-pisteet*	Aikaisempi hoito	”Hydrogeeli B:n” määrä	”Hydrogeeli B” -injektiosta kulunut aika (kuukautta)
Tapaus 1	35 vuotta, nainen	Vamma	1	-	Leikkaus	5 + 3 ml	18
Tapaus 2	84 vuotta, nainen	OA	2	3	Steroidi	3 + 3 ml	5
Tapaus 3	77 vuotta, nainen	OA	2	-	Ei mitään	5 + 5 ml	29
Tapaus 4	69 vuotta, nainen	OA	2	2	Ei mitään	3 ml	33
Tapaus 5	67 vuotta, nainen	OA	3	3	Ei mitään	3 + 3 ml	7
Tapaus 6	74 vuotta, nainen	OA	3	2	Ei mitään	3 + 3 ml	5
Tapaus 7	82 vuotta, mies	OA	2	3	Steroidi	3 + 3 ml	16

*KL-pisteitä ei ollut saatavilla tapauksessa 1 ja tapauksessa 3.

Taulukko 9. Histologisten löydösten yhteenveto.

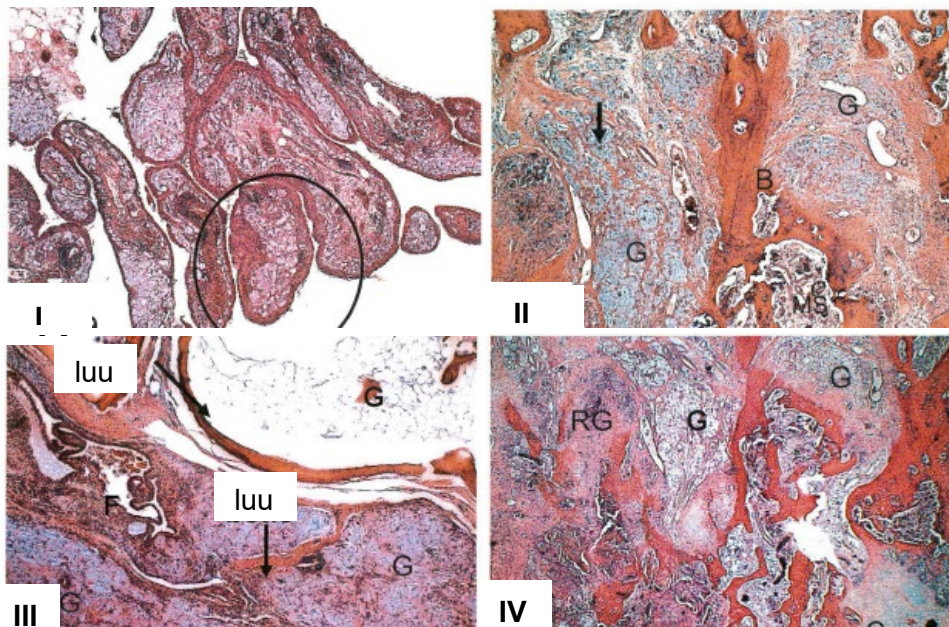
Tutkittava	Geeliä sisältävät biopsiat	Geelin laajentava vaikutus (1–3)	Integraation aste (1–3)	Histologisten löydösten yhteenveto
Tapaus 1	3/16	1	2	Hajanaisia pieniä geelikertymiä heti nivelkalvokerroksen alapuolella. Merkkejä OA:sta ja rustofragmentteja, nivelkalvon hyperplasia, nivelkalvon tulehdussolujen diffuusi lisääntyminen.
Tapaus 2	6/25	1–2	1	Muutama pieniä geelikertymiä heti nivelkalvokerroksen alapuolella. Muutama hyalinisoituneen sidekudoksen kohta, muutamia tulehdussolujen kohtia nivelkalvossa. Ei sklerosoivan / arpea muodostavan fibroosin tai nekroosin alueita.
Tapaus 3	38/48	3	3	Runsaasti täysin integroitunutta geeliä nivelkalvossa, sidekudoksen sisällä ja nivelkalvon alla. Tulehdussolujen pesäkkeitä ja sidekudossäikeiden juonteita.
Tapaus 4	12/26	3	3	Täysin integroitunutta geeliä ja hajanaisia tulehdussoluja ja fibroblasteja.
Tapaus 5	3/15	1–2	3	Epäsäännöllisesti poimuttunutta nivelpussikudosta suurten papillaaripoimujen alueilla. Integroitunutta geeliä havaittiin nivelkalvon alla.
Tapaus 6	10/11	1	2	Hyvin integroitunutta geeliä nivelkalvossa ja nivelkalvokerroksen alla. Hajanaisia tulehdussolujen infiltraatteja sidekudoksessa.

Tutkittava	Geeliä sisältävät biopsiat	Geelin laajentava vaikutus (1–3)	Integraation aste (1–3)	Histologisten löydösten yhteenveto
Tapaus 7	11/18	2	2	Tulehdussolujen suuria keskittyviä geelikertymien ympärillä. Pieniä pesäkkeitä, joissa verenvuotoa ja nekroosia.

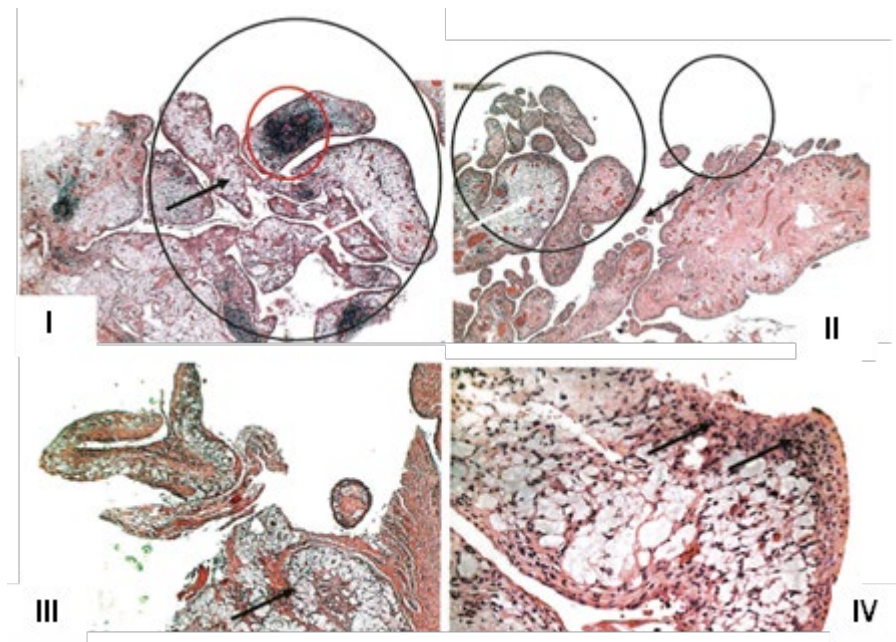
Kaikissa seitsemässä tapauksessa havaittiin olennaisesti samankaltainen histologinen kuvio. ”Hydrogeeli B:n” havaittiin integroituneen nivelkalvoon, ja ulomman nivelkalvon soluja oli edennyt geeliin ja aikaansaanut de novo -sisäkalvokerroksen. Integroitunut geeli näyttää myötävaikuttavan merkittävään laajentumisvaikutukseen nivelpussin sisäpuolella ontelon suuntaisesti. Tätä tukevana havaintona kaikissa paitsi yhdessä tapauksessa (tapaus 1) havaittiin nivelkalvon voimakasta papillaarista poimuttumista. Yhdessä polvessa (tapaus 1) geeliä havaittiin aivan sekä vitaalien että nekroottisten luupalkkien vieressä, missä se voi toimia lisäpehmusteena.

Missään seitsemästä tapauksesta ei löytynyt näyttöä fibroosista tai arpikudoksen muodostumisesta. Geelin integroituminen johti hyvin hienojakoisista kudoksista koostuvan kudoksen muodostumiseen, mutta yksikään useista biopsioista ei osoittanut merkkejä kutistumisesta tai supistumisesta geelikertymien sisällä tai niiden ympärillä, mikä voisi indikoida fibroosia tai arpeutumista, jotka ovat nivelrikon hyvin tunnettuja parametreja.

Esimerkkejä histologisista löydöksistä on kuvassa 1 ja [kuvassa 2](#).



Kuva 1. Tapaus 3. Nivelkalvon osan yleisnäkymä näyttää papillaarisia proliferaatioita, joiden osuutta "Hydrogeeli B" on lisännyt (I). Huomaa hyperplastinen nivelkalvokerros (ympyröity). Ohuita luupalkkeja (B/luu) ja välissä olevia luuydinvälejä, joiden osuutta integroitunut geeli on lisännyt (G) (II ja III). Nekroottista ja regeneroituvaa rustoa (RG) tai rustoa/luuta (C), jonka viereisissä luuydinväleissä on integroitunutta geeliä (G) (IV).



Kuva 2. Tapaus 7. Nivelkalvon papillaarisia projektioita, joissa on eri määriä integroitunutta geeliä eri tiheyksillä nivelkalvon sisällä (nuolet) (I ja II). Kolme mustaa ympyrää havainnollistavat eri geelisisältöjä nivelkalvon eri projektioissa. Pienimmässä ympyrässä ei näy lainkaan geeliä, keskikokoisessa on jonkin verran geeliä ja suuressa ympyrässä on geeliä kaikissa kudospoimutuksissa (I ja II). Punaisen ympyrän sisällä on kroonisten tulehdussolujen kertymiä. (I). Integroituneen geelin poimuttunut reuna näytetään kuvassa (III) ja suurennuskuva alueelta, joka sisältää integroitunutta geeliä ja tulehdussoluja ympäröivässä sidekudoksessa, esitetään kuvassa (IV).

5.2.3.3 Pöätelmä

Tämä histopatologinen tutkimus sisälsi polven biopsioita seitsemältä tutkittavalta, joita oli aikaisemmin hoidettu "Hydrogeeli B:llä". Biopsiat saatiin polven kokotekonivelleikkauksen yhteydessä. Tutkimuksen yleinen löydös on, että "Hydrogeeli B:n" havaittiin olevan integroitunut nivelkalvoon ja nivelkalvon pintasolujen peittämää riippumatta ajankohdasta "Hydrogeeli B" -injektion jälkeen (5–33 kuukautta, keskiarvo: 16 kuukautta). Lisäksi havaittiin nivelkalvon voimakasta papillaarista poimuttumista. Mitään merkkejä tiivistä fibroottisesta kudoksesta tai arpikudoksen muodostumisesta ei havaittu.

5.2.4 Prospektiivinen avoin kliininen tutkimus nivelensisäisestä polyakryyliamidihydrogeelin injektioista tutkittavilla, joilla on polven nivelrikko (IDA) (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura on toimeksiantanut prospektiivisen, avoimen kliinisen monikeskustutkimuksen, jossa arvioidaan Arthrosamid®-hydrogeelin tehokkuutta ja turvallisuutta tutkittavilla, joilla on polven nivelrikko. Tutkimus koostuu päätutkimuksesta, jota seuraa jatkotutkimus. 49 tutkittavaa otettiin mukaan tutkimukseen yhden kuukauden aikana (elo-syyskuu 2019). Tutkimus toteutettiin ISO 14155 -standardin ja kaikkien sovellettavien viranomaisvaatimusten mukaisesti kolmessa kliinisessä tutkimuskeskuksessa Tanskassa. Ennen tutkimuksen aloittamista sille hankittiin Tanskan lääkelaituksen ja riippumattoman eettisen toimikunnan hyväksynät.

Tutkittavia on seurattu 4 vuoden ajan. 6 ja 12 kuukauden aikapisteen arviointitiedot julkaistiin vuonna 2021 [4,5], 2 vuoden tiedot julkaistiin vuonna 2022 [6] ja 3 vuoden tiedot julkaistiin vuonna 2023 [7,8].

5.2.4.1 Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma

Kliinisen tutkimuksen tavoitteet ja päätetapahtumat

Päätutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida yhden 6 ml:n (6 x 1 ml) Arthrosamid®-injektion tehoa kipuun 3 kuukauden (13 viikon) aikana tutkittavilla, joilla oli polven nivelrikko, jonka vaikeusaste oli lievästä vakavaan (KL-luokka 2–4).

Päätutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli seuraava:

- muutos normalisoiduissa kivun ala-asteikon WOMAC-pisteissä 0–100 lähtötilanteesta viikkoon 13 mennessä.

Toissijaiset tavoitteet olivat arvioida 6 ml:n Arthrosamid®-injektion tehokkuutta polven nivelrikkoon liittyviin, tutkittavan ilmoittamiin oireisiin, arkielämän aktiviteetteihin liittyvien toimintojen aikana sekä potilaan nivelrikon vaikutuksia koskevan kokonaisarvion (PGA) perusteella 1 kuukauden (4 viikon) ja 3 kuukauden (13 viikon) aikana.

Päätutkimuksen toissijaiset päätetapahtumat olivat seuraavat:

lähtötilanteesta tapahtuneet muutokset 1 kuukauden (4 viikon) ja 3 kuukauden (13 viikon) aikana seuraavissa:

- jäykkyyteen ja fyysiseen toimintaan liittyvien ala-asteikkojen WOMAC-pisteet
- nivelrikon vaikutusten PGA-arvio
- Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) -vaste
- kipuun liittyvän ala-asteikon WOMAC-pisteet (1 kuukausi).

Jatkotutkimus sisältää vain toissijaisia päätetapahtumia. Näitä ovat muutokset lähtötilanteesta viikkoihin 26 ja 52 ja vuosiin 2, 3, 4 ja 5 mennessä seuraavissa:

- kipuun, jäykkyyteen ja fyysiseen toimintaan liittyvien ala-asteikkojen WOMAC-pisteet
- nivelrikon vaikutusten PGA-arvio
- OMERACT-OARSI-vaste (vain viikot 26 ja 52).

Sekä pää- että jatkotutkimuksen turvallisuutta koskevana tavoitteena on arvioida Arthrosamid®-hydrogeelin turvallisuutta tutkittavilla, joilla on polven nivelrikko.

Sekä pää- että jatkotutkimuksen turvallisuuden päätetapahtumat olivat seuraavat:

- haittatapahtumien (AE) ilmaantuvuus
- laitteeseen liittyvien haittavaikutusten (ADE) ilmaantuvuus.

Tutkimushoito

48/49 tutkittavaa sai suunnitellun 6 ml:n injektion laitetta. Laitteen viasta johtuen yksi tutkittava sai vain noin 5 ml laitetta. Tämä tutkittava oli mukana 4 vuoden jatkotutkimuksessa sen loppuun asti.

Kaikille tutkittaville annettiin paikallispuudutetta ennen injektiota ja kaikki saivat profylaktisen hoidon atsitromysiinillä ja moksifloksasiinilla.

Potilasväestö

Tärkeimmät mukaanottokriteerit:

- allekirjoitettu tietoon perustuvan suostumuksen lomake
- > 18 vuoden ikä
- American College of Rheumatology -järjestön kriteerien mukainen polven nivelrikon kliininen diagnoosi ja KL-pisteet 2, 3 tai 4.

Tärkeimmät poissulkukriteerit olivat Arthrosamid®-hydrogeelin vasta-aiheiden mukaiset:

- injektiokohdassa tai sen lähellä oleva aktiivinen ihosairaus tai infektio
- nivelen infektio tai vakava tulehdus
- hajoavan nivelensisäisen injektoitavan aineen, kuten hyaluronihapon, käyttö viimeisten 6 kuukauden aikana
- saman polven aiempi hoito muulla injektoitavalla aineella tai implantilla
- tutkittavalle tehty polven tekonivelleikkaus
- hemofiliapotilaat.

Arthrosamid®-hydrogeelin vasteen erottamiseksi kaikesta "taustakohinasta" ja mahdollisten sekoittavien tekijöiden erottamiseksi (varoituksien ja varotoimien avulla tehtyjen rajausten lisäksi) sovellettiin seuraavia poissulkukriteereitä:

- aikaisempi polyakryyliamidigeelin nivelensisäinen injektio kohdepolveen
- polven merkittävä valgus-/varusvirheasento, nivelsiteiden löysyys tai nivelkierukan epävakaus
- kohdepolven muut sairaudet kuin nivelrikko

- minkä tahansa muun aineen kuin hyaluronihapon (esim. kortikosteroidien) nivelensisäinen injektio kohdepolven viimeisten 3 kuukauden aikana
- aiempi kohdepolven leikkaus viimeisten 6 kuukauden aikana
- lonkkien, selkärangan tai nilkan oireinen, kohdepolven arviointia häiritsevä nivelrikko
- kumman tahansa alaraajan suunniteltu leikkaus
- kliinisesti merkittävä säärissä esiintyvä laskimo- tai imusuonistaasi
- mikä tahansa epävakaa tai vakava sydän- ja verisuonitauti
- mikä tahansa muu nivelensisäisen injektion vasta-aihe
- mikä tahansa lääketieteellinen tila (esim. merkittävät psykiatriset tai neurologiset sairaudet tai aktiivinen alkoholin/päihteiden käyttö), joka on epävakaa tai huonosti hallinnassa, tai muut tekijät, jotka voivat häiritä tutkimukseen osallistumista
- systeemisillä steroideilla annettava hoito, jossa annos vastaa > 7,5 mg:aa prednisolonia
- alaraajojen fysioterapian merkittävä, nivelrikkoon liittyvä muutos edeltävän kuukauden aikana
- fibromyalgia
- tulehduksellinen tai muu sairaus/tila, joka voi vaikuttaa polviniveleen (esim. nivelreuma, psoriaasiin liittyvä niveltulehdus tai selkärankareuma)
- mikä tahansa muu tila, joka tutkijan mielestä saattaa mahdollisen osallistujan alttiiksi riskille tai muutoin estää tutkimukseen osallistumisen
- osallistuminen minkä tahansa tutkimuslaitteen tutkimukseen 6 kuukauden aikana ennen tähän tutkimukseen osallistumista tai osallistuminen tutkimuslääkkeen tutkimukseen tähän tutkimukseen osallistumista edeltävän 1 kuukauden aikana.

5.2.4.2 Tulokset

Tutkittavien dispositio

50 tutkittavaa seulottiin, ja 49 tutkittavaa otettiin mukaan tutkimukseen (hoitoaieanalyysin [ITT] joukko). Kaikki tutkittavat olivat mukana päätutkimuksessa sen loppuun asti ja jatkoivat 1 vuoden jatkotutkimukseen. 46 tutkittavaa oli mukana 1 vuoden jatkovaiheessa sen loppuun asti.

Yhteensä 35 tutkittavaa jatkoi jatkotutkimukseen osallistumista vuoden 2 alkuun, ja näistä 32 tutkittavaa jatkoi osallistumista vuoden 2 loppuun. Yksi tutkittava peruutti suostumuksen (tutkittavan vetäytyminen) vuoden 2 aikana, ja 2 tutkittavan osallistuminen keskeytettiin syystä, joka raportoitiin "muuna syynä". Kolmesta jatkotutkimukseen osallistumisen vuotena 2 keskeyttäneestä kahdelle tehtiin polven tekonivelleikkaus samana päivänä, jona he keskeyttivät tutkimukseen osallistumisen. Kolmannen tutkittavan vetäytymisen syystä ei ole saatavilla lisätietoja.

Yhteensä 29 tutkittavaa jatkoi jatkotutkimukseen osallistumista vuoden 3 loppuun asti (tutkimuskäyntiin 8 asti). Yksi tutkittava peruutti suostumuksen (tutkittavan vetäytyminen) vuoden 3 aikana, ja 2 tutkittavan osallistuminen keskeytettiin tekonivelleikkauksen vuoksi.

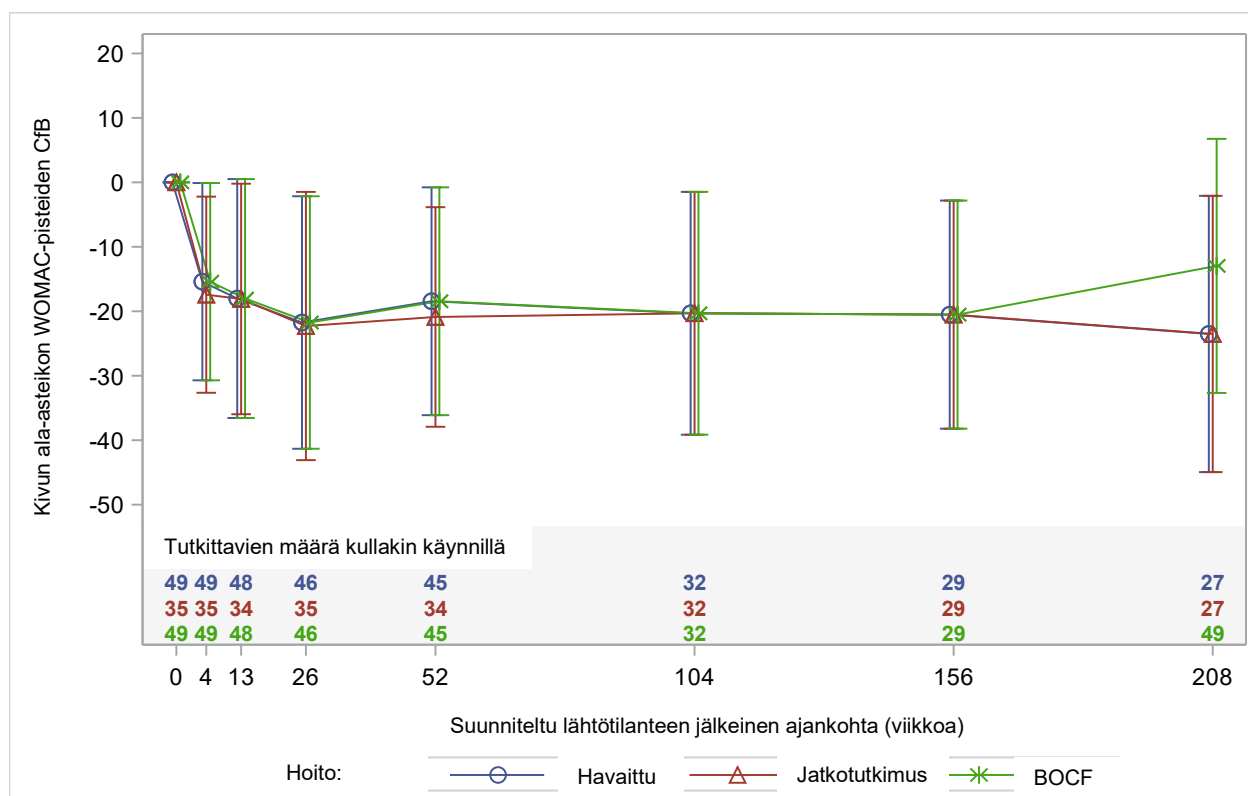
Yhteensä 27 tutkittavaa jatkoi jatkotutkimukseen osallistumista vuoden 4 loppuun asti (tutkimuskäyntiin 9 asti). Kaksi tutkittavaa peruutti suostumuksen (tutkittavan vetäytyminen) vuoden 4 aikana.

Tehokkuuden päätetapahtumat

Kivun ala-asteikon WOMAC-pisteet

Taulukossa 10 esitetään yhteenveto ITT-analyysin mukaisen joukon kivun ala-asteikon muunnelluista WOMAC-pisteistä lähtötilanteesta sekä viikon 13, viikon 26, viikon 52, vuoden 2, vuoden 3 ja vuoden 4 kohdalla sekä kunkin aikapisteen muutos lähtötilanteesta. **Kuvassa 3** esitetään ITT-analyysin mukaisen joukon sekä jatkotutkimuksen vuoden 2 alajoukon muutokset lähtötilanteesta graafisesti (sekä havaitut muutokset että "lähtötilanteen havainnon toisto" (BOCF) -lähestymistapaa käyttäen, jossa vuoden 2 kohdalla puuttuvat arvot korvataan osallistujan lähtötilanteen arvoilla).

Kivun ala-asteikon muunneltujen WOMAC-pisteiden (0–100) lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen analyysi osoitti merkitsevän 22 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä koko ITT-analyysin mukaiselle joukolle sekä 21,8 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alajoukolle, mikä osoittaa kivun vähenemistä hoidetussa polvessa. Myös konservatiivisin BOCF-lähestymistapa osoitti merkitsevän 13,0 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä.



Kuva 3. Lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen (CfB) keskiarvon kuvaaja kivun ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100). Virhepalkit edustavat keskihajontaa.

Taulukko 10. Yhteenveto kivun ala-asteikon muunnelluista WOMAC-pisteistä (0–100)

	Todelliset arvot	Muutos lähtötilanteesta
ITT-analyysin sarja (N, %)	49 (100,0)	
Lähtötilanne		
N	49	
Keskiarvo (SD)	50,3 (11,8)	
Mediaani	50,0	
Minimi–maksimi	20–75	
Viikko 13		
N	48	48
Keskiarvo (SD)	32,1 (18,2)	–18,0 (18,5)
Mediaani	35,0	–20,0
Minimi–maksimi	0–75	–55...35
Viikko 26		
N	46	46
Keskiarvo (SD)	28,9 (18,6)	–21,7 (19,6)
Mediaani	30,0	–22,5
Minimi–maksimi	0–70	–60...25
Viikko 52		
N	45	45
Keskiarvo (SD)	32,1 (20,0)	–18,4 (17,7)
Mediaani	30,0	–20,0
Minimi–maksimi	0–70	–60...20
Vuosi 2		
N	32	32
Keskiarvo (SD)	28,9 (19,0)	–20,3 (18,8)
Mediaani	25,0	–22,5
Minimi–maksimi	0–70	–50...15
Vuosi 3		
N	29	29
Keskiarvo (SD)	28,8 (18,0)	–20,5 (17,7)
Mediaani	30,0	–15,0
Minimi–maksimi	0–70	–60...5
Vuosi 4		
N	27	27
Keskiarvo (SD)	24,6 (17,0)	–23,5 (21,4)
Mediaani	25,0	–25,0
Minimi–maksimi	0...55	–65...20

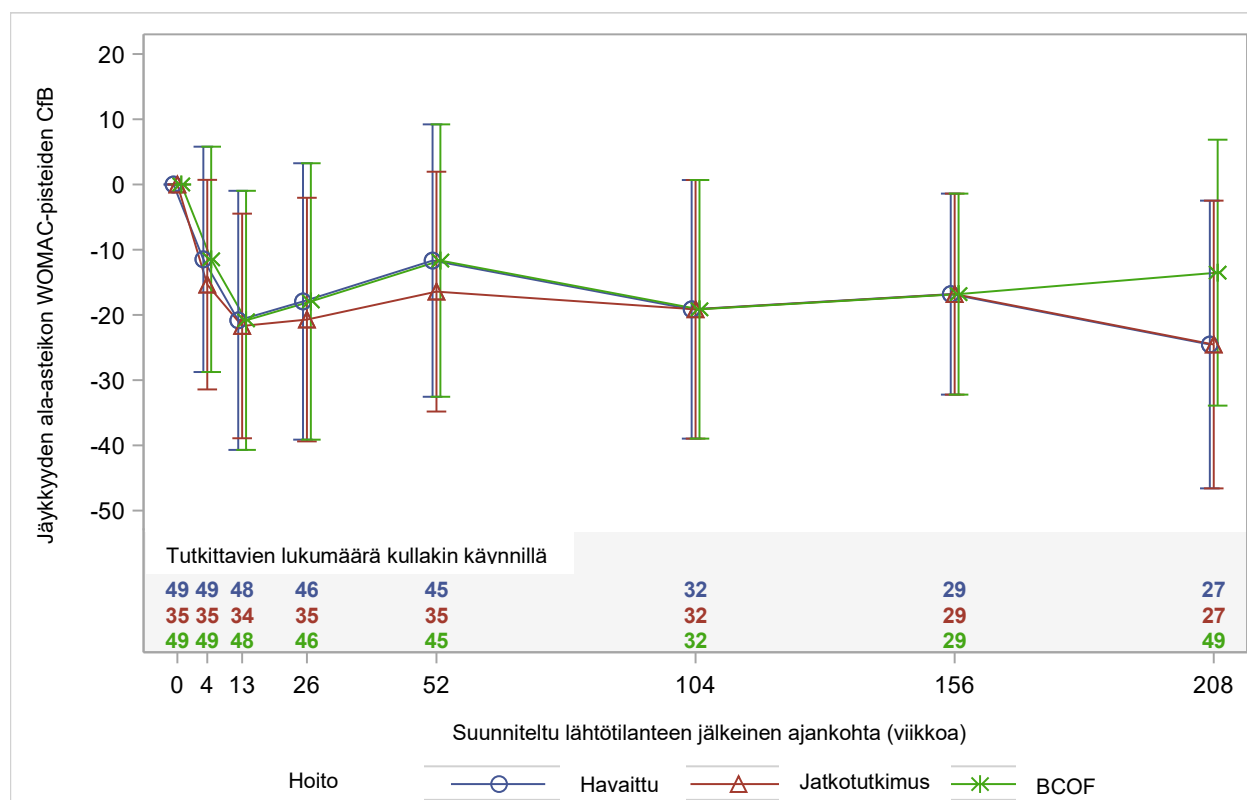
N: tutkittavien lukumäärä, SD: keskihajonta.

Jäykkyyden ala-asteikon WOMAC-pisteet

[Taulukossa 11](#) esitetään yhteenveto ITT-analyysijoukon jäykkyyden ala-asteikon muunnelluista WOMAC-pisteistä lähtötilanteessa, viikolla 13, viikolla 26, viikolla 52, vuonna 2, vuonna 3 ja vuonna 4 sekä vastaavat muutokset lähtötilanteesta. [Kuvassa 4](#) esitetään ITT-analyysijoukon ja

jatkotutkimuksen vuoden 2 alajoukon keskiarvoiset muutokset lähtötilanteesta graafisesti (sekä havaitut muutokset että BOCF-lähestymistapaa käyttäen saadut arvot).

Analyysi lähtötilanteesta tapahtuneesta muutoksesta jäykkyyden ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) osoitti merkitsevän 23,5 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä koko ITT-analyysijoukolle sekä 22,5 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alaryhmälle, mikä osoittaa jäykkyyden vähenemistä hoidetussa polvessa. Konservatiivisin lähestymistapa, BOCF, johti myös merkitsevään 13,5 pisteen vähenemiseen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä.



Kuva 4. Lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen (CfB) keskiarvon kuvaaja jäykkyyden ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100). Virhepalkit edustavat keskihajontaa.

Taulukko 11. Yhteenveto jäykkyyden ala-asteikon muunnelluista WOMAC-pisteistä (0–100)

	Todelliset arvot	Muutos lähtötilanteesta
ITT-analyysin joukko (N, %)	49 (100,0)	
Lähtötilanne		
N	49	
Keskiarvo (SD)	55,6 (17,5)	
Mediaani	62,5	
Minimi–maksimi	0–88	
Viikko 13		
N	48	48
Keskiarvo (SD)	34,6 (21,0)	–20,8 (19,9)
Mediaani	25,0	–25,0
Minimi–maksimi	0–75	–63...38
Viikko 26		
N	46	46
Keskiarvo (SD)	37,2 (21,5)	–17,9 (21,2)
Mediaani	31,3	–18,8
Minimi–maksimi	0–75	–50...50
Viikko 52		
N	45	45
Keskiarvo (SD)	43,9 (24,8)	–11,7 (20,9)
Mediaani	50,0	–12,5
Minimi–maksimi	0–88	–50...50
Vuosi 2		
N	32	32
Keskiarvo (SD)	35,9 (23,7)	–19,1 (19,8)
Mediaani	37,5	–12,5
Minimi–maksimi	0–75	–75...13
Vuosi 3		
N	29	29
Keskiarvo (SD)	37,1 (19,9)	–16,8 (15,4)
Mediaani	37,5	–12,5
Minimi–maksimi	0–75	–50...13
Vuosi 4		
N	27	27
Keskiarvo (SD)	28,7 (24,2)	–24,5 (22,1)
Mediaani	25,0	–25,0
Minimi–maksimi	0–75	–63...25

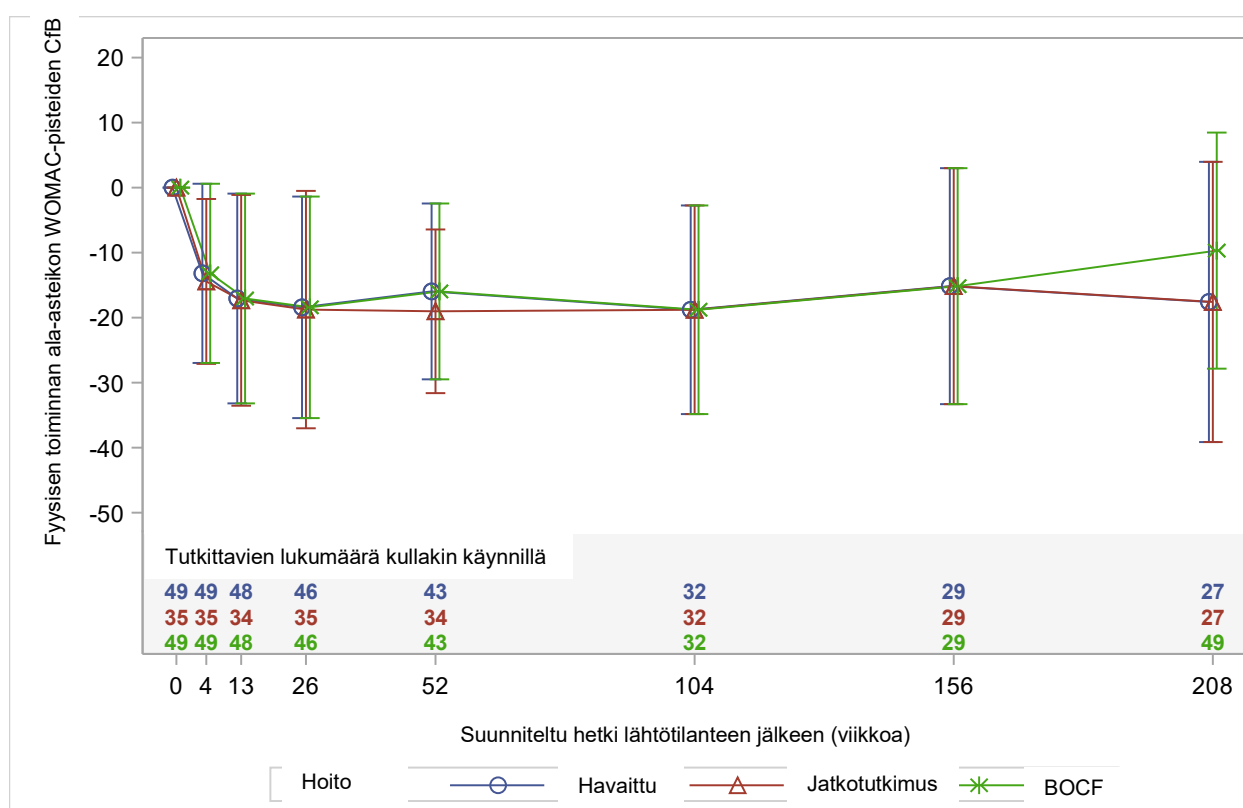
N: tutkittavien lukumäärä, SD: keskihajonta.

Fyysisen toiminnan ala-asteikon WOMAC-pisteet

[Taulukossa 12](#) esitetään yhteenveto ITT-analyysin mukaisen joukon fyysisen toiminnan ala-asteikon WOMAC-pisteistä lähtötilanteessa, viikolla 13, viikolla 26, viikolla 52, vuonna 2, vuonna 3 ja vuonna 4

sekä vastaavat muutokset lähtötilanteesta. Kuvassa 5 esitetään ITT-analyysin mukaisen joukon sekä havaittujen muutosten että BOCF-lähestymistavalla saatujen arvojen muutos lähtötilanteesta graafisesti.

Analyysi lähtötilanteesta tapahtuneesta muutoksesta fyysisen toiminnan ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) osoitti merkitsevän 17,5 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä koko ITT-analyysin mukaiselle joukolle sekä 17,2 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alajoukolle, mikä osoittaa fyysisen toiminnan paranemista hoidetussa polvessa. Myös konservatiivisin BOCF-lähestymistapa osoitti merkitsevän 9,7 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä.



Kuva 5. Lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen (CfB) keskiarvon kuvaaja fyysisen toiminnan ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100). Virhepalkit edustavat keskihajontaa.

Taulukko 12. Yhteenvedo fyysisen toiminnan ala-asteikon muunnelluista WOMAC-pisteistä (0–100)

	Todelliset arvot	Muutos lähtötilanteesta
ITT-analyysin joukko (N, %)	49 (100,0)	
Lähtötilanne		
N	49	
Keskiarvo (SD)	46,6 (16,1)	
Mediaani	45,6	
Minimi–maksimi	9–87	
Viikko 13		
N	48	48
Keskiarvo (SD)	29,4 (18,0)	–17,1 (16,1)
Mediaani	28,7	–19,8
Minimi–maksimi	0–60	–44...25
Viikko 26		
N	46	46
Keskiarvo (SD)	28,6 (20,4)	–18,4 (17,0)
Mediaani	28,7	–20,2
Minimi–maksimi	0–62	–47...21
Viikko 52		
N	43	43
Keskiarvo (SD)	31,0 (22,3)	–16,0 (13,5)
Mediaani	26,5	–16,2
Minimi–maksimi	0–69	–40...16
Vuosi 2		
N	32	32
Keskiarvo (SD)	23,9 (18,0)	–18,8 (16,0)
Mediaani	22,1	–17,6
Minimi–maksimi	0–62	–50...13
Vuosi 3		
N	29	29
Keskiarvo (SD)	26,9 (18,8)	–15,2 (18,1)
Mediaani	25,0	–11,8
Minimi–maksimi	0–62	–54...13
Vuosi 4		
N	27	27
Keskiarvo (SD)	23,9 (19,1)	–17,6 (21,6)
Mediaani	19,1	–17,6
Minimi–maksimi	0–62	–69...26

N: tutkittavien lukumäärä, SD: keskihajonta.

Potilaan kokonaisarviointi

Analyysi lähtötilanteesta tapahtuneesta muutoksesta PGA:ssa osoitti merkitsevän 21,2 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä koko ITT-analyysin mukaiselle joukolle sekä 19,1 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alajoukolle, mikä osoittaa polven nivelrikon keskimääräisen vaikutuksen vähenemistä tutkittavan elämään. Myös konservatiivisin BOCF-lähestymistapa osoitti merkitsevän 11,9 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 4 mennessä.



Taulukko 13. Yhteenvedo potilaiden kokonaisarvioista.

	Todelliset arvot	Muutos lähtötilanteesta
ITT-analyysin joukko (N, %)	49 (100,0)	
Lähtötilanne		
N	49	
Keskiarvo (SD)	61,1 (18,3)	
Mediaani	65,0	
Minimi–maksimi	22–100	
Viikko 13		
N	48	48
Keskiarvo (SD)	42,6 (24,7)	–18,6 (24,4)
Mediaani	40,0	–19,5
Minimi–maksimi	2–95	–67...53
Viikko 26		
N	44	44
Keskiarvo (SD)	43,9 (27,6)	–17,2 (27,5)
Mediaani	41,0	–16,0
Minimi–maksimi	0–97	–89...46
Viikko 52		
N	45	45
Keskiarvo (SD)	43,3 (27,1)	–17,7 (22,7)
Mediaani	36,0	–15,0
Minimi–maksimi	1–95	–67...24
Vuosi 2		
N	32	32
Keskiarvo (SD)	33,9 (23,6)	–21,4 (22,5)
Mediaani	32,5	–20,5
Minimi–maksimi	0–84	–78...31
Vuosi 3		
N	29	29
Keskiarvo (SD)	37,2 (28,0)	–18,3 (30,5)
Mediaani	27,0	–18,0
Minimi–maksimi	0–89	–88...38
Vuosi 4		
N	27	27
Keskiarvo (SD)	33,2 (19,4)	–21,6 (22,2)
Mediaani	28,0	–20,0
Minimi–maksimi	7–68	–66...27

N: tutkittavien lukumäärä, SD: keskihajonta.

OMERACT-OARSI-vaste

OMERACT-OARSI-kriteerit ovat hoitovastekriteerien sarja, jolla kuvataan nivelrikon hoidolla kolmessa oireluokassa (kipu, toiminta ja PGA) aikaan saadut muutokset yhtenä muuttujana. Tutkimuksessa

arvioitiin potilaiden OMERACT-OARSI-vasteen muutos. Yli puolet tutkittavista oli OMERACT-OARSI-kriteereiden osalta positiivisen vasteen saaneita viikolla 4 (53,1 %), viikolla 13 (64,6 %), viikolla 26 (67,4 %) ja viikolla 52 (62,2 %). OMERACT-OARSI-vastetta arvioitiin vain viikkoon 52 saakka.

Turvallisuuden päätetapahtumat

Haittatapahtumat

Kolmekymmentäkuusi tutkittavaa ilmoitti yhteensä 80 AE-tapahtumaa jatkotutkimuksen vuoden 4 käyntiin mennessä. Yhdeksän näistä tapahtumista raportoitiin vakavina haittatapahtumina (SAE). Kuolemia ei raportoitu, ja yksi AE-tapahtumista (nivelsärky, epätodennäköisesti tutkimuslaitteeseen liittyvä) johti tutkimuksesta vetäytymiseen.

Yleisimmin raportoidut AE-tapahtumat olivat nivelsärky (18 tapahtumaa 15 tutkittavalla), koronavirusinfektio (7 tapahtumaa 7 tutkittavalla), nivelen turvotus (6 tapahtumaa 6 tutkittavalla), selkäkipu (4 tapahtumaa 4 tutkittavalla) ja nivelkalvokysta (4 tapahtumaa 4 tutkittavalla). Lähes kaikki AE:t olivat lieviä (47 tapahtumaa 30 tutkittavalla) tai keskivaikeita (25 tapahtumaa 18 tutkittavalla). Kahdeksan vakavaa tapahtumaa raportoitiin 7 tutkittavalla: nivelsärky, aivohalvaus, koronavirusinfektio, lannerangan ahtaus, pyörtymistä enteilevät oireet, eturauhassyöpä, kohdunlaskeuma ja komplisoitunut umpilisäketulehdus.

Laitteeseen liittyvät haittavaikutukset

Laitteeseen liittyvä haittavaikutus (ADE) määritellään AE-tapahtumana, joka liittyy lääkinnällisen tutkimuslaitteen käyttöön.

80 AE-tapahtumasta 14 oli ADE-tapahtumia. Näitä ADE-tapahtumia ilmeni 12 tutkittavalla. Vakavia ADE-tapahtumia tai ennakoimattomia vakavia ADE-tapahtumia ei esiintynyt. Yleisimmin raportoituja ADE-tapahtumia olivat nivelsärky (6 tapahtumaa 6 tutkittavalla), nivelen turvotus (4 tapahtumaa 4 tutkittavalla) ja nivelkalvokysta (3 tapahtumaa 3 tutkittavalla). Kaikkia muita tapahtumia raportoitiin enintään 1 tutkittavalla. Kaksi 2 tutkittavalla ilmennyttä nivelsärkytapahtumaa oli keskivaikeita. Kaikki muut ADE-tapahtumat olivat lieviä.

5.2.4.3 Päätelmä

Tutkimus antaa validin tieteellisen näytön sille, että Arthrosamid® on turvallinen ja tehokas käyttötarkoitukseensa 4 vuotta injektion jälkeen.

5.2.5 Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu kliininen monikeskustutkimus nivelensisäisestä polyakryyliamidihydrogeelin injektioista potilaille, joilla on polven nivelrikko (ROSA) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura on toimeksiantanut myös satunnaistetun, kaksoissokkoutetun kliinisen monikeskustutkimuksen, jossa arvioidaan nivelensisäisen polyakryyliamidihydrogeelin (Arthrosamid®) ja hyaluronihapon (HA; Synvisc-One®) kykyä lievittää turvallisesti oireita tutkittavilla, joilla on polven nivelrikko.

Yhteensä 239 tutkittavaa satunnaistettiin tähän tutkimukseen, joka toteutettiin Helsingin julistusta ja ISO 14155 -standardia noudattaen 3 tutkimuskeskuksessa Tanskassa.

Alun perin tutkimuksen suunniteltiin päättyvän 1 vuoden jälkeen, mutta sitä jatkettiin Arthrosamid[®]-tutkimushaaran tutkittavien seuraamiseksi enintään 5 vuoden ajan vuosittaisilla ei-sokkoutetuilla seurantakäynneillä.

Tästä tutkimuksesta on käytettävissä kolmen vuoden tiedot. Yhden vuoden tietoja julkaistiin vuosina 2022 ja 2023 [9–11].

5.2.5.1 Kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelma

Kliinisen tutkimuksen tavoitteet ja päätetapahtumat

Päätutkimuksen ensisijainen tavoite oli verrata yhden 6 ml:n nivelensisäisen Arthrosamid[®]-injektion tehoa yhden 6 ml:n Synvisc-One[®]-injektion tehoon kivun osalta 6 kuukauden aikana potilailla, joilla oli polven nivelrikko, jonka vaikeusaste oli lievästä vakavaan.

Päätutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli seuraava:

- muutos kivun ala-asteikon WOMAC-pisteissä lähtötilanteesta viikkoon 26 asti.

Toissijaisina tavoitteina oli verrata 6 ml:n Arthrosamid[®]-injektion tehoa yhden 6 ml:n Synvisc-One[®]-injektion tehoon polven tutkittavan ilmoittamien nivelrikkoon liittyvien oireiden ja arkielämän aktiviteetteihin liittyvien toimintojen sekä elämänlaadun (QoL) osalta 1, 3, 6 ja 12 kuukauden aikana.

Päätutkimuksen toissijaiset päätetapahtumat olivat muutos lähtötilanteesta viikkoihin 4, 12, 26 ja 52 mennessä seuraavissa:

- kipuun, jäykkyyteen ja fyysiseen toimintaan liittyvien ala-asteikkojen WOMAC-pisteet
- PGA-arviot
- OMERACT-OARSI-vaste
- EuroQoL-5D-5L

Jatkotutkimuksen tavoitteina oli arvioida 6 ml:n Arthrosamid[®]-injektion pitkäaikaista tehoa polven nivelrikkoon ja aikaa muiden hoitojen alkamiseen polven nivelrikon hoidossa.

Jatkotutkimuksen päätetapahtumat ovat seuraavat:

- muutos lähtötilanteesta kivun, jäykkyyden ja fyysiseen toiminnan WOMAC-pisteissä
- muutos lähtötilanteesta tutkittavan nivelrikkoon kohdistuvan vaikutuksen kokonaisarviossa (PGA)
- aika hoidosta kohdepolven tekonivelleikkaukseen
- aika hoidosta minkä tahansa muun hoidon alkamiseen polven nivelrikon hoidossa.

Sekä pää- että jatkotutkimuksen turvallisuustavoitteena on arvioida Arthrosamid[®]-hydrogeelin turvallisuutta tutkittavilla, joilla on polven nivelrikko.

Sekä pää- että jatkotutkimuksen turvallisuuden päätetapahtumia ovat seuraavat:

- haattatapahtumien (AE) ilmaantuvuus
- laitteeseen liittyvien haattavaikutusten (ADE) ilmaantuvuus.

Tutkimuksen analyysijoukkojen määritelmät

Tietojen analyysissä käytettiin seuraavia analyysijoukkoja:

ITT-analyysin joukko: ITT-analyysin joukko sisältää kaikki satunnaistetut tutkittavat tutkimustoimenpiteeseen osallistumisesta ja tutkimusprotokollan noudattamisesta riippumatta. Tutkittavat otettiin mukaan satunnaistettuina.

Täydellinen analyysijoukko (FAS-joukko): FAS-joukko sisältää kaikki satunnaistetut tutkittavat, jotka saivat tutkimushoitoa (ts. Arthrosamid®- tai Synvisc-One®-hoitoa), joilla oli kivun ala-asteikon WOMAC-pisteet arvioituina lähtötilanteessa ja joille tehtiin vähintään yksi lähtötilanteen jälkeinen arviointi. Tutkittavat otettiin mukaan satunnaistettuina.

Lähtöryhmissä pysyneiden (PP) analyysijoukko: PP-analyysijoukoksi määritettiin kaikki FAS-joukon tutkittavat, jotka täyttävät kaikki mukaanottokriteerit ja joilla ei ilmene mitään kliinisesti tai tilastollisesti merkitseviä protokollapoikkeamia.

Turvallisuusanalyysin joukko: Turvallisuusanalyysin joukoksi määritettiin tutkittavat, jotka ovat saaneet tutkimushoitoa. Tutkittavat sisällytetään joukkoihin heidän todellisen hoitonsa mukaan.

Tutkimushoito

Kaikille tutkittaville annettiin paikallispuudutetta ennen injektiota ja kaikki saivat profylaktisen hoidon atsitromysiinillä ja moksifloksasiinilla.

Tutkimuspopulaatio

Mukaanottokriteerit:

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki seuraavat kriteerit täyttäneet potilaat:

1. Allekirjoitettu ja päivätty tietoon perustuvan suostumuksen lomake.
2. Ilmaistu halukkuus osallistua kaikkiin tutkimustoimenpiteisiin sekä osallistua tutkimukseen sen koko keston ajan.
3. Mies tai nainen, ikä ≥ 18 vuotta.
4. American College of Rheumatology -järjestön kriteerien mukainen polven nivelrikon kliininen diagnoosi.
5. Oireellisimman polven (kohdepolvi) röntgenkuvauksella varmistettu nivelrikko, jonka vaikeusaste on lievästä vakavaan (Kellgren-Lawrence-luokitus 2–4).
6. Jos tutkittava käyttää kipulääkettä polven nivelrikon hoitoon, annoksen on oltava ollut vakaa viimeisten neljän viikon ajan.
7. Kohdepolven viimeisen viikon aikainen kävelyn NRS ≥ 4 (NRS on 11 pisteen (0–10) kivun voimakkuuden numeerinen luokitusasteikko).

8. Kehon painoindeksi (BMI) 20–35 kg/m².
9. Hedelmällisessä iässä olevat naiset: riittävää ehkäisyä on käytettävä koko tutkimuksen ajan.

Poissulkukriteerit:

Potilas ei soveltunut tutkimukseen, jos jokin seuraavista kriteereistä täyttyi:

1. Naisosallistujat, jotka ovat raskaana, imettävät tai suunnittelevat raskautta kliinisen tutkimuksen aikana.
2. Aikaisempi PAAG-geelin nivelensisäinen injektio kohdepolveen.
3. Aikaisempi nivelensisäinen injektio hyaluronihapolla tai sen johdoksella kohdepolveen edeltävien 6 kuukauden aikana.
4. Polven merkittävä valgus-/varusvirheasento, nivelsiteiden löysyys tai nivelkierukan epävakaus.
5. Kohdepolven muut sairaudet kuin nivelrikko.
6. Minkä tahansa muun aineen kuin hyaluronihapon (esim. kortikosteroidien) nivelensisäinen injektio kohdepolveen viimeisten 3 kuukauden aikana.
7. Minkä tahansa alueen akuutti vakava infektio, joka edellytti sairaalahoitoa, tai suonensisäinen antibioottihoito viimeisten 30 päivän aikana tai suun kautta otettava antibioottihoito viimeisten 14 päivän aikana.
8. Ihosairaus tai infektiot pistoskohdan alueella.
9. Infektoitunut tai vaikeasti tulehtunut nivel.
10. Aiempi sepsis missä tahansa nivelessä tai mikä tahansa kohdepolven infektioprosessia koskeva kliininen huoli.
11. Aiempi kohdepolven leikkaus viimeisten 6 kuukauden aikana.
12. Lonkkien, selkärangan tai nilkan oireinen nivelrikko, joka häiritsee kohdepolven arviointia.
13. Kumman tahansa alaraajan suunniteltu leikkaus.
14. Kliinisesti merkittävä säärissä esiintyvä laskimo- tai imusuonistaasi.
15. Mikä tahansa epävakaa tai vakava sydän- ja verisuonitauti.
16. Mikä tahansa muu nivelensisäisen injektion vasta-aihe.
17. Mikä tahansa vierasmateriaali kohdenivelessä.
18. Mikä tahansa lääketieteellinen tila (esim. merkittävät psykiatriset tai neurologiset sairaudet tai aktiivinen alkoholin/päihteiden käyttö), joka on epävakaa tai huonosti hallinnassa, tai muut tekijät, jotka voivat häiritä tutkimukseen osallistumista.
19. Hoito systeemisillä steroideilla.
20. Alaraajojen fysioterapian merkittävä, nivelrikkoon liittyvä muutos edeltävän kuukauden aikana.
21. Fibromyalgia.
22. Tulehduksellinen tai muu sairaus/tila, joka voi vaikuttaa polviniveleen (esim. nivelreuma, psoriaasiin liittyvä niveltulehdus tai selkärankareuma).
23. Hemofilia.
24. Mikä tahansa muu tila, joka tutkijan mielestä saattaa mahdollisen osallistujan alttiiksi riskille tai muutoin estää tutkimukseen osallistumisen.
25. Tiedetyt allergiset reaktiot Synvisc-One-laitteen komponenteille (lintuproteiini).
26. Tiedetyt allergiset reaktiot antibiooteille (atsitromysiini ja moksifloksasiini) tai paikallispuudutteelle.
27. Osallistuminen minkä tahansa tutkimuslaitteen tutkimukseen 6 kuukauden aikana ennen tähän tutkimukseen osallistumista tai osallistuminen tutkimuslääkkeen tutkimukseen tähän tutkimukseen osallistumista edeltävän 1 kuukauden aikana.

5.2.5.2 Tulokset

Tutkittavien dispositio

258 tutkittavaa seulottiin, joista 239 tutkittavaa satunnaistettiin tutkimukseen (120 Synvisc-one-laitteelle ja 119 Arthrosamid®-laitteelle). 215 tutkittavaa oli mukana päätutkimuksessa sen loppuun asti. Kahta Synvisc-one-laitteen saavien ryhmään satunnaistettua tutkittavaa hoidettiin vahingossa Arthrosamid®-laitteella. Siten turvallisuusanalyysin joukko koostuu 121:stä Arthrosamid®-tutkimushaaran tutkittavasta ja 118:sta Synvisc-one-tutkimushaaran tutkittavasta.

91 tutkittavaa jatkoi jatkotutkimukseen, ja heistä 75 oli mukana vuoden 3 tutkimuskäynnin loppuun.

Tehokkuuden päätetapahtumat

Tehokkuuden ensisijainen päätetapahtuma – päätutkimus

Deskriptiiviset tulokset:

[Taulukossa 14](#) esitetään yhteenveto kivun ala-asteikon muunnelluista WOMAC-pisteistä lähtötilanteessa, viikolla 4, 12, 26 ja 52 FAS-analyysin joukolle sekä vastaavat muutokset lähtötilanteesta. Molemmissa tutkimushaaroissa kivun ala-asteikon keskimääräiset muunnellut WOMAC-pisteet olivat alimmillaan viikon 12 kohdalla. Viikkojen 26 ja 52 kohdalla kivun ala-asteikon keskimääräiset muunnellut WOMAC-pisteet näyttivät kohoavan hieman Synvisc-one-tutkimushaarassa verrattuna Arthrosamid®-tutkimushaaraan, jossa vaste oli vakaampi.

Ensisijaisen päätetapahtuman analyysi toistettiin ITT- ja PP-analyysijoukoille. Myös näille joukoille saatiin samankaltaiset tulokset.

Taulukko 14. Yhteenveto kivun ala-asteikon muunnelluista WOMAC-pisteistä (0–100) – täydellinen analyysijoukko.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Todelliset arvot	Muutos lähtötilanteesta	Todelliset arvot	Muutos lähtötilanteesta
Lähtötilanne				
N	119		120	
Keskiarvo (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Mediaani	45,0		50,0	
Minimi–maksimi	10–75		15–75	
Viikko 4				
N	119	119	120	120
Keskiarvo (SD)	32,6 (18,0)	–12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	–16,3 (16,7)
Mediaani	30,0	–10,0	30,0	–15,0
Minimi–maksimi	0–100	–65...75	0–65	–55...15
Viikko 12				
N	115	115	119	119
Keskiarvo (SD)	25,9 (16,7)	–19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	–18,1 (17,2)
Mediaani	25,0	–20,0	30,0	–20,0
Minimi–maksimi	0–65	–65...25	0–60	–65...20
Viikko 26				
N	114	114	117	117
Keskiarvo (SD)	26,8 (17,9)	–18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	–15,4 (18,7)
Mediaani	25,0	–15,0	30,0	–15,0
Minimi–maksimi	0–75	–65...20	0–75	–60...30
Viikko 52				
N	107	107	109	109
Keskiarvo (SD)	26,3 (19,5)	–18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	–14,9 (17,2)
Mediaani	25,0	–15,0	35,0	–10,0
Minimi–maksimi	0–75	–65...20	0–65	–65...20

N: tutkittavien lukumäärä, SD: keskihajonta.

Taulukko 15. Analyysi lähtötilanteesta tapahtuneesta muutoksesta viikkoon 26 mennessä kivun ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) - analyysijoukoittain.

	N	LS-keskiarvo (95 %:n CI)	Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	Vertailukelpoisuus* (kyllä/ei)	p-arvo
Täydellinen analyysijoukko	117	–14,83 (–17,96; –			
Synvisc-One	114	11,69)	3,59 (–0,87; 8,05)	Kyllä	–
Arthrosamid®		–18,41 (–21,58; –15,25)			
ITT-analyysijoukko	120	–14,77 (–17,88; –			
Synvisc-One	119	11,65)	3,63 (–0,79; 8,06)	Kyllä	–
Arthrosamid®		–18,40 (–21,53; –15,27)			
PP-analyysijoukko	99	–16,42 (–19,72; –			
Synvisc-One	98	13,12)	2,23 (–2,45; 6,91)	Kyllä	–
Arthrosamid®		–18,65 (–21,96; –15,34)			

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo.

*Jos 95 %:n CI:n alaraja on > –9, vertailukelpoisuuden tavoite on täyttynyt. Jos 95 %:n CI:n alaraja on > 0, ilmoitetaan paremmuus, ja paremmuuden testin p-arvo esitetään.

Ensisijaisen analyysin tulokset:

Ensisijainen analyysi muutoksesta kivun ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) lähtötilanteesta viikkoon 26 mennessä toteutettiin käyttäen toistokokeiden sekamallia (MMRM), joka sisälsi kiinteinä kategorisina vaikutuksina hoidon, viikon, hoito/viikko-vuorovaikutuksen ja tutkimuskeskuksen, sekä kovariaatteina lähtötilanteen arvon ja lähtötilanne/viikko-vuorovaikutuksen.

Ensisijainen analyysi (FAS) osoitti hoitojen väliseksi eroksi 26 viikon kohdalla 3,59 (95 %:n CI: –0,87; 8,05), mikä puoltaa Arthrosamid®-tutkimushaaraa Synvisc-one-tutkimushaaraan verrattuna ([taulukko 15](#)). Vertailukelpoisuuden tavoite täyttyi, mutta paremmuutta ei saavutettu.

ITT- ja PP analyysijoukkojen osalta hoitojen väliset erot puolsivat myös Arthrosamid®-tutkimushaaraa Synvisc-one-tutkimushaaraan verrattuna ([taulukko 15](#)), ja vertailukelpoisuuden tavoite täyttyi.

Tehokkuuden toissijaiset päätetapahtumat – päätutkimus

Kivun ala-asteikon WOMAC-pisteet

Analyysi lähtötilanteesta tapahtuneesta muutoksesta kivun ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) lähtötilanteesta viikkoihin 4, 12 ja 52 mennessä toteutettiin käyttämällä samaa MMRM-mallia kuin ensisijaiselle päätetapahtumalle. Analyysi ei osoittanut merkitsevää eroa muutoksessa lähtötilanteesta kivun ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä Arthrosamid®- ja Synvisc-one-tutkimushaarojen välillä ([taulukko 16](#)), vaikkakin viikolla 52 tämä ero läheni merkitsevyyttä (p = 0,0572).

Taulukko 16. Analyysi lähtötilanteesta tapahtuneesta muutoksesta kivun ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) – ITT-analyysijoukko.

	N	LS-keskiarvo (95 %:n CI)	Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	p-arvo
Viikko 4				
Synvisc-One	120	–15,90 (–18,80; –		
Arthrosamid®	119	13,00)	–2,97 (–7,08; 1,15)	0,1567
		–12,93 (–15,85; –		
		10,02)		
Viikko 12				
Synvisc-One	119	–17,37 (–20,20; –		
Arthrosamid®	115	14,54)	2,14 (–1,89; 6,16)	0,2965
		–19,51 (–22,37; –		
		16,65)		
Viikko 52				
Synvisc-One	109	–13,32 (–16,66; –9,98)		
Arthrosamid®	107	–17,93 (–21,29; –	4,61 (–0,14; 9,36)	0,0572
		14,56)		

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo.

Jäykkyyden ala-asteikon WOMAC-pisteet

Jäykkyyden ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen analyysi toteutettiin käyttämällä samaa MMRM-mallia kuin ensisijaiselle päätetapahtumalle. Analyysi osoitti viikon 4 kohdalla Synvisc-one-tutkimushaaraa puoltavan, tilastollisesti merkitsevän ($p = 0,0315$) hoitojen välisen eron, kun taas Arthrosamid®-tutkimushaaraa puoltavat erot viikkoina 12, 26 ja 52 eivät olleet merkitseviä (taulukko 17).

Taulukko 17. Jäykkyyden ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen analyysi (0–100) – ITT-analyysijoukko.

	N	LS-keskiarvo (95 %:n CI)	Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	p-arvo
Viikko 4				
Synvisc-One	120	–18,52 (–22,51; –		
Arthrosamid®	119	14,53)	–6,21 (–11,86; –0,55)	0,0315
		–12,31 (–16,32; –8,31)		
Viikko 12				
Synvisc-One	119	–17,76 (–21,50; –		
Arthrosamid®	115	14,03)	2,38 (–2,94; 7,69)	0,3792
		–20,14 (–23,92; –		
		16,36)		
Viikko 26				
Synvisc-One	117	–13,96 (–18,13; –9,80)		
Arthrosamid®	114	–18,59 (–22,79; –	4,62 (–1,30; 10,54)	0,1254
		14,38)		
Viikko 52				
Synvisc-One	109	–12,86 (–17,17; –8,56)		
Arthrosamid®	107	–17,87 (–22,21; –	5,01 (–1,11; 11,12)	0,1080
		13,53)		

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo.

Fyysisen toiminnan ala-asteikon WOMAC-pisteet

Fyysisen toiminnan ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä (0–100) tapahtuneen muutoksen analyysi toteutettiin käyttämällä samaa MMRM-mallia kuin ensisijaiselle päätetapahtumalle. Analyysi osoitti viikon 4 kohdalla Synvisc-one-tutkimushaaraa puoltavan hoitojen välisen eron ja Arthrosamid®-tutkimushaaraa puoltavat erot viikkoina 12, 26 ja 52. Mikään näistä eroista ei ollut tilastollisesti merkitsevä (taulukko 18).

Taulukko 18. Fyysisen toiminnan ala-asteikon muunnelluissa WOMAC-pisteissä tapahtuneen muutoksen analyysi (0–100) – ITT-analysijoukko.

	N	LS-keskiarvo (95 %:n CI)	Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	p-arvo
Viikko 4				
Synvisc-One	120	–17,22 (–20,29; –		
Arthrosamid®	119	14,15)	–3,77 (–8,12; 0,59)	0,0896
		–13,46 (–16,54; –		
		10,37)		
Viikko 12				
Synvisc-One	119	–18,12 (–20,91; –		
Arthrosamid®	115	15,32)	3,25 (–0,73; 7,22)	0,1091
		–21,36 (–24,19; –		
		18,54)		
Viikko 26				
Synvisc-One	117	–18,13 (–21,30; –		
Arthrosamid®	114	14,96)	0,77 (–3,73; 5,27)	0,7357
		–18,90 (–22,10; –		
		15,71)		
Viikko 52				
Synvisc-One	109	–15,21 (–18,60; –		
Arthrosamid®	107	11,82)	2,54 (–2,28; 7,35)	0,3006
		–17,74 (–21,16; –		
		14,33)		

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo.

Potilaan kokonaisarviointi

Potilaan kokonaisarvioinnin perusteena oli vastaus kysymykseen "Kuinka paljon polven (kohdepolven) nivelrikko vaikuttaa kokonaisuudessaan elämääsi tällä hetkellä?". Vastaus annettiin 100 mm:n VAS-janalla, joka ääripäät olivat "Ei lainkaan" (0) ja "pahin mahdollinen vaikutus" (100).

Potilaan kokonaisarviossa lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen muutoksen analyysi toteutettiin käyttämällä samaa MMRM-mallia kuin ensisijaiselle päätetapahtumalle. Analyysi osoitti viikon 4 kohdalla Synvisc-one-tutkimushaaraa puoltavan hoitojen välisen eron ja Arthrosamid®-tutkimushaaraa puoltavat erot viikkoina 12, 26 ja 52. Mikään näistä eroista ei ollut tilastollisesti merkitsevä (taulukko 19).

Taulukko 19. Potilaan kokonaisarviossa lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen muutoksen analyysi – ITT-analyysijoukko.

	N	LS-keskiarvo (95 %:n CI)	Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	p-arvo
Viikko 4				
Synvisc-One	119	–22,24 (–26,29; –		
PAAG-OA	118	18,20) –16,98 (–21,04; – 12,92)	–5,27 (–10,99; 0,46)	0,0713
Viikko 12				
Synvisc-One	119	–18,42 (–22,44; –		
PAAG-OA	115	14,39) –22,50 (–26,57; – 18,42)	4,08 (–1,65; 9,81)	0,1617
Viikko 26				
Synvisc-One	117	–14,45 (–18,91; –9,98)		
PAAG-OA	114	–16,79 (–21,30; – 12,27)	2,34 (–4,01; 8,69)	0,4687
Viikko 52				
Synvisc-One	109	–13,51 (–18,12; –8,90)		
PAAG-OA	107	–17,53 (–22,18; – 12,88)	4,02 (–2,53; 10,57)	0,2275

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo.

OMERACT-OARSI-vaste

OMERACT-OARSI-kriteerien mukaisen positiivisen vasteen antaneiden tutkittavien osuuden analyysi toteutettiin toistokokeiden logistisen mallin avulla. Analyysi osoitti hoitosuhteen (kerroinsuhde), joka puolsi Synvisc-one-tutkimushaaraa 4 viikon kohdalla mutta joka ei ollut tilastollisesti merkitsevä (taulukko 20). Viikkoina 12, 26 ja 52 hoitosuhde oli lähellä arvoa 1, mikä osoittaa, ettei näiden 2 ryhmän välillä ole eroa.

Taulukko 20. OMERACT-OARSI-kriteerien analyysi – ITT-analyysijoukko.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Kerroinsuhde (95 %:n CI)	p-arvo
Viikko 4				
Synvisc-One	74/120	(61,7)		
PAAG-OA	64/119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Viikko 12				
Synvisc-One	77/119	(64,7)		
PAAG-OA	79/115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Viikko 26				
Synvisc-One	76/117	(65,0)		
PAAG-OA	76/114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Viikko 52				
Synvisc-One	62/109	(56,9)		
PAAG-OA	60/107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

CI: luottamusväli, E: OMERACT-OARSI-kriteerien mukaisen vasteen ilmoittaneiden lukumäärä, n: kohdan enimmäisarvo ilman puuttuvia.

EuroQoL-5D-5L

Vastaukset EQ-5D-5L:n kustakin 5 ominaisuudesta yhdistettiin yhdeksi mittausarvoksi, jonka nimeksi annettiin EQ-5D-5L. EQ-5D-5L-terveydentilassa lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen muutoksen analyysi osoitti tilastollisesti merkitsevän hoitojen välisen eron, joka puolsi Synvisc-one-tutkimushaaraa viikon 4 kohdalla, kun taas viikkojen 12, 26 ja 52 tulokset olivat samankaltaiset sekä Arthrosamid®- että Synvisc-one-tutkimushaaroissa ([taulukko 21](#)).

Taulukko 21. EQ-5D-5L-terveydentilassa lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen muutoksen analyysi – ITT-analyysijoukko.

	N	LS-keskiarvo (95 %:n CI)	Hoitojen välinen ero (95 %:n CI)	p-arvo
Viikko 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Viikko 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	–0,01 (–0,04; 0,02)	0,3930
Viikko 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (–0,03; 0,04)	0,7976
Viikko 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	–0,01 (–0,05; 0,02)	0,5377

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo.

Tehokkuuden päätetapahtumat – jatkotutkimus

Jatkotutkimuksen tehokkuuden päätetapahtumia varten MMRM-mallia muutettiin niin, että kohteeksi otettiin muutos lähtötilanteesta Arthrosamid®-tutkimushaarassa. Lisäksi analysoitiin vuoden 2 ja 3 käyntien WOMAC-pisteiden päätetapahtumat ja PGA-arviot BOCF-lähestymistapaa käyttäen niiltä tutkittavilta, joilta vuoden 2 tai 3 mittausarvo puuttui. Tämä analyysi tehtiin ANCOVA-mallilla, jossa vakioituneet vaikutukset olivat hoito ja hoitopaikka ja kovariaatiksi oli määritetty lähtötason arvo.

Kivun ala-asteikon WOMAC-pisteet

Kivun ala-asteikon muunneltujen WOMAC-pisteiden (0–100) lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen analyysi osoitti merkitsevän 13,1 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä koko ITT-analyysijoukolle sekä 15,3 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alaryhmälle ([taulukko 22](#)), mikä osoittaa kivun vähenemistä hoidetussa polvessa. Myös konservatiivisin BOCF-lähestymistapa osoitti merkitsevän noin 10,8 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä ([taulukko 22](#)).

Taulukko 22. Kivun ala-asteikon muunneltujen WOMAC-pisteiden (0–100) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä tapahtuneen muutoksen analyysi.

	Osallistujien lukumäärä	LS-keskiarvo (95 %-n CI)	p-arvo
Vuosi 2			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	87	–16,8 (–20,4; –13,2)	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	87	–19,1 (–22,7; –15,5)	< 0,0001
Vuosi 3			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	75	–13,1 (–17,9; –8,4)	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	75	–15,3 (–19,9; –10,6)	< 0,0001
Lähtötilanteen havainnon toisto (ANCOVA)	119	–10,8 (–14,3; –7,4)	< 0,0001

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Jäykkyyden ala-asteikon WOMAC-pisteet

Jäykkyyden ala-asteikon muunneltujen WOMAC-pisteiden (0–100) lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen analyysi osoitti merkitsevän noin 14,4 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä koko ITT-analyysijoukolle sekä 17,4 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alaryhmälle ([taulukko 23](#)), mikä osoittaa jäykkyyden vähenemistä hoidetussa polvessa. Myös konservatiivisin BOCF-lähestymistapa osoitti merkitsevän noin 12,4 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä ([taulukko 23](#)).

Taulukko 23. Jäykkyyden ala-asteikon muunneltujen WOMAC-pisteiden (0–100) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä tapahtuneen muutoksen analyysi.

	Osallistujien lukumäärä	LS-keskiarvo (95 %-n CI)	p-arvo
Vuosi 2			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	87	–16,1 (–20,8; –11,3)	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	87	–18,6 (–23,5; –13,8)	< 0,0001
Vuosi 3			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	75	–14,4 (–19,7; –9,1)	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	75	–17,4 (–22,7; –12,1)	< 0,0001
Lähtötilanteen havainnon toisto (ANCOVA)	119	–12,4 (–16,5; –8,3)	< 0,0001

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Fyysisen toiminnan ala-asteikon WOMAC-pisteet

Fyysisen toiminnan ala-asteikon muunneltujen WOMAC-pisteiden (0–100) lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen analyysi osoitti merkitsevän noin 11,8 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä koko ITT-analyysijoukolle ([taulukko 24](#)) sekä 14,3 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alaryhmälle ([taulukko 24](#)), mikä osoittaa fyysisen toiminnan paranemista hoidetussa polvessa. Myös konservatiivisin BOCF-lähestymistapa osoitti merkitsevän noin 10,4 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä ([taulukko 24](#)).

Taulukko 24. Fyysisen toiminnan ala-asteikon WOMAC-pisteiden (0–100) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä tapahtuneen muutoksen analyysi.

	Osallistujien lukumäärä	LS-keskiarvo (95 %-n CI)	p-arvo
Vuosi 2			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	87	–16,1 (–19,9; –	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	87	12,4) –18,5 (–22,2; –14,8)	< 0,0001
Vuosi 3			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	75	–11,8 (–16,5; –7,2)	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	75	–14,3 (–18,8; –9,8)	< 0,0001
Lähtötilanteen havainnon toisto (ANCOVA)	119	–10,4 (–13,8; –7,1)	< 0,0001

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Potilaan kokonaisarvio

Potilaan kokonaisarviossa lähtötilanteesta tapahtuneen muutoksen analyysi osoitti merkitsevän 18,3 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä koko ITT-analyysijoukolle sekä 20,0 pisteen alenemisen jatkotutkimuksen vuoden 2 alaryhmälle ([taulukko 25](#)). Myös konservatiivisin BOCF-lähestymistapa osoitti merkitsevän 14 pisteen alenemisen ($p < 0,0001$) lähtötilanteesta vuoteen 3 mennessä ([taulukko 25](#)).

Taulukko 25. Potilaan kokonaisarviossa lähtötilanteesta vuoteen 3 tapahtuneen muutoksen analyysi.

	Osallistujien lukumäärä	LS-keskiarvo (95 %:n CI)	p-arvo
Vuosi 2			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	< 0,0001
Vuosi 3			
Suunniteltu analyysi (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	< 0,0001
Jatkotutkimuksen osallistujat (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	< 0,0001
Lähtötilanteen havainnon toisto (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	< 0,0001

CI: luottamusväli, N: tutkittavien lukumäärä, LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo.

Kohdepolven uusi hoito

Vuoden 3 käyntiin mennessä 32 tutkittavaa sai uuden hoidon ([taulukko 26](#)). Mediaaniaika uuteen hoitoon oli 375,5 päivää.

Näistä 32 tutkittavasta 13:lle tehtiin polven tekonivelleikkaus, ja mediaaniaika polven tekonivelleikkaukseen oli 728 päivää ([taulukko 26](#)).

Taulukko 26. Kohdepolven nivelrykon uuden hoidon (ml. tekonivelleikkaus) yhteenveto, mukaan lukien 3 vuoden jatkotutkimus – turvallisuusanalyysin joukko.

Arthrosamid®	
Aika polven nivelrikon uuteen hoitoon (ml. tekonivelleikkaus) (päivää)	32
N	519,1 (401,0)
Keskiarvo (SD)	375,5
Mediaani	1–1063
Minimi–maksimi	
Aika kohdepolven tekonivelleikkaukseen (päivää)	13
N	708,9 (312,1)
Keskiarvo (SD)	728,0
Mediaani	212 – 1 063
Minimi–maksimi	

N: tutkittavien lukumäärä, SD: keskihajonta, OA: nivelrikko.

Turvallisuuden päätetapahtumat

Haittatapahtumat

Päätutkimusjaksolla Arthrosamid®-tutkimushaarassa 55 tutkittavaa (45,5 %) ilmoitti yhteensä 99 AE-tapahtumaa, kun taas Synvisc-one-tutkimushaarassa 49 tutkittavaa (41,5 %) ilmoitti yhteensä 78 AE-tapahtumaa. Kymmenen tapahtumista raportoitiin SAE-tapahtumina, yksi kuolema raportoitiin ja yksi AE johti tutkimuksesta vetäytymiseen. Yleisimmin ilmoitettuja AE-tapahtumia olivat nivelsärky (Arthrosamid®: 39 tapahtumaa 33 tutkittavalla, Synvisc-one: 24 tapahtumaa 23 tutkittavalla) ja nivelen turvotus (Arthrosamid®: 16 tapahtumaa 15 tutkittavalla; Synvisc-one: 7 tapahtumaa 6 tutkittavalla). Suurin osa AE-tapahtumista oli voimakkuudeltaan lieviä, joskin 5 Arthrosamid®-tutkimushaaran tapahtumaa (infektioartriitti, endokardiitti, ruusu, keuhkokuume, keuhkoembolia) ja 2 Synvisc-one-tutkimushaaran tapahtumaa (sydänpysähdys, adenokarsinooma) raportoitiin vakavina. Minkään SAE-tapahtuman ei arvioitu liittyvän tutkimuslaitteeseen.

Arthrosamid®-tutkimushaarassa 1 vuoden käynnin ja 3 vuoden käynnin välillä 36 tutkittavaa raportoi 50 AE-tapahtumaa. Yleisimmin raportoituja AE-tapahtumia olivat nivelsärky ja nivelen turvotus. Suurin osa AE-tapahtumista oli voimakkuudeltaan lieviä. AE-tapahtumista kuusi 5 tutkittavalla ilmennyttä tapahtuvaa raportoitiin SAE-tapahtumina. Minkään näistä 6 tapahtumasta (selkäkipu, koronavirusinfektio, kuolema, 2 sydäninfarktitapahtumaa, lonkan nivelrikon paheneminen) ei arvioitu liittyvän Arthrosamid®-laitteeseen, ja kaikki tapahtumat kuolemaa lukuun ottamatta paranivat ilman jälkiseurauksia.

Laitteeseen liittyvät haittavaikutukset

Päätutkimusjaksolla Arthrosamid®-tutkimushaarassa 35 tutkittavaa (28,9 %) ilmoitti yhteensä 41 AE-tapahtumaa, kun taas Synvisc-one-tutkimushaarassa 9 tutkittavaa (7,6 %) ilmoitti yhteensä 13 AE-tapahtumaa. Ainoat useammalla kuin 1 tutkittavalla raportoidut ADE-tapahtumat olivat nivelsärky (Arthrosamid®: 21 tapahtumaa 19 tutkittavalla, Synvisc-one: 8 tapahtumaa 7 tutkittavalla) ja nivelen turvotus (Arthrosamid®: 13 tapahtumaa 13 tutkittavalla; Synvisc-one: 4 tapahtumaa 3 tutkittavalla). Suurin osa ADE-tapahtumista oli voimakkuudeltaan lieviä, eikä yhtään raportoitu vakavana. Ennakoimattomia vakavia ADE-tapahtumia ei raportoitu 12 kuukauteen mennessä hoidon jälkeen.

Jatkotutkimuksesta ei raportoitu ADE-tapahtumia.

5.2.5.3 Päätelmä

26 viikkoa hoidon jälkeen Arthrosamid®-laitteen teho oli hyaluronihapon kanssa vertailukelpoinen kivun ala-asteikon WOMAC-pisteillä mitattuna.

52 viikkoa hoidon jälkeen Arthrosamid®-laitteen teho oli numeerisesti parempi kuin hyaluronihapon, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Jatkotutkimus antaa validin tieteellisen näytön sille, että Arthrosamid® säilyy turvallisena ja vaikuttaa olevan tehokas tarkoitettuun käyttöön 3 vuotta injektion jälkeen.

5.3 Muut kliiniset tiedot

Arthrosamid®-laitteen turvallisuuteen ja suorituskykyyn suoraan liittyviä kliinisiä tietoja sisältävää kirjallisuutta on haettu päivämäärään 31.12.2023 asti. Haussa tunnistettujen julkaisujen yhteenveto esitetään alla.

Tekijä, julkaisupäivä	Tutkimuksen otsikko ja tyyppi	Tavoite	Potilaat ja hoidot	Seuranta-aika	Tehokkuuden ja turvallisuuden päätelmät
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Tapausraportti	Nivelkalvon histologinen tutkimus polyakryyliamidihydrogeeli-injektion jälkeen	1 polven nivelrikkoa sairastava potilas hoidettiin Contura-polyakryyliamidihydrogeelillä	9 kuukautta	Suorituskyky: Histologinen näyttö geelin integroitumisesta ja nivelkalvon paksuuntumisesta 9 kuukautta injektion jälkeen. Integroituneessa geelikerroksessa havaittiin kudoksetkoalueita, joko nauhana heti pintasolujen alla tai hienorakenteisina kudossäikeinä geelin sisällä. Turvallisuus: Ei nekroosin, kalkkiutumien tai fibrinisen eksudaatin histologisia merkkejä.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Tapausraportti	Esitellä ensimmäinen kuvannettu tapaus, jossa polven nivelrikkoa sairastavan potilaan patellofemoraaliset luuleesiöt ovat pienentyneet yhden Arthrosamid®-hydrogeeli-injektion jälkeen.	1 polven nivelrikkoa sairastava potilas hoidettiin Arthrosamid®-hydrogeelillä	4 kuukautta	Suorituskyky: Patellofemoraalinivelen nivelrikkoa sairastavalle 81-vuotiaalle naiselle injisoitiin yksi 6 ml:n annos Arthrosamid®-hydrogeeliä. 4 kuukauden kuluttua potilas raportoi merkittävää liikkuvuuden parantumista ja kivun vähenemistä, ja magneettikuvaus osoitti ennen hoitoa magneettikuvauksessa havaittujen luuydinleesioiden koon pienentyneen. Turvallisuus:

Tekijä, julkaisupäivä	Tutkimuksen otsikko ja tyyppi	Tavoite	Potilaat ja hoidot	Seuranta-aika	Tehokkuuden ja turvallisuuden päätelmät
					Tässä tapauksessa ei raportoitu mitään Arthrosamid®-injektioon liittyviä tapahtumia.

5.4 Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä

Arthrosamid® on injektoitava, resorboitumaton, hajoamaton ja paikallaan pysyvä hydrogeeli, joka on tarkoitettu aikuispotilaiden polven nivelrikon oireenmukaiseen hoitoon. Arthrosamid®-hydrogeelin odotetaan helpottavan oireita 5 vuoden ajan, mutta se pysyy polvessa potilaan koko eliniän ajan polven nivelpussin sisäosan nivelkalvokudoksen integroituneena osana. Pitkäaikaisia kliinisiä tietoja Conturan polyakryyliamidihydrogeelistä on saatavina 10 vuoden seurantatutkimuksesta, joka käsitti 104 HIV-potilasta, joille oli injisoitu keskimäärin 6 ml Aquamid®²-hydrogeeliä kasvojen lipoatrofian hoitamiseksi. Seurantahetkellä (10 vuotta) yhdelläkään potilaalla ei esiintynyt hydrogeelin siirtymistä, ja suurin osa potilaista "erittäin tyytyväinen" (74,8 %) tai "tyytyväinen" (23,4 %) hoidon kosmeettiseen tulokseen [14]. Hydrogeelin vakaa ulkoasu havaittiin myös 8 vuoden seurantatutkimuksessa, johon osallistui 25 naista, joille oli annettu Bulkamid®-hydrogeeliä ponnistusinkontinenssin hoitamiseksi³[15].

Arthrosamid®-hydrogeelin kliiniset hyödyt polven nivelrikkopotilailla on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa ja markkinakokemuksen kautta. Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (kuvattu kohdissa 5.2.1, 5.2.4 ja 5.2.5) ja yhdessä tapausraportissa [13] on kaikissa havaittu lyhytaikaisia (viikosta 4 alkavia) ja pitkäaikaisia (aina vuoteen 4 kestäviä) parannuksia kivun, jäykkyyden ja fyysisen toiminnan WOMAC-alapisteissä Arthrosamid®-injektion jälkeen. Tutkimuksissa on havaittu myös PGA- ja EQ-5D-5L-arvioilla mitattua elämänlaadun paranemista (kohdat 5.2.4 ja 5.2.5), ja Arthrosamid®-hydrogeelin integroituminen nivelkalvoon on osoitettu histopatologisilla tutkimuksilla (kohdat 5.2.3 ja [12]). Lisäksi markkinoilta saatu kokemus osoittaa, että Arthrosamid® toimii käyttötarkoituksensa mukaisella tavalla.

Neljässä kliinisessä tutkimuksessa (kuvaukset kohdissa 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 ja 5.2.5) ja kirjallisuudesta löytyneissä kahdessa tapausraportissa [12,13] esitetään tietoja, jotka tukevat Arthrosamid®-hydrogeelin turvallisuutta. Useimmat kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittatapahtumat olivat kestoaltaan lyhyitä ja voimakkuudeltaan lieviä. Yleisimmin raportoituja vakavia haittatapahtumia olivat nivelsärky ja nivelen turvotus. Tuotetta koskeva markkinakokemus osoittaa, että tässä asiakirjassa käsiteltävä laite on turvallinen, kun sitä käytetään käyttötarkoituksensa mukaisella tavalla.

Arthrosamid®-hydrogeelin jäännösriskeihin liittyvät haitat ovat ohimeneviä oireita, jotka eivät edellytä terveydenhuollon ammattilaisten tai kirurgin suorittamia toimenpiteitä, ja niitä voi esiintyä potilailla ensimmäisten toimenpidettä seuraavien viikkojen aikana (toipumisjaksolla). Jäännösriskeihin liittyvät haitat ovat:

² Aquamid®-hydrogeelillä on sama kemiallinen koostumus kuin Arthrosamid®-hydrogeelillä, mutta hieman erilaiset viskoelastiset ominaisuudet.

³ Bulkamid®-hydrogeelillä on sama kemiallinen koostumus ja viskoelastiset ominaisuudet kuin Arthrosamid®-hydrogeelillä.

- turvotus/ödeema
- nivelkivun paheneminen.

Riskianalyysissä ei tunnistettu mitään ei-hyväksyttäviä riskejä.

Kaiken kaikkiaan laitteeseen liittyvät riskit katsotaan hyväksyttäväksi, kun niitä verrataan potilaille koituviin hyötyihin.

5.5 Markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seuranta

Vuonna 2021 käynnistettiin markkinoille saattamisen jälkeinen kliininen seurantatutkimus (PMCF-tutkimus "LUNA"), jonka ensisijainen tavoite on arvioida Arthrosamid[®]-hydrogeelin pitkäaikaista turvallisuutta. Tutkimus on pitkäaikainen, havainnoiva, kaikille avoin monikansallinen kliininen tutkimus pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Osallistujia hoidettiin yhdellä nivelensisäisellä 6 ml:n Arthrosamid[®]-injektiolla, ja heitä tullaan seuraamaan 5 vuotta.

Tutkimuksen päätetapahtumat ovat seuraavat:

- Ensisijainen päätetapahtuma: haittatapahtumien lukumäärä.
- Toissijaiset päätetapahtumat:
 - muutos lähtötilanteesta kuukausiin 6, 12, 24, 36, 48 ja 60 mennessä seuraavissa:
 - kipuun, jäykkyyteen ja fyysiseen toimintaan liittyvien ala-asteikkojen WOMAC-pisteet
 - potilaan kokonaisarvio nivelrikon vaikutuksesta.

Tutkimuksen rekrytointi saatiin valmiiksi 2023. 203 aikuispotilasta sai hoitoa 9:ssä reumatologian ja ortopedian tutkimuskeskuksessa, joista 2 sijaitsi Tanskassa, 2 Ranskassa, 2 Saksassa, 2 Yhdistyneessä kuningaskunnassa ja 1 Italiassa. Tutkimuksen tulokset eivät ole vielä saatavilla.

Muita PMCF-toimia ovat tieteellisen kirjallisuuden ja muista kliinisten tietojen lähteistä saatavien tietojen seulonta ja arviointi. Vaaratilannetietoja seurataan jatkuvasti, ja määrääkaikaista turvallisuusraporttia ja kliinisen arvioinnin raporttia päivitetään vuosittain.

6. Mahdolliset vaihtoehtoiset hoidot

European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) -järjestö julkaisi äskettäin päivitetyn algoritmin ja suositukset nivelrikon hoitoa varten [16]. ESCEO-suositusten pohjana on vaiheittainen algoritmi, jonka toimiiin sisältyy kaikki hoitotoimet alkuvaiheen terveyttä edistävästä toimista (mm. koulutus, ylipainoisten painonpudotus ja harjoiteohjelmat) aina sairauden loppuvaiheessa toteutettavaan tekonivelleikkaukseen. Sen mukaan Arthrosamid[®]-hydrogeeliä voidaan pitää vaihtoehtona nivelensisäiselle hyaluronihapolle ja kortikosteroideille, ja sitä tulee tarjota jatkuvasti oireileville potilaille, joilla suun kautta otettava polven nivelrikon lääkehoito on osoittautunut riittämättömäksi. Koska leikkaus on kajoava toimenpide, siihen on siirryttävä vasta, kun kaikki sitä kevyemmät hoidot ovat epäonnistuneet ja potilaan oireet ovat vaikeita ja hänen elämänlaatunsa on merkittävästi huonontunut [16].

6.1 Nivelensisäiset hoidot

6.1.1 Kortikosteroidit

Paikallinen nivelensisäinen steroidi-injektio voi olla tehokas tulehdusoireiden hoidossa, mutta sen vaikutus kestää vain lyhyen aikaa (2–6 viikkoa) [17], joskin myös kuvauksia pysyvistä, jopa kuusi kuukautta kestäneestä vaikutuksesta on raportoitu [18,19]. Tämän vuoksi vakaaseen kivunlievitykseen tarvitaan toistuvia injektioita, mikä lisää komplikaatioiden riskiä. Tällaisen hoidon sivuvaikutuksiin kuuluvat infektiot, pehmytkudosvauriot ja turvotus [17,19,20]. Nivelinfektioita on raportoitu enintään 1 infektio 10 000:tta steroidi-injektiota kohden [20].

6.1.2 Hyaluronihappo

Myynnissä on useita ihmiskäyttöön tarkoitettuja hyaluronihappopohjaisia viskosupplementaatiotuotteita. Valmisteilla on erilaiset keskimääräiset molekyylipainot (0,5–6,0 miljoonaa Da), ja siten myös niiden viskoelastiset ominaisuudet vaihtelevat huomattavasti, mikä puolestaan johtaa vaihteleviin kipua lieventäviin ja toimintakykyä parantaviin vaikutuksiin [21–24] sekä annos- ja injektioitiheystarpeisiin [25].

Hyaluronihapon yleisestä tehosta polven nivelrikon hoidossa ei ole yksimielisyyttä. On olemassa useita viimeaikaisia meta-analyyskejä, jotka osoittavat hyaluronihapolle parempaa ja pitempään jatkuvaa vaikutusta kuin lumevalmisteelle tai kortikosteroideille, ja tämän vaikutuksen on osoitettu kestävän jopa 26 viikkoa [26–33]. Toisaalta meta-analyysissä vuodelta 2015 ei havaittu eroa hyaluronihapon ja lumevalmisteen välillä, kun analyysissä ei huomioitu avoimia tutkimuksia [34]. Lisäksi viimeaikaisissa tutkimuksissa on osoitettu hyaluronihapon ja lumevalmisteen tehokkuus- ja turvallisuusprofiilien olevan verrannollisia 6 kuukautta injektion jälkeen [35,36], ja että hyaluronihappohoitoon liittyy kortikosteroidihoitoa suurempi myöhemmän polven tekonivelleikkauksen riski. [37].

Nivelensisäistä hyaluronihappohoitoa pidetään yleisesti turvallisena, ja sen turvallisuusmalli muistuttaa keittosuolaliuosinjektion vastavaa [38,39], joskin myös sekä ei-vakavien [40] että vakavien [36] haittatapahtumien riskin kohoamista on osoitettu. Koska hyaluronihapolla tiedetään olevan rajoittunut pysymisaika polvessa [41], tästä johtuva toistuvien injektioiden tarve nostaa haittavaikutusten riskiä. Sivuvaikutuksiin kuuluvat lyhytaikainen turvotus, nesteen kertyminen ja kipu [42–46].

6.1.3 Noltrex

Toinen polven nivelrikon hoitoon tarkoitettu polyakryyliamidigeeli, jota myydään kauppanimellä Noltrex, sai CE-merkinnän vuonna 2012, mutta tämän asiakirjan kirjoittajien käsitys on, että tuotteen CE-merkintä ei ole enää voimassa.

Noltrex perustuu ristisidottuun polyakryyliamidiin (4,0 % ± 1,5 %), johon on lisätty hopeaioneja (0,0001–0,0025 %). Nivelensisäisesti injisoidun Noltrexin väitetään peittävän koko nivelpinnan ja nivelkalvon sisäosan yhtenäisellä voitelevan geelin kerroksella. Tämä luo iskuja vaimentavan vaikutuksen, joka auttaa säilyttämään ruston eheyden / pysäyttämään ruston tuhoutumisen. Viskosupplementaation väitetään leventävän nivelrakoa, mikä johtaa nivelrustojen mekaaniseen

suojaukseen. Ristisidotun polymeerin väitetään vaikuttavan hyaluronihappopohjaisia tuotteita pitempään. Toisin kuin Arthrosamid®, Noltrex kuitenkin poistuu kehosta, ja injektio on toistettava 6 kuukauden – 1,5 vuoden välein.

6.2 Leikkaus

Mahdollisia leikkaustekniikoita ovat kokotekonivelleikkaus, polven osatekonivelleikkaus tai OAK-osteotomia. Vaikka polven tekonivelleikkaus onnistuu lähes aina ja se on kustannustehokas hoito [16,47], siihen liittyy usein myös haittavaikutuksia. Polven osatekonivelleikkaukseen liittyy täydellistä tekonivelleikkausta pienempi komplikaatioiden riski ja mahdollisesti myös korkeampi aktiivisuustaso ja parempi toimintakyvyn paraneminen [48]. Osatekonivelleikkaus voi johtaa täydellistä tekonivelleikkausta suurempaan korjaus- ja uusintaleikkausten määrään, mutta kirjallisuudessa on esitetty myös tämän kanssa ristiriidassa olevia havaintoja [48–50].

Useimmilla potilailla polven tekonivelleikkauksella saadaan aikaan hyvä kliininen hoitotulos, mutta useissa tutkimuksissa on raportoitu, että vähintään 20 % potilaista ei ole tyytyväinen hoitotulokseensa. Yleisimmin tämän syyksi ilmoitetaan jatkuva kipu ja huono toimintakyky [47,51]. On raportoitu, että 65-vuotiaalla potilaalla on 7 % elinaikainen korjausleikkauksen riski, mutta nuorempien ikäryhmien hoidossa tämä riski kohoaa merkittävästi. Itse asiassa äskettäinen tutkimusnäyttö viittaa siihen, että alle 60-vuotiaiden ikäryhmässä korjausleikkauksen elinaikainen riski on miehillä noin 35 % ja naisilla noin 20 % siten, että puolet korjausleikkauksista toteutetaan ensimmäisten 5 vuoden kuluessa implantoinnista [47]. 80–90 %:ssa kaikista korjausleikkauksista taustasyynä on leikkauksenjälkeinen kipu, epävakaus tai jäykkyys tai infektio tai implantin löystyminen [52].

Polven täydellisen tekonivelleikkauksen vakavat komplikaatiot ovat suhteellisen yleisiä. 30 päivän vakavien komplikaatioiden osuudeksi on raportoitu 2 %, missä keuhkoembolia on yleisin vakava systeeminen komplikaatio (havaittu 0,78 %:lla potilaista) ja syvä haavainfektio on yleisin vakava paikallinen komplikaatio (0,3 % potilaista) [53]. Proteesi-infektion yleiseksi ilmaantuvuudeksi on havaittu noin 2 % [54]. Muihin yleisiin haittatapahtumiin kuuluvat systeemiset komplikaatiot, kuten virtsateiden infektio ja syvä laskimotromboosi, sekä paikalliset komplikaatiot, kuten pinnallinen haavainfektio [53].

Leikkauksellista vs. ei-leikkauksellista interventiota (fysioterapia, ruokavalio-ohjeet, pohjallisten käyttö ja kipulääkitys) tutkittiin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, joka käsitti 100 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vakava polven nivelrikko. Tutkimus julkaistiin vuonna 2015 [55]. Potilaille tehtiin joko täydellinen polven tekonivelleikkaus, jota seurasi ei-leikkauksellista hoitoa 12 viikon ajan, tai he saivat vain ei-leikkauksellista hoitoa 12 viikon ajan. Täydellinen polven tekonivelleikkaus yhdessä sitä seuranneen ei-leikkauksellisen hoidon kanssa johti suurempaan kivunlievitykseen ja toiminnalliseen paranemiseen 12 kuukauden jälkeen kuin pelkkä ei-leikkauksellinen hoito. Täydelliseen polven tekonivelleikkaukseen liittyi kuitenkin ei-leikkauksellista hoitoa enemmän vakavia haittatapahtumia. 2 vuoden seurantatutkimuksessa pääteltiin, että täydellinen polven tekonivelleikkaus yhdessä sitä seuranneen ei-leikkauksellisen hoidon kanssa johti kaksi kertaa parempaan kivun ja toimintakyvyn paranemiseen 2 vuoden jälkeen kuin ei-leikkauksellinen hoito, johon liittyi mahdollisuus toteuttaa täydellinen tekonivelleikkaus myöhemmin [56].

7. Suositeltu käyttäjäprofiili ja -koulutus

Arthrosamid®-injektion saavat antaa vain asianmukaisen pätevyyden omaavat lääkärit, joilla on kokemusta nivelten injektioimenpiteistä.

8. Yhdenmukaistetut standardit ja sovelletut yhteiset eritelvät

Seuraavassa taulukossa luetellaan standardit, mukaan lukien yhdenmukaistetut standardit, joita on käytetty Arthrosamid®-hydrogeelin suunnittelussa, valmistuksessa ja pakkauksissa.

Arthrosamid®-hydrogeelin vaatimustenmukaisuuden arviointiin ei ole sovellettavia yleisiä eritelmiä.

Alkuperä	Nro	Vuosi	Aihe	Nimi
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biologinen arviointi	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Puhdastilat	Biotechnology - Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Puhdastilat	Puhdastilat ja puhtaat alueet. Osa 1: Hiukkaspitoisuuden perusteella tehtävä puhtausluokitus
EN ISO	14644-2	2015	Puhdastilat	Puhdastilat ja puhtaat alueet. Osa 2: Puhdastilan ilmanpuhtauden seuranta hiukkaspitoisuuden perusteella
EN ISO	14644-3:2019 + korj. versio 2020-06	2019/2020	Puhdastilat	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Puhdastilat	Puhdastilat ja niihin liittyvät valvotut ympäristöt. Osa 4: Suunnittelu, rakentaminen ja käyttöönotto
EN ISO	14644-5	2004	Puhdastilat	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 5: Drift

Alkuperä	Nro	Vuosi	Aihe	Nimi
EN ISO	14644-7	2004	Puhdastilat	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Puhdastilat	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Puhdastilat	Puhdastilat ja puhtaata alueet. Biokontaminaation hallinta.
DS/EN ISO	14155	2020	Kliininen arviointi	Lääkinnällisten laitteiden kliiniset tutkimukset. Hyvät kliiniset käytännöt.
EN ISO	14630	2013	Kehittely	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Kehittely	Lääkinnälliset laitteet. Riskinhallinnan soveltaminen lääkitäisiin laitteisiin.
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Kehittely	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Merkinnät, nimistö, symbolit	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Merkinnät, nimistö, symbolit	Identification cards - Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Merkinnät, nimistö, symbolit	Lääkinnälliset laitteet. Kuvatunnukset, joilla ilmoitetaan valmistajan antamat tiedot. Osa 1: Yleiset vaatimukset.
DS/EN ISO	15223-1, kuva 1	2021	Merkinnät, nimistö, symbolit	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Merkinnät, nimistö, symbolit	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Merkinnät, nimistö, symbolit	Lääkinnälliset laitteet. Valmistajan toimittamat tiedot.
USP	61	2023	Valmistus ja validointi	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Valmistus ja validointi	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Valmistus ja validointi	Biological Reactivity Tests, In vitro
USP	161	2023	Valmistus ja validointi	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Valmistus ja validointi	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Valmistus ja validointi	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Valmistus ja validointi	Testaus- ja kalibrointilaboratorioiden pätevyys. Yleiset vaatimukset.
EN/ISO	80369-1	2018	Valmistus ja validointi	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Valmistus ja validointi	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Valmistus ja validointi	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 20: Common test methods
Ph.Eur	0169	2024	Valmistus ja validointi	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Valmistus ja validointi	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Valmistus ja validointi	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Valmistus ja validointi	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Valmistus ja validointi	Absorption Spectrophotometry, Infrared

Alkuperä	Nro	Vuosi	Aihe	Nimi
Ph.Eur	2.2.3	2024	Valmistus ja validointi	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Valmistus ja validointi	Loss on Drying
Ph.Eur	2.2.44	2024	Valmistus ja validointi	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Valmistus ja validointi	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Valmistus ja validointi	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Valmistus ja validointi	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.eur	1238	2024	Valmistus ja validointi	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Valmistus ja validointi	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Pakkaaminen	Packaging- Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Pakkaaminen	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Pakkaaminen	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilointi	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Pakkaaminen	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Pakkaaminen	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Pakkaaminen	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Pakkaaminen	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Pakkaaminen	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Laadunarviointi – yleinen	Terveysthuollon laitteet ja tarvikkeet. Laadunhallintajärjestelmät. Vaatimukset viranomaismääräyksiä varten.
ISO	28594	2017	Näytteenottomenetelmät	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Korj.1.:2001 + Lis. 1:2011	1999/2001/2011	Näytteenottomenetelmät	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilointi	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilointi	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilointi	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilointi	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilointi	Sterilisation of medical devices to be designated "STERILE" – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Versiohistoria

Turvallisuuden ja klinisen turvallisuuden tiivistelmän version numero	Päiväys	Muutosten kuvaus	Ilmoitetun laitoksen validoima versio
018.SSCP.00023.03 versio 001	4.6.2024	Uusi asiakirja	☒ Kyllä Validointikieli: englanti ☐ Ei

Potilaille tarkoitettu tiivistelmä laitteen turvallisuudesta ja klinisestä suorituskyvystä esitetään seuraavassa.

10. Kirjallisuusluettelo

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä – Osa II – Potilaat

Asiakirjan versio: 001
Julkaisupäivämäärä: 4.6.2024

Tämä tiivistelmä turvallisuudesta ja kliinisestä suorituskyvystä (SSCP) on tarkoitettu julkisesti saatavilla olevaksi, päivitetyksi yhteenvedoksi Arthrosamid®-hydrogeelin tärkeimmistä turvallisuuteen ja kliiniseen suorituskyvyn liittyvistä näkökohdista. Seuraavassa esitetyt tiedot on tarkoitettu potilaille tai maallikoille. Laajempi tiivistelmä on tämän asiakirjan ensimmäisessä osassa.

Turvallisuutta ja kliinistä suorituskkyä koskevaa tiivistelmää ei ole tarkoitettu yleiseksi sairauden hoito-ohjeeksi. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos sinulla on kysyttävää sairaudestasi tai Arthrosamid®-hydrogeelin käytöstä omassa tilanteessasi. Tämän turvallisuutta ja kliinistä suorituskkyä koskevan tiivistelmän ei ole tarkoitus korvata implanttikorttia tai käyttöohjeita Arthrosamid®-hydrogeelin turvallisen käytön ohjeina.

1. Laitteen tunnistetiedot ja yleiset tiedot

1.1 Laitteen kauppanimi

Arthrosamid®, tuotenro 50020 (yksittäispakkaus) ja 50021 (kuuden kappaleen pakkaus).

1.2 Valmistaja

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Tanska

1.3 Yksilöllinen laitetunniste – laitteen tunniste (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Yksilöllinen laitetunniste (UDI-DI) on laitemallin pääasiallinen tunniste.

1.4 Vuosi, jolloin laite sai ensimmäisen CE-merkinnän

Arthrosamid® sai CE-merkinnän vuonna 2021.

2. Laitteen käyttötarkoitus

2.1 Käyttötarkoitus, käyttöaihe ja kohdepotilasryhmä

Arthrosamid® on tarkoitettu käytettäväksi polven nivelrikon hoitoon yli 18-vuotiailla potilailla, joilla ensimmäiset yritykset (esim. harjoitteet tai painonhallintaohjelmat) oireiden lievittämiseksi ovat epäonnistuneet.

2.2 Vasta-aiheet

Arthrosamid®-tuotetta ei saa injisoida seuraavissa tapauksissa:

- jos injektiokohdassa tai sen lähellä on aktiivinen ihosairaus tai infektio
- jos nivel on infektoitunut tai siinä on vakava tulehdus
- jos potilas on aiemmin saanut hoitoa liukenevalla nivelensisäisellä injektoitavalla aineella (kuten hyaluronihapolla), jonka ei kyseisen valmisteen valmistajan antamien tietojen mukaan vielä odoteta olevan liennut
- jos samaa polvea on aiemmin hoidettu jollakin muulla ei-liukenevalla injektoitavalla aineella tai implantilla
- jos potilaalle on tehty polven tekonivelleikkaus tai polvessa on mitä tahansa vierasta materiaalia
- jos potilaalle on tehty polven tähystystoimenpide viimeisten 6 kuukauden aikana
- jos potilaalla on kontrolloimaton hemofilia (verenvuototauti) tai hän saa kontrolloimatonta antikoagulanttihoitoa.

Arthrosamid®-injektion saaneeseen polveen ei saa ruiskuttaa myöhemmin neulalla toista imeytymätöntä implanttia.

3. Laitteen kuvaus

3.1 Laitteen kuvaus ja potilaan kudoksiin kosketuksissa olevat materiaalit

Arthrosamid® on hydrogeeli, joka ruiskutetaan neulalla polvionteloon. Se sisältää 97,5 % steriiliä vettä ja 2,5 % polyakryyliamidia. Hydrogeeli toimitetaan steriileissä, valmiiksi täytetyissä ruiskuissa. Suositeltu annos on 6 ml.

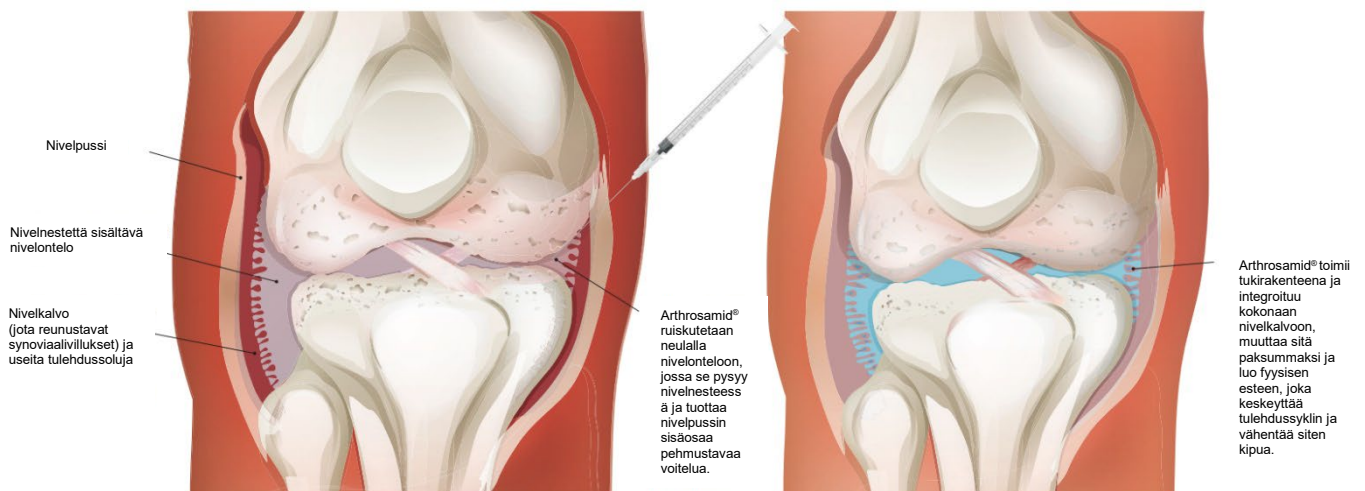
Arthrosamid® on injektoitava, imeytymätön, hajoamaton ja paikallaan pysyvä hydrogeeli, joka on tarkoitettu aikuispotilaiden polven nivelrikon oireenmukaiseen hoitoon. Arthrosamid®-hydrogeelin odotetaan helpottavan oireita 5 vuoden ajan, mutta se pysyy polvessa potilaan koko eliniän.

3.2 Mahdollisten lääkeaineiden tiedot

Arthrosamid® ei sisällä mitään lääkeainetta.

3.3 Kuvaus siitä, miten laite saavuttaa suunnitellun toimintatapansa

Arthrosamid® integroituu polven nivelpussin sisäosan nivelkalvokudokseen ja muuttaa nivelkalvon paksummaksi. Arthrosamid® luo nivelpussin sisäosan kudokseen kestävän pehmusteen ja vähentää siten nivelrikkoisen polven kipua ja nivelen jäykkyyttä ja parantaa polven toimintaa. Katso jäljempänä oleva kuva.



3.4 Muut laitteen kanssa käytettäväksi tarkoitetut laitteet tai tuotteet

Ennen Arthrosamid®-injektion antamista hoidettavalle potilaalle annetaan antibiootteja.

Arthrosamid®-injektio on tehtävä steriiliä neulaa käyttäen ja ultraääniavustuksella.

4. Riskit ja varoitukset

Ota yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen, jos uskot, että sinulla on Arthrosamid®-hydrogeeliin tai sen käyttöön liittyviä sivuvaikutuksia tai jos olet huolissasi riskeistä. Tätä asiakirjaa ei ole tarkoitettu korvaamaan tarvittavaa terveydenhuollon ammattilaisen antamaa ohjeistusta.

Lääkäri kertoo ennen toimenpidettä sinulle tuotteen käyttötarkoituksen, odotettavissa olevat tulokset, vasta-aiheet, varoitukset ja mahdolliset haittavaikutukset.

4.1 Miten mahdollisia riskejä hallitaan tai käsitellään

Kaikkien muiden invasiivisten niveltöimenpiteiden tapaan myös Arthrosamid®-hydrogeeliin injektointiin liittyy infektion riski, minkä vuoksi ennen sen injektioimista on annettava antibiootteja.

4.2 Jäännösriskit ja haittavaikutukset

Muutamien ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana voi esiintyä injektioon liittyvää lievää tai kohtalaista kipua ja/tai lievää turvotusta. Myös Bakerin kystan (nesteiden kertyminen polven takaosaan) muodostuminen tai turpoaminen on mahdollista.

Harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä pistoskohdan infektoita.

4.3 Varoitukset tai varotoimet

Vältä rasittavaa liikuntaa (esim. tennis, hölkkä tai pitkät kävelymatkat) ensimmäisinä viikkoina injektion jälkeen.

Jos tarvitset leikkausta tai merkittävää hammashoitoa Arthrosamid®-hoitosi jälkeen, hoitavan lääkärin on harkittava antibioottihoitoa infektioriskin pienentämiseksi.

Ilmoita Arthrosamid®-implantista terveydenhuollon ammattilaisille hoitosi jälkeen, jotta varmistat oikean lääketieteellisen arvioinnin tulevaisuudessa.

Arthrosamid®-hydrogeeliä on käytettävä varoen seuraavilla potilailla:

- potilaat, joilla on akuutteja tai kroonisia infektoita kehon muissa osissa
- potilaat, joilla on autoimmuunisairauksia
- potilaat, jotka saavat immunosuppressiivista hoitoa
- immuunipuutteiset potilaat
- potilaat, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes
- potilaat, joille tehdään merkittävä hammashoidon toimenpide tai invasiivinen lääketieteellinen toimenpide.

Turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole vahvistettu seuraavissa tapauksissa:

- alle 18-vuotiaat potilaat
- raskaana olevat ja imettävät naiset
- potilaat, joiden painoindeksi on $\geq 35 \text{ kg/m}^2$
- yli 6 ml:n kerta-annokset.

5. Tiivistelmä kliinisestä arvioinnista ja markkinoille saattamisen jälkeisestä kliinisestä seurannasta

5.1 Laitteen kliininen tausta

Geeliä, johon Arthrosamid pohjautuu, on käytetty yli 20 vuotta tuotteissa kuten Bulkamid®-hydrogeeli (käytetään virtsanpidätyskyvyttömyyteen) ja Arthramid® Vet (käytetään eläinten nivelrikkoon). Kaiken kaikkiaan Conturan valmistamia geeliruiskuja on myyty yli miljoona kappaletta.

Arthrosamid®-hydrogeelistä on toteutettu viisi tutkimusta. Niiden lisäksi tutkimusnäyttöä on kerätty tieteellisestä kirjallisuudesta. Tutkimusnäyttö osoittaa, että kun Arthrosamid®-hydrogeeliä ruiskutetaan neulalla polveen, se muodostuu osaksi nivelkalvoa, joka on ohut este, joka peittää nivelen sisäpuolta (katso edellisellä sivulla oleva kuva). Hoito vähentää kipua ja jäykkyyttä ja parantaa nivelrikkoisen polven fyysistä toimintaa sekä parantaa elämänlaatua. Kliinistä tutkimusnäyttöä hoitovaikutuksesta on olemassa 4 vuoteen asti injektion jälkeen, mutta vaikutuksen odotettu kokonaiskesto on 5 vuotta. Tutkimukset osoittavat, että hoito on turvallinen.

5.2 Kliininen tutkimusnäyttö CE-merkintää varten

Seuraavassa kuvataan Arthrosamid®-hydrogeelin kliiniset tutkimukset.

Toteutettiin 84 osallistujaa käsittävä ”proof of concept” (toimivuuden osoitus) -tutkimus tietojen saamiseksi Arthrosamid®-hydrogeelin tehokkuudesta osallistujilla, joilla oli polven nivelrikko. Tässä tutkimuksessa polveen ruiskutettiin 3 ml Arthrosamid®-hydrogeeliä. Joillakin osallistujilla injektio toistettiin kerran vähintään 2 viikon jälkeen (72 osallistujaa sai toisen injektion). Tutkimuksessa havaittiin, että kipu oli parantunut merkittävästi 4 kuukautta ensimmäisen injektion jälkeen. Myös jäykkyys ja fyysinen toiminta paranivat vastaavalla tavalla. Vaikutus näytti jatkuvan viikolla 13 tehtyyn viimeiseen seurantaan asti. Tutkimus julkaistiin vuonna 2018 [1].

Myöhemmin toteutettiin 91 osallistujaa käsittävä retrospektiivinen tutkimus tietojen saamiseksi Arthrosamid®-hydrogeelin turvallisuudesta potilailla, joilla oli polven nivelrikko. Tietojen arviointi osoitti, ettei Arthrosamid®-injektioon liittyviä vakavia haittatapahtumia esiintynyt. Allergisia reaktioita tai infektoita ei havaittu. Useimpia osallistujien ilmoittamia haittatapahtumia voidaan pitää polven nivelrikon tavanomaisina oireina, ja siten ne eivät hyvin todennäköisesti liittyneet Arthrosamid®-hydrogeeliin. Poikkeuksena on hoidon jälkeinen turvotuksen tunne, jota esiintyi 15 osallistujalla. Useimmat (14 osallistujaa, eli 93 %) kuvaavat tätä tunnetta lyhytaikaiseksi (kesto päiviä tai viikkoja). Arthrosamid®-injection jälkeen ei havaittu merkkejä arpeutumisesta. Tämä tutkimus julkaistiin vuonna 2019 [2].

Toinen tutkimus tehtiin kudokselle, joka oli poistettu polven kokotekonivelleikkauksen aikana 7 potilaalta, jotka olivat aikaisemmin saaneet hoitoa Arthrosamid®-hydrogeelillä. Tutkimuksen yleinen löydös oli, että Arthrosamid®-hydrogeelin havaittiin olevan integroitunut nivelkalvoon Arthrosamid®-injection jälkeisestä aikapisteestä riippumatta (5–33 kuukautta). Tutkimuksessa ei löydetty mitään merkkejä arpeutumisesta.

Käynnissä olevassa tutkimuksessa, joka käsittää 49 potilasta, arvioidaan yhden 6 ml:n Arthrosamid®-injection tehokkuutta ja turvallisuutta potilailla, joilla on polven nivelrikko. Tämän tutkimuksen osallistujia on seurattu 4 vuoden ajan. Kaikissa potilaiden arvioinneissa on havaittu merkittävää paranemista kivun, jäykkyyden ja fyysisen toiminnan osalta sekä merkittävää elämänlaadun paranemista. Hoidon jälkeen 12 osallistujalla on ilmennyt yhteensä 14 Arthrosamid®-hydrogeeliin liittyvää haittatapahtumaa. Näistä useimmin raportoituja tapahtumia olivat nivelkipu, nivelen turpoaminen ja nesteen kertyminen polven takaosaan. Mitkään Arthrosamid®-hydrogeelin käyttöön liittyvistä tapahtumista eivät olleet vakavia. 6 ja 12 kuukauden aikapisteen arviointitiedot julkaistiin vuonna 2021 [4,5], 2 vuoden tiedot julkaistiin vuonna 2022 [6] ja 3 vuoden tiedot julkaistiin vuonna 2023 [7,8]. Osallistujat kutsutaan vuotuisille seurantakäynneille 5 vuoteen asti hoidon jälkeen Arthrosamid®-hydrogeelin turvallisuuden ja pitkäaikaisen suorituskyvyn arvioimiseksi.

Käynnissä on toinen tutkimus, jossa aluksi verrattiin Arthrosamid®-hydrogeeliä Synvisc-One®-valmisteseen 1 vuoden ajan. Synvisc-One® on toinen polven nivelrikkoon käytettävä injektointiaine (hyaluronihappo). Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 239 osallistujaa. 120 osallistujaa sai yhden injektion (6 ml) Synvisc-one®-valmistetta ja 119 sai yhden injektion (6 ml) Arthrosamid®-hydrogeeliä. Tutkimuksessa näiden kahden hoidon tehokkuudessa ei havaittu tilastollista eroa. Arthrosamid®-ryhmässä 35 osallistujalla esiintyi yhteensä 41 hoitoon liittyvää haittatapahtumaa. Synvisc-One®-ryhmässä 9 osallistujalla esiintyi yhteensä 13 hoitoon liittyvää haittatapahtumaa. Yksikään hoitoon liittyvistä haittatapahtumista ei ollut vakava. Tämän tutkimuksen yhden vuoden tiedot julkaistiin vuosina 2022 ja 2023 [9–11]. Ensimmäisen vuoden jälkeen tutkimusta jatkettiin Arthrosamid®-ryhmän osallistujien seuraamiseksi enintään 5 vuoden ajan. Heitä on nyt seurattu 3 vuoden ajan, ja kaikissa arvioinneissa on havaittu merkittävää paranemista kivun, jäykkyyden ja fyysisen toiminnan osalta sekä merkittävää elämänlaadun paranemista.

5.3 Turvallisuus

Polven kokotekonivelleikkaukseen verrattuna, joka on tällä hetkellä ensisijainen muiden hoitojen epäonnistumisen jälkeen toteutettava hoito, Arthrosamid®-hydrogeelillä toteutettava hoito on mini-invasiivinen poliklininen toimenpide. Arthrosamid®-hydrogeeli ei imeydy kehoon tai hajoa kehossa, ja 4 tutkimuksen tiedot osoittavat, että sen teho on merkittävä ja pitkäkestoinen. Kerätty tutkimusnäyttö osoittaa, että useimmilla Arthrosamid®-hydrogeelillä hoidetuilla nivelrikkopotilailla ilmeni nivelrikkaisen polven kivun, jäykkyyden ja fyysisen toiminnan paranemista sekä elämänlaadun paranemista. Useimmat tutkimuksissa havaitut haittatapahtumat olivat lyhytaikaisia ja lieviä. Yleisimmät haittatapahtumat olivat nivelkipu ja nivelen turpoaminen.

31.12.2023 mennessä markkinoille on saatettu yhteensä 5 098 potilaspakkausta (kuuden kappaleen pakkaukset). Turvallisuustietoja kerätään jatkuvasti verkon tietokannoista, valituksista, tieteellisestä kirjallisuudesta ja muista lähteistä. Laitteen markkinoille tulon ja päivämäärän 31.12.2023 väliseltä ajalta kerättyjen turvallisuustietojen arviointi osoittaa, että Arthrosamid® on turvallinen.

Arthrosamid®-hydrogeelin turvallisuutta arvioiva markkinoille saattamisen jälkeinen tutkimus aloitettiin vuonna 2021, ja se jatkuu edelleen. Tässä tutkimuksessa 203 aikuispotilasta 9 tutkimuskeskuksessa Euroopassa sai hoitoa yhdellä 6 ml:n Arthrosamid®-injektiolla. Arthrosamid®-hoidon jälkeen osallistujia seurataan 5 vuoden ajan. Tutkimuksen tulokset eivät ole vielä saatavilla.

6. Mahdolliset hoitovaihtoehdot

Jos harkitset muita hoitovaihtoehtoja, suosittelemme ottamaan yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, joka voi ottaa huomioon yksilöllisen tilanteesi.

Lääkärit voivat tarjota seuraavia hoitovaihtoehtoja Arthrosamid®-hydrogeelille:

- Nivelensisäiset hoidot (hoidot, jotka ruiskutetaan neulalla polveen):
 - **Kortikosteroidit** voivat olla tehokkaita tulehduksen oireiden hoidossa, mutta vaikutus häviää nopeasti (2–6 viikossa). Vakaaseen kivunlievitykseen tarvitaan toistuvia injektioita.
 - **Hyaluronihapon** vaikutus kestää enintään 6 kuukautta.

- Leikkaus: Mahdollisia leikkauksia ovat mm. koko- tai osatekonivelleikkaus tai polven osteotomia (leikkaustoimenpide, jossa luu katkaistaan ja muotoillaan ja kohdistetaan uudelleen). Useimmilla potilailla leikkauksen kliininen hoitotulos on hyvä, mutta muihin hoitoihin verrattuna leikkauksiin liittyy suhteellisen korkea komplikaatioiden riski, ja monille potilaille on tehtävä korjausleikkaus. Leikkaus voi kuitenkin olla hyvä vaihtoehto niille potilaille, joiden oireet ovat vaikeita, joilla aiemmat hoidot ovat epäonnistuneet ja joiden elämänlaatu on heikentynyt merkittävästi.

Hoito tulisi valita potilaskohtaisten oireiden ja potilaan omien tavoitteiden ja odotuksien perusteella sekä kunkin hoidon riskit ja hyödyt sekä potilaan yksilöllinen tilanne huomioiden.

7. Suositeltu käyttäjäprofiili ja -koulutus

Arthrosamid®-hydrogeelin saavat injektoida vain asianmukaisen pätevyyden omaavat lääkärit, joilla on kokemusta nivelensisäisistä injektio-toimenpiteistä, kuten ortopedikirurgit tai reumalääkärit.

Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCSPC)

Arthrosamid®

ID du document		018.SSCP.00023.03	
Version n°	001	Date du document	2024-06-04

Sommaire

Abréviations	5
Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques – 1re partie – Utilisateurs professionnels.....	6
1. Identification du dispositif et informations générales	6
1.1 Nom commercial du dispositif	6
1.2 Fabricant.....	6
1.3 Numéro d'enregistrement unique du fabricant	6
1.4 IUD-ID de base.....	6
1.5 Description de la nomenclature des dispositifs médicaux correspondant au dispositif	6
1.6 Classe du dispositif	7
1.7 Année de délivrance du premier certificat CE couvrant le dispositif	7
1.8 Nom et numéro d'identification de l'organisme notifié	7
2. Destination, indication, population cible et contre-indications	7
2.1 Destination, indication et population cible.....	7
2.2 Contre-indications et/ou limites d'utilisation	7
3. Description du dispositif	8
3.1 Description du dispositif	8
3.1.1 Mode d'action.....	8
3.2 Générations précédentes du dispositif	8
3.3 Autres produits et dispositifs destinés à être utilisés en combinaison avec le dispositif	8
4. Risques résiduels et avertissements.....	8
4.1 Risques restants et effets indésirables	8
4.2 Avertissements et précautions	9
4.2.1 Avertissements	9
4.2.2 Précautions	9
4.3 Autres informations	10
5. Résumé de l'évaluation clinique et du suivi clinique après commercialisation ...	10
5.1 Équivalence	10
5.2 Investigations cliniques préalables au marquage CE.....	10
5.2.1 Étude de validation du principe	11
5.2.1.1 Plan de l'investigation clinique	11
5.2.1.2 Résultats.....	13

5.2.1.3	Conclusion	14
5.2.2	Étude d'évaluation de la sécurité.....	15
5.2.2.1	Plan de l'investigation clinique	15
5.2.2.2	Résultats.....	17
5.2.2.3	Conclusion	19
5.2.3	Rapport histopathologique	20
5.2.3.1	Plan de l'investigation clinique	20
5.2.3.2	Résultats.....	20
5.2.3.3	Conclusion	23
5.2.4	Investigation clinique prospective en ouvert menée sur l'injection intra-articulaire d'hydrogel de polyacrylamide chez des patients présentant une arthrose du genou (« IDA ») (CIV ID : CIV-19-07-029146)	24
5.2.4.1	Plan de l'investigation clinique	24
5.2.4.2	Résultats.....	26
5.2.4.3	Conclusion	35
5.2.5	Investigation clinique randomisée contrôlée, multicentrique, menée en double aveugle sur l'injection intra-articulaire d'hydrogel de polyacrylamide chez les patients atteints d'arthrose du genou (« ROSA ») (CIV ID : CIV-19-01-026964).....	35
5.2.5.1	Plan de l'investigation clinique	36
5.2.5.2	Résultats.....	39
5.2.5.3	Conclusion	50
5.3	Autres données cliniques.....	50
5.4	Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques.....	51
5.5	Suivi clinique après commercialisation.....	52
6.	Alternatives thérapeutiques possibles.....	52
6.1	Traitements intra-articulaires	53
6.1.1	Corticoïdes	53
6.1.2	Acide hyaluronique.....	53
6.1.3	Noltrex	54
6.2	Chirurgie	54
7.	Profils et formations suggérés pour les utilisateurs.....	55
8.	Normes harmonisées et spécifications communes appliquées	55
9.	Historique des révisions.....	58
10.	Bibliographie :	59
Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques – 2e partie – Patients.....		65

1.	Identification du dispositif et informations générales	65
1.1	Nom commercial du dispositif	65
1.2	Fabricant.....	65
1.3	Identification unique de base du dispositif – Identifiant du dispositif (IUD-ID)	65
1.4	Année de délivrance du premier certificat CE couvrant le dispositif	65
2.	Utilisation prévue du dispositif	66
2.1	Destination, indication et population cible.....	66
2.2	Contre-indications.....	66
3.	Description du dispositif	66
3.1	Description du dispositif et des matériaux en contact avec les tissus du patient	66
3.2	Informations sur la substance médicale, le cas échéant	66
3.3	Description de la manière dont le dispositif atteint son mode d'action prévu	67
3.4	Autres produits et dispositifs destinés à être utilisés en combinaison avec le dispositif	67
4.	Risques et avertissements	67
4.1	Comment les risques potentiels ont été contrôlés ou gérés	68
4.2	Risques résiduels et effets indésirables	68
4.3	Avvertissements ou précautions	68
5.	Résumé de l'évaluation clinique et du suivi clinique après commercialisation	69
5.1	Contexte clinique du dispositif	69
5.2	Preuves cliniques pour le marquage CE	69
5.3	Sécurité d'emploi	70
6.	Alternatives thérapeutiques possibles.....	71
7.	Profils et formations suggérés pour les utilisateurs.....	71

Abréviations

Abréviation	Explication
EID	Effet indésirable du dispositif
EI	Événement indésirable
BOCF	Observation de référence utilisée (baseline observation carried forward)
EMDN	Nomenclature européenne des dispositifs médicaux (European medical device nomenclature)
ESCEO	Société européenne des aspects cliniques et économiques de l'ostéoporose, de l'arthrose et des maladies musculosquelettiques (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases)
AH	Acide hyaluronique
ITT	Intention de traiter (intent-to-treat)
RDM	Règlement relatif aux dispositifs médicaux (UE) 2017/745
Arthrose	
OMERACT-OARSI	Mesures des résultats en rhumatologie - Société internationale de recherche sur l'ostéoarthrite (Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International)
PAAG	Hydrogel de polyacrylamide
PGA	Évaluation globale du patient (patient global assessment)
SCAC	Suivi clinique après commercialisation
SAC	Surveillance après commercialisation
QdV	Qualité de vie
AdM	Amplitude de mouvement
EIG	Événement indésirable grave
RCSPC	Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques
ATG	Prothèse totale de genou
PUG	Prothèse unicompartmentale du genou
WOMAC	Index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis)

Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques – 1re partie – Utilisateurs professionnels

Ce résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCSPC) est destiné à rendre publique une synthèse actualisée des principaux aspects relatifs à la sécurité et aux performances cliniques d'Arthrosamid®.

Le RCSPC n'est pas destiné à remplacer le mode d'emploi, qui reste le principal document permettant de garantir l'utilisation sûre d'Arthrosamid®, ni à établir un diagnostic ou à émettre des suggestions thérapeutiques auprès des utilisateurs prévus ou des patients auxquels il est destiné.

Les informations suivantes sont destinées aux utilisateurs/professionnels de santé.

Un résumé destiné aux patients est inclus à la suite de ces informations (2e partie).

1. Identification du dispositif et informations générales

1.1 Nom commercial du dispositif

Arthrosamid®, réf. catalogue 50020 (boîte de 1) et 50021 (boîte de 6).

1.2 Fabricant

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Danemark

1.3 Numéro d'enregistrement unique du fabricant

DK-MF-000002018

1.4 IUD-ID de base

5704101Arthrosamid3K

L'IUD-ID de base est le principal identifiant d'un modèle de dispositif.

1.5 Description de la nomenclature des dispositifs médicaux correspondant au dispositif

Le code de la nomenclature européenne des dispositifs médicaux (EMDN) pour Arthrosamid® est P900403 « Non-resorbable filling and reconstruction devices » (dispositifs non résorbables de comblement et de reconstruction).

1.6 Classe du dispositif

Arthrosamid® est un dispositif implantable de classe IIb selon la règle 8 définie dans l'annexe VIII du Règlement relatif aux dispositifs médicaux (UE) 2017/745 (RDM).

1.7 Année de délivrance du premier certificat CE couvrant le dispositif

Arthrosamid® a reçu le marquage CE conformément à la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux en 2021.

1.8 Nom et numéro d'identification de l'organisme notifié

L'organisme notifié réalisant l'évaluation de la conformité d'Arthrosamid® est TÜV SÜD Product Service GmbH, numéro d'identification unique 0123.

2. Destination, indication, population cible et contre-indications

2.1 Destination, indication et population cible

Arthrosamid® est destiné à être utilisé pour le traitement symptomatique des patients atteints d'arthrose du genou.

Arthrosamid® est destiné aux patients de plus de 18 ans chez qui des traitements conservateurs ont échoué.

2.2 Contre-indications et/ou limites d'utilisation

Arthrosamid® ne doit pas être injecté :

- en cas de maladie ou d'infection cutanée active au site d'injection ou à proximité ;
- en cas d'infection ou d'inflammation sévère de l'articulation ;
- si le patient a déjà été traité avec un produit injectable/implant différent non résorbable dans le même genou ;
- si le patient a déjà reçu un traitement par injection intra-articulaire d'un produit résorbable (comme de l'acide hyaluronique), qui n'est sans doute pas encore résorbé, selon les informations du fabricant de ce produit spécifique ;
- si le patient a bénéficié d'une alloplastie du genou ou si un corps étranger est présent dans le genou ;
- si le patient a subi une arthroscopie du genou dans les 6 derniers mois ;
- si le patient a une hémophilie non contrôlée ou s'il prend un traitement anticoagulant non contrôlé.

Par la suite, ne pas injecter d'implant non résorbable différent dans le genou qui a reçu l'injection d'Arthrosamid®.

3. Description du dispositif

3.1 Description du dispositif

Arthrosamid® est un hydrogel transparent injectable, non résorbable et biocompatible destiné à être injecté dans une articulation. Arthrosamid® se compose de polyacrylamide réticulé à 2,5 % et d'eau apyrogène à 97,5 %. Arthrosamid® est fourni dans une seringue stérile et préremplie de 1 ml, fermée hermétiquement avec un capuchon à raccord Luer Lock.

Arthrosamid® est stérilisé à la chaleur humide. Réservé à un usage unique.

Arthrosamid® est un implant à demeure non résorbable dont la durée de vie attendue est de 5 ans.

3.1.1 Mode d'action

- Arthrosamid® s'intègre dans le tissu synovial de la capsule articulaire interne et diminue la raideur articulaire.
- Arthrosamid® forme une membrane d'amortissement composée d'hydrogel intégré dans une matrice tissulaire à mailles fines recouverte d'un tissu synovial.
- Arthrosamid® diminue la douleur et améliore la fonction du genou touché par l'arthrose.

Les caractéristiques non résorbables, non biodégradables et non migratoires d'Arthrosamid® forment un amortisseur du tissu de la capsule articulaire interne.

3.2 Générations précédentes du dispositif

Il n'y a pas de générations précédentes ni de variantes du dispositif.

3.3 Autres produits et dispositifs destinés à être utilisés en combinaison avec le dispositif

Arthrosamid® est destiné à être injecté dans l'articulation avec une aiguille stérile de 21G x 2 po (0,8 x 50 mm) à raccord Luer Lock.

4. Risques résiduels et avertissements

4.1 Risques restants et effets indésirables

Contura met en œuvre une gestion des risques itérative pendant tout le cycle de vie d'Arthrosamid® pour gérer en continu tous les risques associés au dispositif. Une analyse des risques a été réalisée pour Arthrosamid®, dans laquelle deux risques résiduels (après le contrôle des risques) découlant d'une séquence ou d'une combinaison d'événements raisonnablement prévisibles ont été identifiés et évalués comme acceptables, mais significatifs. Les préjudices associés à ces deux risques sont des symptômes transitoires qui ne nécessitent aucune intervention médicale ou chirurgicale.

professionnelle, et que les patients pourraient présenter au cours des premières semaines suivant l'intervention (période de convalescence).

Les préjudices associés aux risques résiduels sont les suivants :

- Gonflement/œdème
- Aggravation de l'arthralgie

Les données quantitatives disponibles sur les effets indésirables d'Arthrosamid® sont issues de deux investigations cliniques, « IDA » (n=49) et « ROSA » (n=121), ainsi que de données de surveillance après commercialisation (SAC) recueillies de manière systématique jusqu'au 31/12/2023 inclus. Au total, 5 098 boîtes-patients (boîtes de 6) avaient été commercialisées au 31/12/2023.

Les études « ISA » et « ROSA » sont respectivement décrites dans les rubriques [5.2.4](#) et [5.2.5](#).

Tableau 1 Fréquences des risques résiduels et des effets indésirables dans les essais cliniques et les études après commercialisation

	« ISA » (n=49)	« ROSA » (n=121)	Données après commercialisation (n=5 098)
Risques résiduels			
Gonflement/œdème	8 %	11 %	0,04 %
Aggravation de l'arthralgie	12 %	16 %	< 1/5 098*
Effets indésirables			
Douleur liée à l'injection	-	1 %	0,08 %
Gonflement d'un kyste de Baker	6 %	-	< 1/5 098*
Infection	-	-	< 1/5 098*

* Aucune complication liée au produit n'a été signalée au cours de l'utilisation après commercialisation.

4.2 Avertissements et précautions

4.2.1 Avertissements

- Ne pas injecter Arthrosamid® dans le système vasculaire, en dehors d'une articulation ou dans le tissu de la capsule.
- Ne pas injecter de corticoïdes en même temps qu'Arthrosamid®.
- Ne pas injecter de substances pharmacologiques ou biologiques en même temps qu'Arthrosamid®.

4.2.2 Précautions

Il convient de prendre les précautions usuelles associées aux procédures articulaires effractives.

- Ne pas réutiliser Arthrosamid®. La réutilisation augmente le risque de contamination et donc le risque d'infection.
- Ne pas restériliser Arthrosamid®.
- Ne pas utiliser Arthrosamid® après sa date de péremption.
- Ne pas injecter Arthrosamid® dans d'autres parties du corps.
- Les patients doivent éviter toute activité intense (p. ex. tennis, running ou longues marches) pendant les premières semaines suivant l'injection.

Arthrosamid® doit être utilisé avec précaution chez les patients :

- atteints d'infections aiguës ou chroniques d'autres parties du corps ;
- présentant des affections auto-immunes ;
- sous traitement immunosuppresseur ;
- avec une déficience du système immunitaire ;
- atteints de diabète non équilibré ;
- recevant des soins dentaires importants ou une intervention médicale effractive.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies pour :

- les patients de moins de 18 ans ;
- les femmes enceintes ou qui allaitent ;
- les patients dont l'IMC est $\geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- des doses individuelles de plus de 6 ml.

Comme dans toute procédure articulaire effractive, un risque d'infection existe lors de l'injection d'Arthrosamid® ; une antibioprophylaxie doit être administrée avant l'injection.

4.3 Autres informations

Arthrosamid® n'a pas fait l'objet d'une mesure corrective de sécurité sur le terrain.

5. Résumé de l'évaluation clinique et du suivi clinique après commercialisation

5.1 Équivalence

L'évaluation de la conformité d'Arthrosamid® ne s'est pas appuyée sur l'équivalence à d'autres produits.

5.2 Investigations cliniques préalables au marquage CE

Les investigations cliniques sur Arthrosamid® ont été réalisées avant le marquage CE conformément au RDM.

Un résumé des investigations est disponible ci-dessous.

5.2.1 Étude de validation du principe

5.2.1.1 Plan de l'investigation clinique

Cette investigation était une étude de validation de principe initiée par l'investigateur dans un seul centre, sur une cohorte en ouvert. Elle a été réalisée conformément à la déclaration d'Helsinki (Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains) publiée en 2018 [1].

Dispositif expérimental

Dispositif : le produit « Hydrogel B » Aquamid® Reconstruction a été utilisé pour l'étude. Aquamid® Reconstruction est identique à Arthrosamid®, mais avec une autre indication (Aquamid® Reconstruction était destiné à l'augmentation des tissus mous à des fins de reconstruction, notamment pour la correction des lipoatrophies faciales). Dans les présentes, le dispositif est appelé « Hydrogel B ».

Administration : l'injection d'« Hydrogel B » a été réalisée dans des conditions d'asepsie et sous anesthésie locale (dans l'articulation et directement dans le site d'injection). Un volume de 3 ml d'« Hydrogel B » a été injecté sous contrôle échographique dans l'espace intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de 21 G x 2 po (0,8 x 50 mm) (3 x 1 ml ont été injectés avec la même aiguille). Chez les patients pour lesquels l'effet était insuffisant, l'injection a été répétée après au moins 2 semaines, pour une injection totale de 6 ml d'« Hydrogel B ».

Antibioprophylaxie : une dose unique d'antibiotiques oraux (azithromycine 500 mg + moxifloxacine 400 mg) a été administrée 1 à 6 heures avant l'injection.

Objectifs et critères d'évaluation

L'objectif général de l'étude était d'obtenir des informations sur l'efficacité d'« Hydrogel B » chez les patients atteints d'arthrose du genou. Les critères d'évaluation de l'étude ont été définis comme suit :

Critère d'évaluation principal : évaluer la variation du score WOMAC de douleur par rapport à la référence 4 mois après l'injection d'« Hydrogel B » dans l'articulation du genou. Le questionnaire WOMAC est décrit ci-dessous.

Critères d'évaluation secondaires : évaluer les variations par rapport à la référence des sous-échelles de fonction physique et de raideur de WOMAC, ainsi que le score WOMAC à 4, 7 et 13 mois.

Paramètres d'efficacité

Score WOMAC : le questionnaire WOMAC est un questionnaire auto-administré composé de 24 items, chacun évalué sur une échelle de Likert allant de 0 à 4. Les 24 items sont divisés en trois sous-échelles : douleur (5 items), raideur (2 items) et fonction physique (17 items). Un score total de WOMAC est aussi calculé en additionnant les scores des 24 items. Les scores WOMAC (sous-échelles et total) sont convertis sur une échelle de 0 à 100, un score élevé indiquant un résultat plus négatif.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion suivants sont définis :

Critères d'inclusion :

Adultes ayant un diagnostic clinique d'arthrose du genou selon l'American College of Rheumatology.

Critères d'exclusion :

- Maladie ou infection cutanée active au site d'injection ou à proximité
- Infection ou inflammation sévère de l'articulation
- Traitement antérieur par injection intra-articulaire d'un produit résorbable (comme de l'acide hyaluronique), hormis si ce produit est totalement résorbé
- Traitement antérieur avec un autre produit injectable/implant non résorbable
- Traitement antérieur par arthroplastie du genou
- Patients hémophiles
- Patients de moins de 18 ans

Présentation de l'étude

L'étude comprend les étapes de traitement et d'évaluation suivantes :

- Une visite initiale de traitement (visite de traitement 1)
- Une deuxième visite de traitement environ un an après la visite de traitement
- Des visites de suivi à 4 mois (visite de suivi 1), 7 mois (visite de suivi 2) et 13 mois (visite de suivi 3). La période de visite programmée se situe dans un intervalle de ± 2 semaines pour toutes les visites de suivi.

Une courte présentation de la procédure de l'étude est disponible dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2. Aperçu de l'étude de validation du principe

	Visite de traitement 1	Visite de traitement 2	Visite de suivi 1	Visite de suivi 2	Visite de suivi 3
Échéance (mois)	0	1	4	7	13
Injection d'« Hydrogel B »	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

* Injection d'« Hydrogel B » si l'effet de la dose initiale est considéré insuffisant.

Population de l'étude

La population de l'étude se composait de patients traités pour une arthrose du genou qui avaient des antécédents documentés de mesure de l'efficacité primaire avant le traitement (questionnaire WOMAC). Les patients ont reçu l'injection d'« Hydrogel B » à la visite de traitement 1 et n'ont pas reçu d'injection de corticoïdes dans l'articulation sur toute la durée des 13 mois précédant la visite de

suivi, et n'ont pas reçu d'injection d'« Hydrogel B » lors des visites de l'étude de suivi (c-à-d. les visites de suivi des mois 4 et 7).

Le degré d'arthrose a été déterminé par la classification de Kellgren-Lawrence (KL), qui est une évaluation allant de 0 à 4, dans laquelle le grade 0 signifie une absence d'arthrose et le grade 4 une arthrose sévère [1]. Les patients de l'étude avaient les grades KL suivants : KL=1 : 4 %; KL=2 : 24 % ; KL=3 : 46 % et KL=4 : 26 %.

5.2.1.2 Résultats

Caractéristiques des patients

L'ensemble des 122 patients atteints d'arthrose du genou ont reçu un traitement intra-articulaire de 3 ml d'« Hydrogel B ». Parmi eux, 28 n'avaient pas répondu à un questionnaire WOMAC de référence, soit 84 patients ayant des scores WOMAC avant le traitement. L'âge moyen lors de la première injection d'« Hydrogel B » était de 68 ans (intervalle de 36 à 91) ; 48 (57 %) des patients étaient des femmes. Les scores WOMAC de référence sont présentés dans le [Tableau 3](#).

Tableau 3. Scores WOMAC de référence.

	Moyenne (ET)	Intervalle
Douleur WOMAC	44,3 (17,2)	5,0 – 75,0
Raideur WOMAC	44,9 (22,0)	0,0 – 87,5
Fonction WOMAC	42,2 (20,7)	0,0 – 88,2
Total WOMAC	42,8 (18,6)	0,0 – 84,4

Traitement et suivi

Sur les 84 patients ayant des scores WOMAC pré-traitement, 75 patients se sont rendus à la deuxième visite de traitement, parmi lesquels 72 patients ont reçu une deuxième injection intra-articulaire de 3 ml d'« Hydrogel B » (3 patients ne se sont pas rendus à la deuxième visite de traitement, mais ont poursuivi leur participation). Un effet cumulatif d'« Hydrogel B » a donc été étudié indirectement.

Les données WOMAC de suivi étaient disponibles pour 62 patients à 4 mois, pour 59 patients à 7 mois et pour 56 patients à 13 mois.

Paramètres d'efficacité

Scores WOMAC

Le [Tableau 4](#) résume les sous-scores WOMAC (douleur, raideur, fonction) et le score WOMAC total. Lors de la visite de suivi à 4 mois, une diminution statistiquement significative du sous-score WOMAC de douleur de 14,6 points (IC à 95 % : -18,9 à -10,2) ($p < 0,001$) a été observée. L'amélioration du sous-score de douleur a persisté dans le temps avec une réduction moyenne de 16,0 et 15,7 à 7 et

13 mois. En outre, le sous-score de raideur WOMAC, le sous-score de fonction WOMAC et le score total WOMAC étaient tous réduits de manière statistiquement significative à toutes les échéances (4, 7 et 13 mois).

Tableau 4. Variations des sous-scores de douleur, de raideur et de fonction WOMAC, et du score total WOMAC par rapport à la référence (n=84)

	4 mois (n=62)		7 mois (n=59)		13 mois (n=56)	
	Moyenne (IC à 95 %)	Valeur de P	Moyenne (IC à 95 %)	Valeur de P	Moyenne (IC à 95 %)	Valeur de P
Douleur WOMAC	-14,6 (-18,9 à -10,2)	< 0,0001	-16,0 (-20,4 à -11,6)	< 0,0001	-15,7 (-20,2 à -11,2)	< 0,0001
Raideur WOMAC	-12,3 (-17,7 à -6,9)	< 0,0001	-13,3 (-18,8 à -7,8)	< 0,0001	-12,1 (-17,8 à -6,4)	< 0,0001
Fonction WOMAC	-13,1 (-17,4 à -8,7)	< 0,0001	-12,2 (-16,6 à -7,8)	< 0,0001	-9,4 (-14,0 à -4,9)	< 0,0001
Total WOMAC	-13,4 (-17,5 à -9,2)	< 0,0001	-13,1 (-17,3 à -8,8)	< 0,0001	-10,9 (-15,2 à -6,6)	< 0,0001

Atteinte des critères d'évaluation

Les résultats de l'étude en matière de critères d'évaluation sont résumés dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5. Les résultats de l'étude sont associés aux critères d'évaluation de l'étude.

Critères d'évaluation de l'étude		Résultats de l'étude
Critère d'évaluation principal	Évaluer la variation de la douleur (WOMAC) par rapport à la référence à 4 mois après l'injection d'« Hydrogel B » dans l'articulation du genou.	Une amélioration statistiquement significative de la douleur à 4 mois après l'injection d'« Hydrogel B » dans l'articulation du genou a été démontrée ($p < 0,0001$).
Critères d'évaluation secondaires	Évaluer les variations par rapport à la référence des sous-échelles de fonction physique et de raideur de WOMAC, ainsi que le score WOMAC à 4, 7 et 13 mois.	Une amélioration a été observée dans les autres domaines WOMAC (raideur, fonction et total) après 4 mois. Il semble s'agir d'un effet à long terme avec un maintien de l'efficacité pendant 13 mois.

5.2.1.3 Conclusion

L'étude clinique sur Arthrosamid® était une étude de validation de principe menée dans un seul centre, sur une cohorte en ouvert, incluant 84 patients ayant des scores WOMAC pré-traitement. L'analyse du critère d'évaluation principal montre que le sous-score WOMAC de douleur s'est significativement amélioré 4 mois après l'injection initiale d'« Hydrogel B » par rapport à la référence. De même, le score total WOMAC et les sous-échelles de raideur et de fonction physique (critères d'évaluation secondaires) se sont tous améliorés. L'effet semble persister dans le temps, jusqu'à la dernière observation à 13 mois.

5.2.2 Étude d'évaluation de la sécurité

5.2.2.1 Plan de l'investigation clinique

Informations générales

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective menée par un investigateur afin d'évaluer la sécurité d'Arthrosamid® (« Hydrogel B ») chez les patients présentant une arthrose du genou. L'étude a été publiée en 2019 [2].

Dispositif expérimental

Dispositif : le produit « Hydrogel B » Aquamid® Reconstruction a été utilisé pour l'étude. Aquamid® Reconstruction est identique à Arthrosamid®, mais avec une autre indication (Aquamid® Reconstruction était conçu pour l'augmentation des tissus mous à des fins de reconstruction, notamment pour la correction des lipoatrophies faciales). Dans les présentes, le dispositif est appelé « Hydrogel B ».

Administration : l'injection d'« Hydrogel B » a été réalisée dans des conditions d'asepsie et sous anesthésie locale (dans l'articulation et directement dans le site d'injection). Un volume de 3 ml d'« Hydrogel B » a été injecté sous contrôle échographique dans l'espace intra-articulaire à l'aide d'une aiguille de 21 G x 2 po (0,8 x 50 mm) (3 x 1 ml ont été injectés avec la même aiguille). Chez les patients pour lesquels l'effet était insuffisant, l'injection a été répétée après au moins 2 semaines, pour une injection totale de 6 ml d'« Hydrogel B ».

Antibioprophylaxie : une dose unique d'antibiotiques oraux (azithromycine 500 mg + moxifloxacine 400 mg) a été administrée 1 à 6 heures avant l'injection.

Objectif de l'étude

L'objectif général de l'étude était d'obtenir des informations sur la sécurité d'emploi d'« Hydrogel B » chez les patients atteints d'arthrose du genou.

Paramètres de sécurité

Événements indésirables : un événement indésirable est défini comme tout événement médical importun ou tout signe clinique importun (y compris des résultats d'analyses anormaux) chez les patients, qu'il soit ou non lié au dispositif médical expérimental. Les événements indésirables étaient évalués comme légers (transitoires et faciles à tolérer), modérés (entraînant une gêne ou interrompant les activités normales) ou sévères (invalidants, menaçant le pronostic vital ou interférant considérablement avec les activités normales).

Événements indésirables graves : un événement indésirable grave est un événement indésirable qui :

- a entraîné un décès, un préjudice corporel ou une invalidité permanente d'une structure ou d'une fonction corporelle ;
- a entraîné une détérioration grave de la santé du patient, résultant en :
 - une maladie ou une blessure menaçant le pronostic vital, ou

- une invalidité permanente d'une structure ou d'une fonction corporelle, ou
- une hospitalisation du patient ou la prolongation d'une hospitalisation en cours, ou
- une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir une maladie menaçant le pronostic vital
- a entraîné une détresse fœtale, une mortinatalité, une anomalie ou une malformation congénitale.

Paramètre d'efficacité

Questionnaire sur l'effet du traitement : pour évaluer l'effet du traitement perçu par le patient, les patients avaient trois options pour décrire l'état actuel du genou par rapport à son état avant le traitement : inchangé / aggravé / amélioré. Si la réponse était « aggravé », le patient devait donner une note sur une échelle de 7 points, sur laquelle -1 signifie « presque pareil, aggravation presque indétectable » et -7 signifie « très forte aggravation ». Si la réponse était « amélioré », le patient devait donner une note sur une échelle de 7 points, sur laquelle -1 signifie « presque pareil, amélioration presque indétectable » et -7 signifie « très forte amélioration ».

L'effet du traitement perçu par le patient a été évalué séparément pour la douleur, la fonction physique et l'effet global perçu.

Présentation de l'étude

Tous les patients ont été traités avec l'« Hydrogel B » pour l'arthrose du genou entre 2010 et 2017. Après la signature du formulaire de consentement, les patients ont passé un examen médical et les dossiers médicaux ont été récupérés. Les patients qui ont refusé l'examen clinique ont été invités à un entretien téléphonique, et les descriptions détaillées des éventuels événements indésirables ont été consignées. L'étude comprend donc une unique visite à l'hôpital ou un unique entretien téléphonique pour chaque patient.

Entretien avec le patient : tous les patients ont été invités à décrire les douleurs et les limitations de leur mobilité, l'état de leur peau et les événements systémiques (non liés au genou) qu'ils ont pu connaître en lien avec le traitement par « Hydrogel B » ou suite au traitement. Si des événements indésirables ont été décrits, le patient a dû préciser la durée et la sévérité.

Examen des dossiers médicaux/comptes rendus chirurgicaux : l'investigateur a évalué les événements indésirables en détail, notamment la date d'apparition approximative, la description, la sévérité, la durée et l'issue, la relation entre l'événement indésirable et le dispositif expérimental, et toute mesure prise.

Pour le sous-ensemble de patients ayant bénéficié d'une arthroplastie de genou après avoir reçu le traitement par « Hydrogel B », les comptes rendus chirurgicaux ont été examinés pour trouver des descriptions des résultats macroscopiques anormaux. La présence ou l'absence d'« Hydrogel B » a en particulier été étudiée, ainsi que d'éventuels signes de fibrose ou corps étrangers non identifiés.

Examen clinique : un examen clinique des genoux des patients a été réalisé pour évaluer la présence d'anomalies que l'on ne trouve pas normalement dans l'arthrose du genou.

L'examen clinique ciblait spécifiquement le développement potentiel de fibrose intra-articulaire. Ainsi, une évaluation de l'amplitude de mouvement de l'articulation du genou a été réalisée. Dans le cas d'une réduction cliniquement significative de l'amplitude de mouvement en flexion, celle-ci a été analysée et consignée en indiquant si cela faisait partie de l'histoire naturelle de la maladie (arthrose du genou) et si elle était due à des changements des tissus osseux ou des tissus mous (fibrose).

5.2.2.2 Résultats

Au total, 128 patients ont été adressés à un service ambulatoire de prise en charge de l'arthrose pour être potentiellement inclus dans l'étude. Parmi eux, 91 patients ont répondu à l'invitation et représentent la population de sécurité rétrospective. Une majorité des patients se sont présentés dans le service (n=74), tandis que 17 ont été contactés par téléphone.

Le délai moyen avant l'injection initiale d'« Hydrogel B » était de 24 mois (intervalle : 4 à 87). [Le Tableau 6](#) montre les caractéristiques des patients au moment de l'étude.

Tableau 6. Caractéristiques des patients

Nombre de patients (n)	91
Âge (années)	Moyenne : 70 Inter- valle : 38 à 94
Genre (n)	Femme : 46 (51 %) Homme : 45 (49 %)
Délai depuis l'injection initiale d'« Hydrogel B » (mois)	Moyenne : 24 Intervalle : 4 à 87

Événements indésirables

Dans cette évaluation rétrospective, 25 patients (27 %) ont fait état d'un ou plusieurs événements indésirables ou d'une gêne en relation avec l'« Hydrogel B » ou depuis le traitement par « Hydrogel B ». Le nombre total d'événements indésirables rapportés par ces 25 patients était de 41. Une présentation des événements indésirables en matière de fréquence, de sévérité et de durée est disponible dans le [Tableau 7](#). Les événements indésirables les plus fréquents étaient une sensation de distension (15 patients) ou une douleur dans le genou cible (7 patients).

La plupart des patients qui avaient une sensation de distension la décrivaient comme légère ou modérée. Trois patients ont évalué la sensation de distension comme sévère. Tous les patients, sauf un, ont décrit la durée de cette sensation comme brève (quelques jours à quelques semaines). La douleur dans le genou a été décrite comme sévère par 4 patients. Aucun patient n'a présenté de douleur persistant sur une période prolongée.

La majorité des événements indésirables rapportés par les patients ont été considérés par l'investigateur comme étant des symptômes normaux d'arthrose du genou.

Deux patients ont rapporté avoir eu besoin d'une assistance médicale dans le service où ils sont pris en charge en raison d'une douleur du genou après le traitement initial. Un patient a reçu des analgésiques et était en rémission au bout d'une semaine. L'autre patient présentait un épanchement intra-articulaire et était traité de manière récurrente par arthrocentèse, une et trois semaines après le traitement initial, respectivement. Aucune réaction de longue durée ni réaction allergique ou infection intra-articulaire n'a été rapportée.

Tableau 7. Événements indésirables rapportés par le patient

Événement indésirable	n (%)	Sévérité (%)			Durée (n)		
		Léger	Modéré	Sévère	Jours	Semaines	Mois
Douleur du genou cible	7 (17,1 %)	2	1	4	3	4	0
Autre douleur dans le membre	1 (2,4 %)	0	0	1	1	0	0
Gêne/douleur musculaire	2 (4,9 %)	2	0	0	2	0	0
Sensibilité au toucher	3 (7,3 %)	3	0	0	2	1	0
Sensation de brûlure	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Sensation de distension	15 (36,6 %)	10	2	3	6	8	1
Sensation de picotements cutanés ou articulaires	3 (7,3 %)	1	1	1	1	1	1
Engourdissement	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Sensation de froid	1 (2,4 %)	1	0	0	0	0	1
Sensation de chaleur	1 (2,4 %)	1	0	0	0	1	0
Diminution de l'amplitude de mouvement	4 (9,8 %)	1	2	1	1	2	1
Raideur	2 (4,9 %)	2	0	0	0	1	1

Événements indésirables graves

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté.

Examen clinique

Grâce aux examens cliniques des 74 patients qui se sont rendus dans le service de prise en charge de l'arthrose, l'investigateur n'a pas trouvé de signes de diminution de l'amplitude de mouvement (AdM), au-delà de ce qui est attendu dans une population de patients atteints d'arthrose du genou.

L'investigateur n'a pas trouvé d'indication de formation de fibrose assez significative pour être détectée au cours d'un examen clinique portant sur l'AdM chez aucun des patients évalués.

Comptes rendus chirurgicaux

Quinze patients avaient bénéficié d'une arthroplastie du genou pour l'arthrose du genou traité après les injections d'« Hydrogel B ». Le délai moyen entre le traitement par « Hydrogel B » et l'intervention chirurgicale était de 149 mois (intervalle : 5 à 58 mois). Les examens pré-opératoires n'ont montré aucune indication de fibrose de genou chez les patients. Dans les comptes rendus chirurgicaux, aucune description des anomalies ne pouvait être associée au traitement antérieur par « Hydrogel B ». Aucun des comptes rendus ne mentionne la présence d'« Hydrogel B », de corps étrangers non identifiés ni de signes macroscopiques de fibrose.

5.2.2.3 Conclusion

Cette étude clinique sur Arthrosamid® (« Hydrogel B ») était une étude de cohorte rétrospective incluant 91 patients. L'évaluation des données de sécurité montre une absence d'événements

indésirables graves associés à l'injection d'« Hydrogel B ». Aucune réaction allergique ni infection intra-articulaire n'a été observée.

La plupart des événements indésirables rapportés par les patients peuvent être décrits comme des symptômes normaux d'arthrose du genou et étaient donc très probablement non liés à l'« Hydrogel B ». L'exception est la sensation de distension après le traitement, présente chez 15 patients. La plupart des patients (14 patients, soit 93 %) décrivent une sensation de courte durée (quelques jours à quelques semaines). La cause de cet événement indésirable n'est pas claire.

Aucune indication de fibrose n'a été observée après l'injection d'« Hydrogel B ».

5.2.3 Rapport histopathologique

Cette investigation est décrite en détail dans ce rapport : « Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG) » [3].

5.2.3.1 Plan de l'investigation clinique

Une étude histopathologique prospective menée par l'investigateur a été réalisée sur des tissus prélevés au cours d'une arthroplastie totale de genou (ATG). Les patients avaient au préalable reçu un traitement par « Hydrogel B ». Une intervention chirurgicale pour ATG inclut la résection d'os et de cartilage malades ou endommagés du genou, suivie de la fixation de prothèses en métal et polyéthylène.

Lors de la résection, les tissus mous, le cartilage et l'os décalcifié ont été coupés en petites sections et traités pour examen histologique. Les sections colorées à l'hématoxyline et à l'éosine ont été examinées.

L'effet d'augmentation de l'« Hydrogel B » a été estimé comme la combinaison de l'augmentation de l'épaisseur moyenne de la membrane synoviale et de l'étendue des localisations osseuses d'« Hydrogel B », et évalué sur une échelle allant de 1 à 3.

Le grade d'intégration a été jugé comme la combinaison de la taille de masque du réseau et du nombre de cellules dans ce réseau, et évalué sur une échelle de 1 à 3.

5.2.3.2 Résultats

Au total, sept patients ont été inclus dans l'étude ([Tableau 8](#)). La tranche d'âge allait de 35 à 84 ans, et tous les patients sauf un étaient des femmes. Dans cette étude, les stades de l'arthrose sont présentés sous forme de grade de l'arthrose¹ (déterminé par le chirurgien) et de score de K-L. Ces deux mesures vont de 0 à 4, le grade 0 indiquant une absence d'arthrose et le grade 4 indiquant une arthrose sévère. L'arthrose était l'indication pour l'injection d'« Hydrogel B », et une arthroplastie totale de genou ultérieure, chez six de ces patients. Le septième patient avait subi une lésion du genou à l'âge de 13 ans. L'« Hydrogel B » avait été injecté deux fois chez une majorité des patients

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

sur une période moyenne de 16 mois (intervalle de 5 à 33) avant l'arthroplastie de genou. La raison de l'arthroplastie était, dans la plupart des cas, une récurrence de symptômes.

Les résultats histologiques sont résumés dans le [Tableau 9](#). L'effet d'augmentation de l'« Hydrogel B » a été estimé comme la combinaison de l'augmentation de l'épaisseur moyenne de la membrane synoviale et de l'étendue des localisations osseuses d'« Hydrogel B », et évalué sur une échelle allant de 1 à 3, 3 étant l'effet d'augmentation le plus élevé. Le grade d'intégration a été jugé comme la combinaison de la taille de masque du réseau et du nombre de cellules dans ce réseau, et évalué sur une échelle de 1 à 3, 3 étant le grade d'intégration le plus élevé.

Tableau 8. Caractéristiques des patients

Patient	Âge/sexe	Maladie	Grade d'arthrose	Score de K-L*	Traitement antérieur	Volume d'« Hydrogel B »	Délai écoulé depuis l'injection d'« Hydrogel B » (mois)
Cas 1	35 ans - femme	Lésion	1	-	Chirurgie	5 + 3 ml	18
Cas 2	84 ans - femme	Arthrose	2	3	Corticoïdes	3 + 3 ml	5
Cas 3	77 ans - femme	Arthrose	2	-	Aucun	5 + 5 ml	29
Cas 4	69 ans - femme	Arthrose	2	2	Aucun	3 ml	33
Cas 5	67 ans - femme	Arthrose	3	3	Aucun	3 + 3 ml	7
Cas 6	74 ans - femme	Arthrose	3	2	Aucun	3 + 3 ml	5
Cas 7	82 ans - homme	Arthrose	2	3	Corticoïdes	3 + 3 ml	16

* Le score de K-L n'était pas disponible dans le cas 1 et le cas 3.

Tableau 9. Résumé des résultats histologiques

Sujet	Biopsies avec gel	Effet d'augmentation du gel (1 à 3)	Grade d'intégration (1 à 3)	Résumé des résultats histologiques
Cas 1	3/16	1	2	Petits dépôts de gel dispersés, juste au-dessous du tissu synovial. Signes d'arthrose avec fragments de cartilage, hyperplasie synoviale, augmentation diffuse des cellules inflammatoires de la membrane synoviale.
Cas 2	6/25	1-2	1	Quelques dépôts de gel, juste au-dessous du tissu synovial. Quelques points de tissu conjonctif hyalinisé, quelques points de cellules inflammatoires dans la membrane synoviale. Aucune zone de fibrose sclérosée/cicatrisation fibroproliférative ou nécrose.
Cas 3	38/48	3	3	De grandes quantités de gel entièrement intégré dans la membrane synoviale, dans le tissu conjonctif et sous la membrane synoviale. Localisations de cellules inflammatoires et stries de fibres de tissu conjonctif.
Cas 4	12/26	3	3	Gel entièrement intégré avec cellules inflammatoires et fibroblastes dispersés.
Cas 5	3/15	1-2	3	Tissu capsulaire à plicatures irrégulières dans certaines zones avec de grandes plicatures papillaires. Du gel intégré a été observé sous le tissu synovial.

Sujet	Biopsies avec gel	Effet d'augmentation du gel (1 à 3)	Grade d'intégration (1 à 3)	Résumé des résultats histologiques
Cas 6	10/11	1	2	Gel bien intégré dans la membrane synoviale et sous le tissu synovial. Infiltration diffuse de cellules inflammatoires dans le tissu conjonctif.
Cas 7	11/18	2	2	Fortes condensations de cellules inflammatoires autour des dépôts de gel. Petites localisations avec saignement et nécrose.

En substance, un schéma histologique similaire était observé dans les sept cas. L'« Hydrogel B » était intégré dans la membrane synoviale, et les cellules du tissu synovial externe avaient pénétré le gel, établissant une couche de tissu de novo. Le gel intégré semble avoir un effet d'augmentation considérable au niveau de la face interne de la capsule, face à la cavité. Une plicature papillaire importante de la membrane synoviale a été observée dans tous les cas, sauf un (cas 1). Dans un genou (cas 1), le gel se trouvait en position immédiatement adjacente aux trabécules osseuses vitales et nécrotiques, où il pourrait servir de capitonnage supplémentaire.

Aucun des sept cas n'a montré de preuve de fibrose ferme ni de formation de cicatrice. L'intégration du gel a créé un réseau de fibres de tissu très fines, mais aucune des nombreuses biopsies n'a montré de signes de rétrécissement ou de contraction dans les dépôts de gel ou autour de ces derniers, qui pourraient être une indication de fibrose ou de cicatrisation, des paramètres bien connus dans l'arthrose.

Des exemples de résultats histologiques sont présentés dans la [Figure 1](#) et la [Figure 2](#).

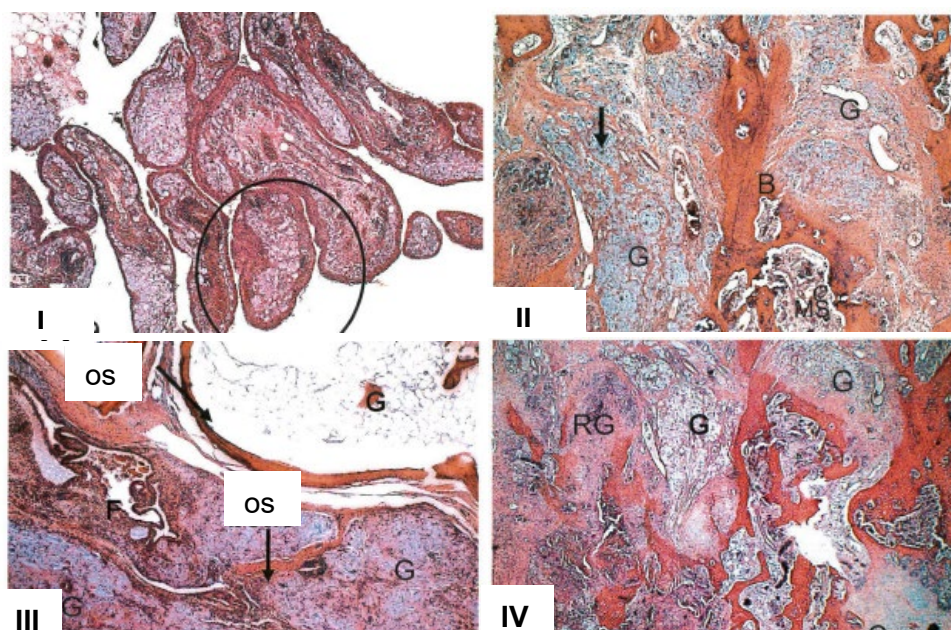


Figure 1. Cas 3. Aperçu d'une partie de la membrane synoviale présentant des proliférations papillaires augmentées d'« Hydrogel B » (I). Notons le tissu synovial hyperplasique (cercle). Trabécules osseuses (B/bone, os) et cavités médullaires intermédiaires augmentées avec gel (G) intégré (II et III). Cartilage nécrotique et en régénération (RG) ou cartilage/os (C) avec gel (G) intégré dans les cavités médullaires adjacentes (IV).

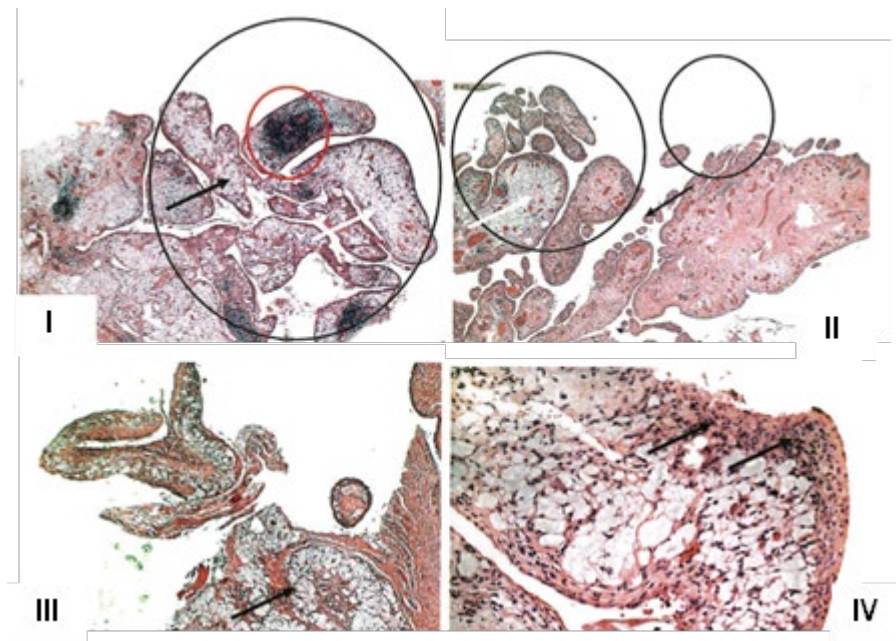


Figure 2. Cas 7. Projections papillaires synoviales avec gel intégré de différents volumes et fréquences dans la membrane synoviale (flèches) (I et II). Les trois cercles noirs illustrent différents contenus de gel dans les différentes projections synoviales. Le plus petit cercle indique une absence de gel, le cercle de taille moyenne contient du gel et le grand cercle contient du gel dans toutes les projections tissulaires (I et II). Des condensations de cellules inflammatoires chroniques sont observées dans le cercle rouge (I). Une bordure pliée de gel intégré est visible (III) et un agrandissement d'une zone contenant une intégration de gel et des cellules inflammatoires chroniques dans le tissu conjonctif environnant se trouve en (IV).

5.2.3.3 Conclusion

Cette étude histopathologique incluait des biopsies de genou de sept patients, traités au préalable par « Hydrogel B », obtenues pendant l'arthroplastie totale de genou. Le résultat global de l'investigation est le suivant : l'« Hydrogel B » s'avère être intégré dans la membrane synoviale et recouvert par les cellules de la surface synoviale, quelle que soit l'échéance après l'injection d'« Hydrogel B » (5 à 33 mois, moyenne : 16 mois). En outre, une plicature papillaire étendue de la membrane synoviale a été observée. Aucune preuve de fibrose ferme ou de formation de cicatrice n'a été notée.

5.2.4 Investigation clinique prospective en ouvert menée sur l'injection intra-articulaire d'hydrogel de polyacrylamide chez des patients présentant une arthrose du genou (« IDA ») (CIV ID : CIV-19-07-029146)

Contura est le promoteur d'une étude clinique multicentrique, prospective, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Arthrosamid® chez des patients atteints d'arthrose du genou. L'investigation se compose d'une étude principale, suivie d'une étude d'extension. Quarante-neuf patients ont été recrutés sur une période d'un mois (août-septembre 2019). L'étude a été menée conformément à la norme ISO 14155 et à toutes les exigences réglementaires en vigueur, dans trois centres cliniques au Danemark, et avant le début de l'investigation, les autorisations ont été obtenues de l'Agence danoise des médicaments et du comité de protection des personnes.

Les patients ont été suivis pendant 4 ans. Les données évaluées aux échéances de 6 et 12 mois ont été publiées en 2021 [4,5], les données à 2 ans ont été publiées en 2022 [6], et les données à 3 ans ont été publiées en 2023 [7,8].

5.2.4.1 Plan de l'investigation clinique

Objectifs et critères d'évaluation de l'investigation clinique

L'objectif primaire de l'étude principale était d'évaluer l'efficacité d'une injection de 6 ml (6 x 1 ml) d'Arthrosamid® sur la douleur pendant une période de 3 mois (13 semaines) chez des patients atteints d'arthrose du genou légère à sévère (grade de K-L 2 à 4).

Le critère d'évaluation primaire de l'étude principale était le suivant :

- Variation de la sous-échelle WOMAC de douleur normalisée de 0 à 100, de la référence à la semaine 13.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité de 6 ml d'Arthrosamid® sur les symptômes liés à l'arthrose du genou rapportés par les patients, sur la fonction au cours des activités quotidiennes et sur l'évaluation globale par le patient (PGA) de l'impact de l'arthrose sur 1 mois (4 semaines) et 3 mois (13 semaines).

Les critères d'évaluation secondaires pour l'étude principale étaient les suivants :

Variation par rapport à la référence à 1 mois (4 semaines) et 3 mois (13 semaines) dans les domaines suivants :

- Sous-échelles WOMAC de raideur et de fonction physique
- PGA de l'impact de l'arthrose
- Réponse OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International)
- Sous-échelle WOMAC de douleur (1 mois)

L'étude d'extension inclut uniquement les critères d'évaluation secondaires. Il s'agit des variations entre la référence et les semaines 26 et 52, et les années 2, 3, 4 et 5 dans les domaines suivants :

- Sous-échelles WOMAC de douleur, de raideur et de fonction physique
- PGA de l'impact de l'arthrose
- Réponse OMERACT-OARSI (semaines 26 et 52 seulement)

Les objectifs de sécurité d'emploi (pour l'étude principale et l'étude d'extension) évaluent la sécurité d'Arthrosamid® chez les patients atteints d'arthrose du genou.

Les critères d'évaluation de la sécurité d'emploi (pour l'étude principale et l'étude d'extension) étaient les suivants :

- Incidence des événements indésirables (EI)
- Incidence des événements indésirables du dispositif (EID)

Traitement à l'étude

48 des 49 patients ont reçu l'injection de 6 ml prévue. En raison d'une déficience d'un dispositif, un patient n'a reçu qu'environ 5 ml. Ce patient est resté dans l'étude de suivi jusqu'à l'année 4.

Tous les patients ont reçu un anesthésiant local avant l'injection, de même qu'une prophylaxie d'azithromycine et de moxifloxacine.

Population de patients

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- Formulaire de consentement éclairé signé
- Plus de 18 ans
- Diagnostic clinique d'arthrose du genou selon les critères de l'American College of Rheumatology et score de K-L de 2, 3 ou 4

Les principaux critères d'exclusion correspondaient aux contre-indications d'Arthrosamid® :

- Maladie ou infection cutanée active au site d'injection ou à proximité
- Infection ou inflammation sévère de l'articulation
- Traitement par injection intra-articulaire d'un produit résorbable (comme de l'acide hyaluronique) au cours des 6 derniers mois
- Traitement antérieur avec un produit injectable/implant non résorbable différent
- Arthroplastie totale de genou antérieure
- Patients hémophiles

Pour distinguer de manière adéquate la réponse à Arthrosamid® d'un bruit de fond et pour séparer d'éventuels facteurs de confusion, des critères d'exclusion supplémentaires (autres que ceux qui sont déjà pris en compte dans les avertissements et les précautions) ont été mis en œuvre :

- Injection intra-articulaire antérieure de gel de polyacrylamide dans le genou cible
- Déformation en valgus/varus significative du genou, laxité ligamentaire ou instabilité méniscale
- Maladies du genou cible, autre que l'arthrose

- Injection intra-articulaire de toute substance autre que l'acide hyaluronique (p. ex. corticoïdes) dans le genou cible au cours des 3 derniers mois
- Antécédents d'intervention chirurgicale sur le genou cible au cours des 6 derniers mois
- Arthrose symptomatique des hanches, du rachis ou de la cheville, qui interfère avec l'évaluation du genou cible
- Intervention chirurgicale d'un membre inférieur
- Stase veineuse ou lymphatique cliniquement significative dans les jambes
- Toute maladie cardiovasculaire instable ou sévère
- Toute autre contre-indication à l'injection intra-articulaire
- Toute affection médicale significative (p. ex. troubles psychiatriques ou neurologiques significatifs, ou abus d'alcool/de drogues actif) qui est instable/mal contrôlée ou tout autre facteur pouvant interférer avec la participation à l'étude
- Traitement par corticoïdes systémiques avec des doses quotidiennes équivalant à > 7,5 mg de prednisolone
- Variation significative de la kinésithérapie des membres inférieurs liée à l'arthrose au cours du mois précédent
- Fibromyalgie
- Maladie/affection inflammatoire ou autre qui pourrait toucher l'articulation du genou (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique et spondylarthrite ankylosante, entre autres)
- Toute autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, fait courir un risque à un participant potentiel ou empêche de quelque autre manière sa participation à l'investigation
- Participation à une étude sur un dispositif expérimental dans les 6 mois précédant le recrutement, ou participation à une étude sur un médicament expérimental au cours du mois précédant le recrutement

5.2.4.2 Résultats

Caractéristiques des patients

Cinquante patients ont été sélectionnés, et 49 ont été recrutés dans l'étude (groupe d'analyse en intention de traiter [ITT]). Tous les patients ont terminé l'étude principale et sont entrés dans une étude de suivi d'un an. Quarante-six patients ont terminé l'étude d'extension d'un an.

Au total, 35 patients sont entrés dans la 2^e année de l'étude d'extension, et 32 ont terminé l'extension de 2 ans. Un patient est revenu sur son consentement (retrait par le patient) au cours de l'année 2, et 2 patients ont été retirés (raisons du retrait indiquées : « autre »). Sur les 3 patients retirés de l'année 2 de l'extension, 2 avaient bénéficié d'une arthroplastie totale du genou cible à la date du retrait. Pour le patient restant, aucune information n'est disponible concernant la raison du retrait.

Au total, 29 patients ont terminé l'extension de 3 ans (visite 8). Un patient est revenu sur son consentement (retrait par le patient) pendant l'année 3, et 2 patients ont été retirés en raison d'une arthroplastie du genou.

Au total, 27 patients ont terminé l'extension de 4 ans (visite 9). Deux patients sont revenus sur leur consentement (retrait par le patient) au cours de l'année 4.

Critères d'évaluation de l'efficacité

Sous-échelle WOMAC de douleur

Les scores pour la sous-échelle WOMAC de douleur transformée à l'inclusion, la semaine 13, la semaine 26, la semaine 52, l'année 2, l'année 3 et l'année 4 sont résumés dans le [Tableau 10](#) pour le groupe d'analyse en ITT, ainsi que les variations respectives par rapport à la référence. Les variations par rapport à la référence sont présentées sous forme de graphique à la [Figure 3](#) pour le groupe d'analyse en ITT, à savoir les variations observées et celles obtenues par l'approche « observation de référence utilisée » (BOCF), dans laquelle les valeurs manquantes à 2 ans ont été remplacées par les valeurs de référence des patients, et pour le sous-ensemble d'extension à 2 ans.

L'analyse de la variation par rapport à la référence sur la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100) montre une réduction significative ($p < 0,0001$) de 22,0 points à l'année 4 pour tout le groupe d'analyse en ITT et 21,8 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans, indiquant une diminution de la douleur du genou traité. L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) de 13,0 points par rapport à la référence à l'année 4.

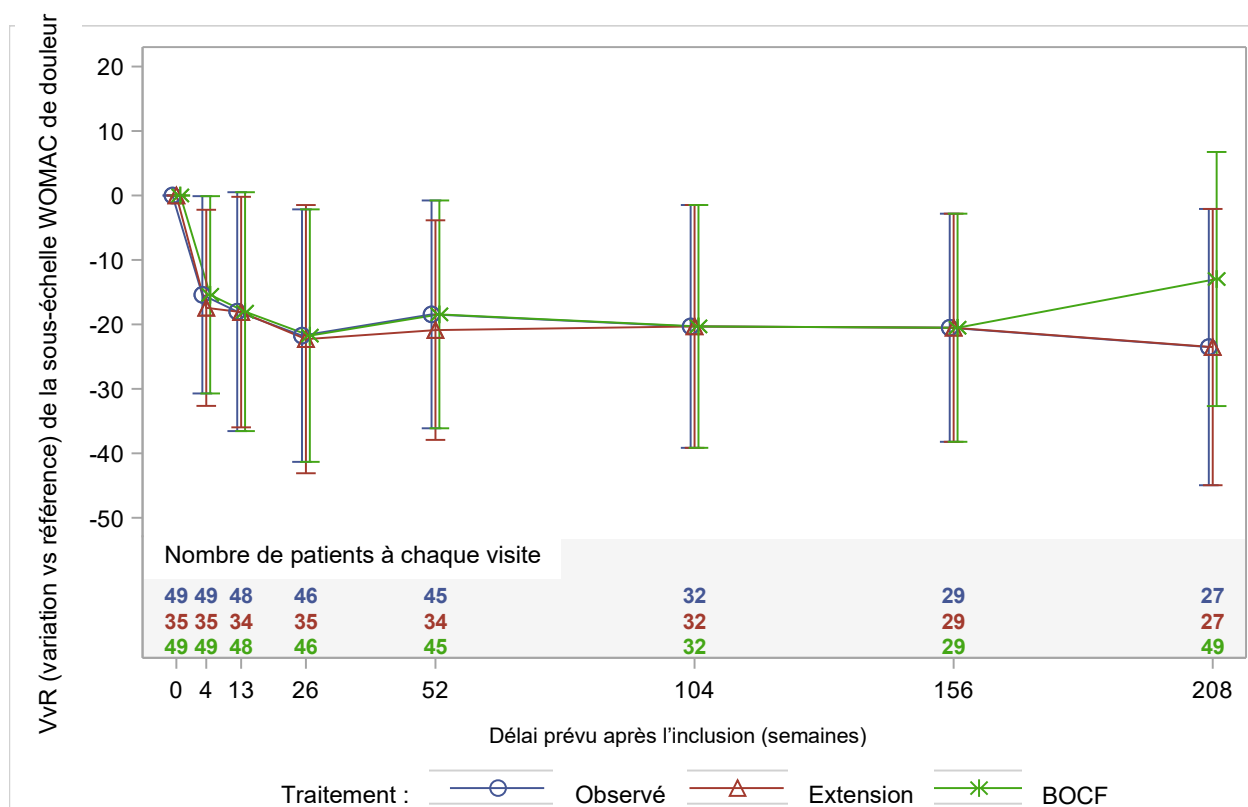


Figure 3. Variation moyenne par rapport à la référence (VvR) sur la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100). Les barres d'erreur représentent l'écart type.

Tableau 10. Résumé de la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100)

	Valeurs réelles	Variation par rapport à la référence
Groupe d'analyse en ITT (N,%)	49 (100,0)	
Référence		
N	49	
Moyenne (ET)	50,3 (11,8)	
Médiane	50,0	
Min-max	20-75	
Semaine 13		
N	48	48
Moyenne (ET)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Médiane	35,0	-20,0
Min-max	0-75	-55-35
Semaine 26		
N	46	46
Moyenne (ET)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Médiane	30,0	-22,5
Min-max	0-70	-60-25
Semaine 52		
N	45	45
Moyenne (ET)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Médiane	30,0	-20,0
Min-max	0-70	-60-20
Année 2		
N	32	32
Moyenne (ET)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Médiane	25,0	-22,5
Min-max	0-70	-50-15
Année 3		
N	29	29
Moyenne (ET)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Médiane	30,0	-15,0
Min-max	0-70	-60-5
Année 4		
N	27	27
Moyenne (ET)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Médiane	25,0	-25,0
Min-max	0-55	-65-20

N : nombre de patients, ET : écart type

Sous-échelle WOMAC de raideur

Les scores de la sous-échelle WOMAC de raideur transformée à l'inclusion, la semaine 13, la semaine 26, la semaine 52, l'année 3 et l'année 4 sont résumés dans le [Tableau 11](#) pour le groupe d'analyse en ITT, ainsi que les variations respectives par rapport à la référence. Les variations moyennes par rapport à la référence sont présentées sous forme de graphique à la [Figure 4](#) pour le groupe d'analyse en ITT, telles qu'observées et selon l'approche BOCF, et pour le sous-ensemble de l'étude d'extension à l'année 2.

L'analyse de la variation par rapport à la référence sur la sous-échelle WOMAC de raideur transformée (0 à 100) montre une réduction significative ($p < 0,0001$) de 23,5 points à l'année 4 pour tout le groupe d'analyse en ITT et 22,5 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans, indiquant une diminution de la raideur du genou traité. L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) de 13,5 points par rapport à la référence à l'année 4.

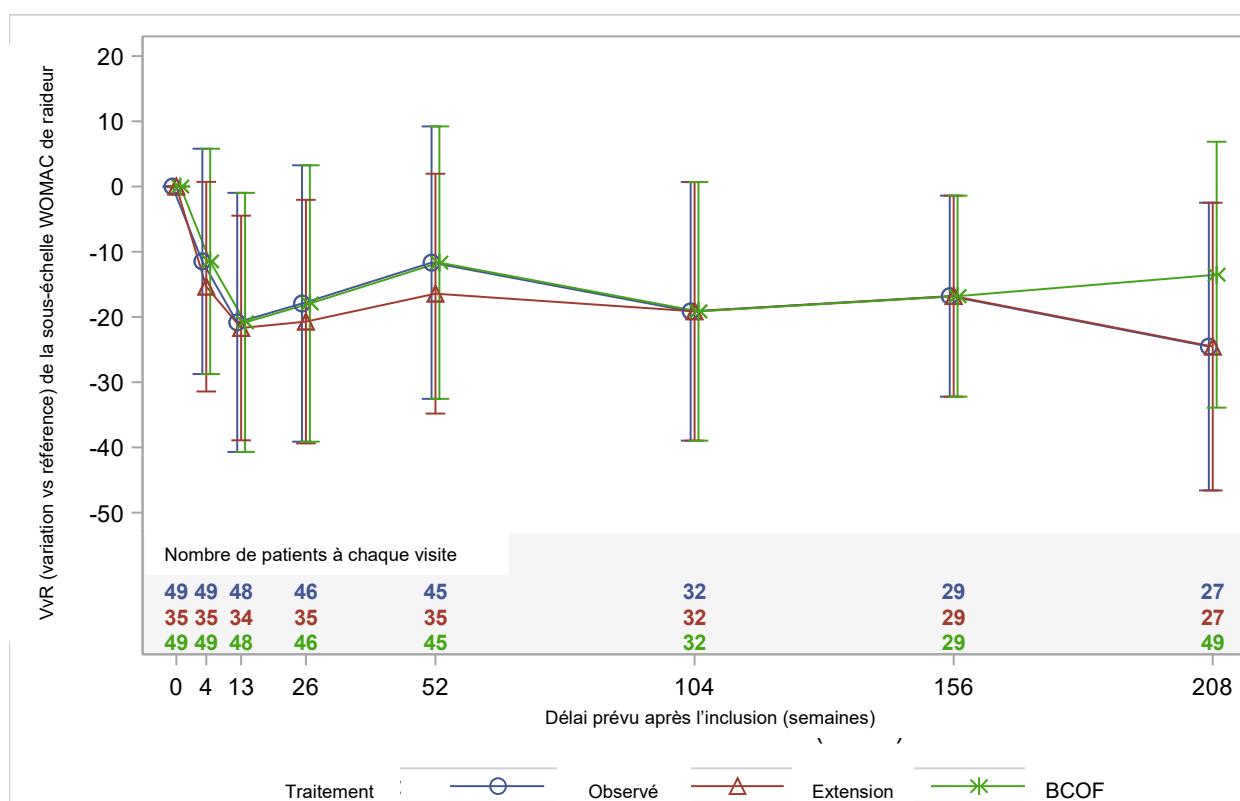


Figure 4. Variation moyenne par rapport à la référence (VvR) sur la sous-échelle WOMAC de raideur transformée (0 à 100). Les barres d'erreur représentent l'écart type.

Tableau 11. Résumé de la sous-échelle WOMAC de raideur transformée (0 à 100)

	Valeurs réelles	Variation par rapport à la référence
Groupe d'analyse en ITT (N,%)	49 (100,0)	
Référence		
N	49	
Moyenne (ET)	55,6 (17,5)	
Médiane	62,5	
Min-max	0-88	
Semaine 13		
N	48	48
Moyenne (ET)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Médiane	25,0	-25,0
Min-max	0-75	-63-38
Semaine 26		
N	46	46
Moyenne (ET)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Médiane	31,3	-18,8
Min-max	0-75	-50-50
Semaine 52		
N	45	45
Moyenne (ET)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Médiane	50,0	-12,5
Min-max	0-88	-50-50
Année 2		
N	32	32
Moyenne (ET)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Médiane	37,5	-12,5
Min-max	0-75	-75-13
Année 3		
N	29	29
Moyenne (ET)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Médiane	37,5	-12,5
Min-max	0-75	-50-13
Année 4		
N	27	27
Moyenne (ET)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Médiane	25,0	-25,0
Min-max	0-75	-63-25

N : nombre de patients, ET : écart type

Sous-échelle WOMAC de fonction physique

Les scores pour la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée à l'inclusion, la semaine 13, la semaine 26, la semaine 52, l'année 3 et l'année 4 sont résumés dans le [Tableau 12](#) pour

le groupe d'analyse en ITT, ainsi que les variations respectives par rapport à la référence. Les variations par rapport à la référence sont présentées sous forme de graphique à la [Figure 5](#) pour le groupe d'analyse en ITT, telles qu'observées et selon une approche BOCF, et pour le sous-ensemble de l'étude d'extension à l'année 2.

L'analyse de la variation par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée (0 à 100) montre une réduction significative ($p < 0,0001$) de 17,5 points à l'année 4 pour tout le groupe d'analyse en ITT et 17,2 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans, indiquant une amélioration de la fonction physique du genou traité. L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) de 9,7 points par rapport à la référence à l'année 4.

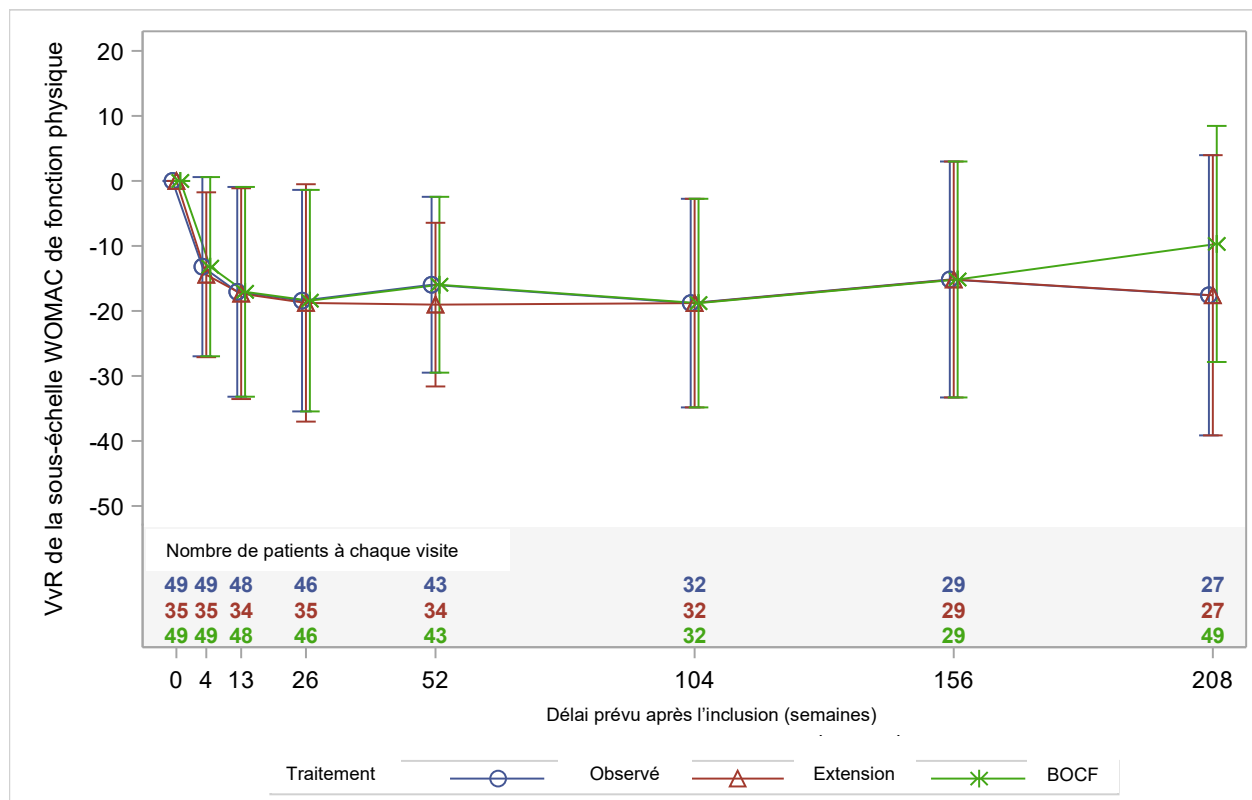


Figure 5. Variation moyenne par rapport à la référence (VvR) dans la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée (0 à 100). Les barres d'erreur représentent l'écart type.

Tableau 12. Résumé de la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée (0 à 100)

	Valeurs réelles	Variation par rapport à la référence
Groupe d'analyse en ITT (N,%)	49 (100,0)	
Référence		
N	49	
Moyenne (ET)	46,6 (16,1)	
Médiane	45,6	
Min-max	9-87	
Semaine 13		
N	48	48
Moyenne (ET)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Médiane	28,7	-19,8
Min-max	0-60	-44-25
Semaine 26		
N	46	46
Moyenne (ET)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Médiane	28,7	-20,2
Min-max	0-62	-47-21
Semaine 52		
N	43	43
Moyenne (ET)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Médiane	26,5	-16,2
Min-max	0-69	-40-16
Année 2		
N	32	32
Moyenne (ET)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Médiane	22,1	-17,6
Min-max	0-62	-50-13
Année 3		
N	29	29
Moyenne (ET)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Médiane	25,0	-11,8
Min-max	0-62	-54-13
Année 4		
N	27	27
Moyenne (ET)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Médiane	19,1	-17,6
Min-max	0-62	-69-26

N : nombre de patients, ET : écart type

Évaluation globale du patient (patient global assessment)

L'évaluation globale du patient (PGA) était en réponse à la question « Dans quelle mesure l'arthrose du genou (genou cible) dans son ensemble a-t-elle des répercussions sur votre vie actuelle ? ». La

réponse était indiquée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm allant de « aucune répercussion » (0) à « les pires répercussions possibles » (100). Les scores pour la PGA à l'inclusion, la semaine 13, la semaine 26, la semaine 52, l'année 2, l'année 3 et l'année 4 sont résumés dans le [Tableau 13](#) pour le groupe d'analyse en ITT, ainsi que les variations respectives par rapport à la référence. Les variations par rapport à la référence sont présentées sous forme de graphique à la [Figure 6](#) pour le groupe d'analyse en ITT, telles qu'observées et selon l'approche BOCF, et pour le sous-ensemble de l'étude d'extension à l'année 2.

L'analyse de la variation par rapport à la référence dans la PGA montre une réduction significative ($p < 0,0001$) de 21,2 points ($p < 0,0001$) à l'année 4 pour tout le groupe d'analyse en ITT et 19,1 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans, indiquant une amélioration de l'impact moyen de l'arthrose du genou sur la vie des patients. L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) de 11,9 points par rapport à la référence à l'année 4.

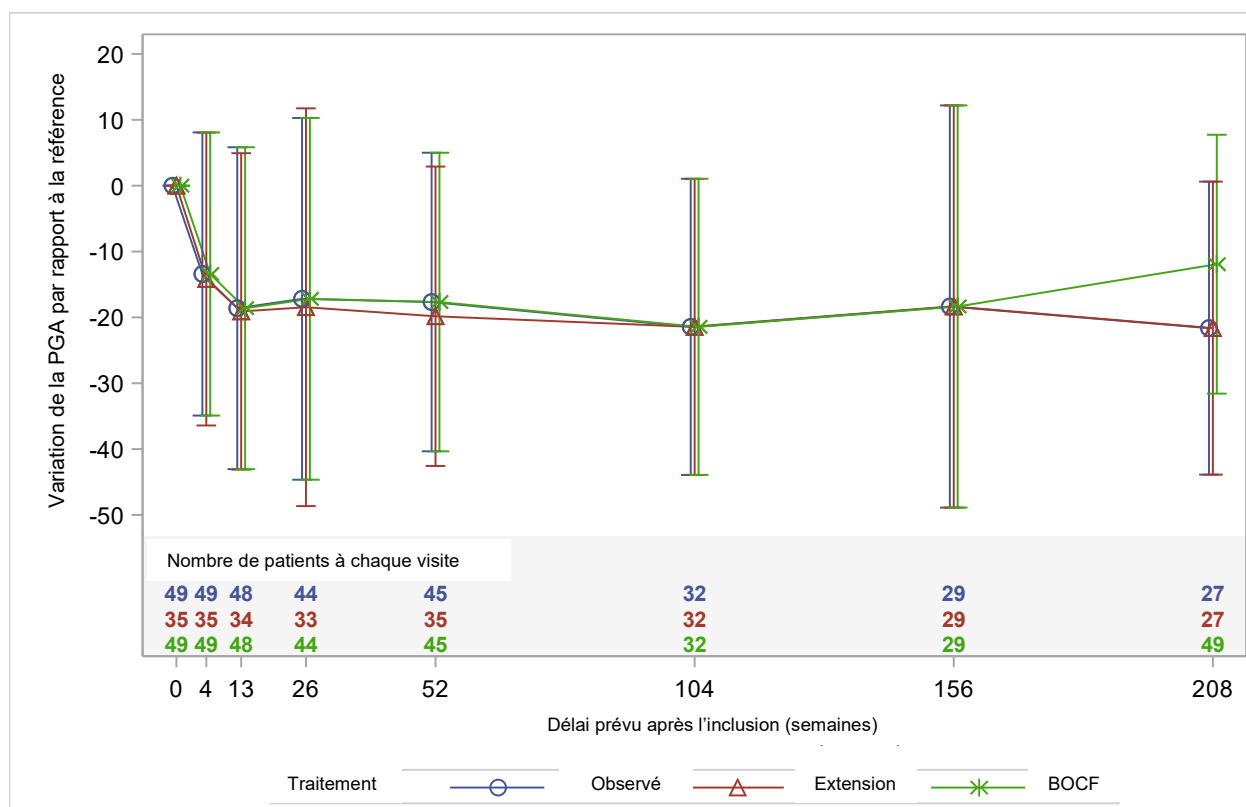


Figure 6. Moyenne de l'évaluation globale du patient. Les barres d'erreur représentent l'écart type.

Tableau 13. Résumé de l'évaluation globale du patient

	Valeurs réelles	Variation par rapport à la référence
Groupe d'analyse en ITT (N,%)	49 (100,0)	
Référence		
N	49	
Moyenne (ET)	61,1 (18,3)	
Médiane	65,0	
Min-max	22-100	
Semaine 13		
N	48	48
Moyenne (ET)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Médiane	40,0	-19,5
Min-max	2-95	-67-53
Semaine 26		
N	44	44
Moyenne (ET)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Médiane	41,0	-16,0
Min-max	0-97	-89-46
Semaine 52		
N	45	45
Moyenne (ET)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Médiane	36,0	-15,0
Min-max	1-95	-67-24
Année 2		
N	32	32
Moyenne (ET)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Médiane	32,5	-20,5
Min-max	0-84	-78-31
Année 3		
N	29	29
Moyenne (ET)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Médiane	27,0	-18,0
Min-max	0-89	-88-38
Année 4		
N	27	27
Moyenne (ET)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Médiane	28,0	-20,0
Min-max	7-68	-66-27

N : nombre de patients, ET : écart type

Réponse OMERACT-OARSI

Les critères OMERACT-OARSI sont un ensemble de critères de répondeurs, qui présentent les résultats en matière de changements après le traitement de l'arthrose dans trois domaines de

symptômes (douleur, fonction et PGA) comme une variable unique. Les variations de la réponse OMERACT-OARSI ont été évaluées. Plus de la moitié des patients étaient des répondeurs positifs aux critères OMERACT-OARSI à la semaine 4 (53,1 %), la semaine 13 (64,6 %), la semaine 26 (67,4 %) et la semaine 52 (62,2 %). La réponse OMERACT-OARSI n'a été évaluée qu'à la semaine 52.

Critères d'évaluation de la sécurité d'emploi

Événements indésirables

Trente-six patients ont déclaré un total de 80 EI jusqu'à la visite de l'étude d'extension à 4 ans, incluse. Neuf événements ont été déclarés comme étant des événements indésirables graves (EIG). Aucun décès n'a été déclaré, et l'un des EI (arthralgie, probablement sans lien) a entraîné le retrait du patient de l'étude.

Les EI les plus fréquemment déclarés étaient l'arthralgie (18 événements chez 15 patients), l'infection par le coronavirus (7 événements chez 7 patients), l'œdème articulaire (6 événements chez 6 patients), la dorsalgie (4 événements chez 4 patients) et le kyste synovial (4 événements chez 4 patients). La quasi totalité des EI étaient d'intensité faible (47 événements chez 30 patients) à modérée (25 événements chez 18 patients). Huit événements sévères ont été déclarés chez 7 patients : arthralgie, AVC, infection par le coronavirus, sténose du rachis lombaire, présyncope, cancer de la prostate, prolapsus utérin et appendicite compliquée.

Effets indésirables du dispositif

Un effet indésirable du dispositif (EID) est défini comme un EI lié à l'utilisation d'un dispositif médical expérimental.

Parmi les 80 EI, 14 EID ont été déclarés chez 12 patients. Aucun EID grave et aucun EID grave non prévu n'est survenu. Les EID les plus fréquemment déclarés étaient l'arthralgie (6 événements chez 6 patients), l'œdème articulaire (4 événements chez 4 patients) et le kyste synovial (3 événements chez 3 patients). Aucun autre événement n'a été déclaré chez plus d'un patient. Deux événements d'arthralgie chez 2 patients étaient d'intensité modérée, tandis que tous les autres EID étaient légers.

5.2.4.3 Conclusion

L'investigation fournit des preuves scientifiques valides qu'Arthrosamid® reste sûr et efficace pour son utilisation prévue 4 ans après l'injection.

5.2.5 Investigation clinique randomisée contrôlée, multicentrique, menée en double aveugle sur l'injection intra-articulaire d'hydrogel de polyacrylamide chez les patients atteints d'arthrose du genou (« ROSA ») (CIV ID : CIV-19-01-026964)

Contura est également le promoteur d'un essai clinique randomisé multicentrique, mené en double aveugle pour comparer l'efficacité de l'hydrogel de polyacrylamide intra-articulaire (Arthrosamid®) et

d'un acide hyaluronique (AH), Synvisc-One®, pour induire en toute sécurité un bénéfice clinique chez les patients atteints d'arthrose.

Au total, 239 patients ont été randomisés dans l'étude, qui a été réalisée dans 3 centres au Danemark conformément à la Déclaration d'Helsinki et à la norme ISO.

L'étude devait initialement se terminer au bout d'un an, mais a été prolongée pour suivre les participants du bras Arthrosamid® sur une période pouvant atteindre 5 ans, au cours de visites annuelles de suivi sans insu.

Les données à 3 ans de cette étude sont disponibles. Les données à 1 an ont été publiées en 2022 et en 2023 [9-11].

5.2.5.1 Plan de l'investigation clinique

Objectifs et critères d'évaluation de l'investigation clinique

L'objectif primaire de l'étude principale était de comparer l'efficacité d'une injection de 6 ml d'Arthrosamid® à celle d'une injection de 6 ml de Synvisc-One® sur la douleur pendant une période de 6 mois chez des patients atteints d'arthrose du genou légère à sévère.

Le critère d'évaluation primaire de l'étude principale était le suivant :

- Variation du score sur la sous-échelle WOMAC de douleur, de la référence à la semaine 26

Les objectifs secondaires étaient de comparer l'efficacité de 6 ml d'Arthrosamid® et 6 ml de Synvisc-One® sur les symptômes liés à l'arthrose du genou déclarés par les patients, sur la fonction au cours des activités quotidiennes et sur la qualité de vie (QdV) à 1 mois, 3 mois, 6 mois et 12 mois.

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude principale étaient les variations par rapport à la référence aux semaines 4, 12, 26 et 52 des données suivantes :

- Sous-échelles WOMAC de douleur, de raideur et de fonction physique
- PGA
- Réponse OMERACT-OARSI
- EuroQoL-5D-5L

L'objectif de l'étude d'extension est d'évaluer l'efficacité à long terme de 6 ml d'Arthrosamid® sur l'arthrose du genou et d'évaluer le délai écoulé avant le début d'autres traitements pour l'arthrose du genou.

Les critères d'évaluation de l'étude d'extension sont les suivants :

- Variation par rapport à la référence de la douleur, de la raideur et de la fonction physique WOMAC
- Variation par rapport à la référence de l'évaluation globale par le patient (PGA) de l'impact de l'arthrose
- Délai entre le traitement et l'arthroplastie totale de genou

- Délai entre le traitement et le début d'un autre traitement pour l'arthrose du genou

Les objectifs de sécurité d'emploi (pour l'étude principale et l'étude d'extension) évaluent la sécurité d'Arthrosamid® chez les patients atteints d'arthrose du genou.

Les critères d'évaluation de la sécurité (pour l'étude principale et l'étude d'extension) sont les suivants :

- Incidence des événements indésirables (EI)
- Incidence des effets indésirables du dispositif (EID)

Définitions des groupes d'analyse de l'étude

Les groupes d'analyse suivants ont été utilisés dans l'analyse des données :

Groupe d'analyse en ITT : englobe tous les patients randomisés, qu'ils aient ou non reçu l'intervention de l'étude ou qu'ils soient observants ou non du protocole de l'étude. Les patients étaient inclus au fur et à mesure de la randomisation.

Groupe d'analyse complet (GAC) : comporte tous les patients randomisés qui ont reçu le traitement de l'étude (c-à-d. Arthrosamid® ou Synvisc-One®) et dont la sous-échelle WOMAC de douleur a été évaluée à l'inclusion et au moins une fois après l'inclusion. Les patients étaient inclus au fur et à mesure de la randomisation.

Groupe d'analyse per protocole (PP) : défini comme tous les patients du GAC, satisfaisant à tous les critères d'inclusion, et qui ne présentent pas d'écart cliniquement ou statistiquement significatif par rapport au protocole.

Groupe d'analyse de sécurité : défini comme les patients qui ont reçu un traitement à l'étude. Les patients seront inclus en fonction du traitement reçu.

Traitement à l'étude

Tous les patients ont reçu un anesthésiant local avant l'injection, de même qu'une prophylaxie d'azithromycine et de moxifloxacine.

Population de patients

Critères d'inclusion :

Un patient était éligible à l'inclusion dans l'étude si tous les critères suivants étaient respectés :

1. Formulaire de consentement éclairé signé et daté
2. Volonté manifeste de respecter toutes les procédures de l'étude et disponibilité sur toute la durée de l'étude
3. Genre indifférent, 18 ans et plus
4. Diagnostic clinique d'arthrose du genou d'après les critères de l'American College of Rheumatology

5. Arthrose évidente à la radiographie au niveau du genou le plus symptomatique (genou cible) à un stade léger à sévère (score de Kellgren-Lawrence 2 à 4)
6. Dose d'analgésiques pour l'arthrose du genou, le cas échéant, stable au cours des 4 dernières semaines
7. Échelle d'évaluation numérique de l'intensité de la douleur (NRS) sur 11 points (0 à 10) ≥ 4 dans le genou cible, pendant la semaine écoulée, à la marche
8. Indice de masse corporelle (IMC) entre 20 et 35 kg/m²
9. Pour les femmes en capacité de procréer, obligation d'utiliser une contraception adéquate pendant toute l'étude

Critères d'exclusion :

Un patient n'était pas éligible à l'inclusion dans l'étude s'il présentait l'un des critères suivants :

1. Patientes enceintes, allaitantes ou prévoyant une grossesse au cours de l'investigation clinique
2. Injection intra-articulaire antérieure de PAAG dans le genou cible
3. Injection intra-articulaire antérieure d'acide hyaluronique ou de dérivés dans le genou cible au cours des 6 derniers mois
4. Déformation en valgus/varus significative du genou, laxité ligamentaire ou instabilité méniscale
5. Maladies du genou cible, autre que l'arthrose
6. Injection intra-articulaire de toute substance autre que l'acide hyaluronique (p. ex. corticoïdes) dans le genou cible au cours des 3 derniers mois
7. Infection grave aiguë de n'importe quelle région, nécessitant des soins à l'hôpital ou une antibiothérapie intraveineuse au cours des 30 derniers jours, ou une antibiothérapie orale au cours des 14 derniers jours
8. Maladie ou infections cutanées dans la région du site d'injection
9. Infection ou inflammation sévère des genoux
10. Antécédents de sepsis dans une articulation ou de toute manifestation clinique liée à un processus infectieux dans le genou cible
11. Antécédents d'intervention chirurgicale sur le genou cible au cours des 6 derniers mois
12. Arthrose symptomatique des hanches, du rachis ou de la cheville, qui interfère avec l'évaluation du genou cible
13. Intervention chirurgicale d'un membre inférieur
14. Stase veineuse ou lymphatique cliniquement significative dans les jambes
15. Toute maladie cardiovasculaire instable ou sévère
16. Toute autre contre-indication à l'injection intra-articulaire
17. Tout matériau étranger dans l'articulation cible
18. Toute affection médicale significative (p. ex. troubles psychiatriques ou neurologiques significatifs, ou abus d'alcool/de drogues actif) qui est instable/mal contrôlée ou tout autre facteur pouvant interférer avec la participation à l'étude
19. Traitement par corticoïdes systémiques
20. Variation significative de la kinésithérapie des membres inférieurs liée à l'arthrose au cours du mois précédent
21. Fibromyalgie

22. Maladie/affection inflammatoire ou autre qui pourrait toucher l'articulation du genou (polyarthrite rhumatoïde, arthrite psoriasique et spondylarthrite ankylosante, entre autres)
23. Hémophilie
24. Toute autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, fait courir un risque à un participant potentiel ou empêche de quelque autre manière sa participation à l'investigation
25. Réactions allergiques connues aux composants de Synvisc-One (protéine aviaire)
26. Réactions allergiques connues aux antibiotiques (azithromycine et moxifloxacine) ou anesthésie locale
27. Participation à une étude sur un dispositif expérimental dans les 6 mois précédant le recrutement, ou participation à une étude sur un médicament expérimental au cours du mois précédant le recrutement

5.2.5.2 Résultats

Caractéristiques des patients

Deux cent cinquante-huit patients ont été sélectionnés, et 239 ont été randomisés dans l'étude (120 dans le bras Synvisc-One et 119 dans le bras Arthrosamid®). Deux cent quinze patients sont parvenus au terme de l'étude principale. Deux patients randomisés pour recevoir Synvisc-One ont reçu par erreur Arthrosamid®. L'analyse de sécurité d'emploi se composait donc de 121 patients dans le bras Arthrosamid® et 118 patients dans le bras Synvisc-One.

Quatre-vingt-onze patients ont participé à la phase d'extension, parmi lesquels 75 se sont rendus à la visite des 3 ans.

Critères d'évaluation de l'efficacité

Critère d'évaluation primaire de l'efficacité – étude principale

Résultats descriptifs :

Les scores pour la sous-échelle WOMAC de douleur transformée à l'inclusion, la semaine 4, la semaine 12, la semaine 26 et la semaine 52 sont résumés dans le [Tableau 14](#) pour le groupe d'analyse GAC, ainsi que les variations respectives par rapport à la référence. Le score WOMAC de douleur transformé était le plus bas pour les deux bras à 12 semaines. À 26 et 52 semaines, le score WOMAC de douleur transformé semblait légèrement augmenter dans le bras Synvisc-One par rapport à une réponse plus stable dans le bras Arthrosamid®.

L'analyse du critère d'évaluation primaire a été répétée pour les groupes d'analyse en ITT et PP. Des résultats similaires ont été observés pour ces groupes.

Tableau 14. Résumé de la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100) – Groupe d'analyse complet

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Valeurs réelles	Variation par rapport à la référence	Valeurs réelles	Variation par rapport à la référence
Référence				
N	119		120	
Moyenne (ET)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Médiane	45,0		50,0	
Min-max	10-75		15-75	
Semaine 4				
N	119	119	120	120
Moyenne (ET)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Médiane	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Min-max	0-100	-65-75	0-65	-55-15
Semaine 12				
N	115	115	119	119
Moyenne (ET)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Médiane	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Min-max	0-65	-65-25	0-60	-65-20
Semaine 26				
N	114	114	117	117
Moyenne (ET)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Médiane	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Min-max	0-75	-65-20	0-75	-60-30
Semaine 52				
N	107	107	109	109
Moyenne (ET)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Médiane	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Min-max	0-75	-65-20	0-65	-65-20

N : nombre de patients, ET : écart type

Tableau 15. Analyses des variations par rapport à la référence à la semaine 26 dans la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100) – par groupe d'analyse

	N	MoyenneMC (IC à 95 %)	Différence de traitement (IC à 95 %)	Non-infériorité* (oui/non)	Valeur de P
Groupe d'analyse complet	117	-14,83 (-17,96 ; -11,69)			
Synvisc-One	114	-18,41 (-21,58 ; -15,25)	3,59 (-0,87 ; 8,05)	Oui	S.O.
Arthrosamid®					
Groupe d'analyse en ITT	120	-14,77 (-17,88 ; -11,65)			
Synvisc-One	119	-18,40 (-21,53 ; -15,27)	3,63 (-0,79 ; 8,06)	Oui	S.O.
Arthrosamid®					
Groupe d'analyse PP	99	-16,42 (-19,72 ; -13,12)			
Synvisc-One	98	-18,65 (-21,96 ; -15,34)	2,23 (-2,45 ; 6,91)	Oui	S.O.
Arthrosamid®					

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyennes des moindres carrés.

* Si la limite inférieure de l'IC à 95 % est > -9, l'objectif de non-infériorité est atteint. Si la limite inférieure de l'IC à 95 % est > 0, la supériorité est déclarée et la valeur de P pour l'analyse de non-infériorité est présentée.

Résultats de l'analyse primaire :

L'analyse primaire des variations par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100) à la semaine 26 a été réalisée en utilisant un modèle mixte de mesures répétées (MMMR) incluant les effets fixes catégoriels du traitement, la semaine, l'interaction traitement/semaine et le centre, ainsi que la valeur de référence et l'interaction référence/semaine comme covariables.

L'analyse primaire (GAC) montre une différence de traitement à 26 semaines de 3,59 (IC à 95 % : -0,87 ; 8,05) en faveur du bras Arthrosamid® par rapport au bras Synvisc-One (Tableau 15). L'objectif de non-infériorité a été atteint, mais pas la supériorité.

Pour les groupes d'analyse en ITT et PP, les différences de traitement étaient aussi en faveur du bras Arthrosamid® par rapport au bras Synvisc-One (Tableau 15) et l'objectif de non-infériorité a été atteint.

Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité – étude principale

Sous-échelle WOMAC de douleur

L'analyse de la variation par rapport à la référence de la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100) aux semaines 4, 12 et 52 a été réalisée à l'aide de la même MMMR que pour le critère d'évaluation primaire. L'analyse ne montre aucune différence significative dans la variation par rapport aux scores de référence de la sous-échelle WOMAC de douleur transformée entre les bras Arthrosamid® et Synvisc-One (Tableau 16), bien que la différence à la semaine 52 ait approché de la significativité (p = 0,0572).

Tableau 16. Analyses des variations par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100) – par groupe d’analyse en ITT

	N	MoyenneMC (IC à 95 %)	Différence de traitement (IC à 95 %)	Valeur de P
Semaine 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80 ; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85 ; -10,02)	-2,97 (-7,08 ; 1,15)	0,1567
Semaine 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20 ; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37 ; -16,65)	2,14 (-1,89 ; 6,16)	0,2965
Semaine 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66 ; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29 ; -14,56)	4,61 (-0,14 ; 9,36)	0,0572

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés.

Sous-échelle WOMAC de raideur

L’analyse de la variation par rapport à la référence de la sous-échelle WOMAC de raideur transformée (0 à 100) a été réalisée à l’aide de la même MMR que pour le critère d’évaluation primaire. L’analyse montre une différence de traitement statistiquement significative à la semaine 4 en faveur de Synvisc-One ($p = 0,0315$), tandis que les différences de traitement en faveur d’Arthrosamid® aux semaines 12, 26 et 52 n’étaient pas significatives ([Tableau 17](#)).

Tableau 17. Analyses des variations par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de raideur transformée (0 à 100) – par groupe d’analyse en ITT

	N	MoyenneMC (IC à 95 %)	Différence de traitement (IC à 95 %)	Valeur de P
Semaine 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51 ; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32 ; -8,31)	-6,21 (-11,86 ; -0,55)	0,0315
Semaine 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50 ; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92 ; -16,36)	2,38 (-2,94 ; 7,69)	0,3792
Semaine 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13 ; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79 ; -14,38)	4,62 (-1,30 ; 10,54)	0,1254
Semaine 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17 ; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21 ; -13,53)	5,01 (-1,11 ; 11,12)	0,1080

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés.

Sous-échelle WOMAC de fonction physique

L’analyse de la variation par rapport à la référence de la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée (0 à 100) a été réalisée à l’aide de la même MMR que pour le critère d’évaluation primaire. L’analyse montre une différence de traitement à la semaine 4 en faveur de Synvisc-One et des différences de traitement en faveur d’Arthrosamid® aux semaines 12, 26 et 52. Aucune de ces différences n’était statistiquement significative ([Tableau 18](#)).

Tableau 18. Analyse des variations par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée (0 à 100) – par groupe d'analyse en ITT

	N	MoyenneMC (IC à 95 %)	Différence de traitement (IC à 95 %)	Valeur de P
Semaine 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29 ; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54 ; -10,37)	-3,77 (-8,12 ; 0,59)	0,0896
Semaine 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91 ; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19 ; -18,54)	3,25 (-0,73 ; 7,22)	0,1091
Semaine 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30 ; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10 ; -15,71)	0,77 (-3,73 ; 5,27)	0,7357
Semaine 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60 ; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16 ; -14,33)	2,54 (-2,28 ; 7,35)	0,3006

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés.

Évaluation globale du patient (patient global assessment)

L'évaluation globale du patient (PGA) était en réponse à la question « Dans quelle mesure l'arthrose du genou (genou cible) dans son ensemble a-t-elle des répercussions sur votre vie actuelle ? ». La réponse était indiquée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm allant de « aucune répercussion » (0) à « les pires répercussions possibles » (100).

L'analyse de la variation par rapport à la référence de la PGA a été réalisée à l'aide de la même MMMR que pour le critère d'évaluation primaire. L'analyse montre une différence de traitement à la semaine 4 en faveur de Synvisc-One et des différences de traitement en faveur d'Arthrosamid® aux semaines 12, 26 et 52. Aucune de ces différences n'était statistiquement significative ([Tableau 19](#)).

Tableau 19. Analyse des variations par rapport à la référence de l'évaluation globale du patient – groupe d'analyse en ITT

	N	MoyenneMC (IC à 95 %)	Différence de traitement (IC à 95 %)	Valeur de P
Semaine 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29 ; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04 ; -12,92)	-5,27 (-10,99 ; 0,46)	0,0713
Semaine 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44 ; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57 ; -18,42)	4,08 (-1,65 ; 9,81)	0,1617
Semaine 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91 ; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30 ; -12,27)	2,34 (-4,01 ; 8,69)	0,4687
Semaine 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12 ; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18 ; -12,88)	4,02 (-2,53 ; 10,57)	0,2275

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés.

Réponse OMERACT-OARSI

L'analyse de la proportion de répondeurs positifs aux critères OMERACT-OARSI a été réalisée à l'aide d'un traitement par modèle logistique des mesures répétées. L'analyse montre un ratio de traitement (rapport des cotes) en faveur de Synvisc-One à la semaine 4, qui n'était pas statistiquement significatif (Tableau 20). Aux semaines 12, 26 et 52, le rapport de traitement était proche de 1, indiquant une absence de différence entre les deux groupes.

Tableau 20. Analyse des critères OMERACT-OARSI – groupe d'analyse en ITT

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Rapport des cotes (IC à 95 %)	Valeur de P
Semaine 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82 ; 2,31)	0,2200
Semaine 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50 ; 1,49)	0,5994
Semaine 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55 ; 1,62)	0,8466
Semaine 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59 ; 1,73)	0,9612

IC : intervalle de confiance ; E : nombre de répondeurs OMERACT-OARSI ; n : nombre de valeurs non manquantes.

EuroQoL-5D-5L

Les réponses à chacune des 5 dimensions du questionnaire EQ-5D-5L ont été combinées dans une mesure appelée EQ-5D-5L. L'analyse des variations par rapport à la référence de l'état de santé évalué par le questionnaire EQ-5D-5L montre une différence de traitement statistiquement significative en faveur de Synvisc-One à la semaine 4, tandis que les résultats aux semaines 12, 26 et 52 étaient similaires entre le bras Arthrosamid® et le bras Synvisc-One (Tableau 21).

Tableau 21. Analyse des variations par rapport à la référence dans l'état de santé EQ-5D-5L – groupe d'analyse en ITT

	N	MoyenneMC (IC à 95 %)	Différence de traitement (IC à 95 %)	Valeur de P
Semaine 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06 ; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02 ; 0,07)	0,03 (0,01 ; 0,06)	0,0215
Semaine 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05 ; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07 ; 0,10)	-0,01 (-0,04 ; 0,02)	0,3930
Semaine 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04 ; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04 ; 0,08)	0,00 (-0,03 ; 0,04)	0,7976
Semaine 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03 ; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04 ; 0,09)	-0,01 (-0,05 ; 0,02)	0,5377

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés.

Critères d'évaluation de l'efficacité – étude d'extension

Pour les critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude d'extension, le modèle MMMR a été ajusté pour examiner les variations par rapport à la référence pour le bras Arthrosamid®. En outre, chacun des critères d'évaluation WOMAC et la PGA aux visites de l'année 2 et 3 ont été analysés selon l'approche BOCF pour les patients pour lesquels il manque une mesure de l'année 2 ou 3. Cette analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle ANCOVA avec le traitement et le centre d'étude comme effets fixes et la valeur de référence comme covariables.

Sous-échelle WOMAC de douleur

L'analyse de la variation par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100) montre une réduction significative ($p < 0,0001$) de 13,1 points à l'année 3 pour tout le groupe d'analyse en ITT et 15,3 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans (Tableau 22), indiquant une diminution de la douleur du genou traité. L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) d'environ 10,8 points par rapport à la référence à l'année 3 (Tableau 22).

Tableau 22. Analyses des variations par rapport à la référence à 3 ans dans la sous-échelle WOMAC de douleur transformée (0 à 100)

	Nombre de participants	MoyenneMC (IC à 95 %)	Valeur de P
Année 2			
Analyse planifiée (MMMR)	87	-16,8 (-20,4 ; -13,2)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	87	-19,1 (-22,7 ; -15,5)	< 0,0001
Année 3			
Analyse planifiée (MMMR)	75	-13,1 (-17,9 ; -8,4)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	75	-15,3 (-19,9 ; -10,6)	< 0,0001
Observation de référence utilisée (AN-COVA)	119	-10,8 (-14,3 ; -7,4)	< 0,0001

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés ; WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Sous-échelle WOMAC de raideur

L'analyse de la variation par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de raideur transformée (0 à 100) montre une réduction significative ($p < 0,0001$) d'environ 14,4 points à l'année 3 pour tout le groupe d'analyse en ITT et 17,4 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans ([Tableau 23](#)), indiquant une diminution de la raideur du genou traité. L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) d'environ 12,4 points par rapport à la référence à l'année 3 ([Tableau 23](#)).

Tableau 23. Analyses des variations par rapport à la référence à 3 ans dans la sous-échelle WOMAC de raideur transformée (0 à 100)

	Nombre de participants	MoyenneMC (IC à 95 %)	Valeur de P
Année 2			
Analyse planifiée (MMMR)	87	-16,1 (-20,8 ; -11,3)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	87	-18,6 (-23,5 ; -13,8)	< 0,0001
Année 3			
Analyse planifiée (MMMR)	75	-14,4 (-19,7 ; -9,1)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	75	-17,4 (-22,7 ; -12,1)	< 0,0001
Observation de référence utilisée (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5 ; -8,3)	< 0,0001

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés ; WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Sous-échelle WOMAC de fonction physique

L'analyse de la variation par rapport à la référence dans la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée (0 à 100) montre une réduction significative ($p < 0,0001$) d'environ 11,8 points à l'année 3 pour tout le groupe d'analyse en ITT ([Tableau 24](#)) et 14,3 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans ([Tableau 24](#)), indiquant une amélioration de la fonction physique du genou traité. L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) d'environ 10,4 points par rapport à la référence à l'année 3 ([Tableau 24](#)).

Tableau 24. Analyses des variations par rapport à la référence à 3 ans dans la sous-échelle WOMAC de fonction physique transformée (0 à 100)

	Nombre de participants	MoyenneMC (IC à 95 %)	Valeur de P
Année 2			
Analyse planifiée (MMMR)	87	-16,1 (-19,9 ; -12,4)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	87	-18,5 (-22,2 ; -14,8)	< 0,0001
Année 3			
Analyse planifiée (MMMR)	75	-11,8 (-16,5 ; -7,2)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	75	-14,3 (-18,8 ; -9,8)	< 0,0001
Observation de référence utilisée (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8 ; -7,1)	< 0,0001

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés ; WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Évaluation globale du patient (patient global assessment)

L'analyse de la variation par rapport à la référence dans l'évaluation globale du patient montre une réduction significative ($p < 0,0001$) d'environ 18,3 points à l'année 3 pour tout le groupe d'analyse en ITT et 20,0 points pour le sous-groupe de l'étude d'extension à 2 ans ([Tableau 25](#)). L'approche la plus conservatrice, BOCF, a également montré une réduction significative ($p < 0,0001$) de 14,0 points par rapport à la référence à l'année 3 ([Tableau 25](#)).

Tableau 25. Analyse des variations par rapport à la référence de l'évaluation globale du patient

	Nombre de participants	MoyenneMC (IC à 95 %)	Valeur de P
Année 2			
Analyse planifiée (MMMR)	87	-20,3 (-25,0 ; -15,5)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	87	-22,4 (-27,3 ; -17,6)	< 0,0001
Année 3			
Analyse planifiée (MMMR)	75	-18,3 (-24,2 ; -12,4)	< 0,0001
Participants à l'étude d'extension (MMMR)	75	-20,0 (-25,8 ; -14,2)	< 0,0001
Observation de référence utilisée (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4 ; -9,6)	< 0,0001

IC : intervalle de confiance ; N : nombre de patients ; moyenneMC : moyenne des moindres carrés.

Nouveau traitement pour le genou cible

Jusqu'à la visite des 3 ans, 32 patients ont reçu un nouveau traitement ([Tableau 26](#)). Le délai médian avant le nouveau traitement était de 375,5 jours.

Une prothèse de genou a été posée chez 13 des 32 patients avec un délai médian avant la pose de 728 jours ([Tableau 26](#)).

(Tableau 26). Résumé du nouveau traitement (y compris, prothèse de genou) pour l'arthrose du genou cible - jusqu'à la visite de l'étude d'extension à 3 ans, incluse – groupe d'analyse de la sécurité d'emploi

Arthrosamid®	
Délai avant le nouveau traitement (y compris, prothèse) pour l'arthrose du genou (jours)	
N	32
Moyenne (ET)	519,1 (401,0)
Médiane	375,5
Min-max	1-1 063
Délai avant la pose de prothèse de genou (jours)	
N	13
Moyenne (ET)	708,9 (312,1)
Médiane	728,0
Min-max	212-1 063

N : nombre de patients, ET : écart type.

Critères d'évaluation de la sécurité d'emploi

Événements indésirables

Sur la période de l'étude principale, 55 patients (45,5 %) du bras Arthrosamid® ont déclaré au total 99 EI contre 78 EI déclarés par 49 patients (41,5 %) dans le bras Synvisc-One. Dix des événements ont été déclarés comme étant des EIG, un décès a été déclaré et un EI a entraîné un retrait de l'étude. Les EI les plus fréquemment déclarés étaient l'arthralgie (Arthrosamid® : 39 événements chez 33 patients ; Synvisc-One : 24 événements chez 23 patients) et le gonflement des articulations (Arthrosamid® : 16 événements chez 15 patients ; Synvisc-One : 7 événements chez 6 patients). La majorité des EI étaient d'intensité légère, bien que 5 événements (arthrite infectieuse, endocardite, érysipèle, pneumonie, embolie pulmonaire) dans le bras Arthrosamid® et 2 événements (arrêt cardiaque, adénocarcinome) dans le bras Synvisc-One aient été déclarés comme sévères. Aucun des EIG n'a été évalué comme lié au dispositif de l'étude.

Entre la visite de l'année 1 et la visite de l'année 3, 50 EI ont été déclarés par 36 patients dans le bras Arthrosamid®. Les EI les plus fréquemment déclarés étaient l'arthralgie et le gonflement des articulations. La majorité des EI étaient d'intensité légère. Six des EI étaient déclarés comme étant des EIG chez 5 patients. Aucun des 6 événements (dorsalgie, infection par le coronavirus, décès, 2 infarctus du myocarde, aggravation de l'arthrose de la hanche) n'a été évalué comme lié à Arthrosamid®, et tous les événements, hormis le décès, ont connu une résolution sans séquelles.

Effets indésirables du dispositif

Sur la période de l'étude principale, 35 patients (28,9 %) du bras Arthrosamid® ont déclaré au total 41 EI contre 13 EI déclarés par 9 patients (7,6 %) dans le bras Synvisc-One. Les seuls EID déclarés chez plus d'un patient étaient l'arthralgie (Arthrosamid® : 21 événements chez 19 patients ; Synvisc-One : 8 événements chez 7 patients) et le gonflement des articulations (Arthrosamid® : 13 événements chez 13 patients ; Synvisc-One : 4 événements chez 3 patients). La majorité des EID étaient d'intensité légère, et aucun n'a été déclaré comme sévère. Aucun EID grave non prévu n'a été déclaré jusqu'à 12 mois après le traitement.

Aucun EID n'a été déclaré pour l'étude d'extension.

5.2.5.3 Conclusion

À 26 semaines après le traitement, l'efficacité d'Arthrosamid® était non inférieure à l'acide hyaluronique, mesurée par la sous-échelle WOMAC de douleur.

À 52 semaines après le traitement, l'efficacité d'Arthrosamid® était numériquement supérieure à l'acide hyaluronique, mais n'était pas significativement différente sur le plan statistique.

L'étude d'extension apporte des preuves scientifiques valides qu'Arthrosamid® reste sûr et semble efficace pour son utilisation prévue 3 ans après l'injection.

5.3 Autres données cliniques

Des recherches de publications contenant les données cliniquement pertinentes concernant la sécurité et les performances d'Arthrosamid® ont été menées jusqu'au 31 décembre 2023 inclus. Un résumé des publications identifiées est fourni ci-dessous.

Auteur, date de publication	Titre et type d'étude	Objectif	Patients et traitements	Durée du suivi	Conclusions relatives à l'efficacité et la sécurité
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Étude de cas	Analyse histologique de la membrane synoviale après une injection d'hydrogel de polyacrylamide	1 patient avec arthrose du genou a été traité avec de l'hydrogel de polyacrylamide Contura	9 mois	Performances : Preuves histologiques d'intégration du gel et d'augmentation de l'épaisseur de la membrane synoviale 9 mois après l'injection. Des zones de réseau tissulaire ont pu être observées dans la couche de gel intégré, sous forme d'une bande présente immédiatement sous les cellules de surface ou sous forme de brins tissulaires fins à l'intérieur du gel. Sécurité d'emploi : Pas de signes histologiques de nécrose, de calcifications ou d'exsudat fibrineux.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis	Présenter le premier cas de réduction des lésions osseuses patellofémorales à l'imagerie après une seule injection d'Arthrosamid® chez une patiente atteinte d'arthrose du genou	Une patiente atteinte d'arthrose du genou a été traitée par Arthrosamid®	4 mois	Performances : Une femme de 81 ans atteinte d'arthrose de l'articulation patellofémorale a reçu une injection d'une seule dose de 6 ml d'Arthrosamid®. Au bout de 4 mois, elle a déclaré des améliorations notables, à savoir une plus grande mobilité et une atténuation de la douleur, et l'IRM a montré

Auteur, date de publication	Titre et type d'étude	Objectif	Patients et traitements	Durée du suivi	Conclusions relatives à l'efficacité et la sécurité
	Étude de cas				une réduction de la taille des lésions de la moelle osseuse observées lors d'une IRM antérieure au traitement. Sécurité d'emploi : L'injection d'Arthrosamid® dans ce cas n'était accompagnée d'aucun événement.

5.4 Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques

Arthrosamid® est un hydrogel injectable, non résorbable, non dégradable et non migratoire destiné au traitement symptomatique des patients adultes atteints d'arthrose du genou. Arthrosamid® devrait soulager les symptômes pendant 5 ans, mais reste à demeure dans le genou pendant toute la vie du patient et s'intègre au tissu synovial de la capsule articulaire interne du genou. Les données cliniques à long terme sur la stabilité de l'hydrogel de polyacrylamide Contura sont issues d'une étude de suivi sur 10 ans incluant 104 patients infectés par le VIH ayant reçu une injection de 6 ml d'Aquamid®² pour traiter une lipoatrophie faciale. Au suivi (10 ans), aucun patient ne présentait de migration de l'hydrogel, et la majorité des patients étaient « très satisfaits » (74,8 %) ou « satisfaits » (23,4 %) du résultat esthétique [14]. L'aspect stable de l'hydrogel a aussi été observé dans une étude de suivi de 8 ans de 25 femmes traitées par Bulkamid® Hydrogel³ pour une incontinence urinaire d'effort [15].

Les bénéfices cliniques d'Arthrosamid® chez les patients atteints d'arthrose du genou ont été documentés par des investigations cliniques et l'expérience après commercialisation. Collectivement, trois investigations cliniques (décrites dans les rubriques 5.2.1, 5.2.4 et 5.2.5) et une étude de cas [13] ont montré des améliorations à court (dès 4 semaines) et long terme (jusqu'à 4 ans) sur les sous-scores WOMAC de douleur, raideur et fonction physique après l'injection d'Arthrosamid®. Des améliorations de la qualité de vie, mesurées par la PGA et le questionnaire EQ-5D-5L, ont aussi été observées (rubriques 5.2.4 et 5.2.5), et l'intégration d'Arthrosamid® dans la membrane synoviale a été établie dans des études histopathologiques (rubrique 5.2.3 et [12]). En outre, l'expérience après commercialisation indique que les performances d'Arthrosamid® sont conformes à son utilisation prévue.

Quatre investigations cliniques (décrites dans les rubriques 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 et 5.2.5) et deux études de cas trouvées dans la littérature [12,13] contribuent aux données étayant la sécurité d'emploi d'Arthrosamid®. La plupart des EI observés dans les investigations cliniques étaient de courte durée et d'intensité légère. Les EID les plus fréquemment déclarés étaient l'arthralgie et le gonflement des

² Aquamid® a la même composition chimique qu'Arthrosamid®, mais des propriétés visco-élastiques légèrement différentes.

³ Bulkamid® a la même composition chimique et les mêmes propriétés visco-élastiques qu'Arthrosamid®.

articulations. L'expérience après commercialisation indique que le dispositif examiné est sûr lorsqu'il est utilisé comme prévu.

Les préjudices associés aux risques résiduels d'Arthrosamid® sont des symptômes transitoires qui ne nécessitent aucune intervention médicale ou chirurgicale professionnelle, et que les patients pourraient présenter au cours des premières semaines suivant l'intervention (période de convalescence). Les préjudices associés aux risques résiduels sont les suivants :

- Gonflement/œdème
- Aggravation de l'arthralgie

L'analyse des risques n'a pas identifié de risques inacceptables.

Dans l'ensemble, les risques associés au dispositif sont considérés comme acceptables lorsqu'ils sont pondérés avec les bénéfices pour les patients.

5.5 Suivi clinique après commercialisation

Une étude de suivi clinique après commercialisation (SCAC) avec pour objectif principal d'évaluer la sécurité à long terme d'Arthrosamid® (« LUNA ») a été lancée en 2021. L'étude est une investigation clinique à long terme, observationnelle, tous venants, en ouvert, menée dans plusieurs pays pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme. Les participants ont été traités avec une seule injection intra-articulaire de 6 ml d'Arthrosamid® et seront suivis pendant 5 ans.

Les critères d'évaluation de l'étude sont les suivants :

- Critère d'évaluation principal : nombre d'événements indésirables.
- Critères d'évaluation secondaires :
 - Variation par rapport à la référence aux mois 6, 12, 24, 36, 48 et 60 :
 - des sous-échelles WOMAC de douleur, raideur et fonction physique
 - de l'évaluation globale par le patient de l'impact de l'arthrose

Les recrutements ont été finalisés en 2023. Deux cent trois patients adultes ont été traités dans 9 centres de rhumatologie et d'orthopédie : 2 centres au Danemark, 2 en Allemagne, 2 au Royaume-Uni et 1 en Italie. Aucun résultat n'est disponible.

D'autres activités de SCAC incluent la recherche et l'examen systématiques de la littérature scientifique et d'autres sources de données cliniques. Les données de matériovigilance font l'objet d'une surveillance continue, et le rapport périodique actualisé de sécurité et le rapport d'évaluation clinique sont mis à jour annuellement.

6. Alternatives thérapeutiques possibles

L'ESCEO a récemment publié un algorithme mis à jour avec des recommandations pour la prise en charge de l'arthrose [16]. La recommandation de l'ESCEO suit un algorithme progressif reposant sur des principes favorisant la santé comme l'éducation, la perte de poids en cas de surpoids, et des programmes d'activité physique, jusqu'à la prise en charge de la maladie terminale sous la forme

d'une prothèse totale de genou. Dans ce modèle, Arthrosamid® peut être considéré comme une alternative à l'AH intra-articulaire et aux corticoïdes, et proposé aux patients présentant des symptômes persistants chez qui la prise en charge pharmacologique orale de l'arthrose du genou était insuffisante. Une intervention chirurgicale est une intervention effractive, qui n'est appropriée que lorsque toutes les modalités précédentes ont échoué, si le patient présente des symptômes sévères et s'il y a une perte de qualité de vie significative [16].

6.1 Traitements intra-articulaires

6.1.1 Corticoïdes

Une injection intra-articulaire locale de corticoïdes pourrait être efficace pour traiter les symptômes d'inflammation, mais l'effet diminue rapidement (2 à 6 semaines) [17], bien que dans certains cas, l'effet puisse durer jusqu'à 6 mois [18,19]. Des injections répétées sont donc nécessaires pour soulager durablement la douleur, mais elles augmentent le risque de complications. Les effets secondaires de ce type de traitement incluent infections, lésions des tissus mous et gonflement [17,19,20]. Des infections articulaires ont été décrites (jusqu'à une infection toutes les 10 000 injections de stéroïdes [20]).

6.1.2 Acide hyaluronique

Plusieurs produits de viscosupplémentation à base d'AH destinés à l'être humain sont disponibles sur le marché. Le poids moléculaire moyen des préparations est variable (0,5 à 6,0 millions de Da) et leurs propriétés visco-élastiques varient grandement, ce qui entraîne des effets variables en matière de réduction de la douleur et d'amélioration fonctionnelle [21-24], ainsi que des doses et des fréquences d'injection différentes [25].

L'efficacité générale de l'AH pour atténuer les symptômes d'arthrose reste sujette à débat. Plusieurs méta-analyses récentes indiquent un effet supérieur et plus durable de l'AH par rapport au placebo ou aux corticoïdes, durant jusqu'à 26 semaines [26-33]. Par ailleurs, une méta-analyse de 2015 ne montre aucune différence entre l'AH et le placebo si les études en ouvert étaient exclues de l'analyse [34]. En outre, des preuves récentes montrent des profils d'efficacité et de sécurité d'emploi comparables de l'AH et du placebo à 6 mois après l'injection [35,36] et un risque supérieur de subir une arthroplastie du genou chez les patients traités par AH par rapport aux patients traités par corticoïdes [37].

Le traitement par AH intra-articulaire est généralement considéré sans danger, avec un schéma de sécurité similaire à celui de l'injection de sérum physiologique [38,39], bien qu'une augmentation du risque d'événements indésirables non graves [40] et graves [36] ait été démontrée. Puisque l'AH est connu pour avoir une durée de résidence limitée dans le genou [41], la nécessité d'injections répétées augmente encore le risque de réactions indésirables. Les effets secondaires incluent un gonflement à court terme, une rétention de liquide et des douleurs [42-46].

6.1.3 Noltrex

Un autre gel de polyacrylamide pour le traitement intra-articulaire de l'arthrose du genou, vendu sous le nom de spécialité Noltrex, a reçu le marquage CE en 2012, mais, à notre connaissance, n'en dispose plus.

Noltrex est basé sur un polyacrylamide réticulé ($4,0 \% \pm 1,5 \%$) avec ajout d'ions d'argent ($0,0001$ à $0,0025 \%$). Le fabricant de Noltrex pour injection intra-articulaire revendique une couverture de toute la surface articulaire et du tissu synovial par une couche uniforme de gel lubrifiant, créant un effet amortisseur qui permet de préserver l'intégrité du cartilage ou de mettre un terme à la destruction du cartilage. L'interligne articulaire est supposé s'élargir avec le viscosupplément, ce qui protège mécaniquement les cartilages articulaires. Le polymère réticulé est supposé avoir un effet durable par rapport aux produits à base d'AH. Cependant, contrairement à Arthrosamid®, Noltrex est éliminé par le corps, et les injections doivent être répétées tous les 6 à 18 mois.

6.2 Chirurgie

Les techniques chirurgicales qui pourraient être employées incluent la prothèse totale de genou, la prothèse partielle de genou ou l'ostéotomie autour du genou. Bien que l'ATG soit extrêmement probante et économique [16,47], elle présente souvent des résultats indésirables. La prothèse unicompartimentale du genou (PUG) est liée à une plus faible occurrence de complications que l'ATG et pourrait être associée à un niveau d'activité plus élevé, et à une meilleure récupération fonctionnelle [48]. La PUG entraîne un taux de révision/reprise chirurgicale supérieur à celui observé dans l'ATG, mais ce résultat ne fait pas consensus dans la littérature [48-50].

La plupart des patients présentent de bons résultats après une arthroplastie du genou, mais de multiples études rapportent que 20 % des patients ou plus sont insatisfaits des résultats, généralement caractérisés par une douleur chronique et une fonction limitée [47,51]. Un patient de 65 ans aura un risque à vie de 7 % de nécessiter une reprise chirurgicale, mais ce risque augmente considérablement avec le traitement dans les groupes plus jeunes. En effet, des preuves récentes indiquent que, dans la tranche d'âge de ces personnes de moins de 60 ans, le risque à vie de reprise chirurgicale est d'environ 35 % chez les hommes et 20 % chez les femmes, la moitié du taux de reprise chirurgicale survenant dans les 5 premières années d'implantation [47]. La douleur, l'instabilité et la raideur postopératoires, ainsi que l'infection et le desserrage de l'implant, représentent 80 à 90 % de toutes les révisions [52].

Les complications graves de l'ATG sont relativement fréquentes. Un taux de complications majeures à 30 jours d'environ 2 % a été rapporté : l'embolie pulmonaire est la complication systémique majeure la plus prévalente (notée chez 0,78 % des patients), et une infection profonde de la plaie est la complication locale majeure la plus prévalente (0,3 % des patients) [53]. Une incidence générale d'infection de la prothèse autour de 2 % a été observée [54]. Les autres événements indésirables fréquents incluent des complications systémiques comme une infection des voies urinaires et une thrombose veineuse profonde, et des complications locales comme une infection superficielle de la plaie [53].

L'intervention chirurgicale vs non chirurgicale (kinésithérapie, conseils diététiques, port de semelles orthopédiques et antalgiques) chez des patients atteints d'arthrose du genou modérée à sévère a été

examinée dans un essai clinique randomisé incluant 100 patients, publié en 2015 [55]. Les patients ont bénéficié d'une ATG suivie de 12 semaines d'un traitement non chirurgical ou seulement de 12 semaines de traitement non chirurgical. L'ATG suivie d'un traitement non chirurgical a entraîné un plus grand soulagement de la douleur et une amélioration fonctionnelle après 12 mois que le traitement non chirurgical seul. Cependant, l'ATG était associée à un nombre supérieur d'événements indésirables graves par rapport au traitement non chirurgical. L'étude de suivi à 2 ans conclut que l'ATG suivie d'un traitement non chirurgical supervisé a multiplié par deux l'amélioration de la douleur et de la fonction après 2 ans par rapport au traitement non chirurgical avec option d'une ATG ultérieure [56].

7. Profils et formations suggérés pour les utilisateurs

Arthrosamid® est destiné à être administré par des médecins qualifiés formés aux procédures d'injection intra-articulaire.

8. Normes harmonisées et spécifications communes appliquées

Une liste de normes, y compris de normes harmonisées, appliquées à la conception, la fabrication et le conditionnement d'Arthrosamid® est disponible dans le tableau ci-dessous.

Il n'existe aucune spécification commune applicable pour l'évaluation de la conformité d'Arthrosamid®.

Origine	N°	Année	Sujet	Titre
DS/EN ISO	10993-1	2020	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 1 : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion du risque
DS/EN ISO	10993-3	2014	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 3 : Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction
DS/EN ISO	10993-5	2009	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 5 : Essais concernant la cytotoxicité in vitro
DS/EN ISO	10993-6	2016	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 6 : Essais concernant les effets locaux après implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 9 : Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation
DS/EN ISO	10993-10	2023	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 10 : Essais d'irritation et d'hypersensibilité retardée
DS/EN ISO	10993-11	2018	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux – Partie 11 : Essais de toxicité systémique
DS/EN ISO	10993-12	2021	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 12 : Préparation des échantillons et matériaux de référence
DS/EN ISO	10993-13	2010	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 13 : Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 18 : Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque - Amendement 1 : Détermination du coefficient d'incertitude

Origine	N°	Année	Sujet	Titre
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 19 : Caractérisations physicochimique, morphologique et topographique des matériaux
DS/EN/TR	10993-33	2015	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Partie 33 : Directives sur les essais pour évaluer la génotoxicité — Supplément à l'ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Évaluation biologique	Évaluation biologique des dispositifs médicaux — Application du seuil de préoccupation toxicologique (TTC) pour évaluer la biocompatibilité des substances extractibles des dispositifs médicaux
DS/EN	12469	2000	Salles propres	Biotechnologie - Critères de performance pour les postes de sécurité microbiologique
EN ISO	14644-1	2015	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 1 : Classification de la propreté particulaire de l'air
EN ISO	14644-2	2015	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 2 : Surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulaire de l'air
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 3 : Méthodes d'essai
EN ISO	14644-4	2022	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 4 : Conception, construction et mise en service
EN ISO	14644-5	2004	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 5 : Exploitation
EN ISO	14644-7	2004	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 7 : Dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements)
EN ISO	14644-8	2022	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 8 : Évaluation de la propreté chimique de l'air
DS/EN	17141	2020	Salles propres	Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – Maîtrise de la biocontamination
DS/EN ISO	14155	2020	Évaluation clinique	Investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains – Bonne pratique clinique
EN ISO	14630	2013	Développement	Implants chirurgicaux non actifs – Exigences générales
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Développement	Dispositifs médicaux – Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Développement	Dispositifs médicaux – Partie 1 : Application de l'ingénierie de l'aptitude à l'utilisation aux dispositifs médicaux
DS/ISO	639	2023	Étiquetage ; nomenclature ; symboles	Code alpha-3 pour les familles de langues et groupes de langues
DS/ISO IEC	7810	2019	Étiquetage ; nomenclature ; symboles	Cartes d'identification – Caractéristiques physiques
DS/EN ISO	15223-1	2021	Étiquetage ; nomenclature ; symboles	Dispositifs médicaux – Symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant – Partie 1 : Exigences générales
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Étiquetage ; nomenclature ; symboles	Dispositifs médicaux – Symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant – Partie 1 : Exigences générales – Fiche signalétique 1 : Symboles graphiques relatifs aux dispositifs médicaux
DS/ISO	15223-2	2011	Étiquetage ; nomenclature ; symboles	Dispositifs médicaux – Symboles à utiliser avec les informations à fournir par le fabricant – Partie 2 : Développement, sélection et validation de symboles
DS/EN ISO	20417	2021	Étiquetage ; nomenclature ; symboles	Dispositifs médicaux — Informations à fournir par le fabricant
USP	61	2023	Fabrication et validation	Examen microbiologique des produits non stériles : Tests d'énumération microbienne et tests pour les micro-organismes spécifiés
USP	85	2023	Fabrication et validation	Test d'endotoxines bactériennes
USP	87	2023	Fabrication et validation	Tests de réactivité biologique, in vitro
USP	161	2023	Fabrication et validation	Tests d'endotoxines bactériennes et de pyrogènes

Origine	N°	Année	Sujet	Titre
USP	755	2023	Fabrication et validation	Remplissage minimum
ISO	8573-1	2010	Fabrication et validation	Air comprimé
EN ISO/IEC	17025	2017	Fabrication et validation	Exigences générales concernant la compétence des laboratoires d'étalonnages et d'essais
EN/ISO	80369-1	2018	Fabrication et validation	Raccords de petite taille pour liquides et gaz utilisés dans le domaine de la santé – Partie 1 : Exigences générales
DS/EN ISO	80369-7	2021	Fabrication et validation	Raccords de petite taille pour liquides et gaz utilisés dans le domaine de la santé – Partie 7 : Connecteurs pour les applications intravasculaires ou hypodermiques
DS/EN ISO	80369-20	2015	Fabrication et validation	Raccords de petite taille pour liquides et gaz utilisés dans le domaine de la santé – Partie 20 : Méthodes d'essai communes
Ph. Eur.	0169	2024	Fabrication et validation	Nitrates
Ph. Eur.	2.1.6	2024	Fabrication et validation	Tubes détecteurs de gaz
Ph. Eur.	2.2.11	2024	Fabrication et validation	Intervalle de distillation
Ph. Eur.	2.2.12	2024	Fabrication et validation	Point d'ébullition
Ph. Eur.	2.2.24	2024	Fabrication et validation	Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge
Ph. Eur.	2.2.3	2024	Fabrication et validation	Détermination potentiométrique du pH
Ph. Eur.	2.2.32	2024	Fabrication et validation	Perte à la dessiccation
Ph. Eur.	2.2.44	2024	Fabrication et validation	Carbone organique total dans l'eau pour usage pharmaceutique
Ph. Eur.	2.2.6	2024	Fabrication et validation	Indice de réfraction
Ph. Eur.	2.4.8	2024	Fabrication et validation	Métaux lourds
Ph. Eur.	2.6.12	2024	Fabrication et validation	Contrôle microbiologique des produits non stériles : essais de dénombrement microbien
Ph. Eur.	1238	2024	Fabrication et validation	Air médical
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd. 1:2011	1999/2011	Fabrication et validation	Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs • Partie 1 : Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA)
ISO	4180	2019	Emballages	Emballages d'expédition complets et pleins — Règles générales pour l'établissement de programmes d'essais de performance
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Emballages	Emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal – Partie 1 : Exigences relatives aux matériaux, aux systèmes de barrière stérile et aux systèmes d'emballage
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Emballages	Emballages des dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal – Partie 2 : Exigences de validation pour les procédés de formage, scellage et assemblage
ANSI/AAMI	ST67	2019	Stérilisation	Stérilisation des produits de santé – Exigences et conseils de sélection d'un niveau d'assurance stérilité (NAS) pour les produits étiquetés « stérile »
ASTM	F 1929-15	2015	Emballages	Méthode d'essai normalisée pour la détection de fuites d'étanchéité dans les emballages médicaux poreux par la pénétration d'une solution colorée
ASTM	F 1980-21	2021	Emballages	Guide standard pour le vieillissement accéléré des systèmes de barrière stérile pour les dispositifs médicaux
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Emballages	Méthode d'essai normalisée pour la détection des fuites brutes dans les emballages par pressurisation interne (test de bulle)

Origine	N°	Année	Sujet	Titre
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Emballages	Méthode d'essai normalisée pour la détermination de l'intégrité de l'étanchéité des emballages souples par inspection visuelle
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Emballages	Méthode d'essai normalisée portant sur la solidité de l'étanchéité des matériaux barrière souple
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	AQ générale	Dispositifs médicaux – Systèmes de management de la qualité – Exigences à des fins réglementaires
ISO	28594	2017	Procédures d'échantillonnage	Systèmes d'échantillonnage de tolérance zéro-défaut et procédures de maîtrise des processus combinés pour l'acceptation de produits
ISO	2859-1:1999 + Cor.1:2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Procédures d'échantillonnage	Règles d'échantillonnage pour les contrôles par attributs - Partie 1 : Procédures d'échantillonnage pour les contrôles lot par lot, indexés d'après le niveau de qualité acceptable (NQA)
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Stérilisation	Stérilisation des produits de santé - Indicateurs biologiques - Partie 1 : Exigences générales
DS/EN ISO	11138-3	2017	Stérilisation	Stérilisation des produits de santé - Indicateurs biologiques – Partie 3 : Indicateurs biologiques pour la stérilisation à la chaleur humide
DS/EN ISO	11138-7	2019	Stérilisation	Stérilisation des produits de santé - Indicateurs biologiques – Partie 7 : Directives générales pour la sélection, l'utilisation et l'interprétation des résultats
EN ISO	17665-1	2006	Stérilisation	Stérilisation des produits de santé – Chaleur humide – Partie 1 : Exigences pour le développement, la validation et le contrôle de routine d'un procédé de stérilisation des dispositifs médicaux
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Stérilisation	Stérilisation des dispositifs médicaux - Exigences relatives aux dispositifs médicaux en vue d'obtenir l'étiquetage « STÉRILE » – Partie 1 : Exigences relatives aux dispositifs médicaux stérilisés au stade terminal

9. Historique des révisions

Numéro de révision du RCSPC	Date	Description des modifications	Révision validée par l'organisme notifié
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	Nouveau document	☒ Oui Langue de validation : anglais ☐ Non

Un résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques, destiné aux patients, est disponible ci-dessous.

10. Bibliographie :

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques – 2e partie – Patients

Révision du document : 001

Date de publication : 2024-06-04

Ce résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques (RCSPC) est destiné à rendre publique une synthèse actualisée des principaux aspects relatifs à la sécurité et aux performances cliniques d'Arthrosamid®. Les informations ci-dessous sont destinées aux patients et aux non-spécialistes. Un résumé plus complet est disponible dans la première partie de ce document.

Le RCSPC n'est pas destiné à prodiguer des conseils généraux sur le traitement d'une pathologie médicale. Veuillez contacter votre professionnel de santé pour toute question sur votre affection médicale ou sur l'utilisation d'Arthrosamid® dans votre situation précise. Ce RCSPC n'est pas destiné à remplacer une carte d'implant ou un mode d'emploi pour fournir des informations sur l'utilisation sûre d'Arthrosamid®.

1. Identification du dispositif et informations générales

1.1 Nom commercial du dispositif

Arthrosamid®, réf. catalogue 50020 (boîte de 1) et 50021 (boîte de 6).

1.2 Fabricant

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Danemark

1.3 Identification unique de base du dispositif – Identifiant du dispositif (IUD-ID)

5704101Arthrosamid3K

L'IUD-ID de base est le principal identifiant d'un modèle de dispositif.

1.4 Année de délivrance du premier certificat CE couvrant le dispositif

Arthrosamid® a reçu le marquage CE en 2021.

2. Utilisation prévue du dispositif

2.1 Destination, indication et population cible

Arthrosamid® est destiné à être utilisé pour le traitement de l'arthrose du genou chez les patients de plus de 18 ans, après l'échec de tentatives (p. ex. activité physique ou programmes de perte de poids) destinées à soulager les symptômes.

2.2 Contre-indications

Arthrosamid® ne doit pas être injecté :

- en cas de maladie ou d'infection cutanée active au site d'injection ou à proximité ;
- en cas d'infection ou d'inflammation sévère de l'articulation ;
- si le patient a déjà reçu un traitement par injection intra-articulaire d'un produit résorbable (comme de l'acide hyaluronique), qui n'est sans doute pas encore résorbé, selon les informations du fabricant de ce produit spécifique ;
- si le patient a déjà été traité avec un produit injectable/implant différent non résorbable dans le même genou ;
- si le patient s'est vu poser une prothèse totale du genou ou si un corps étranger est présent dans le genou ;
- si le patient a subi une arthroscopie du genou dans les 6 derniers mois ;
- si le patient présente une hémophilie (trouble de la coagulation) non contrôlée ou si le patient prend un traitement anticoagulant non contrôlé.

Par la suite, aucun implant non résorbable différent ne doit être injecté dans le genou qui a reçu l'injection d'Arthrosamid®.

3. Description du dispositif

3.1 Description du dispositif et des matériaux en contact avec les tissus du patient

Arthrosamid® est un hydrogel injectable dans la cavité du genou. Il est composé d'eau stérile à 97,5 % et de polyacrylamide à 2,5 %. L'hydrogel est fourni dans des seringues stériles préremplies. La dose recommandée est de 6 ml.

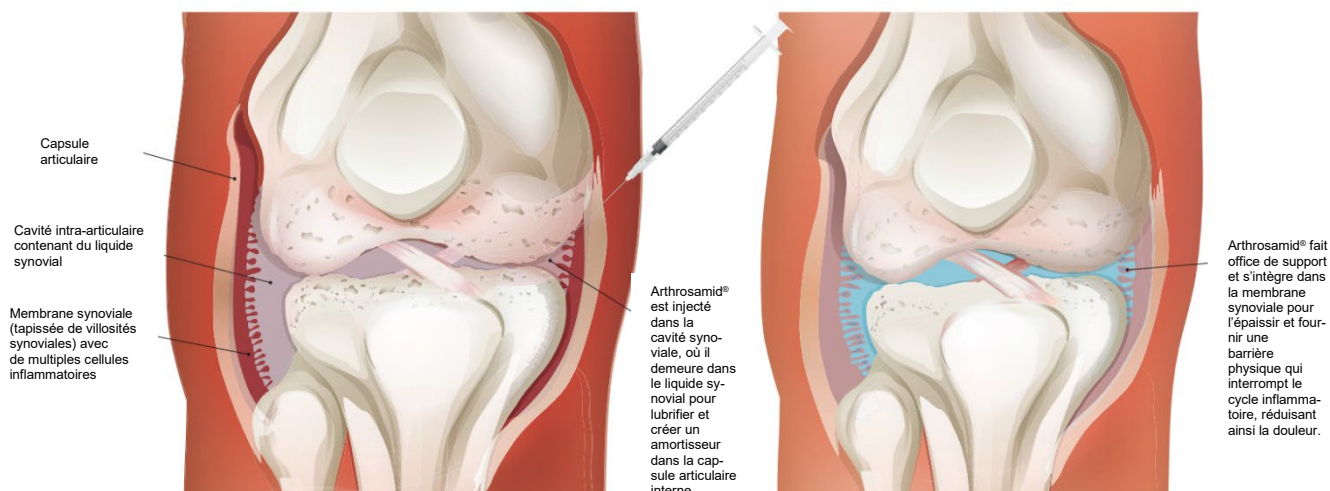
Arthrosamid® est un hydrogel injectable, non résorbable, non dégradable et non migratoire destiné au traitement symptomatique des patients adultes atteints d'arthrose du genou. Arthrosamid® devrait soulager les symptômes pendant 5 ans, mais reste à demeure dans le genou pendant toute la vie du patient.

3.2 Informations sur la substance médicale, le cas échéant

Arthrosamid® *ne contient pas* de substances médicales.

3.3 Description de la manière dont le dispositif atteint son mode d'action prévu

Arthrosamid® s'intègre dans le tissu synovial de la capsule articulaire interne du genou et vient épaissir la membrane synoviale. Arthrosamid® crée un amortissement durable du tissu capsulaire interne, ce qui réduit la douleur, diminue la raideur articulaire et améliore la fonction du genou touché par l'arthrose. Voir la figure ci-dessous.



3.4 Autres produits et dispositifs destinés à être utilisés en combinaison avec le dispositif

Des antibiotiques sont administrés avant l'injection d'Arthrosamid®.

L'injection d'Arthrosamid® est destinée à être réalisée à l'aide d'une aiguille stérile et sous échographie.

4. Risques et avertissements

Contactez votre professionnel de santé si vous pensez présenter des effets secondaires liés à Arthrosamid® ou à son utilisation, ou si les risques vous préoccupent. Ce document n'est pas destiné à remplacer une consultation chez votre professionnel de santé, si nécessaire.

Avant l'intervention, votre médecin vous expliquera l'utilisation prévue, les résultats attendus, les contre-indications, les précautions, les avertissements et les effets indésirables potentiels.

4.1 Comment les risques potentiels ont été contrôlés ou gérés

Comme dans toute procédure articulaire effractive, un risque d'infection existe lors de l'injection d'Arthrosamid® ; des antibiotiques doivent être administrés avant l'injection.

4.2 Risques résiduels et effets indésirables

Une douleur légère à modérée et/ou un léger gonflement peuvent survenir pendant les premières semaines ou les premiers mois suivant l'injection. La formation de kystes de Baker ou le gonflement de kystes de Baker (accumulation de liquide à l'arrière du genou) peuvent aussi se produire.

Des infections du site d'injection peuvent se produire dans de rares cas.

4.3 Avertissements ou précautions

Évitez toute activité intense (p. ex. tennis, running ou longues marches) pendant les premières semaines suivant l'injection.

Si vous devez subir une intervention chirurgicale ou des soins dentaires importants après le traitement par Arthrosamid®, un traitement antibiotique destiné à réduire le risque d'infection doit être envisagé par le médecin traitant.

Après votre traitement, informez les professionnels de santé de la présence de l'implant d'Arthrosamid® pour des évaluations médicales futures précises.

Arthrosamid® doit être utilisé avec précaution chez les patients :

- atteints d'infections aiguës ou chroniques d'autres parties du corps ;
- présentant des affections auto-immunes ;
- sous traitement immunosuppresseur ;
- avec une déficience du système immunitaire ;
- atteints de diabète non équilibré ;
- recevant des soins dentaires importants ou une intervention médicale invasive.

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies pour :

- les patients de moins de 18 ans ;
- les femmes enceintes ou qui allaitent ;
- les patients dont l'IMC est $\geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- des doses individuelles de plus de 6 ml.

5. Résumé de l'évaluation clinique et du suivi clinique après commercialisation

5.1 Contexte clinique du dispositif

Le gel utilisé pour fabriquer Arthrosamid est employé depuis plus de 20 ans dans des produits tels que Bulkamid® Hydrogel (pour traiter l'incontinence urinaire) et Arthramid® Vet (pour traiter l'arthrose chez l'animal). Plus d'un million de seringues de gels fabriqués par Contura ont été vendues.

Cinq études ont été réalisées pour évaluer Arthrosamid®. Des preuves supplémentaires ont été collectées dans la documentation scientifique. Les preuves montrent que, lorsqu'Arthrosamid® est injecté dans le genou, il s'intègre à la membrane synoviale, une fine barrière qui recouvre l'intérieur de l'articulation (voir figure ci-dessus). Le traitement réduit la douleur et la raideur, et améliore la fonction physique du genou touché par l'arthrose, ainsi que la qualité de vie. Il existe des preuves cliniques d'un effet thérapeutique jusqu'à 4 ans après l'injection, mais la durée totale attendue de l'effet est de 5 ans. Les études montrent que le traitement est sûr.

5.2 Preuves cliniques pour le marquage CE

Les études cliniques sur Arthrosamid® sont décrites ci-dessous.

Une étude de validation de principe incluant 84 participants a été menée pour obtenir des informations sur l'efficacité d'Arthrosamid® dans l'arthrose du genou. Dans cette étude, un volume de 3 ml d'Arthrosamid® a été injecté dans le genou. Chez certains participants, l'injection a été répétée une fois, au moins 2 semaines après (72 participants ont reçu une deuxième injection). L'étude montre que la douleur est atténuée de manière significative 4 mois après l'injection initiale. De même, la raideur et la fonction physique ont été améliorées. L'effet semble persister jusqu'à la dernière observation à 13 mois. L'étude a été publiée en 2018 [1].

Par la suite, une étude rétrospective incluant 91 participants a été menée pour obtenir des informations sur la sécurité d'emploi d'Arthrosamid® dans l'arthrose du genou. L'évaluation des données montre une absence d'événements indésirables graves associés à l'injection d'Arthrosamid®. Aucune réaction allergique ni infection n'a été observée. La plupart des événements indésirables rapportés par les participants peuvent être décrits comme des symptômes normaux d'arthrose du genou et n'étaient donc très probablement pas liés à Arthrosamid®. L'exception est la sensation de distension après le traitement qui a été ressentie par 15 patients. La plupart des patients (14 participants, soit 93 %) décrivent une sensation de courte durée (quelques jours à quelques semaines). Aucune formation de cicatrice n'a été observée après l'injection d'Arthrosamid®. L'étude a été publiée en 2019 [2].

Une autre étude a été menée sur du tissu prélevé pendant la pose d'une prothèse du genou chez 7 patients, qui avaient au préalable reçu un traitement par Arthrosamid®. Le résultat global de l'investigation était la présence d'Arthrosamid® intégré dans la membrane synoviale, à tout moment après l'injection d'Arthrosamid® (5 à 33 mois). Aucune preuve de formation de cicatrice n'a été notée.

L'efficacité et la sécurité d'emploi d'une injection de 6 ml d'Arthrosamid® chez des patients atteints d'arthrose du genou sont évaluées dans une étude en cours incluant 49 participants. Les participants à cette étude ont été suivis pendant 4 ans. Des améliorations significatives ont été observées en matière de douleur, de raideur et de fonction physique à toutes les évaluations, ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie. Au total, 14 événements indésirables associés à Arthrosamid® sont survenus chez 12 participants depuis le traitement. Parmi ceux-ci, les événements les plus fréquemment rapportés étaient la douleur articulaire, le gonflement articulaire et l'accumulation de liquide à l'arrière du genou. Aucun des événements associés à l'utilisation d'Arthrosamid® n'était grave. Les données évaluées aux points temporels de 6 et 12 mois ont été publiées en 2021 [4,5], les données à 2 ans ont été publiées en 2022 [6] et les données à 3 ans ont été publiées en 2023 [7,8]. Les participants sont invités à poursuivre l'étude avec des suivis annuels pendant 5 ans après le traitement pour évaluer la sécurité d'emploi et les performances à long terme d'Arthrosamid®.

Une autre étude est en cours, qui a d'abord comparé Arthrosamid® à Synvisc-One® pendant 1 an. Synvisc-One® est un produit injectable différent (acide hyaluronique) utilisé pour l'arthrose du genou. Au total, 239 participants ont été randomisés dans l'étude. Cent-vingt participants ont reçu une injection (6 ml) de Synvisc-One® et 119 ont reçu une injection (6 ml) d'Arthrosamid®. L'étude ne montre pas de différence statistique en matière d'efficacité entre les deux traitements. Dans le groupe Arthrosamid®, 35 participants ont présenté un total de 41 événements indésirables liés au traitement. Dans le groupe Synvisc-One®, 9 participants ont présenté un total de 13 événements indésirables liés au traitement. Aucun des événements indésirables liés n'était grave. Les données à un an de cette étude ont été publiées en 2022 et en 2023 [9-11]. Après la première année, l'étude a été étendue pour suivre les participants du groupe Arthrosamid® pendant une durée de 5 ans maximum. À ce jour, le suivi dure depuis 3 ans, et des améliorations significatives ont été observées en matière de douleur, de raideur et de fonction physique à toutes les évaluations, ainsi qu'une amélioration significative de la qualité de vie.

5.3 Sécurité d'emploi

Par rapport à la prothèse totale de genou, qui est actuellement le traitement standard lorsque toutes les autres options ont échoué, le traitement par Arthrosamid® est une procédure mini-invasive, réalisée en ambulatoire. Arthrosamid® n'est ni absorbé ni dégradé par l'organisme, et les données de 4 études montrent un effet significatif et de longue durée du traitement. Les preuves recueillies montrent que la plupart des patients atteints d'arthrose du genou traités par Arthrosamid® présentaient des améliorations de la douleur, de la raideur et de la fonction physique du genou touché par l'arthrose, ainsi que de la qualité de vie. La plupart des événements indésirables observés dans les études étaient de courte durée et légers. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la douleur et le gonflement articulaires.

Au 31 décembre 2023, un total de 5 098 boîtes-patients (boîtes de 6) avaient été commercialisées. Les données de sécurité continuent d'être recueillies dans les bases de données en ligne, les réclamations, la littérature scientifique et d'autres sources. Un examen des données de sécurité depuis le 31 décembre 2023 montre qu'Arthrosamid® est sûr.

Une étude après commercialisation évaluant la sécurité d'emploi d'Arthrosamid® a été lancée en 2021 et est toujours en cours. Dans cette étude, 203 patients adultes, dans 9 centres en Europe, ont

été traités avec une unique injection de 6 ml d'Arthrosamid®. Après le traitement par Arthrosamid®, les participants seront suivis pendant 5 ans. Aucun résultat n'est encore disponible.

6. Alternatives thérapeutiques possibles

Lorsque des traitements alternatifs sont envisagés, il est recommandé de contacter votre professionnel de santé, qui étudiera votre cas individuel.

Les médecins pourraient proposer les alternatives thérapeutiques suivantes à Arthrosamid® :

- Traitements intra-articulaires (traitements injectés dans le genou) :
 - **les corticostéroïdes** peuvent être efficaces pour traiter les symptômes de l'inflammation, mais les effets disparaissent rapidement (2 à 6 semaines). Des injections répétées sont nécessaires pour soulager durablement la douleur ;
 - **l'acide hyaluronique** a un effet qui dure jusqu'à 6 mois.
- Intervention chirurgicale : les interventions chirurgicales qui peuvent être proposées incluent la prothèse totale ou partielle de genou et l'ostéotomie du genou (une intervention chirurgicale au cours de laquelle un os est coupé et remodelé ou réaligné). La plupart des patients présentent un bon résultat clinique après l'intervention, mais le risque de complications est relativement élevé par rapport aux autres traitements, et de nombreux patients ont besoin d'une deuxième intervention chirurgicale. Cependant, l'intervention chirurgicale pourrait être un bon choix pour les patients présentant des symptômes sévères pour lesquels les traitements antérieurs ont échoué et qui présentent une perte significative de la qualité de vie.

Le choix du traitement dépend de vos symptômes spécifiques, de vos objectifs et de vos attentes, et des risques et bénéfices dans votre cas individuel.

7. Profils et formations suggérés pour les utilisateurs

Arthrosamid® est destiné à être administré par des médecins qualifiés formés aux procédures d'injection intra-articulaire, comme les chirurgiens orthopédiques ou les rhumatologues.

Samantekt á öryggi og klínískri virkni (SSCP)

Arthrosamid®

Auðkenni skjals		018.SSCP.00023.03	
Útgáfa nr.	001	Dagsetning skjals	04.06.2024

Efnisyfirlit

Abbreviations	5
Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users	6
1. Device identification and general information	6
1.1 Device trade name	6
1.2 Manufacturer	6
1.3 Manufacturer single registration number (SRN)	6
1.4 Basic UDI-DI	6
1.5 Medical device nomenclature description	6
1.6 Class of device	7
1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device	7
1.8 Notified body name and identification number	7
2. Intended purpose, indication, target population and contraindications	7
2.1 Intended purpose, indication and target population	7
2.2 Contraindications and/or limitations	7
3. Device description	8
3.1 Description of device	8
3.1.1 Mode of action	8
3.2 Previous generations of the device	8
3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device	8
4. Residual risks and warnings	8
4.1 Residual risks and undesirable effects	8
4.2 Warnings and precautions	9
4.2.1 Warnings	9
4.2.2 Precautions	9
4.3 Other information	10
5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up	10
5.1 Equivalence	10
5.2 Clinical investigations prior to CE mark	10
5.2.1 "Proof of concept"-study	11
5.2.1.1 Clinical investigation design	11
5.2.1.2 Results	13
5.2.1.3 Conclusion	14

5.2.2	Safety assessment study	15
5.2.2.1	Clinical investigation design	15
5.2.2.2	Results	17
5.2.2.3	Conclusion	18
5.2.3	Histopathological report	19
5.2.3.1	Clinical investigation design	19
5.2.3.2	Results	19
5.2.3.3	Conclusion	22
5.2.4	Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)	22
5.2.4.1	Clinical investigation design	23
5.2.4.2	Results	25
5.2.4.3	Conclusion	34
5.2.5	A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Clinical investigation design	35
5.2.5.2	Results	37
5.2.5.3	Conclusion	46
5.3	Other clinical data	47
5.4	Summary of the clinical performance and safety	47
5.5	Post-market clinical follow-up	48
6.	Possible therapeutic alternatives	49
6.1	Intra-articular treatments	49
6.1.1	Corticosteroids	49
6.1.2	Hyaluronic acid	49
6.1.3	Noltrex	50
6.2	Surgery	50
7.	Suggested profile and training for users	51
8.	Harmonised standards and applied Common Specifications	51
9.	Revision history	54
10.	Bibliography	55
	Samantekt á öryggi og klínískri virkni - hluti II – fyrir sjúklinga	61
1.	Auðkenning tækis og almennar upplýsingar	61
1.1	Vöruheiti tækis	61
1.2	Framleiðandi	61

1.3	Grunnkennimerki tækis fyrir einkvæma tækjaauðkenningu (UDI-DI)	61
1.4	Ár sem tækið fékk fyrst CE-merkingu	61
2.	Fyrirhuguð notkun tækisins	61
2.1	Fyrirhugaður tilgangur, ábendingar og fyrirhugaðir sjúklingahópar	61
2.2	Frábendingar	62
3.	Lýsing tækis	62
3.1	Lýsing á tæki og efni sem kemst í snertingu við vefi sjúklings	62
3.2	Upplýsingar um lyf, ef einhver eru	62
3.3	Lýsing á því hvernig tækið nær fram fyrirhugaðri verkun	62
3.4	Önnur tæki eða vörur sem nota skal samhliða tækinu	63
4.	Áhættupættir og varnaðarorð	63
4.1	Hvernig hugsanlegri áhættu er haldið í skefjum eða stjórnað	63
4.2	Eftirstæðir áhættupættir og aukaverkanir	63
4.3	Varnaðarorð eða varúðarreglur	64
5.	Samantekt klínískra matsrannsóknna og eftirfylgni eftir markaðssetningu	64
5.1	Klínískur bakgrunnur tækisins	64
5.2	Klínísk gögn fyrir CE-merkingu	65
5.3	Öryggi	66
6.	Aðrir hugsanlegir meðferðarvalkostir	66
7.	Ráðlagðir eiginleikar og þjálfun notenda	66

Abbreviations

Abbreviation	Explanation
ADE	Adverse device effect
AE	Adverse event
BOCF	Baseline observation carried forward
EMDN	European medical device nomenclature
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases
HA	Hyaluronic acid
IFU	Instructions for use
ITT	Intention to treat
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
OA	Osteoarthritis
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International
PAAG	Polyacrylamide hydrogel
PGA	Patient global assessment
PMCF	Post-market clinical follow-up
PMS	Post-market surveillance
QoL	Quality of life
ROM	Range of motion
SAE	Serious adverse event
SSCP	Summary of safety and clinical performance
TKA	Total knee arthroplasty
UKR	Unicompartmental knee replacement
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users

This summary of safety and clinical performance (SSCP) is intended to provide public access to an updated summary of the main aspects of the safety and clinical performance of Arthrosamid®.

The SSCP is not intended to replace the instructions for use (IFU) as the main document to ensure safe use of Arthrosamid®, nor is it intended to provide diagnostic or therapeutic suggestions to intended users or patients.

The following information is intended for users/healthcare professionals.

Following this information there is a summary intended for patients (Part II).

1. Device identification and general information

1.1 Device trade name

Arthrosamid®, catalogue no. 50020 (single pack) and 50021 (six-pack).

1.2 Manufacturer

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Denmark

1.3 Manufacturer single registration number (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Basic UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

The Basic UDI-DI is the primary identifier of a device model.

1.5 Medical device nomenclature description

The European medical device nomenclature (EMDN) code for Arthrosamid® is P900403 “Non-resorbable filling and reconstruction devices”.

1.6 Class of device

Arthrosamid® is a class IIb implantable device according to Rule 8 set out in Annex VIII to the Medical Device Regulation (EU) 2017/745 (MDR).

1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device

Arthrosamid® was CE-marked under the Medical Device Directive 93/42/EEC in 2021.

1.8 Notified body name and identification number

The notified body conducting conformity assessment of Arthrosamid® is TÜV SÜD Product Service GmbH, with single identification number 0123.

2. Intended purpose, indication, target population and contraindications

2.1 Intended purpose, indication and target population

Arthrosamid® is intended to be used for symptomatic treatment of patients with knee osteoarthritis.

Arthrosamid® is intended for patients above the age of 18 years that have failed conservative treatments.

2.2 Contraindications and/or limitations

Arthrosamid® should not be injected:

- If an active skin disease or infection is present at or near the injection site.
- If the joint is infected or severely inflamed.
- If the patient has previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant in the same knee.
- If the patient has previously received treatment with an absorbable intra-articular injectable (such as hyaluronic acid) that is not yet expected to be absorbed, according to manufacturer's information for the specific product.
- If the patient has received a knee alloplasty or has any foreign material in the knee.
- If the patient has undergone knee arthroscopy within the last 6 months.
- In patients with uncontrolled haemophilia or in patients with uncontrolled anti-coagulation treatment.

Do not subsequently inject a different non-absorbable implant in the injected knee.

3. Device description

3.1 Description of device

Arthrosamid® is a non-absorbable, biocompatible, injectable, transparent hydrogel for intra-articular injection. Arthrosamid® consists of 2.5% cross-linked polyacrylamide and 97.5% non-pyrogenic water. Arthrosamid® is supplied in a pre-filled, sterile, 1 mL syringe, sealed with a Tip Cap in a Luer lock fitting.

Arthrosamid® is sterilised by moist heat. Intended for single use only.

Arthrosamid® is a permanent, non-biodegradable implant with an expected performance lifetime of 5 years.

3.1.1 Mode of action

- Arthrosamid® integrates into the synovial tissue of the inner joint capsule and decreases joint stiffness.
- Arthrosamid® forms a cushion-like membrane comprising the hydrogel incorporated in a matrix of fine tissue network covered by a synovial lining.
- Arthrosamid® diminishes pain and improves function of the knee affected by osteoarthritis.

The non-absorbable, non-bio-degradable and non-migratory characteristics of Arthrosamid® provide cushioning of the inner joint capsular tissue.

3.2 Previous generations of the device

There are no previous generations or variants of the device.

3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device

Arthrosamid® is intended to be injected intra-articularly with a sterile 21G x 2 inches (0.8 x 50mm) needle with Luer lock fitting.

4. Residual risks and warnings

4.1 Residual risks and undesirable effects

Contura conducts risk management as an iterative process throughout the life cycle of Arthrosamid® to continuously manage all risks that arise in association with the device. A risk analysis has been performed for Arthrosamid®, in which 2 residual (after risk control) risks deriving from 1 reasonably foreseeable sequence or combination of events have been identified and evaluated as acceptable but significant. The harms associated with these 2 risks are transient symptoms not requiring professional

medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period).

The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

Quantitative data on undesirable effects of Arthrosamid® are available from two clinical investigations, “IDA” (n=49) and “ROSA” (n=121) as well as from systematically gathered post-market surveillance (PMS) data up to and including 2023.DEC.31. A total of 5,098 patient packs (six-packs) were placed on the market per 2023.DEC.31.

The “IDA” and “ROSA” studies are described in sections 5.2.4 and 5.2.5, respectively.

Table 1 Frequencies of residual risks and undesirable effects in clinical trials and post-market

	“IDA” (n=49)	“ROSA” (n=121)	Post-market data (n=5,098)
Residual risks			
Swelling/edema	8%	11%	0.04%
Worsening of arthralgia	12%	16%	< 1/5,098*
Undesirable effects			
Injection-related pain	-	1%	0.08%
Swelling of Baker’s cyst	6%	-	< 1/5,098*
Infection	-	-	< 1/5,098*

*No product-related complications have been reported from post-market use.

4.2 Warnings and precautions

4.2.1 Warnings

- Do not inject Arthrosamid® intravascularly, extra-articularly or in the tissue of the capsule.
- Do not inject corticosteroids along with Arthrosamid®.
- Do not inject any pharmaceuticals or biological substances along with Arthrosamid®.

4.2.2 Precautions

Usual precautions associated with invasive joint procedures should be followed.

- Do not re-use Arthrosamid®. Re-use increases the risk of contamination and thereby increases the risk of infection.
- Do not re-sterilise Arthrosamid®.
- Do not use Arthrosamid® once expired.

- Do not inject Arthrosamid® into other parts of the body.
- Patients should avoid strenuous activity (e.g., tennis, jogging or long walks) during the first weeks after the injection.

Arthrosamid® should be used with caution in patients:

- with acute or chronic infections in other parts of the body.
- with autoimmune disorders.
- in immunosuppressive therapy.
- with a compromised immune system.
- suffering from uncontrolled diabetes.
- undergoing major dental work or an invasive medical procedure.

Safety and effectiveness have not been established for:

- patients under 18 years of age.
- pregnant or lactating women.
- patients with BMI ≥ 35 kg/m².
- single doses higher than 6 mL.

As with any invasive joint procedure, there is a risk of infection when injecting Arthrosamid® and therefore prophylactic antibiotics must be administered prior to injection.

4.3 Other information

Arthrosamid® has not been subject to any field safety corrective action.

5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up

5.1 Equivalence

Conformity assessment of Arthrosamid® has not been based on equivalence to any other products.

5.2 Clinical investigations prior to CE mark

Clinical investigations of Arthrosamid® have been performed prior to CE-marking in accordance with the MDR.

A summary of the investigations is provided below.

5.2.1 “Proof of concept”-study

5.2.1.1 Clinical investigation design

This investigation was an investigator-initiated single-centre, open-label cohort “proof of concept” study. It was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) and published in 2018 [1].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was intended for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Objectives and endpoints

The general study purpose was to obtain information on the effectiveness of “Hydrogel B” in subjects with osteoarthritis (OA) of the knee. The endpoints of the study were defined as:

Primary endpoint: To evaluate the change from baseline in WOMAC pain score at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint. The WOMAC questionnaire is described below.

Secondary endpoints: To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness subscales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7 and 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC score: The WOMAC questionnaire is a self-administered questionnaire consisting of 24 items, each scored on a 0-4 Likert scale. The 24 items are divided into three subscales: pain (5 items), stiffness (2 items) and physical function (17 items). A total WOMAC score is also calculated as the sum of all 24 items. The WOMAC scores (subscales and total) are converted to a 0–100 scale, with a higher score indicating a worse outcome.

Inclusion and exclusion criteria

The following inclusion and exclusion criteria were defined:

Inclusion criteria:

Adults with a clinical diagnosis of osteoarthritis of the knee according to the American College of Rheumatology.

Exclusion criteria:

- Active skin disease or infection at or near the injection site.
- Infected or severely inflamed joint.
- Previous treatment with degradable intra-articular injectable, such as hyaluronic acid, unless degradation of such product is complete.
- Previous treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- Subject has received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.
- Subjects under the age of 18 years.

Study overview

The study comprises the following treatment and assessment time points:

- An initial treatment visit (Treatment visit 1).
- A second treatment visit approximately one month after Treatment visit 1 (Treatment visit 2).
- Follow-up visits at four months (Follow-up visit 1), seven months (Follow-up visit 2) and thirteen months (Follow-up visit 3). The scheduled visit windows were +/- 2 weeks for all follow-up visits.

A brief overview of the study procedure is outlined in [Table 2](#).

Table 2. “Proof of concept” study outline.

	Treatment visit 1	Treatment visit 2	Follow-up visit 1	Follow-up visit 2	Follow-up visit 3
Time point (months)	0	1	4	7	13
Injection of “Hydrogel B”	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*“Hydrogel B” injection performed if the effect of the initial dose was regarded as insufficient.

Study population

The study population consisted of subjects who were treated for knee OA and had valid records of pre-treatment primary effectiveness measure (WOMAC questionnaire). The subjects received the initial “Hydrogel B” injection at Treatment visit 1 and did not receive intra-articular corticosteroid

injection at any time point up to the 13 months study visit and did not receive intra-articular injection of “Hydrogel B” at any of the follow-up study visits (i.e., the 4- and 7-months follow-up visits).

The degree of OA was determined by the Kellgren-Lawrence (KL) classification, which is a grading from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA [1]. The subjects in the study had the following KL grades: KL=1: 4%; KL=2: 24%; KL=3: 46%; and KL=4: 26%.

5.2.1.2 Results

Patient characteristics

Altogether, 122 knee OA patients received intra-articular treatment of 3 mL “Hydrogel B”, of which 38 did not complete a baseline WOMAC questionnaire, resulting in 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. The mean age at the first “Hydrogel B” injection was 68 years (range 36-91). 48 (57%) of the patients were female. Baseline WOMAC scores are given in [Table 3](#).

Table 3. WOMAC scores at baseline.

	Mean (SD)	Range
WOMAC pain	44.3 (17.2)	5.0 – 75.0
WOMAC stiffness	44.9 (22.0)	0.0 – 87.5
WOMAC function	42.2 (20.7)	0.0 – 88.2
WOMAC total	42.8 (18.6)	0.0 – 84.4

Treatment and follow-up

Of the 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores, 75 subjects attended the second treatment visit, of which 72 subjects received a second intra-articular injection of 3 mL of “Hydrogel B” (3 subjects did not attend the second treatment visit, but continued participation). A cumulative effect of “Hydrogel B” has therefore been studied indirectly.

WOMAC follow-up data were available for 62 subjects at 4 months, for 59 subjects at 7 months and for 56 subjects at 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC scores

[Table 4](#) summarises the WOMAC sub-scores (pain, stiffness, function) and the total WOMAC score. At the 4 months follow-up, there was a statistically significant decrease in the WOMAC pain sub-score of 14.6 points (95% CI -18.9 to -10.2) ($p < 0.001$). The improvement in pain sub-score persisted over time with a mean reduction of 16.0 and 15.7 at 7 and 13 months, respectively. Furthermore, WOMAC stiffness sub-score, WOMAC function sub-score and the total WOMAC score were all statistically significantly reduced at all time points (4, 7 and 13 months).

Table 4. Changes from baseline in WOMAC pain, stiffness and function sub-scores, and in WOMAC total score (n=84).

	4 months (n=62)		7 months (n=59)		13 months (n=56)	
	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value
WOMAC pain	-14.6 (-18.9 to -10.2)	<.0001	-16.0 (-20.4 to -11.6)	<.0001	-15.7 (-20.2 to -11.2)	<.0001
WOMAC stiffness	-12.3 (-17.7 to -6.9)	<.0001	-13.3 (-18.8 to -7.8)	<.0001	-12.1 (-17.8 to -6.4)	<.0001
WOMAC function	-13.1 (-17.4 to -8.7)	<.0001	-12.2 (-16.6 to -7.8)	<.0001	-9.4 (-14.0 to -4.9)	<.0001
WOMAC total	-13.4 (-17.5 to -9.2)	<.0001	-13.1 (-17.3 to -8.8)	<.0001	-10.9 (-15.2 to -6.6)	<.0001

Achievement of study endpoints

The study results as related to the study endpoints are summarised in [Table 5](#).

Table 5. Study results as related to study endpoints.

Study endpoints		Study results
Primary endpoint	To evaluate the change from baseline in pain (WOMAC) at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint.	A statistically significant improvement in pain at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint was demonstrated (p<0.0001).
Secondary endpoints	To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness sub-scales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7, and 13 months.	Improvement was seen in the other WOMAC domains (stiffness, function, and total) after 4 months. The effect seems to be long-term with effectiveness maintained for 13 months.

5.2.1.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® was a single-centre, open-label cohort “proof of concept” study including 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. Evaluation of the primary endpoint revealed that the WOMAC pain sub-score was significantly improved four months after the initial “Hydrogel B” injection as compared to baseline. Similarly, the WOMAC total score and the stiffness and physical function sub-scores (secondary endpoints) were all improved. The effect appeared to persist over time, up to the last observation at 13 months.

5.2.2 Safety assessment study

5.2.2.1 Clinical investigation design

General information

This was an investigator-initiated retrospective cohort study set up to assess the safety of Arthrosamid® (“Hydrogel B”) in patients with knee OA. The study was published in 2019 [2].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was designed for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Study objective

The overall study purpose was to obtain information on the safety of “Hydrogel B” in subjects with OA of the knee.

Safety parameters

Adverse events: An adverse event is defined as any untoward medical occurrence or any untoward clinical signs (including an abnormal laboratory finding) in patients whether or not related to the investigational medical device. Adverse events were graded as mild (transient and easily tolerated), moderate (causing discomfort and interrupting normal activities) or severe (incapacitating, life-threatening or causing considerable interference with normal activities).

Serious adverse events: A serious adverse event is an adverse event that:

- led to death, injury or permanent impairment to a body structure or body function.
- led to a serious deterioration in health of the subject, that either resulted in:
 - a life-threatening illness or injury, or
 - a permanent impairment of a body structure or body function, or
 - in-subject hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, or
 - in medical or surgical intervention to prevent life-threatening illness.
- led to foetal distress, foetal death or congenital abnormality or birth defect.

Effectiveness parameter

Treatment effect questionnaire: To assess the subject's perceived effect of the treatment, the subjects were given three options for describing the current status of their knee compared to the pre-treatment status: unchanged / worse / better. If the answer was "worse" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where -1 denotes "almost the same, hardly any worse at all" and -7 denotes "a very great deal worse". If the answer was "better" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where 1 denotes "almost the same, hardly any better at all" and 7 denotes "a very great deal better".

The subject's perceived treatment effect was evaluated separately for pain, physical function and global perceived effect.

Study overview

All subjects had been treated with "Hydrogel B" for knee OA between 2010 and 2017. After informed consent was given, subjects underwent a medical examination and medical records were gathered. Subjects who declined the clinical examination were invited to be interviewed by telephone, and detailed descriptions of any adverse events were recorded. Thus, the study comprised one single hospital visit / telephone interview per subject.

Subject interview: All subjects were asked to describe any pain and mobility limitations, skin conditions, systemic events (not knee-related events) that they experienced in relation to or since the treatment with "Hydrogel B". If any adverse events were described, the subject was asked for duration and severity.

Medical records review / surgical reports: The investigator assessed any adverse event in detail including the approximate date of onset, description, severity, duration and outcome, relationship of the adverse event to investigational device, and any action(s) taken.

For the subset of subjects that had received knee replacement surgery since receiving treatment with "Hydrogel B", the surgery reports were reviewed for descriptions of abnormal macroscopic findings. In particular it was investigated if the presence of "Hydrogel B" was noticed and if there were signs of fibrosis or unidentified foreign bodies.

Clinical examination: A clinical examination of the participants' knees was performed to assess if abnormalities not otherwise found in relation to knee OA were present.

The clinical examination was specifically focused on the potential development of intra-articular fibrosis. Thus, an evaluation of knee joint range of motion was performed. In the case of a clinically significant reduction in flexion range of motion, it was judged and recorded whether this was expected in the natural course of the disease (knee OA) and if it was caused by either bony or soft tissue changes (fibrosis).

5.2.2.2 Results

A total of 128 subjects were referred to the OA outpatient clinic for potential inclusion in the study. Of these, 91 responded to the invitation and represent the retrospective safety population. A majority of the subjects visited the clinic (n=74), whereas 17 subjects participated by way of telephone interview.

The mean time since the initial “Hydrogel B” injection was 24 months (range: 4 to 87). [Table 6](#) shows the patient characteristics at the time of the study.

Table 6. Patient characteristics.

Number of subjects (n)	91
Age (years)	Mean: 70 Range: 38 - 94
Gender (n)	Female: 46 (51%) Male: 45 (49%)
Time since first “Hydrogel B” injection (months)	Mean: 24 Range: 4 - 87

Adverse events

In this retrospective assessment, 25 subjects (27%) reported that they had experienced one or more adverse events or discomfort in relation to or since their treatment with “Hydrogel B”. The total number of adverse events reported by these 25 subjects was 41. An overview of the adverse events as to frequency, severity and duration is given in [Table 7](#). The most frequent adverse events were a sensation of distension (15 subjects) or pain from the target knee (7 subjects).

Most of the subjects who had a sensation of distension described it as mild or moderate. Three subjects rated the sensation of distention as severe. All but one of the subjects described the sensation as short-lived (days to weeks). Pain in the knee was described as severe by 4 subjects. In none of the subjects the pain persisted for a prolonged period.

The majority of the patient-reported adverse events were judged by the investigator to be normal symptoms of knee OA.

Two subjects reported to have sought medical assistance at the treating clinic because of knee pain after the initial treatment. One was treated with analgesics and was in remission after a week. The other had intra-articular effusion and was treated with recurrent arthrocentesis, one and three weeks after the initial treatment, respectively. No lasting reactions and no allergic reactions or intra-articular infections were reported.

Table 7. Patient-reported adverse events.

Adverse event	n (%)	Severity (n)			Duration (n)		
		Mild	Moderate	Severe	Days	Weeks	Months
Pain from target knee	7 (17.1%)	2	1	4	3	4	0
Other pain from extremity	1 (2.4%)	0	0	1	1	0	0
Muscle discomfort/pain	2 (4.9%)	2	0	0	2	0	0
Soreness	3 (7.3%)	3	0	0	2	1	0
Burning sensation	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Sensation of distension	15 (36.6%)	10	2	3	6	8	1
Skin or joint pricking sensation	3 (7.3%)	1	1	1	1	1	1
Numbness	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Cold sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	0	1
Heat sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	1	0
Reduced range of motion	4 (9.8%)	1	2	1	1	2	1
Stiffness	2 (4.9%)	2	0	0	0	1	1

Serious adverse events

No serious adverse events were reported.

Clinical examination

From the clinical examinations of the 74 subjects who visited the osteoarthritis outpatient clinic, the investigator found no signs of reduced knee range of motion (ROM) other than what is expected in a population of knee OA patients.

The investigator found no indication of fibrosis formation significant enough to be detected through a clinical ROM examination in any of the assessed subjects.

Surgical reports

Fifteen of the subjects had undergone arthroplasty surgery for knee OA of the treated knee subsequent to the “Hydrogel B” injections. The average time from treatment with “Hydrogel B” to surgery was 19 months (range: 5 to 58 months). From the pre-operative examinations there were no indications of knee fibrosis in any of the subjects. There were no descriptions of abnormalities that could be associated with prior treatment with “Hydrogel B” in the surgical reports. None of the reports mentioned the presence of “Hydrogel B”, unidentified foreign bodies or macroscopical signs of fibrosis.

5.2.2.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® (“Hydrogel B”) was a retrospective cohort study including 91 subjects. Evaluation of safety data showed no serious adverse events related to “Hydrogel B” injection. No allergic reactions or intra-articular infections were observed.

Most of the adverse events reported by the subjects can be described as normal symptoms of knee OA and were thus most probably not related to “Hydrogel B”. An exception is the sensation of distention after treatment which was felt by 15 subjects. Most (14 subjects, corresponding to 93%) describe this sensation as short-lived (days to weeks). The cause of this adverse event is not clear.

There were no indications of fibrosis after “Hydrogel B” injection.

5.2.3 Histopathological report

This investigation is described in detail in the report: “Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)” [3].

5.2.3.1 Clinical investigation design

An investigator-initiated prospective histopathological study was performed on tissue removed from subjects during total knee arthroplasty (TKA). The subjects had previously received treatment with “Hydrogel B”. The surgical procedure at TKA includes resection of diseased or damaged bone and cartilage from the knee, followed by attachment of metal and polyethylene prostheses.

Upon resection, soft tissue, cartilage and decalcified bone were cut into smaller sections and processed for histological examination. Haematoxylin-eosin-stained sections were examined.

The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and extent of “Hydrogel B” integrated foci and scored on a scale between 1 and 3.

The integration grade was judged as a combination of network mask-size and number of cells within this network and scored on a scale between 1 and 3.

5.2.3.2 Results

A total of seven subjects were included in the study (Table 8). Subject age ranged between 35 and 84 years, and all but one of the subjects were female. In this study, the stages of OA are given as OA grade¹ (determined by the surgeon) and/or KL score. Both are graded from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA. OA was the indication for “Hydrogel B” injection, and subsequent total knee arthroplasty, in six of the subjects. The seventh subject had suffered from a knee injury at the age of 13. “Hydrogel B” had been injected twice in a majority of the subjects over a mean period of 16 months (range 5-33) prior to knee arthroplasty. The reason for arthroplasty was, in most cases, recurrence of symptoms.

The histological findings are summarised in Table 9. The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and the extent of “Hydrogel B” integrated foci, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest augmentation effect. The integration grade was judged as a combination of network mask-size and

number of cells within this network, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest integration grade.

Table 8. Patient characteristics.

Patient	Age / Sex	Disease	OA grade	KL score*	Previous treatment	"Hydrogel B" volume	Time since "Hydrogel B" injection (months)
Case 1	35 years - female	Injury	1	-	Surgery	5 + 3 mL	18
Case 2	84 years - female	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	5
Case 3	77 years - female	OA	2	-	None	5 + 5 mL	29
Case 4	69 years - female	OA	2	2	None	3 mL	33
Case 5	67 years - female	OA	3	3	None	3 + 3 mL	7
Case 6	74 years - female	OA	3	2	None	3 + 3 mL	5
Case 7	82 years - male	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	16

*KL score was not available in case 1 and case 3.

Table 9. Summary of histological findings.

Subject	Biopsies with gel	Augmentation effect of gel (1-3)	Integration grade (1-3)	Summary of histological findings
Case 1	3/16	1	2	Scattered small gel deposits just beneath the synovial lining. Signs of OA with cartilage fragments, synovial hyperplasia, diffuse increase in inflammatory cells of the synovial membrane.
Case 2	6/25	1-2	1	A few gel deposits just beneath the synovial lining. A few spots of hyalinised connective tissue, a few spots of inflammatory cells in the synovial membrane. No areas of sclerosing / scar-forming fibrosis or necrosis.
Case 3	38/48	3	3	Large quantities of fully integrated gel within the synovial membrane, within the connective tissue and beneath the synovial membrane. Foci of inflammatory cells and streaks of connective tissue fibres.
Case 4	12/26	3	3	Fully integrated gel with scattered inflammatory cells and fibroblasts.
Case 5	3/15	1-2	3	Irregularly folded capsule tissue in areas with large papillary folds. Integrated gel was seen sub-synovially.
Case 6	10/11	1	2	Well integrated gel within the synovial membrane and beneath the synovial lining. Diffuse infiltration of inflammatory cells in the connective tissue.
Case 7	11/18	2	2	Large condensations of inflammatory cells around the gel deposits. Small foci with bleeding and necrosis.

In essence, a similar histological pattern was seen in all seven cases. "Hydrogel B" was found to be integrated in the synovial membrane, and outer synovial lining cells had entered the gel and established a de novo lining layer. The integrated gel appears to contribute with a considerable augmentation effect to the inner side of the capsule, facing the cavity. Thus, extensive papillary folding of the synovial membrane was seen in all cases except one (case 1). In one knee (case 1) the

gel was found immediately adjacent to both vital and necrotic bone trabecula, where it might act as an extra padding.

None of the seven cases showed evidence of firm fibrosis or scar formation. The integration of the gel resulted in a network of very fine fibres of tissue network, but none of the many biopsies showed any signs of shrinkage or contraction within or surrounding the gel deposits that might give indication of fibrosis or scarring, which are well-known parameters in OA.

Examples of the histological findings are shown in [Figure 1](#) and [Figure 2](#).

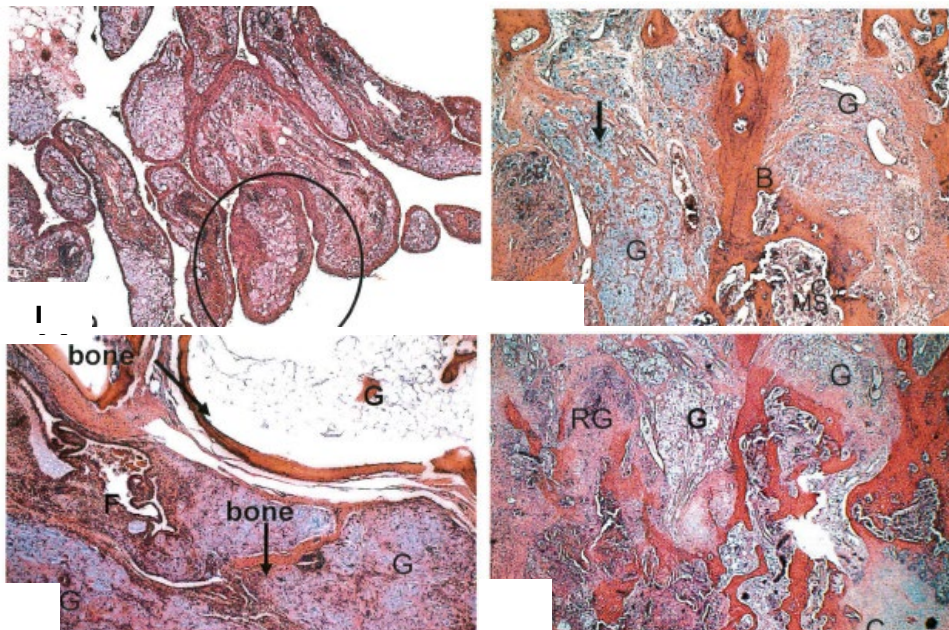


Figure 1. Case 3. Overview of part of the synovial membrane showing papillary proliferations augmented with “Hydrogel B” (I). Note the hyperplastic synovial lining (circled). Slender bone trabecula (B/bone) and intervening marrow spaces augmented with integrated gel (G) (II and III). Necrotic and regenerating cartilage (RG) or cartilage/bone (C) with integrated gel (G) lying in adjacent marrow spaces (IV).

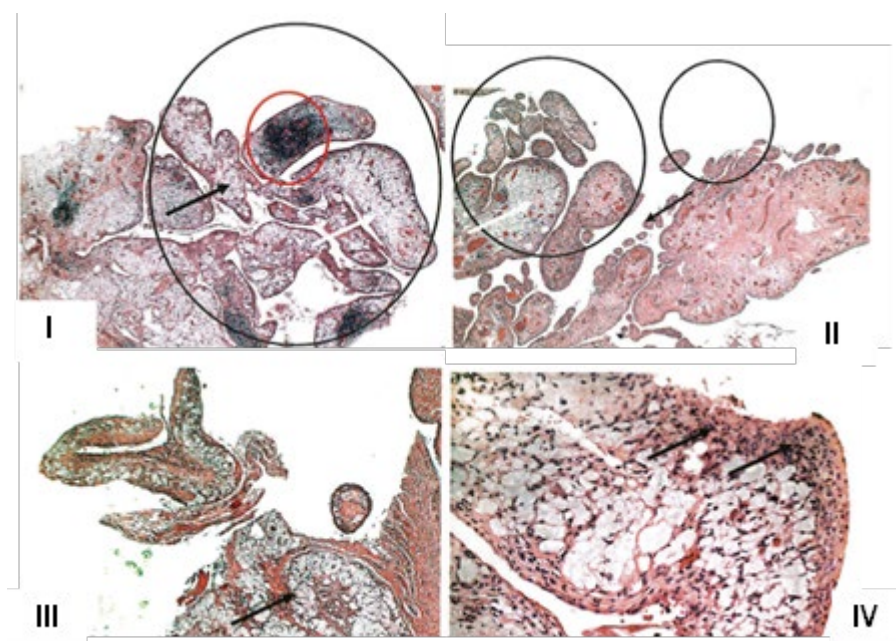


Figure 2. Case 7. Synovial papillary projections with integrated gel of different volumes and frequencies within the synovial membrane (arrows) (I and II). The three black circles illustrate different contents of gel within the different synovial projections. The smallest circle displays no gel, the middle size one contains some gel, and the large circle contains gel in all tissue projections (I and II). Condensations of chronic inflammatory cells are seen within the red circle (I). Folded rim of integrated gel is shown in (III) and a close-up photo of an area with gel integration and chronic inflammatory cells in surrounding connective tissue is seen in (IV).

5.2.3.3 Conclusion

This pathohistological study included knee biopsies from seven subjects, previously treated with “Hydrogel B”, obtained in conjunction with total knee arthroplasty. The overall finding of the investigation is that “Hydrogel B” was found to be integrated in the synovial membrane and covered by synovial surface cells, irrespective of the time point after “Hydrogel B” injection (5 – 33 months, mean: 16 months). In addition, extensive papillary folding of the synovial membrane was observed. No evidence of firm fibrosis or scar formation was seen.

5.2.4 Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura is sponsoring a multi-centre, prospective, open-label clinical study evaluating the effectiveness and safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA. The investigation consists of a main study followed by an extension study. 49 subjects were enrolled over a period of one month (August-September 2019). The study was conducted according to ISO 14155 and all applicable regulatory requirements, at three clinical sites in Denmark, and prior to initiation of the investigation, approvals were obtained from the Danish Medicines Agency and the Independent Ethics Committee.

Subjects have been followed for 4 years. Data evaluated at the 6- and 12-month time point were published in 2021 [4,5], 2-year data were published in 2022 [6], and 3-year data were published in 2023 [7,8].

5.2.4.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to evaluate the effectiveness of one injection of 6 mL (6 x 1 mL) Arthrosamid® on pain over 3 months (13 weeks) in subjects with mild to severe knee OA (KL grade 2-4).

The primary endpoint for the main study was:

- Change in the 0-100 points normalised WOMAC pain subscale from baseline to week 13.

The secondary objectives were to evaluate the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and patient global assessment (PGA) of impact of OA over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks).

The secondary endpoints for the main study were:

Changes from baseline over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks) in:

- WOMAC stiffness and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) response.
- WOMAC pain-related subscale (1 month).

The extension study only includes secondary endpoints. These are changes from baseline to weeks 26 and 52, year 2, 3, 4, and 5 in:

- WOMAC pain, stiffness, and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- OMERACT-OARSI response (only week 26 and 52).

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) were:

- Incidence of adverse events (AEs).
- Incidence of adverse device effects (ADEs).

Study treatment

48 of the 49 subjects received the planned 6 mL injection of the device. Due to a device deficiency one subject only received approximately 5 mL of the device. This subject completed year 4 of the extension study.

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Patient population

Main inclusion criteria were:

- Signed informed consent form.
- >18 years old.
- Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria and a KL score of 2, 3 or 4.

Main exclusion criteria were according to the contraindications for Arthrosamid®:

- If an active skin disease or infection was present at or near the injection site.
- If the joint was infected or severely inflamed.
- If a degradable intra-articular injectable such as hyaluronic acid had been used within the last 6 months.
- If the subject had previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- If the subject had received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.

In order to adequately distinguish the response to Arthrosamid® from any background “noise” and to separate out any confounding factors, additional exclusion criteria (other than what is already taken into account with warnings and precautions) were implemented:

- Previous intra-articular injection of polyacrylamide gel in the target knee.
- Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
- Diseases in target knee other than OA.
- Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g., corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
- History of surgery in the target knee within the past 6 months.
- Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
- Planned surgery on any lower extremity.
- Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
- Any unstable or severe cardio-vascular disease.
- Any other contraindication to intra-articular injection.

- Any significant medical condition (e.g., significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
- Treatment with systemic steroids with daily doses equivalent of >7.5 mg prednisolone.
- Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
- Fibromyalgia.
- Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g., rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
- Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
- Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.4.2 Results

Disposition of subjects

50 subjects were screened, and 49 subjects were enrolled into the study (intention to treat [ITT] analysis set). All subjects completed the main study and entered the 1-year extension phase. 46 subjects completed the 1-year extension.

A total of 35 subjects entered year 2 of the extension study, and 32 subjects completed the 2-year extension. One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 2, and 2 subjects were withdrawn with reason for withdrawal reported as 'other'. Of the 3 subjects withdrawn from year 2 of the extension, 2 had target knee replacement on the date of withdrawal. For the remaining subject, no further information is available regarding the reason for withdrawal.

A total of 29 subjects completed the 3-year extension (visit 8). One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 3, and 2 subjects were withdrawn due to knee replacement surgery.

A total of 27 subjects completed the 4-year extension (visit 9). Two subjects withdrew consent (withdrawal by subject) during year 4.

Effectiveness endpoints

WOMAC pain subscale

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 10](#). The changes from baseline are shown graphically in [Figure 3](#) for the ITT analysis set, both as observed and using the "baseline observation carried forward" (BOCF) approach, in which any missing values at 2 years were replaced by the participants' baseline values, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 22.0 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 21.8 points for the year-2 extension subset, indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.0 points from baseline to year 4.

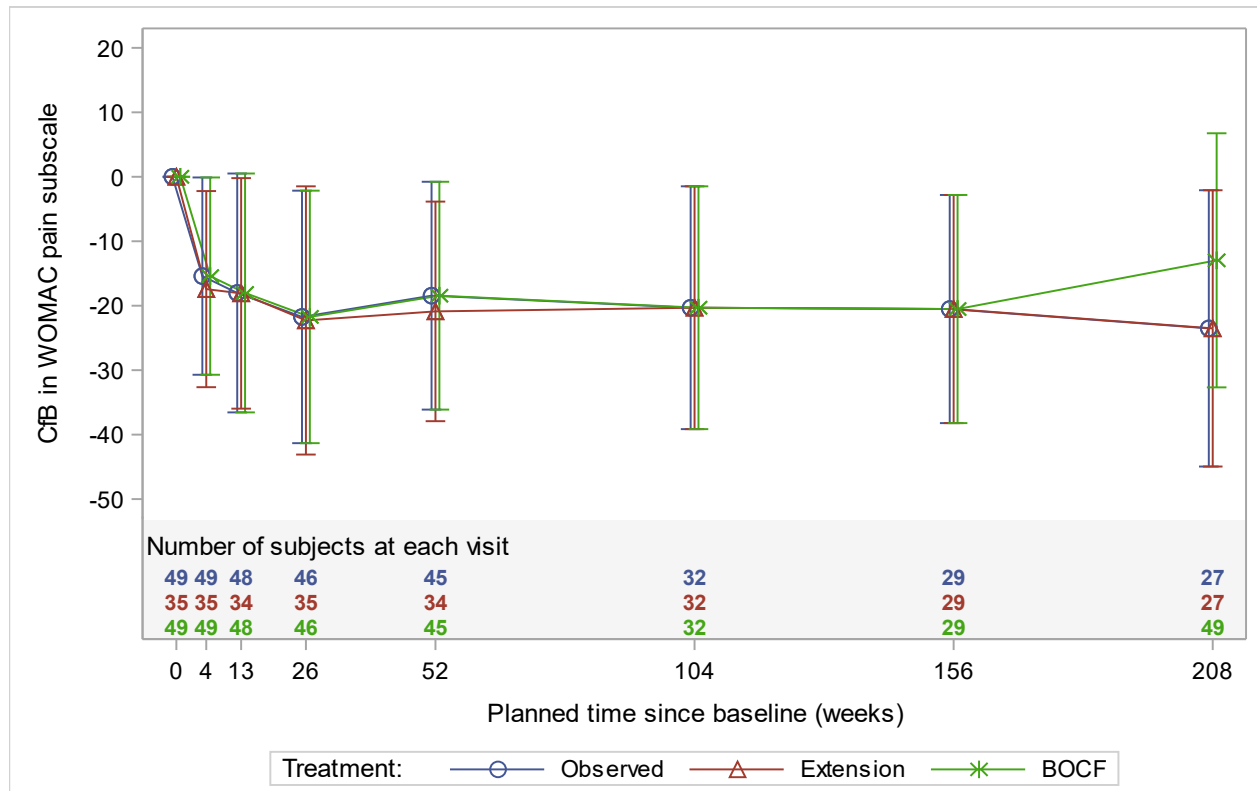


Figure 3. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC pain subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 10. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	50.3 (11.8)	
Median	50.0	
Min - Max	20 - 75	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	32.1 (18.2)	-18.0 (18.5)
Median	35.0	-20.0
Min - Max	0 - 75	-55 - 35
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.9 (18.6)	-21.7 (19.6)
Median	30.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-60 - 25
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	32.1 (20.0)	-18.4 (17.7)
Median	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 20
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	28.9 (19.0)	-20.3 (18.8)
Median	25.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-50 - 15
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	28.8 (18.0)	-20.5 (17.7)
Median	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 5
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	24.6 (17.0)	-23.5 (21.4)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 55	-65 - 20

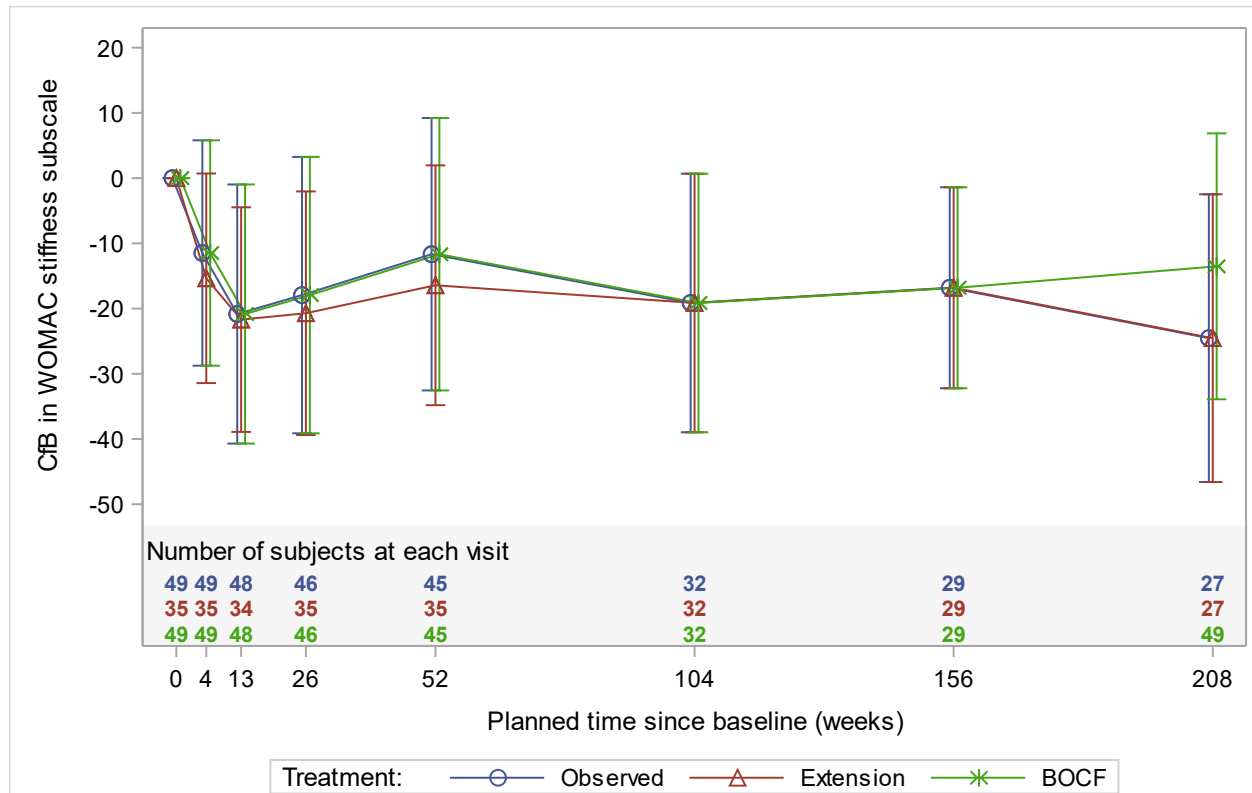
N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC stiffness subscale

The scores for the transformed WOMAC stiffness subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 11](#). The mean changes from baseline are shown graphically in [Mynd](#)

4 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 23.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 22.5 points for the year-2 extension subset, indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.5 points from baseline to year 4.



Mynd 4. Meðalbreyting frá upphafsgildum (CfB) á umreiknuðum WOMAC-undirkvarða fyrir stífleika (0-100). Villulínur tákna staðalfrávik.

Table 11. Summary of transformed WOMAC stiffness subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	55.6 (17.5)	
Median	62.5	
Min - Max	0 - 88	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	34.6 (21.0)	-20.8 (19.9)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 38
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	37.2 (21.5)	-17.9 (21.2)
Median	31.3	-18.8
Min - Max	0 - 75	-50 - 50
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.9 (24.8)	-11.7 (20.9)
Median	50.0	-12.5
Min - Max	0 - 88	-50 - 50
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	35.9 (23.7)	-19.1 (19.8)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-75 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.1 (19.9)	-16.8 (15.4)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-50 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	28.7 (24.2)	-24.5 (22.1)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 25

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC physical function subscale

The scores for the transformed WOMAC physical function subscale at baseline, week 13, week 26 and week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 12](#). The changes from baseline are shown graphically in

Figure 5 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 17.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 17.2 points for the year-2 extension subset, indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 9.7 points from baseline to year 4.

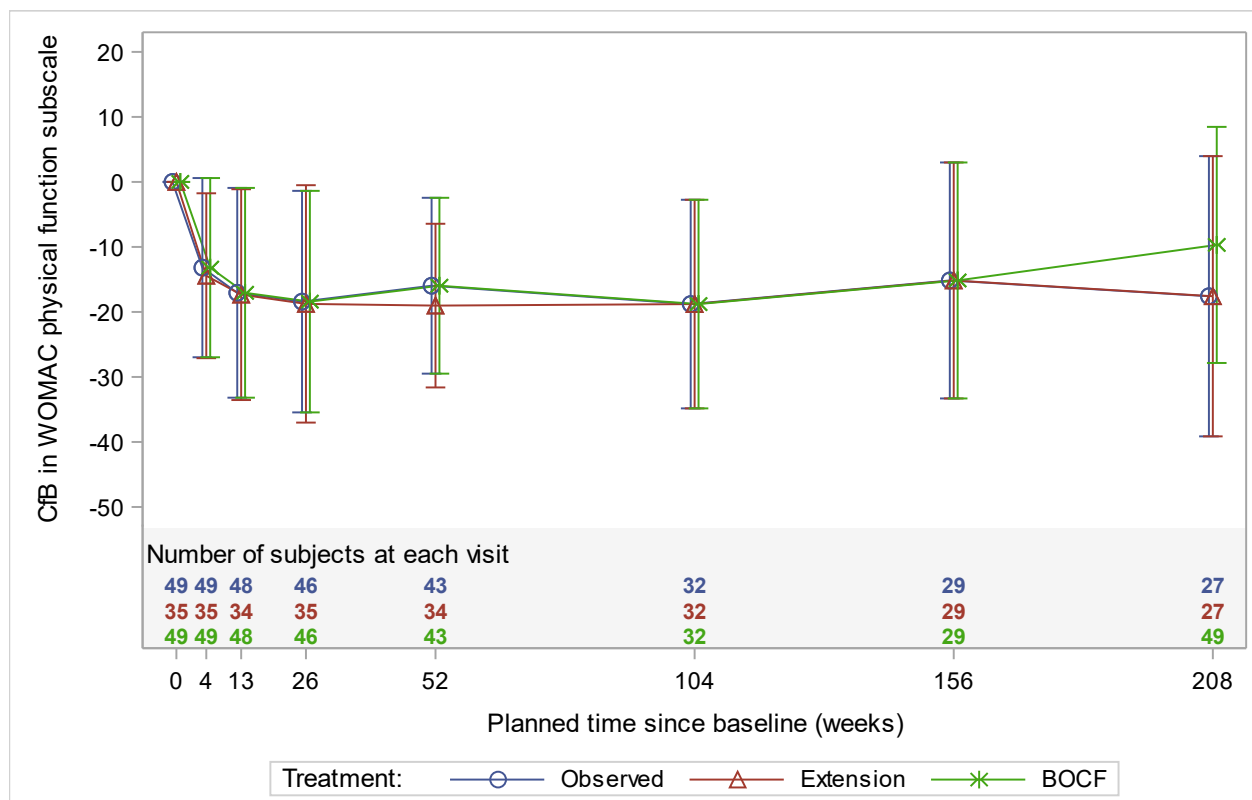


Figure 5. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC physical function subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 12. Summary of transformed WOMAC physical function subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	46.6 (16.1)	
Median	45.6	
Min - Max	9 - 87	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	29.4 (18.0)	-17.1 (16.1)
Median	28.7	-19.8
Min - Max	0 - 60	-44 - 25
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.6 (20.4)	-18.4 (17.0)
Median	28.7	-20.2
Min - Max	0 - 62	-47 - 21
Week 52		
N	43	43
Mean (SD)	31.0 (22.3)	-16.0 (13.5)
Median	26.5	-16.2
Min - Max	0 - 69	-40 - 16
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	23.9 (18.0)	-18.8 (16.0)
Median	22.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-50 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	26.9 (18.8)	-15.2 (18.1)
Median	25.0	-11.8
Min - Max	0 - 62	-54 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	23.9 (19.1)	-17.6 (21.6)
Median	19.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-69 - 26

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Patient global assessment

The PGA was in response to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100). The scores for the PGA at baseline, week 13,

week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 13](#). The changes from baseline are shown graphically in [Figure 6](#) for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the PGA showed a significant reduction of 21.2 points ($p < 0.0001$) from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 19.1 points ($p = 0.0001$) for the year-2 extension subset, indicating a reduction in the mean impact of knee OA on the subjects' lives. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 11.9 points from baseline to year 4.

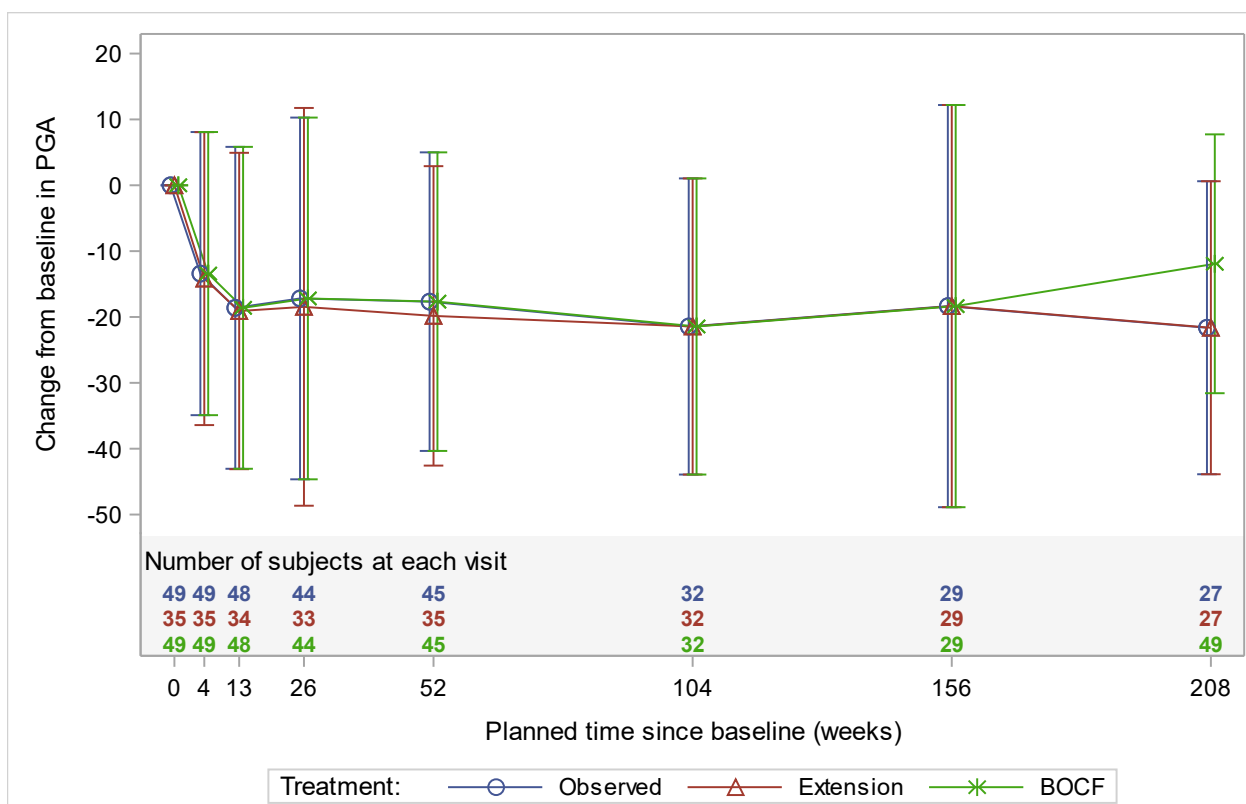


Figure 6. Mean patient global assessment. Error bars represent standard deviation.

Table 13. Summary of patient global assessment.

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	61.1 (18.3)	
Median	65.0	
Min - Max	22 - 100	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	42.6 (24.7)	-18.6 (24.4)
Median	40.0	-19.5
Min - Max	2 - 95	-67 - 53
Week 26		
N	44	44
Mean (SD)	43.9 (27.6)	-17.2 (27.5)
Median	41.0	-16.0
Min - Max	0 - 97	-89 - 46
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.3 (27.1)	-17.7 (22.7)
Median	36.0	-15.0
Min - Max	1 - 95	-67 - 24
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	33.9 (23.6)	-21.4 (22.5)
Median	32.5	-20.5
Min - Max	0 - 84	-78 - 31
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.2 (28.0)	-18.3 (30.5)
Median	27.0	-18.0
Min - Max	0 - 89	-88 - 38
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	33.2 (19.4)	-21.6 (22.2)
Median	28.0	-20.0
Min - Max	7 - 68	-66 - 27

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

OMERACT-OARSI response

The OMERACT-OARSI criteria is a set of responder criteria, which present the results of changes after treatment of OA in three symptomatic domains (pain, function, and PGA) as a single variable. Change in OMERACT-OARSI response was assessed. More than half of the subjects were positive

responders to the OMERACT-OARSI criteria at week 4 (53.1%), week 13 (64.6%), week 26 (67.4%), and week 52 (62.2%). The OMERACT-OARSI response was only evaluated up to week 52.

Safety endpoints

Adverse events

Thirty-six subjects reported a total of 80 AEs up to and including the 4-year extension visit. Nine of the events were reported as serious adverse events (SAEs). No deaths were reported, and one of the AEs (arthralgia, unlikely related) led to withdrawal from the study.

The most frequently reported AEs were arthralgia (18 events in 15 subjects), corona virus infection (7 events in 7 subjects), joint swelling (6 events in 6 subjects), back pain (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (4 events in 4 subjects). Almost all the AEs were mild (47 events in 30 subjects) or moderate (25 events in 18 subjects) in intensity. Eight severe events were reported in 7 subjects: arthralgia, cerebrovascular accident, corona virus infection, lumbar spinal stenosis, presyncope, prostate cancer uterine prolapse and complicated appendicitis.

Adverse device effects

An adverse device effect (ADE) is defined as an AE related to the use of an investigational medical device.

Of the 80 AEs, 14 ADEs occurred in 12 subjects. No serious ADEs and no unanticipated serious ADEs occurred. The most frequently reported ADEs were arthralgia (6 events in 6 subjects), joint swelling (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (3 events in 3 subjects). No other event was reported in more than 1 subject. Two events of arthralgia in 2 subjects had moderate intensity, while all other ADEs were mild.

5.2.4.3 Conclusion

The investigation provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and effective for its intended use 4 years after injection.

5.2.5 A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura has also sponsored a multi-centre, randomised, double-blind, clinical trial to compare the effectiveness of intra-articular polyacrylamide hydrogel (Arthrosamid®) and a hyaluronic acid (HA), Synvisc-One® to safely induce symptomatic benefit in subjects with knee OA.

A total of 239 subjects were randomised into this study, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and ISO 14155 at 3 sites in Denmark.

The study was initially planned to end after 1 year but was extended to follow the participants of the Arthrosamid® arm for up to 5 years through yearly, unblinded follow-up visits.

Three-year data are available from this study. One-year data were published in 2022 and 2023 [9-11].

5.2.5.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to compare the effectiveness of one injection of 6 mL intra-articular Arthrosamid® with that of one injection of 6 mL Synvisc-One® on pain over 6 months in subjects with mild to severe knee OA.

The primary endpoint of the main study was:

- Change in the WOMAC pain subscale from baseline to week 26

The secondary objectives were to compare the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® with that of 6 mL Synvisc-One® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and quality of life (QoL) over 1, 3, 6 and 12 months.

The secondary endpoints of the main study were change from baseline to weeks 4, 12, 26, and 52 in:

- The WOMAC pain, stiffness and physical function related subscales
- PGA
- OMERACT-OARSI response
- EuroQoL-5D-5L

The objectives of the extension study are to evaluate the long-term effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA and to evaluate time to start of other treatments for knee osteoarthritis.

The endpoints of the extension study are:

- Change from baseline in WOMAC pain, stiffness, and physical function
- Change from baseline in subject's global assessment of impact of osteoarthritis (PGA)
- Time from treatment until target knee replacement
- Time from treatment to start of any other treatment for knee osteoarthritis

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) are:

- Incidence of adverse events (AEs)
- Incidence of adverse device effects (ADEs)

Study analysis set definitions

The following analysis sets were used in the analysis of the data:

ITT analysis set: The ITT analysis set contains all randomised subjects irrespective of whether the subject actually received study intervention or the subject's compliance with the study protocol. The subjects were included as randomised.

Full analysis set (FAS): The FAS contains all randomised subjects who received study treatment (i.e. Arthrosamid® or Synvisc-One®) and who have WOMAC pain subscale assessed at baseline and at least one post-baseline assessment. The subjects were included as randomised.

Per protocol (PP) analysis set: The PP analysis set was defined as all subjects in the FAS, meeting all inclusion criteria, and who do not have any protocol deviations of clinical or statistical significance.

Safety analysis set: The safety analysis set is defined as subjects who have received a study treatment. The subjects will be included as actually treated.

Study treatment

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Subject population

Inclusion criteria:

A patient was eligible for inclusion in the trial if all of the following criteria applied:

1. Signed and dated informed consent form.
2. Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study.
3. Male or female, aged ≥ 18 years.
4. Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria.
5. Definite radiographic OA in the most symptomatic knee (target knee) at mild to severe stage (Kellgren-Lawrence 2-4).
6. If subject is using analgesics for knee OA the dose should have been stable for the past four weeks.
7. NRS (11 points (0-10) pain intensity numerical rating scale) ≥ 4 in target knee, during the past week when walking.
8. Body Mass Index (BMI) between 20-35 kg/m².
9. For females of reproductive potential: use of adequate contraception must be used throughout the trial.

Exclusion criteria:

A patient was not eligible for inclusion in the trial if any of the following criteria applied:

1. Female participants who are pregnant, lactating or planning pregnancy during the course of the clinical investigation.
2. Previous intra-articular injection of PAAG in the target knee.

3. Previous intra-articular injection with hyaluronic acid or derivatives in target knee in the previous 6 months.
4. Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
5. Diseases in target knee other than OA.
6. Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g. corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
7. Acute serious infection of any region that required hospital care or intravenous antibiotic treatment within the last 30 days, or oral antibiotic treatment within the last 14 days.
8. Skin disease or infections in the area of the injection site.
9. Infected or severely inflamed knees.
10. History of sepsis in any joint or any clinical concern for an infectious process in the target knee.
11. History of surgery in the target knee within the past 6 months.
12. Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
13. Planned surgery on any lower extremity.
14. Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
15. Suffering from any unstable or severe cardio-vascular disease.
16. Any other contraindication to intra-articular injection.
17. Any foreign material in the target joint.
18. Any significant medical condition (e.g. significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
19. Treatment with systemic steroids.
20. Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
21. Fibromyalgia.
22. Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g. rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
23. Haemophilia.
24. Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
25. Known allergic reactions to components of Synvisc-One (avian protein).
26. Known allergic reactions to antibiotics (azithromycin and moxifloxacin) or local anaesthesia.
27. Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.5.2 Results

Disposition of subjects

258 subjects were screened, and 239 subjects were randomised into the study (120 to Synvisc-one and 119 to Arthrosamid®). 215 subjects completed the main study. Two subjects randomised to receive Synvisc-one were mistakenly treated with Arthrosamid®. Therefore, the safety analysis set consists of 121 subjects in the Arthrosamid® arm and 118 subjects in the Synvisc-one arm.

91 subjects entered the extension phase, from which 75 completed the 3-year visit.

Effectiveness endpoints

Primary effectiveness endpoint – main study

Descriptive results:

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, weeks 4, 12, 26 and 52 are summarised for the FAS analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 14](#). The mean transformed WOMAC pain score was lowest for both arms at 12 weeks. At 26 and 52 weeks the mean transformed WOMAC pain score appeared to increase slightly in the Synvisc-one arm compared to a more stable response in the Arthroamid® arm.

The primary endpoint analysis was repeated for the ITT and PP analyses sets. Similar results were seen for these sets.

Table 14. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100) – Full analysis set.

	Arthroamid®		Synvisc-One	
	Actual values	Change from baseline	Actual values	Change from baseline
Baseline				
N	119		120	
Mean (SD)	45.1 (13.4)		46.5 (13.3)	
Median	45.0		50.0	
Min - Max	10 - 75		15 - 75	
Week 4				
N	119	119	120	120
Mean (SD)	32.6 (18.0)	-12.5 (18.8)	30.2 (15.9)	-16.3 (16.7)
Median	30.0	-10.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Week 12				
N	115	115	119	119
Mean (SD)	25.9 (16.7)	-19.4 (19.2)	28.6 (15.7)	-18.1 (17.2)
Median	25.0	-20.0	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Week 26				
N	114	114	117	117
Mean (SD)	26.8 (17.9)	-18.4 (19.0)	31.0 (18.4)	-15.4 (18.7)
Median	25.0	-15.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Week 52				
N	107	107	109	109
Mean (SD)	26.3 (19.5)	-18.2 (21.4)	31.9 (18.1)	-14.9 (17.2)
Median	25.0	-15.0	35.0	-10.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Table 15. Analyses of change from baseline to week 26 in transformed WOMAC pain subscale (0-100) – by analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	Non-inferiority* (yes/no)	p-value
Full analysis set					
Synvisc-One	117	-14.83 (-17.96; -11.69)	3.59 (-0.87; 8.05)	Yes	NA
Arthroamid®	114	-18.41 (-21.58; -15.25)			
ITT analysis set					
Synvisc-One	120	-14.77 (-17.88; -11.65)	3.63 (-0.79; 8.06)	Yes	NA
Arthroamid®	119	-18.40 (-21.53; -15.27)			
PP analysis set					
Synvisc-One	99	-16.42 (-19.72; -13.12)	2.23 (-2.45; 6.91)	Yes	NA
Arthroamid®	98	-18.65 (-21.96; -15.34)			

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

*If the lower bound of the 95% CI is > -9 the objective of non-inferiority has been met. If the lower bound of the 95% CI is > 0 superiority is declared, and the p-value for the test of superiority is presented.

Primary analysis results:

The primary analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to week 26 was performed using a mixed model for repeated measures (MMRM) including fixed, categorical effects of treatment, week, treatment-by-week interaction and site, as well as the baseline value and baseline-by-week interaction as covariates.

The primary analysis (FAS) showed a treatment difference at 26 weeks of 3.59 (95% CI: -0.87; 8.05) in favour of the Arthroamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15). The non-inferiority objective was met, but superiority was not reached.

For the ITT and PP analysis sets, the treatment differences were also in favour of the Arthroamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15) and the non-inferiority objective was met.

Secondary effectiveness endpoints – main study

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to weeks 4, 12 and 52 was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed no significant difference in the change from baseline transformed WOMAC pain subscale scores between the Arthroamid® and Synvisc-one arms (Table 16), although the difference at week 52 approached significance (p=0.0572).

Table 16. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC pain subscale (0-100) –ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-15.90 (-18.80; -13.00)		
Arthrosamid®	119	-12.93 (-15.85; -10.02)	-2.97 (-7.08; 1.15)	0.1567
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.37 (-20.20; -14.54)		
Arthrosamid®	115	-19.51 (-22.37; -16.65)	2.14 (-1.89; 6.16)	0.2965
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.32 (-16.66; -9.98)		
Arthrosamid®	107	-17.93 (-21.29; -14.56)	4.61 (-0.14; 9.36)	0.0572

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a statistically significant treatment difference at week 4 in favour of Synvisc-one ($p = 0.0315$) while treatment differences in favour of Arthrosamid® at weeks 12, 26 and 52 were not significant ([Table 17](#)).

Table 17. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-18.52 (-22.51; -14.53)		
Arthrosamid®	119	-12.31 (-16.32; -8.31)	-6.21 (-11.86; -0.55)	0.0315
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.76 (-21.50; -14.03)		
Arthrosamid®	115	-20.14 (-23.92; -16.36)	2.38 (-2.94; 7.69)	0.3792
Week 26				
Synvisc-One	117	-13.96 (-18.13; -9.80)		
Arthrosamid®	114	-18.59 (-22.79; -14.38)	4.62 (-1.30; 10.54)	0.1254
Week 52				
Synvisc-One	109	-12.86 (-17.17; -8.56)		
Arthrosamid®	107	-17.87 (-22.21; -13.53)	5.01 (-1.11; 11.12)	0.1080

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthrosamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant ([Table 18](#)).

Table 18. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC physical function subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-17.22 (-20.29; -14.15)		
Arthroamid®	119	-13.46 (-16.54; -10.37)	-3.77 (-8.12; 0.59)	0.0896
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.12 (-20.91; -15.32)		
Arthroamid®	115	-21.36 (-24.19; -18.54)	3.25 (-0.73; 7.22)	0.1091
Week 26				
Synvisc-One	117	-18.13 (-21.30; -14.96)		
Arthroamid®	114	-18.90 (-22.10; -15.71)	0.77 (-3.73; 5.27)	0.7357
Week 52				
Synvisc-One	109	-15.21 (-18.60; -11.82)		
Arthroamid®	107	-17.74 (-21.16; -14.33)	2.54 (-2.28; 7.35)	0.3006

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Patient global assessment

The patient global assessment was to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100).

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthroamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant ([Table 19](#)).

Table 19. Analysis of change from baseline in patient global assessment - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	119	-22.24 (-26.29; -18.20)		
PAAG-OA	118	-16.98 (-21.04; -12.92)	-5.27 (-10.99; 0.46)	0.0713
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.42 (-22.44; -14.39)		
PAAG-OA	115	-22.50 (-26.57; -18.42)	4.08 (-1.65; 9.81)	0.1617
Week 26				
Synvisc-One	117	-14.45 (-18.91; -9.98)		
PAAG-OA	114	-16.79 (-21.30; -12.27)	2.34 (-4.01; 8.69)	0.4687
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.51 (-18.12; -8.90)		
PAAG-OA	107	-17.53 (-22.18; -12.88)	4.02 (-2.53; 10.57)	0.2275

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

OMERACT-OARSI response

The analysis of the proportion of positive responders to the OMERACT-OARSI criteria was performed using a repeated measures logistic model treatment. The analysis showed a treatment ratio (odds ratio) in favour of Synvisc-one at week 4 that was not statistically significant ([Table 20](#)). At weeks 12, 26 and 52, the treatment ratio was close to 1, indicating no difference between the 2 groups.

Table 20. Analysis of OMERACT-OARSI criteria - ITT analysis set.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61.7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53.8)	1.38 (0.82; 2.31)	0.2200
Week 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64.7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68.7)	0.87 (0.50; 1.49)	0.5994
Week 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65.0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66.7)	0.95 (0.55; 1.62)	0.8466
Week 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56.9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56.1)	1.01 (0.59; 1.73)	0.9612

CI: confidence interval; E: Number of OMERACT-OARSI responders; n: number with non-missing values.

EuroQoL-5D-5L

The answers from each of the 5 dimensions from EQ-5D-5L were combined into one measurement termed the EQ-5D-5L. The analysis of the change from baseline in the EQ-5D-5L health state showed a statistically significant treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 while the results at weeks 12, 26 and 52 were similar between the Arthroamid® arm and the Synvisc-one arm ([Table 21](#)).

Table 21. Analysis of change from baseline in in EQ-5D-5L health state - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	0.08 (0.06; 0.10)		
PAAG-OA	119	0.04 (0.02; 0.07)	0.03 (0.01; 0.06)	0.0215
Week 12				
Synvisc-One	119	0.07 (0.05; 0.09)		
PAAG-OA	115	0.08 (0.07; 0.10)	-0.01 (-0.04; 0.02)	0.3930
Week 26				
Synvisc-One	117	0.06 (0.04; 0.08)		
PAAG-OA	114	0.06 (0.04; 0.08)	0.00 (-0.03; 0.04)	0.7976
Week 52				
Synvisc-One	109	0.05 (0.03; 0.08)		
PAAG-OA	107	0.06 (0.04; 0.09)	-0.01 (-0.05; 0.02)	0.5377

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Effectiveness endpoints – extension study

For the extension study effectiveness endpoints, the MMRM model was adjusted to examine the change from baseline for the Arthrosamid® arm. In addition, each of the WOMAC endpoints and PGA at the year 2 and 3 visit were analysed using the BOCF approach for subjects lacking a year 2 or 3 measurement. This analysis was performed using an ANCOVA model with treatment and site as fixed effects and baseline value as covariates.

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.1 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 15.3 points for the year-2 extension subset (Table 22) indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.8 points from baseline to year 3 (Table 22).

Table 22. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC pain subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.8 (-20.4; -13.2)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-19.1 (-22.7; -15.5)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-13.1 (-17.9; -8.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-15.3 (-19.9; -10.6)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.8 (-14.3; -7.4)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 14.4 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 17.4 points for the year-2 extension subset (Table 23), indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 12.4 points from baseline to year 3 (Table 23).

Table 23. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC stiffness subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-20.8; -11.3)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.6 (-23.5; -13.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-14.4 (-19.7; -9.1)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-17.4 (-22.7; -12.1)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-12.4 (-16.5; -8.3)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 11.8 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set (Table 24) and 14.3 points for the year-2 extension subset (Table 24), indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.4 points from baseline to year 3 (Table 24).

Table 24. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC physical function subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-19.9; -12.4)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.5 (-22.2; -14.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-11.8 (-16.5; -7.2)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-14.3 (-18.8; -9.8)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.4 (-13.8; -7.1)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Patient global assessment

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 18.3 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 20.0 points for the year-2 extension subset (Table 25). The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 14.0 points from baseline to year 3 (Table 25).

Table 25. Analysis of change from baseline to 3 years in patient global assessment.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-20.3 (-25.0; -15.5)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-22.4 (-27.3; -17.6)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-18.3 (-24.2; -12.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-20.0 (-25.8; -14.2)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-14.0 (-18.4; -9.6)	<0.0001

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

New treatment for target knee

Up to the 3-year visit, 32 subjects received a new treatment ([Table 26](#)). The median time to new treatment was 375.5 days.

Of the 32 subjects, 13 had a knee replacement with a median duration to knee replacement of 728 days ([Table 26](#)).

Table 26. Summary of new treatment (incl. knee replacement) for target knee OA - up to and including 3-year extension–safety analysis set.

Arthrosamid®	
Time to new treatment (incl. replacement) for knee OA (days)	
N	32
Mean (SD)	519.1 (401.0)
Median	375.5
Min - Max	1 - 1063
Time to target knee replacement (days)	
N	13
Mean (SD)	708.9 (312.1)
Median	728.0
Min - Max	212 - 1063

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, OA: Osteoarthritis.

Safety endpoints

Adverse events

In the main study period, 55 subjects (45.5%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 99 AEs compared to 78 AEs reported by 49 subjects (41.5%) in the Synvisc-one arm. Ten of the events were reported as SAEs, one death was reported, and one AE led to withdrawal from the study. The most frequently reported AEs were arthralgia (Arthrosamid®: 39 events in 33 subjects; Synvisc-one: 24

events in 23 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 16 events in 15 subjects; Synvisc-one: 7 events in 6 subjects). The majority of the AEs were mild in intensity, although 5 events (arthritis infective, endocarditis, erysipelas, pneumonia, pulmonary embolism) in the Arthrosamid® arm and 2 events (cardiac arrest, adenocarcinoma) in the Synvisc-one arm were reported as severe. None of the SAEs were assessed as related to the study device.

Between the 1-year visit and the 3-year visit, 50 AEs were reported by 36 subjects in the Arthrosamid® arm. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. The majority of the AEs were mild in intensity. Six of the AEs were reported as SAEs in 5 subjects. None of the 6 events (back pain, corona virus infection, death, 2 events of myocardial infarction, worsening of hip OA) were assessed as related to Arthrosamid®, and all events, except for the death, recovered without sequelae.

Adverse device effects

In the main study period, 35 subjects (28.9%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 41 AEs compared to 13 AEs reported by 9 subjects (7.6%) in the Synvisc-one arm. The only ADEs reported in more than 1 subject were arthralgia (Arthrosamid®: 21 events in 19 subjects; Synvisc-one: 8 events in 7 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 13 events in 13 subjects; Synvisc-one: 4 events in 3 subjects). The majority of the ADEs were mild in intensity, and none were reported as severe. No unanticipated serious ADEs were reported up to 12 months after treatment.

There were no ADEs reported for the extension study.

5.2.5.3 Conclusion

At 26 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was non-inferior to hyaluronic acid, as measured by the WOMAC pain subscale.

At 52 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was numerically superior to hyaluronic acid but not statistically significantly different.

The extension study provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and appears effective for its intended use 3 years after injection.

5.3 Other clinical data

Searches for literature containing clinical data with direct relevance to the safety and performance of Arthrosamid® have been conducted covering the period until and including 2023.DEC.31. A summary of the identified publications is provided below.

Author, publication date	Title and type of study	Objective	Patients and treatments	Follow-up time	Effectiveness and safety conclusions
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Case report	Histological investigation of the synovial membrane after polyacrylamide hydrogel injection	1 knee OA patient was treated with Contura polyacrylamide hydrogel	9 months	Performance: Histological evidence of gel integration and augmentation of the thickness of the synovial membrane 9 months after injection. Areas of tissue network were seen within the integrated gel layer, either as a band immediately beneath the surface cells or as fine tissue strands inside the gel. Safety: No histological signs of necrosis, calcifications or fibrinous exudate.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Case report	To present the first case of a reduction in patellofemoral bone lesions on imaging following a single injection of Arthrosamid® in a patient with knee OA	1 knee OA patient was treated with Arthrosamid®	4 months	Performance: An 81-year-old woman with OA of the patellofemoral joint was injected with a single dose of 6 mL Arthrosamid®. After 4 months, the patient reported marked improvements in terms of greater mobility and reduced pain, and MRI demonstrated a reduction in the size of the bone marrow lesions seen at MRI prior to treatment. Safety: The injection of Arthrosamid® in this case was uneventful.

5.4 Summary of the clinical performance and safety

Arthrosamid® is an injectable, non-absorbable, non-degradable and non-migratory hydrogel intended to be used for symptomatic treatment of adult patients with knee osteoarthritis. Arthrosamid® is expected to provide relief of symptoms for 5 years, but will remain in the knee for the entire lifetime of the patient as an integral part of the synovial tissue of the inner joint capsule of the knee. Long-term clinical data on the stability of Contura's polyacrylamide hydrogel is available from a 10-year follow-up

study including 104 HIV-patients injected with an average of 6 mL of Aquamid®² for treatment of facial lipoatrophy. At follow-up (10 years), no patients presented with migration of the hydrogel, and the majority of patients were “highly satisfied” (74.8%) or “satisfied” (23.4%) with the cosmetic result [14]. Stable appearance of hydrogel was also observed in an 8-year follow-up study of 25 women who had been treated with Bulkamid® Hydrogel³ for stress urinary incontinence [15].

The clinical benefits of Arthrosamid® in patients with knee osteoarthritis has been documented through clinical investigations and market experience. Collectively, three clinical investigations (described in sections 5.2.1, 5.2.4 and 5.2.5) and one case report [13] have found short-term (from 4 weeks) and long-term (up to 4 years) improvements in WOMAC pain, stiffness and physical function sub-scores after injection with Arthrosamid®. Improvements in quality of life, as measured by PGA and EQ-5D-5L, were also found (sections 5.2.4 and 5.2.5), and integration of Arthrosamid® into the synovial membrane has been established through histopathological studies (section 5.2.3 and [12]). In addition, experience from the market indicates that Arthrosamid® performs according to its intended use.

Four clinical investigations (described in sections 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 and 5.2.5) and two case reports found in the literature [12,13] contribute with data supporting the safety of Arthrosamid®. Most of the AEs observed in the clinical investigations were short-lived and mild in intensity. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. Experience from the market indicates that the subject device is safe when used as intended.

The harms associated with the residual risks of Arthrosamid® are transient symptoms not requiring professional medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period). The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

The risk analysis did not identify any unacceptable risks.

Overall, the risks associated with the device are considered acceptable when weighed against the benefits to the patients.

5.5 Post-market clinical follow-up

A post-market clinical follow-up (PMCF) study with the primary objective of evaluating the long-term safety of Arthrosamid® (“LUNA”) was initiated in 2021. The study is a long-term, observational, all-comers open-label, multi-national clinical investigation to evaluate long-term safety and effectiveness. Participants were treated with a single intra-articular injection of 6 mL Arthrosamid® and will be followed for 5 years.

The endpoints of the study are:

- Primary endpoint: Number of adverse events.
- Secondary endpoints:
 - Change from baseline to months 6, 12, 24, 36, 48 and 60 in:
 - The WOMAC pain, stiffness, and physical function related subscales.
 - Patient Global Assessment of impact of OA.

Recruitment was finalised in 2023. 203 adult patients were treated across 9 rheumatology and orthopaedic sites: 2 sites in Denmark, 2 in France, 2 in Germany, 2 in United Kingdom and 1 in Italy. No results are available.

Other PMCF activities include systematic screening and review of scientific literature and other sources of clinical data. Vigilance data is continuously monitored, and the periodic safety update report and clinical evaluation report are updated annually.

6. Possible therapeutic alternatives

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recently published an updated algorithm with recommendations for the management of OA [16]. The ESCEO recommendation follows a stepwise algorithm from basic health-promoting principles such as education, weight loss if overweight, and exercise programs, to end-stage disease management in the form of surgical joint replacement. In this model, Arthrosamid® can be regarded as an alternative to intra-articular HA and corticosteroids and offered to persistently symptomatic patients in whom oral pharmacological management of knee OA has been insufficient. As surgery is an invasive procedure, this is only appropriate when all previous modalities have failed, if the patient is severely symptomatic, and there is a significant loss in quality of life [16].

6.1 Intra-articular treatments

6.1.1 Corticosteroids

Local intra-articular injection with steroids may be effective in treating symptoms of inflammation, but the effect wears off quickly (2-6 weeks) [17], though there are descriptions of persistent effect for up to six months [18,19]. Repeat injections are thus required for stable pain relief, increasing the risk of complications. Side-effects of this kind of therapy include infections, damage of soft tissue and swelling [17,19,20]. Joint infections have been described with up to 1 infection for every 10.000 steroid injections [20].

6.1.2 Hyaluronic acid

There are numerous HA-based viscosupplemental products for human use on the market. The preparations have varying average molecular weight (0.5 6.0 million Da) and therefore show great variations in visco-elastic properties, in turn leading to varying effects in terms of pain reduction and functional improvement [21-24] as well as required dosage and frequency of injections [25].

The general effectiveness of HA in reducing symptoms of OA is still debated. There are several recent meta-analyses indicating a better and longer-lasting effect of HA than that of placebo or corticosteroids, with the effect lasting up to 26 weeks [26-33]. On the other hand, a meta-analysis from 2015 found no difference between HA and placebo if open-label studies were excluded from the analysis [34]. Furthermore, recent evidence has found comparable efficacy and safety profiles of HA and placebo at 6 months post-injection [35,36] and a higher risk of later undergoing knee arthroplasty among patients treated with HA than among patients treated with corticosteroids [37].

Intra-articular HA treatment is generally regarded as safe, with a safety pattern similar to that of saline injection [38,39], although an increased risk of both non-serious [40] and serious [36] adverse events has been demonstrated. As HA is known to have a limited residence time in the knee [41], the need for repeat injections further increases the risk of adverse reactions. Side-effects include short-term-swelling, fluid retention and pain [42-46].

6.1.3 Noltrex

Another polyacrylamide gel for intra-articular treatment of knee OA, sold under the brand name Noltrex, was CE-marked in 2012, but to our knowledge no longer holds a CE-mark.

Noltrex is based on cross-linked polyacrylamide (4.0% ± 1.5%) with silver ions added (0.0001 0.0025%). Intra-articularly injected Noltrex is claimed to cover the entire joint surface and the synovial lining with a uniform layer of lubricating gel, creating a shock-absorbing effect which helps to preserve the integrity of cartilage/stop further destruction of the cartilage. The joint space is claimed to widen due to viscosupplementation, leading to mechanical protection of articular cartilages. The cross-linked polymer is claimed to have a long-lasting effect compared to HA-based products. However, as opposed to Arthrosamid®, Noltrex is eliminated from the body, and the injections are to be repeated every 6 months - 1.5 years.

6.2 Surgery

The surgical techniques that may be employed include total joint replacement, partial knee replacement, or osteotomy around the knee. Although TKA is highly successful and cost-effective [16,47], it often has adverse outcomes. Unicompartamental knee replacement (UKR) has a lower occurrence of complications compared with TKA and may be associated with a higher activity level, and better functional recovery [48]. UKR may lead to a higher revision/reoperation rate than TKA, but literature is not consistent on this finding [48-50].

Most patients have a good clinical outcome after knee replacement, but multiple studies have reported that 20% or more of patients are dissatisfied with their outcome, usually characterised by ongoing pain and poor function [47,51]. It has been reported that a 65-year-old patient will have a 7% lifetime risk of requiring revision surgery, but this risk increases substantially with treatment in younger age groups. In fact, recent evidence suggests that in the age group of those younger than 60 years the lifetime risk of revision is approximately 35% for men and 20% for women, with half the rate of revision occurring within the first 5 years of implantation [47]. Post-surgical pain, instability and stiffness, together with infection and implant loosening, have been stated to account for 80–90% of all revisions [52].

Serious complications to TKA are relatively frequent. A 30-day major complication rate of approximately 2% has been reported, with pulmonary embolism being the most prevalent major systemic complication (noted in 0.78% of the patients), and deep wound infection being the most prevalent major local complication (0.3% of the patients) [53]. A general incidence of prosthesis infection around 2% has been observed [54]. Other frequent adverse events include systemic complications such as urinary tract infection and deep venous thrombosis, and local complications such as superficial wound infection [53].

Surgical vs. non-surgical intervention (physiotherapy, dietary advice, use of insoles and pain medication) in patients with moderate to severe knee OA was investigated in a randomised clinical trial including 100 patients, published in 2015 [55]. Patients either underwent TKA followed by 12 weeks of non-surgical treatment or received only the 12 weeks of non-surgical treatment. Treatment with TKA followed by non-surgical treatment resulted in greater pain relief and functional improvement after 12 months than did non-surgical treatment alone. However, TKA was associated with a higher number of serious adverse events than was non-surgical treatment. The 2-year follow-up study concluded that TKA followed by supervised non-surgical treatment resulted in twice the improvement in pain and function after 2 years compared with non-surgical treatment with the option of TKA later [56].

7. Suggested profile and training for users

Arthrosamid® is intended to be administered by qualified physicians familiar with intra-articular injection procedures.

8. Harmonised standards and applied Common Specifications

A list of standards, including harmonised standards, applied to the design, manufacture and packaging of Arthrosamid® is found in the table below.

There are no applicable Common Specifications for the conformity assessment of Arthrosamid®.

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Cleanrooms	Biotechnology - Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control
DS/EN ISO	14155	2020	Clinical evaluation	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Development	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Development	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Development	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Labelling; Nomenclature; Symbols	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Labelling; Nomenclature; Symbols	Identification cards - Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Manufacturing and validation	Biological Reactivity Tests, In vitro

Origin	No.	Year	Subject	Title
USP	161	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Manufacturing and validation	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Manufacturing and validation	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Manufacturing and validation	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 20: Common test methods
Ph.Eur	0169	2024	Manufacturing and validation	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Manufacturing and validation	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Manufacturing and validation	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Manufacturing and validation	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Manufacturing and validation	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Ph.Eur	2.2.3	2024	Manufacturing and validation	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Manufacturing and validation	Loss on Drying
Ph.Eur	2.2.44	2024	Manufacturing and validation	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Manufacturing and validation	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Manufacturing and validation	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.eur	1238	2024	Manufacturing and validation	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Manufacturing and validation	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Packaging	Packaging- Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Packaging	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Packaging	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Packaging	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Packaging	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection

Origin	No.	Year	Subject	Title
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Packaging	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	QA-general	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Sampling procedures	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1::2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Sampling procedures	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisation	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisation	Sterilisation of medical devices to be designated “STERILE” – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Revision history

SSCP revision number	Date	Description of changes	Revision validated by notified body
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	New document	☒ Yes Validation language: English ☐ No

A summary of the safety and clinical performance of the device, intended for patients, is given below.

10. Bibliography

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Samantekt á öryggi og klínískri virkni - hluti II – fyrir sjúklinga

Endurskoðun skjals: 001
Útgáfudagsetning: 04.06.2024

Þessari samantekt á öryggi og klínískri virkni (SSCP) er ætlað að veita almennan aðgang að uppfærðri samantekt yfir helstu öryggisþætti og klíníska virkni Arthrosamid®. Upplýsingarnar hér að neðan eru ætlaðar sjúklingum eða almenningi. Ítarlegri samantekt er að finna í fyrsta hluta þessa skjals.

SSCP-samantektinni er ekki ætlað að veita almennar ráðleggingar um meðferð við heilsufarsvandamál. Hafðu samband við lækni ef þú óskar nánari upplýsinga um heilsufarsvandamál þitt eða hvernig Arthrosamid® nýtist við þínar tilteknu aðstæður. Þessi SSCP-samantekt kemur ekki í staðinn fyrir ígræðiskort eða notkunarleiðbeiningarnar hvað varðar upplýsingagjöf um örugga notkun Arthrosamid®.

1. Auðkenning tækis og almennar upplýsingar

1.1 Vöruheiti tækis

Arthrosamid®, vörunr. 50020 (stök pakkning) og 50021 (sex í pakkningu).

1.2 Framleiðandi

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Danmörk

1.3 Grunnkennimerki tækis fyrir einkvæma tækjaauðkenningu (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Grunnkennimerki tækis fyrir einkvæma tækjaauðkenningu er aðalauðkenni tiltekinnar gerðar tækis.

1.4 Ár sem tækið fékk fyrst CE-merkingu

Arthrosamid® fékk CE-merkingu árið 2021.

2. Fyrirhuguð notkun tækisins

2.1 Fyrirhugaður tilgangur, ábendingar og fyrirhugaðir sjúklingahópar

Arthrosamid® er ætlað til meðferðar á slitgigt í hné hjá sjúklingum, eldri en 18 ára, þar sem fyrsta meðferð (t.d. æfingar eða þyngdartap) hefur ekki dregið úr einkennum.

2.2 Frábendingar

Ekki má gefa Arthrosamid® sprautu:

- Ef virkur húðsjúkdómur eða húðsýking er til staðar á eða nálægt stungustaðnum.
- Ef liðurinn er sýktur eða mjög bólginn.
- Ef sjúklingurinn hefur áður fengið meðferð með uppleysanlegu stungulyfi í lið (svo sem hýalúrónsýru) sem ekki er búist við að hafi enn frásogast, samkvæmt upplýsingum framleiðanda vörunnar sem um ræðir.
- Ef sjúklingurinn hefur áður fengið meðferð í hnéð með öðru stungulyfi/ígræði sem frásogast ekki.
- Ef sjúklingurinn hefur farið í liðskipti á hné eða er með einhvern aðskotahlut í hnénu.
- Ef sjúklingurinn hefur gengist undir liðspeglun á hné á síðustu 6 mánuðum.
- Hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða dreyrasýki (blæðingasjúkdóm) eða hjá sjúklingum sem fá segavarnarmeðferð sem ekki hefur verið nægilega vel stillt.

Ekki má gefa þér aðra inndælingu með öðru efni sem frásogast ekki í hnéð sem Arthrosamid® var gefið í.

3. Lýsing tækis

3.1 Lýsing á tæki og efni sem kemst í snertingu við vefi sjúklings

Arthrosamid® er hlaup til inndælingar í liðhol hnjáliðarins. Það er úr 97,5% sæfðu vatni og 2,5% pólýakrýlamíði. Hlaupið kemur í sæfðum, áfylltum sprautum. Ráðlagður skammtur er 6 ml.

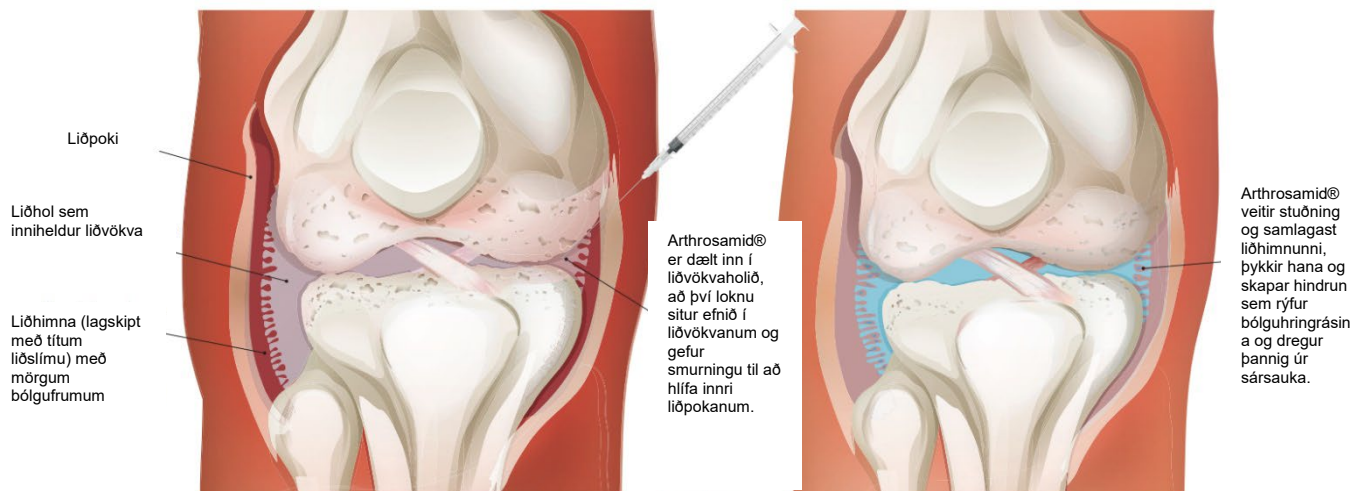
Arthrosamid® er hlaup til inndælingar sem frásogast ekki, brotnar ekki niður og færast ekki til, ætlað til einkennameðferðar fullorðinna sjúklinga með slitgigt í hné. Búist er við því að Arthrosamid® lini einkenni í 5 ár en verði áfram í hnénu alla ævi sjúklingsins.

3.2 Upplýsingar um lyf, ef einhver eru

Arthrosamid® *inniheldur* engin lyf.

3.3 Lýsing á því hvernig tækið nær fram fyrirhugaðri verkun

Arthrosamid® samlagast liðhimnuvef í innri liðpoka hnésins og þykkir liðhimnuna. Arthrosamid® veitir langvarandi vernd fyrir vefi liðpokans og dregur þannig úr sársauka og stirðleika í liðnum, auk þess að bæta hreyfigetu hnésins. Sjá myndina hér að neðan.



3.4 Önnur tæki eða vörur sem nota skal samhliða tækinu

Sýklalyf eru gefin fyrir gjöf Arthrosamid®.

Arthrosamid® skal gefa með sæfðri nál og undir ómskoðun.

4. Áhættupættir og varnaðarorð

Hafðu samband við lækni ef þú telur að þú sért með aukaverkanir í tengslum við Arthrosamid® eða notkun þess, eða ef þú hefur áhyggjur af áhættupáttum. Þetta skjal kemur ekki í staðinn fyrir ráðleggingar læknis ef á þarf að halda.

Fyrir aðgerðina segir læknirinn þér frá fyrirhugaðri notkun, væntanlegum árangri, frábendingum, varúðarráðstöfunum, varnaðarorðum og hugsanlegum aukaverkunum.

4.1 Hvernig hugsanlegri áhættu er haldið í skefjum eða stjórnað

Eins og á við um allar ífarandi liðaðgerðir er hætta á sýkingu við gjöf Arthrosamid® og því verður að gefa sýklalyf fyrir inndælingu.

4.2 Eftirstæðir áhættupættir og aukaverkanir

Vægur til í meðallagi mikill verkur og/eða vægur þroti getur komið fram fyrstu vikurnar eða mánuðina eftir inndælingu. Blöðrur (uppsöfnun vökva) í hnésbót geta líka myndast eða stækkað.

Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta komið fram sýkingar á stungustað.

4.3 Varnaðarorð eða varúðarreglur

Forðist mikla áreynslu (svo sem tennis, skokk eða langar gönguferðir) fyrstu vikunnar eftir inndælinguna.

Ef þú þarft að gangast undir skurðaðgerð eða meiriháttar tannaðgerð eftir gjöf Arthrosamid® skal meðferðarlæknir íhuga sýklalyfjameðferð til að draga úr hættu á sýkingu.

Eftir meðferðina skaltu upplýsa allt heilbrigðisstarfsfólk sem kemur að meðferð þinni um að þú hafir fengið Arthrosamid®, það stuðlar að nákvæmara mati.

Gæta skal varúðar við notkun Arthrosamid® hjá sjúklingum:

- með bráðar eða langvinnar sýkingar annars staðar í líkamanum.
- með sjálfsofnæmissjúkdóma.
- í ónæmisbælandi meðferð.
- með veiklað ónæmiskerfi.
- með ómeðhöndlaða sykursýki.
- sem eru að gangast undir meiriháttar tannaðgerð eða ífarandi skurðaðgerð á svipuðum tíma.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni:

- hjá sjúklingum yngri en 18 ára.
- hjá barnshafandi konum eða konum með barn á brjósti.
- hjá sjúklingum með líkamsþyngdarstuðul $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.
- við staka skammta yfir 6 ml.

5. Samantekt klínískra matsrannsókna og eftirfylgni eftir markaðssetningu

5.1 Klínískur bakgrunnur tækisins

Hlaupið sem Arthrosamid byggir á hefur verið notað í yfir 20 ár í vörum eins og Bulkamid® Hydrogel (notað við þvagleka) og Arthramid® Vet (notað við slitgigt í dýrum). Alls hafa verið seldar meira en 1 milljón sprautur af geli sem Contura framleiðir.

Fimm rannsóknir hafa verið gerðar á Arthrosamid®. Viðbótarupplýsingum hefur verið safnað úr birtum heimildum. Gögnin sýna að þegar Arthrosamid® er sprautað í hnéð verður það hluti af liðhimnunni, þunnri himnu sem þekur innanverðan liðinn (sjá mynd á fyrri síðu). Meðferðin dregur úr verkjum og stirðleika, bætir virkni hnésins og eykur lífsgæði. Klínísk gögn liggja fyrir um áhrif meðferðar í allt að 4 ár eftir inndælingu en gert er ráð fyrir að heildaráhrifin vari í 5 ár. Rannsóknirnar sýna að meðferðin er örugg.

5.2 Klínísk gögn fyrir CE-merkingu

Klínískum rannsóknum á Arthrosamid® er lýst hér að neðan.

Gerð var rannsókn hjá 84 þátttakendum í því skyni að fá upplýsingar um virkni Arthrosamid® hjá þátttakendum með slitgigt í hné. Í þessari rannsókn var 3 ml af Arthrosamid® sprautað í hnéð. Hjá sumum þátttakendum var inndælingin endurtekin einu sinni, að minnst tveimur vikum liðnum (72 þátttakendur fengu seinni inndælinguna). Rannsóknin leiddi í ljós að verulega hafði dregið úr verkjum fjórum mánuðum eftir fyrstu inndælinguna. Jafnframt hafði dregið úr stirðleika og líkamleg færni var bætt. Áhrifin virtust vara fram að síðustu athugun eftir 13 mánuði. Rannsóknin var birt árið 2018 [1].

Síðar var gerð afturskyggn rannsókn með 91 þátttakanda til að fá upplýsingar um öryggi Arthrosamid® hjá sjúklingum með slitgigt í hné. Mat á gögnum sýndi engar alvarlegar aukaverkanir sem tengdust gjöf Arthrosamid®. Engin ofnæmisviðbrögð eða sýkingar komu fram. Flestar aukaverkanirnar sem þátttakendur tilkynntu um má lýsa sem eðlilegum einkennum slitgigtar í hné og tengdust því líklega ekki Arthrosamid®. Undantekning er þenslutilfinning eftir meðferð sem 15 þátttakendur fundu fyrir. Flestir (14 þátttakendur, sem samsvarar 93%) lýstu þessari tilfinningu sem skammvinnri (dagar til vikur). Engar vísbendingar voru um örmyndun eftir gjöf Arthrosamid®. Þessi rannsókn var birt árið 2019 [2].

Önnur rannsókn var gerð á vefjum sem fjarlægðir voru úr 7 sjúklingum við heildarliðskipti á hné sem áður höfðu fengið meðferð með Arthrosamid®. Heildarniðurstaða rannsóknarinnar var sú að Arthrosamid® reyndist vera samlagað liðhimnunni, óháð tímapunktinum eftir inndælingu Arthrosamid® (5 – 33 mánuðir). Engar vísbendingar um örmyndun sást.

Virkni og öryggi einnar inndælingar með 6 ml af Arthrosamid® hjá sjúklingum með slitgigt í hné eru metin í yfirstandandi rannsókn með 49 þátttakendum. Þátttakendum í þessari rannsókn hefur verið fylgt eftir í 4 ár. Marktækar framfarir hafa orðið á verkjum, stirðleika og hreyfigetu í öllum heimsóknum, sem og marktæk aukning á lífsgæðum. Alls hafa 14 aukaverkanir sem tengjast Arthrosamid® komið fram hjá 12 þátttakendum frá meðferð. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru liðverkir, þroti í liðum og vökvasöfnun í hnésbót. Ekkert tilvikanna sem tengdust notkun Arthrosamid® var alvarlegt. Gögn sem metin voru á 6 og 12 mánaða tímapunktinum voru birt árið 2021 [4,5], 2ja ára gögn voru birt árið 2022 [6] og 3ja ára gögn voru birt árið 2023 [7,8]. Þátttakendum er boðið að halda áfram með árlegar eftirfylgniheimsóknir í allt að 5 ár eftir meðferð til að meta öryggi og langtímavirkni Arthrosamid®.

Önnur rannsókn stendur yfir þar sem Arthrosamid® var upphaflega borið saman við Synvisc-One® í 1 ár. Synvisc-One® er annað stungulyf (hýalúrónsýra) sem notað er við slitgigt í hné. Alls var 239 þátttakendum slembiraðað í rannsóknina. 120 þátttakendur fengu eina inndælingu (6 ml) af Synvisc-One® og 119 fengu eina inndælingu (6 ml) af Arthrosamid®. Í rannsókninni kom ekki fram tölfræðilegur munur á verkun milli meðferðanna tveggja. Í hópnum sem fékk Arthrosamid® fengu 35 þátttakendur alls 41 aukaverkun sem tengdist meðferðinni. Í hópnum sem fékk Synvisc-One® fengu 9 þátttakendur alls 13 aukaverkanir sem tengdust meðferðinni. Engin aukaverkananna var alvarleg. Eins árs gögn úr þessari rannsókn voru birt árin 2022 og 2023 [9-11]. Eftir fyrsta árið var rannsóknin framlengd til að fylgjast með þátttakendum í Arthrosamid®-hópnum í allt að 5 ár. Þeim hefur nú verið fylgt eftir í 3 ár og marktækar framfarir hafa orðið á verkjum, stirðleika og hreyfigetu í öllum matsheimsóknum, sem og marktæk aukning á lífsgæðum.

5.3 Öryggi

Í samanburði við heildarliðskipti á hné, sem er sem stendur helsta meðferðin þegar allt annað hefur brugðist er meðferð með Arthrosamid® aðgerð án innlagnar og með lágmarksinnngripi. Arthrosamid® frásogast hvorki né brotnar niður í líkamanum og gögn úr 4 rannsóknum sýna veruleg og langvarandi áhrif meðferðarinnar. Gögnin sem safnað hefur verið sýna að flestir sjúklingar með slitgigt í hné sem fengu meðferð með Arthrosamid® fundu fyrir minni verkjum og stirðleika og aukinni hreyfigetu, sem og auknum lífsgæðum. Flestar aukaverkanirnar sem komu fram í rannsóknunum voru skammvinnar og vægar. Algengustu aukaverkanirnar voru liðverkir og -bólga.

31. desember 2023 höfðu alls 5.098 sjúklingapakningar (sex í pakka) verið settar á markað. Upplýsingum um öryggi er stöðugt safnað úr gagnagrunnum á netinu, tilkynningum, fræðilegum heimildum og öðrum heimildum. Yfirferð á öryggisgögnum frá markaðssetningu til 31. desember 2023 leiddi í ljós að Arthrosamid® er öruggt.

Árið 2021 hófst rannsókn eftir markaðssetningu þar sem lagt var mat á öryggi Arthrosamid® og stendur hún enn yfir. Í þessari rannsókn fengu 203 fullorðnir sjúklingar á 9 rannsóknarsetrum í Evrópu eina inndælingu með 6 ml af Arthrosamid®. Eftir meðferð með Arthrosamid® verður þátttakendum fylgt eftir í 5 ár. Engar niðurstöður liggja fyrir enn sem komið er.

6. Aðrir hugsanlegir meðferðarvalkostir

Þegar aðrir meðferðarvalkostir eru íhugaðir er ráðlagt að leita ráðlegginga hjá lækni sem tekur tillit til einstaklingsbundinna aðstæðna.

Læknar geta boðið eftirfarandi aðra meðferðarvalkosti en Arthrosamid®:

- Meðferðir í liðhol (meðferðir með inndælingu í hné):
 - **Barksterar** geta reynst vel við einkennum bólgu en áhrifin dvína fljótt (eftir 2-6 vikur). Endurteknar inndælingar eru nauðsynlegar til að viðhalda verkjastillingu.
 - **Virgni hýalúrónsýru** getur varað í allt að 6 mánuði.
- Skurðaðgerð: Meðal skurðaðgerða sem koma til greina eru heil eða hálf liðskipti á hné eða beinskurður á hné (skurðaðgerð þar sem bein er skorið og endurmótað eða fært til). Yfirleitt er klínískur árangur skurðaðgerða góður en hættan á fylgikvillum er tiltölulega mikil miðað við aðrar meðferðir og margir sjúklingar þurfa endurtekna aðgerð. Hins vegar getur skurðaðgerð verið góður kostur fyrir sjúklinga með alvarleg einkenni þegar fyrri meðferðir hafa brugðist og sjúkdómurinn hefur mikil áhrif á lífsgæði.

Val á meðferð ætti að byggjast á einkennum þínum, markmiðum og væntingum, sem og áhættu og ávinningi miðað við þínar tilteknu aðstæður.

7. Ráðlagðir eiginleikar og þjálfun notenda

Arthrosamid® er notað af sérhæfðum læknum sem þekkja til inndælingaraðgerða í lið, svo sem bæklunarskurðlæknum eða gigtarlæknum.

Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP)

Arthrosamid®

ID documento	018.SSCP.00023.03		
Versione n.	001	Data del documento	04/06/2024

Indice

Abbreviazioni	5
Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica - Parte I - Utilizzatori professionali	6
1. Identificazione del dispositivo e informazioni generali.....	6
1.1 Nome commerciale del dispositivo.....	6
1.2 Fabbricante.....	6
1.3 Numero di registrazione unico (SRN) del fabbricante	6
1.4 UDI-DI di base.....	6
1.5 Descrizione della nomenclatura dei dispositivi medici	6
1.6 Classe del dispositivo.....	7
1.7 Anno di attribuzione del primo certificato CE per il dispositivo	7
1.8 Nome e numero identificativo dell'organismo notificato	7
2. Uso previsto, indicazione, popolazione target e controindicazioni.....	7
2.1 Uso previsto, indicazione e popolazione target.....	7
2.2 Controindicazioni e/o limitazioni.....	7
3. Descrizione del dispositivo	8
3.1 Descrizione del dispositivo	8
3.1.1 Meccanismo d'azione	8
3.2 Generazioni precedenti del dispositivo	8
3.3 Eventuali altri dispositivi o prodotti destinati all'uso in combinazione con il dispositivo	8
4. Rischi residui e avvertenze	8
4.1 Rischi residui ed effetti indesiderati	8
4.2 Avvertenze e precauzioni	9
4.2.1 Avvertenze.....	9
4.2.2 Precauzioni.....	9
4.3 Altre informazioni.....	10
5. Sintesi della valutazione clinica e del follow-up clinico post-marketing.....	10
5.1 Equivalenza	10
5.2 Indagini cliniche prima dell'attribuzione del marchio CE.....	10
5.2.1 Studio "proof of concept"	11
5.2.1.1 Disegno dello studio clinico.....	11
5.2.1.2 Risultati.....	13

5.2.1.3	Conclusione	15
5.2.2	Studio di valutazione della sicurezza	15
5.2.2.1	Disegno dello studio clinico.....	15
5.2.2.2	Risultati.....	17
5.2.2.3	Conclusione	19
5.2.3	Referto istopatologico.....	19
5.2.3.1	Disegno dello studio clinico.....	19
5.2.3.2	Risultati.....	19
5.2.3.3	Conclusione	23
5.2.4	Studio clinico prospettico in aperto sull'iniezione intra-articolare di idrogel di poliacrilammide in soggetti con OA del ginocchio ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)	23
5.2.4.1	Disegno dello studio clinico.....	23
5.2.4.2	Risultati.....	25
5.2.4.3	Conclusione	35
5.2.5	Studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco sull'iniezione intra-articolare di idrogel di poliacrilammide in soggetti con osteoartrosi del ginocchio ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)	35
5.2.5.1	Disegno dello studio clinico.....	36
5.2.5.2	Risultati.....	38
5.2.5.3	Conclusione	48
5.3	Altri dati clinici	49
5.4	Riepilogo della prestazione clinica e della sicurezza	49
5.5	Follow-up clinico post-marketing	50
6.	Possibili alternative terapeutiche	51
6.1	Trattamenti intra-articolari.....	51
6.1.1	Corticosteroidi	51
6.1.2	Acido ialuronico.....	52
6.1.3	Noltrex	52
6.2	Intervento chirurgico	52
7.	Profilo e formazione suggeriti per gli utilizzatori	53
8.	Norme armonizzate e specifiche comuni applicate.....	53
9.	Cronologia delle revisioni.....	56
10.	Bibliografia.....	58
Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica - Parte II - Pazienti.....		64
1.	Identificazione del dispositivo e informazioni generali.....	64
1.1	Nome commerciale del dispositivo.....	64

1.2	Fabbricante.....	64
1.3	Identificazione unica di base del dispositivo – Identificativo del dispositivo (UDI-DI) ..	64
1.4	Anno di prima attribuzione del marchio CE per il dispositivo	64
2.	Uso previsto del dispositivo.....	65
2.1	Uso previsto, indicazione e gruppo di pazienti interessati	65
2.2	Controindicazioni	65
3.	Descrizione del dispositivo	65
3.1	Descrizione del dispositivo e materiali a contatto con i tessuti dei pazienti	65
3.2	Informazioni su eventuali sostanze farmacologiche	66
3.3	Descrizione del meccanismo d'azione del dispositivo.....	66
3.4	Altri dispositivi o prodotti destinati all'uso in combinazione con il dispositivo.....	66
4.	Rischi e avvertenze	66
4.1	Controllo o gestione dei rischi potenziali.....	67
4.2	Altri rischi ed effetti indesiderati.....	67
4.3	Avvertenze o precauzioni	67
5.	Sintesi della valutazione clinica e del follow-up clinico post-marketing.....	68
5.1	Background clinico del dispositivo	68
5.2	Evidenze cliniche per l'ottenimento del marchio CE	68
5.3	Sicurezza	69
6.	Possibili alternative terapeutiche	70
7.	Profilo e formazione suggeriti per gli utilizzatori	70

Abbreviazioni

Abbreviazione	Spiegazione
ADE	Effetto avverso del dispositivo
AE	Evento avverso
BOCF	Riporto dell'osservazione basale
EMDN	Nomenclatura europea dei dispositivi medici
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Società europea per gli aspetti clinici ed economici dell'osteoporosi, dell'osteoartrosi e delle malattie muscoloscheletriche)
HA	Acido ialuronico
IFU	Istruzioni per l'uso
ITT	Intention to treat
MDR	Regolamento sui dispositivi medici (UE) 2017/745
OA	Osteoartrosi
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (Misure di esito in reumatologia della Osteoarthritis Research Society International)
PAAG	Idrogel di poliacrilammide
PGA	Valutazione globale del paziente
PMCF	Follow-up clinico post-marketing
PMS	Sorveglianza post-marketing
QoL	Qualità di vita
ROM	Range di movimento
SAE	Evento avverso serio
SSCP	Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica
TKA	Artroplastica totale del ginocchio
UKR	Sostituzione monocompartimentale del ginocchio
WOMAC (indice)	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica - Parte I - Utilizzatori professionali

La presente Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) ha lo scopo di fornire al pubblico una sintesi aggiornata dei principali aspetti della sicurezza e delle prestazioni cliniche di Arthrosamid®.

La SSCP non intende sostituire le istruzioni per l'uso (IFU) del dispositivo, che sono il documento principale per garantire l'uso sicuro di Arthrosamid®, né è volta a fornire suggerimenti diagnostici o terapeutici agli utilizzatori previsti o ai pazienti destinatari.

Le informazioni seguenti sono destinate a utilizzatori professionali/operatori sanitari.

Sono seguite da una sintesi destinata ai pazienti (Parte II).

1. Identificazione del dispositivo e informazioni generali

1.1 Nome commerciale del dispositivo

Arthrosamid®, cod. art. 50020 (confezione singola) e 50021 (confezione da sei).

1.2 Fabbricante

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Danimarca

1.3 Numero di registrazione unico (SRN) del fabbricante

DK-MF-000002018

1.4 UDI-DI di base

5704101Arthrosamid3K

L'UDI-DI di base è l'identificativo primario di un modello di dispositivo.

1.5 Descrizione della nomenclatura dei dispositivi medici

Il codice della Nomenclatura europea dei dispositivi medici (EMDN) per Arthrosamid® è P900403 "Dispositivi non riassorbibili per riempimento e ricostruzione".

1.6 Classe del dispositivo

Arthrosamid® è un dispositivo impiantabile di classe IIb conforme alla Regola 8 definita nell'Allegato VIII al Regolamento sui dispositivi medici (UE) 2017/745 (MDR).

1.7 Anno di attribuzione del primo certificato CE per il dispositivo

Arthrosamid® è stato certificato ai sensi della Direttiva sui dispositivi medici 93/42/CEE nel 2021.

1.8 Nome e numero identificativo dell'organismo notificato

L'organismo notificato che ha condotto la valutazione di conformità di Arthrosamid® è TÜV SÜD Product Service GmbH, numero di identificazione unico 0123.

2. Uso previsto, indicazione, popolazione target e controindicazioni

2.1 Uso previsto, indicazione e popolazione target

L'uso di Arthrosamid® è indicato per il trattamento sintomatico di pazienti con osteoartrosi del ginocchio.

Arthrosamid® è destinato a pazienti di età superiore a 18 anni che non abbiano risposto ai trattamenti conservativi.

2.2 Controindicazioni e/o limitazioni

Arthrosamid® non deve essere iniettato:

- In presenza di una patologia o un'infezione cutanea in fase attiva in corrispondenza o in prossimità del sito di iniezione.
- Se l'articolazione è infetta o gravemente infiammata.
- Se il paziente ha precedentemente ricevuto un trattamento con un altro agente iniettabile/impianto non assorbibile nello stesso ginocchio.
- Se il paziente ha precedentemente ricevuto un trattamento con un iniettabile intra-articolare assorbibile (come acido ialuronico) che si prevede non sia ancora assorbito in base alle informazioni del produttore per il prodotto specifico.
- Se il paziente è stato sottoposto ad alloplastica del ginocchio o presenta materiale estraneo nel ginocchio.
- Se il paziente è stato sottoposto ad artroscopia del ginocchio negli ultimi 6 mesi.
- Nei pazienti con emofilia non controllata o in trattamento anticoagulante non controllato.

L'iniezione di Arthrosamid® non deve essere seguita dall'iniezione di un altro impianto non assorbibile nel ginocchio trattato.

3. Descrizione del dispositivo

3.1 Descrizione del dispositivo

Arthrosamid® è un idrogel trasparente iniettabile, non assorbibile e biocompatibile per iniezioni intra-articolari. Arthrosamid® è costituito per il 2,5% da poliacrilammide reticolato e per il 97,5% da acqua non pirogena. Arthrosamid® viene fornito in una siringa sterile preriempita da 1 ml, sigillata con un raccordo Luer Lock e un cappuccio protettivo.

Arthrosamid® è sterilizzato a vapore ed è esclusivamente monouso.

Arthrosamid® è un impianto permanente non biodegradabile con una durata d'azione prevista di 5 anni.

3.1.1 Meccanismo d'azione

- Arthrosamid® si integra nel tessuto sinoviale della capsula articolare interna per ridurre la rigidità articolare.
- Arthrosamid® forma una membrana simile a un cuscinetto, costituita dall'idrogel incorporato in una matrice reticolata di tessuti sottili ricoperta da un rivestimento sinoviale.
- Arthrosamid® riduce il dolore e migliora la funzionalità del ginocchio affetto da osteoartrosi.

Le caratteristiche non assorbibili, non biodegradabili e non migratorie di Arthrosamid® forniscono ammortizzazione al tessuto capsulare dell'articolazione interna.

3.2 Generazioni precedenti del dispositivo

Non esistono generazioni o varianti precedenti del dispositivo.

3.3 Eventuali altri dispositivi o prodotti destinati all'uso in combinazione con il dispositivo

Arthrosamid® deve essere iniettato per via intra-articolare con un ago sterile da 21 G x 2 pollici (0,8 x 50 mm) con raccordo Luer Lock.

4. Rischi residui e avvertenze

4.1 Rischi residui ed effetti indesiderati

Per gestire costantemente tutti i rischi che insorgono in associazione con il dispositivo, durante l'intero ciclo di vita di Arthrosamid® Contura effettua la gestione del rischio come processo iterativo. Per Arthrosamid® è stata eseguita un'analisi dei rischi nella quale sono stati identificati 2 rischi residui (dopo il controllo dei rischi) derivanti da 1 sequenza o combinazione di eventi ragionevolmente prevedibili, valutati come accettabili ma significativi. I danni associati a questi 2 rischi sono sintomi

transitori che non richiedono intervento medico o chirurgico professionale e che i pazienti possono manifestare durante le primissime settimane successive alla procedura (periodo di recupero).

I danni associati ai rischi residui sono i seguenti:

- tumefazione/edema;
- peggioramento dell'artralgia.

I dati quantitativi sugli effetti indesiderati di Arthrosamid® provengono da due sperimentazioni cliniche, "IDA" (n=49) e "ROSA" (n=121), nonché dai dati di sorveglianza post-marketing (PMS) raccolti in modo sistematico fino al 31 dicembre 2023 incluso. Al 31 dicembre 2023 era stato immesso sul mercato un totale di 5.098 confezioni paziente (da sei).

Gli studi "IDA" e "ROSA" sono descritti rispettivamente nelle sezioni [5.2.4](#) e [5.2.5](#).

Tabella 1 Frequenze dei rischi residui e degli effetti indesiderati negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing

	"IDA" (n=49)	"ROSA" (n=121)	Dati post- marketing (n=5.098)
Rischi residui			
Tumefazione/edema	8%	11%	0,04%
Peggioramento dell'artralgia	12%	16%	<1/5.098*
Effetti indesiderati			
Dolore correlato a iniezione	-	1%	0,08%
Rigonfiamento di cisti di Baker	6%	-	<1/5.098*
Infezione	-	-	<1/5.098*

*Non sono state segnalate complicanze associate al prodotto nell'uso post-marketing.

4.2 Avvertenze e precauzioni

4.2.1 Avvertenze

- Non iniettare Arthrosamid® per via intravascolare, extra-articolare o nel tessuto della capsula.
- Non iniettare corticosteroidi in concomitanza con Arthrosamid®.
- Non iniettare altre sostanze farmaceutiche o biologiche in concomitanza con Arthrosamid®.

4.2.2 Precauzioni

Adottare le normali precauzioni associate alle procedure articolari invasive.

- Non riutilizzare Arthrosamid®. Il riutilizzo aumenta il rischio di contaminazione e dunque di infezione.

- Non sottoporre nuovamente Arthrosamid® a sterilizzazione.
- Non utilizzare Arthrosamid® dopo la data di scadenza.
- Non iniettare Arthrosamid® in altre parti del corpo.
- I pazienti devono evitare attività faticose (come ad es. tennis, jogging o trekking) nelle prime settimane dopo l'iniezione.

Arthrosamid® deve essere usato con cautela nei pazienti:

- con infezioni acute o croniche in altre parti del corpo;
- con malattie autoimmuni;
- in terapia immunosoppressiva;
- immunocompromessi;
- con diabete non controllato;
- che si devono sottoporre a importanti interventi odontoiatrici o a una procedura medica invasiva.

La sicurezza e l'efficacia di Arthrosamid® non sono state stabilite:

- nei pazienti di età inferiore a 18 anni;
- nelle donne in gravidanza o in allattamento;
- nei pazienti con IMC ≥ 35 kg/m²;
- per dosi singole superiori a 6 ml.

Come per qualsiasi procedura articolare invasiva, l'iniezione di Arthrosamid® è associata a rischio di infezione e deve pertanto essere preceduta dalla somministrazione di antibiotici profilattici.

4.3 Altre informazioni

Arthrosamid® non è stato oggetto di alcuna azione correttiva di sicurezza sul campo.

5. Sintesi della valutazione clinica e del follow-up clinico post-marketing

5.1 Equivalenza

La valutazione di conformità di Arthrosamid® non è stata basata sull'equivalenza con altri prodotti.

5.2 Indagini cliniche prima dell'attribuzione del marchio CE

Conformemente all'MDR, prima dell'attribuzione del marchio CE sono state effettuate indagini cliniche su Arthrosamid®.

Una sintesi delle indagini viene fornita di seguito.

5.2.1 Studio “proof of concept”

5.2.1.1 Disegno dello studio clinico

Questa indagine era uno studio “proof of concept” di coorte, monocentrico, in aperto, avviato dallo sperimentatore. È stata condotta in conformità con la Dichiarazione di Helsinki (Dichiarazione di Helsinki dell'AMM - Principi etici per la ricerca medica su soggetti umani) e pubblicata nel 2018 [1].

Dispositivo sperimentale

Dispositivo: per lo studio è stato utilizzato il prodotto “Hydrogel B” Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction è identico ad Arthrosamid® ma presenta un'altra indicazione per l'uso (Aquamid® Reconstruction è indicato per l'aumento dei tessuti molli a fini ricostruttivi, tra cui la correzione delle lipoatrofie facciali). Di seguito il dispositivo viene indicato come “Hydrogel B”.

Somministrazione: l'iniezione di “Hydrogel B” è stata eseguita in condizioni asettiche e in anestesia locale (all'interno dell'articolazione e direttamente nel sito di iniezione). Un volume di 3 ml di “Hydrogel B” è stato iniettato nello spazio articolare mediante procedura ecoguidata usando un ago da 21 G x 2” (0,8 x 50 mm) (sono state effettuate 3 iniezioni da 1 ml usando lo stesso ago). Nei soggetti in cui l'effetto è risultato insufficiente l'iniezione è stata ripetuta dopo almeno 2 settimane, per un totale di 6 ml di “Hydrogel B” iniettato.

Antibiotici profilattici: 1-6 ore prima dell'iniezione è stata somministrata una singola dose orale di antibiotici (azitromicina 500 mg + moxifloxacina 400 mg).

Obiettivi ed endpoint

L'obiettivo generale dello studio era ottenere informazioni sull'efficacia di “Hydrogel B” in soggetti con osteoartrosi (OA) del ginocchio. Gli endpoint dello studio erano definiti come segue:

Endpoint primario: valutare la variazione dal basale del punteggio del dolore WOMAC a 4 mesi dall'iniezione di “Hydrogel B” nell'articolazione del ginocchio. Il questionario WOMAC viene descritto di seguito.

Endpoint secondari: valutare le variazioni dal basale alle sottoscale della funzione fisica e della rigidità del questionario WOMAC, nonché nel punteggio WOMAC totale a 4, 7 e 13 mesi.

Parametri di efficacia

Punteggio WOMAC: il questionario WOMAC è un questionario di autovalutazione costituito da 24 item, ciascuno valutato su una scala Likert da 0 a 4. I 24 item sono divisi in tre sottoscale: dolore (5 item), rigidità (2 item) e funzione fisica (17 item). Viene inoltre calcolato un punteggio WOMAC totale costituito dalla somma di tutti i 24 item. I punteggi WOMAC (sottoscale e totale) vengono convertiti su una scala da 0 a 100 dove a un punteggio più alto corrisponde un esito peggiore.

Criteri di inclusione e di esclusione

Sono stati definiti i seguenti criteri di inclusione e di esclusione:

Criteri di inclusione:

Adulti con diagnosi clinica di osteoartrosi del ginocchio secondo l'American College of Rheumatology.

Criteri di esclusione:

- Patologia o infezione cutanea in fase attiva in corrispondenza o in prossimità del sito di iniezione.
- Articolazione infetta o gravemente infiammata.
- Precedente trattamento con un iniettabile intra-articolare degradabile, come acido ialuronico, salvo la degradazione di tale prodotto sia completa.
- Precedente trattamento con un altro iniettabile/impianto non-assorbibile.
- Precedente artroplastica del ginocchio.
- Emofilia.
- Soggetti di età inferiore a 18 anni.

Panoramica dello studio

Lo studio prevedeva le seguenti visite di trattamento e valutazione:

- una visita di trattamento iniziale (Visita di trattamento 1);
- una seconda visita di trattamento a circa un mese dalla Visita di trattamento 1 (Visita di trattamento 2);
- visite di follow-up a quattro (Visita di follow-up 1), sette (Visita di follow-up 2) e tredici mesi (Visita di follow-up 3). Per tutte le visite di follow-up la finestra di visita programmata era di +/- 2 settimane.

La [Tabella 2](#) illustra la procedura dello studio in sintesi.

Tabella 2. Illustrazione schematica dello studio “proof of concept”.

	Visita di trattamento 1	Visita di trattamento 2	Visita di follow-up 1	Visita di follow-up 2	Visita di follow-up 3
Momento della visita (mesi)	0	1	4	7	13
Iniezione di “Hydrogel B”	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*Seconda iniezione di “Hydrogel B” se l'effetto della dose iniziale era considerato insufficiente.

Popolazione di studio

La popolazione di studio era costituita da soggetti trattati per OA del ginocchio con registrazioni valide della misura di efficacia primaria pre-trattamento (questionario WOMAC). I soggetti hanno ricevuto l'iniezione iniziale di "Hydrogel B" alla Visita di trattamento 1, non hanno mai ricevuto iniezioni di corticosteroidi per via intra-articolare fino alla visita di studio a 13 mesi, né hanno ricevuto iniezioni intra-articolari di "Hydrogel B" a nessuna delle visite di follow-up dello studio (ossia alle visite di follow-up a 4 e 7 mesi).

Il grado di OA è stato determinato secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence (KL), una scala di valutazione da 0 a 4 dove il Grado 0 indica assenza di OA e il Grado 4 indica OA grave [1]. I soggetti nello studio presentavano i seguenti gradi KL: KL=1: 4%; KL=2: 24%; KL=3: 46%; KL=4: 26%.

5.2.1.2 Risultati

Caratteristiche dei pazienti

Complessivamente, 122 pazienti con OA del ginocchio sono stati trattati con un'iniezione intra-articolare da 3 ml di "Hydrogel B". Di questi, 38 non avevano completato un questionario WOMAC al basale, per un totale di 84 soggetti con punteggi WOMAC pre-trattamento. L'età media alla prima iniezione di "Hydrogel B" era 68 anni (intervallo 36-91). 48 (57%) pazienti erano di sesso femminile. I punteggi WOMAC basali sono indicati nella [Tabella 3](#).

Tabella 3. Punteggi WOMAC al basale.

	Media (SD)	Intervallo
Dolore WOMAC	44,3 (17,2)	5,0-75,0
Rigidità WOMAC	44,9 (22,0)	0,0-87,5
Funzionalità WOMAC	42,2 (20,7)	0,0-88,2
WOMAC totale	42,8 (18,6)	0,0-84,4

Trattamento e follow-up

Degli 84 soggetti con punteggi WOMAC pre-trattamento, 75 si sono presentati alla seconda visita di trattamento. Di questi, 72 hanno ricevuto una seconda iniezione intra-articolare da 3 ml di "Hydrogel B" (3 soggetti non si sono presentati alla seconda visita di trattamento ma hanno continuato la partecipazione). L'eventuale effetto cumulativo di "Hydrogel B" è stato pertanto studiato indirettamente.

I dati WOMAC di follow-up erano disponibili per 62 soggetti a 4 mesi, 59 soggetti a 7 mesi e 56 soggetti a 13 mesi.

Parametri di efficacia

Punteggi WOMAC

La [Tabella 4](#) riassume i sotto-punteggi WOMAC (dolore, rigidità, funzionalità) e il punteggio WOMAC totale. Al follow-up a 4 mesi è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del sotto-punteggio WOMAC del dolore pari a 14,6 punti (IC al 95% da -18,9 a -10,2) ($p<0,001$). Il miglioramento del sotto-punteggio relativo al dolore è perdurato nel tempo con una riduzione media di 16,0 e 15,7 rispettivamente a 7 e 13 mesi. Inoltre, il sotto-punteggio WOMAC della rigidità, quello della funzione e il punteggio WOMAC totale hanno mostrato tutti una riduzione statisticamente significativa a tutte le valutazioni (4, 7 e 13 mesi).

Tabella 4. Variazioni dal basale nei sotto-punteggi WOMAC per dolore, rigidità e funzione e nel punteggio WOMAC totale (n=84).

	4 mesi (n=62)		7 mesi (n=59)		13 mesi (n=56)	
	Media (IC al 95%)	Valore di P	Media (IC al 95%)	Valore di P	Media (IC al 95%)	Valore di P
Dolore WOMAC	-14,6 (da -18,9 a -10,2)	<0,0001	-16,0 (da -20,4 a -11,6)	<0,0001	-15,7 (da -20,2 a -11,2)	<0,0001
Rigidità WOMAC	-12,3 (da -17,7 a -6,9)	<0,0001	-13,3 (da -18,8 a -7,8)	<0,0001	-12,1 (da -17,8 a -6,4)	<0,0001
Funzionalità WOMAC	-13,1 (da -17,4 a -8,7)	<0,0001	-12,2 (da -16,6 a -7,8)	<0,0001	-9,4 (da -14,0 a -4,9)	<0,0001
WOMAC totale	-13,4 (da -17,5 a -9,2)	<0,0001	-13,1 (da -17,3 a -8,8)	<0,0001	-10,9 (da -15,2 a -6,6)	<0,0001

Raggiungimento degli endpoint dello studio

La [Tabella 5](#) riassume i risultati dello studio in relazione agli endpoint.

Tabella 5. Risultati dello studio in relazione agli endpoint dello studio.

Endpoint dello studio		Risultati dello studio
Endpoint primario	Valutare la variazione dal basale nel punteggio del dolore (WOMAC) a 4 mesi dall'iniezione di "Hydrogel B" nell'articolazione del ginocchio.	A 4 mesi dall'iniezione di "Hydrogel B" nell'articolazione del ginocchio è stato dimostrato un miglioramento del dolore statisticamente significativo ($p<0,0001$).
Endpoint secondari	Valutare le variazioni dal basale alle sottoscale della funzione fisica e della rigidità del questionario WOMAC nonché le variazioni del punteggio WOMAC totale a 4, 7 e 13 mesi.	Dopo 4 mesi è stato osservato un miglioramento negli altri domini del questionario WOMAC (rigidità, funzionalità e totale). L'effetto sembra essere a lungo termine con l'efficacia mantenuta per 13 mesi.

5.2.1.3 Conclusione

Questo studio clinico su Arthrosamid® era uno studio “proof of concept” di coorte, monocentrico, in aperto, che ha incluso 84 soggetti con punteggi WOMAC pre-trattamento. Quattro mesi dopo l'iniezione iniziale di “Hydrogel B” la valutazione dell'endpoint primario ha rivelato un miglioramento significativo del sotto-punteggio WOMAC relativo al dolore rispetto al basale. Analogamente, il punteggio WOMAC totale e i sotto-punteggi della rigidità e della funzione fisica (endpoint secondari) sono risultati tutti migliorati. L'effetto è sembrato persistere nel tempo, fino all'ultima osservazione a 13 mesi.

5.2.2 Studio di valutazione della sicurezza

5.2.2.1 Disegno dello studio clinico

Informazioni generali

Questa indagine era uno studio di coorte retrospettivo avviato dallo sperimentatore per valutare la sicurezza di Arthrosamid® (“Hydrogel B”) in pazienti con OA del ginocchio. Lo studio è stato pubblicato nel 2019 [2].

Dispositivo sperimentale

Dispositivo: per lo studio è stato utilizzato il prodotto “Hydrogel B” Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction è identico ad Arthrosamid® ma presenta un'altra indicazione per l'uso (Aquamid® Reconstruction è stato concepito per aumentare i tessuti molli a fini ricostruttivi, tra cui la correzione delle lipoatrofie facciali). Di seguito il dispositivo viene indicato come “Hydrogel B”.

Somministrazione: l'iniezione di “Hydrogel B” è stata eseguita in condizioni asettiche e in anestesia locale (all'interno dell'articolazione e direttamente nel sito di iniezione). Un volume di 3 ml di “Hydrogel B” è stato iniettato nello spazio articolare mediante procedura ecoguidata usando un ago da 21 G x 2” (0,8 x 50 mm) (sono state effettuate 3 iniezioni da 1 ml usando lo stesso ago). Nei soggetti in cui l'effetto è risultato insufficiente l'iniezione è stata ripetuta dopo almeno 2 settimane, per un totale di 6 ml di “Hydrogel B” iniettato.

Antibiotici profilattici: 1-6 ore prima dell'iniezione è stata somministrata una singola dose orale di antibiotici (azitromicina 500 mg + moxifloxacina 400 mg).

Obiettivo dello studio

L'obiettivo generale dello studio era ottenere informazioni sulla sicurezza di “Hydrogel B” in soggetti con OA del ginocchio.

Parametri di sicurezza

Eventi avversi: un evento avverso è definito come qualsiasi manifestazione medica o segno clinico sfavorevole (incluso un risultato anomalo agli esami di laboratorio) in un paziente, a prescindere se correlato o meno al dispositivo medico sperimentale. Gli eventi avversi sono stati classificati come lievi (transitori e facilmente tollerati), moderati (causano disagio e interrompono le normali attività) o

gravi (debilitanti, potenzialmente fatali o che interferiscono in misura considerevole con le normali attività).

Eventi avversi seri: un evento avverso serio è un evento avverso che:

- provoca il decesso, causa lesioni o determina compromissione permanente di una struttura o funzionalità corporea;
- causa un grave peggioramento della salute del soggetto, il cui esito può essere:
 - una malattia o una lesione potenzialmente fatale;
 - una compromissione permanente di una struttura o funzionalità corporea;
 - l'ospedalizzazione del soggetto o il prolungamento di un'ospedalizzazione già in corso;
 - un intervento medico o chirurgico per prevenire una malattia potenzialmente fatale;
- causa sofferenza o morte fetale oppure un'anomalia congenita o un difetto di nascita.

Parametro di efficacia

Questionario sull'effetto del trattamento: per valutare l'effetto del trattamento percepito dal soggetto, ai soggetti sono state offerte tre opzioni per descrivere lo stato corrente del proprio ginocchio rispetto allo stato pre-trattamento: invariato / peggiore / migliore. Se la risposta era "peggiore", il soggetto doveva fornire una valutazione su una scala a 7 punti dove -1 indicava "pressoché invariato, quasi nessun peggioramento" e -7 "molto peggiorato". Se la risposta era "migliore", il soggetto doveva fornire una valutazione su una scala a 7 punti dove 1 indicava "pressoché invariato, quasi nessun miglioramento" e 7 "molto migliorato".

L'effetto del trattamento percepito dal soggetto è stato valutato separatamente per dolore, funzione fisica ed effetto globale percepito.

Panoramica dello studio

Tutti i soggetti sono stati trattati con "Hydrogel B" per OA del ginocchio tra il 2010 e il 2017. Dopo aver fornito il consenso informato, i soggetti sono stati sottoposti a una visita medica e sono state raccolte le cartelle cliniche. I soggetti che hanno rifiutato di sottoporsi alla valutazione clinica sono stati invitati a partecipare a un colloquio telefonico e sono state registrate descrizioni dettagliate degli eventuali eventi avversi. Lo studio prevedeva pertanto una singola visita ospedaliera / colloquio telefonico per soggetto.

Colloquio con il soggetto: tutti i soggetti hanno dovuto descrivere qualsiasi dolore e limitazione della mobilità, condizione cutanea ed evento sistemico (evento non correlato al ginocchio) che avevano manifestato in relazione al trattamento con "Hydrogel B" o dalla sua somministrazione. Se il soggetto descriveva un qualsiasi evento avverso, doveva indicarne la durata e la gravità.

Esame delle cartelle cliniche / Referti chirurgici: lo sperimentatore ha valutato tutti gli eventi avversi in dettaglio, includendo data di insorgenza approssimativa, descrizione, gravità, durata ed esito, relazione tra l'evento avverso e il dispositivo sperimentale ed eventuali azioni intraprese.

Per il sottoinsieme di soggetti sottoposti a intervento chirurgico di sostituzione del ginocchio dopo aver ricevuto il trattamento con "Hydrogel B" sono stati esaminati i referti chirurgici per cercare le

descrizioni di reperti macroscopici anomali. È stato valutato in particolare se era stata riscontrata la presenza di “Hydrogel B” e se erano presenti segni di fibrosi o corpi estranei non identificati.

Valutazione clinica: è stata eseguita una valutazione clinica delle ginocchia dei partecipanti per valutare l'eventuale presenza di anomalie altrimenti non riscontrate in relazione all'OA del ginocchio.

La valutazione clinica si è concentrata nello specifico sul potenziale sviluppo di fibrosi intra-articolare. È stata dunque eseguita una valutazione del range di movimento dell'articolazione del ginocchio. Nel caso di una riduzione clinicamente significativa del range di movimento in flessione, è stato valutato e registrato se ciò fosse una conseguenza attesa del naturale decorso della malattia (OA del ginocchio) e se fosse dovuta ad alterazioni del tessuto osseo oppure molle (fibrosi).

5.2.2.2 Risultati

128 soggetti in totale sono stati rinvii all'ambulatorio di riferimento per l'OA per la potenziale inclusione nello studio. Di questi, 91 hanno risposto all'invito e rappresentano la popolazione di sicurezza retrospettiva. La maggioranza dei soggetti si è presentata all'ambulatorio (n=74), mentre 17 hanno partecipato telefonicamente.

Il tempo medio dall'iniezione iniziale di “Hydrogel B” era di 24 mesi (intervallo: 4-87). La [Tabella 6](#) mostra le caratteristiche dei pazienti al momento dell'inclusione nello studio.

Tabella 6. Caratteristiche dei pazienti.

Numero di soggetti (n)	91
Età (anni)	Media: 70 Intervallo: 38-94
Sesso (n)	Femminile: 46 (51%) Maschile: 45 (49%)
Tempo dalla prima iniezione di “Hydrogel B” (mesi)	Media: 24 Intervallo: 4-87

Eventi avversi

In questa valutazione retrospettiva 25 soggetti (27%) hanno riferito di aver manifestato uno o più eventi avversi o disagio in relazione al trattamento con “Hydrogel B” o dopo la sua somministrazione. In totale questi 25 soggetti hanno riferito 41 eventi avversi. Una panoramica di questi eventi avversi quanto a frequenza, gravità e durata viene fornita nella [Tabella 7](#). Gli eventi avversi più frequenti sono stati una sensazione di distensione (15 soggetti) o dolore al ginocchio trattato (7 soggetti).

La maggior parte dei soggetti che ha riferito una sensazione di distensione l'ha descritta come lieve o moderata. Tre soggetti l'hanno valutata come grave. Tutti i soggetti tranne uno hanno descritto la sensazione di distensione come temporanea (di durata variabile da giorni a settimane). Il dolore al ginocchio è stato descritto come grave da 4 soggetti. In nessuno dei soggetti il dolore si è mantenuto per un periodo prolungato.

Secondo lo sperimentatore, la maggioranza degli eventi avversi riferiti dai pazienti erano sintomi normali di OA del ginocchio.

Due soggetti hanno riferito di aver cercato assistenza medica presso il centro curante a causa del dolore al ginocchio dopo il trattamento iniziale. Uno è stato trattato con analgesici ed era in remissione dopo una settimana. L'altro presentava effusione intra-articolare ed è stato trattato con artrocentesi, ripetuta a una e tre settimane dal trattamento iniziale. Non sono state segnalate reazioni persistenti, né reazioni allergiche o infezioni intra-articolari.

Tabella 7. Eventi avversi riferiti dai pazienti.

Evento avverso	n (%)	Gravità (n)			Durata (n)		
		Lieve	Moderata	Grave	Giorni	Settimane	Mesi
Dolore al ginocchio trattato	7 (17,1%)	2	1	4	3	4	0
Altro dolore all'arto	1 (2,4%)	0	0	1	1	0	0
Fastidio/Dolore muscolare	2 (4,9%)	2	0	0	2	0	0
Indolenzimento	3 (7,3%)	3	0	0	2	1	0
Sensazione di bruciore	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Sensazione di distensione	15 (36,6%)	10	2	3	6	8	1
Sensazione di formicolio cutaneo o articolare	3 (7,3%)	1	1	1	1	1	1
Intorpidimento	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Sensazione di freddo	1 (2,4%)	1	0	0	0	0	1
Sensazione di gran calore	1 (2,4%)	1	0	0	0	1	0
Range di movimento ridotto	4 (9,8%)	1	2	1	1	2	1
Rigidità	2 (4,9%)	2	0	0	0	1	1

Eventi avversi seri

Non sono stati riferiti eventi avversi seri.

Valutazione clinica

Dalla valutazione clinica dei 74 soggetti che si sono recati all'ambulatorio di riferimento per l'osteoartrosi, lo sperimentatore non ha rilevato segni di riduzione del range di movimento (ROM) del ginocchio diversi da quelli attesi in una popolazione di pazienti con OA del ginocchio.

In nessuno dei soggetti esaminati lo sperimentatore ha individuato evidenze di formazione di fibrosi sufficientemente significative da essere rilevate attraverso una valutazione clinica del ROM.

Referti chirurgici

Quindici soggetti sono stati sottoposti a intervento chirurgico di artroplastica per OA del ginocchio al ginocchio trattato dopo le iniezioni di "Hydrogel B". Il tempo medio dal trattamento con "Hydrogel B" all'intervento chirurgico è stato di 19 mesi (intervallo: 5-58 mesi). Dagli esami pre-operatori non sono emersi segni indicativi di fibrosi del ginocchio in nessun soggetto. Nei referti chirurgici non sono state

descritte anomalie associabili al precedente trattamento con “Hydrogel B”. In nessun referti è stata menzionata la presenza di “Hydrogel B”, corpi estranei non identificati o segni macroscopici di fibrosi.

5.2.2.3 Conclusione

Questo studio clinico su Arthrosamid® (“Hydrogel B”) era uno studio di coorte retrospettivo che ha incluso 91 soggetti. La valutazione dei dati di sicurezza non ha evidenziato eventi avversi seri correlati all’iniezione di “Hydrogel B”. Non sono state osservate reazioni allergiche o infezioni intra-articolari.

Nella maggioranza dei casi, gli eventi avversi riferiti dai soggetti possono essere descritti come sintomi normali di OA del ginocchio e pertanto molto probabilmente non correlati a “Hydrogel B”. Fa eccezione la sensazione di distensione avvertita dopo il trattamento, riferita da 15 soggetti. La maggior parte (14 soggetti, corrispondenti al 93%) ha descritto questa sensazione come temporanea (di durata variabile da giorni a settimane). La causa di questo evento avverso non è chiara.

Non sono stati rilevati segni indicativi di fibrosi dopo l’iniezione di “Hydrogel B”.

5.2.3 Referto istopatologico

Questa indagine è descritta in dettaglio nella relazione: “Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)” [3].

5.2.3.1 Disegno dello studio clinico

È stato condotto uno studio istopatologico prospettico avviato dallo sperimentatore sul tessuto rimosso da soggetti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio (TKA). In precedenza i soggetti avevano ricevuto il trattamento con “Hydrogel B”. La procedura chirurgica di TKA prevede la resezione dal ginocchio di ossa o cartilagine malate o danneggiate, seguita dall’impianto di protesi di metallo e polietilene.

Dopo la resezione, il tessuto molle, la cartilagine e l’osso decalcificato sono stati tagliati in sezioni più piccole e processati per l’esame istologico. Le sezioni esaminate sono state colorate con ematossilina-eosina.

L’effetto di aumento di “Hydrogel B” è stato stimato come una combinazione dell’aumento dello spessore medio della membrana sinoviale e dell’estensione dei foci integrati di “Hydrogel B” ed è stato classificato su una scala da 1 a 3.

Il grado di integrazione è stato valutato come il rapporto tra la dimensione della rete e il numero di cellule all’interno di questa rete ed è stato classificato su una scala da 1 a 3.

5.2.3.2 Risultati

Nello studio è stato incluso un totale di sette soggetti ([Tabella 8](#)). I soggetti avevano un’età compresa tra 35 e 84 anni e tutti tranne uno erano di sesso femminile. In questo studio gli stadi di OA sono

indicati come grado di OA¹ (determinato dal chirurgo) e/o punteggio KL. In entrambi i casi vengono classificati con un punteggio da 0 a 4, con il Grado 0 a indicare assenza di OA e il Grado 4 a indicare OA grave. In sei dei soggetti l'OA era l'indicazione per l'iniezione di "Hydrogel B" e la successiva artroplastica totale del ginocchio. Il settimo soggetto aveva subito una lesione al ginocchio all'età di 13 anni. Nella maggioranza dei soggetti "Hydrogel B" è stato iniettato due volte in un periodo medio di 16 mesi (intervallo 5-33) prima dell'artroplastica del ginocchio. Nella maggior parte dei casi il motivo per l'artroplastica è stato la recidiva dei sintomi.

I reperti istologici sono riassunti nella [Tabella 9](#). L'effetto di aumento di "Hydrogel B" è stato stimato come una combinazione dell'aumento dello spessore medio della membrana sinoviale e dell'estensione dei foci integrati di "Hydrogel B" ed è stato classificato su una scala da 1 a 3, dove 3 indica il massimo effetto di aumento. Il grado di integrazione è stato valutato come il rapporto tra la dimensione della rete e il numero di cellule all'interno di questa rete ed è stato classificato su una scala da 1 a 3, dove 3 indica il massimo grado di integrazione.

Tabella 8. Caratteristiche dei pazienti.

Paziente	Età / Sesso	Patologia	Grado di OA	Punteggio KL*	Trattamento precedente	Volume di "Hydrogel B"	Tempo dall'iniezione di "Hydrogel B" (mesi)
Caso 1	35 anni - donna	Lesione	1	-	Intervento chirurgico	5 + 3 ml	18
Caso 2	84 anni - donna	OA	2	3	Steroide	3 + 3 ml	5
Caso 3	77 anni - donna	OA	2	-	Nessuno	5 + 5 ml	29
Caso 4	69 anni - donna	OA	2	2	Nessuno	3 ml	33
Caso 5	67 anni - donna	OA	3	3	Nessuno	3 + 3 ml	7
Caso 6	74 anni - donna	OA	3	2	Nessuno	3 + 3 ml	5
Caso 7	82 anni - uomo	OA	2	3	Steroide	3 + 3 ml	16

*Nei casi 1 e 3 il punteggio KL non era disponibile.

Tabella 9. Riepilogo dei reperti istologici.

Soggetto	Biopsie con gel	Effetto di aumento del gel (1-3)	Grado di integrazione (1-3)	Riepilogo dei reperti istologici
Caso 1	3/16	1	2	Piccoli depositi di gel sparpagliati appena sotto il rivestimento sinoviale. Segni di OA con frammenti di cartilagine, iperplasia sinoviale, aumento diffuso delle cellule infiammatorie della membrana sinoviale.
Caso 2	6/25	1-2	1	Qualche deposito di gel appena sotto il rivestimento sinoviale. Alcune tracce di tessuto connettivo ialinizzato, qualche traccia di cellule

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

Soggetto	Biopsie con gel	Effetto di aumento del gel (1-3)	Grado di integrazione (1-3)	Riepilogo dei reperti istologici
				infiammatorie nella membrana sinoviale. Nessuna area di fibrosi sclerosante / cicatriziale o necrosi.
Caso 3	38/48	3	3	Grandi quantità di gel completamente integrato nella membrana sinoviale, nel tessuto connettivo e sotto la membrana sinoviale. Foci di cellule infiammatorie e tracce di fibre di tessuto connettivo.
Caso 4	12/26	3	3	Gel completamente integrato con cellule infiammatorie e fibroblasti sparsi.
Caso 5	3/15	1-2	3	Ripiegamento irregolare del tessuto capsulare in aree con grandi pieghe papillari. Gel integrato osservato in sede sub-sinoviale.
Caso 6	10/11	1	2	Gel ben integrato nella membrana sinoviale e sotto il rivestimento sinoviale. Infiltrazione diffusa di cellule infiammatorie nel tessuto connettivo.
Caso 7	11/18	2	2	Vasti accumuli di cellule infiammatorie attorno ai depositi di gel. Piccoli foci con sanguinamento e necrosi.

In sostanza, in tutti i sette casi è stato osservato un pattern istologico simile. “Hydrogel B” è risultato integrato nella membrana sinoviale e le cellule del rivestimento sinoviale esterno sono penetrate nel gel formando uno strato di rivestimento de novo. Il gel integrato sembra contribuire con un considerevole effetto di aumento alla parte interna della capsula rivolta verso la cavità. Pertanto, in tutti i casi tranne uno (caso 1) è stato osservato un esteso ripiegamento papillare della membrana sinoviale. In un ginocchio (caso 1) il gel è stato individuato nelle immediate vicinanze di trabecole ossee sia vitali che necrotiche, dove potrebbe agire come strato ammortizzante aggiuntivo.

Nessuno dei sette casi ha mostrato evidenze di fibrosi densa o cicatrizzazione. L'integrazione del gel ha portato alla formazione di una rete di tessuto fibroso molto sottile, ma nessuna delle numerose biopsie ha evidenziato segni di restringimento o contrazione all'interno o attorno ai depositi di gel potenzialmente indicativi di fibrosi o cicatrizzazione, che sono parametri ben noti nell'OA.

Esempi dei reperti istologici sono mostrati nella [Figura 1](#) e nella [Figura 2](#).

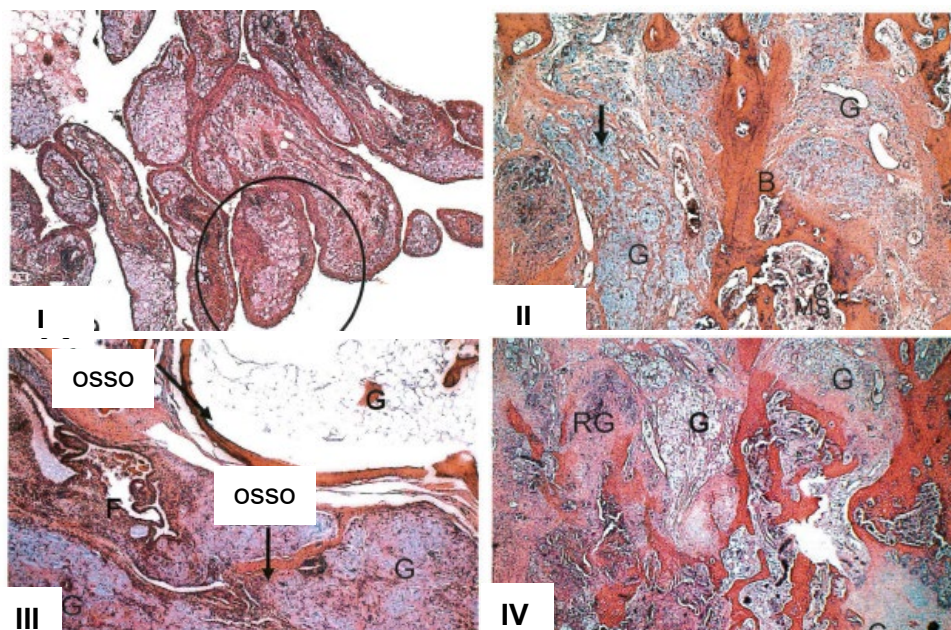


Figura 1. Caso 3. Panoramica di parte della membrana sinoviale che mostra proliferazioni papillari aumentate con “Hydrogel B” (I). Si noti il rivestimento sinoviale iperplastico (cerchiato). Trabecole ossee filiformi (B/osso) e spazi midollari intermedi aumentati con gel integrato (G) (II e III). Cartilagine necrotica e rigenerante (RG) o cartilagine/osso (C) con rivestimento di gel integrato (G) negli spazi midollari adiacenti (IV).

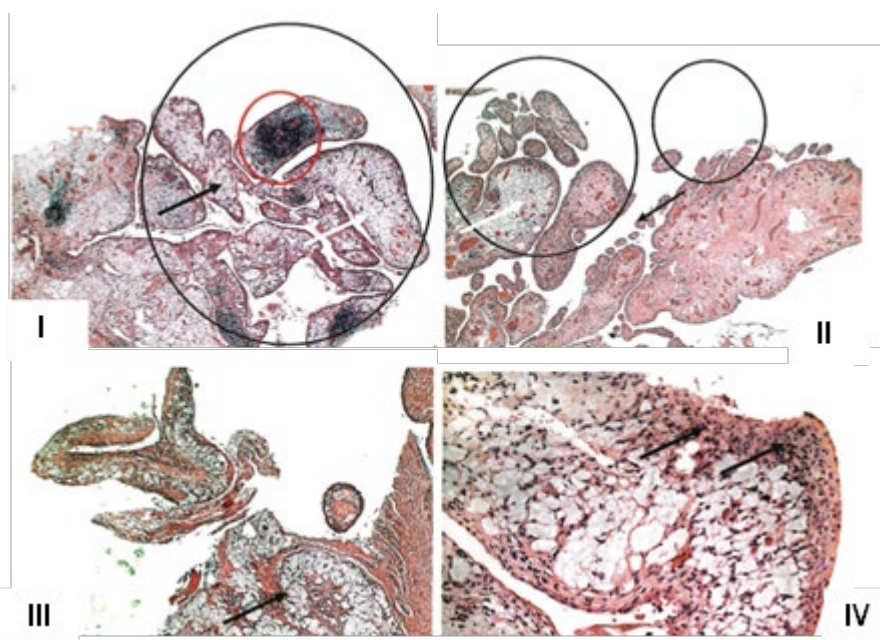


Figura 2. Caso 7. Escrescenze papillari sinoviali con gel integrato di diversi volumi e frequenze all’interno della membrana sinoviale (freccie) (I e II). I tre cerchi neri mostrano diversi contenuti di gel all’interno delle diverse escrescenze sinoviali. Il cerchio più piccolo non presenta gel, quello medio ne contiene un po’, mentre quello grande contiene gel in tutte le escrescenze di

tessuto (I e II). Nel cerchio rosso si osservano accumuli di cellule infiammatorie croniche (I). Il riquadro III mostra il bordo ripiegato del gel integrato, mentre nel riquadro IV si osserva un primo piano di un'area con integrazione di gel e cellule infiammatorie croniche nel tessuto connettivo circostante.

5.2.3.3 Conclusione

Questo studio istopatologico ha incluso biopsie del ginocchio di sette soggetti precedentemente trattati con "Hydrogel B" ottenute nel contesto di un'artroplastica totale del ginocchio. In generale, lo studio ha rilevato che "Hydrogel B" si è integrato nella membrana sinoviale ed è stato ricoperto da cellule sinoviali superficiali, a prescindere dal tempo trascorso dall'iniezione (5-33 mesi, media: 16 mesi). È stato inoltre osservato esteso ripiegamento papillare della membrana sinoviale. Non sono emerse evidenze di fibrosi densa o cicatrizzazione.

5.2.4 Studio clinico prospettico in aperto sull'iniezione intra-articolare di idrogel di poliacrilammide in soggetti con OA del ginocchio ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura è il promotore di uno studio clinico prospettico, multicentrico, in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Arthrosamid® in soggetti con OA del ginocchio. L'indagine consiste in uno studio principale seguito da uno studio di estensione. Sono stati arruolati 49 soggetti in un periodo di un mese (agosto-settembre 2019). Lo studio è stato condotto presso tre centri clinici in Danimarca, in conformità con lo standard ISO 14155 e tutti i requisiti normativi applicabili, e prima del suo inizio sono state ottenute le approvazioni dell'Agenzia dei medicinali danese e del Comitato etico indipendente.

I soggetti sono stati seguiti per 4 anni. I dati valutati a 6 e 12 mesi sono stati pubblicati nel 2021 [4,5], quelli a 2 anni nel 2022 [6] e quelli a 3 anni nel 2023 [7,8].

5.2.4.1 Disegno dello studio clinico

Obiettivi ed endpoint dell'indagine clinica

L'obiettivo primario dello studio principale era valutare l'efficacia sul dolore di un'iniezione da 6 ml (6 x 1 ml) di Arthrosamid® in un periodo di 3 mesi (13 settimane) in soggetti con OA del ginocchio da lieve a grave (Grado KL 2-4).

L'endpoint primario dello studio principale era il seguente:

- Variazione nella sottoscala WOMAC normalizzata a 100 punti relativa al dolore dal basale alla Settimana 13.

Gli obiettivi secondari erano valutare l'efficacia di 6 ml di Arthrosamid® sui sintomi correlati all'OA del ginocchio riferiti dai soggetti, sulla funzione durante lo svolgimento delle attività quotidiane e sulla valutazione globale del paziente (PGA) dell'impatto dell'OA a 1 mese (4 settimane) e 3 mesi (13 settimane).

Gli endpoint secondari per lo studio principale erano i seguenti:

Variazioni dal basale a 1 mese (4 settimane) e 3 mesi (13 settimane) nei seguenti parametri:

- sottoscale WOMAC relative alla rigidità e alla funzione fisica;
- PGA dell'impatto dell'OA;
- risposta OMERACT-OARSI (Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International);
- sottoscala WOMAC relativa al dolore (1 mese).

Lo studio di estensione include solo endpoint secondari. Nella fattispecie, si tratta delle variazioni dal basale alle settimane 26 e 52 e a 2, 3, 4 e 5 anni per i seguenti parametri:

- sottoscale WOMAC relative a dolore, rigidità e funzione fisica;
- PGA dell'impatto dell'OA;
- risposta OMERACT-OARSI (solo alle settimane 26 e 52).

L'obiettivo di sicurezza (sia per lo studio principale che per quello di estensione) era valutare la sicurezza di Arthrosamid® in soggetti con OA del ginocchio.

Gli endpoint di sicurezza (sia per lo studio principale che per quello di estensione) erano i seguenti:

- incidenza di eventi avversi (AE);
- incidenza di effetti avversi del dispositivo (ADE).

Trattamento in studio

48 dei 49 soggetti hanno ricevuto l'iniezione prevista da 6 ml del dispositivo. Un soggetto, a causa di un difetto del dispositivo, ha ricevuto solo circa 5 ml. Questo soggetto ha completato lo studio di estensione di 4 anni.

Prima dell'iniezione, a tutti i soggetti è stato somministrato un anestetico locale e tutti hanno ricevuto il trattamento profilattico con azitromicina e moxifloxacina.

Popolazione di pazienti

I principali criteri di inclusione erano i seguenti:

- firma del modulo di consenso informato;
- età >18 anni;
- diagnosi clinica di OA del ginocchio secondo i criteri dell'American College of Rheumatology e un punteggio KL di 2, 3 o 4.

I principali criteri di esclusione erano conformi alle controindicazioni per Arthrosamid®:

- presenza di una patologia o un'infezione cutanea in fase attiva in corrispondenza o in prossimità del sito di iniezione;

- articolazione infetta o gravemente infiammata;
- somministrazione di un iniettabile intra-articolare degradabile come acido ialuronico negli ultimi 6 mesi;
- precedente trattamento con un altro agente iniettabile/impianto non-assorbibile;
- precedente artroplastica del ginocchio;
- emofilia.

Al fine di distinguere correttamente la risposta ad Arthrosamid® da un eventuale “rumore di fondo” e per filtrare eventuali fattori confusivi, sono stati adottati criteri di esclusione aggiuntivi (oltre a quelli già presi in considerazione con le avvertenze e precauzioni):

- precedente iniezione intra-articolare di gel di poliacrilammide nel ginocchio target;
- significativo valgismo/varismo del ginocchio, lassità legamentosa o instabilità del menisco;
- patologie nel ginocchio target diverse dall’OA;
- iniezione intra-articolare di qualsiasi sostanza diversa dall’acido ialuronico (ad es. corticosteroidi) nel ginocchio target negli ultimi 3 mesi;
- intervento chirurgico al ginocchio target negli ultimi 6 mesi;
- OA sintomatica dell’anca, della colonna o della caviglia che interferisce con la valutazione del ginocchio target;
- intervento chirurgico programmato su qualsiasi arto inferiore;
- presenza di stasi venosa o linfatica clinicamente significativa negli arti inferiori;
- qualsiasi malattia cardiovascolare instabile o grave;
- qualsiasi altra controindicazione all’iniezione intra-articolare;
- qualsiasi condizione medica significativa (ad es. disturbi psichiatrici o neurologici significativi o abuso attivo di alcol/sostanze) instabile/scarsamente controllata o altri fattori che possono interferire con la partecipazione allo studio;
- trattamento con steroidi sistemici a dosi giornaliere equivalenti a >7,5 mg di prednisolone;
- variazione significativa della fisioterapia per gli arti inferiori correlata all’OA nell’ultimo mese;
- fibromialgia;
- malattia/condizione infiammatoria o di altro tipo che può influire sull’articolazione del ginocchio (ad es. artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante);
- qualsiasi altra condizione che nell’opinione dello sperimentatore mette a rischio un potenziale partecipante o preclude in altro modo la partecipazione all’indagine;
- partecipazione a uno studio su un dispositivo sperimentale nei 6 mesi precedenti l’arruolamento o partecipazione a uno studio su un farmaco sperimentale nel mese precedente l’arruolamento.

5.2.4.2 Risultati

Disposizione dei soggetti

Dei 50 soggetti sottoposti a screening, 49 sono stati arruolati nello studio (set di analisi intention to treat [ITT]). Tutti i soggetti hanno completato lo studio principale e sono entrati nella fase di estensione di 1 anno, portata a termine da 46 soggetti.

35 soggetti in totale sono entrati nel secondo anno dello studio di estensione e 32 l'hanno completato. Un soggetto ha revocato il consenso (ritiro volontario) durante l'Anno 2 e 2 soggetti sono stati ritirati per un motivo riferito come "altro". Dei 3 soggetti ritirati dall'Anno 2 dello studio di estensione, 2 sono stati sottoposti a intervento di sostituzione del ginocchio target alla data del ritiro. Per il restante soggetto non sono disponibili ulteriori informazioni sul motivo del ritiro.

Un totale di 29 soggetti ha completato l'estensione di 3 anni (Visita 8). Un soggetto ha revocato il consenso (ritiro volontario) durante l'Anno 3 e 2 soggetti sono stati ritirati per intervento di sostituzione del ginocchio.

Un totale di 27 soggetti ha completato l'estensione di 4 anni (Visita 9). Due soggetti hanno revocato il consenso (ritiro volontario) durante l'Anno 4.

Endpoint di efficacia

Sottoscala WOMAC del dolore

I punteggi per la sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore al basale, alle Settimane 13, 26 e 52 e agli Anni 2, 3 e 4 vengono riepilogati per il set di analisi ITT insieme alle rispettive variazioni dal basale nella [Tabella 10](#). Le variazioni dal basale vengono mostrate graficamente nella [Figura 3](#) per il set di analisi ITT, sia come osservate sia usando l'approccio BOCF (riporto dell'osservazione basale), in cui gli eventuali valori mancanti a 2 anni sono stati sostituiti dai valori dei partecipanti al basale, e per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni.

L'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore (0-100) ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 22,0 punti dal basale all'Anno 4 per il set di analisi ITT completo e di 21,8 punti per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni, indicando una riduzione del dolore nel ginocchio trattato. Anche l'approccio più conservativo, quello del BOCF, ha evidenziato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 13,0 punti dal basale all'Anno 4.

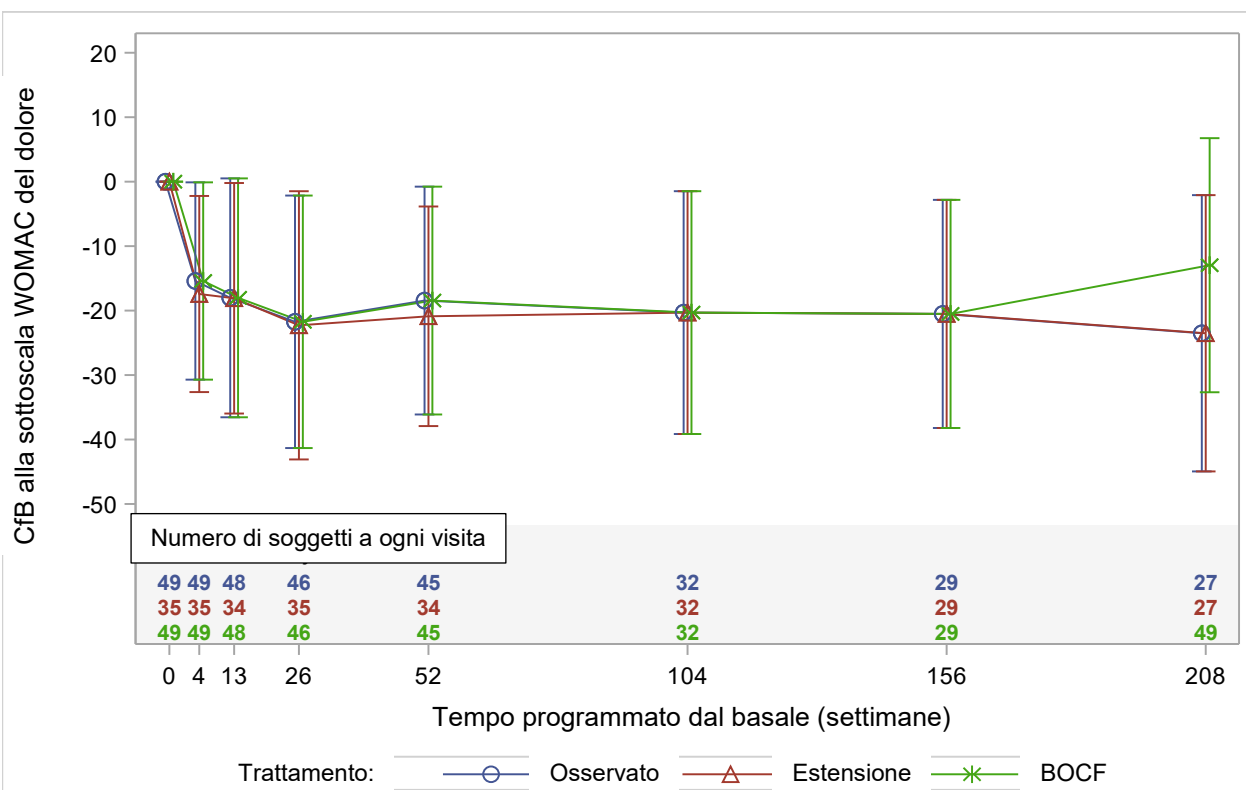


Figura 3. Grafico delle medie della variazione dal basale (CfB) alla sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore (0-100). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Tabella 10. Riepilogo della sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore (0-100).

	Valori effettivi	Variazione dal basale
Set di analisi ITT (N,%)	49 (100,0)	
Basale		
N	49	
Media (SD)	50,3 (11,8)	
Mediana	50,0	
Min - Max	20-75	
Settimana 13		
N	48	48
Media (SD)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Mediana	35,0	-20,0
Min - Max	0-75	-55-35
Settimana 26		
N	46	46
Media (SD)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Mediana	30,0	-22,5
Min - Max	0-70	-60-25
Settimana 52		
N	45	45
Media (SD)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Mediana	30,0	-20,0
Min - Max	0-70	-60-20
Anno 2		
N	32	32
Media (SD)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Mediana	25,0	-22,5
Min - Max	0-70	-50-15
Anno 3		
N	29	29
Media (SD)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Mediana	30,0	-15,0
Min - Max	0-70	-60-5
Anno 4		
N	27	27
Media (SD)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Mediana	25,0	-25,0
Min - Max	0-55	-65-20

N: numero di soggetti, SD: deviazione standard.

Sottoscala WOMAC della rigidità

I punteggi per la sottoscala WOMAC trasformata relativa alla rigidità al basale, alle Settimane 13, 26 e 52 e agli Anni 2, 3 e 4 vengono riepilogati per il set di analisi ITT insieme alle rispettive variazioni dal basale nella [Tabella 11](#). Le variazioni medie dal basale vengono mostrate graficamente nella

Figura 4 per il set di analisi ITT, sia come osservate sia usando l'approccio BOCF, e per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni.

L'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla rigidità (0-100) ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 23,5 punti dal basale all'Anno 4 per il set di analisi ITT completo e di 22,5 punti per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni, indicando una riduzione della rigidità nel ginocchio trattato. Anche l'approccio più conservativo, quello del BOCF, ha evidenziato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 13,5 punti dal basale all'Anno 4.

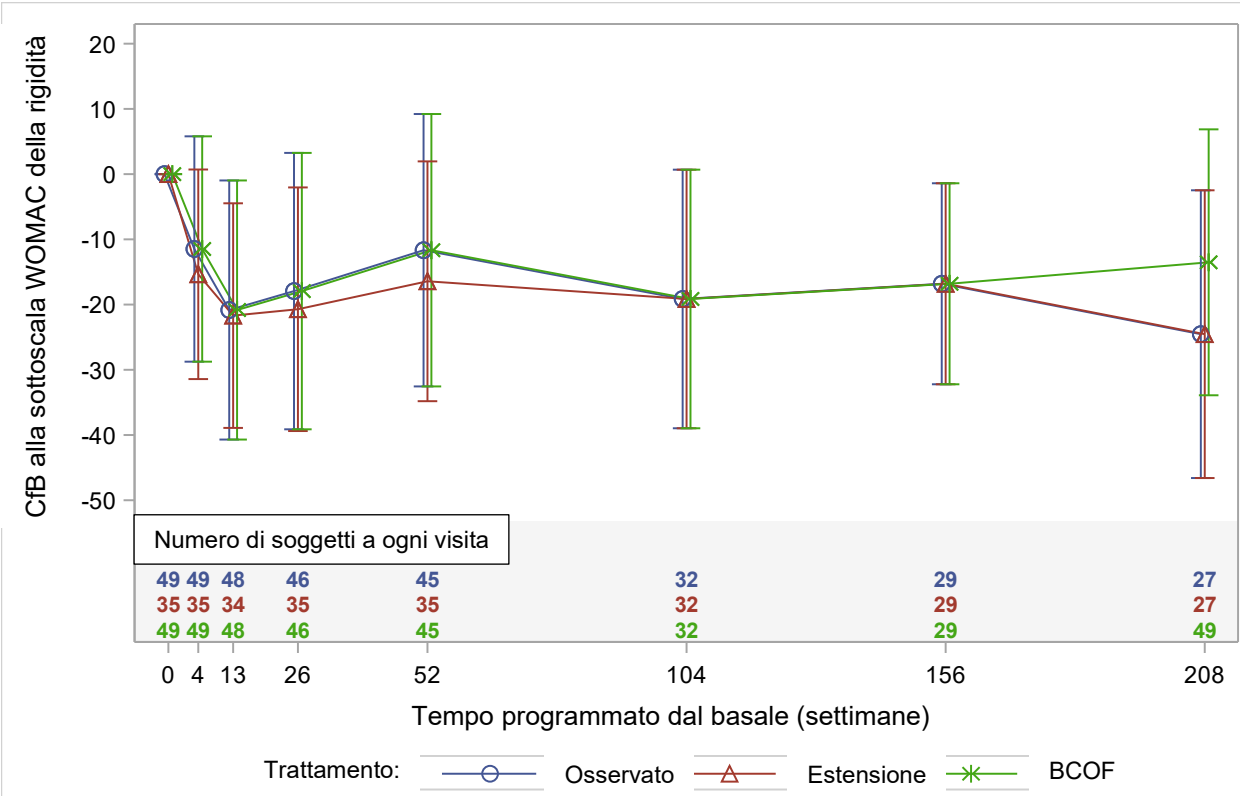


Figura 4. Grafico delle medie della variazione dal basale (CfB) alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla rigidità (0-100). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Tabella 11. Riepilogo della sottoscala WOMAC trasformata relativa alla rigidità (0-100).

	Valori effettivi	Variazione dal basale
Set di analisi ITT (N,%)	49 (100,0)	
Basale		
N	49	
Media (SD)	55,6 (17,5)	
Mediana	62,5	
Min - Max	0-88	
Settimana 13		
N	48	48
Media (SD)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Mediana	25,0	-25,0
Min - Max	0-75	-63-38
Settimana 26		
N	46	46
Media (SD)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Mediana	31,3	-18,8
Min - Max	0-75	-50-50
Settimana 52		
N	45	45
Media (SD)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Mediana	50,0	-12,5
Min - Max	0-88	-50-50
Anno 2		
N	32	32
Media (SD)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Mediana	37,5	-12,5
Min - Max	0-75	-75-13
Anno 3		
N	29	29
Media (SD)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Mediana	37,5	-12,5
Min - Max	0-75	-50-13
Anno 4		
N	27	27
Media (SD)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Mediana	25,0	-25,0
Min - Max	0-75	-63-25

N: numero di soggetti, SD: deviazione standard.

Sottoscala WOMAC della funzione fisica

I punteggi per la sottoscala WOMAC trasformata relativa alla funzione fisica al basale, alle Settimane 13, 26 e 52 e agli Anni 2, 3 e 4 vengono riepilogati per il set di analisi ITT insieme alle rispettive variazioni dal basale nella [Tabella 12](#). Le variazioni dal basale vengono mostrate graficamente nella

Figura 5 per il set di analisi ITT, sia come osservate sia usando l'approccio BOCF, e per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni.

L'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla funzione fisica (0-100) ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 17,5 punti dal basale all'Anno 4 per il set di analisi ITT completo e di 17,2 punti per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni, indicando un miglioramento della funzionale fisica nel ginocchio trattato. Anche l'approccio più conservativo, quello del BOCF, ha evidenziato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 9,7 punti dal basale all'Anno 4.

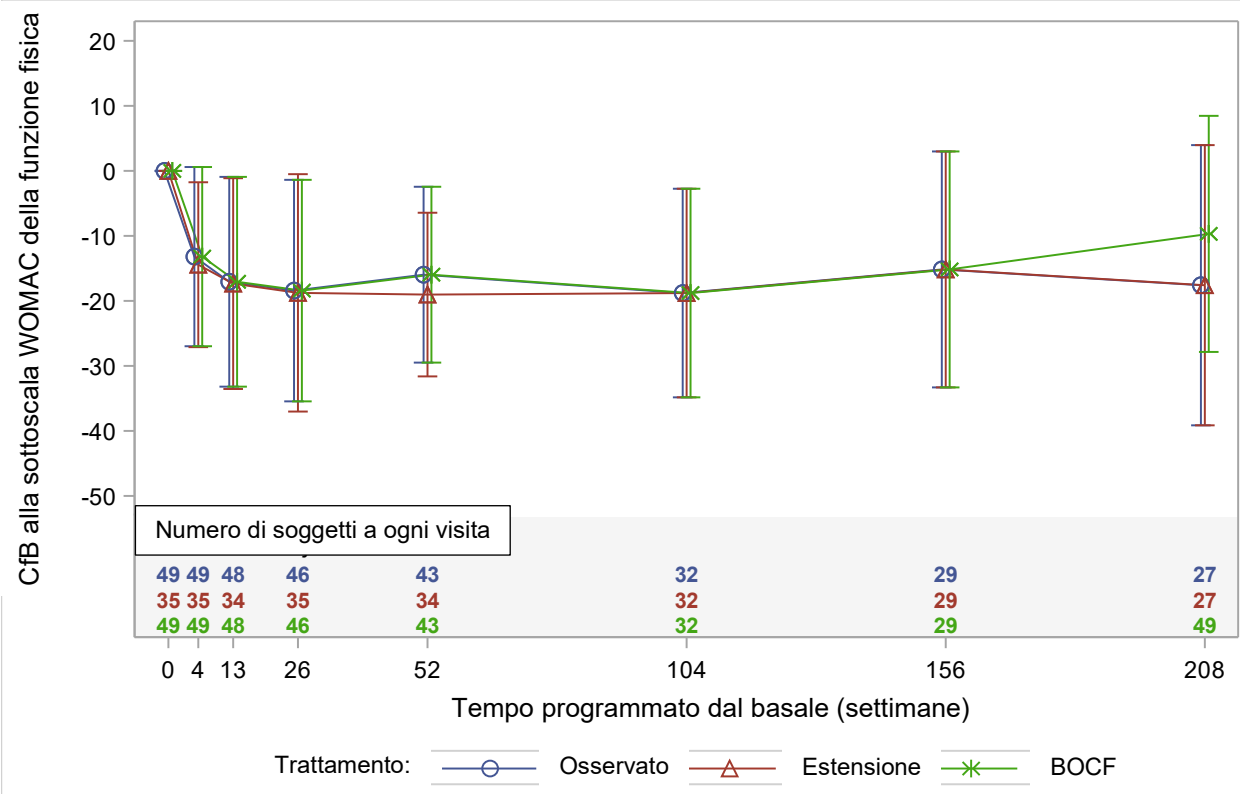


Figura 5. Grafico delle medie della variazione dal basale (CfB) alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla funzione fisica (0-100). Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Tabella 12. Riepilogo della sottoscala WOMAC trasformata relativa alla funzione fisica (0-100).

	Valori effettivi	Variazione dal basale
Set di analisi ITT (N,%)	49 (100,0)	
Basale		
N	49	
Media (SD)	46,6 (16,1)	
Mediana	45,6	
Min - Max	9-87	
Settimana 13		
N	48	48
Media (SD)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Mediana	28,7	-19,8
Min - Max	0-60	-44-25
Settimana 26		
N	46	46
Media (SD)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Mediana	28,7	-20,2
Min - Max	0-62	-47-21
Settimana 52		
N	43	43
Media (SD)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Mediana	26,5	-16,2
Min - Max	0-69	-40-16
Anno 2		
N	32	32
Media (SD)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Mediana	22,1	-17,6
Min - Max	0-62	-50-13
Anno 3		
N	29	29
Media (SD)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Mediana	25,0	-11,8
Min - Max	0-62	-54-13
Anno 4		
N	27	27
Media (SD)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Mediana	19,1	-17,6
Min - Max	0-62	-69-26

N: numero di soggetti, SD: deviazione standard.

Valutazione globale del paziente

La PGA era la risposta alla domanda “Complessivamente, in che misura l’osteoartrosi del ginocchio (ginocchio target) incide sulla Sua vita al momento?”. La risposta veniva indicata su una scala analogico visiva di 100 mm tra “Per niente” (0) e “Nel peggior modo possibile” (100). I punteggi per la

PGA al basale, alle Settimane 13, 26 e 52 e agli Anni 2, 3 e 4 vengono riepilogati per il set di analisi ITT insieme alle rispettive variazioni dal basale nella [Tabella 13](#). Le variazioni dal basale vengono mostrate graficamente nella [Figura 6](#) per il set di analisi ITT, sia come osservate sia usando l'approccio BOCF, e per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni.

L'analisi della variazione della PGA rispetto al basale ha mostrato una riduzione significativa di 21,2 punti ($p < 0,0001$) dal basale all'Anno 4 per il set di analisi ITT completo e di 19,1 punti ($p = 0,0001$) per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni, indicando una riduzione dell'impatto medio dell'OA del ginocchio sulla vita dei soggetti. Anche l'approccio più conservativo, quello del BOCF, ha evidenziato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 11,9 punti dal basale all'Anno 4.

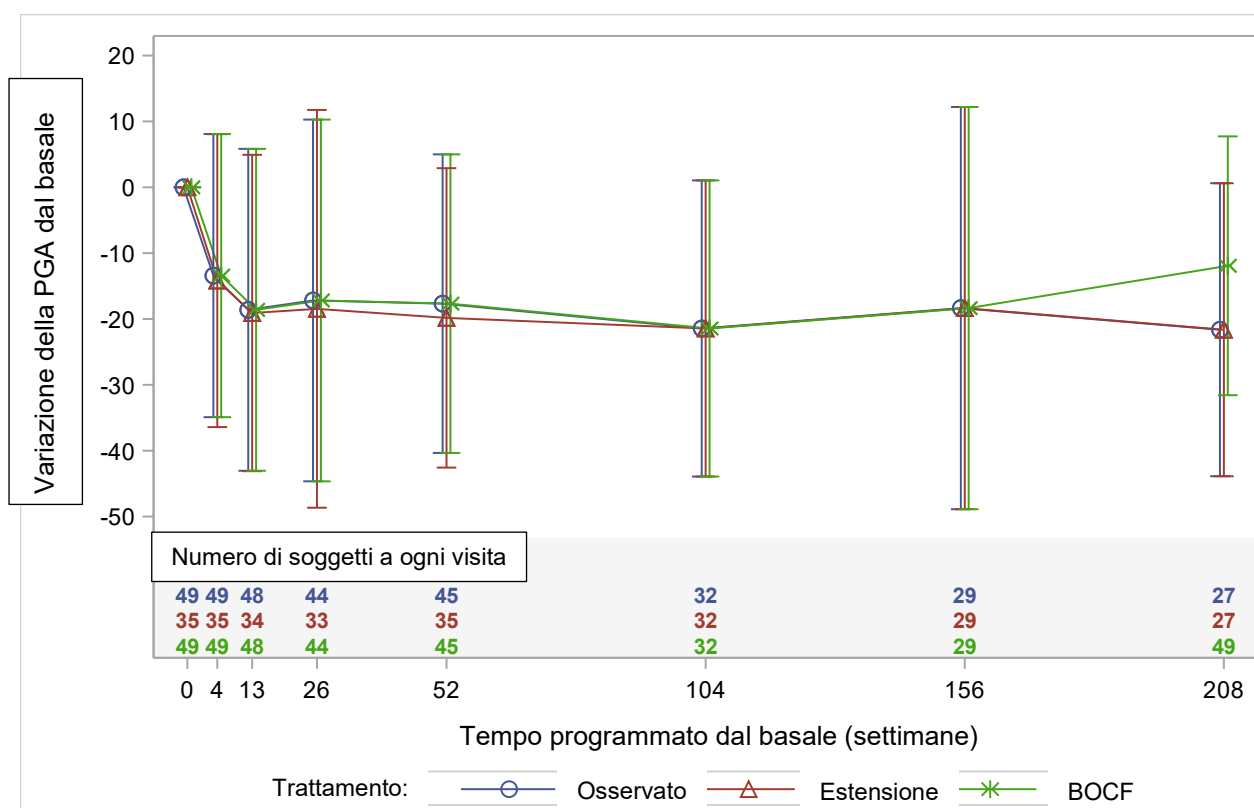


Figura 6. Valutazione globale media del paziente. Le barre di errore rappresentano la deviazione standard.

Tabella 13. Riepilogo della valutazione globale del paziente.

	Valori effettivi	Variazione dal basale
Set di analisi ITT (N,%)	49 (100,0)	
Basale		
N	49	
Media (SD)	61,1 (18,3)	
Mediana	65,0	
Min - Max	22-100	
Settimana 13		
N	48	48
Media (SD)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Mediana	40,0	-19,5
Min - Max	2-95	-67-53
Settimana 26		
N	44	44
Media (SD)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Mediana	41,0	-16,0
Min - Max	0-97	-89-46
Settimana 52		
N	45	45
Media (SD)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Mediana	36,0	-15,0
Min - Max	1-95	-67-24
Anno 2		
N	32	32
Media (SD)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Mediana	32,5	-20,5
Min - Max	0-84	-78-31
Anno 3		
N	29	29
Media (SD)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Mediana	27,0	-18,0
Min - Max	0-89	-88-38
Anno 4		
N	27	27
Media (SD)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Mediana	28,0	-20,0
Min - Max	7-68	-66-27

N: numero di soggetti, SD: deviazione standard.

Risposta OMERACT-OARSI

I criteri OMERACT-OARSI sono un insieme di criteri di risposta che presentano i risultati delle variazioni dopo il trattamento dell'OA in tre domini sintomatici (dolore, funzione e PGA) come una singola variabile. È stata valutata la variazione nella risposta OMERACT-OARSI. Oltre la metà dei

soggetti è risultata responder ai criteri OMERACT-OARSI alla Settimana 4 (53,1%), alla Settimana 13 (64,6%), alla Settimana 26 (67,4%) e alla Settimana 52 (62,2%). La risposta OMERACT-OARSI è stata valutata solo fino alla Settimana 52.

Endpoint di sicurezza

Eventi avversi

Trentasei soggetti hanno riferito un totale di 80 AE fino alla visita di estensione a 4 anni inclusa. Nove di questi eventi sono stati segnalati come eventi avversi seri (SAE). Non sono stati segnalati decessi e uno degli AE (artralgia, probabilmente non correlato) ha portato al ritiro dallo studio.

Gli AE segnalati con maggiore frequenza sono stati artralgia (18 eventi in 15 soggetti), infezione da coronavirus (7 eventi in 7 soggetti), tumefazione articolare (6 eventi in 6 soggetti), dolore dorsale (4 eventi in 4 soggetti) e cisti sinoviale (4 eventi in 4 soggetti). Quasi tutti gli AE sono stati di intensità lieve (47 eventi in 30 soggetti) o moderata (25 eventi in 18 soggetti). In 7 soggetti sono stati segnalati 8 eventi gravi: artralgia, accidente cerebrovascolare, infezione da coronavirus, stenosi spinale lombare, presincope, cancro della prostata, prollasso uterino e appendicite complicata.

Effetti avversi del dispositivo

Un effetto avverso del dispositivo (ADE) è definito come un AE correlato all'uso di un dispositivo medico sperimentale.

Degli 80 AE, 14 sono stati ADE e si sono verificati in 12 soggetti. Non si sono verificati ADE seri né ADE seri non previsti. Gli ADE segnalati con maggiore frequenza sono stati artralgia (6 eventi in 6 soggetti), tumefazione articolare (4 eventi in 4 soggetti) e cisti sinoviale (3 eventi in 3 soggetti). Non sono stati segnalati altri eventi in più di 1 soggetto. Due eventi di artralgia in 2 soggetti sono stati di intensità moderata, mentre tutti gli altri ADE sono stati di intensità lieve.

5.2.4.3 Conclusione

L'indagine fornisce valide evidenze scientifiche circa il mantenimento della sicurezza e dell'efficacia di Arthrosamid® per il suo uso previsto a 4 anni dall'iniezione.

5.2.5 Studio clinico multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco sull'iniezione intra-articolare di idrogel di poliacrilammide in soggetti con osteoartrosi del ginocchio ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura ha anche sponsorizzato in veste di promotore uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco per confrontare l'efficacia dell'iniezione intra-articolare di idrogel di poliacrilammide (Arthrosamid®) e di un acido ialuronico (HA), Synvisc-One®, nel produrre un beneficio sintomatico in soggetti con OA del ginocchio senza alcun rischio per la sicurezza.

In questo studio, condotto in Danimarca presso 3 centri in conformità con la Dichiarazione di Helsinki e con lo standard ISO 14155, sono stati randomizzati in totale 239 soggetti.

Inizialmente la durata prevista era di 1 anno, ma lo studio è stato prolungato per seguire i partecipanti del braccio Arthrosamid® fino a 5 anni con visite di follow-up annuali non in cieco.

Per questo studio sono disponibili i dati a tre anni. I dati a un anno sono stati pubblicati nel 2022 e nel 2023 [9-11].

5.2.5.1 Disegno dello studio clinico

Obiettivi ed endpoint dell'indagine clinica

L'obiettivo primario dello studio principale era confrontare l'efficacia sul dolore di un'iniezione intra-articolare da 6 ml di Arthrosamid® con quella di un'iniezione da 6 ml di Synvisc-One® in un periodo di 6 mesi in soggetti con OA del ginocchio da lieve a grave.

L'endpoint primario dello studio principale era il seguente:

- Variazione alla sottoscala WOMAC del dolore dal basale alla Settimana 26

Gli obiettivi secondari erano il confronto dell'efficacia di 6 ml di Arthrosamid® con quella di 6 ml di Synvisc-One® sui sintomi correlati all'OA del ginocchio riferiti dai soggetti, sulla funzione nello svolgimento delle attività quotidiane e sulla qualità di vita (QoL) in un periodo di 1, 3, 6 e 12 mesi.

Gli endpoint secondari dello studio principale erano la variazione dal basale alle Settimane 4, 12, 26 e 52 nei seguenti parametri:

- Sottoscale WOMAC relative a dolore, rigidità e funzione fisica
- PGA
- Risposta OMERACT-OARSI
- EuroQoL-5D-5L

Gli obiettivi dello studio di estensione erano valutare l'efficacia a lungo termine di 6 ml di Arthrosamid® sull'OA del ginocchio e valutare il tempo all'inizio di altri trattamenti per l'osteoartrosi del ginocchio.

Gli endpoint dello studio di estensione erano i seguenti:

- Variazione dal basale del punteggio WOMAC per dolore, rigidità e funzione fisica
- Variazione dal basale della valutazione globale del paziente (PGA) dell'impatto dell'osteoartrosi
- Tempo dal trattamento alla sostituzione del ginocchio target
- Tempo dal trattamento all'avvio di un altro trattamento per l'osteoartrosi del ginocchio

L'obiettivo di sicurezza (sia per lo studio principale che per quello di estensione) era valutare la sicurezza di Arthrosamid® in soggetti con OA del ginocchio.

Gli endpoint di sicurezza (sia per lo studio principale che per quello di estensione) erano i seguenti:

- Incidenza di eventi avversi (AE)
- Incidenza di effetti avversi del dispositivo (ADE)

Definizioni dei set di analisi dello studio

Per l'analisi dei dati sono stati utilizzati i seguenti set di analisi:

Set di analisi ITT: il set di analisi ITT comprende tutti i soggetti randomizzati a prescindere che abbiano effettivamente ricevuto l'intervento in studio o dalla loro aderenza al protocollo di studio. I soggetti sono stati inclusi nel set come randomizzati.

Set di analisi completo (FAS): il FAS comprende tutti i soggetti randomizzati che hanno ricevuto il trattamento in studio (ossia Arthrosamid® o Synvisc-One®) e con una valutazione alla sottoscala WOMAC del dolore al basale e almeno una valutazione post-basale. I soggetti sono stati inclusi nel set come randomizzati.

Set di analisi per protocollo (PP): il set di analisi PP è stato definito come composto da tutti i soggetti compresi nel FAS che soddisfacevano i criteri di inclusione e senza deviazioni dal protocollo clinicamente o statisticamente significative.

Set di analisi di sicurezza: il set di analisi di sicurezza è definito come composto da tutti i soggetti che hanno ricevuto un trattamento in studio. I soggetti vi vengono inclusi in base al trattamento effettivo.

Trattamento in studio

Prima dell'iniezione, a tutti i soggetti è stato somministrato un anestetico locale e tutti hanno ricevuto il trattamento profilattico con azitromicina e moxifloxacina.

Popolazione di soggetti

Criteri di inclusione:

Per essere idoneo per l'inclusione nello studio un paziente doveva soddisfare tutti i criteri seguenti:

1. aver firmato e datato il modulo di consenso informato;
2. aver dichiarato la volontà di aderire a tutte le procedure dello studio e di essere disponibile per l'intera durata dello studio;
3. essere di sesso maschile o femminile con un'età ≥ 18 anni;
4. presentare diagnosi clinica di OA del ginocchio secondo i criteri dell'American College of Rheumatology;
5. presentare OA radiograficamente confermata nel ginocchio maggiormente sintomatico (ginocchio target) di grado da lieve a grave (Kellgren-Lawrence 2-4);
6. in caso di assunzione di analgesici per l'OA del ginocchio, la dose doveva essere stata stabile nelle ultime quattro settimane;
7. NRS (scala di valutazione numerica dell'intensità del dolore a 11 punti (0-10)) riferita alla camminata ≥ 4 nel ginocchio target nell'ultima settimana;
8. indice di massa corporea (IMC) compreso tra 20 e 35 kg/m²;
9. per i soggetti di sesso femminile in età fertile: uso di metodi contraccettivi adeguati per l'intera durata dello studio.

Criteri di esclusione

Un paziente non poteva essere incluso nello studio se soddisfaceva uno qualsiasi dei criteri seguenti:

1. partecipanti di sesso femminile in gravidanza o in allattamento o che pianificavano una gravidanza nel corso dell'indagine clinica;
2. precedente iniezione intra-articolare di PAAG nel ginocchio target;
3. precedente iniezione intra-articolare con acido ialuronico o derivati nel ginocchio target negli ultimi 6 mesi;
4. significativo valgismo/varismo del ginocchio, lassità legamentosa o instabilità del menisco;
5. patologie nel ginocchio target diverse dall'OA;
6. iniezione intra-articolare di qualsiasi sostanza diversa dall'acido ialuronico (ad es. corticosteroidi) nel ginocchio target negli ultimi 3 mesi;
7. grave infezione acuta di una qualsiasi regione che ha richiesto cure ospedaliere o trattamento antibiotico endovenoso negli ultimi 30 giorni oppure trattamento antibiotico orale negli ultimi 14 giorni;
8. patologia o infezione cutanea nell'area del sito di iniezione;
9. ginocchia infette o gravemente infiammate;
10. storia di sepsi in una qualsiasi articolazione o eventuale preoccupazione clinica per un processo infettivo nel ginocchio target;
11. intervento chirurgico al ginocchio target negli ultimi 6 mesi;
12. OA sintomatica dell'anca, della colonna o della caviglia che interferisce con la valutazione del ginocchio target;
13. intervento chirurgico programmato su qualsiasi arto inferiore;
14. presenza di stasi venosa o linfatica clinicamente significativa negli arti inferiori;
15. qualsiasi malattia cardiovascolare instabile o grave;
16. qualsiasi altra controindicazione all'iniezione intra-articolare;
17. eventuale materiale estraneo nell'articolazione target;
18. qualsiasi condizione medica significativa (ad es. disturbi psichiatrici o neurologici significativi o abuso attivo di alcol/sostanze) instabile/scarsamente controllata o altri fattori che possono interferire con la partecipazione allo studio;
19. trattamento con steroidi sistemici;
20. variazione significativa della fisioterapia per gli arti inferiori correlata all'OA nell'ultimo mese;
21. fibromialgia;
22. malattia/condizione infiammatoria o di altro tipo che può influire sull'articolazione del ginocchio (ad es. artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante);
23. emofilia;
24. qualsiasi altra condizione che nell'opinione dello sperimentatore mette a rischio un potenziale partecipante o preclude in altro modo la partecipazione all'indagine;
25. reazioni allergiche note ai componenti di Synvisc-One (proteina aviaria);
26. reazioni allergiche note agli antibiotici (azitromicina e moxifloxacin) o all'anestesia locale;
27. partecipazione a uno studio su un dispositivo sperimentale nei 6 mesi precedenti l'arruolamento o partecipazione a uno studio su un farmaco sperimentale nel mese precedente l'arruolamento.

5.2.5.2 Risultati

Disposizione dei soggetti

Dei 258 soggetti sottoposti a screening, 239 sono stati randomizzati nello studio (120 a Synvisc-One e 119 ad Arthrosamid®). 215 soggetti hanno completato lo studio principale. Due soggetti randomizzati a Synvisc-One sono stati trattati per errore con Arthrosamid®. Il set di analisi di sicurezza è pertanto composto da 121 soggetti nel braccio Arthrosamid® e 118 soggetti nel braccio Synvisc-One.

91 soggetti sono entrati nella fase di estensione, 75 di loro hanno completato la visita a 3 anni.

Endpoint di efficacia

Endpoint di efficacia primario – studio principale

Risultati descrittivi:

I punteggi per la sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore al basale e alle Settimane 4, 12, 26 e 52 vengono riepilogati per il set di analisi FAS insieme alle rispettive variazioni dal basale nella [Tabella 14](#). Per entrambi i bracci, il punteggio medio più basso alla sottoscala WOMAC trasformata del dolore è stato registrato a 12 settimane. A 26 e 52 settimane il punteggio medio alla sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore è aumentato leggermente nel braccio Synvisc-One, mentre si è osservata una risposta più stabile nel braccio Arthrosamid®.

L'analisi dell'endpoint primario è stata ripetuta per i set di analisi ITT e PP, per i quali sono stati osservati risultati simili.

Tabella 14. Riepilogo della sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore (0-100) – Set di analisi completo.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Valori effettivi	Variazione dal basale	Valori effettivi	Variazione dal basale
Basale				
N	119		120	
Media (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Mediana	45,0		50,0	
Min - Max	10-75		15-75	
Settimana 4				
N	119	119	120	120
Media (SD)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Mediana	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Min - Max	0-100	-65-75	0-65	-55-15
Settimana 12				
N	115	115	119	119
Media (SD)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Mediana	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Min - Max	0-65	-65-25	0-60	-65-20
Settimana 26				
N	114	114	117	117
Media (SD)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Mediana	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Min - Max	0-75	-65-20	0-75	-60-30
Settimana 52				
N	107	107	109	109
Media (SD)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Mediana	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Min - Max	0-75	-65-20	0-65	-65-20

N: numero di soggetti, SD: deviazione standard.

Tabella 15. Analisi della variazione dal basale alla Settimana 26 alla sottoscala WOMAC trasformata del dolore (0-100) – per set di analisi.

	N	Media LS (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	Non inferiorità* (sì/no)	Valore di p
Set di analisi completo	117	-14,83 (-17,96; -11,69)			
Synvisc-One	114	-18,41 (-21,58; -15,25)	3,59 (-0,87; 8,05)	Sì	NA
Arthrosamid®					
Set di analisi ITT					
Synvisc-One	120	-14,77 (-17,88; -11,65)			
Arthrosamid®	119	-18,40 (-21,53; -15,27)	3,63 (-0,79; 8,06)	Sì	NA
Set di analisi PP					
Synvisc-One	99	-16,42 (-19,72; -13,12)			
Arthrosamid®	98	-18,65 (-21,96; -15,34)	2,23 (-2,45; 6,91)	Sì	NA

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati.

*L'obiettivo di non inferiorità è soddisfatto se il limite inferiore dell'IC al 95% è >-9. Se il limite inferiore dell'IC al 95% è >0 viene dichiarata la superiorità e viene presentato il valore di p per il test di superiorità.

Risultati dell'analisi primaria:

L'analisi primaria della variazione dal basale per la sottoscala WOMAC trasformata del dolore (0-100) alla Settimana 26 è stata effettuata usando un modello misto per misure ripetute (MMRM) che includeva effetti categorici del trattamento, settimana, interazione trattamento-settimana e centro come fattori fissi e il valore basale e l'interazione basale-settimana come covariate.

L'analisi primaria (FAS) ha evidenziato una differenza tra i trattamenti a 26 settimane di 3,59 (IC al 95%: -0,87; 8,05) a favore del braccio Arthrosamid® rispetto al braccio Synvisc-One (Tabella 15). L'obiettivo di non inferiorità è stato soddisfatto, ma la superiorità non è stata raggiunta.

Anche per i set di analisi ITT e PP la differenza tra i trattamenti era a favore del braccio Arthrosamid® rispetto al braccio Synvisc-One (Tabella 15) ed è stato soddisfatto l'obiettivo di non inferiorità.

Endpoint di efficacia secondari – studio principale

Sottoscala WOMAC del dolore

Per l'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata del dolore (0-100) dal basale alle Settimane 4, 12 e 52 è stato applicato lo stesso MMRM usato per l'endpoint primario. L'analisi non ha evidenziato differenze significative nella variazione dal basale dei punteggi alla sottoscala WOMAC trasformata del dolore tra i bracci Arthrosamid® e Synvisc-One (Tabella 16), sebbene la differenza alla Settimana 52 fosse al limite della significatività ($p=0,0572$).

Tabella 16. Analisi della variazione dal basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore (0-100) – Set di analisi ITT.

	N	Media LS (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	Valore di p
Settimana 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Settimana 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Settimana 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati.

Sottoscala WOMAC della rigidità

Per l'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata della rigidità (0-100) è stato applicato lo stesso MMRM usato per l'endpoint primario. L'analisi ha evidenziato una differenza tra i trattamenti statisticamente significativa alla Settimana 4 a favore di Synvisc-One ($p = 0,0315$), mentre le differenze a favore di Arthrosamid® alle Settimane 12, 26 e 52 non sono risultate significative (Tabella 17).

Tabella 17. Analisi della variazione dal basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla rigidità (0-100) – Set di analisi ITT.

	N	Media LS (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	Valore di p
Settimana 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Settimana 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Settimana 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Settimana 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati.

Sottoscala WOMAC della funzione fisica

Per l'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata della funzione fisica (0-100) è stato applicato lo stesso MMRM usato per l'endpoint primario. L'analisi ha evidenziato una differenza tra i trattamenti a favore di Synvisc-One alla Settimana 4 e differenze di trattamento a favore di Arthrosamid® alle Settimane 12, 26 e 52. Nessuna delle differenze è risultata statisticamente significativa ([Tabella 18](#)).

Tabella 18. Analisi della variazione alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla funzione fisica (0-100) rispetto al basale – Set di analisi ITT.

	N	Media LS (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	Valore di p
Settimana 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Settimana 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Settimana 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Settimana 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati.

Valutazione globale del paziente

La valutazione globale del paziente era la risposta alla domanda “Complessivamente, in che misura l'osteoartrosi del ginocchio (ginocchio target) incide sulla Sua vita al momento?”. La risposta veniva indicata su una scala analogico visiva di 100 mm tra “Per niente” (0) e “Nel peggior modo possibile” (100).

Per l'analisi della variazione della valutazione globale del paziente rispetto al basale è stato applicato lo stesso MMRM usato per l'endpoint primario. L'analisi ha evidenziato una differenza tra i trattamenti a favore di Synvisc-One alla Settimana 4 e differenze di trattamento a favore di Arthrosamid® alle Settimane 12, 26 e 52. Nessuna delle differenze è risultata statisticamente significativa (Tabella 19).

Tabella 19. Analisi della variazione della valutazione globale del paziente rispetto al basale – Set di analisi ITT.

	N	Media LS (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	Valore di p
Settimana 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Settimana 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Settimana 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Settimana 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati.

Risposta OMERACT-OARSI

L'analisi della percentuale di responder ai criteri OMERACT-OARSI è stata effettuata usando un modello di regressione logistica per misure ripetute. L'analisi ha evidenziato un rapporto non statisticamente significativo fra i trattamenti (odds ratio) a favore di Synvisc-One alla Settimana 4 (Tabella 20). Alle settimane 12, 26 e 52 il rapporto fra i trattamenti è risultato prossimo a 1, non evidenziando pertanto alcuna differenza tra i 2 gruppi.

Tabella 20. Analisi dei criteri OMERACT-OARSI – Set di analisi ITT.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (IC al 95%)	Valore di p
Settimana 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Settimana 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Settimana 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Settimana 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

IC: intervallo di confidenza; E: numero di responder OMERACT-OARSI; n: numero con valori non mancanti.

EuroQoL-5D-5L

Le risposte a ciascuno dei 5 domini del questionario EQ-5D-5L sono state combinate in una misurazione detta EQ-5D-5L. L'analisi della variazione dello stato di salute EQ-5D-5L rispetto al basale ha evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore di Synvisc-One alla Settimana 4, mentre i risultati alle Settimane 12, 26 e 52 per i bracci Arthrosamid® e Synvisc-One erano simili ([Tabella 21](#)).

Tabella 21. Analisi della variazione del punteggio EQ-5D-5L relativo allo stato di salute rispetto al basale – Set di analisi ITT.

	N	Media LS (IC al 95%)	Differenza tra i trattamenti (IC al 95%)	Valore di p
Settimana 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Settimana 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Settimana 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Settimana 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati.

Endpoint di efficacia – studio di estensione

Per gli endpoint di efficacia dello studio di estensione il modello MMRM è stato adattato per esaminare la variazione dal basale per il braccio Arthrosamid®. Inoltre, ciascuno degli endpoint

WOMAC e la PGA alle visite degli Anni 2 e 3 sono stati analizzati usando l'approccio BOCF per i soggetti per i quali non era disponibile una misurazione per l'Anno 2 o 3. Questa analisi è stata effettuata usando un modello ANCOVA, con il trattamento e il centro come effetti fissi e il valore basale come covariata.

Sottoscala WOMAC del dolore

L'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa al dolore (0-100) ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 13,1 punti dal basale all'Anno 3 per il set di analisi ITT completo e di 15,3 punti per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni ([Tabella 22](#)), indicando una riduzione del dolore nel ginocchio trattato. Anche l'approccio più conservativo, quello del BOCF, ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di circa 10,8 punti dal basale all'Anno 3 ([Tabella 22](#)).

Tabella 22. Analisi della variazione dal basale a 3 anni alla sottoscala WOMAC trasformata (0-100) relativa al dolore.

	Numero di partecipanti	Media LS (IC al 95%)	Valore di p
Anno 2			
Analisi prevista (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	<0,0001
Anno 3			
Analisi prevista (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	<0,0001
Riporto dell'osservazione basale (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	<0,0001

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Sottoscala WOMAC della rigidità

L'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla rigidità (0-100) ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di circa 14,4 punti dal basale all'Anno 3 per il set di analisi ITT completo e di 17,4 punti per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni ([Tabella 23](#)), indicando una riduzione della rigidità nel ginocchio trattato. Anche l'approccio più conservativo, quello del BOCF, ha evidenziato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di circa 12,4 punti dal basale all'Anno 3 ([Tabella 23](#)).

Tabella 23. Analisi della variazione dal basale a 3 anni alla sottoscala WOMAC trasformata (0-100) relativa alla rigidità.

	Numero di partecipanti	Media LS (IC al 95%)	Valore di p
Anno 2			
Analisi prevista (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	<0,0001
Anno 3			
Analisi prevista (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	<0,0001
Riporto dell'osservazione basale (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	<0,0001

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Sottoscala WOMAC della funzione fisica

L'analisi della variazione rispetto al basale alla sottoscala WOMAC trasformata relativa alla funzione fisica (0-100) ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di circa 11,8 punti dal basale all'Anno 3 per il set di analisi ITT completo (Tabella 24) e di 14,3 punti per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni (Tabella 24), indicando un miglioramento della funzione fisica nel ginocchio trattato. Anche l'approccio più conservativo, quello del BOCF, ha evidenziato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di circa 10,4 punti dal basale all'Anno 3 (Tabella 24).

Tabella 24. Analisi della variazione dal basale a 3 anni alla sottoscala WOMAC trasformata (0-100) relativa alla funzione fisica.

	Numero di partecipanti	Media LS (IC al 95%)	Valore di p
Anno 2			
Analisi prevista (MMRM)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	<0,0001
Anno 3			
Analisi prevista (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	<0,0001
Riporto dell'osservazione basale (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	<0,0001

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Valutazione globale del paziente

L'analisi della variazione dal basale nella valutazione globale del paziente ha mostrato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 18,3 punti dal basale all'Anno 3 per il set di analisi ITT completo e di 20,0 punti per il sottoinsieme dell'estensione di 2 anni (Tabella 25). Anche l'approccio più conservativo,

quello del BOCF, ha evidenziato una riduzione significativa ($p < 0,0001$) di 14,0 punti dal basale all'Anno 3 (Tabella 25).

Tabella 25. Analisi della variazione della valutazione globale del paziente dal basale a 3 anni.

	Numero di partecipanti	Media LS (IC al 95%)	Valore di p
Anno 2			
Analisi prevista (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	<0,0001
Anno 3			
Analisi prevista (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	<0,0001
Partecipanti all'estensione (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	<0,0001
Riporto dell'osservazione basale (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	<0,0001

IC: intervallo di confidenza; N: numero di soggetti; Media LS: media dei minimi quadrati.

Nuovo trattamento per il ginocchio target

Fino alla visita a 3 anni, 32 soggetti hanno ricevuto un nuovo trattamento (Tabella 26). Il tempo mediano al nuovo trattamento è stato di 375,5 giorni.

13 dei 32 soggetti sono stati sottoposti a intervento di sostituzione del ginocchio, con un tempo mediano a questo intervento di 728 giorni (Tabella 26).

Tabella 26. Riepilogo del tempo al nuovo trattamento (incl. sostituzione del ginocchio) per OA del ginocchio target fino all'estensione di 3 anni inclusa – Set di analisi di sicurezza.

Arthrosamid®	
Tempo al nuovo trattamento (incl. sostituzione) per OA del ginocchio (giorni)	32
N	519,1 (401,0)
Media (SD)	375,5
Mediana	1-1063
Min - Max	
Tempo alla sostituzione del ginocchio target (giorni)	13
N	708,9 (312,1)
Media (SD)	728,0
Mediana	212-1063
Min - Max	

N: numero di soggetti; SD: deviazione standard; OA: osteoartrosi.

Endpoint di sicurezza

Eventi avversi

Nel periodo dello studio principale, 55 soggetti (45,5%) nel braccio Arthrosamid® hanno riferito un totale di 99 AE, rispetto a 49 soggetti (41,5%) nel braccio Synvisc-One che hanno riferito 78 AE. Dieci degli eventi sono stati riportati come SAE, è stato segnalato un decesso e un AE ha comportato il ritiro dallo studio. Gli AE segnalati con maggiore frequenza sono stati artralgia (Arthrosamid®: 39 eventi in 33 soggetti; Synvisc-One: 24 eventi in 23 soggetti) e tumefazione articolare (Arthrosamid®: 16 eventi in 15 soggetti; Synvisc-One: 7 eventi in 6 soggetti). La maggioranza degli AE è stata di intensità lieve, sebbene 5 eventi (artrite infettiva, endocardite, erisipela, polmonite, embolia polmonare) nel braccio Arthrosamid® e 2 eventi (arresto cardiaco, adenocarcinoma) nel braccio Synvisc-One siano stati segnalati come gravi. Nessuno dei SAE è stato ritenuto correlato al dispositivo in studio.

Tra la visita a 1 anno e quella a 3 anni, 36 soggetti nel braccio Arthrosamid® hanno riferito 50 AE. Gli AE segnalati con maggiore frequenza sono stati artralgia e tumefazione articolare. La maggioranza degli AE è stata di intensità lieve. Sei AE in 5 soggetti sono stati segnalati come SAE. Nessuno dei 6 eventi (dolore lombare, infezione da coronavirus, morte, 2 casi di infarto miocardico, peggioramento dell'OA dell'anca) è stato ritenuto correlato ad Arthrosamid® e tutti, tranne il decesso, si sono risolti senza sequele.

Effetti avversi del dispositivo

Nel periodo dello studio principale, 35 soggetti (28,9%) nel braccio Arthrosamid® hanno riferito un totale di 41 AE, rispetto a 9 soggetti (7,6%) nel braccio Synvisc-One che hanno riferito 13 AE. Gli unici ADE segnalati in più di 1 soggetto sono stati artralgia (Arthrosamid®: 21 eventi in 19 soggetti; Synvisc-One: 8 eventi in 7 soggetti) e tumefazione articolare (Arthrosamid®: 13 eventi in 13 soggetti; Synvisc-One: 4 eventi in 3 soggetti). La maggioranza degli ADE è stata di intensità lieve e nessuno è stato segnalato come grave. Non sono stati segnalati ADE seri non previsti fino a 12 mesi dopo il trattamento.

Non vi sono state segnalazioni di ADE per lo studio di estensione.

5.2.5.3 Conclusione

A 26 settimane dal trattamento l'efficacia di Arthrosamid®, misurata mediante la sottoscala WOMAC del dolore, è risultata non inferiore a quella dell'acido ialuronico.

A 52 settimane dal trattamento l'efficacia di Arthrosamid® è risultata numericamente superiore a quella dell'acido ialuronico senza tuttavia evidenziare una differenza statisticamente significativa.

Lo studio di estensione fornisce valide evidenze scientifiche circa il mantenimento della sicurezza e l'efficacia di Arthrosamid® per il suo uso previsto a 3 anni dall'iniezione.

5.3 Altri dati clinici

È stata condotta un'analisi della letteratura alla ricerca di dati clinici con rilevanza diretta per la sicurezza e le prestazioni di Arthrosamid® coprendo il periodo fino al 31 dicembre 2023 incluso. Di seguito viene fornito un riepilogo delle pubblicazioni identificate.

Autore, data di pubblicazione	Titolo e tipo di studio	Obiettivo	Pazienti e trattamenti	Durata del follow-up	Conclusioni relative a efficacia e sicurezza
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Aspetto istologico della membrana sinoviale dopo il trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio con iniezioni di gel di poliacrilammide: un caso clinico Caso clinico	Esame istologico della membrana sinoviale dopo iniezione di idrogel di poliacrilammide	1 paziente con OA del ginocchio è stato trattato con l'idrogel di poliacrilammide di Contura	9 mesi	Prestazioni: Evidenze istologiche di integrazione del gel e aumento dello spessore della membrana sinoviale a 9 mesi dall'iniezione. All'interno dello strato di gel integrato sono state osservate aree di tessuto reticolato sotto forma di striscia immediatamente al di sotto delle cellule superficiali o come sottili filamenti di tessuto all'interno del gel. Sicurezza: Nessun segno istologico di necrosi, calcificazioni o essudato fibrinoso.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Riduzione delle lesioni midollari dell'articolazione patellofemorale dopo singola iniezione intra-articolare di idrogel di poliacrilammide (iPAAG) (Arthrosamid®) nel trattamento dell'osteoartrosi avanzata Caso clinico	Presentare il primo caso di riduzione delle lesioni ossee dell'articolazione patellofemorale agli esami di imaging dopo una singola iniezione di Arthrosamid® in un paziente con OA del ginocchio	1 paziente con OA del ginocchio è stato trattato con Arthrosamid®	4 mesi	Prestazioni: Una singola dose da 6 ml di Arthrosamid® è stata iniettata a una donna di 81 anni con OA dell'articolazione patellofemorale. Dopo 4 mesi la paziente ha riferito sensibili miglioramenti in termini di mobilità e dolore e la RMI ha evidenziato una riduzione delle dimensioni delle lesioni midollari osservate alla RMI prima del trattamento. Sicurezza: In questo caso l'iniezione di Arthrosamid® non ha determinato alcun evento.

5.4 Riepilogo della prestazione clinica e della sicurezza

Arthrosamid® è un idrogel iniettabile non assorbibile, non degradabile e non soggetto a migrazione indicato per il trattamento sintomatico di pazienti adulti con osteoartrosi del ginocchio. La durata prevista dell'efficacia di Arthrosamid® nel fornire sollievo dai sintomi è di 5 anni, ma il gel rimarrà nel ginocchio per l'intera vita del paziente come parte integrante del tessuto sinoviale della capsula

articolare interna del ginocchio. I dati clinici a lungo termine sulla stabilità dell'idrogel di poliacrilammide di Contura derivano da uno studio di follow-up di 10 anni che ha incluso 104 pazienti con HIV cui è stata iniettata una media di 6 ml di Aquamid^{®2} per il trattamento della lipoatrofia facciale. Al follow-up (10 anni), nessun paziente presentava migrazione dell'idrogel e la maggioranza si è detta "molto soddisfatta" (74,8%) o "soddisfatta" (23,4%) del risultato estetico [14]. La stabilità dell'idrogel è stata osservata anche in uno studio di follow-up di 8 anni su 25 donne trattate con Bulkamid[®] Hydrogel³ per l'incontinenza urinaria da sforzo [15].

I benefici clinici di Arthrosamid[®] in pazienti con osteoartrosi del ginocchio sono stati documentati con indagini cliniche e attraverso l'esperienza post-marketing. Tre indagini cliniche (descritte nelle sezioni 5.2.1, 5.2.4 e 5.2.5) e un caso clinico [13] hanno tutti evidenziato miglioramenti a breve (a partire da 4 settimane) e a lungo termine (fino a 4 anni) nei sotto-punteggi WOMAC relativi a dolore, rigidità e funzione fisica dopo l'iniezione di Arthrosamid[®]. Sono stati rilevati miglioramenti anche nella qualità di vita, misurata mediante i questionari PGA ed EQ-5D-5L (sezioni 5.2.4 e 5.2.5), e l'integrazione di Arthrosamid[®] nella membrana sinoviale è stata stabilita tramite studi istopatologici (sezione 5.2.3 e [12]). Inoltre, l'esperienza post-marketing indica che le prestazioni di Arthrosamid[®] sono in linea con l'uso previsto.

Quattro indagini cliniche (descritte nelle sezioni 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 e 5.2.5) e due casi clinici reperiti in letteratura [12,13] forniscono dati a sostegno della sicurezza di Arthrosamid[®]. La maggior parte degli AE osservati nelle indagini cliniche è stata temporanea e di lieve intensità. Gli ADE segnalati con maggiore frequenza sono stati artralgia e tumefazione articolare. L'esperienza post-marketing indica che il dispositivo è sicuro quando usato secondo l'uso previsto.

I danni associati ai rischi residui di Arthrosamid[®] sono sintomi transitori che non richiedono intervento medico o chirurgico professionale e che i pazienti possono manifestare durante le primissime settimane successive alla procedura (periodo di recupero). I danni associati ai rischi residui sono i seguenti:

- tumefazione/edema;
- peggioramento dell'artralgia.

L'analisi dei rischi non ha identificato rischi inaccettabili.

Complessivamente, i rischi associati al dispositivo sono considerati accettabili rispetto ai benefici per i pazienti.

5.5 Follow-up clinico post-marketing

Nel 2021 è stato avviato uno studio clinico di follow-up post-marketing (PMCF) con l'obiettivo principale di valutare la sicurezza a lungo termine di Arthrosamid[®] ("LUNA"). Lo studio è un'indagine clinica osservazionale, internazionale, a lungo termine, aperta a chiunque, in aperto per valutare la

² Aquamid[®] presenta la stessa composizione chimica di Arthrosamid[®] ma proprietà viscoelastiche leggermente diverse.

³ Bulkamid[®] Hydrogel presenta la stessa composizione chimica e le stesse proprietà viscoelastiche di Arthrosamid[®].

sicurezza e l'efficacia a lungo termine. I partecipanti sono stati trattati con una singola iniezione intra-articolare da 6 ml di Arthrosamid® e saranno seguiti per 5 anni.

Gli endpoint dello studio sono i seguenti:

- Endpoint primario: numero di eventi avversi.
- Endpoint secondari:
 - Variazione dal basale ai mesi 6, 12, 24, 36, 48 e 60 nei seguenti parametri:
 - sottoscale WOMAC relative a dolore, rigidità e funzione fisica;
 - valutazione globale del paziente (PGA) dell'impatto dell'OA.

L'arruolamento è stato completato nel 2023. Sono stati trattati 203 pazienti adulti in 9 centri reumatologici e ortopedici: 2 in Danimarca, 2 in Francia, 2 in Germania, 2 nel Regno Unito e 1 in Italia. I risultati non sono disponibili.

Altre attività PMCF includono il controllo e la revisione sistematici della letteratura scientifica e di altre fonti di dati clinici. I dati di vigilanza vengono monitorati continuamente e ogni anno vengono aggiornati i rapporti periodici di valutazione clinica e di aggiornamento dei dati sulla sicurezza.

6. Possibili alternative terapeutiche

La Società europea per gli aspetti clinici ed economici dell'osteoporosi, dell'osteoartrosi e delle malattie muscoloscheletriche (ESCEO) ha recentemente pubblicato un algoritmo aggiornato con le raccomandazioni per la gestione dell'OA [16]. Le raccomandazioni ESCEO seguono un approccio graduale, da principi di base di promozione della salute, come la formazione, la perdita di peso in caso di sovrappeso e programmi di allenamento, alla gestione della malattia in stadio terminale con la sostituzione chirurgica dell'articolazione. In questo modello Arthrosamid® può essere considerato un'alternativa all'HA e ai corticosteroidi intra-articolari, da proporre ai pazienti con sintomi persistenti nei quali la terapia farmacologica orale sia risultata insufficiente per la gestione dell'OA del ginocchio. Essendo una procedura invasiva, l'intervento chirurgico è considerato appropriato solo in caso di fallimento di tutte le modalità precedenti, se il paziente presenta sintomi gravi e in caso di compromissione significativa della qualità di vita [16].

6.1 Trattamenti intra-articolari

6.1.1 Corticosteroidi

L'iniezione intra-articolare locale con steroidi può risultare efficace nel trattamento dei sintomi dell'infiammazione, ma l'effetto si esaurisce rapidamente (2-6 settimane) [17], anche se in alcuni casi è stato descritto come duraturo fino a sei mesi [18,19]. Per ottenere un sollievo stabile dal dolore sono pertanto necessarie iniezioni ripetute, il che aumenta il rischio di complicanze. Gli effetti indesiderati di questo tipo di terapia includono infezioni, danno del tessuto molle e tumefazione [17,19,20]. La frequenza delle infezioni articolari descritta in letteratura è di massimo 1 infezione ogni 10.000 iniezioni di steroidi [20].

6.1.2 Acido ialuronico

Sul mercato sono disponibili numerosi prodotti di viscosupplementazione a base di HA per uso umano. Le preparazioni presentano pesi molecolari medi variabili (da 0,5 a 6,0 milioni di Da) e mostrano pertanto notevoli differenze nelle proprietà viscoelastiche, che a loro volta si traducono in effetti variabili in termini di riduzione del dolore e miglioramento funzionale [21-24], nonché in differenze in termini di dosaggio necessario e frequenza delle iniezioni [25].

L'efficacia generale dell'HA nella riduzione dei sintomi dell'OA è ancora oggetto di dibattito. Esistono numerose meta-analisi di recente pubblicazione che indicano un effetto migliore e più duraturo dell'HA rispetto al placebo o ai corticosteroidi, con una durata fino a 26 settimane [26-33]. D'altra parte, una meta-analisi del 2015 non ha evidenziato alcuna differenza tra HA e placebo con l'esclusione dall'analisi degli studi in aperto [34]. Inoltre, recenti evidenze indicano profili di efficacia e di sicurezza comparabili tra HA e placebo a 6 mesi dall'iniezione [35,36] e un più alto rischio di successiva artroplastica del ginocchio tra i pazienti trattati con HA rispetto a corticosteroidi [37].

Il trattamento con HA intra-articolare è generalmente considerato sicuro, con un profilo di sicurezza simile a quello dell'iniezione di soluzione salina [38,39], sebbene sia stato dimostrato un rischio aumentato di eventi avversi non seri [40] e seri [36]. Poiché l'HA è noto per avere un tempo di permanenza limitato nel ginocchio [41], la necessità di iniezioni ripetute aumenta ulteriormente il rischio di reazioni avverse. Gli effetti indesiderati includono tumefazione a breve termine, ritenzione di liquidi e dolore [42-46].

6.1.3 Noltrex

Nel 2012 un altro gel di poliacrilammide per il trattamento intra-articolare dell'OA del ginocchio, commercializzato con il nome di Noltrex, ha ottenuto il marchio CE, ma a quanto sappiamo l'attribuzione è stata revocata.

Noltrex è costituito per il $4,0\% \pm 1,5\%$ da poliacrilammide reticolato e per lo $0,0001-0,0025\%$ da ioni di argento. Quando iniettato per via intra-articolare, Noltrex andrebbe a ricoprire l'intera superficie dell'articolazione e il rivestimento sinoviale con uno strato uniforme di gel lubrificante, creando un effetto ammortizzante che aiuterebbe a preservare l'integrità della cartilagine e/o ad arrestarne l'ulteriore degenerazione. La viscosupplementazione allargherebbe lo spazio articolare andando a proteggere meccanicamente le cartilagini articolari. Si sostiene che questo polimero reticolato abbia un effetto più duraturo rispetto ai prodotti a base di HA. Tuttavia, diversamente da Arthrosamid®, Noltrex viene eliminato dall'organismo e le iniezioni devono essere ripetute ogni 6-18 mesi.

6.2 Intervento chirurgico

Le tecniche chirurgiche cui è possibile ricorrere includono la sostituzione totale dell'articolazione, la sostituzione parziale del ginocchio o l'osteotomia del ginocchio. Sebbene la TKA presenti tassi di successo elevati e sia economicamente vantaggiosa [16,47], spesso ha esiti negativi. La sostituzione monocompartimentale del ginocchio (UKR) presenta una più bassa incidenza di complicanze rispetto alla TKA e può essere associata a un maggiore livello di attività e a un miglior recupero funzionale [48]. La UKR può comportare un tasso di revisione/ripetizione dell'intervento più alto rispetto alla TKA, ma la letteratura non è uniforme su questo dato [48-50].

Sebbene la sostituzione del ginocchio abbia esito clinico positivo per la maggior parte dei pazienti, diversi studi indicano che il 20% o più dei pazienti non è soddisfatto del risultato, di solito a causa di dolore persistente e scarsa funzionalità [47,51]. Secondo i dati, un paziente di 65 anni presenta un rischio del 7% di doversi sottoporre a intervento di revisione nel corso della vita, ma questo rischio aumenta sensibilmente se i pazienti sono più giovani. Recenti evidenze suggeriscono infatti che nei pazienti di età inferiore a 60 anni il rischio di revisione nel corso della vita è di circa il 35% per gli uomini e il 20% per le donne, con la metà dei casi di revisione che si verifica entro 5 anni dall'impianto [47]. Dolore, instabilità e rigidità post-intervento, insieme a infezione e cedimento dell'impianto, sono indicati come responsabili per l'80-90% di tutte le revisioni [52].

Le complicanze serie della TKA sono relativamente frequenti. È stato segnalato un tasso di complicanze maggiori a 30 giorni di circa il 2%, con la maggiore prevalenza rispettivamente per l'embolia polmonare come complicanza sistemica maggiore (segnalata nello 0,78% dei pazienti) e l'infezione profonda della ferita come complicanza locale maggiore (0,3% dei pazienti) [53]. È stata osservata un'incidenza complessiva di infezione della protesi del 2% circa [54]. Altri eventi avversi frequenti includono complicanze sistemiche come infezioni delle vie urinarie e trombosi venosa profonda e complicanze locali come infezione superficiale della ferita [53].

Uno studio clinico randomizzato su 100 pazienti pubblicato nel 2015 [55] ha confrontato l'intervento chirurgico vs non chirurgico (fisioterapia, modificazione della dieta, uso di solette e antidolorifici) in pazienti con OA del ginocchio da moderata a grave. I pazienti sono stati sottoposti a TKA seguita da 12 settimane di trattamento non chirurgico oppure hanno ricevuto solo le 12 settimane di trattamento non chirurgico. Dopo 12 mesi, il trattamento con TKA seguito dal trattamento non chirurgico ha determinato un sollievo dal dolore e un miglioramento funzionale maggiori rispetto al solo trattamento non chirurgico. Tuttavia, la TKA è stata associata a un maggior numero di eventi avversi seri rispetto al trattamento non chirurgico. Lo studio di follow-up di 2 anni ha concluso che la TKA seguita da trattamento non chirurgico supervisionato ha determinato un miglioramento del dolore e della funzione a 2 anni due volte maggiore rispetto al trattamento non chirurgico con l'opzione di TKA successiva [56].

7. Profilo e formazione suggeriti per gli utilizzatori

Arthrosamid® deve essere somministrato da personale medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intra-articolari.

8. Norme armonizzate e specifiche comuni applicate

Nella tabella seguente è riportato un elenco delle norme, incluse le norme armonizzate, applicate alla progettazione, alla fabbricazione e al confezionamento di Arthrosamid®.

Non vi sono specifiche comuni applicabili per la valutazione di conformità di Arthrosamid®.

Origine	N.	Anno	Oggetto	Titolo
DS/EN ISO	10993-1	2020	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 1: Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

Origine	N.	Anno	Oggetto	Titolo
DS/EN ISO	10993-5	2009	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Valutazione biologica	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Camere bianche	Biotechnology – Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Camere bianche	Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control
DS/EN ISO	14155	2020	Valutazione clinica	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Sviluppo	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Sviluppo	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Sviluppo	Medical devices – Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Etichettatura; nomenclatura; simboli	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Etichettatura; nomenclatura; simboli	Identification cards – Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Etichettatura; nomenclatura; simboli	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements

Origine	N.	Anno	Oggetto	Titolo
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Etichettatura; nomenclatura; simboli	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements – Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Etichettatura; nomenclatura; simboli	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 2: Symbol development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Etichettatura; nomenclatura; simboli	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Fabbricazione e validazione	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Fabbricazione e validazione	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Fabbricazione e validazione	Biological Reactivity Tests, In vitro
USP	161	2023	Fabbricazione e validazione	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Fabbricazione e validazione	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Fabbricazione e validazione	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Fabbricazione e validazione	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Fabbricazione e validazione	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Fabbricazione e validazione	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Fabbricazione e validazione	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 20: Common test methods
Farmacopea europea (Ph.Eur)	0169	2024	Fabbricazione e validazione	Nitrates
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.1.6	2024	Fabbricazione e validazione	Gas Detector Tubes
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.2.11	2024	Fabbricazione e validazione	Distillation range
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.2.12	2024	Fabbricazione e validazione	Boiling point
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.2.24	2024	Fabbricazione e validazione	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.2.3	2024	Fabbricazione e validazione	Potentiometric Determination of pH
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.2.32	2024	Fabbricazione e validazione	Loss on Drying
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.2.44	2024	Fabbricazione e validazione	Total Organic Carbon (TOC)
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.2.6	2024	Fabbricazione e validazione	Refractive Index
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.4.8	2024	Fabbricazione e validazione	Heavy metals
Farmacopea europea (Ph.Eur)	2.6.12	2024	Fabbricazione e validazione	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests

Origine	N.	Anno	Oggetto	Titolo
Farmacopea europea (Ph.Eur)	1238	2024	Fabbricazione e validazione	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Fabbricazione e validazione	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Imballaggi	Packaging - Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Imballaggi	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Imballaggi	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilizzazione	Sterilization of health care products - Requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled “sterile”
ASTM	F 1929-15	2015	Imballaggi	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Imballaggi	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Imballaggi	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Imballaggi	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Imballaggi	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Garanzia di qualità (QA)-generale	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Procedure di campionamento	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1:2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Procedure di campionamento	Sampling procedures for inspection by attributes – Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilizzazione	Sterilisation of health care products - biological indicators – Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilizzazione	Sterilisation of health care products - biological indicators – Part 3: Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilizzazione	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilizzazione	Sterilisation of health care products - Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilizzazione	Sterilisation of medical devices to be designated “STERILE” – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Cronologia delle revisioni

Numero della revisione della SSCP	Data	Descrizione delle modifiche	Revisione convalidata dall'organismo notificato

018.SSCP.00023.03 ver. 001	04/06/2024	Nuovo documento	☒ Sì Lingua di convalida: inglese ☐ No

Di seguito viene fornita una sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica del dispositivo destinata ai pazienti.

10. Bibliografia

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica - Parte II - Pazienti

Revisione del documento: 001

Data di creazione: 04/06/2024

La presente Sintesi relativa alla sicurezza e alla prestazione clinica (SSCP) ha lo scopo di fornire al pubblico una sintesi aggiornata dei principali aspetti della sicurezza e delle prestazioni cliniche di Arthrosamid®. Le informazioni presentate di seguito sono destinate ai pazienti o al pubblico generale. Una sintesi più dettagliata è disponibile nella prima parte del presente documento.

La SSCP non ha lo scopo di fornire consigli di carattere generale sul trattamento di una condizione medica. Per domande sulla propria condizione medica o sull'uso di Arthrosamid® nella propria situazione rivolgersi al proprio medico. Questa SSCP non intende sostituire un'eventuale Tessera per il portatore di impianto o le Istruzioni per l'uso allo scopo di fornire informazioni sull'uso sicuro di Arthrosamid®.

1. Identificazione del dispositivo e informazioni generali

1.1 Nome commerciale del dispositivo

Arthrosamid®, cod. art. 50020 (confezione singola) e 50021 (confezione da sei).

1.2 Fabbricante

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Danimarca

1.3 Identificazione unica di base del dispositivo – Identificativo del dispositivo (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

L'UDI-DI di base è l'identificativo primario di un modello di dispositivo.

1.4 Anno di prima attribuzione del marchio CE per il dispositivo

Arthrosamid® ha ottenuto il marchio CE nel 2021.

2. Uso previsto del dispositivo

2.1 Uso previsto, indicazione e gruppo di pazienti interessati

L'uso di Arthrosamid® è indicato per il trattamento di pazienti con osteoartrosi del ginocchio di età superiore a 18 anni per i quali i tentativi iniziali di mitigazione dei sintomi (ad es. attività fisica o programmi di dimagrimento) abbiano avuto esito negativo.

2.2 Controindicazioni

Arthrosamid® non deve essere iniettato:

- In presenza di una patologia o un'infezione cutanea in fase attiva in corrispondenza o in prossimità del sito di iniezione.
- Se l'articolazione è infetta o gravemente infiammata.
- Se il paziente ha precedentemente ricevuto un trattamento con un iniettabile intra-articolare assorbibile (come acido ialuronico), che si prevede non sia ancora assorbito in base alle informazioni del produttore per il prodotto specifico.
- Se il paziente ha precedentemente ricevuto un trattamento nel ginocchio con un altro agente iniettabile/impianto non assorbibile.
- Se il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico di sostituzione del ginocchio o presenta materiale estraneo nel ginocchio.
- Se il paziente è stato sottoposto ad artroscopia del ginocchio negli ultimi 6 mesi.
- Nei pazienti con emofilia (malattia della coagulazione del sangue) non controllata o in trattamento anticoagulante non controllato.

L'iniezione di Arthrosamid® non deve essere seguita dall'iniezione di un altro impianto non assorbibile nel ginocchio trattato.

3. Descrizione del dispositivo

3.1 Descrizione del dispositivo e materiali a contatto con i tessuti dei pazienti

Arthrosamid® è un idrogel da iniettare nella cavità del ginocchio. Costituito per il 97,5% da acqua sterile e per il 2,5% da poliacrilammide, l'idrogel viene fornito in siringhe sterili preriempite. Il dosaggio raccomandato è di 6 ml.

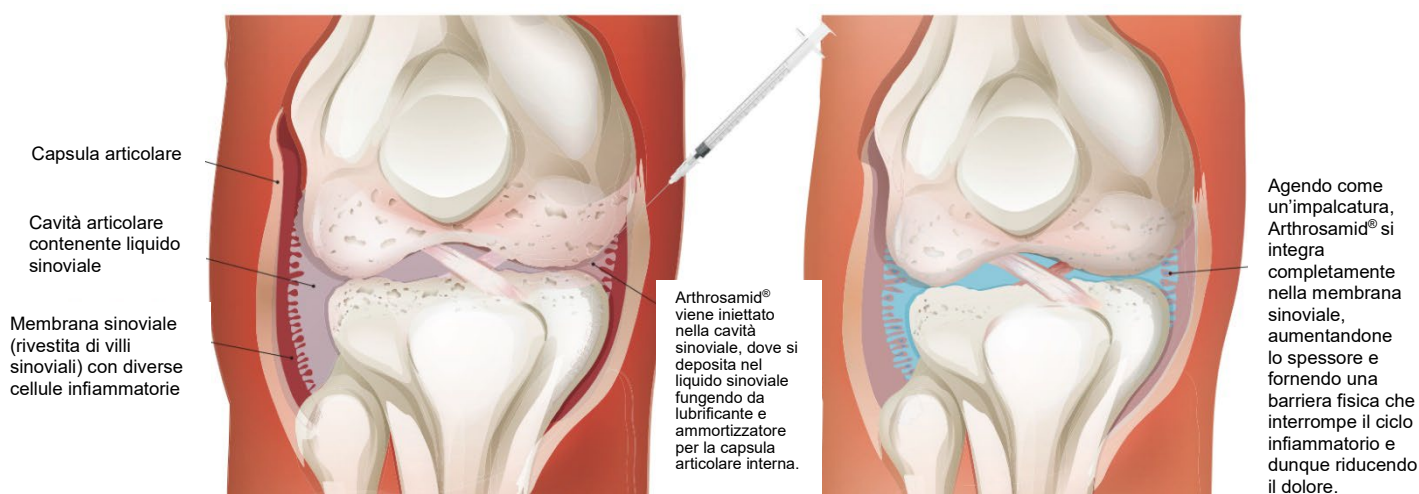
Arthrosamid® è un idrogel iniettabile non assorbibile, non degradabile e non soggetto a migrazione indicato per il trattamento sintomatico di pazienti adulti con osteoartrosi del ginocchio. La durata prevista dell'efficacia di Arthrosamid® nel fornire sollievo dai sintomi è di 5 anni, ma il gel rimarrà nel ginocchio per l'intera vita del paziente.

3.2 Informazioni su eventuali sostanze farmacologiche

Arthrosamid® *non* contiene sostanze farmacologiche.

3.3 Descrizione del meccanismo d'azione del dispositivo

Arthrosamid® si integra nel tessuto sinoviale della capsula articolare interna del ginocchio ispessendo la membrana sinoviale. Andando a creare un cuscinetto che protegge in modo duraturo il tessuto della capsula articolare interna, Arthrosamid® riduce il dolore e la rigidità articolare e migliora la funzionalità del ginocchio affetto da osteoartrosi. Vedere la figura seguente.



3.4 Altri dispositivi o prodotti destinati all'uso in combinazione con il dispositivo

Prima dell'iniezione di Arthrosamid® vengono somministrati antibiotici.

L'iniezione di Arthrosamid® deve essere eseguita usando un ago sterile e con l'aiuto di un ecografo.

4. Rischi e avvertenze

Qualora si ritenga di manifestare effetti indesiderati correlati ad Arthrosamid® o al suo utilizzo, o se si è preoccupati dei rischi, rivolgersi al proprio medico. Il presente documento non intende sostituire la consulenza di un medico qualora necessaria.

Prima della procedura il medico fornirà informazioni sull'uso previsto, sui risultati attesi, su controindicazioni, precauzioni e avvertenze e sui potenziali effetti indesiderati.

4.1 Controllo o gestione dei rischi potenziali

Come per qualsiasi procedura articolare invasiva, l'iniezione di Arthrosamid® è associata al rischio di infezione e deve pertanto essere preceduta dalla somministrazione di antibiotici.

4.2 Altri rischi ed effetti indesiderati

Possono manifestarsi dolore da lieve a moderato e/o gonfiore lieve durante le primissime settimane successive all'iniezione. È inoltre possibile la formazione o il rigonfiamento di cisti di Baker (accumulo di liquido nella parte posteriore del ginocchio).

In rari casi possono insorgere infezioni nel sito di iniezione.

4.3 Avvertenze o precauzioni

Evitare attività faticose (come ad es. tennis, jogging o trekking) nelle prime settimane dopo l'iniezione.

Qualora sia necessario un intervento chirurgico o un intervento dentale complesso dopo il trattamento con Arthrosamid®, il medico curante dovrebbe prendere in considerazione un trattamento antibiotico per ridurre il rischio di infezione.

I pazienti che hanno ricevuto un impianto di Arthrosamid® devono informarne i professionisti sanitari per consentire un'accurata valutazione medica in futuro.

Arthrosamid® deve essere usato con cautela nei pazienti:

- con infezioni acute o croniche in altre parti del corpo;
- con malattie autoimmuni;
- in terapia immunosoppressiva;
- immunocompromessi;
- con diabete non controllato;
- che si devono sottoporre a importanti interventi odontoiatrici o a una procedura medica invasiva.

La sicurezza e l'efficacia di Arthrosamid® non sono state stabilite:

- nei pazienti di età inferiore a 18 anni;
- nelle donne in gravidanza o in allattamento;
- nei pazienti con IMC ≥ 35 kg/m²;
- per dosi singole superiori a 6 ml.

5. Sintesi della valutazione clinica e del follow-up clinico post-marketing

5.1 Background clinico del dispositivo

Il gel di cui è costituito Arthrosamid viene usato da oltre 20 anni in prodotti come Bulkamid® Hydrogel (usato per il trattamento dell'incontinenza urinaria) e Arthramid® Vet (usato per l'osteoartrosi negli animali). In totale è stato venduto più di 1 milione di siringhe di gel prodotte da Contura.

Su Arthrosamid® sono stati condotti cinque studi. Ulteriori evidenze sono state raccolte dalla letteratura scientifica. Le evidenze dimostrano che, una volta iniettato nel ginocchio, Arthrosamid® diventa parte della membrana sinoviale, una sottile barriera che riveste l'interno dell'articolazione (vedere la figura nella pagina precedente). Il trattamento riduce il dolore e la rigidità e migliora la funzione fisica del ginocchio con osteoartrosi, oltre che la qualità di vita. Sebbene le evidenze cliniche attestino l'efficacia del trattamento fino a 4 anni dopo l'iniezione, la durata totale attesa dell'effetto è di 5 anni. Gli studi dimostrano che il trattamento è sicuro.

5.2 Evidenze cliniche per l'ottenimento del marchio CE

Di seguito vengono descritti gli studi clinici condotti su Arthrosamid®.

È stato condotto uno studio "proof of concept" con 84 partecipanti al fine di ottenere informazioni sull'efficacia di Arthrosamid® in pazienti con osteoartrosi (OA) del ginocchio. In questo studio, nel ginocchio è stato iniettato un volume di 3 ml di Arthrosamid®. In alcuni partecipanti l'iniezione è stata ripetuta una volta dopo almeno 2 settimane (72 partecipanti hanno ricevuto una seconda iniezione). Dallo studio è emerso un significativo miglioramento del dolore a 4 mesi dall'iniezione iniziale. Sono migliorate anche la rigidità e la funzione fisica. L'effetto è sembrato persistere fino all'ultima osservazione effettuata a 13 mesi. Lo studio è stato pubblicato nel 2018 [1].

Successivamente è stato condotto uno studio retrospettivo che ha incluso 91 partecipanti al fine di ottenere informazioni sulla sicurezza di Arthrosamid® in pazienti con OA del ginocchio. La valutazione dei dati non ha evidenziato eventi avversi seri correlati all'iniezione di Arthrosamid®. Non sono state osservate reazioni allergiche o infezioni. Nella maggioranza dei casi gli eventi avversi riferiti dai partecipanti possono essere descritti come sintomi normali di OA del ginocchio e pertanto molto probabilmente non correlati ad Arthrosamid®. Fa eccezione la sensazione di distensione avvertita dopo il trattamento, riferita da 15 partecipanti. La maggior parte (14 partecipanti, corrispondenti al 93%) ha descritto questa sensazione come temporanea (di durata variabile da giorni a settimane). In nessun caso è stata segnalata cicatrizzazione dopo l'iniezione di Arthrosamid®. Questo studio è stato pubblicato nel 2019 [2].

Un altro studio ha esaminato il tessuto rimosso durante l'intervento di sostituzione totale del ginocchio da 7 pazienti precedentemente trattati con Arthrosamid®. In generale, lo studio ha confermato l'integrazione di Arthrosamid® nella membrana sinoviale, a prescindere dal momento successivo all'iniezione (5-33 mesi). Non sono emerse evidenze di cicatrizzazione.

Uno studio in corso su 49 partecipanti sta valutando l'efficacia e la sicurezza di un'iniezione da 6 ml di Arthrosamid® in pazienti con OA del ginocchio. Ad oggi, i partecipanti a questo studio sono stati seguiti per 4 anni. A tutte le valutazioni sono stati osservati miglioramenti significativi del dolore, della rigidità e della funzione fisica, nonché un miglioramento significativo della qualità di vita. Dall'avvio del trattamento si sono verificati in totale 14 eventi avversi correlati ad Arthrosamid® in 12 partecipanti. Di questi, gli eventi segnalati con maggiore frequenza sono stati dolore articolare, tumefazione articolare e accumulo di liquido nella parte posteriore del ginocchio. Nessuno degli eventi correlati all'uso di Arthrosamid® è risultato serio. I dati valutati a 6 e 12 mesi sono stati pubblicati nel 2021 [4,5], quelli a 2 anni nel 2022 [6] e quelli a 3 anni nel 2023 [7,8]. I partecipanti sono stati invitati a continuare lo studio con visite di follow-up annuali fino a 5 anni dopo il trattamento al fine di valutare la sicurezza e le prestazioni a lungo termine di Arthrosamid®.

Un altro studio, che inizialmente doveva confrontare Arthrosamid® rispetto a Synvisc-One® per 1 anno, è ancora in corso. Synvisc-One® è un altro iniettabile (a base di acido ialuronico) usato per l'osteoartrosi del ginocchio. Nello studio sono stati randomizzati in totale 239 partecipanti. 120 hanno ricevuto un'iniezione (6 ml) di Synvisc-One® e 119 un'iniezione (6 ml) di Arthrosamid®. Dallo studio non sono emerse differenze statistiche nell'efficacia tra i due trattamenti. Nel gruppo Arthrosamid®, 35 partecipanti hanno manifestato un totale di 41 eventi avversi correlati al trattamento. Nel gruppo Synvisc-One®, 9 partecipanti hanno manifestato un totale di 13 eventi avversi correlati al trattamento. Nessuno di questi eventi avversi è risultato serio. I dati a un anno di questo studio sono stati pubblicati nel 2022 e nel 2023 [9-11]. Dopo il primo anno lo studio è stato esteso per seguire i partecipanti nel gruppo Arthrosamid® fino a 5 anni. Al momento sono seguiti da 3 anni e a tutte le valutazioni sono stati osservati miglioramenti significativi del dolore, della rigidità e della funzione fisica, nonché un miglioramento significativo della qualità di vita.

5.3 Sicurezza

Rispetto all'intervento di sostituzione totale del ginocchio, che è attualmente il trattamento di riferimento quando tutte le altre opzioni hanno fallito, il trattamento con Arthrosamid® è una procedura ambulatoriale minimamente invasiva. Arthrosamid® non viene assorbito né degradato dall'organismo e i dati di 4 studi mostrano un effetto significativo e duraturo del trattamento. Le evidenze raccolte indicano che la maggior parte dei pazienti con OA del ginocchio trattati con Arthrosamid® ha registrato miglioramenti del dolore, della rigidità e della funzione fisica del ginocchio con OA, nonché della qualità di vita. La maggior parte degli eventi avversi osservati negli studi è stata di breve durata e di lieve intensità. Gli eventi avversi più frequenti sono stati dolore e tumefazione articolare.

Al 31 dicembre 2023 era stato immesso sul mercato un totale di 5.098 confezioni paziente (da sei). I dati sulla sicurezza continuano a essere raccolti dai database online, dai reclami sul prodotto, dalla letteratura scientifica e da altre fonti. I risultati di un'analisi dei dati relativi alla sicurezza dal lancio di Arthrosamid® al 31 dicembre 2023 indicano che il dispositivo è sicuro.

Per valutare la sicurezza di Arthrosamid®, nel 2021 è stato avviato uno studio post-marketing tuttora in corso. In questo studio, 203 pazienti adulti in 9 centri in Europa sono stati trattati con una singola iniezione da 6 ml di Arthrosamid®. Dopo il trattamento con Arthrosamid®, i partecipanti saranno seguiti per 5 anni. I risultati non sono ancora disponibili.

6. Possibili alternative terapeutiche

Nel considerare i trattamenti alternativi, si raccomanda di consultare il proprio medico, che potrà tenere conto della situazione individuale.

Quali alternative ad Arthrosamid®, i medici possono proporre i seguenti trattamenti:

- Trattamenti intra-articolari (trattamenti che vengono iniettati nel ginocchio):
 - **Corticosteroidi:** possono essere efficaci nel trattare i sintomi dell'infiammazione, ma l'effetto si esaurisce rapidamente (2-6 settimane). È necessario ripetere le iniezioni per un sollievo stabile dal dolore.
 - **Acido ialuronico:** il suo effetto dura fino a 6 mesi.
- Intervento chirurgico: i possibili interventi chirurgici includono la sostituzione totale o parziale dell'articolazione o l'osteotomia del ginocchio (una procedura chirurgica in cui un osso viene tagliato per correggerne la forma o l'allineamento). Per la maggior parte dei pazienti l'esito clinico dopo l'intervento è buono, ma il rischio di complicanze è relativamente alto rispetto ad altri trattamenti e molti pazienti necessitano di un intervento di revisione successivo. Tuttavia, l'intervento chirurgico può essere una valida opzione per i pazienti gravemente sintomatici nei quali i trattamenti precedenti abbiano fallito e che presentano un significativo peggioramento della qualità di vita.

La scelta del trattamento dovrebbe essere personalizzata in base ai sintomi specifici, agli obiettivi e alle aspettative individuali e ai rischi e ai benefici del singolo caso.

7. Profilo e formazione suggeriti per gli utilizzatori

Arthrosamid® deve essere somministrato da personale medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intra-articolari, ad es un chirurgo ortopedico o un reumatologo.

Samenvatting van veiligheid en klinische prestaties (SSCP)

Arthrosamid®

Document-ID		018.SSCP.00023.03	
Versienr.	001	Documentdatum	04-06-2024

Inhoudsopgave

Abbreviations	6
Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users	7
1. Device identification and general information	7
1.1 Device trade name	7
1.2 Manufacturer	7
1.3 Manufacturer single registration number (SRN)	7
1.4 Basic UDI-DI	7
1.5 Medical device nomenclature description	7
1.6 Class of device	8
1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device	8
1.8 Notified body name and identification number	8
2. Intended purpose, indication, target population and contraindications	8
2.1 Intended purpose, indication and target population	8
2.2 Contraindications and/or limitations	8
3. Device description	9
3.1 Description of device	9
3.1.1 Mode of action	9
3.2 Previous generations of the device	9
3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device	9
4. Residual risks and warnings	9
4.1 Residual risks and undesirable effects	9
4.2 Warnings and precautions	10
4.2.1 Warnings	10
4.2.2 Precautions	10
4.3 Other information	11
5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up	11
5.1 Equivalence	11
5.2 Clinical investigations prior to CE mark	11
5.2.1 "Proof of concept"-study	12
5.2.1.1 Clinical investigation design	12
5.2.1.2 Results	14
5.2.1.3 Conclusion	15

5.2.2	Safety assessment study	16
5.2.2.1	Clinical investigation design	16
5.2.2.2	Results	18
5.2.2.3	Conclusion	19
5.2.3	Histopathological report	20
5.2.3.1	Clinical investigation design	20
5.2.3.2	Results	20
5.2.3.3	Conclusion	23
5.2.4	Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)	23
5.2.4.1	Clinical investigation design	24
5.2.4.2	Results	26
5.2.4.3	Conclusion	35
5.2.5	A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)	35
5.2.5.1	Clinical investigation design	36
5.2.5.2	Results	38
5.2.5.3	Conclusion	47
5.3	Other clinical data	48
5.4	Summary of the clinical performance and safety	48
5.5	Post-market clinical follow-up	49
6.	Possible therapeutic alternatives	50
6.1	Intra-articular treatments	50
6.1.1	Corticosteroids	50
6.1.2	Hyaluronic acid	50
6.1.3	Noltrex	51
6.2	Surgery	51
7.	Suggested profile and training for users	52
8.	Harmonised standards and applied Common Specifications	52
9.	Revision history	55
10.	Bibliography	56
	Samenvatting van veiligheid en klinische prestaties - Deel II – Patiënten	62
1.	Hulpmiddelidentificatie en algemene gegevens	62
1.1	Handelsnaam van het hulpmiddel	62
1.2	Fabrikant	62

1.3	Basic Unique Device Identification – unieke code voor hulpmiddelidentificatie (UDI-DI)	62
1.4	Jaar waarin het hulpmiddel voor het eerst een CE-markering kreeg	62
2.	Beoogd gebruik van het hulpmiddel	63
2.1	Doel, indicatie en patiëntengroep waarvoor het hulpmiddel bedoeld is	63
2.2	Contra-indicaties	63
3.	Beschrijving van het hulpmiddel	63
3.1	Beschrijving van het hulpmiddel en materialen die in contact komen met weefsel van de patiënt	63
3.2	Informatie over het geneesmiddel, indien aanwezig	64
3.3	Beschrijving van de manier waarop het hulpmiddel doet waarvoor het bedoeld is	64
	Joint capsule	Error! Bookmark not defined.
	Gewrichtskapsel	Error! Bookmark not defined.
	Joint cavity containing synovial fluid	Error! Bookmark not defined.
	Gewrichtsholte met gewrichtsvloeistof	Error! Bookmark not defined.
	Synovial membrane (layered with synovial villi) with multiple inflammatory cells	Error! Bookmark not defined.
	Synoviale membraan (bedekt met synoviale villi) met meerdere ontstekingscellen	Error! Bookmark not defined.
	Arthrosamid® is injected into the synovial cavity where it sits within the synovial fluid – providing lubrication that cushions the inner joint capsule.	Error! Bookmark not defined.
	Arthrosamid® wordt in de gewrichtsholte geïnjecteerd. Daar blijft het aanwezig in de gewrichtsvloeistof en zorgt het voor smering die het binnenste gewrichtskapsel beschermt.	Error! Bookmark not defined.
	Acting as a scaffold, Arthrosamid® fully integrates the synovial membrane, thickening it and providing a physical barrier that interrupts the inflammatory cycle – thereby reducing pain.	Error! Bookmark not defined.
	Arthrosamid® vormt één geheel met de synoviale membraan en fungeert als een soort matrix. Het verdikt de membraan en vormt een fysieke barrière die de ontstekingscyclus onderbreekt, waardoor de pijn afneemt.	Error! Bookmark not defined.
3.4	Andere hulpmiddelen of producten die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te gebruiken	64
4.	Risico's en waarschuwingen	64
4.1	Hoe de potentiële risico's zijn weggenomen of beheerst	65
4.2	Overige risico's en ongewenste effecten	65

4.3	Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.....	65
5.	Samenvatting van klinische evaluatie en klinische follow-up na het in de handel brengen.....	66
5.1	Klinische achtergrond van het hulpmiddel	66
5.2	Het klinische bewijs voor het krijgen van een CE-markering.....	66
5.3	Veiligheid	67
6.	Mogelijke behandelingsalternatieven	68
7.	Aanbeveling betreffende profiel en training van gebruikers	68

Abbreviations

Abbreviation	Explanation
ADE	Adverse device effect
AE	Adverse event
BOCF	Baseline observation carried forward
EMDN	European medical device nomenclature
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases
HA	Hyaluronic acid
IFU	Instructions for use
ITT	Intention to treat
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
OA	Osteoarthritis
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International
PAAG	Polyacrylamide hydrogel
PGA	Patient global assessment
PMCF	Post-market clinical follow-up
PMS	Post-market surveillance
QoL	Quality of life
ROM	Range of motion
SAE	Serious adverse event
SSCP	Summary of safety and clinical performance
TKA	Total knee arthroplasty
UKR	Unicompartmental knee replacement
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users

This summary of safety and clinical performance (SSCP) is intended to provide public access to an updated summary of the main aspects of the safety and clinical performance of Arthrosamid®.

The SSCP is not intended to replace the instructions for use (IFU) as the main document to ensure safe use of Arthrosamid®, nor is it intended to provide diagnostic or therapeutic suggestions to intended users or patients.

The following information is intended for users/healthcare professionals.

Following this information there is a summary intended for patients (Part II).

1. Device identification and general information

1.1 Device trade name

Arthrosamid®, catalogue no. 50020 (single pack) and 50021 (six-pack).

1.2 Manufacturer

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Denmark

1.3 Manufacturer single registration number (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Basic UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

The Basic UDI-DI is the primary identifier of a device model.

1.5 Medical device nomenclature description

The European medical device nomenclature (EMDN) code for Arthrosamid® is P900403 “Non-resorbable filling and reconstruction devices”.

1.6 Class of device

Arthrosamid® is a class IIb implantable device according to Rule 8 set out in Annex VIII to the Medical Device Regulation (EU) 2017/745 (MDR).

1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device

Arthrosamid® was CE-marked under the Medical Device Directive 93/42/EEC in 2021.

1.8 Notified body name and identification number

The notified body conducting conformity assessment of Arthrosamid® is TÜV SÜD Product Service GmbH, with single identification number 0123.

2. Intended purpose, indication, target population and contraindications

2.1 Intended purpose, indication and target population

Arthrosamid® is intended to be used for symptomatic treatment of patients with knee osteoarthritis.

Arthrosamid® is intended for patients above the age of 18 years that have failed conservative treatments.

2.2 Contraindications and/or limitations

Arthrosamid® should not be injected:

- If an active skin disease or infection is present at or near the injection site.
- If the joint is infected or severely inflamed.
- If the patient has previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant in the same knee.
- If the patient has previously received treatment with an absorbable intra-articular injectable (such as hyaluronic acid) that is not yet expected to be absorbed, according to manufacturer's information for the specific product.
- If the patient has received a knee alloplasty or has any foreign material in the knee.
- If the patient has undergone knee arthroscopy within the last 6 months.
- In patients with uncontrolled haemophilia or in patients with uncontrolled anti-coagulation treatment.

Do not subsequently inject a different non-absorbable implant in the injected knee.

3. Device description

3.1 Description of device

Arthrosamid® is a non-absorbable, biocompatible, injectable, transparent hydrogel for intra-articular injection. Arthrosamid® consists of 2.5% cross-linked polyacrylamide and 97.5% non-pyrogenic water. Arthrosamid® is supplied in a pre-filled, sterile, 1 mL syringe, sealed with a Tip Cap in a Luer lock fitting.

Arthrosamid® is sterilised by moist heat. Intended for single use only.

Arthrosamid® is a permanent, non-biodegradable implant with an expected performance lifetime of 5 years.

3.1.1 Mode of action

- Arthrosamid® integrates into the synovial tissue of the inner joint capsule and decreases joint stiffness.
- Arthrosamid® forms a cushion-like membrane comprising the hydrogel incorporated in a matrix of fine tissue network covered by a synovial lining.
- Arthrosamid® diminishes pain and improves function of the knee affected by osteoarthritis.

The non-absorbable, non-bio-degradable and non-migratory characteristics of Arthrosamid® provide cushioning of the inner joint capsular tissue.

3.2 Previous generations of the device

There are no previous generations or variants of the device.

3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device

Arthrosamid® is intended to be injected intra-articularly with a sterile 21G x 2 inches (0.8 x 50mm) needle with Luer lock fitting.

4. Residual risks and warnings

4.1 Residual risks and undesirable effects

Contura conducts risk management as an iterative process throughout the life cycle of Arthrosamid® to continuously manage all risks that arise in association with the device. A risk analysis has been performed for Arthrosamid®, in which 2 residual (after risk control) risks deriving from 1 reasonably foreseeable sequence or combination of events have been identified and evaluated as acceptable but significant. The harms associated with these 2 risks are transient symptoms not requiring professional

medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period).

The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

Quantitative data on undesirable effects of Arthrosamid® are available from two clinical investigations, “IDA” (n=49) and “ROSA” (n=121) as well as from systematically gathered post-market surveillance (PMS) data up to and including 2023.DEC.31. A total of 5,098 patient packs (six-packs) were placed on the market per 2023.DEC.31.

The “IDA” and “ROSA” studies are described in sections 5.2.4 and 5.2.5, respectively.

Table 1 Frequencies of residual risks and undesirable effects in clinical trials and post-market

	“IDA” (n=49)	“ROSA” (n=121)	Post-market data (n=5,098)
Residual risks			
Swelling/edema	8%	11%	0.04%
Worsening of arthralgia	12%	16%	< 1/5,098*
Undesirable effects			
Injection-related pain	-	1%	0.08%
Swelling of Baker’s cyst	6%	-	< 1/5,098*
Infection	-	-	< 1/5,098*

*No product-related complications have been reported from post-market use.

4.2 Warnings and precautions

4.2.1 Warnings

- Do not inject Arthrosamid® intravascularly, extra-articularly or in the tissue of the capsule.
- Do not inject corticosteroids along with Arthrosamid®.
- Do not inject any pharmaceuticals or biological substances along with Arthrosamid®.

4.2.2 Precautions

Usual precautions associated with invasive joint procedures should be followed.

- Do not re-use Arthrosamid®. Re-use increases the risk of contamination and thereby increases the risk of infection.
- Do not re-sterilise Arthrosamid®.
- Do not use Arthrosamid® once expired.

- Do not inject Arthrosamid® into other parts of the body.
- Patients should avoid strenuous activity (e.g., tennis, jogging or long walks) during the first weeks after the injection.

Arthrosamid® should be used with caution in patients:

- with acute or chronic infections in other parts of the body.
- with autoimmune disorders.
- in immunosuppressive therapy.
- with a compromised immune system.
- suffering from uncontrolled diabetes.
- undergoing major dental work or an invasive medical procedure.

Safety and effectiveness have not been established for:

- patients under 18 years of age.
- pregnant or lactating women.
- patients with BMI ≥ 35 kg/m².
- single doses higher than 6 mL.

As with any invasive joint procedure, there is a risk of infection when injecting Arthrosamid® and therefore prophylactic antibiotics must be administered prior to injection.

4.3 Other information

Arthrosamid® has not been subject to any field safety corrective action.

5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up

5.1 Equivalence

Conformity assessment of Arthrosamid® has not been based on equivalence to any other products.

5.2 Clinical investigations prior to CE mark

Clinical investigations of Arthrosamid® have been performed prior to CE-marking in accordance with the MDR.

A summary of the investigations is provided below.

5.2.1 “Proof of concept”-study

5.2.1.1 Clinical investigation design

This investigation was an investigator-initiated single-centre, open-label cohort “proof of concept” study. It was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) and published in 2018 [1].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was intended for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Objectives and endpoints

The general study purpose was to obtain information on the effectiveness of “Hydrogel B” in subjects with osteoarthritis (OA) of the knee. The endpoints of the study were defined as:

Primary endpoint: To evaluate the change from baseline in WOMAC pain score at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint. The WOMAC questionnaire is described below.

Secondary endpoints: To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness subscales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7 and 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC score: The WOMAC questionnaire is a self-administered questionnaire consisting of 24 items, each scored on a 0-4 Likert scale. The 24 items are divided into three subscales: pain (5 items), stiffness (2 items) and physical function (17 items). A total WOMAC score is also calculated as the sum of all 24 items. The WOMAC scores (subscales and total) are converted to a 0–100 scale, with a higher score indicating a worse outcome.

Inclusion and exclusion criteria

The following inclusion and exclusion criteria were defined:

Inclusion criteria:

Adults with a clinical diagnosis of osteoarthritis of the knee according to the American College of Rheumatology.

Exclusion criteria:

- Active skin disease or infection at or near the injection site.
- Infected or severely inflamed joint.
- Previous treatment with degradable intra-articular injectable, such as hyaluronic acid, unless degradation of such product is complete.
- Previous treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- Subject has received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.
- Subjects under the age of 18 years.

Study overview

The study comprises the following treatment and assessment time points:

- An initial treatment visit (Treatment visit 1).
- A second treatment visit approximately one month after Treatment visit 1 (Treatment visit 2).
- Follow-up visits at four months (Follow-up visit 1), seven months (Follow-up visit 2) and thirteen months (Follow-up visit 3). The scheduled visit windows were +/- 2 weeks for all follow-up visits.

A brief overview of the study procedure is outlined in [Table 2](#).

Table 2. “Proof of concept” study outline.

	Treatment visit 1	Treatment visit 2	Follow-up visit 1	Follow-up visit 2	Follow-up visit 3
Time point (months)	0	1	4	7	13
Injection of “Hydrogel B”	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*“Hydrogel B” injection performed if the effect of the initial dose was regarded as insufficient.

Study population

The study population consisted of subjects who were treated for knee OA and had valid records of pre-treatment primary effectiveness measure (WOMAC questionnaire). The subjects received the initial “Hydrogel B” injection at Treatment visit 1 and did not receive intra-articular corticosteroid

injection at any time point up to the 13 months study visit and did not receive intra-articular injection of “Hydrogel B” at any of the follow-up study visits (i.e., the 4- and 7-months follow-up visits).

The degree of OA was determined by the Kellgren-Lawrence (KL) classification, which is a grading from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA [1]. The subjects in the study had the following KL grades: KL=1: 4%; KL=2: 24%; KL=3: 46%; and KL=4: 26%.

5.2.1.2 Results

Patient characteristics

Altogether, 122 knee OA patients received intra-articular treatment of 3 mL “Hydrogel B”, of which 38 did not complete a baseline WOMAC questionnaire, resulting in 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. The mean age at the first “Hydrogel B” injection was 68 years (range 36-91). 48 (57%) of the patients were female. Baseline WOMAC scores are given in [Table 3](#).

Table 3. WOMAC scores at baseline.

	Mean (SD)	Range
WOMAC pain	44.3 (17.2)	5.0 – 75.0
WOMAC stiffness	44.9 (22.0)	0.0 – 87.5
WOMAC function	42.2 (20.7)	0.0 – 88.2
WOMAC total	42.8 (18.6)	0.0 – 84.4

Treatment and follow-up

Of the 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores, 75 subjects attended the second treatment visit, of which 72 subjects received a second intra-articular injection of 3 mL of “Hydrogel B” (3 subjects did not attend the second treatment visit, but continued participation). A cumulative effect of “Hydrogel B” has therefore been studied indirectly.

WOMAC follow-up data were available for 62 subjects at 4 months, for 59 subjects at 7 months and for 56 subjects at 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC scores

[Table 4](#) summarises the WOMAC sub-scores (pain, stiffness, function) and the total WOMAC score. At the 4 months follow-up, there was a statistically significant decrease in the WOMAC pain sub-score of 14.6 points (95% CI -18.9 to -10.2) ($p < 0.001$). The improvement in pain sub-score persisted over time with a mean reduction of 16.0 and 15.7 at 7 and 13 months, respectively. Furthermore, WOMAC stiffness sub-score, WOMAC function sub-score and the total WOMAC score were all statistically significantly reduced at all time points (4, 7 and 13 months).

Table 4. Changes from baseline in WOMAC pain, stiffness and function sub-scores, and in WOMAC total score (n=84).

	4 months (n=62)		7 months (n=59)		13 months (n=56)	
	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value
WOMAC pain	-14.6 (-18.9 to -10.2)	<.0001	-16.0 (-20.4 to -11.6)	<.0001	-15.7 (-20.2 to -11.2)	<.0001
WOMAC stiffness	-12.3 (-17.7 to -6.9)	<.0001	-13.3 (-18.8 to -7.8)	<.0001	-12.1 (-17.8 to -6.4)	<.0001
WOMAC function	-13.1 (-17.4 to -8.7)	<.0001	-12.2 (-16.6 to -7.8)	<.0001	-9.4 (-14.0 to -4.9)	<.0001
WOMAC total	-13.4 (-17.5 to -9.2)	<.0001	-13.1 (-17.3 to -8.8)	<.0001	-10.9 (-15.2 to -6.6)	<.0001

Achievement of study endpoints

The study results as related to the study endpoints are summarised in [Table 5](#).

Table 5. Study results as related to study endpoints.

Study endpoints		Study results
Primary endpoint	To evaluate the change from baseline in pain (WOMAC) at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint.	A statistically significant improvement in pain at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint was demonstrated ($p<0.0001$).
Secondary endpoints	To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness sub-scales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7, and 13 months.	Improvement was seen in the other WOMAC domains (stiffness, function, and total) after 4 months. The effect seems to be long-term with effectiveness maintained for 13 months.

5.2.1.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® was a single-centre, open-label cohort “proof of concept” study including 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. Evaluation of the primary endpoint revealed that the WOMAC pain sub-score was significantly improved four months after the initial “Hydrogel B” injection as compared to baseline. Similarly, the WOMAC total score and the stiffness and physical function sub-scores (secondary endpoints) were all improved. The effect appeared to persist over time, up to the last observation at 13 months.

5.2.2 Safety assessment study

5.2.2.1 Clinical investigation design

General information

This was an investigator-initiated retrospective cohort study set up to assess the safety of Arthrosamid® (“Hydrogel B”) in patients with knee OA. The study was published in 2019 [2].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was designed for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Study objective

The overall study purpose was to obtain information on the safety of “Hydrogel B” in subjects with OA of the knee.

Safety parameters

Adverse events: An adverse event is defined as any untoward medical occurrence or any untoward clinical signs (including an abnormal laboratory finding) in patients whether or not related to the investigational medical device. Adverse events were graded as mild (transient and easily tolerated), moderate (causing discomfort and interrupting normal activities) or severe (incapacitating, life-threatening or causing considerable interference with normal activities).

Serious adverse events: A serious adverse event is an adverse event that:

- led to death, injury or permanent impairment to a body structure or body function.
- led to a serious deterioration in health of the subject, that either resulted in:
 - a life-threatening illness or injury, or
 - a permanent impairment of a body structure or body function, or
 - in-subject hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, or
 - in medical or surgical intervention to prevent life-threatening illness.
- led to foetal distress, foetal death or congenital abnormality or birth defect.

Effectiveness parameter

Treatment effect questionnaire: To assess the subject's perceived effect of the treatment, the subjects were given three options for describing the current status of their knee compared to the pre-treatment status: unchanged / worse / better. If the answer was "worse" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where -1 denotes "almost the same, hardly any worse at all" and -7 denotes "a very great deal worse". If the answer was "better" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where 1 denotes "almost the same, hardly any better at all" and 7 denotes "a very great deal better".

The subject's perceived treatment effect was evaluated separately for pain, physical function and global perceived effect.

Study overview

All subjects had been treated with "Hydrogel B" for knee OA between 2010 and 2017. After informed consent was given, subjects underwent a medical examination and medical records were gathered. Subjects who declined the clinical examination were invited to be interviewed by telephone, and detailed descriptions of any adverse events were recorded. Thus, the study comprised one single hospital visit / telephone interview per subject.

Subject interview: All subjects were asked to describe any pain and mobility limitations, skin conditions, systemic events (not knee-related events) that they experienced in relation to or since the treatment with "Hydrogel B". If any adverse events were described, the subject was asked for duration and severity.

Medical records review / surgical reports: The investigator assessed any adverse event in detail including the approximate date of onset, description, severity, duration and outcome, relationship of the adverse event to investigational device, and any action(s) taken.

For the subset of subjects that had received knee replacement surgery since receiving treatment with "Hydrogel B", the surgery reports were reviewed for descriptions of abnormal macroscopic findings. In particular it was investigated if the presence of "Hydrogel B" was noticed and if there were signs of fibrosis or unidentified foreign bodies.

Clinical examination: A clinical examination of the participants' knees was performed to assess if abnormalities not otherwise found in relation to knee OA were present.

The clinical examination was specifically focused on the potential development of intra-articular fibrosis. Thus, an evaluation of knee joint range of motion was performed. In the case of a clinically significant reduction in flexion range of motion, it was judged and recorded whether this was expected in the natural course of the disease (knee OA) and if it was caused by either bony or soft tissue changes (fibrosis).

5.2.2.2 Results

A total of 128 subjects were referred to the OA outpatient clinic for potential inclusion in the study. Of these, 91 responded to the invitation and represent the retrospective safety population. A majority of the subjects visited the clinic (n=74), whereas 17 subjects participated by way of telephone interview.

The mean time since the initial “Hydrogel B” injection was 24 months (range: 4 to 87). [Table 6](#) shows the patient characteristics at the time of the study.

Table 6. Patient characteristics.

Number of subjects (n)	91
Age (years)	Mean: 70 Range: 38 - 94
Gender (n)	Female: 46 (51%) Male: 45 (49%)
Time since first “Hydrogel B” injection (months)	Mean: 24 Range: 4 - 87

Adverse events

In this retrospective assessment, 25 subjects (27%) reported that they had experienced one or more adverse events or discomfort in relation to or since their treatment with “Hydrogel B”. The total number of adverse events reported by these 25 subjects was 41. An overview of the adverse events as to frequency, severity and duration is given in [Table 7](#). The most frequent adverse events were a sensation of distension (15 subjects) or pain from the target knee (7 subjects).

Most of the subjects who had a sensation of distension described it as mild or moderate. Three subjects rated the sensation of distention as severe. All but one of the subjects described the sensation as short-lived (days to weeks). Pain in the knee was described as severe by 4 subjects. In none of the subjects the pain persisted for a prolonged period.

The majority of the patient-reported adverse events were judged by the investigator to be normal symptoms of knee OA.

Two subjects reported to have sought medical assistance at the treating clinic because of knee pain after the initial treatment. One was treated with analgesics and was in remission after a week. The other had intra-articular effusion and was treated with recurrent arthrocentesis, one and three weeks after the initial treatment, respectively. No lasting reactions and no allergic reactions or intra-articular infections were reported.

Table 7. Patient-reported adverse events.

Adverse event	n (%)	Severity (n)			Duration (n)		
		Mild	Moderate	Severe	Days	Weeks	Months
Pain from target knee	7 (17.1%)	2	1	4	3	4	0
Other pain from extremity	1 (2.4%)	0	0	1	1	0	0
Muscle discomfort/pain	2 (4.9%)	2	0	0	2	0	0
Soreness	3 (7.3%)	3	0	0	2	1	0
Burning sensation	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Sensation of distension	15 (36.6%)	10	2	3	6	8	1
Skin or joint pricking sensation	3 (7.3%)	1	1	1	1	1	1
Numbness	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Cold sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	0	1
Heat sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	1	0
Reduced range of motion	4 (9.8%)	1	2	1	1	2	1
Stiffness	2 (4.9%)	2	0	0	0	1	1

Serious adverse events

No serious adverse events were reported.

Clinical examination

From the clinical examinations of the 74 subjects who visited the osteoarthritis outpatient clinic, the investigator found no signs of reduced knee range of motion (ROM) other than what is expected in a population of knee OA patients.

The investigator found no indication of fibrosis formation significant enough to be detected through a clinical ROM examination in any of the assessed subjects.

Surgical reports

Fifteen of the subjects had undergone arthroplasty surgery for knee OA of the treated knee subsequent to the “Hydrogel B” injections. The average time from treatment with “Hydrogel B” to surgery was 19 months (range: 5 to 58 months). From the pre-operative examinations there were no indications of knee fibrosis in any of the subjects. There were no descriptions of abnormalities that could be associated with prior treatment with “Hydrogel B” in the surgical reports. None of the reports mentioned the presence of “Hydrogel B”, unidentified foreign bodies or macroscopical signs of fibrosis.

5.2.2.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® (“Hydrogel B”) was a retrospective cohort study including 91 subjects. Evaluation of safety data showed no serious adverse events related to “Hydrogel B” injection. No allergic reactions or intra-articular infections were observed.

Most of the adverse events reported by the subjects can be described as normal symptoms of knee OA and were thus most probably not related to “Hydrogel B”. An exception is the sensation of distention after treatment which was felt by 15 subjects. Most (14 subjects, corresponding to 93%) describe this sensation as short-lived (days to weeks). The cause of this adverse event is not clear.

There were no indications of fibrosis after “Hydrogel B” injection.

5.2.3 Histopathological report

This investigation is described in detail in the report: “Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)” [3].

5.2.3.1 Clinical investigation design

An investigator-initiated prospective histopathological study was performed on tissue removed from subjects during total knee arthroplasty (TKA). The subjects had previously received treatment with “Hydrogel B”. The surgical procedure at TKA includes resection of diseased or damaged bone and cartilage from the knee, followed by attachment of metal and polyethylene prostheses.

Upon resection, soft tissue, cartilage and decalcified bone were cut into smaller sections and processed for histological examination. Haematoxylin-eosin-stained sections were examined.

The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and extent of “Hydrogel B” integrated foci and scored on a scale between 1 and 3.

The integration grade was judged as a combination of network mask-size and number of cells within this network and scored on a scale between 1 and 3.

5.2.3.2 Results

A total of seven subjects were included in the study (Table 8). Subject age ranged between 35 and 84 years, and all but one of the subjects were female. In this study, the stages of OA are given as OA grade¹ (determined by the surgeon) and/or KL score. Both are graded from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA. OA was the indication for “Hydrogel B” injection, and subsequent total knee arthroplasty, in six of the subjects. The seventh subject had suffered from a knee injury at the age of 13. “Hydrogel B” had been injected twice in a majority of the subjects over a mean period of 16 months (range 5-33) prior to knee arthroplasty. The reason for arthroplasty was, in most cases, recurrence of symptoms.

The histological findings are summarised in Table 9. The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and the extent of “Hydrogel B” integrated foci, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest augmentation effect. The integration grade was judged as a combination of network mask-size and

number of cells within this network, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest integration grade.

Table 8. Patient characteristics.

Patient	Age / Sex	Disease	OA grade	KL score*	Previous treatment	“Hydrogel B” volume	Time since “Hydrogel B” injection (months)
Case 1	35 years - female	Injury	1	-	Surgery	5 + 3 mL	18
Case 2	84 years - female	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	5
Case 3	77 years - female	OA	2	-	None	5 + 5 mL	29
Case 4	69 years - female	OA	2	2	None	3 mL	33
Case 5	67 years - female	OA	3	3	None	3 + 3 mL	7
Case 6	74 years - female	OA	3	2	None	3 + 3 mL	5
Case 7	82 years - male	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	16

*KL score was not available in case 1 and case 3.

Table 9. Summary of histological findings.

Subject	Biopsies with gel	Augmentation effect of gel (1-3)	Integration grade (1-3)	Summary of histological findings
Case 1	3/16	1	2	Scattered small gel deposits just beneath the synovial lining. Signs of OA with cartilage fragments, synovial hyperplasia, diffuse increase in inflammatory cells of the synovial membrane.
Case 2	6/25	1-2	1	A few gel deposits just beneath the synovial lining. A few spots of hyalinised connective tissue, a few spots of inflammatory cells in the synovial membrane. No areas of sclerosing / scar-forming fibrosis or necrosis.
Case 3	38/48	3	3	Large quantities of fully integrated gel within the synovial membrane, within the connective tissue and beneath the synovial membrane. Foci of inflammatory cells and streaks of connective tissue fibres.
Case 4	12/26	3	3	Fully integrated gel with scattered inflammatory cells and fibroblasts.
Case 5	3/15	1-2	3	Irregularly folded capsule tissue in areas with large papillary folds. Integrated gel was seen sub-synovially.
Case 6	10/11	1	2	Well integrated gel within the synovial membrane and beneath the synovial lining. Diffuse infiltration of inflammatory cells in the connective tissue.
Case 7	11/18	2	2	Large condensations of inflammatory cells around the gel deposits. Small foci with bleeding and necrosis.

In essence, a similar histological pattern was seen in all seven cases. “Hydrogel B” was found to be integrated in the synovial membrane, and outer synovial lining cells had entered the gel and established a de novo lining layer. The integrated gel appears to contribute with a considerable augmentation effect to the inner side of the capsule, facing the cavity. Thus, extensive papillary folding of the synovial membrane was seen in all cases except one (case 1). In one knee (case 1) the

gel was found immediately adjacent to both vital and necrotic bone trabecula, where it might act as an extra padding.

None of the seven cases showed evidence of firm fibrosis or scar formation. The integration of the gel resulted in a network of very fine fibres of tissue network, but none of the many biopsies showed any signs of shrinkage or contraction within or surrounding the gel deposits that might give indication of fibrosis or scarring, which are well-known parameters in OA.

Examples of the histological findings are shown in [Figure 1](#) and [Figure 2](#).

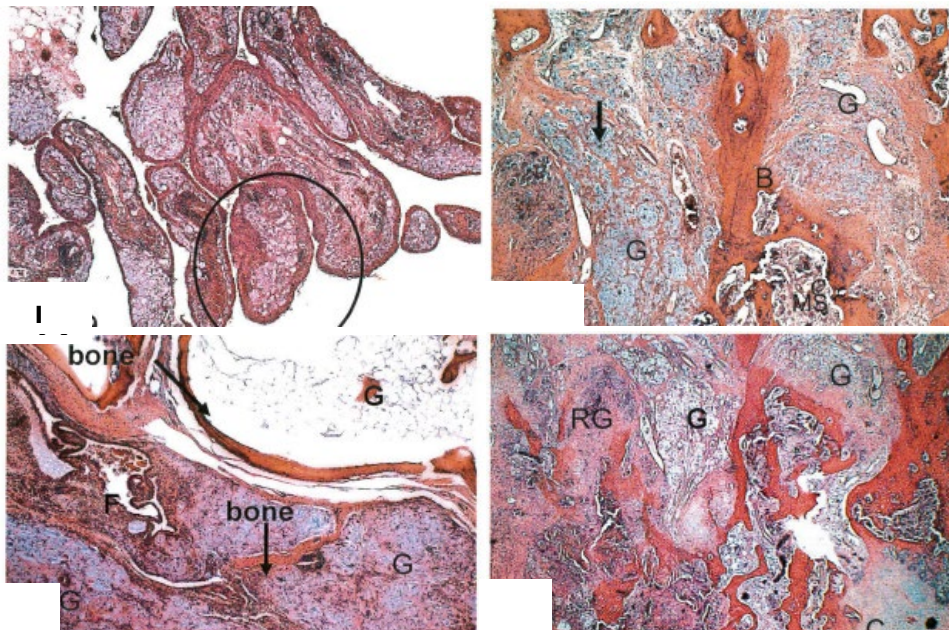


Figure 1. Case 3. Overview of part of the synovial membrane showing papillary proliferations augmented with “Hydrogel B” (I). Note the hyperplastic synovial lining (circled). Slender bone trabecula (B/bone) and intervening marrow spaces augmented with integrated gel (G) (II and III). Necrotic and regenerating cartilage (RG) or cartilage/bone (C) with integrated gel (G) lying in adjacent marrow spaces (IV).

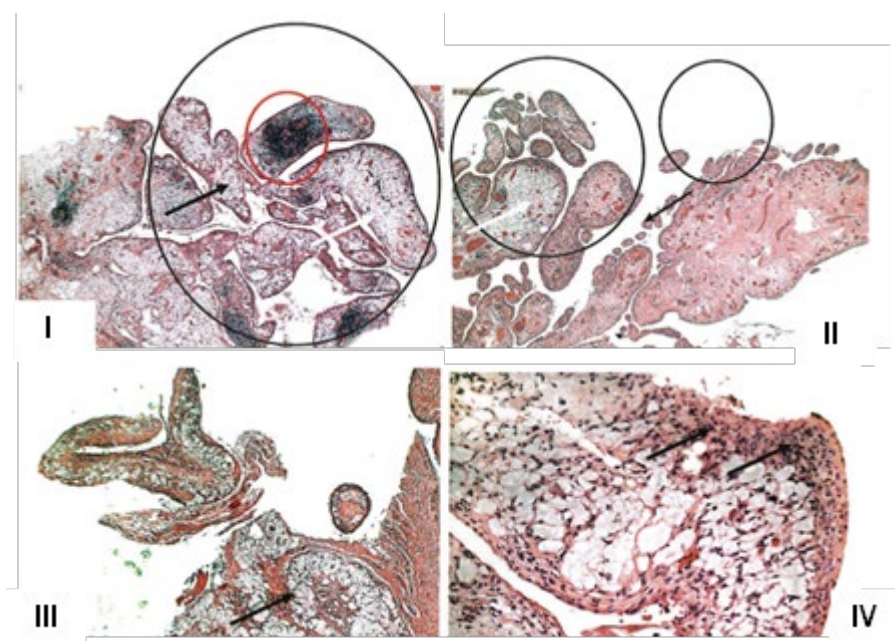


Figure 2. Case 7. Synovial papillary projections with integrated gel of different volumes and frequencies within the synovial membrane (arrows) (I and II). The three black circles illustrate different contents of gel within the different synovial projections. The smallest circle displays no gel, the middle size one contains some gel, and the large circle contains gel in all tissue projections (I and II). Condensations of chronic inflammatory cells are seen within the red circle (I). Folded rim of integrated gel is shown in (III) and a close-up photo of an area with gel integration and chronic inflammatory cells in surrounding connective tissue is seen in (IV).

5.2.3.3 Conclusion

This pathohistological study included knee biopsies from seven subjects, previously treated with “Hydrogel B”, obtained in conjunction with total knee arthroplasty. The overall finding of the investigation is that “Hydrogel B” was found to be integrated in the synovial membrane and covered by synovial surface cells, irrespective of the time point after “Hydrogel B” injection (5 – 33 months, mean: 16 months). In addition, extensive papillary folding of the synovial membrane was observed. No evidence of firm fibrosis or scar formation was seen.

5.2.4 Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura is sponsoring a multi-centre, prospective, open-label clinical study evaluating the effectiveness and safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA. The investigation consists of a main study followed by an extension study. 49 subjects were enrolled over a period of one month (August-September 2019). The study was conducted according to ISO 14155 and all applicable regulatory requirements, at three clinical sites in Denmark, and prior to initiation of the investigation, approvals were obtained from the Danish Medicines Agency and the Independent Ethics Committee.

Subjects have been followed for 4 years. Data evaluated at the 6- and 12-month time point were published in 2021 [4,5], 2-year data were published in 2022 [6], and 3-year data were published in 2023 [7,8].

5.2.4.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to evaluate the effectiveness of one injection of 6 mL (6 x 1 mL) Arthrosamid® on pain over 3 months (13 weeks) in subjects with mild to severe knee OA (KL grade 2-4).

The primary endpoint for the main study was:

- Change in the 0-100 points normalised WOMAC pain subscale from baseline to week 13.

The secondary objectives were to evaluate the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and patient global assessment (PGA) of impact of OA over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks).

The secondary endpoints for the main study were:

Changes from baseline over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks) in:

- WOMAC stiffness and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) response.
- WOMAC pain-related subscale (1 month).

The extension study only includes secondary endpoints. These are changes from baseline to weeks 26 and 52, year 2, 3, 4, and 5 in:

- WOMAC pain, stiffness, and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- OMERACT-OARSI response (only week 26 and 52).

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) were:

- Incidence of adverse events (AEs).
- Incidence of adverse device effects (ADEs).

Study treatment

48 of the 49 subjects received the planned 6 mL injection of the device. Due to a device deficiency one subject only received approximately 5 mL of the device. This subject completed year 4 of the extension study.

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Patient population

Main inclusion criteria were:

- Signed informed consent form.
- >18 years old.
- Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria and a KL score of 2, 3 or 4.

Main exclusion criteria were according to the contraindications for Arthrosamid®:

- If an active skin disease or infection was present at or near the injection site.
- If the joint was infected or severely inflamed.
- If a degradable intra-articular injectable such as hyaluronic acid had been used within the last 6 months.
- If the subject had previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- If the subject had received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.

In order to adequately distinguish the response to Arthrosamid® from any background “noise” and to separate out any confounding factors, additional exclusion criteria (other than what is already taken into account with warnings and precautions) were implemented:

- Previous intra-articular injection of polyacrylamide gel in the target knee.
- Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
- Diseases in target knee other than OA.
- Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g., corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
- History of surgery in the target knee within the past 6 months.
- Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
- Planned surgery on any lower extremity.
- Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
- Any unstable or severe cardio-vascular disease.
- Any other contraindication to intra-articular injection.

- Any significant medical condition (e.g., significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
- Treatment with systemic steroids with daily doses equivalent of >7.5 mg prednisolone.
- Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
- Fibromyalgia.
- Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g., rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
- Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
- Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.4.2 Results

Disposition of subjects

50 subjects were screened, and 49 subjects were enrolled into the study (intention to treat [ITT] analysis set). All subjects completed the main study and entered the 1-year extension phase. 46 subjects completed the 1-year extension.

A total of 35 subjects entered year 2 of the extension study, and 32 subjects completed the 2-year extension. One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 2, and 2 subjects were withdrawn with reason for withdrawal reported as 'other'. Of the 3 subjects withdrawn from year 2 of the extension, 2 had target knee replacement on the date of withdrawal. For the remaining subject, no further information is available regarding the reason for withdrawal.

A total of 29 subjects completed the 3-year extension (visit 8). One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 3, and 2 subjects were withdrawn due to knee replacement surgery.

A total of 27 subjects completed the 4-year extension (visit 9). Two subjects withdrew consent (withdrawal by subject) during year 4.

Effectiveness endpoints

WOMAC pain subscale

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 10](#). The changes from baseline are shown graphically in [Figure 3](#) for the ITT analysis set, both as observed and using the "baseline observation carried forward" (BOCF) approach, in which any missing values at 2 years were replaced by the participants' baseline values, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 22.0 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set

and 21.8 points for the year-2 extension subset, indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.0 points from baseline to year 4.

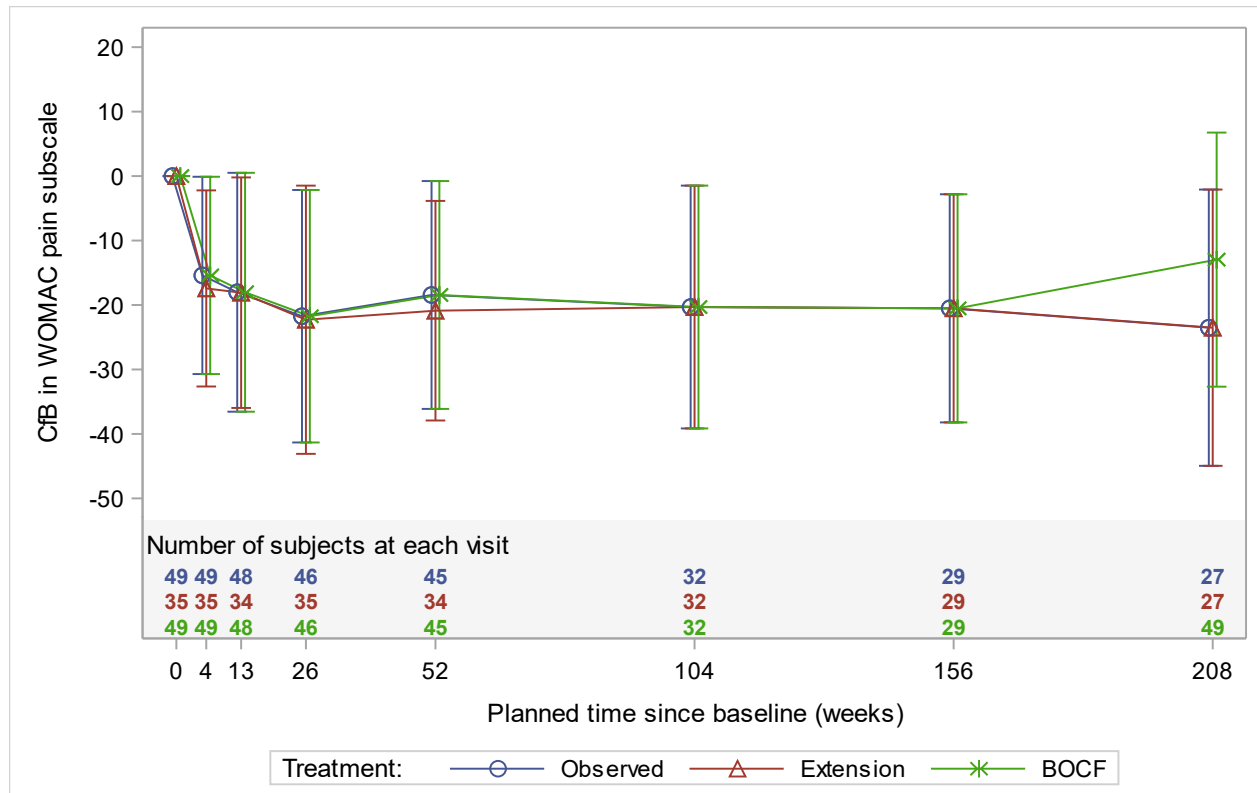


Figure 3. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC pain subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 10. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	50.3 (11.8)	
Median	50.0	
Min - Max	20 - 75	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	32.1 (18.2)	-18.0 (18.5)
Median	35.0	-20.0
Min - Max	0 - 75	-55 - 35
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.9 (18.6)	-21.7 (19.6)
Median	30.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-60 - 25
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	32.1 (20.0)	-18.4 (17.7)
Median	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 20
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	28.9 (19.0)	-20.3 (18.8)
Median	25.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-50 - 15
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	28.8 (18.0)	-20.5 (17.7)
Median	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 5
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	24.6 (17.0)	-23.5 (21.4)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 55	-65 - 20

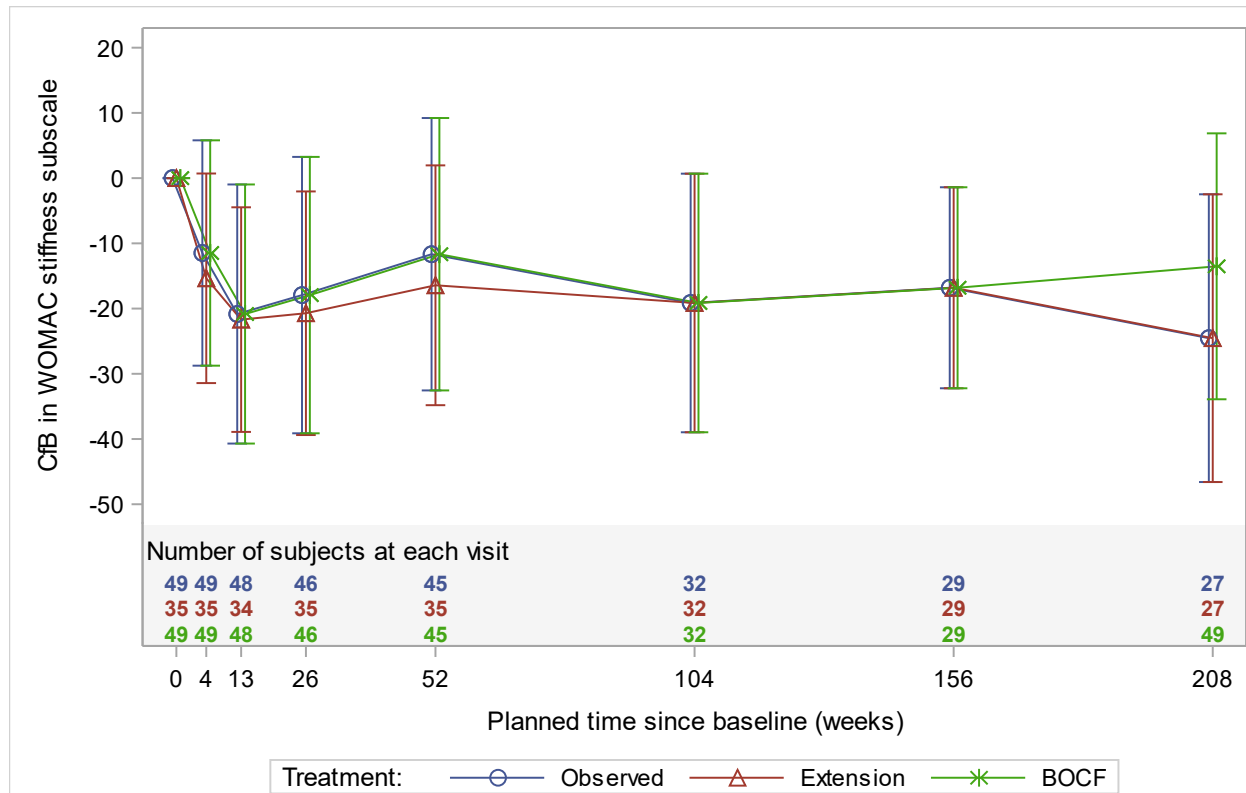
N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC stiffness subscale

The scores for the transformed WOMAC stiffness subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 11](#). The mean changes from baseline are shown graphically in [Figure](#)

4 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 23.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 22.5 points for the year-2 extension subset, indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.5 points from baseline to year 4.



Afbeelding 4. Grafiek van gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (change from baseline, CfB) in de score op de getransformeerde WOMAC-subschaal voor stijfheid (0-100). De foutbalkjes geven de standaardafwijking weer.

Table 11. Summary of transformed WOMAC stiffness subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	55.6 (17.5)	
Median	62.5	
Min - Max	0 - 88	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	34.6 (21.0)	-20.8 (19.9)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 38
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	37.2 (21.5)	-17.9 (21.2)
Median	31.3	-18.8
Min - Max	0 - 75	-50 - 50
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.9 (24.8)	-11.7 (20.9)
Median	50.0	-12.5
Min - Max	0 - 88	-50 - 50
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	35.9 (23.7)	-19.1 (19.8)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-75 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.1 (19.9)	-16.8 (15.4)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-50 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	28.7 (24.2)	-24.5 (22.1)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 25

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC physical function subscale

The scores for the transformed WOMAC physical function subscale at baseline, week 13, week 26 and week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 12](#). The changes from baseline are shown graphically in

Figure 5 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 17.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 17.2 points for the year-2 extension subset, indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 9.7 points from baseline to year 4.

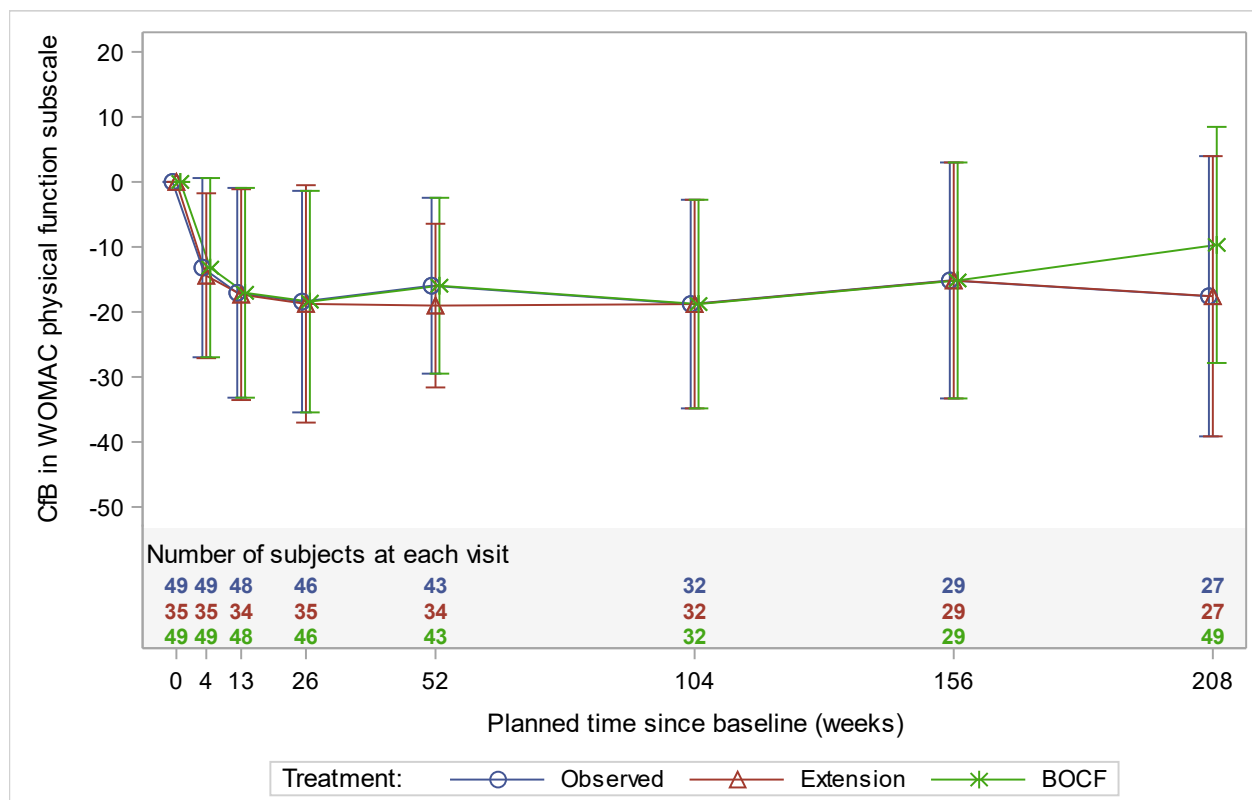


Figure 5. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC physical function subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 12. Summary of transformed WOMAC physical function subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	46.6 (16.1)	
Median	45.6	
Min - Max	9 - 87	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	29.4 (18.0)	-17.1 (16.1)
Median	28.7	-19.8
Min - Max	0 - 60	-44 - 25
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.6 (20.4)	-18.4 (17.0)
Median	28.7	-20.2
Min - Max	0 - 62	-47 - 21
Week 52		
N	43	43
Mean (SD)	31.0 (22.3)	-16.0 (13.5)
Median	26.5	-16.2
Min - Max	0 - 69	-40 - 16
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	23.9 (18.0)	-18.8 (16.0)
Median	22.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-50 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	26.9 (18.8)	-15.2 (18.1)
Median	25.0	-11.8
Min - Max	0 - 62	-54 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	23.9 (19.1)	-17.6 (21.6)
Median	19.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-69 - 26

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Patient global assessment

The PGA was in response to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100). The scores for the PGA at baseline, week 13,

week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in Table 13. The changes from baseline are shown graphically in Figure 6 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the PGA showed a significant reduction of 21.2 points ($p < 0.0001$) from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 19.1 points ($p = 0.0001$) for the year-2 extension subset, indicating a reduction in the mean impact of knee OA on the subjects' lives. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 11.9 points from baseline to year 4.

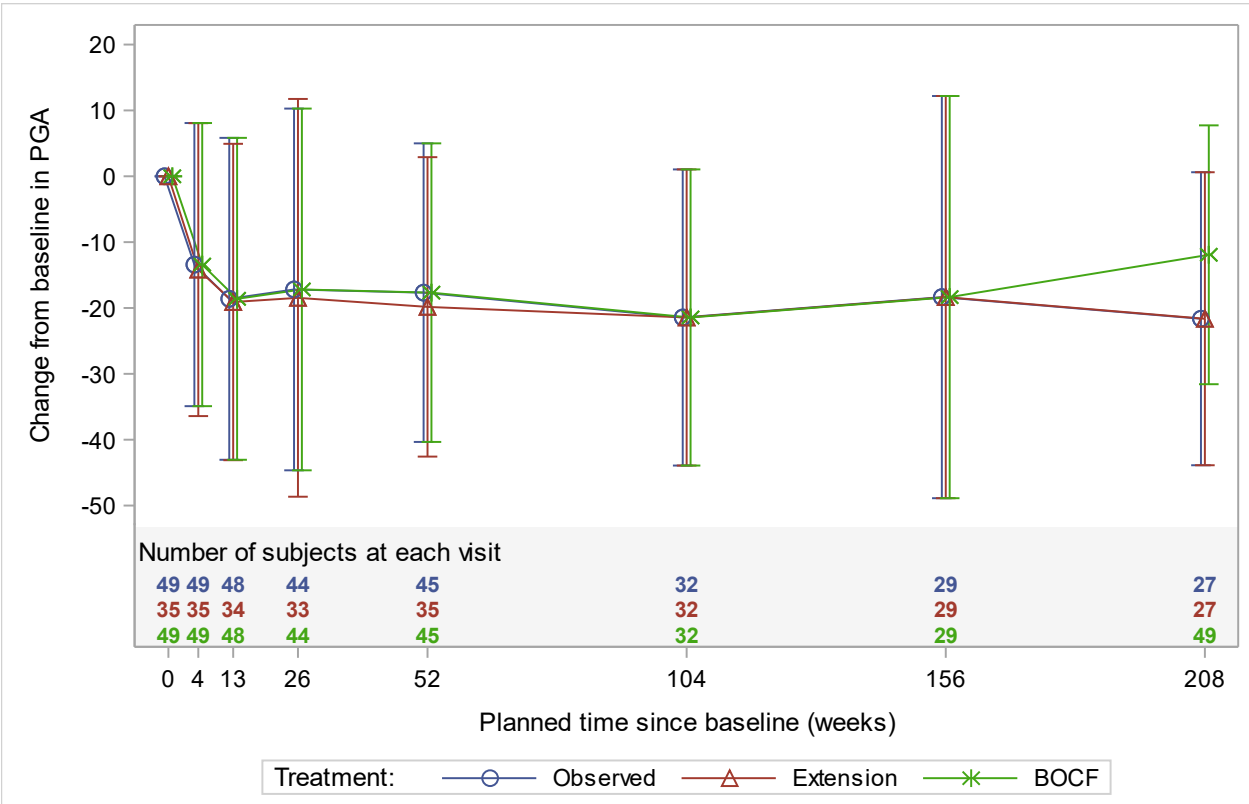


Figure 6. Mean patient global assessment. Error bars represent standard deviation.

Table 13. Summary of patient global assessment.

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	61.1 (18.3)	
Median	65.0	
Min - Max	22 - 100	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	42.6 (24.7)	-18.6 (24.4)
Median	40.0	-19.5
Min - Max	2 - 95	-67 - 53
Week 26		
N	44	44
Mean (SD)	43.9 (27.6)	-17.2 (27.5)
Median	41.0	-16.0
Min - Max	0 - 97	-89 - 46
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.3 (27.1)	-17.7 (22.7)
Median	36.0	-15.0
Min - Max	1 - 95	-67 - 24
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	33.9 (23.6)	-21.4 (22.5)
Median	32.5	-20.5
Min - Max	0 - 84	-78 - 31
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.2 (28.0)	-18.3 (30.5)
Median	27.0	-18.0
Min - Max	0 - 89	-88 - 38
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	33.2 (19.4)	-21.6 (22.2)
Median	28.0	-20.0
Min - Max	7 - 68	-66 - 27

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

OMERACT-OARSI response

The OMERACT-OARSI criteria is a set of responder criteria, which present the results of changes after treatment of OA in three symptomatic domains (pain, function, and PGA) as a single variable. Change in OMERACT-OARSI response was assessed. More than half of the subjects were positive

responders to the OMERACT-OARSI criteria at week 4 (53.1%), week 13 (64.6%), week 26 (67.4%), and week 52 (62.2%). The OMERACT-OARSI response was only evaluated up to week 52.

Safety endpoints

Adverse events

Thirty-six subjects reported a total of 80 AEs up to and including the 4-year extension visit. Nine of the events were reported as serious adverse events (SAEs). No deaths were reported, and one of the AEs (arthralgia, unlikely related) led to withdrawal from the study.

The most frequently reported AEs were arthralgia (18 events in 15 subjects), corona virus infection (7 events in 7 subjects), joint swelling (6 events in 6 subjects), back pain (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (4 events in 4 subjects). Almost all the AEs were mild (47 events in 30 subjects) or moderate (25 events in 18 subjects) in intensity. Eight severe events were reported in 7 subjects: arthralgia, cerebrovascular accident, corona virus infection, lumbar spinal stenosis, presyncope, prostate cancer uterine prolapse and complicated appendicitis.

Adverse device effects

An adverse device effect (ADE) is defined as an AE related to the use of an investigational medical device.

Of the 80 AEs, 14 ADEs occurred in 12 subjects. No serious ADEs and no unanticipated serious ADEs occurred. The most frequently reported ADEs were arthralgia (6 events in 6 subjects), joint swelling (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (3 events in 3 subjects). No other event was reported in more than 1 subject. Two events of arthralgia in 2 subjects had moderate intensity, while all other ADEs were mild.

5.2.4.3 Conclusion

The investigation provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and effective for its intended use 4 years after injection.

5.2.5 A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura has also sponsored a multi-centre, randomised, double-blind, clinical trial to compare the effectiveness of intra-articular polyacrylamide hydrogel (Arthrosamid®) and a hyaluronic acid (HA), Synvisc-One® to safely induce symptomatic benefit in subjects with knee OA.

A total of 239 subjects were randomised into this study, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and ISO 14155 at 3 sites in Denmark.

The study was initially planned to end after 1 year but was extended to follow the participants of the Arthrosamid® arm for up to 5 years through yearly, unblinded follow-up visits.

Three-year data are available from this study. One-year data were published in 2022 and 2023 [9-11].

5.2.5.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to compare the effectiveness of one injection of 6 mL intra-articular Arthrosamid® with that of one injection of 6 mL Synvisc-One® on pain over 6 months in subjects with mild to severe knee OA.

The primary endpoint of the main study was:

- Change in the WOMAC pain subscale from baseline to week 26

The secondary objectives were to compare the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® with that of 6 mL Synvisc-One® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and quality of life (QoL) over 1, 3, 6 and 12 months.

The secondary endpoints of the main study were change from baseline to weeks 4, 12, 26, and 52 in:

- The WOMAC pain, stiffness and physical function related subscales
- PGA
- OMERACT-OARSI response
- EuroQoL-5D-5L

The objectives of the extension study are to evaluate the long-term effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA and to evaluate time to start of other treatments for knee osteoarthritis.

The endpoints of the extension study are:

- Change from baseline in WOMAC pain, stiffness, and physical function
- Change from baseline in subject's global assessment of impact of osteoarthritis (PGA)
- Time from treatment until target knee replacement
- Time from treatment to start of any other treatment for knee osteoarthritis

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) are:

- Incidence of adverse events (AEs)
- Incidence of adverse device effects (ADEs)

Study analysis set definitions

The following analysis sets were used in the analysis of the data:

ITT analysis set: The ITT analysis set contains all randomised subjects irrespective of whether the subject actually received study intervention or the subject's compliance with the study protocol. The subjects were included as randomised.

Full analysis set (FAS): The FAS contains all randomised subjects who received study treatment (i.e. Arthrosamid® or Synvisc-One®) and who have WOMAC pain subscale assessed at baseline and at least one post-baseline assessment. The subjects were included as randomised.

Per protocol (PP) analysis set: The PP analysis set was defined as all subjects in the FAS, meeting all inclusion criteria, and who do not have any protocol deviations of clinical or statistical significance.

Safety analysis set: The safety analysis set is defined as subjects who have received a study treatment. The subjects will be included as actually treated.

Study treatment

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Subject population

Inclusion criteria:

A patient was eligible for inclusion in the trial if all of the following criteria applied:

1. Signed and dated informed consent form.
2. Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study.
3. Male or female, aged ≥ 18 years.
4. Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria.
5. Definite radiographic OA in the most symptomatic knee (target knee) at mild to severe stage (Kellgren-Lawrence 2-4).
6. If subject is using analgesics for knee OA the dose should have been stable for the past four weeks.
7. NRS (11 points (0-10) pain intensity numerical rating scale) ≥ 4 in target knee, during the past week when walking.
8. Body Mass Index (BMI) between 20-35 kg/m².
9. For females of reproductive potential: use of adequate contraception must be used throughout the trial.

Exclusion criteria:

A patient was not eligible for inclusion in the trial if any of the following criteria applied:

1. Female participants who are pregnant, lactating or planning pregnancy during the course of the clinical investigation.
2. Previous intra-articular injection of PAAG in the target knee.

3. Previous intra-articular injection with hyaluronic acid or derivatives in target knee in the previous 6 months.
4. Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
5. Diseases in target knee other than OA.
6. Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g. corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
7. Acute serious infection of any region that required hospital care or intravenous antibiotic treatment within the last 30 days, or oral antibiotic treatment within the last 14 days.
8. Skin disease or infections in the area of the injection site.
9. Infected or severely inflamed knees.
10. History of sepsis in any joint or any clinical concern for an infectious process in the target knee.
11. History of surgery in the target knee within the past 6 months.
12. Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
13. Planned surgery on any lower extremity.
14. Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
15. Suffering from any unstable or severe cardio-vascular disease.
16. Any other contraindication to intra-articular injection.
17. Any foreign material in the target joint.
18. Any significant medical condition (e.g. significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
19. Treatment with systemic steroids.
20. Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
21. Fibromyalgia.
22. Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g. rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
23. Haemophilia.
24. Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
25. Known allergic reactions to components of Synvisc-One (avian protein).
26. Known allergic reactions to antibiotics (azithromycin and moxifloxacin) or local anaesthesia.
27. Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.5.2 Results

Disposition of subjects

258 subjects were screened, and 239 subjects were randomised into the study (120 to Synvisc-one and 119 to Arthrosamid®). 215 subjects completed the main study. Two subjects randomised to receive Synvisc-one were mistakenly treated with Arthrosamid®. Therefore, the safety analysis set consists of 121 subjects in the Arthrosamid® arm and 118 subjects in the Synvisc-one arm.

91 subjects entered the extension phase, from which 75 completed the 3-year visit.

Effectiveness endpoints

Primary effectiveness endpoint – main study

Descriptive results:

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, weeks 4, 12, 26 and 52 are summarised for the FAS analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 14](#). The mean transformed WOMAC pain score was lowest for both arms at 12 weeks. At 26 and 52 weeks the mean transformed WOMAC pain score appeared to increase slightly in the Synvisc-one arm compared to a more stable response in the Arthroamid® arm.

The primary endpoint analysis was repeated for the ITT and PP analyses sets. Similar results were seen for these sets.

Table 14. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100) – Full analysis set.

	Arthroamid®		Synvisc-One	
	Actual values	Change from baseline	Actual values	Change from baseline
Baseline				
N	119		120	
Mean (SD)	45.1 (13.4)		46.5 (13.3)	
Median	45.0		50.0	
Min - Max	10 - 75		15 - 75	
Week 4				
N	119	119	120	120
Mean (SD)	32.6 (18.0)	-12.5 (18.8)	30.2 (15.9)	-16.3 (16.7)
Median	30.0	-10.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Week 12				
N	115	115	119	119
Mean (SD)	25.9 (16.7)	-19.4 (19.2)	28.6 (15.7)	-18.1 (17.2)
Median	25.0	-20.0	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Week 26				
N	114	114	117	117
Mean (SD)	26.8 (17.9)	-18.4 (19.0)	31.0 (18.4)	-15.4 (18.7)
Median	25.0	-15.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Week 52				
N	107	107	109	109
Mean (SD)	26.3 (19.5)	-18.2 (21.4)	31.9 (18.1)	-14.9 (17.2)
Median	25.0	-15.0	35.0	-10.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Table 15. Analyses of change from baseline to week 26 in transformed WOMAC pain subscale (0-100) – by analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	Non-inferiority* (yes/no)	p-value
Full analysis set					
Synvisc-One	117	-14.83 (-17.96; -11.69)			
Arthrosamid®	114	-18.41 (-21.58; -15.25)	3.59 (-0.87; 8.05)	Yes	NA
ITT analysis set					
Synvisc-One	120	-14.77 (-17.88; -11.65)			
Arthrosamid®	119	-18.40 (-21.53; -15.27)	3.63 (-0.79; 8.06)	Yes	NA
PP analysis set					
Synvisc-One	99	-16.42 (-19.72; -13.12)			
Arthrosamid®	98	-18.65 (-21.96; -15.34)	2.23 (-2.45; 6.91)	Yes	NA

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

*If the lower bound of the 95% CI is > -9 the objective of non-inferiority has been met. If the lower bound of the 95% CI is > 0 superiority is declared, and the p-value for the test of superiority is presented.

Primary analysis results:

The primary analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to week 26 was performed using a mixed model for repeated measures (MMRM) including fixed, categorical effects of treatment, week, treatment-by-week interaction and site, as well as the baseline value and baseline-by-week interaction as covariates.

The primary analysis (FAS) showed a treatment difference at 26 weeks of 3.59 (95% CI: -0.87; 8.05) in favour of the Arthrosamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15). The non-inferiority objective was met, but superiority was not reached.

For the ITT and PP analysis sets, the treatment differences were also in favour of the Arthrosamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15) and the non-inferiority objective was met.

Secondary effectiveness endpoints – main study

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to weeks 4, 12 and 52 was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed no significant difference in the change from baseline transformed WOMAC pain subscale scores between the Arthrosamid® and Synvisc-one arms (Table 16), although the difference at week 52 approached significance (p=0.0572).

Table 16. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC pain subscale (0-100) –ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-15.90 (-18.80; -13.00)		
Arthroamid®	119	-12.93 (-15.85; -10.02)	-2.97 (-7.08; 1.15)	0.1567
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.37 (-20.20; -14.54)		
Arthroamid®	115	-19.51 (-22.37; -16.65)	2.14 (-1.89; 6.16)	0.2965
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.32 (-16.66; -9.98)		
Arthroamid®	107	-17.93 (-21.29; -14.56)	4.61 (-0.14; 9.36)	0.0572

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a statistically significant treatment difference at week 4 in favour of Synvisc-one (p = 0.0315) while treatment differences in favour of Arthroamid® at weeks 12, 26 and 52 were not significant ([Table 17](#)).

Table 17. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-18.52 (-22.51; -14.53)		
Arthroamid®	119	-12.31 (-16.32; -8.31)	-6.21 (-11.86; -0.55)	0.0315
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.76 (-21.50; -14.03)		
Arthroamid®	115	-20.14 (-23.92; -16.36)	2.38 (-2.94; 7.69)	0.3792
Week 26				
Synvisc-One	117	-13.96 (-18.13; -9.80)		
Arthroamid®	114	-18.59 (-22.79; -14.38)	4.62 (-1.30; 10.54)	0.1254
Week 52				
Synvisc-One	109	-12.86 (-17.17; -8.56)		
Arthroamid®	107	-17.87 (-22.21; -13.53)	5.01 (-1.11; 11.12)	0.1080

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthroamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant ([Table 18](#)).

Table 18. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC physical function subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-17.22 (-20.29; -14.15)		
Arthroamid®	119	-13.46 (-16.54; -10.37)	-3.77 (-8.12; 0.59)	0.0896
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.12 (-20.91; -15.32)		
Arthroamid®	115	-21.36 (-24.19; -18.54)	3.25 (-0.73; 7.22)	0.1091
Week 26				
Synvisc-One	117	-18.13 (-21.30; -14.96)		
Arthroamid®	114	-18.90 (-22.10; -15.71)	0.77 (-3.73; 5.27)	0.7357
Week 52				
Synvisc-One	109	-15.21 (-18.60; -11.82)		
Arthroamid®	107	-17.74 (-21.16; -14.33)	2.54 (-2.28; 7.35)	0.3006

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Patient global assessment

The patient global assessment was to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100).

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthroamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant ([Table 19](#)).

Table 19. Analysis of change from baseline in patient global assessment - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	119	-22.24 (-26.29; -18.20)		
PAAG-OA	118	-16.98 (-21.04; -12.92)	-5.27 (-10.99; 0.46)	0.0713
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.42 (-22.44; -14.39)		
PAAG-OA	115	-22.50 (-26.57; -18.42)	4.08 (-1.65; 9.81)	0.1617
Week 26				
Synvisc-One	117	-14.45 (-18.91; -9.98)		
PAAG-OA	114	-16.79 (-21.30; -12.27)	2.34 (-4.01; 8.69)	0.4687
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.51 (-18.12; -8.90)		
PAAG-OA	107	-17.53 (-22.18; -12.88)	4.02 (-2.53; 10.57)	0.2275

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

OMERACT-OARSI response

The analysis of the proportion of positive responders to the OMERACT-OARSI criteria was performed using a repeated measures logistic model treatment. The analysis showed a treatment ratio (odds ratio) in favour of Synvisc-one at week 4 that was not statistically significant (Table 20). At weeks 12, 26 and 52, the treatment ratio was close to 1, indicating no difference between the 2 groups.

Table 20. Analysis of OMERACT-OARSI criteria - ITT analysis set.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61.7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53.8)	1.38 (0.82; 2.31)	0.2200
Week 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64.7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68.7)	0.87 (0.50; 1.49)	0.5994
Week 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65.0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66.7)	0.95 (0.55; 1.62)	0.8466
Week 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56.9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56.1)	1.01 (0.59; 1.73)	0.9612

CI: confidence interval; E: Number of OMERACT-OARSI responders; n: number with non-missing values.

EuroQoL-5D-5L

The answers from each of the 5 dimensions from EQ-5D-5L were combined into one measurement termed the EQ-5D-5L. The analysis of the change from baseline in the EQ-5D-5L health state showed a statistically significant treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 while the results at weeks 12, 26 and 52 were similar between the Arthroamid® arm and the Synvisc-one arm (Table 21).

Table 21. Analysis of change from baseline in in EQ-5D-5L health state - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	0.08 (0.06; 0.10)		
PAAG-OA	119	0.04 (0.02; 0.07)	0.03 (0.01; 0.06)	0.0215
Week 12				
Synvisc-One	119	0.07 (0.05; 0.09)		
PAAG-OA	115	0.08 (0.07; 0.10)	-0.01 (-0.04; 0.02)	0.3930
Week 26				
Synvisc-One	117	0.06 (0.04; 0.08)		
PAAG-OA	114	0.06 (0.04; 0.08)	0.00 (-0.03; 0.04)	0.7976
Week 52				
Synvisc-One	109	0.05 (0.03; 0.08)		
PAAG-OA	107	0.06 (0.04; 0.09)	-0.01 (-0.05; 0.02)	0.5377

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Effectiveness endpoints – extension study

For the extension study effectiveness endpoints, the MMRM model was adjusted to examine the change from baseline for the Arthrosamid® arm. In addition, each of the WOMAC endpoints and PGA at the year 2 and 3 visit were analysed using the BOCF approach for subjects lacking a year 2 or 3 measurement. This analysis was performed using an ANCOVA model with treatment and site as fixed effects and baseline value as covariates.

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.1 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 15.3 points for the year-2 extension subset (Table 22) indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.8 points from baseline to year 3 (Table 22).

Table 22. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC pain subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.8 (-20.4; -13.2)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-19.1 (-22.7; -15.5)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-13.1 (-17.9; -8.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-15.3 (-19.9; -10.6)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.8 (-14.3; -7.4)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 14.4 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 17.4 points for the year-2 extension subset (Table 23), indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 12.4 points from baseline to year 3 (Table 23).

Table 23. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC stiffness subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-20.8; -11.3)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.6 (-23.5; -13.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-14.4 (-19.7; -9.1)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-17.4 (-22.7; -12.1)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-12.4 (-16.5; -8.3)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 11.8 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set (Table 24) and 14.3 points for the year-2 extension subset (Table 24), indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.4 points from baseline to year 3 (Table 24).

Table 24. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC physical function subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-19.9; -12.4)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.5 (-22.2; -14.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-11.8 (-16.5; -7.2)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-14.3 (-18.8; -9.8)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.4 (-13.8; -7.1)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Patient global assessment

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 18.3 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 20.0 points for the year-2 extension subset (Table 25). The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 14.0 points from baseline to year 3 (Table 25).

Table 25. Analysis of change from baseline to 3 years in patient global assessment.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-20.3 (-25.0; -15.5)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-22.4 (-27.3; -17.6)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-18.3 (-24.2; -12.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-20.0 (-25.8; -14.2)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-14.0 (-18.4; -9.6)	<0.0001

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

New treatment for target knee

Up to the 3-year visit, 32 subjects received a new treatment ([Table 26](#)). The median time to new treatment was 375.5 days.

Of the 32 subjects, 13 had a knee replacement with a median duration to knee replacement of 728 days ([Table 26](#)).

Table 26. Summary of new treatment (incl. knee replacement) for target knee OA - up to and including 3-year extension–safety analysis set.

Arthrosamid®	
Time to new treatment (incl. replacement) for knee OA (days)	
N	32
Mean (SD)	519.1 (401.0)
Median	375.5
Min - Max	1 - 1063
Time to target knee replacement (days)	
N	13
Mean (SD)	708.9 (312.1)
Median	728.0
Min - Max	212 - 1063

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, OA: Osteoarthritis.

Safety endpoints

Adverse events

In the main study period, 55 subjects (45.5%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 99 AEs compared to 78 AEs reported by 49 subjects (41.5%) in the Synvisc-one arm. Ten of the events were reported as SAEs, one death was reported, and one AE led to withdrawal from the study. The most frequently reported AEs were arthralgia (Arthrosamid®: 39 events in 33 subjects; Synvisc-one: 24

events in 23 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 16 events in 15 subjects; Synvisc-one: 7 events in 6 subjects). The majority of the AEs were mild in intensity, although 5 events (arthritis infective, endocarditis, erysipelas, pneumonia, pulmonary embolism) in the Arthrosamid® arm and 2 events (cardiac arrest, adenocarcinoma) in the Synvisc-one arm were reported as severe. None of the SAEs were assessed as related to the study device.

Between the 1-year visit and the 3-year visit, 50 AEs were reported by 36 subjects in the Arthrosamid® arm. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. The majority of the AEs were mild in intensity. Six of the AEs were reported as SAEs in 5 subjects. None of the 6 events (back pain, corona virus infection, death, 2 events of myocardial infarction, worsening of hip OA) were assessed as related to Arthrosamid®, and all events, except for the death, recovered without sequelae.

Adverse device effects

In the main study period, 35 subjects (28.9%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 41 AEs compared to 13 AEs reported by 9 subjects (7.6%) in the Synvisc-one arm. The only ADEs reported in more than 1 subject were arthralgia (Arthrosamid®: 21 events in 19 subjects; Synvisc-one: 8 events in 7 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 13 events in 13 subjects; Synvisc-one: 4 events in 3 subjects). The majority of the ADEs were mild in intensity, and none were reported as severe. No unanticipated serious ADEs were reported up to 12 months after treatment.

There were no ADEs reported for the extension study.

5.2.5.3 Conclusion

At 26 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was non-inferior to hyaluronic acid, as measured by the WOMAC pain subscale.

At 52 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was numerically superior to hyaluronic acid but not statistically significantly different.

The extension study provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and appears effective for its intended use 3 years after injection.

5.3 Other clinical data

Searches for literature containing clinical data with direct relevance to the safety and performance of Arthrosamid® have been conducted covering the period until and including 2023.DEC.31. A summary of the identified publications is provided below.

Author, publication date	Title and type of study	Objective	Patients and treatments	Follow-up time	Effectiveness and safety conclusions
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Case report	Histological investigation of the synovial membrane after polyacrylamide hydrogel injection	1 knee OA patient was treated with Contura polyacrylamide hydrogel	9 months	Performance: Histological evidence of gel integration and augmentation of the thickness of the synovial membrane 9 months after injection. Areas of tissue network were seen within the integrated gel layer, either as a band immediately beneath the surface cells or as fine tissue strands inside the gel. Safety: No histological signs of necrosis, calcifications or fibrinous exudate.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Case report	To present the first case of a reduction in patellofemoral bone lesions on imaging following a single injection of Arthrosamid® in a patient with knee OA	1 knee OA patient was treated with Arthrosamid®	4 months	Performance: An 81-year-old woman with OA of the patellofemoral joint was injected with a single dose of 6 mL Arthrosamid®. After 4 months, the patient reported marked improvements in terms of greater mobility and reduced pain, and MRI demonstrated a reduction in the size of the bone marrow lesions seen at MRI prior to treatment. Safety: The injection of Arthrosamid® in this case was uneventful.

5.4 Summary of the clinical performance and safety

Arthrosamid® is an injectable, non-absorbable, non-degradable and non-migratory hydrogel intended to be used for symptomatic treatment of adult patients with knee osteoarthritis. Arthrosamid® is expected to provide relief of symptoms for 5 years, but will remain in the knee for the entire lifetime of the patient as an integral part of the synovial tissue of the inner joint capsule of the knee. Long-term clinical data on the stability of Contura's polyacrylamide hydrogel is available from a 10-year follow-up

study including 104 HIV-patients injected with an average of 6 mL of Aquamid®² for treatment of facial lipoatrophy. At follow-up (10 years), no patients presented with migration of the hydrogel, and the majority of patients were “highly satisfied” (74.8%) or “satisfied” (23.4%) with the cosmetic result [14]. Stable appearance of hydrogel was also observed in an 8-year follow-up study of 25 women who had been treated with Bulkamid® Hydrogel³ for stress urinary incontinence [15].

The clinical benefits of Arthrosamid® in patients with knee osteoarthritis has been documented through clinical investigations and market experience. Collectively, three clinical investigations (described in sections 5.2.1, 5.2.4 and 5.2.5) and one case report [13] have found short-term (from 4 weeks) and long-term (up to 4 years) improvements in WOMAC pain, stiffness and physical function sub-scores after injection with Arthrosamid®. Improvements in quality of life, as measured by PGA and EQ-5D-5L, were also found (sections 5.2.4 and 5.2.5), and integration of Arthrosamid® into the synovial membrane has been established through histopathological studies (section 5.2.3 and [12]). In addition, experience from the market indicates that Arthrosamid® performs according to its intended use.

Four clinical investigations (described in sections 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 and 5.2.5) and two case reports found in the literature [12,13] contribute with data supporting the safety of Arthrosamid®. Most of the AEs observed in the clinical investigations were short-lived and mild in intensity. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. Experience from the market indicates that the subject device is safe when used as intended.

The harms associated with the residual risks of Arthrosamid® are transient symptoms not requiring professional medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period). The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

The risk analysis did not identify any unacceptable risks.

Overall, the risks associated with the device are considered acceptable when weighed against the benefits to the patients.

5.5 Post-market clinical follow-up

A post-market clinical follow-up (PMCF) study with the primary objective of evaluating the long-term safety of Arthrosamid® (“LUNA”) was initiated in 2021. The study is a long-term, observational, all-comers open-label, multi-national clinical investigation to evaluate long-term safety and effectiveness. Participants were treated with a single intra-articular injection of 6 mL Arthrosamid® and will be followed for 5 years.

The endpoints of the study are:

- Primary endpoint: Number of adverse events.
- Secondary endpoints:
 - Change from baseline to months 6, 12, 24, 36, 48 and 60 in:
 - The WOMAC pain, stiffness, and physical function related subscales.
 - Patient Global Assessment of impact of OA.

Recruitment was finalised in 2023. 203 adult patients were treated across 9 rheumatology and orthopaedic sites: 2 sites in Denmark, 2 in France, 2 in Germany, 2 in United Kingdom and 1 in Italy. No results are available.

Other PMCF activities include systematic screening and review of scientific literature and other sources of clinical data. Vigilance data is continuously monitored, and the periodic safety update report and clinical evaluation report are updated annually.

6. Possible therapeutic alternatives

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recently published an updated algorithm with recommendations for the management of OA [16]. The ESCEO recommendation follows a stepwise algorithm from basic health-promoting principles such as education, weight loss if overweight, and exercise programs, to end-stage disease management in the form of surgical joint replacement. In this model, Arthrosamid® can be regarded as an alternative to intra-articular HA and corticosteroids and offered to persistently symptomatic patients in whom oral pharmacological management of knee OA has been insufficient. As surgery is an invasive procedure, this is only appropriate when all previous modalities have failed, if the patient is severely symptomatic, and there is a significant loss in quality of life [16].

6.1 Intra-articular treatments

6.1.1 Corticosteroids

Local intra-articular injection with steroids may be effective in treating symptoms of inflammation, but the effect wears off quickly (2-6 weeks) [17], though there are descriptions of persistent effect for up to six months [18,19]. Repeat injections are thus required for stable pain relief, increasing the risk of complications. Side-effects of this kind of therapy include infections, damage of soft tissue and swelling [17,19,20]. Joint infections have been described with up to 1 infection for every 10.000 steroid injections [20].

6.1.2 Hyaluronic acid

There are numerous HA-based viscosupplemental products for human use on the market. The preparations have varying average molecular weight (0.5-6.0 million Da) and therefore show great variations in visco-elastic properties, in turn leading to varying effects in terms of pain reduction and functional improvement [21-24] as well as required dosage and frequency of injections [25].

The general effectiveness of HA in reducing symptoms of OA is still debated. There are several recent meta-analyses indicating a better and longer-lasting effect of HA than that of placebo or corticosteroids, with the effect lasting up to 26 weeks [26-33]. On the other hand, a meta-analysis from 2015 found no difference between HA and placebo if open-label studies were excluded from the analysis [34]. Furthermore, recent evidence has found comparable efficacy and safety profiles of HA and placebo at 6 months post-injection [35,36] and a higher risk of later undergoing knee arthroplasty among patients treated with HA than among patients treated with corticosteroids [37].

Intra-articular HA treatment is generally regarded as safe, with a safety pattern similar to that of saline injection [38,39], although an increased risk of both non-serious [40] and serious [36] adverse events has been demonstrated. As HA is known to have a limited residence time in the knee [41], the need for repeat injections further increases the risk of adverse reactions. Side-effects include short-term-swelling, fluid retention and pain [42-46].

6.1.3 Noltrex

Another polyacrylamide gel for intra-articular treatment of knee OA, sold under the brand name Noltrex, was CE-marked in 2012, but to our knowledge no longer holds a CE-mark.

Noltrex is based on cross-linked polyacrylamide (4.0% ± 1.5%) with silver ions added (0.0001 0.0025%). Intra-articularly injected Noltrex is claimed to cover the entire joint surface and the synovial lining with a uniform layer of lubricating gel, creating a shock-absorbing effect which helps to preserve the integrity of cartilage/stop further destruction of the cartilage. The joint space is claimed to widen due to viscosupplementation, leading to mechanical protection of articular cartilages. The cross-linked polymer is claimed to have a long-lasting effect compared to HA-based products. However, as opposed to Arthrosamid®, Noltrex is eliminated from the body, and the injections are to be repeated every 6 months - 1.5 years.

6.2 Surgery

The surgical techniques that may be employed include total joint replacement, partial knee replacement, or osteotomy around the knee. Although TKA is highly successful and cost-effective [16,47], it often has adverse outcomes. Unicompartamental knee replacement (UKR) has a lower occurrence of complications compared with TKA and may be associated with a higher activity level, and better functional recovery [48]. UKR may lead to a higher revision/reoperation rate than TKA, but literature is not consistent on this finding [48-50].

Most patients have a good clinical outcome after knee replacement, but multiple studies have reported that 20% or more of patients are dissatisfied with their outcome, usually characterised by ongoing pain and poor function [47,51]. It has been reported that a 65-year-old patient will have a 7% lifetime risk of requiring revision surgery, but this risk increases substantially with treatment in younger age groups. In fact, recent evidence suggests that in the age group of those younger than 60 years the lifetime risk of revision is approximately 35% for men and 20% for women, with half the rate of revision occurring within the first 5 years of implantation [47]. Post-surgical pain, instability and stiffness, together with infection and implant loosening, have been stated to account for 80–90% of all revisions [52].

Serious complications to TKA are relatively frequent. A 30-day major complication rate of approximately 2% has been reported, with pulmonary embolism being the most prevalent major systemic complication (noted in 0.78% of the patients), and deep wound infection being the most prevalent major local complication (0.3% of the patients) [53]. A general incidence of prosthesis infection around 2% has been observed [54]. Other frequent adverse events include systemic complications such as urinary tract infection and deep venous thrombosis, and local complications such as superficial wound infection [53].

Surgical vs. non-surgical intervention (physiotherapy, dietary advice, use of insoles and pain medication) in patients with moderate to severe knee OA was investigated in a randomised clinical trial including 100 patients, published in 2015 [55]. Patients either underwent TKA followed by 12 weeks of non-surgical treatment or received only the 12 weeks of non-surgical treatment. Treatment with TKA followed by non-surgical treatment resulted in greater pain relief and functional improvement after 12 months than did non-surgical treatment alone. However, TKA was associated with a higher number of serious adverse events than was non-surgical treatment. The 2-year follow-up study concluded that TKA followed by supervised non-surgical treatment resulted in twice the improvement in pain and function after 2 years compared with non-surgical treatment with the option of TKA later [56].

7. Suggested profile and training for users

Arthrosamid® is intended to be administered by qualified physicians familiar with intra-articular injection procedures.

8. Harmonised standards and applied Common Specifications

A list of standards, including harmonised standards, applied to the design, manufacture and packaging of Arthrosamid® is found in the table below.

There are no applicable Common Specifications for the conformity assessment of Arthrosamid®.

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Cleanrooms	Biotechnology - Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments - Bio-contamination control
DS/EN ISO	14155	2020	Clinical evaluation	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Development	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Development	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Development	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Labelling; Nomenclature; Symbols	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Labelling; Nomenclature; Symbols	Identification cards - Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Manufacturing and validation	Biological Reactivity Tests, In vitro

Origin	No.	Year	Subject	Title
USP	161	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Manufacturing and validation	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Manufacturing and validation	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Manufacturing and validation	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 20: Common test methods
Ph.Eur	0169	2024	Manufacturing and validation	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Manufacturing and validation	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Manufacturing and validation	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Manufacturing and validation	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Manufacturing and validation	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Ph.Eur	2.2.3	2024	Manufacturing and validation	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Manufacturing and validation	Loss on Drying
Ph.Eur	2.2.44	2024	Manufacturing and validation	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Manufacturing and validation	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Manufacturing and validation	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.eur	1238	2024	Manufacturing and validation	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Manufacturing and validation	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Packaging	Packaging- Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Packaging	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Packaging	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Packaging	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Packaging	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection

Origin	No.	Year	Subject	Title
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Packaging	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	QA-general	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Sampling procedures	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1::2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Sampling procedures	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisation	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisation	Sterilisation of medical devices to be designated “STERILE” – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Revision history

SSCP revision number	Date	Description of changes	Revision validated by notified body
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	New document	☒ Yes Validation language: English ☐ No

A summary of the safety and clinical performance of the device, intended for patients, is given below.

10. Bibliography

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akemark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Samenvatting van veiligheid en klinische prestaties - Deel II – Patiënten

Revisie document: 001
Publicatiedatum: 04-06-2024

Deze samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties (SSCP) is bedoeld om algemene toegang te bieden tot een actuele samenvatting van de belangrijkste aspecten van de veiligheid en klinische prestaties van Arthrosamid®. De onderstaande informatie is bedoeld voor patiënten en leken. Een uitgebreidere samenvatting staat in het eerste deel van dit document.

De samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties is niet bedoeld om algemeen advies te geven over de behandeling van een medische aandoening. Hebt u vragen over uw medische toestand of over het gebruik van Arthrosamid® in uw situatie? Neem dan contact op met uw arts. Deze samenvatting van de veiligheid en klinische prestaties is niet bedoeld als vervanging van een implantaatkaart of de gebruiksaanwijzing met informatie over het veilige gebruik van Arthrosamid®.

1. Hulpmiddelidentificatie en algemene gegevens

1.1 Handelsnaam van het hulpmiddel

Arthrosamid®, artikelnr. 50020 (stukverpakking) en 50021 (verpakking met zes stuks).

1.2 Fabrikant

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Denemarken

1.3 Basic Unique Device Identification – unieke code voor hulpmiddelidentificatie (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

De Basic UDI-DI is de primaire identificatiecode van een model hulpmiddel.

1.4 Jaar waarin het hulpmiddel voor het eerst een CE-markering kreeg

Arthrosamid® kreeg voor het eerst een CE-markering in 2021.

2. Beoogd gebruik van het hulpmiddel

2.1 Doel, indicatie en patiëntengroep waarvoor het hulpmiddel bedoeld is

Arthrosamid® is bedoeld voor gebruik bij de behandeling van knieartrose bij patiënten ouder dan 18 jaar bij wie eerdere pogingen voor het verlichten van hun klachten (bijvoorbeeld met lichaamsbeweging of programma's om af te vallen) niet hebben gewerkt.

2.2 Contra-indicaties

Arthrosamid® mag niet worden geïnjecteerd:

- als er een actieve huidaandoening of infectie aanwezig is op of in de buurt van de injectieplaats;
- als het gewricht geïnfecteerd of ernstig ontstoken is;
- als de patiënt eerder is behandeld met een resorbeerbaar injecteerbaar middel (zoals hyaluronzuur) voor gebruik in een gewricht, dat volgens de informatie van de fabrikant voor dat product waarschijnlijk nog niet is geresorbeerd;
- als de patiënt eerder een behandeling heeft gehad met een ander niet-resorbeerbaar injecteerbaar middel/implantaat in de knie;
- als de patiënt een knieprothese (knievervanging) heeft gekregen of als er lichaamsvreemd materiaal in de knie aanwezig is;
- als de patiënt in de afgelopen 6 maanden een artroscopie van de knie heeft ondergaan;
- bij patiënten met hemofilie (bloedingsziekte) die niet onder controle is of bij patiënten die een ongecontroleerde antistollingsbehandeling krijgen.

Er mag geen ander niet-resorbeerbaar implantaat worden geïnjecteerd in de knie waarin Arthrosamid® is geïnjecteerd.

3. Beschrijving van het hulpmiddel

3.1 Beschrijving van het hulpmiddel en materialen die in contact komen met weefsel van de patiënt

Arthrosamid® is een hydrogel die in de knieholte wordt geïnjecteerd. Het bestaat uit 97,5% steriel water en 2,5% polyacrylamide. De hydrogel wordt geleverd in steriele voorgevulde spuiten. De aanbevolen dosis is 6 ml.

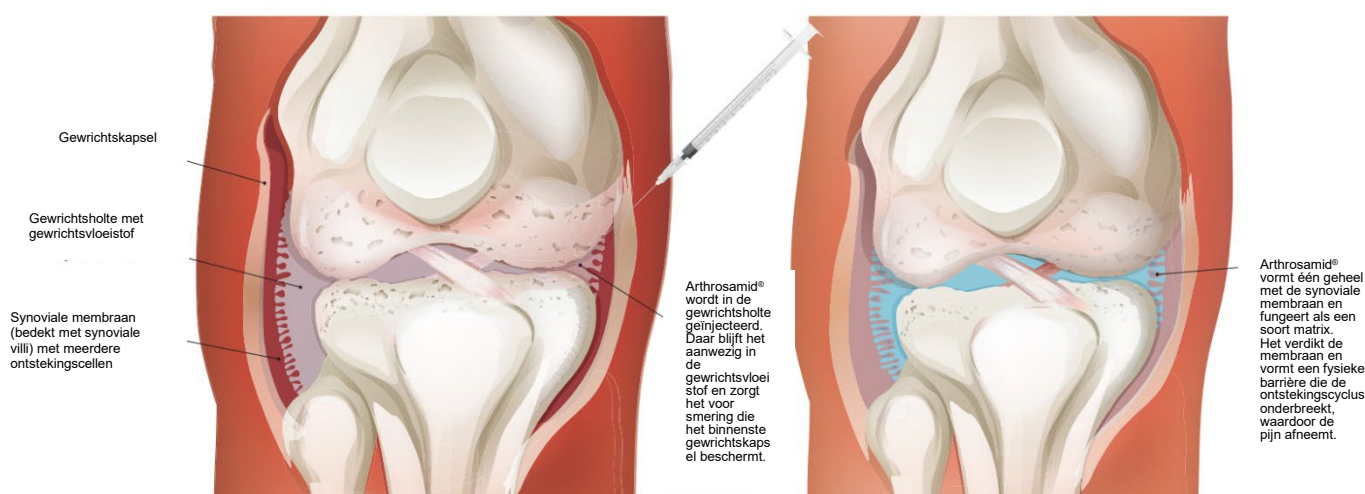
Arthrosamid® is een injecteerbare, niet-resorbeerbare, niet-afbreekbare en niet-migrerende hydrogel die bedoeld is voor de symptomatische behandeling van volwassen patiënten met knieartrose. Arthrosamid® biedt naar verwachting gedurende 5 jaar verlichting van de klachten, maar blijft levenslang in de knie van de patiënt aanwezig.

3.2 Informatie over het geneesmiddel, indien aanwezig

Arthrosamid® bevat geen geneesmiddel.

3.3 Beschrijving van de manier waarop het hulpmiddel doet waarvoor het bedoeld is

Arthrosamid® wordt opgenomen in het synoviale weefsel van het binnenste gewrichtskapsel van de knie en verdikt de synoviale membraan. Arthrosamid® zorgt voor langdurige schokdemping van het binnenste kapsel. Daardoor is er minder pijn en stijfheid in het gewricht, en gaat de knie met artrose beter functioneren. Zie de afbeelding hieronder.



3.4 Andere hulpmiddelen of producten die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te gebruiken

Voordat de injectie met Arthrosamid® wordt gegeven, worden antibiotica toegediend.

De injectie van Arthrosamid® moet worden uitgevoerd met een steriele naald en met behulp van echografie.

4. Risico's en waarschuwingen

Neem contact op met uw zorgverlener als u denkt dat u bijwerkingen hebt die verband houden met Arthrosamid® of het gebruik ervan, of als u zich zorgen maakt over de risico's. Dit document is niet bedoeld als vervanging van een consult bij uw zorgverlener, als dat nodig is.

Vóór de ingreep zal uw arts u informeren over het bedoelde gebruik, de verwachte resultaten, contra-indicaties, voorzorgsmaatregelen, waarschuwingen en mogelijke ongewenste effecten.

4.1 Hoe de potentiële risico's zijn weggenomen of beheerst

Zoals bij elke invasieve gewrichtsprocedure bestaat er kans op infectie wanneer Arthrosamid® wordt geïnjecteerd. Daarom moeten er antibiotica worden toegediend voordat de injectie wordt gegeven.

4.2 Overige risico's en ongewenste effecten

In de eerste weken tot maanden na de injectie kunnen lichte tot matige pijn en/of lichte zwelling optreden. Ook kan een Bakerse cyste ontstaan (ophoping van vocht achter de knie).

In zeldzame gevallen kan een infectie op de injectieplaats optreden.

4.3 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

Vermijd zware inspanningen (bijvoorbeeld tennis, hardlopen of lange wandelingen) tijdens de eerste weken na de injectie.

Als u na uw behandeling met Arthrosamid® een operatie of ingrijpende tandheelkundige behandeling moet ondergaan, moet de behandelende arts overwegen om u een antibioticakuur voor te schrijven om het risico op infecties te verminderen.

Informeer na uw behandeling zorgverleners dat u een Arthrosamid®-implantaat hebt, zodat zij in de toekomst een correcte medische beoordeling kunnen maken.

Arthrosamid® moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten:

- met acute of chronische infecties in andere delen van het lichaam;
- met auto-immuunziekten;
- die immunosuppressieve therapie krijgen;
- met een verzwakt immuunsysteem;
- met ongecontroleerde diabetes;
- die een ingrijpende tandheelkundige behandeling of een invasieve medische ingreep ondergaan.

De veiligheid en effectiviteit zijn niet vastgesteld voor:

- patiënten jonger dan 18 jaar;
- zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven;
- patiënten met een BMI ≥ 35 kg/m²;
- enkelvoudige doses hoger dan 6 ml.

5. Samenvatting van klinische evaluatie en klinische follow-up na het in de handel brengen

5.1 Klinische achtergrond van het hulpmiddel

De gel waarop Arthrosamid is gebaseerd, wordt al meer dan 20 jaar gebruikt in producten zoals Bulkamid® Hydrogel (voor de behandeling van urine-incontinentie) en Arthramid® Vet (voor de behandeling van artrose bij dieren). In totaal zijn er meer dan 1 miljoen spuitjes met gel verkocht die geproduceerd zijn door Contura.

Er zijn vijf onderzoeken uitgevoerd naar Arthrosamid®. Daarnaast is er aanvullend bewijs verzameld uit de wetenschappelijke literatuur. Uit de aanwijzingen blijkt dat wanneer Arthrosamid® in de knie wordt geïnjecteerd, het deel gaat uitmaken van de synoviale membraan, een dunne barrière die de binnenkant van het gewricht bekleedt (zie afbeelding op vorige pagina). De behandeling vermindert pijn en stijfheid en verbetert de fysieke functie van de knie met artrose, evenals de kwaliteit van leven. Er is klinisch aangetoond dat de behandeling tot 4 jaar na injectie nog effect heeft, maar de verwachte totale duur van het effect is 5 jaar. De onderzoeken laten zien dat de behandeling veilig is.

5.2 Het klinische bewijs voor het krijgen van een CE-markering

De klinische onderzoeken naar Arthrosamid® zijn hieronder beschreven.

Er werd een 'proof of concept'-onderzoek uitgevoerd onder 84 deelnemers om informatie te verkrijgen over de werkzaamheid van Arthrosamid® bij deelnemers met knieartrose. In dit onderzoek werd 3 ml Arthrosamid® geïnjecteerd in de knie. Bij sommige deelnemers werd de injectie eenmaal herhaald, na minimaal 2 weken (72 deelnemers kregen een tweede injectie). Uit het onderzoek bleek dat de pijn 4 maanden na de eerste injectie aanzienlijk was verbeterd. Ook de stijfheid en fysieke functie waren verbeterd. Het effect leek aan te houden tot de laatste observatie na 13 maanden. Dit onderzoek werd in 2018 gepubliceerd [1].

Later werd een retrospectief onderzoek uitgevoerd onder 91 deelnemers om informatie te verkrijgen over de veiligheid van Arthrosamid® bij patiënten met knieartrose. Uit een beoordeling van de gegevens bleek dat er geen ernstige bijwerkingen waren die verband hielden met Arthrosamid®-injecties. Er werden geen allergische reacties of infecties waargenomen. De meeste ongewenste gebeurtenissen die door de deelnemers werden gemeld, kunnen worden beschreven als normale symptomen van knieartrose en hielden dus hoogstwaarschijnlijk geen verband met Arthrosamid®. Een uitzondering hierop is het gevoel alsof er een zwelling is ontstaan na de behandeling, dat door 15 deelnemers werd ondervonden. De meesten (14 deelnemers, oftewel 93%) beschrijven dit gevoel als van korte duur (dagen tot weken). Er waren geen tekenen van littekenvorming na de injectie met Arthrosamid®. Dit onderzoek werd in 2019 gepubliceerd [2].

Er werd nog een onderzoek uitgevoerd op weefsel dat was verwijderd bij 7 patiënten die eerder met Arthrosamid® waren behandeld bij het plaatsen van een totale knieprothese. De algemene conclusie van het onderzoek was dat Arthrosamid® opgenomen bleek te zijn in de synoviale membraan, ongeacht hoeveel tijd er was verstreken sinds de injectie met Arthrosamid® (5-33 maanden). Er werden geen aanwijzingen voor littekenvorming waargenomen.

De effectiviteit en veiligheid van één injectie met 6 ml Arthrosamid® bij patiënten met knieartrose zijn geëvalueerd in een lopend onderzoek met 49 deelnemers. De deelnemers in dit onderzoek zijn gedurende 4 jaar gevolgd. Bij alle evaluaties zijn aanzienlijke verbeteringen waargenomen op het gebied van pijn, stijfheid en fysieke functie, en ook een aanzienlijke verbetering in de kwaliteit van leven. In totaal zijn er na behandeling 14 ongewenste gebeurtenissen in verband met Arthrosamid® opgetreden bij 12 deelnemers. De ongewenste gebeurtenissen die het vaakst werden gemeld, waren gewrichtspijn, gewrichtszwelling en vochtophoping achter in de knie. Geen van de gebeurtenissen in verband met het gebruik van Arthrosamid® was ernstig. De gegevens die na 6 en 12 maanden werden geëvalueerd, werden in 2021 gepubliceerd [4,5], de gegevens na 2 jaar werden in 2022 gepubliceerd [6] en de gegevens na 3 jaar werden in 2023 gepubliceerd [7,8]. De deelnemers zijn uitgenodigd om tot 5 jaar na de behandeling jaarlijkse controlebezoeken te blijven afleggen om de veiligheid en langetermijnprestaties van Arthrosamid® te evalueren.

Er loopt nog een ander onderzoek, waarin Arthrosamid® aanvankelijk gedurende 1 jaar werd vergeleken met Synvisc-One®. Synvisc-One® is een ander injecteerbaar middel (een hyaluronzuur) dat wordt gebruikt voor knieartrose. In totaal werden 239 deelnemers aan het onderzoek gerandomiseerd. 120 deelnemers kregen één injectie (6 ml) Synvisc-one® en 119 deelnemers kregen één injectie (6 ml) Arthrosamid®. In het onderzoek werd geen statistisch verschil in effectiviteit tussen de twee behandelingen vastgesteld. In de groep met Arthrosamid® ondervonden 35 deelnemers in totaal 41 ongewenste gebeurtenissen die verband hielden met de behandeling. In de groep met Synvisc-One® ondervonden 9 deelnemers in totaal 13 ongewenste gebeurtenissen die verband hielden met de behandeling. Geen van de ongewenste gebeurtenissen in verband met de behandeling was ernstig. De gegevens na één jaar van dit onderzoek werden gepubliceerd in 2022 en 2023 [9-11]. Na het eerste jaar werd het onderzoek verlengd om de deelnemers in de Arthrosamid®-groep tot 5 jaar te volgen. Ze zijn nu 3 jaar gevolgd en bij alle evaluaties zijn aanzienlijke verbeteringen vastgesteld op het gebied van pijn, stijfheid en fysieke functie, en ook een aanzienlijke verbetering in de kwaliteit van leven.

5.3 Veiligheid

In vergelijking met een totale knieprothese, die momenteel de standaardbehandeling is wanneer alle andere opties niet hebben gewerkt, is een behandeling met Arthrosamid® een minimaal invasieve, poliklinische ingreep. Arthrosamid® wordt niet door het lichaam opgenomen of afgebroken, en gegevens uit 4 onderzoeken tonen aan dat de behandeling een significant en langdurig effect heeft. Het verzamelde bewijs toont aan dat de meeste patiënten met knieartrose die met Arthrosamid® werden behandeld, verbeteringen vertoonden op het gebied van pijn, stijfheid en fysieke functie van de knie met artrose, en ook wat betreft kwaliteit van leven. De meeste ongewenste gebeurtenissen die in de onderzoeken werden waargenomen, waren van korte duur en licht. De meest voorkomende ongewenste gebeurtenissen waren pijn en zwelling van het gewricht.

Op 31 december 2023 waren in totaal 5.098 patiëntenverpakkingen (verpakkingen met zes stuks) in de handel gebracht. Veiligheidsgegevens worden voortdurend verzameld uit online databases, klachten, wetenschappelijke literatuur en andere bronnen. Uit een evaluatie van de veiligheidsgegevens vanaf het moment van marktintroductie tot 31 december 2023 is gebleken dat Arthrosamid® veilig is.

In 2021 is een onderzoek naar het in de handel brengen gestart naar de veiligheid van Arthrosamid®. Dit onderzoek loopt nog. In dit onderzoek kregen 203 volwassen patiënten op 9 locaties in Europa één injectie met 6 ml Arthrosamid®. Na behandeling met Arthrosamid® worden de deelnemers gedurende 5 jaar gevolgd. Er zijn nog geen resultaten beschikbaar.

6. Mogelijke behandelingsalternatieven

Wanneer u nadenkt over andere behandelingen, is het aan te raden contact op te nemen met uw zorgverlener. Hij of zij kan naar uw persoonlijke situatie kijken.

Artsen kunnen de volgende therapeutische alternatieven voor Arthrosamid® aanbieden:

- Intra-articulaire behandelingen (behandelingen die in de knie worden geïnjecteerd):
 - **Corticosteroiden** kunnen effectief zijn bij de behandeling van ontstekingsverschijnselen, maar het effect verdwijnt snel (2-6 weken). Herhaalde injecties zijn nodig om de pijn stabiel te blijven verlichten.
 - **Hyaluronzuur** heeft een effect dat tot 6 maanden aanhoudt.
- Chirurgie: mogelijke operaties zijn onder meer een totale of gedeeltelijke gewrichtsprothese of knie-osteotomie (een chirurgische ingreep waarbij een bot wordt doorgesneden en opnieuw gevormd of uitgelijnd). De meeste patiënten hebben een goed klinisch resultaat na de operatie, maar het risico op complicaties is relatief hoog in vergelijking met andere behandelingen, en veel patiënten zullen een revisieoperatie nodig hebben. Chirurgie kan echter een goede optie zijn voor patiënten met ernstige symptomen bij wie eerdere behandelingen niet hebben gewerkt en die een aanzienlijke vermindering van hun kwaliteit van leven ondervinden.

De keuze van de behandeling moet gebaseerd zijn op uw specifieke symptomen, uw doelen en verwachtingen, en de risico's en voordelen in uw specifieke situatie.

7. Aanbeveling betreffende profiel en training van gebruikers

Arthrosamid® is bedoeld om te worden toegediend door bevoegde artsen die vertrouwd zijn met intra-articulaire injectieprocedures, zoals orthopedisch chirurgen of reumatologen.

Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse (SSCP)

Arthrosamid®

Dokument-ID		018.SSCP.00023.03	
Versjonsnr.	001	Dokumentdato	2024-06-04

Innholdsfortegnelse

Forkortelser	5
Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse – Del I – Profesjonelle brukere	6
1. Enhetsidentifikasjon og generell informasjon	6
1.1 Produktnavn	6
1.2 Produsent	6
1.3 Produsentens SRN (single registration number)	6
1.4 Grunnleggende UDI-DI	6
1.5 Beskrivelse av nomenklatur for medisinsk utstyr	6
1.6 Enhetsklasse	7
1.7 Årstall da det første CE-sertifikatet ble utstedt for dette legemidlet	7
1.8 Navn og identifikasjonsnummer for teknisk kontrollorgan	7
2. Tiltent formål, indikasjon, målgruppe og kontraindikasjoner	7
2.1 Tiltent formål, indikasjon og målgruppe	7
2.2 Kontraindikasjoner og/eller begrensninger	7
3. Enhetsbeskrivelse	8
3.1 Beskrivelse av enheten	8
3.1.1 Funksjonsbeskrivelse	8
3.2 Tidligere generasjoner av legemidlet	8
3.3 Annet utstyr eller produkter som er beregnet til å brukes i kombinasjon med dette legemidlet	8
4. Resterende risikoer og advarsler	8
4.1 Resterende risikoer og uønskede virkninger	8
4.2 Advarsler og forsiktighetsregler	9
4.2.1 Advarsler	9
4.2.2 Forsiktighetsregler	9
4.3 Annen informasjon	10
5. Sammendrag av klinisk evaluering og klinisk oppfølging etter markedsføring	10
5.1 Ekvivalens	10
5.2 Kliniske studier forut for CE-merking	10
5.2.1 «Proof of concept»-studie	11
5.2.1.1 Utforming av klinisk utprøving	11
5.2.1.2 Resultater	13
5.2.1.3 Konklusjon	14

5.2.2	Studie for sikkerhetsvurdering	15
5.2.2.1	Utforming av klinisk utprøving.....	15
5.2.2.2	Resultater	16
5.2.2.3	Konklusjon	18
5.2.3	Histopatologisk rapport.....	19
5.2.3.1	Utforming av klinisk utprøving.....	19
5.2.3.2	Resultater	19
5.2.3.3	Konklusjon	22
5.2.4	Prospektiv, åpen klinisk undersøkelse av intraartikulær polyakrylamidhydrogelinjeksjon hos personer med kneartrose («IDA») (CIV-ID: CIV-19-07-029146)	23
5.2.4.1	Utforming av klinisk utprøving.....	23
5.2.4.2	Resultater	25
5.2.4.3	Konklusjon	34
5.2.5	En multisenter, randomisert, kontrollert, dobbeltblind klinisk undersøkelse av intraartikulær polyakrylamidhydrogelinjeksjon hos personer med kneartrose («ROSA») (CIV-ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Utforming av klinisk utprøving.....	35
5.2.5.2	Resultater	37
5.2.5.3	Konklusjon	47
5.3	Andre kliniske data	47
5.4	Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse.....	48
5.5	Klinisk oppfølging etter markedsføring.....	49
6.	Mulige terapeutiske alternativer.....	49
6.1	Intraartikulære behandlinger	50
6.1.1	Kortikosteroider	50
6.1.2	Hyaluronsyre.....	50
6.1.3	Noltrex	50
6.2	Operasjon	51
7.	Foreslått profil og opplæring for brukere.....	51
8.	Harmoniserte standarder og anvendte felles spesifikasjoner.....	51
9.	Revisjonshistorikk	54
10.	Bibliografi.....	56
	Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse – Del II – Pasienter	62
1.	Utstyrsidentifikasjon og generell informasjon	62
1.1	Produktnavn	62
1.2	Produsent	62

1.3	Grunnleggende unik enhetsidentifikasjon – Enhetsidentifikator (UDI-DI)	62
1.4	År da enheten først ble CE-merket.....	62
2.	Enhetens tiltenkte bruk.....	63
2.1	Tiltenkt formål, indikasjon og tiltenkt pasientgruppe	63
2.2	Kontraindikasjoner.....	63
3.	Utstyrsbeskrivelse	63
3.1	Beskrivelse av utstyret og materialer som kommer i kontakt med pasientens vev	63
3.2	Informasjon om medisinske stoffer, hvis noen.....	63
3.3	Beskrivelse av hvordan enheten oppnår sin tiltenkte virkemåte	63
3.4	Andre enheter eller produkter som er ment å brukes sammen med enheten.....	64
4.	Risikoer og advarsler	64
4.1	Hvordan potensielle risikoer er kontrollert eller håndtert	64
4.2	Gjenværende risikoer og uønskede effekter	64
4.3	Advarsler eller forholdsregler	65
5.	Sammendrag av klinisk evaluering og kliniske oppfølgingsdata etter markedsføring	65
5.1	Enhetens kliniske bakgrunn	65
5.2	Klinisk dokumentasjon for CE-merking.....	66
5.3	Sikkerhet.....	67
6.	Mulige terapeutiske alternativer.....	67
7.	Foreslått profil og opplæring for brukere.....	68

Forkortelser

Forkortelse	Forklaring
ADE	Uønsket enhetsrelatert effekt
AE	Uønsket hendelse
BOCF	Baselineobservasjon videreført
EMDN	Europeisk nomenklatur for medisinsk utstyr
ESCEO	Det europeiske selskapet for kliniske og økonomiske aspekter ved osteoporose, artrose og muskel- og skjelettsykdommer
HA	Hyaluronsyre
IFU	Bruksanvisning
ITT	Intensjon om å behandle (Intent to treat)
MDR	Forordning om medisinsk utstyr (EU) 2017/745
OA	Artrose
OMERACT-OARSI	Resultatmålinger i revmatologi – Osteoarthritis Research Society International
PAAG	Polyakrylamidhydrogel
PGA	Pasientens samlede vurdering
PMCF	Klinisk oppfølging etter markedsføring
PMS	Overvåkning etter markedsføring
QoL	Livskvalitet
ROM	Bevegelighet
SAE	Alvorlig uønsket hendelse
SSCP	Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse
TKA	Total kneprotese
UKR	Kneprotese med enkeltkomponent
WOMAC	Western Ontario og McMaster Universities Osteoarthritis Index

Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse – Del I – Profesjonelle brukere

Dette sammendraget av sikkerhet og klinisk ytelse (SSCP) er ment å gi offentlig tilgang til et oppdatert sammendrag av hovedelementene i sikkerhet og klinisk ytelse for Arthrosamid®.

SSCP er ikke ment å erstatte bruksanvisningen (IFU) som hoveddokument for å sikre trygg bruk av Arthrosamid®. Det er heller ikke ment som diagnostiske eller terapeutiske forslag til brukere eller pasienter.

Den følgende informasjonen er ment for brukere/helsepersonell.

Etter denne informasjonen er det et sammendrag ment for pasienter (del II).

1. Enhetsidentifikasjon og generell informasjon

1.1 Produktnavn

Arthrosamid®, art. nr. 50020 (enkeltpakning) og 50021 (sekspakning).

1.2 Produsent

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Danmark

1.3 Produsentens SRN (single registration number)

DK-MF-000002018

1.4 Grunnleggende UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Grunnleggende UDI-DI er primæridenfikator for utstyrsmodellen.

1.5 Beskrivelse av nomenklatur for medisinsk utstyr

Europeisk nomenklatur for medisinsk utstyr (EMDN)-koden for Arthrosamid® er P900403 «Non-resorbable filling and reconstruction devices».

1.6 Enhetsklasse

Arthrosamid® er en klasse IIb implanterbar enhet i henhold til Regel 8 i vedlegg VIII i forordningen om medisinsk utstyr (EU) 2017/745 (MDR).

1.7 Årstall da det første CE-sertifikatet ble utstedt for dette legemidlet

Arthrosamid® ble sertifisert under direktivet for medisinsk utstyr 93/42/EØF i 2021.

1.8 Navn og identifikasjonsnummer for teknisk kontrollorgan

Teknisk kontrollorgan som utførte samsvarsvurderingen av Arthrosamid® er TÜV SÜD Product Service GmbH, med enkelt identifikasjonsnummer 0123.

2. Tiltent formål, indikasjon, målgruppe og kontraindikasjoner

2.1 Tiltent formål, indikasjon og målgruppe

Arthrosamid® er beregnet for bruk til symptomatisk behandling av pasienter med kneleddsartrose.

Arthrosamid® er beregnet for pasienter over 18 år uten tilstrekkelig effekt av konservativ behandling.

2.2 Kontraindikasjoner og/eller begrensninger

Arthrosamid® skal ikke injiseres

- ved aktiv hudsykdom eller infeksjon ved eller nær injeksjonsstedet
- hvis leddet er infisert eller kraftig betent
- hvis pasienten tidligere har fått behandling med en annen ikke-absorberbar injeksjonsvæske eller et annet ikke-absorberbart implantat i det samme kneet
- hvis pasienten tidligere har fått behandling med en absorberbar intraartikulær injeksjonsvæske (f.eks. hyaluronsyre) som ikke ennå er forventet å være absorbert, i henhold til produktinformasjonen for det aktuelle produktet
- hvis pasienten har fått alloplastikkbehandling i kneet eller har fremmedlegemer i kneet
- hvis pasienten har gjennomgått artroskopi i kneet i løpet av de siste 6 månedene
- hos pasienter med ukontrollert hemofili eller ukontrollert antikoagulasjonsbehandling.

Ikke injiser et annet ikke-absorberbart implantat i det injiserte kneet etter denne behandlingen.

3. Enhetsbeskrivelse

3.1 Beskrivelse av enheten

Arthrosamid® er en ikke-absorberbar, biokompatibel, injiserbar, gjennomsiktig hydrogel til intraartikulær injeksjon. Arthrosamid® består av 2,5 % tverrbundet polyakrylamid og 97,5 % ikke-pyrogent vann. Arthrosamid® leveres i en ferdigfylt, steril sprøyte med 1 ml, forseglet av en beskyttelseshette med luerlås.

Arthrosamid® er sterilisert med fuktig varme. Beregnet kun til engangsbruk.

Arthrosamid® er et permanent, ikke-biologisk nedbrytbart implantat med en forventet effektvarighet på 5 år.

3.1.1 Funksjonsbeskrivelse

- Arthrosamid® integreres i synovialvevet på innsiden av leddkapselen og reduserer leddstivhet
- Arthrosamid® danner en støtdempende membran som består av hydrogel innebygget i en matrise av fint vevsnettverk dekket av en synovialhinne.
- Arthrosamid® reduserer smerte og forbedrer funksjonen til et kne med artrose

De ikke-absorberbare, ikke-bionedbrytbare og ikke-migrerende egenskapene til Arthrosamid® gir støtdemping i det indre kapselvevet i leddet.

3.2 Tidligere generasjoner av legemidlet

Det er ingen tidligere generasjoner eller varianter av legemidlet.

3.3 Annet utstyr eller produkter som er beregnet til å brukes i kombinasjon med dette legemidlet

Arthrosamid® er beregnet for intraartikulær injisering med en steril 0,8 x 50 mm (21 G x 2 tommer) nål med luerlås.

4. Resterende risikoer og advarsler

4.1 Resterende risikoer og uønskede virkninger

Contura utfører risikostyring som en iterativ prosess gjennom hele livssyklusen til Arthrosamid® for å kontinuerlig håndtere alle risikoer som oppstår i forbindelse med enheten. Det er utført en risikoanalyse for Arthrosamid®, der to resterende risikoer (etter risikokontroll) som stammer fra én rimelig forutsigbar sekvens eller kombinasjon av hendelser, er identifisert og vurdert som akseptable, men betydelige. Skader forbundet med disse to risikoene er forbigående symptomer som ikke krever profesjonell medisinsk eller kirurgisk behandling, og som pasientene kan oppleve i løpet av de første ukene etter inngrepet (restitusjonsperioden).

Problemene forbundet med restrisikoen er:

- Hevelse/ødem.
- Forverring av artralgi.

Kvantitative data om uønskede effekter av Arthrosamid® er tilgjengelige fra to kliniske undersøkelser, «IDA» (n=49) og «ROSA» (n=121), samt fra systematisk innsamlede data fra overvåking etter markedsføring (PMS) frem til og med 31. desember 2023. Totalt 5 098 pasientpakninger (sekspakninger) ble markedsført per 31. desember 2023.

Studiene «IDA» og «ROSA» er beskrevet i henholdsvis avsnitt [5.2.4](#) og [5.2.5](#).

Tabell 1 Hyppighet av resterende risikoer og uønskede effekter i kliniske studier og etter markedsføring

	«IDA» (n = 49)	«ROSA» (n = 121)	Data etter markedsføring (n = 5098)
Resterende risikoer			
Hevelse/ødem	8 %	11 %	0,04 %
Forverring av artralgi	12 %	16 %	< 1/5098*
Uønskede effekter			
Smerter relatert til injeksjon	-	1 %	0,08 %
Hevelse i Baker-cyste	6 %	-	< 1/5098*
Infeksjon	-	-	< 1/5098*

*Det er ikke rapportert om produktrelaterte komplikasjoner etter markedsføring.

4.2 Advarsler og forsiktighetsregler

4.2.1 Advarsler

- Arthrosamid® må ikke injiseres intravaskulært, ekstraartikulært eller i kapselvevet.
- Kortikosteroider må ikke injiseres sammen med Arthrosamid®.
- Legemidler eller biologiske substanser må ikke injiseres sammen med Arthrosamid®.

4.2.2 Forsiktighetsregler

Vanlige forholdsregler ved invasive leddprosedyrer skal følges.

- Arthrosamid® må ikke gjenbrukes. Gjenbruk øker risiko for smitte og dermed risikoen for infeksjon.
- Arthrosamid® må ikke resteriliseres.
- Arthrosamid® må ikke brukes etter utløpsdatoen.

- Arthrosamid® må ikke injiseres i andre deler av kroppen.
- Pasientene skal unngå fysiske anstrengelser (f.eks. tennis, jogging eller lange spaserturer) i de første ukene etter injeksjonen.

Arthrosamid® skal brukes med forsiktighet hos pasienter

- med akutt eller kronisk infeksjon ellers i kroppen
- med autoimmune sykdommer
- på immunsuppressiv behandling
- med svekket immunsystem
- med ukontrollert diabetes
- som gjennomgår omfattende tannbehandling eller annen invasiv medisinsk prosedyre.

Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert for

- pasienter under 18 år
- gravide eller ammende
- pasienter med BMI ≥ 35 kg/m²
- enkeltdoser på mer enn 6 ml.

Som ved alle invasive leddprosedyrer er det en risiko for infeksjon ved injeksjon av Arthrosamid®, og derfor må profylaktisk antibiotika administreres forut for injeksjonen.

4.3 Annen informasjon

Arthrosamid® har ikke blitt gjenstand for noen korrigerende feltsikkerhetstiltak.

5. Sammendrag av klinisk evaluering og klinisk oppfølging etter markedsføring

5.1 Ekvivalens

Konformitetsvurdering av Arthrosamid® er ikke basert på ekvivalens til andre produkter.

5.2 Kliniske studier forut for CE-merking

Kliniske studier av Arthrosamid® er utført før CE-merking i henhold til MDR.

Et sammendrag av utprøvingene finnes nedenfor.

5.2.1 «Proof of concept»-studie

5.2.1.1 Utforming av klinisk utprøving

Denne undersøkelsen var en utprøver-initiert enkeltcenter, åpen «proof of concept»-studie. Den ble gjennomført i samsvar med Helsinki-erklæringen (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) og publisert i 2018 [1].

Undersøkelleslegemiddel

Enhet: Produktet «Hydrogel B» Aquamid® Reconstruction ble brukt i studien. Aquamid® Reconstruction er identisk med Arthrosamid®, men har en annen indikasjon for bruk (Aquamid® Reconstruction var beregnet på augmentasjon av bløtvev for rekonstruktive formål, inkludert korreksjon av lipoatrofi i ansiktet). I det følgende blir enheten referert til som «Hydrogel B».

Administrasjon: «Hydrogel B»-injeksjonen ble utført under aseptiske forhold og med lokalbedøvelse (inni leddet og direkte på injeksjonsstedet). Et volum på 3 ml «Hydrogel B» ble injisert under ultralydveiledning i leddhulen ved hjelp av en 21G x 2" (0,8 x 50 mm) nål (3 x 1 ml ble injisert ved hjelp av samme nål). Hos pasienter med utilstrekkelig effekt ble injeksjonen gjentatt etter minst 2 uker, noe som resulterte i en samlet injeksjon på 6 ml «Hydrogel B».

Profylaktiske antibiotika: En enkelt oral dose antibiotika (azitromycin 500 mg + moksifloksacin 400 mg) ble administrert 1–6 timer før injeksjonen.

Mål og endepunkter

Det generelle formålet med studien var å innhente informasjon om effektiviteten av «Hydrogel B» hos personer med artrose (OA) i kneet. Endepunktene for studien ble definert som:

Primært endepunkt: Å evaluere endringen fra baseline i WOMAC-poengsum for smerte 4 måneder etter injeksjon av «Hydrogel B» i kneleddet. WOMAC-spørreskjemaet er beskrevet nedenfor.

Sekundære endepunkter: Å evaluere endringer fra baseline i underskalaene for fysisk funksjon og stivhet i WOMAC, samt samlet WOMAC-poengsum etter 4, 7 og 13 måneder.

Effektivitetsparametere

WOMAC-poengsum: WOMAC-spørreskjemaet er et selvutfyllt spørreskjema som består av 24 spørsmål, som skåres på en Likert-skala fra 0 til 4. De 24 punktene er delt inn i tre underskalaer: smerte (5 punkter), stivhet (2 punkter) og fysisk funksjon (17 punkter). En total WOMAC-score beregnes også som summen av alle 24 punktene. WOMAC-poengsummene (underskalaer og samlet sum) konverteres til en skala fra 0 til 100, hvor en høyere poengsum indikerer et dårligere resultat.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Følgende inkluderings- og ekskluderingskriterier ble definert:

Inklusjonskriterier:

Voksne med en klinisk diagnose av artrose i kneet i henhold til American College of Rheumatology.

Eksklusjonskriterier:

- aktiv hudsykdom eller infeksjon ved eller nær injeksjonsstedet
- infisert eller kraftig betent ledd
- tidligere behandling med nedbrytbart intraartikulært injeksjonsmiddel, som hyaluronsyre, med mindre nedbrytningen av slikt produkt er fullført
- tidligere behandling med et annet ikke-absorberbart injeksjonsmiddel/implantat
- pasienten har fått en kneprotese
- Pasienter med hemofili.
- personer under 18 år

Studieoversikt

Studien omfatter følgende behandlings- og vurderingspunkter:

- et første behandlingsbesøk (behandlingsbesøk 1)
- et andre behandlingsbesøk omtrent en måned etter behandlingsbesøk 1 (behandlingsbesøk 2)
- oppfølgingsbesøk etter fire måneder (oppfølgingsbesøk 1), syv måneder (oppfølgingsbesøk 2) og tretten måneder (oppfølgingsbesøk 3). De planlagte besøksvinduene var +/- 2 uker for alle oppfølgingsbesøk.

En kort oversikt over studieprosedyren er beskrevet i [tabell 2](#).

Tabell 2. Oversikt over «Proof of concept»-studien.

	Behandlingsbesøk 1	Behandlings- besøk 2	Oppfølgingsbesøk 1	Oppfølgingsbesøk 2	Oppfølgingsbesøk 3
Tidspunkt (måneder)	0	1	4	7	13
Injeksjon av «Hydrogel B»	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*"Hydrogel B"-injeksjon utføres hvis effekten av den første dosen ble ansett som utilstrekkelig.

Studiepopulasjon

Studiepopulasjonen besto av personer som ble behandlet for kneartrose og hadde gyldige opplysninger om primær effektmåling før behandling (WOMAC-spørreskjema). Deltakerne fikk den første injeksjonen med «Hydrogel B» ved behandlingsbesøk 1 og fikk ikke intraartikulær kortikosteroidinjeksjon frem til 13-måneders studiebesøket, og fikk ikke intraartikulær injeksjon med «Hydrogel B» ved noen av oppfølgingsbesøkene (dvs. oppfølgingsbesøkene ved 4. og 7. måned).

Graden av OA ble fastslått med Kellgren-Lawrence (KL)-klassifiseringen, som er en gradering fra 0 til 4 hvor grad 0 indikerer ingen forekomst av OA og grad 4 indikerer alvorlig OA [1]. Deltakerne i studien hadde følgende KL-grader: KL=1: 4 %; KL=2: 24 %; KL=3: 46 %; og KL=4: 26 %.

5.2.1.2 Resultater

Pasientegenskaper

Totalt fikk 122 pasienter med kneartrose intraartikulær behandling med 3 ml «Hydrogel B», hvorav 38 ikke fullførte et WOMAC-spørreskjema ved baseline, noe som resulterte i 84 personer med WOMAC-poengsummer før behandling. Gjennomsnittsalderen ved den første «Hydrogel B»-injeksjonen var 68 år (område: 36–91). 48 (57 %) av pasientene var kvinner. Baseline WOMAC-poengsummene er angitt i [tabell 3](#).

Tabell 3. WOMAC-poengsummer ved baseline.

	Gjennomsnitt (SD)	Område
WOMAC, smerte	44,3 (17,2)	5,0–75,0
WOMAC, stivhet	44,9 (22,0)	0,0–87,5
WOMAC, funksjon	42,2 (20,7)	0,0–88,2
WOMAC, totalt	42,8 (18,6)	0,0–84,4

Behandling og oppfølging

Av de 84 personene med WOMAC-poengsummer før behandlingen, deltok 75 personer på det andre behandlingsbesøket, hvorav 72 personer fikk en andre intraartikulær injeksjon på 3 ml «Hydrogel B» (3 personer møtte ikke opp til den andre behandlingen, men fortsatte å delta). En kumulativ effekt av «Hydrogel B» har derfor blitt studert indirekte.

WOMAC-oppfølgingsdata var tilgjengelige for 62 personer etter 4 måneder, for 59 personer etter 7 måneder og for 56 personer etter 13 måneder.

Effektivitetsparametere

WOMAC-poengsummer

[Tabell 4](#) oppsummerer WOMAC-delpoengene (smerte, stivhet, funksjon) og den totale WOMAC-poengsummen. Ved oppfølgingen etter 4 måneder var det en statistisk signifikant reduksjon i poengsummen for WOMAC-smerte på 14,6 poeng (95 % CI –18,9 til –10,2) ($p < 0,001$).

Forbedringen i delpoengsummen for smerte vedvarte over tid med en gjennomsnittlig reduksjon på 16,0 og 15,7 etter hhv 7 og 13 måneder. Videre var delpoengsummene for WOMAC-stivhet og -funksjon, samt den totale WOMAC-poengsummen, alle statistisk signifikant redusert på alle tidspunkter (4, 7 og 13 måneder).

Tabell 4. Endringer fra utgangspunktet i WOMAC-delsum for smerte, stivhet og funksjon, samt i den totale poengsummen for WOMAC (n=84).

	4 måneder (n=62)		7 måneder (n=59)		13 måneder (n=56)	
	Gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi	Gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi	Gjennomsnitt (95 % KI)	P-verdi
WOMAC, smerte	-14,6 (-18,9 til -10,2)	< 0001	-16,0 (-20,4 til -11,6)	< 0001	-15,7 (-20,2 til -11,2)	< 0001
WOMAC, stivhet	-12,3 (-17,7 til -6,9)	< 0001	-13,3 (-18,8 til -7,8)	< 0001	-12,1 (-17,8 til -6,4)	< 0001
WOMAC, funksjon	-13,1 (-17,4 til -8,7)	< 0001	-12,2 (-16,6 til -7,8)	< 0001	-9,4 (-14,0 til -4,9)	< 0001
WOMAC, totalt	-13,4 (-17,5 til -9,2)	< 0001	-13,1 (-17,3 til -8,8)	< 0001	-10,9 (-15,2 til -6,6)	< 0001

Oppnåelse av studiens endepunkt

Studieresultatene knyttet til studiens endepunkter er oppsummert i [tabell 5](#).

Tabell 5. Studieresultater relatert til studiens endepunkter.

Studiens endepunkter		Studieresultater
Primært endepunkt	Å evaluere endringen fra baseline for smerte (WOMAC) 4 måneder etter injeksjon av «Hydrogel B» i kneleddet.	Det ble påvist en statistisk signifikant forbedring av smertene 4 måneder etter injeksjon av «Hydrogel B» i kneleddet (p < 0,0001).
Sekundære endepunkter	Å evaluere endringer fra baseline i underkategoriene fysisk funksjon og stivhet i WOMAC, samt total WOMAC-score etter 4, 7 og 13 måneder.	Det ble observert forbedring i de andre WOMAC-domenene (stivhet, funksjon og total) etter 4 måneder. Effekten ser ut til å være langvarig, med en vedvarende virkning i 13 måneder.

5.2.1.3 Konklusjon

Denne kliniske studien for Arthrosamid® var en åpen enkeltcenter «proof of concept»-kohortstudie, og omfattet 84 personer med WOMAC-poengsummer før behandling. Evaluering av det primære endepunktet viste at WOMAC-smertescoren var betydelig forbedret fire måneder etter den første «Hydrogel B»-injeksjonen sammenlignet med utgangspunktet. Tilsvarende ble WOMAC-totalpoengsummen og delpoengsummene for stivhet og fysisk funksjon (sekundære endepunkter) forbedret. Effekten så ut til å vedvare over tid, frem til den siste observasjonen etter 13 måneder.

5.2.2 Studie for sikkerhetsvurdering

5.2.2.1 Utforming av klinisk utprøving

Generell informasjon

Dette var en utprøver-initiert retrospektiv kohortstudie som ble gjennomført for å vurdere sikkerheten ved Arthrosamid® («Hydrogel B») hos pasienter med kneartrose. Studien ble publisert i 2019 [2].

Undersøkelleslegemiddel

Enhet: Produktet «Hydrogel B» Aquamid® Reconstruction ble brukt i studien. Aquamid® Reconstruction er identisk med Arthrosamid®, men har en annen indikasjon for bruk (Aquamid® Reconstruction ble utviklet for augmentasjon av bløtvev for rekonstruksjonsformål, inkludert korreksjon av lipoatrofi i ansiktet). I det følgende blir enheten referert til som «Hydrogel B».

Administrasjon: «Hydrogel B»-injeksjonen ble utført under aseptiske forhold og med lokalbedøvelse (inni leddet og direkte på injeksjonsstedet). Et volum på 3 ml «Hydrogel B» ble injisert under ultralydveiledning i leddhulen ved hjelp av en 21G x 2" (0,8 x 50 mm) nål (3 x 1 ml ble injisert ved hjelp av samme nål). Hos pasienter med utilstrekkelig effekt ble injeksjonen gjentatt etter minst 2 uker, noe som resulterte i en samlet injeksjon på 6 ml «Hydrogel B».

Profylaktiske antibiotika: En enkelt oral dose antibiotika (azitromycin 500 mg + moksifloksacin 400 mg) ble administrert 1–6 timer før injeksjonen.

Studiemål

Det overordnede formålet med studien var å innhente informasjon om sikkerheten ved «Hydrogel B» hos personer med artrose i kneet.

Sikkerhetsparametre

Uønskede hendelser: En uønsket hendelse defineres som enhver uheldig medisinsk hendelse eller uheldige kliniske tegn (inkludert unormale laboratoriefunn) hos pasienter, uavhengig av om det er relatert til legemidlet under utprøving. Uønskede hendelser ble gradert som milde (forbigående og lett tolerable), moderate (forårsaker ubehag og forstyrrer normale aktiviteter) eller alvorlige (funksjonshemmende, livstruende eller forårsaker betydelig forstyrrelse av normale aktiviteter).

Alvorlige uønskede hendelser: En alvorlig uønsket hendelse er en uønsket hendelse som

- førte til død, skade eller varig funksjonsnedsettelse i kroppsstruktur eller kroppsfunksjon
- førte til en alvorlig forverring av helsetilstanden til personen, som enten resulterte i
 - en livstruende sykdom eller skade
 - en varig funksjonsnedsettelse av en kroppsstruktur eller kroppsfunksjon
 - innleggelse på sykehus eller forlengelse av eksisterende sykehusinnleggelse
 - medisinsk eller kirurgisk inngrep for å forhindre livstruende sykdom
- førte til fosterlidelse, fosterdød eller medfødt misdannelse eller fødselsdefekt.

Effektivitetsparameter

Spørreskjema om behandlingseffekt: Deltakerene fikk tre alternativer for å beskrive den aktuelle tilstanden til kneet sammenlignet med tilstanden før behandlingen, for å vurdere deres oppfatning av behandlingseffekten: uendret/dårligere/bedre. Hvis svaret var «verre», ble personen bedt om å gi en vurdering på en 7-punkts skala, hvor -1 betyr «nesten det samme, knapt noe verre» og -7 betyr «veldig mye verre». Hvis svaret var «bedre», ble respondenten bedt om å gi en vurdering på en 7-punkts skala, hvor 1 betyr «nesten det samme, knapt noe bedre» og 7 betyr «veldig mye bedre».

Pasientens oppfattede behandlingseffekt ble vurdert separat for smerte, fysisk funksjon og generell oppfattet effekt.

Studieoversikt

Alle deltakerene hadde blitt behandlet med «Hydrogel B» for kneartrose mellom 2010 og 2017. Etter å ha gitt informert samtykke, gjennomgikk deltakerne en medisinsk undersøkelse, og medisinske journaler ble samlet inn. Deltakere som takket nei til den kliniske undersøkelsen, ble invitert til å delta i et telefonintervju, og detaljerte beskrivelser av eventuelle uønskede hendelser ble registrert. Studien omfattet dermed ett enkelt sykehusbesøk/telefonintervju per deltaker.

Intervju med deltakerene: Alle deltakerene ble bedt om å beskrive eventuelle smerter og bevegelsesbegrensninger, hudproblemer, systemiske hendelser (ikke-kne relaterte hendelser) som de opplevde i forbindelse med eller siden behandlingen med «Hydrogel B». Dersom uønskede hendelser ble beskrevet, ble deltakerene spurt om varighet og alvorlighetsgrad.

Gjennomgang av medisinske journaler / kirurgiske rapporter: Utprøveren vurderte alle uønskede hendelser nøye, inkludert omtrentlig startdato, beskrivelse, alvorlighetsgrad, varighet og utfall, sammenheng mellom den uønskede hendelsen og utprøvningslegemidlet, samt eventuelle tiltak som ble iverksatt.

For undergruppen av deltakere som hadde gjennomgått kneproteseoperasjon siden behandlingen med «Hydrogel B», ble operasjonsrapportene gjennomgått for beskrivelser av unormale makroskopiske funn. Det ble spesielt undersøkt om tilstedeværelsen av «Hydrogel B» ble oppdaget og om det var tegn på fibrose eller uidentifiserte fremmedlegemer.

Klinisk undersøkelse: En klinisk undersøkelse av deltakernes knær ble utført for å vurdere om det forelå avvik som ikke ellers er funnet i forbindelse med kneartrose.

Den kliniske undersøkelsen fokuserte spesielt på potensiell utvikling av intraartikulær fibrose. Derfor ble det utført en evaluering av bevegeligheten i kneleddet. I tilfeller med klinisk signifikant reduksjon i fleksjonsbevegelighet ble det vurdert og registrert om dette var forventet i sykdommens naturlige forløp (kneleddgikt) og om det var forårsaket av endringer i bein eller bløtvev (fibrose).

5.2.2.2 Resultater

Totalt 128 personer ble henvist til OA-poliklinikken for mulig inkludering i studien. Av disse svarte 91 på invitasjonen og utgjorde den retrospektive sikkerhetspopulasjonen. Flertallet av deltakerne besøkte klinikken (n=74), mens 17 deltakere deltok via telefonintervju.

Gjennomsnittlig tid siden den første «Hydrogel B»-injeksjonen var 24 måneder (område: 4 til 87). [Tabell 6](#) viser pasientegenskapene når studien fant sted.

Tabell 6. Pasientegenskaper.

Antall deltakere (n)	91
Alder (år)	Gjen- 70 nomsnitt: 38 – 94 Område:
Kjønn (n)	Kvinne: 46 (51 %) Mann: 45 (49 %)
Tid siden første injeksjon med «Hydrogel B» (måneder)	Gjen- 24 nomsnitt: 4–87 Område:

Uønskede hendelser

I denne retrospektive vurderingen rapporterte 25 personer (27 %) at de opplevde en eller flere uønskede hendelser eller ubehag i forbindelse med eller siden behandlingen med «Hydrogel B». Antall uønskede hendelser som ble rapportert av disse 25 forsøkspersonene, var 41. En oversikt over uønskede hendelser med hensyn til hyppighet, alvorlighetsgrad og varighet er oppgitt i [tabell 7](#). De hyppigste uønskede hendelsene var en følelse av distensjon (15 deltakere) eller smerter i det aktuelle kneet (7 deltakere).

De fleste deltakerene som hadde en følelse av distensjon, beskrev den som mild eller moderat. Tre personer vurderte følelsen av distensjon som alvorlig. Alle unntatt én av deltakerne beskrev følelsen som kortvarig (dager til uker). Smerter i kneet ble beskrevet som sterke av 4 deltakere. Ingen av deltakerene hadde smerter som varte over lengre tid.

De fleste uønskede hendelsene som ble rapportert av deltakerene, ble vurdert som normale symptomer på kneartrose av utprøveren.

To deltakere rapporterte at de oppsøkte medisinsk hjelp ved behandlingsklinikken på grunn av knesmerter etter den første behandlingen. En av dem ble behandlet med smertestillende midler og var i remisjon etter en uke. Den andre hadde intraartikulær effusjon og ble behandlet med gjentatt artrocentese, henholdsvis én og tre uker etter den første behandlingen. Det ble ikke rapportert om varige reaksjoner, allergiske reaksjoner eller intraartikulære infeksjoner.

Tabell 7. Pasientrapporterte uønskede hendeler.

Uønsket hendelse	n (%)	Alvorlighetsgrad (n)			Varighet (n)		
		Mild	Moderat	Alvorlig	Dager	Uker	Måneder
Smerter fra aktuelt kne	7 (17,1 %)	2	1	4	3	4	0
Annen smerte fra ekstremitet	1 (2,4 %)	0	0	1	1	0	0
Muskelubehag/smerter	2 (4,9 %)	2	0	0	2	0	0
Ømhet	3 (7,3 %)	3	0	0	2	1	0
Svie	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Følelse av distensjon	15 (36,6 %)	10	2	3	6	8	1
Prikkende følelse i huden eller leddene	3 (7,3 %)	1	1	1	1	1	1
Nummenhet	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Kuldefølelse	1 (2,4 %)	1	0	0	0	0	1
Varmefølelse	1 (2,4 %)	1	0	0	0	1	0
Redusert bevegelighet	4 (9,8 %)	1	2	1	1	2	1
Stivhet	2 (4,9 %)	2	0	0	0	1	1

Alvorlige uønskede hendelser

Det ble ikke rapportert om alvorlige uønskede hendelser.

Klinisk undersøkelse

Fra de kliniske undersøkelsene av de 74 deltakerene som besøkte poliklinikken for artrose, fant utprøveren ingen tegn til redusert bevegelighet (ROM) i kneet utover det som forventes hos en populasjon av pasienter med artrose i kneet.

Utprøveren fant ingen tegn til fibroseutvikling som var signifikant nok til å kunne påvises gjennom en klinisk bevegelighetsundersøkelse hos noen av de vurderte deltakerene.

Kirurgiske rapporter

Femten av deltakerene hadde gjennomgått artroplastikkirurgi for kneartrose i det behandlede kneet etter «Hydrogel B»-injeksjonene. Gjennomsnittlig tid fra behandling med «Hydrogel B» til kirurgi var 19 måneder (område: 5 til 58 måneder). Det var ingen tegn til knedefibrose hos noen av forsøkspersonene fra preoperative undersøkelser. Ingen beskrivelser av abnormiteter kunne knyttes til tidligere behandling med «Hydrogel B» i de kirurgiske rapportene. Ingen av rapportene nevnte tilstedeværelsen av «Hydrogel B», uidentifiserte fremmedlegemer eller makroskopiske tegn på fibrose.

5.2.2.3 Konklusjon

Denne kliniske studien for Arthrosamid® («Hydrogel B») var en retrospektiv kohortstudie som omfattet 91 personer. Evaluering av sikkerhetsdata viste ingen alvorlige bivirkninger relatert til injeksjon av «Hydrogel B». Det ble ikke observert allergiske reaksjoner eller intraartikulære infeksjoner.

De fleste uønskede hendelser som ble rapportert av deltakerene, kan beskrives som normale symptomer på kneartrose og var derfor mest sannsynlig ikke relatert til «Hydrogel B». Et unntak er følelsen av distensjon etter behandlingen, som 15 forsøkspersoner opplevde. De fleste (14 deltakere, tilsvarende 93 %) beskrev denne følelsen som kortvarig (dager til uker). Årsaken til denne uønskede hendelsen er ukjent.

Det var ingen tegn til fibrose etter injeksjon av «Hydrogel B».

5.2.3 Histopatologisk rapport

Denne undersøkelsen er beskrevet i detalj i rapporten: «Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)» [3].

5.2.3.1 Utforming av klinisk utprøving

En utprøver-initiert prospektiv histopatologisk studie ble utført på vev fjernet fra pasienter under total kneartroplastikk (TKA). Pasientene hadde tidligere fått behandling med «Hydrogel B». Det kirurgiske inngrepet ved TKA omfatter reseksjon av sykt eller skadet bein og brusk fra kneet, etterfulgt av innsetting av proteser av metall og polyetylen.

Etter reseksjonen ble bløtvev, brusk og avkalket bein kuttet i mindre seksjoner og behandlet for histologisk undersøkelse. Hematoksylin-eosin-fargede seksjoner ble undersøkt.

Forsterkningseffekten av «Hydrogel B» ble estimert som en kombinasjon av økt gjennomsnittlig tykkelse på synovialmembranen og omfanget av integrerte foci av «Hydrogel B» og scoret på en skala mellom 1 og 3.

Integreringsgraden ble vurdert som en kombinasjon av nettverksmaskestørrelse og antall celler i dette nettverket og scoret på en skala mellom 1 og 3.

5.2.3.2 Resultater

Totalt syv deltakere ble inkludert i studien (tabell 8). Deltakernes aldre var mellom 35 og 84 år, og alle unntatt én var kvinner. I denne studien er stadiene av artrose angitt som OA-grad¹ (bestemt av kirurgen) og/eller KL-poengsum. Begge graderes fra 0 til 4, hvor grad 0 indikerer at det ikke foreligger OA og grad 4 indikerer alvorlig OA. Artrose var indikasjonen for injeksjon av «Hydrogel B» og påfølgende total kneartroplastikk hos seks av deltakerne. Den syvende deltakeren hadde fått en kneskade i en alder av 13 år. «Hydrogel B» hadde blitt injisert to ganger hos de fleste av deltakerne over en gjennomsnittlig periode på 16 måneder (område 5–33) før kneartroplastikk. Årsaken til artroplastikk var i de fleste tilfeller tilbakefall av symptomer.

De histologiske funnene er oppsummert i tabell 9. Forsterkningseffekten av «Hydrogel B» ble estimert som en kombinasjon av økt gjennomsnittlig tykkelse på synovialmembranen og omfanget av integrerte foci av «Hydrogel B», og ble vurdert på en skala fra 1 til 3, hvor 3 var den høyeste

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

forsterkningseffekten. Integreringsgraden ble vurdert som en kombinasjon av nettverksmaskestørrelsen og antall celler innenfor dette nettverket, og ble vurdert på en skala fra 1 til 3, hvor 3 var den høyeste integreringsgraden.

Tabell 8. Pasientegenskaper.

Pasient	Alder/kjønn	Sykdom	OA-klassifisering	KL-poengsum*	Tidligere behandling	«Hydrogel B»-volum	Tid siden injeksjon med «Hydrogel B» (måneder)
Kasus 1	35 år – kvinne	Skade	1	-	Operasjon	5 + 3 ml	18
Kasus 2	84 år – kvinne	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	5
Kasus 3	77 år – kvinne	OA	2	-	Ingen	5 + 5 ml	29
Kasus 4	69 år – kvinne	OA	2	2	Ingen	3 ml	33
Kasus 5	67 år – kvinne	OA	3	3	Ingen	3 + 3 ml	7
Kasus 6	74 år – kvinne	OA	3	2	Ingen	3 + 3 ml	5
Kasus 7	82 år – mann	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	16

*KL-poengsum var ikke tilgjengelig i kasus 1 og kasus 3.

Tabell 9. Sammendrag av histologiske funn.

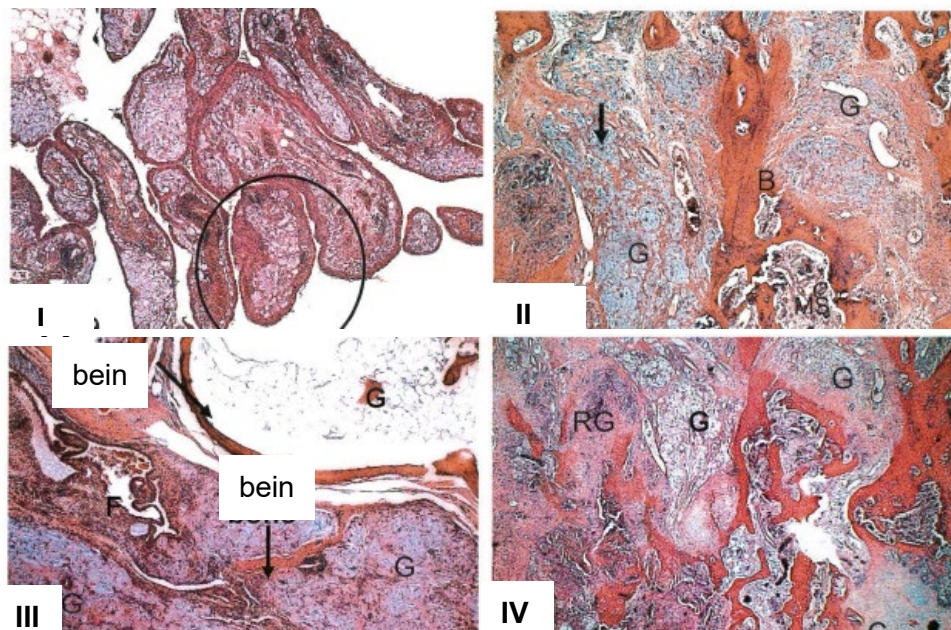
Tema	Biopsier med gel	Augmentasjonseffekt av gel (1–3)	Integreringsgrad (1–3)	Sammendrag av histologiske funn
Kasus 1	3/16	1	2	Spredte, små gelavleiringer like under synovialhinnen. Tegn på OA med bruskfragmenter, synovial hyperplasi, diffus økning i inflammatoriske celler i synovialmembranen.
Kasus 2	6/25	1–2	1	Et par små gelavleiringer like under synovialhinnen. Noen få flekker av hyalinisert bindevev, noen få flekker av inflammatoriske celler i synovialmembranen. Ingen områder med skleroserende/arrdannende fibrose eller nekrose.
Kasus 3	38/48	3	3	Store mengder fullt integrert gel i synovialmembranen, i bindevevet og under synovialmembranen. Foci av inflammatoriske celler og striper av bindevevsfibre.
Kasus 4	12/26	3	3	Fullt integrert gel med spredte inflammatoriske celler og fibroblaster.
Kasus 5	3/15	1–2	3	Uregelmessig foldet kapselvev i områder med store papillære folder. Integrert gel ble observert sub-synovialt.
Kasus 6	10/11	1	2	Godt integrert gel i synovialmembranen og under synovialhinnen. Diffus infiltrasjon av inflammatoriske celler i bindevevet.

Tema	Biopsier med gel	Augmentasjonseffekt av gel (1–3)	Integreringsgrad (1–3)	Sammendrag av histologiske funn
Kasus 7	11/18	2	2	Store ansamlinger av inflammatoriske celler rundt gelavleiringer. Små foci med blødning og nekrose.

I hovedsak ble det observert et lignende histologisk mønster i alle de syv tilfellene. «Hydrogel B» ble funnet integrert i synovialmembranen, og ytre synoviale slimhinneceller hadde trengt inn i gelen og dannet et nytt slimhinnelag. Den integrerte gelen ser ut til å bidra med en betydelig augmentasjonseffekt på innsiden av kapselen, mot hulrommet. Dermed ble det observert omfattende papillær folding av synovialmembranen i alle tilfeller unntatt ett (kasus 1). I ett kne (kasus 1) ble gelen funnet umiddelbart ved siden av både vitale og nekrotiske beintrabekler, hvor den kunne fungere som ekstra polstring.

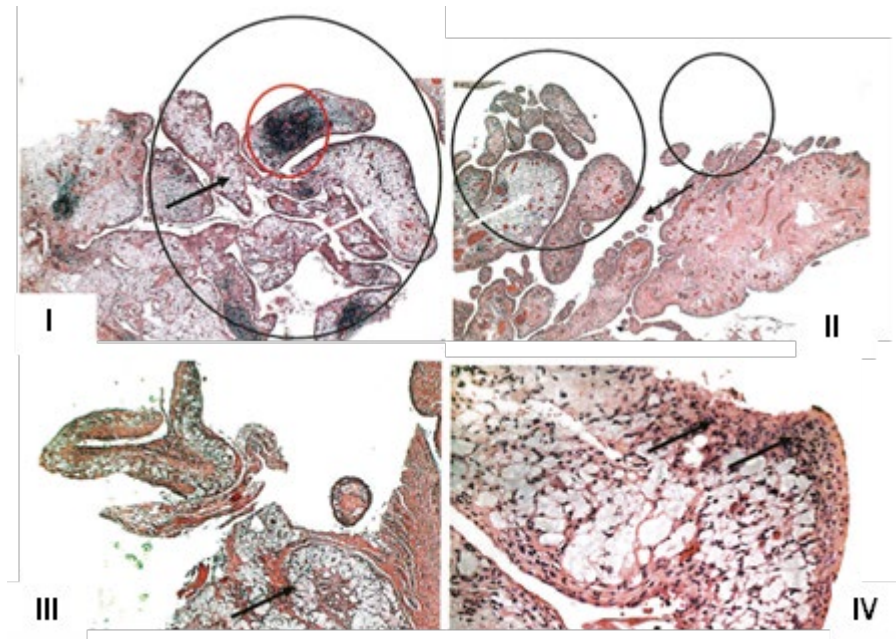
Ingen av de syv tilfellene viste tegn til fast fibrose eller arrdannelse. Integreringen av gelen resulterte i et nettverk av svært fine vevsfibre, men ingen av de mange biopsiene viste tegn til krymping eller sammentrekning i eller rundt gelavleiringen som kunne tyde på fibrose eller arrdannelse, som er velkjente parametere ved artrose.

Eksempler på histologiske funn er vist i [figur 1](#) og [figur 2](#).



Figur 1. Kasus 3. Oversikt over en del av synovialmembranen som viser papillære proliferasjoner forsterket med «Hydrogel B» (I). Legg merke til den hyperplastiske synoviale slimhinnen (sirklet). Tynne beintrabekler (B/bein) og mellomliggende benmargrom forstørret med integrert

gel (G) (II og III). Nekrotisk og regenererende brusk (RG) eller brusk/bein (C) med integrert gel (G) som ligger i tilstøtende margrom (IV).



Figur 2. Kasus 7. Synoviale papillære fremspring med integrert gel av forskjellige volumer og frekvenser innenfor synovialmembranen (piler) (I og II). De tre svarte sirklene illustrerer forskjellig innhold av gel innenfor de forskjellige synoviale fremspringene. Den minste sirkelen viser ingen gel, den mellomstore inneholder noe gel, og den store sirkelen inneholder gel i alle vevsremspringene (I og II). Kondenseringer av kroniske inflammatoriske celler observeres inni den røde sirkelen (I). Den brettede kanten av integrert gel vises i (III), og et nærbilde av et område med gelintegrasjon og kroniske inflammatoriske celler i omkringliggende bindevev observeres i (IV).

5.2.3.3 Konklusjon

Denne patohistologiske studien omfattet knebiopsier fra syv personer som tidligere hadde blitt behandlet med «Hydrogel B», og som ble tatt i forbindelse med total kneproteseoperasjon. Det overordnede resultatet av undersøkelsen er at «Hydrogel B» ble funnet å være integrert i synovialmembranen og dekket av synoviale overflateceller, uavhengig av tidspunktet etter injeksjon av «Hydrogel B» (5–33 måneder, gjennomsnitt: 16 måneder). I tillegg ble det observert omfattende papillær folding av synovialmembranen. Det ble ikke observert tegn til fast fibrose eller arrdannelse.

5.2.4 Prospektiv, åpen klinisk undersøkelse av intraartikulær polyakrylamidhydrogelinjeksjon hos personer med kneartrose («IDA») (CIV-ID: CIV-19-07-029146)

Contura er sponsor for en multisenter, prospektiv, åpen klinisk studie som evaluerer effektiviteten og sikkerheten til Arthrosamid® hos personer med kneartrose. Undersøkelsen består av en hovedstudie etterfulgt av en forlengelsesstudie. 49 personer ble rekruttert over en periode på én måned (august–september 2019). Studien ble gjennomført i henhold til ISO 14155 og alle gjeldende regulatoriske krav, ved tre kliniske sentre i Danmark, og før undersøkelsen ble igangsatt, ble det innhentet godkjenning fra det danske legemiddelverket og den uavhengige etiske komiteen.

Deltakerne har blitt fulgt i 4 år. Dataene som ble evaluert etter 6 og 12 måneder, ble publisert i 2021 [4,5], dataene etter 2 år ble publisert i 2022 [6], og dataene etter 3 år ble publisert i 2023 [7,8].

5.2.4.1 Utforming av klinisk utprøving

Kliniske undersøkelsesmål og endepunkter

Primærmålet med hovedstudien var å evaluere effekten av én injeksjon på 6 ml (6 x 1 ml) Arthrosamid® på smerter over 3 måneder (13 uker) hos personer med mild til alvorlig kneartrose (KL-grad 2–4).

Det primære endepunktet for hovedstudien var:

- Endring i den normaliserte WOMAC-delskalaen for smerte, 0–100 poeng fra baseline til uke 13.

De sekundære målene var å evaluere effekten av 6 ml Arthrosamid® på symptomer rapportert av pasienter med kneartrose, funksjon under daglige aktiviteter og pasientens samlede vurdering (PGA) av kneartosens innvirkning over 1 måned (4 uker) og 3 måneder (13 uker).

Sekundære endepunkter for hovedstudien var:

Endringer fra baseline over 1 måned (4 uker) og 3 måneder (13 uker) i forhold til:

- WOMAC-delskalaer for stivhet og fysisk funksjon.
- PGA av OA-påvirkning.
- Resultatmålinger i revmatologi – Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) respons.
- WOMAC-delskala for smerte (1 måned).

Forlengelsesstudien omfatter kun sekundære endepunkter. Dette er endringer fra baseline til uke 26 og 52, år 2, 3, 4 og 5 i forhold til:

- WOMAC-delskalaer for smerte, stivhet og fysisk funksjon.
- PGA av OA-påvirkning.
- OMERACT-OARSI-respons (kun uke 26 og 52).

Sikkerhetsmålene (både for hovedstudien og forlengelsesstudien) er å evaluere sikkerheten til Arthrosamid® hos personer med kneartrose.

Sikkerhetsendepunkter (for både hovedstudien og forlengelsesstudien) var:

- Forekomster av uønskede hendelser (AE).
- Forekomster av uønskede enhetsrelaterte effekter (ADE).

Studiebehandling

48 av de 49 deltakerene fikk den planlagte injeksjonen på 6 ml av enheten. På grunn av en mangel ved legemidlet fikk én deltaker bare ca. 5 ml av legemidlet. Denne deltakeren fullførte år 4 av forlengelsesstudien.

Alle pasientene fikk lokalbedøvelse før injeksjonen, og alle fikk profylaktisk behandling med azitromycin og moksifloksacin.

Pasientpopulasjon

Hovedkriteriene for inkludering var:

- Underskrevet samtykkeskjema.
- > 18 år.
- Klinisk diagnose av kneartrose i henhold til kriteriene fra American College of Rheumatology og en KL-poengsum på 2, 3 eller 4.

Hovedkriteriene for eksklusjon var i henhold til kontraindikasjonene for Arthrosamid®:

- Hvis det forelå en aktiv hudsykdom eller infeksjon på eller i nærheten av injeksjonsstedet.
- Hvis leddet var infisert eller kraftig betent.
- Hvis et nedbrytbart intraartikulært injeksjonsmiddel, for eksempel hyaluronsyre, hadde blitt brukt i løpet av de siste 6 månedene.
- Hvis deltakeren tidligere hadde blitt behandlet med et annet ikke-absorberbart injeksjonsmiddel/implantat.
- Hvis pasienten hadde fått en kneartroplastikk.
- Pasienter med hemofili.

For å kunne skille responsen på Arthrosamid® fra eventuelle bakgrunnsforstyrrelser og for å utelukke eventuelle forstyrrende faktorer, ble det innført ytterligere eksklusjonskriterier (utover det som allerede er tatt hensyn til i advarsler og forholdsregler):

- Tidligere intraartikulær injeksjon av polyakrylamidgel i målkneet.
- Betydelig valgus-/varusdeformitet i kneet, leddbåndsløshet eller meniskustabilitet.
- Sykdommer i det aktuelle kneet annet enn OA.
- Intraartikulær injeksjon av andre stoffer enn hyaluronsyre (f.eks. kortikosteroider) i det aktuelle kneet i løpet av de siste 3 månedene.
- Operasjonshistorie i det aktuelle kneet i løpet av de siste 6 månedene.

- Symptomatisk artrose i hofter, ryggrad eller ankel, som forstyrrer vurderingen av det aktuelle kneet.
- Planlagt operasjon på en av underekstremitetene.
- Klinisk signifikant venøs eller lymfatisk stase i beina.
- Enhver ustabil eller alvorlig hjerte- og karsykdom.
- Andre kontraindikasjoner for intraartikulær injeksjon.
- Enhver betydelig medisinsk tilstand (f.eks. betydelige psykiatriske eller nevrologiske lidelser eller aktivt alkohol-/narkotikamisbruk) som er ustabil/dårlig kontrollert, eller andre faktorer som kan påvirke deltakelsen i studien.
- Behandling med systemiske steroider med daglige doser tilsvarende > 7,5 mg prednisolon.
- Vesentlig endring i fysioterapi i underekstremiteter relatert til artrose i løpet av den siste måneden.
- Fibromyalgi.
- Inflammatorisk eller annen sykdom/tilstand som kan påvirke kneleddet (f.eks. revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt).
- Enhver annen tilstand som etter utprøverens mening utgjør en risiko for en potensiell deltaker eller på annen måte utelukker deltakelse i utprøvingen.
- Deltakelse i en studie av eksperimentelle medisinske enheter innen 6 måneder før registrering, eller deltakelse i en studie av eksperimentelle legemidler innen 1 måned før registrering.

5.2.4.2 Resultater

Fordeling av pasienter

50 deltakere ble vurdert, og 49 deltakere ble inkludert i studien (intention to treat [ITT]-analysesett). Alle deltakerne fullførte hovedstudien og gikk inn i den ettårige forlengelsesfasen. 46 deltakere fullførte den ettårige forlengelsen.

Totalt 35 deltakere gikk inn i år 2 av forlengelsesstudien, og 32 deltakere fullførte den toårige forlengelsen. Én deltaker trakk tilbake samtykke (utmelding av deltaker) i løpet av år 2, og 2 deltakere ble utmeldt med «annet» oppgitt som årsak til utmeldingen. Av de 3 deltakerne som trakk seg fra år 2 av forlengelsen, hadde 2 målrettet kneprotese på datoen for tilbaketrekningen. For den gjenværende deltakeren er det ikke tilgjengelig ytterligere informasjon om årsaken til tilbaketrekningen.

Totalt 29 deltakere fullførte den 3-årige forlengelsen (besøk 8). Én deltaker trakk tilbake samtykke (utmelding av deltaker) i løpet av år 3, og to deltakere ble utmeldt på grunn av kneproteseoperasjon.

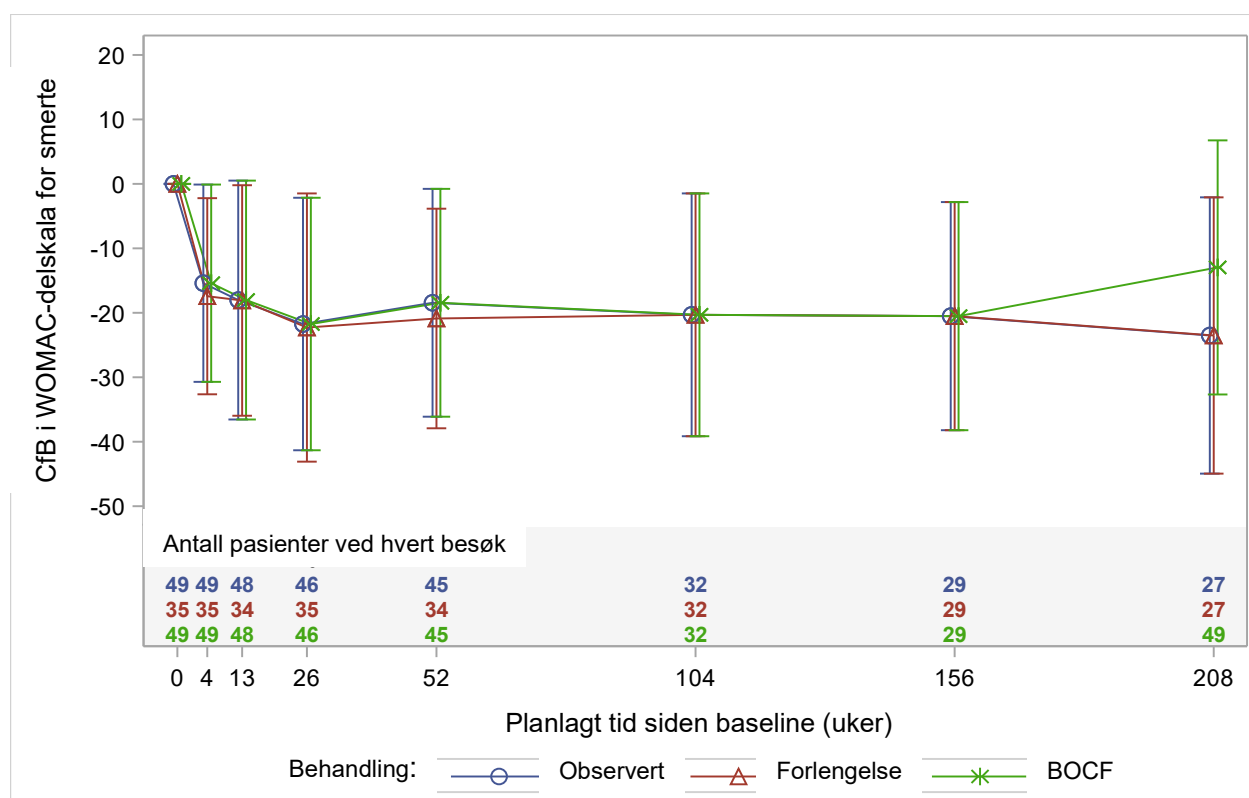
Totalt 27 deltakere fullførte den 4-årige forlengelsen (besøk 9). To deltakere trakk tilbake samtykke (utmelding av deltaker) i løpet av år 4.

Endepunkter for effektivitet

WOMAC-underskala for smerte

Poengsummene for den transformerte WOMAC-underskalaen for smerte ved baseline, uke 13, uke 26, uke 52, år 2, år 3 og år 4 er oppsummert for ITT-analysesettet sammen med de respektive endringene fra baseline i [tabell 10](#). Endringene fra baseline er vist grafisk i [figur 3](#) for ITT-analysesettet, både som observert og ved bruk av «baseline observation carried forward» (BOCF)-metoden, der manglende verdier etter 2 år ble erstattet med deltakernes baselineverdier, og for år-2 forlengelsesundergruppen.

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-underskalaen for smerte (0–100) viste en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 22,0 poeng fra baseline til år 4 for hele ITT-analysesettet og 21,8 poeng for år-2 forlengelsesundergruppen, noe som indikerer redusert smerte i det behandlede kneet. Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 13,0 poeng fra baseline til år 4.



Figur 3. Gjennomsnittlig endring fra baseline (CfB) i transformert WOMAC-delskala for smerte (0–100). Feilsøylene representerer standardavvik.

Tabell 10. Sammendrag av transformert WOMAC-underskala for smerte (0–100).

	Faktiske verdier	Endring fra baseline
ITT-analysesett (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gjennomsnitt (SD)	50,3 (11,8)	
Median	50,0	
Min. – maks.	20–75	
Uke 13		
N	48	48
Gjennomsnitt (SD)	32,1 (18,2)	–18,0 (18,5)
Median	35,0	–20,0
Min. – maks.	0–75	–55–35
Uke 26		
N	46	46
Gjennomsnitt (SD)	28,9 (18,6)	–21,7 (19,6)
Median	30,0	–22,5
Min. – maks.	0–70	–60–25
Uke 52		
N	45	45
Gjennomsnitt (SD)	32,1 (20,0)	–18,4 (17,7)
Median	30,0	–20,0
Min. – maks.	0–70	–60–20
År 2		
N	32	32
Gjennomsnitt (SD)	28,9 (19,0)	–20,3 (18,8)
Median	25,0	–22,5
Min. – maks.	0–70	–50–15
År 3		
N	29	29
Gjennomsnitt (SD)	28,8 (18,0)	–20,5 (17,7)
Median	30,0	–15,0
Min. – maks.	0–70	–60–5
År 4		
N	27	27
Gjennomsnitt (SD)	24,6 (17,0)	–23,5 (21,4)
Median	25,0	–25,0
Min. – maks.	0–55	–65–20

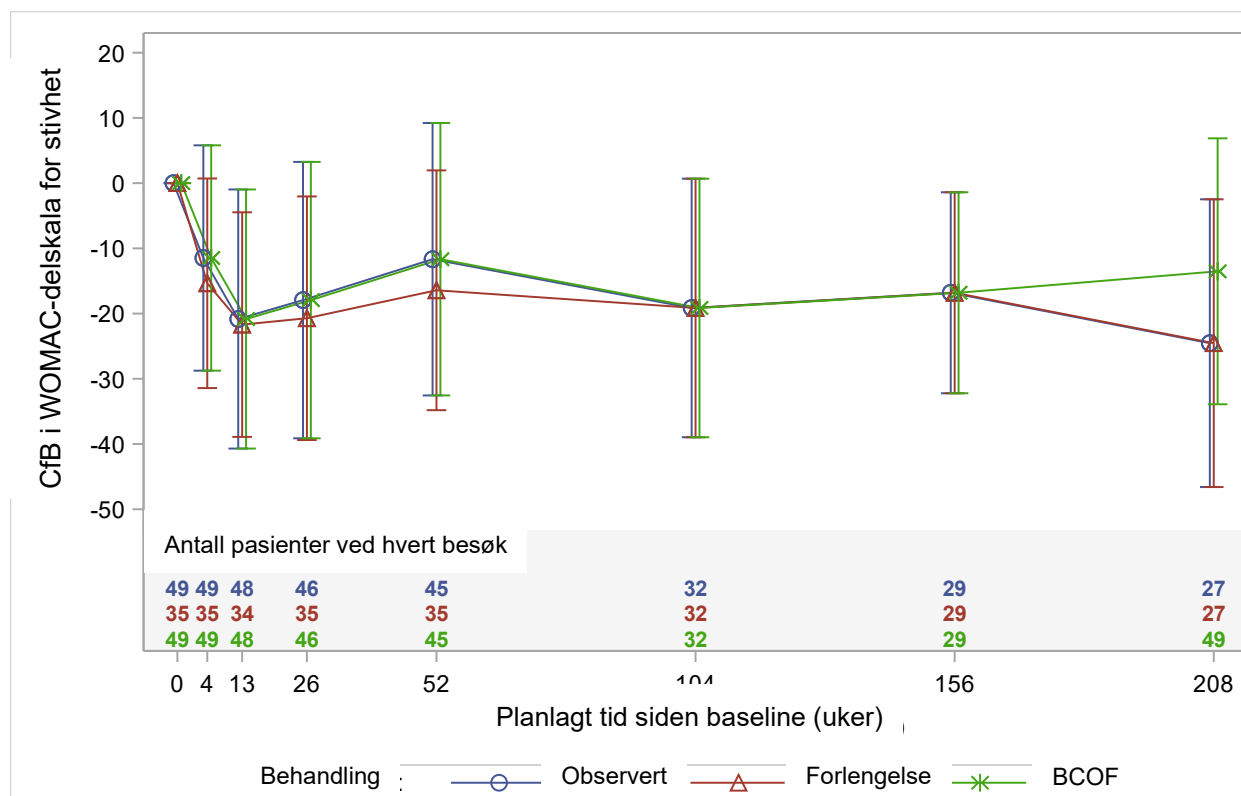
N: Antall personer, SD: Standardavvik.

WOMAC-delskala for stivhet

Poengsummene for den transformerte WOMAC-delskalaen for stivhet ved baseline, uke 13, uke 26, uke 52, år 2, år 3 og år 4 er oppsummert for ITT-analysesettet sammen med de respektive endringene fra baseline i [tabell 11](#). Gjennomsnittlige endringer fra baseline er illustrert i [figur 4](#) for ITT-

analysesettet, både som observert og ved bruk av BOCF-tilnærmingen, og for år-2 forlengelsesundergruppen.

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-delskalaen for stivhet (0–100) viste en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 23,5 poeng fra baseline til år 4 for hele ITT-analysesettet og 22,5 poeng for år-2 forlengelsesundergruppen, noe som indikerer redusert stivhet i det behandlede kneet. Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 13,5 poeng fra baseline til år 4.



Figur 4. Gjennomsnittlig endring fra baseline (CfB) i transformert WOMAC-delskala for stivhet (0–100). Feilsøylene representerer standardavvik.

Tabell 11. Sammendrag av transformert WOMAC-delskala for stivhet (0–100).

	Faktiske verdier	Endring fra baseline
ITT-analysesett (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gjennomsnitt (SD)	55,6 (17,5)	
Median	62,5	
Min. – maks.	0–88	
Uke 13		
N	48	48
Gjennomsnitt (SD)	34,6 (21,0)	–20,8 (19,9)
Median	25,0	–25,0
Min. – maks.	0–75	–63–38
Uke 26		
N	46	46
Gjennomsnitt (SD)	37,2 (21,5)	–17,9 (21,2)
Median	31,3	–18,8
Min. – maks.	0–75	–50–50
Uke 52		
N	45	45
Gjennomsnitt (SD)	43,9 (24,8)	–11,7 (20,9)
Median	50,0	–12,5
Min. – maks.	0–88	–50–50
År 2		
N	32	32
Gjennomsnitt (SD)	35,9 (23,7)	–19,1 (19,8)
Median	37,5	–12,5
Min. – maks.	0–75	–75–13
År 3		
N	29	29
Gjennomsnitt (SD)	37,1 (19,9)	–16,8 (15,4)
Median	37,5	–12,5
Min. – maks.	0–75	–50–13
År 4		
N	27	27
Gjennomsnitt (SD)	28,7 (24,2)	–24,5 (22,1)
Median	25,0	–25,0
Min. – maks.	0–75	–63–25

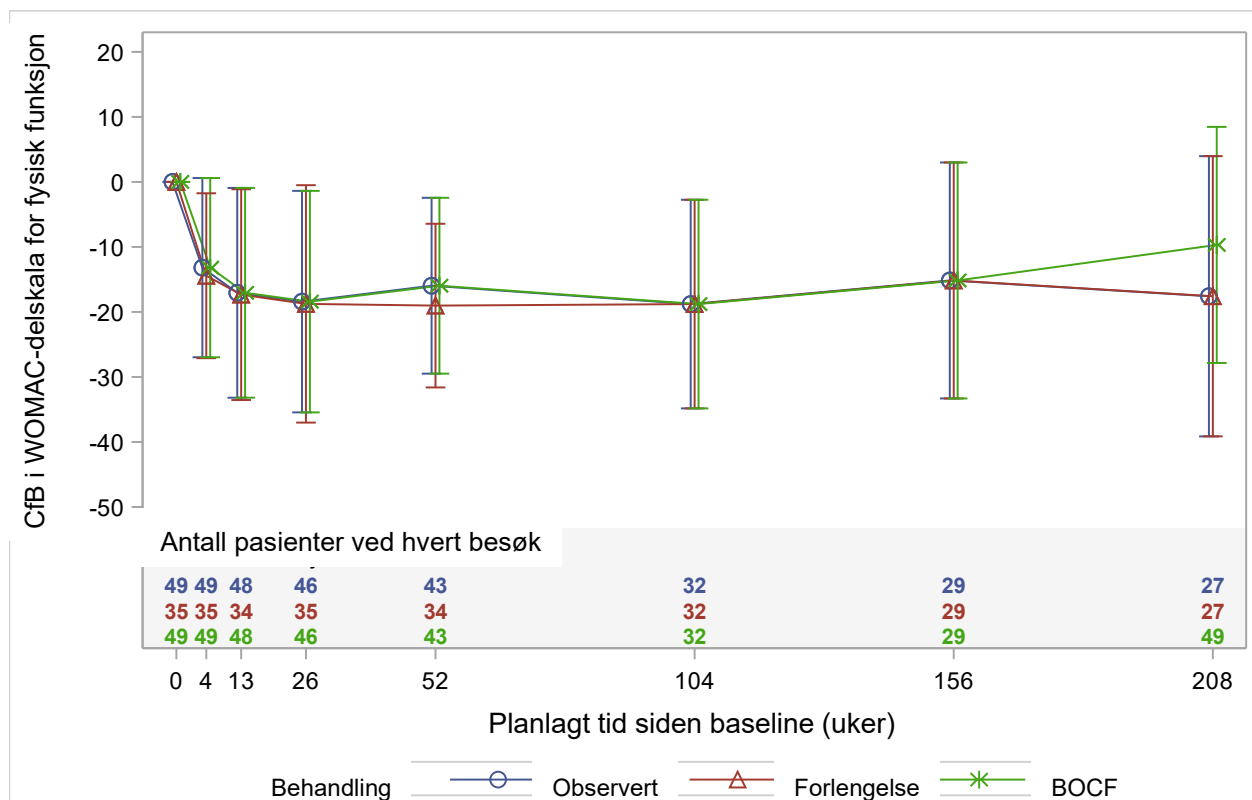
N: Antall personer, SD: Standardavvik.

WOMAC-delskala for fysisk funksjon

Resultatene for den transformerte WOMAC-delskalaen for fysisk funksjon ved baseline, uke 13, uke 26 og uke 52, år 2, år 3 og år 4 er oppsummert for ITT-analysesettet sammen med de respektive

endringene fra baseline i [tabell 12](#). Endringene fra baseline er illustrert i [figur 5](#) for ITT-analysesettet, både som observert og ved bruk av BOCF-tilnærmingen, og for år-2 forlengelsesundergruppen.

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-delskalaen for fysisk funksjon (0–100) viste en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 17,5 poeng fra baseline til år 4 for hele ITT-analysesettet og 17,2 poeng for år-2 forlengelsesundergruppen, noe som indikerer en forbedret fysisk funksjon i det behandlede kneet. Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 9,7 poeng fra baseline til år 4.



Figur 5. Gjennomsnittlig graf over endring fra baseline (CfB) i transformert WOMAC-delskala for fysisk funksjon (0–100). Feilsøylene representerer standardavvik.

Tabell 12. Sammendrag av transformert WOMAC-delskala for fysisk funksjon (0–100).

	Faktiske verdier	Endring fra baseline
ITT-analysesett (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gjennomsnitt (SD)	46,6 (16,1)	
Median	45,6	
Min. – maks.	9–87	
Uke 13		
N	48	48
Gjennomsnitt (SD)	29,4 (18,0)	–17,1 (16,1)
Median	28,7	–19,8
Min. – maks.	0–60	–44–25
Uke 26		
N	46	46
Gjennomsnitt (SD)	28,6 (20,4)	–18,4 (17,0)
Median	28,7	–20,2
Min. – maks.	0–62	–47–21
Uke 52		
N	43	43
Gjennomsnitt (SD)	31,0 (22,3)	–16,0 (13,5)
Median	26,5	–16,2
Min. – maks.	0–69	–40–16
År 2		
N	32	32
Gjennomsnitt (SD)	23,9 (18,0)	–18,8 (16,0)
Median	22,1	–17,6
Min. – maks.	0–62	–50–13
År 3		
N	29	29
Gjennomsnitt (SD)	26,9 (18,8)	–15,2 (18,1)
Median	25,0	–11,8
Min. – maks.	0–62	–54–13
År 4		
N	27	27
Gjennomsnitt (SD)	23,9 (19,1)	–17,6 (21,6)
Median	19,1	–17,6
Min. – maks.	0–62	–69–26

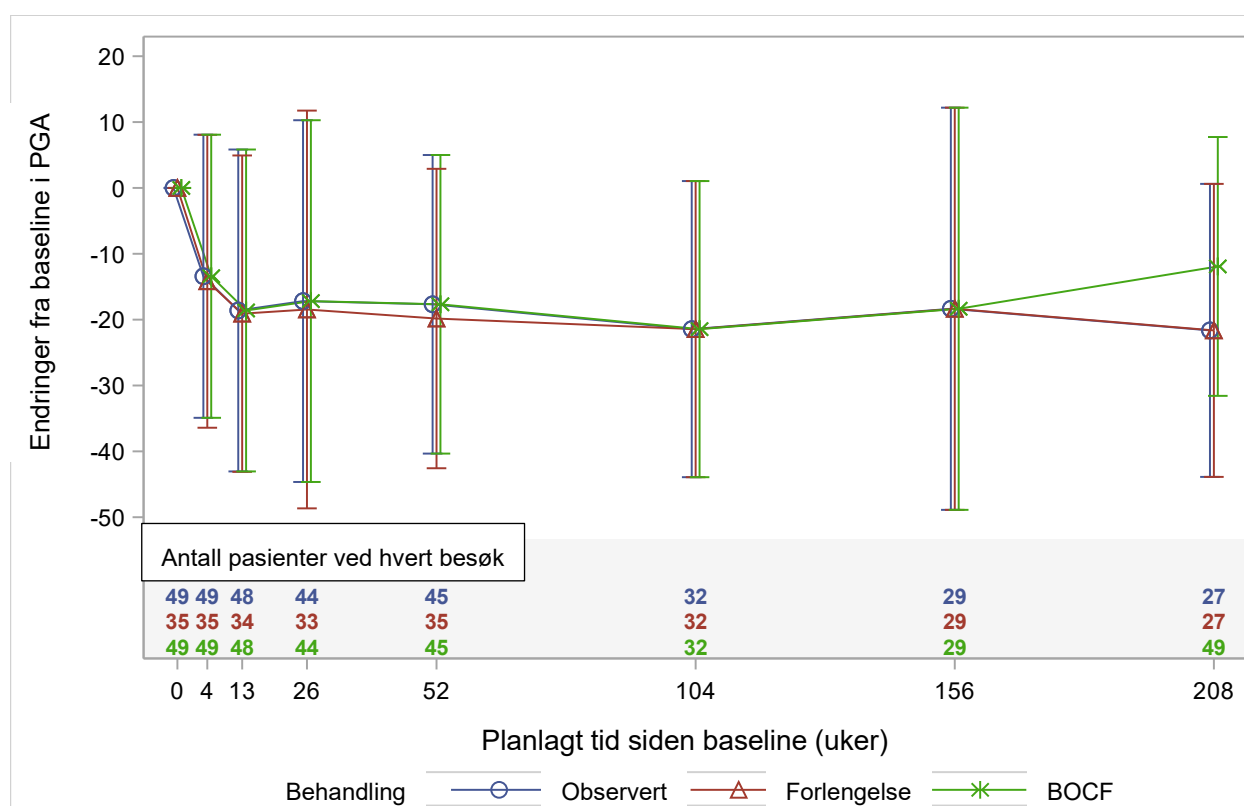
N: Antall personer, SD: Standardavvik.

Pasientens samlede vurdering

Pasientens samlede vurdering (PGA) var svaret på spørsmålet «I hvor stor grad påvirker kneartrose (målknæet) livet ditt generelt sett i dag?». Svaret ble angitt på en 100 mm visuell analog skala mellom «Ikke i det hele tatt» (0) og «Det aller verste» (100). Poengsummene for PGA ved baseline, uke 13,

uke 26, uke 52, år 2, år 3 og år 4 er oppsummert for ITT-analysesettet sammen med de respektive endringene fra baseline i [tabell 13](#). Endringer fra baseline er illustrert i [figur 6](#) for ITT-analysesettet, både som observert og ved bruk av BOCF-tilnærmingen, og for år-2 forlengelsesundergruppen.

Analysen av endringen fra baseline i PGA viste en signifikant reduksjon på 21,2 poeng ($p < 0,0001$) fra baseline til år 4 for hele ITT-analysesettet og 19,1 poeng ($p = 0,0001$) for år-2 forlengelsesundergruppen, noe som indikerer en reduksjon i den gjennomsnittlige innvirkningen av kneartrose på deltakerens liv. Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 11,9 poeng fra baseline til år 4.



Figur 6. Gjennomsnittlig samlet pasientvurdering. Feilsøylene representerer standardavvik.

Tabell 13. Sammendrag av samlet pasientvurdering.

	Faktiske verdier	Endring fra baseline
ITT-analysesett (N, %)	49 (100,0)	
Baseline		
N	49	
Gjennomsnitt (SD)	61,1 (18,3)	
Median	65,0	
Min. – maks.	22–100	
Uke 13		
N	48	48
Gjennomsnitt (SD)	42,6 (24,7)	–18,6 (24,4)
Median	40,0	–19,5
Min. – maks.	2–95	–67–53
Uke 26		
N	44	44
Gjennomsnitt (SD)	43,9 (27,6)	–17,2 (27,5)
Median	41,0	–16,0
Min. – maks.	0–97	–89–46
Uke 52		
N	45	45
Gjennomsnitt (SD)	43,3 (27,1)	–17,7 (22,7)
Median	36,0	–15,0
Min. – maks.	1–95	–67–24
År 2		
N	32	32
Gjennomsnitt (SD)	33,9 (23,6)	–21,4 (22,5)
Median	32,5	–20,5
Min. – maks.	0–84	–78–31
År 3		
N	29	29
Gjennomsnitt (SD)	37,2 (28,0)	–18,3 (30,5)
Median	27,0	–18,0
Min. – maks.	0–89	–88–38
År 4		
N	27	27
Gjennomsnitt (SD)	33,2 (19,4)	–21,6 (22,2)
Median	28,0	–20,0
Min. – maks.	7–68	–66–27

N: Antall personer, SD: Standardavvik.

OMERACT-OARSI-svar

OMERACT-OARSI-kriteriene er et sett med responskriterier som presenterer resultatene av endringer etter behandling av OA i tre symptomatiske domener (smerte, funksjon og PGA) som en enkelt variabel. Endring i OMERACT-OARSI-respons ble vurdert. Mer enn halvparten av deltakerene

responderte positivt på OMERACT-OARSI-kriteriene i uke 4 (53,1 %), uke 13 (64,6 %), uke 26 (67,4 %) og uke 52 (62,2 %). OMERACT-OARSI-responsen ble kun evaluert frem til uke 52.

Sikkerhetsendepunkter

Uønskede hendelser

36 deltakere rapporterte totalt 80 uønskede hendelser frem til og med 4-årsforlengelsesbesøket. Ni av hendelsene ble rapportert som alvorlige uønskede hendelser (SAE). Det ble ikke rapportert om dødsfall, og én av de uønskede hendelsene (leddsmerter, sannsynligvis ikke relatert) førte til at deltakeren trakk seg fra studien.

De hyppigst rapporterte uønskede hendelsene var leddsmerter (18 hendelser hos 15 personer), koronavirusinfeksjon (7 hendelser hos 7 personer), leddhevelse (6 hendelser hos 6 personer), ryggsmerte (4 hendelser hos 4 personer) og synovial cyste (4 hendelser hos 4 personer). Nesten alle de uønskede hendelsene var milde (47 hendelser hos 30 personer) eller moderate (25 hendelser hos 18 personer) i intensitet. Åtte alvorlige hendelser ble rapportert hos 7 deltakere: leddsmerter, cerebrovaskulær hendelse, koronavirusinfeksjon, lumbal spinal stenose, presynkope, prostatakreft, livmorprolaps og komplisert blindtarmbetennelse.

Uønskede enhetsrelaterte effekter

En uønsket enhetsrelatert effekt (ADE) er en uønsket hendelse som er relatert til bruk av et legemiddel under utprøving.

Av de 80 uønskede hendelsene forekom 14 uønskede enhetsrelaterte effekter hos 12 deltakere. Ingen alvorlige uønskede enhetsrelaterte hendelser og ingen uforventede alvorlige enhetsrelaterte effekter fant sted. De hyppigst rapporterte uønskede enhetsrelaterte effektene var leddsmerter (6 tilfeller hos 6 deltakere), leddhevelse (4 tilfeller hos 4 deltakere) og synovial cyste (3 tilfeller hos 3 deltakere). Ingen andre hendelser ble rapportert hos mer enn 1 person. To tilfeller av leddsmerter hos 2 personer hadde moderat intensitet, mens alle andre uønskede enhetsrelaterte effekter var milde.

5.2.4.3 Konklusjon

Utprøving gir gyldige vitenskapelige bevis for at Arthrosamid® fortsatt er trygt og effektivt for det tiltenkte bruksområdet 4 år etter injeksjon.

5.2.5 En multisenter, randomisert, kontrollert, dobbeltblind klinisk undersøkelse av intraartikulær polyakrylamidhydrogelinjeksjon hos personer med kneartrose («ROSA») (CIV-ID: CIV-19-01-026964)

Contura har også sponset en multisenter, randomisert, dobbeltblind klinisk studie for å sammenligne effektiviteten av intraartikulær polyakrylamidhydrogel (Arthrosamid®) og en hyaluronsyre (HA), Synvisc-One®, for å oppnå symptomatisk bedring hos pasienter med kneartrose på en trygg måte.

Totalt 239 personer ble randomisert til denne studien, som ble gjennomført i samsvar med Helsinkierklæringen og ISO 14155 på tre steder i Danmark.

Studien var opprinnelig planlagt å avsluttes etter 1 år, men ble forlenget for å følge deltakerne i Arthrosamid®-gruppen i opptil 5 år gjennom årlige, åpne oppfølgingsbesøk.

Treårsdata er tilgjengelig fra denne studien. Ettårsdata ble publisert i 2022 og 2023 [9-11].

5.2.5.1 Utforming av klinisk utprøving

Kliniske undersøkelsesmål og endepunkter

Hovedstudiens primærmål var å sammenligne effekten av én intraartikulær injeksjon med 6 ml Arthrosamid® med effekten av én injeksjon med 6 ml Synvisc-One® på smerter over 6 måneder hos personer med mild til alvorlig kneartrose.

Det primære endepunktet for hovedstudien var:

- Endring i WOMAC-delskalaen for smerte fra baseline til uke 26

De sekundære målene var å sammenligne effekten av 6 ml Arthrosamid® med effekten av 6 ml Synvisc-One® på kneartroserelaterte symptomer rapportert av pasientene, funksjon under daglige aktiviteter og livskvalitet (QoL) over 1, 3, 6 og 12 måneder.

De sekundære endepunktene i hovedstudien var endring fra baseline til uke 4, 12, 26 og 52 i:

- WOMAC-underskalaer relatert til smerte, stivhet og fysisk funksjon
- PGA
- OMERACT-OARSI-svar
- EuroQoL-5D-5L

Forlengelsesstudiens mål er å evaluere den langsiktige effekten av 6 ml Arthrosamid® på kneartrose og å evaluere tiden til oppstart av andre behandlinger for kneartrose.

Forlengelsesstudiens endepunkter er:

- Endring fra baseline i WOMAC-smerte, -stivhet og -fysisk funksjon
- Endring fra baseline i deltakerens samlede vurdering av slitasjegiktens innvirkning (PGA)
- Tid fra behandling til målrettet kneprotese
- Tid fra behandling til start av annen behandling for kneartrose

Sikkerhetsmålene (både for hovedstudien og forlengelsesstudien) er å evaluere sikkerheten til Arthrosamid® hos personer med kneartrose.

Sikkerhetsendepunkter (for både hovedstudien og forlengelsesstudien) er:

- Forekomst av uønskede hendelser (AE)
- Forekomst av uønskede enhetsrelaterte effekter (ADE)

Definisjoner av studienes analysesett

Følgende analysesett ble brukt i dataanalysene:

ITT-analysesett: ITT-analysesettet inneholder alle randomiserte deltakere, uavhengig av om deltakeren faktisk mottok studieintervensjonen eller om deltakeren fulgte studieprotokollen. Deltakerne ble inkludert som randomiserte.

Fullstendig analysesett (FAS): FAS inneholder alle randomiserte deltakere som fikk studiemedisinen (dvs. Arthrosamid® eller Synvisc-One®) og som har WOMAC-underskalaen for smerte vurdert ved baseline og minst én vurdering etter baseline. Deltakerne ble inkludert som randomiserte.

Per protokoll (PP)-analysesett: PP-analysesettet ble definert som alle deltakere i FAS som oppfylte alle inklusjonskriterier og som ikke hadde noen protokollavvik av klinisk eller statistisk betydning.

Sikkerhetsanalysesett: Sikkerhetsanalysesettet er definert som deltakere som har mottatt en studiebehandling. Deltakerene vil bli inkludert som faktisk behandlet.

Studiebehandling

Alle pasientene fikk lokalbedøvelse før injeksjonen, og alle fikk profylaktisk behandling med azitromycin og moksifloksacin.

Studiepopulasjon

Inklusjonskriterier:

En pasient var kvalifisert for deltakelse i studien hvis alle følgende kriterier var oppfylt:

1. Underskrevet og datert samtykkeskjema.
2. Erklært vilje til å følge alle studieprosedyrer og være tilgjengelig under hele studien.
3. Mann eller kvinne, ≥ 18 år.
4. Klinisk diagnose av kneartrose i henhold til kriteriene fra American College of Rheumatology.
5. Definitiv radiografisk artrose i det mest symptomatiske kneet (målkneet) i mildt til alvorlig stadium (Kellgren-Lawrence 2–4).
6. Hvis deltakeren bruker smertestillende midler for kneartrose, skal dosen ha vært stabil de siste fire ukene.
7. NRS (11 poeng (0–10) numerisk skala for smerteintensitet) ≥ 4 i målkneet, i løpet av den siste uken ved gange.
8. Kroppsmasseindeks (BMI) mellom 20 og 35 kg/m².
9. For kvinner i reproduktiv alder: Det må brukes adekvat prevensjon gjennom hele studien.

Eksklusjonskriterier:

En pasient var ikke kvalifisert for deltakelse i studien hvis noen av følgende kriterier var oppfylt:

1. Kvinnelige deltakere som er gravide, ammer eller planlegger graviditet i løpet av den kliniske studien.
2. Tidligere intraartikulær injeksjon av PAAG i målkneet.
3. Tidligere intraartikulær injeksjon med hyaluronsyre eller derivater i målkneet i løpet av de siste 6 månedene.
4. Betydelig valgus-/varusdeformitet i kneet, leddbåndsløshet eller meniskustabilitet.

5. Sykdommer i det aktuelle kneet annet enn OA.
6. Intraartikulær injeksjon av andre stoffer enn hyaluronsyre (f.eks. kortikosteroider) i det aktuelle kneet i løpet av de siste 3 månedene.
7. Akutt alvorlig infeksjon i et hvilket som helst område som har krevd sykehusbehandling eller intravenøs antibiotikabehandling i løpet av de siste 30 dagene, eller oral antibiotikabehandling i løpet av de siste 14 dagene.
8. Hudsykdom eller infeksjoner i området rundt injeksjonsstedet.
9. Infiserte eller alvorlig betente knær.
10. Historie med sepsis i et ledd eller klinisk mistanke om infeksjon i det aktuelle kneet.
11. Operasjonshistorie i det aktuelle kneet i løpet av de siste 6 månedene.
12. Symptomatisk artrose i hofter, ryggrad eller ankel, som forstyrrer vurderingen av det aktuelle kneet.
13. Planlagt operasjon på en av underekstremitetene.
14. Klinisk signifikant venøs eller lymfatisk stase i beina.
15. Kjent ustabil eller alvorlig hjerte- og karsykdom.
16. Andre kontraindikasjoner for intraartikulær injeksjon.
17. Implantat eller annet fremmed materiale i målledet.
18. Eventuell alvorlig medisinsk tilstand (f.eks. alvorlige psykiatriske eller nevrologiske lidelser eller aktivt alkohol-/narkotikamisbruk) som er ustabil / dårlig kontrollert, eller andre faktorer som kan påvirke deltakelsen i studien.
19. Behandling med systemiske steroider.
20. Vesentlig endring i fysioterapi i underekstremiteter relatert til artrose i løpet av den siste måneden.
21. Fibromyalgi.
22. Inflammatorisk eller annen sykdom/tilstand som kan påvirke kneleddet (f.eks. revmatoid artritt, psoriasisartritt og ankyloserende spondylitt).
23. Hemofili
24. Enhver annen tilstand som etter utprøverens mening utgjør en risiko for en potensiell deltaker eller på annen måte utelukker deltakelse i utprøvingen.
25. Kjente allergiske reaksjoner på komponenter i Synvisc-One (fugleprotein).
26. Kjente allergiske reaksjoner på antibiotika (azitromycin og moksifloksacin) eller lokalbedøvelse.
27. Deltakelse i en studie av eksperimentelle medisinske enheter innen 6 måneder før registrering, eller deltakelse i en studie av eksperimentelle legemidler innen 1 måned før registrering.

5.2.5.2 Resultater

Fordeling av pasienter

258 deltakere ble undersøkt, og 239 deltakere ble randomisert til studien (120 til Synvisc-one og 119 til Arthrosamid®). 215 deltakere fullførte hovedstudien. To deltakere som ble randomisert til å motta Synvisc-One, ble feilaktig behandlet med Arthrosamid®. Derfor består sikkerhetsanalysesettet av 121 deltakere i Arthrosamid®-gruppen og 118 deltakere i Synvisc-One-gruppen.

91 deltakere gikk inn i forlengelsesfasen, hvorav 75 fullførte 3-årsbesøket.

Endepunkter for effektivitet

Primært endepunkt for effektivitet – hovedstudie

Resultatbeskrivelse

Poengsummene for den transformerte WOMAC-delskalaen for smerte ved baseline, uke 4, 12, 26 og 52 er oppsummert for FAS-analysesettet sammen med de respektive endringene fra baseline i [tabell 14](#). Den gjennomsnittlige transformerte WOMAC-poengsummen for smerte var lavest for begge armene etter 12 uker. Ved uke 26 og 52 så den gjennomsnittlige transformerte WOMAC-delskalaen for smerte ut å øke svakt i Synvisc-One-armen sammenlignet med en mer stabil respons i Arthrosamid®-armen.

Den primære endepunktanalysen ble gjentatt for ITT- og PP-analysesettene. Lignende resultater ble observert for disse settene.

Tabell 14. Sammendrag av transformert WOMAC-delskala for smerte (0–100) – Fullstendig analysesett.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Faktiske verdier	Endring fra baseline	Faktiske verdier	Endring fra baseline
Baseline				
N	119		120	
Gjennomsnitt (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Median	45,0		50,0	
Min. – maks.	10–75		15–75	
Uke 4				
N	119	119	120	120
Gjennomsnitt (SD)	32,6 (18,0)	–12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	–16,3 (16,7)
Median	30,0	–10,0	30,0	–15,0
Min. – maks.	0–100	–65–75	0–65	–55–15
Uke 12				
N	115	115	119	119
Gjennomsnitt (SD)	25,9 (16,7)	–19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	–18,1 (17,2)
Median	25,0	–20,0	30,0	–20,0
Min. – maks.	0–65	–65–25	0–60	–65–20
Uke 26				
N	114	114	117	117
Gjennomsnitt (SD)	26,8 (17,9)	–18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	–15,4 (18,7)
Median	25,0	–15,0	30,0	–15,0
Min. – maks.	0–75	–65–20	0–75	–60–30
Uke 52				
N	107	107	109	109
Gjennomsnitt (SD)	26,3 (19,5)	–18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	–14,9 (17,2)
Median	25,0	–15,0	35,0	–10,0
Min. – maks.	0–75	–65–20	0–65	–65–20

N: Antall personer, SD: Standardavvik.

Tabell 15. Analyser av endring fra baseline til uke 26 i transformert WOMAC-delskala for smerte (0–100) – etter analysesett.

	N	MKGjennomsnitt (95 % KI)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	ikke- underlegenhet* (ja/nei)	p- verdi
Fullstendig analysesett	117	–14,83 (–17,96;			
Synvisc-One	114	–11,69)	3,59 (–0,87; 8,05)	Ja	N/A
Arthrosamid®		–18,41 (–21,58; –15,25)			
ITT-analysesett	120	–14,77 (–17,88;			
Synvisc-One	119	–11,65)	3,63 (–0,79; 8,06)	Ja	N/A
Arthrosamid®		–18,40 (–21,53; –15,27)			
PP-analysesett	99	–16,42 (–19,72;			
Synvisc-One	98	–13,12)	2,23 (–2,45; 6,91)	Ja	N/A
Arthrosamid®		–18,65 (–21,96; –15,34)			

KI: Konfidensintervall; N: Antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: Minste kvadraters gjennomsnitt.

*Hvis den nedre grensen for 95 % KI er > –9, er målet om ikke-underlegenhet oppnådd. Hvis den nedre grensen for 95 % KI er > 0, erklæres overlegenhet, og p-verdien for testen av overlegenhet presenteres.

Primære analyseresultater:

Primæranalysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-underskalaen for smerte (0–100) fra baseline til uke 26 ble utført ved hjelp av en blandet modell for gjentatte målinger (MMRM), inkludert faste, kategoriske effekter av behandling, uke, interaksjon mellom behandling og uke og sted, samt baseline-verdien og interaksjonen mellom baseline og uke som kovariater.

Primæranalysen (FAS) viste en behandlingsforskjell på 26 uker på 3,59 (95 % KI: –0,87; 8,05) til fordel for Arthrosamid®-armen sammenlignet med Synvisc-One-armen ([tabell 15](#)). Målet om ikke-underlegenhet ble oppnådd, men overlegenhet ble ikke oppnådd.

For ITT- og PP-analysesettene var behandlingsforskjellene også til fordel for Arthrosamid®-armen sammenlignet med Synvisc-One-armen ([tabell 15](#)), og målet om ikke-underlegenhet ble oppnådd.

Sekundære endepunkter for effektivitet – hovedstudie

WOMAC-underskala for smerte

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-underskalaen for smerte (0–100) fra baseline til uke 4, 12 og 52 ble utført ved hjelp av samme MMRM som for det primære endepunktet. Analysen viste ingen signifikant forskjell i endringen fra baseline-transformerte poengsummer fra WOMAC-delskalaen for smerte mellom Arthrosamid®- og Synvisc-One-armene ([tabell 16](#)), selv om forskjellen i uke 52 nærmet seg signifikans ($p = 0,0572$).

Tabell 16. Analyse av endring fra baseline i transformert WOMAC-delskala for smerte (0–100) – ITT-analysesett.

	N	MKGjennomsnitt (95 % KI)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Uke 4				
Synvisc-One	120	–15,90 (–18,80; –13,00)		
Arthrosamid®	119	–12,93 (–15,85; –10,02)	–2,97 (–7,08; 1,15)	0,1567
Uke 12				
Synvisc-One	119	–17,37 (–20,20; –14,54)		
Arthrosamid®	115	–19,51 (–22,37; –16,65)	2,14 (–1,89; 6,16)	0,2965
Uke 52				
Synvisc-One	109	–13,32 (–16,66; –9,98)		
Arthrosamid®	107	–17,93 (–21,29; –14,56)	4,61 (–0,14; 9,36)	0,0572

KI: konfidensintervall; N: antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt.

WOMAC-delskala for stivhet

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-delskalaen for stivhet (0–100) ble utført ved hjelp av samme MMRM som for det primære endepunktet. Analysen viste en statistisk signifikant behandlingsforskjell i uke 4 til fordel for Synvisc-One ($p = 0,0315$), mens behandlingsforskjellene til fordel for Arthrosamid® i uke 12, 26 og 52 ikke var signifikante ([tabell 17](#)).

Tabell 17. Analyse av endring fra baseline i transformert WOMAC-underskala for stivhet (0–100) – ITT-analysesett.

	N	MKGjennomsnitt (95 % KI)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Uke 4				
Synvisc-One	120	–18,52 (–22,51; –14,53)		
Arthrosamid®	119	–12,31 (–16,32; –8,31)	–6,21 (–11,86; –0,55)	0,0315
Uke 12				
Synvisc-One	119	–17,76 (–21,50; –14,03)		
Arthrosamid®	115	–20,14 (–23,92; –16,36)	2,38 (–2,94; 7,69)	0,3792
Uke 26				
Synvisc-One	117	–13,96 (–18,13; –9,80)		
Arthrosamid®	114	–18,59 (–22,79; –14,38)	4,62 (–1,30; 10,54)	0,1254
Uke 52				
Synvisc-One	109	–12,86 (–17,17; –8,56)		
Arthrosamid®	107	–17,87 (–22,21; –13,53)	5,01 (–1,11; 11,12)	0,1080

KI: konfidensintervall; N: antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt.

WOMAC-delskala for fysisk funksjon

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-delskalaen for fysisk funksjon (0–100) ble utført ved hjelp av samme MMRM som for det primære endepunktet. Analysen viste en behandlingsforskjell til fordel for Synvisc-One ved uke 4 og behandlingsforskjell til fordel for Arthrosamid® ved uke 12, 26 og 52. Ingen av disse forskjellene var statistisk signifikante ([tabell 18](#)).

Tabell 18. Analyse av endring fra baseline i transformert WOMAC-delskala for fysisk funksjon (0–100) – ITT-analysesett.

	N	MKGjennomsnitt (95 % KI)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Uke 4				
Synvisc-One	120	–17,22 (–20,29;		
Arthrosamid®	119	–14,15) –13,46 (–16,54; –10,37)	–3,77 (–8,12; 0,59)	0,0896
Uke 12				
Synvisc-One	119	–18,12 (–20,91;		
Arthrosamid®	115	–15,32) –21,36 (–24,19; –18,54)	3,25 (–0,73; 7,22)	0,1091
Uke 26				
Synvisc-One	117	–18,13 (–21,30;		
Arthrosamid®	114	–14,96) –18,90 (–22,10; –15,71)	0,77 (–3,73; 5,27)	0,7357
Uke 52				
Synvisc-One	109	–15,21 (–18,60; –11,82)		
Arthrosamid®	107	–17,74 (–21,16; –14,33)	2,54 (–2,28; 7,35)	0,3006

KI: konfidensintervall; N: antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt.

Pasientens samlede vurdering

Pasientens samlede vurdering var svaret på spørsmålet «I hvor stor grad påvirker kneartrose (målknæet) livet ditt generelt sett i dag?». Svaret ble angitt på en 100 mm visuell analog skala mellom «Ikke i det hele tatt» (0) og «Det aller verste» (100).

Analysen av endringen fra baseline i pasientens samlede vurdering ble utført ved hjelp av samme MMRM som for det primære endepunktet. Analysen viste en behandlingsforskjell til fordel for Synvisc-One ved uke 4 og behandlingsforskjell til fordel for Arthrosamid® ved uke 12, 26 og 52. Ingen av disse forskjellene var statistisk signifikante ([tabell 19](#)).

Tabell 19. Analyse av endring fra baseline i pasientens samlede vurdering – ITT-analysesett.

	N	MKGjennomsnitt (95 % KI)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Uke 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29;		
PAAG-OA	118	-18,20) -16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Uke 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44;		
PAAG-OA	115	-14,39) -22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Uke 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Uke 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

KI: konfidensintervall; N: antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt.

OMERACT-OARSI-svar

Analysen av andelen positive respondenter til OMERACT-OARSI-kriteriene ble utført ved hjelp av en logistisk modell for gjentatte målinger. Analysen viste et behandlingsforhold (odds-forhold) til fordel for Synvisc-One i uke 4 som ikke var statistisk signifikant ([tabell 20](#)). I uke 12, 26 og 52 var behandlingsforholdet nær 1, noe som indikerer at det ikke var noen forskjell mellom de to gruppene.

Tabell 20. Analyse av OMERACT-OARSI-kriterier – ITT-analysesett.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (95 % KI)	p-verdi
Uke 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Uke 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Uke 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Uke 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

KI: konfidensintervall; E: Antall OMERACT-OARSI-respondenter; n: antall med ikke-manglende verdier.

EuroQoL-5D-5L

Svarene fra hver av de 5 dimensjonene fra EQ-5D-5L ble kombinert til én måling kalt EQ-5D-5L. Analysen av endringen fra baseline i EQ-5D-5L-helsetilstanden viste en statistisk signifikant behandlingsforskjell til fordel for Synvisc-One i uke 4, mens resultatene i uke 12, 26 og 52 var like mellom Arthrosamid®-armen og Synvisc-One-armen (tabell 21).

Tabell 21. Analyse av endring fra baseline i EQ-5D-5L helsetilstand – ITT-analysesett.

	N	MKGjennomsnitt (95 % KI)	Behandlingsforskjell (95 % KI)	p-verdi
Uke 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Uke 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Uke 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Uke 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

KI: konfidensintervall; N: antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt.

Endepunkter for effektivitet – forlengelsesstudie

For effektivitetsendepunktene i forlengelsesstudien ble MMRM-modellen justert for å undersøke endringen fra baseline for Arthrosamid®-armen. I tillegg ble hvert av WOMAC-endepunktene og PGA ved besøk for år 2 og 3 analysert ved hjelp av BOCF-metoden for personer som manglet målinger for år 2 eller 3. Denne analysen ble utført ved hjelp av en ANCOVA-modell med behandling og sted som faste effekter og baseline-verdi som kovariater.

WOMAC-underskala for smerte

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-underskalaen for smerte (0–100) viste en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 13,1 poeng fra baseline til år 3 for hele ITT-analysesettet og 15,3 poeng for år-2 forlengelsesundergruppen (tabell 22), noe som indikerer redusert smerte i det behandlede kneet. Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på omtrent 10,8 poeng fra baseline til år 3 (tabell 22).

Tabell 22. Analyser av endringer fra baseline til 3 år i transformert (0–100) WOMAC-underskala for smerte.

	Antall deltakere	MKGjennomsnitt (95 % KI)	p-verdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	< 0,0001

År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	< 0,0001
Baseline videreført (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	< 0,0001

KI: Konfidensintervall; N: Antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: Minste kvadraters gjennomsnitt; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-delskala for stivhet

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-underskalaen for stivhet (0–100) viste en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på omtrent 14,4 poeng fra baseline til år 3 for hele ITT-analysesettet og 17,4 poeng for år-2 forlengelsesundergruppen ([tabell 23](#)), noe som indikerer redusert stivhet i det behandlede kneet. Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på omtrent 12,4 poeng fra baseline til år 3 ([tabell 23](#)).

Tabell 23. Analyser av endringer fra baseline til 3 år i transformert (0–100) WOMAC-underskala for stivhet.

	Antall deltakere	MKGjennomsnitt (95 % KI)	p-verdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	< 0,0001
År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	< 0,0001
Baseline videreført (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	< 0,0001

KI: Konfidensintervall; N: Antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: Minste kvadraters gjennomsnitt; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-delskala for fysisk funksjon

Analysen av endringen fra baseline i den transformerte WOMAC-delskalaen for fysisk funksjon (0–100) viste en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på rundt 11,8 poeng fra baseline til år 3 for hele ITT-analysesettet ([tabell 24](#)) og 14,3 poeng for år-2 forlengelsesundergruppen. ([tabell 24](#)), noe som indikerer en forbedret fysisk funksjon i det behandlede kneet. Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på omtrent 10,4 poeng fra baseline til år 3 ([tabell 24](#)).

Tabell 24. Analyser av endringer fra baseline til 3 år i transformert (0–100) WOMAC-delskala for fysisk funksjon.

	Antall deltakere	MKGjennomsnitt (95 % KI)	p-verdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-16,1 (-19,9;	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	87	-12,4) -18,5 (-22,2; -14,8)	< 0,0001
År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	< 0,0001
Baseline videreført (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	< 0,0001

KI: Konfidensintervall; N: Antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: Minste kvadraters gjennomsnitt; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Pasientens samlede vurdering

Analysen av endringen fra baseline i pasientens samlede vurdering viste en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på omtrent 18,3 poeng fra baseline til år 3 for hele ITT-analysesettet og 20,0 poeng for år-2 forlengelsesundergruppen ([tabell 25](#)). Den mest konservative tilnærmingen, BOCF, resulterte også i en signifikant reduksjon ($p < 0,0001$) på 14,0 poeng fra baseline til år 3 ([tabell 25](#)).

Tabell 25. Analyse av endring fra baseline til år 3 i pasientens samlede vurdering.

	Antall deltakere	MKGjennomsnitt (95 % KI)	p-verdi
År 2			
Planlagt analyse (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	< 0,0001
År 3			
Planlagt analyse (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	< 0,0001
Deltakere i forlengelsen (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	< 0,0001
Baseline videreført (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	< 0,0001

KI: konfidensintervall; N: antall forsøkspersoner, MKGjennomsnitt: minste kvadraters gjennomsnitt.

Ny behandling for målkneet

Frem til 3-årsundersøkelsen fikk 32 deltakere ny behandling ([tabell 26](#)). Median tid til ny behandling var 375,5 dager.

Av de 32 deltakerene fikk 13 kneprotese, med en median tid til kneprotese på 728 dager ([tabell 26](#)).

Tabell 26. Sammendrag av ny behandling (inkl. kneprotese) for målrettet kneartrose – opptil og inkludert 3-årig forlengelse – sikkerhetsanalysesett.

Arthrosamid®	
Tid til ny behandling (inkl. erstatning) for kneartrose (dager)	
N	32
Gjennomsnitt (SD)	519,1 (401,0)
Median	375,5
Min. – maks.	1–1063
Tid til målrettet kneprotese (dager)	
N	13
Gjennomsnitt (SD)	708,9 (312,1)
Median	728,0
Min. – maks.	212–1063

N: Antall deltakere, SD: Standardavvik, OA: artrose.

Sikkerhetsendepunkter

Uønskede hendelser

I hovedstudien rapporterte 55 deltakere (45,5 %) i Arthrosamid®-armen totalt 99 uønskede hendelser, sammenlignet med 78 uønskede hendelser rapportert av 49 deltakere (41,5 %) i Synvisc-One-armen. Ti av hendelsene ble rapportert som alvorlige uønskede hendelser, ett dødsfall ble rapportert, og én uønsket hendelse førte til uttredd fra studien. De hyppigst rapporterte uønskede hendelsene var leddsmerter (Arthrosamid®: 39 hendelser hos 33 personer; Synvisc-One: 24 hendelser hos 23 personer) og hevelse i ledd (Arthrosamid®: 16 hendelser hos 15 personer; Synvisc-One: 7 hendelser hos 6 personer). De fleste uønskede hendelsene var milde, men 5 hendelser (infeksiøs artritt, endokarditt, erysipelas, lungebetennelse, lungeemboli) i Arthrosamid®-armen og 2 hendelser (hjertestans, adenokarsinom) i Synvisc-One-armen ble rapportert som alvorlige. Ingen av de alvorlige uønskede hendelsene ble vurdert å være relatert til studielegemidlet.

Mellom 1-årsbesøket og 3-årsbesøket ble det rapportert 50 uønskede hendelser av 36 personer i Arthrosamid®-armen. De hyppigst rapporterte uønskede hendelsene var leddsmerter og hevelse i leddene. De fleste uønskede hendelsene var milde. Seks av de uønskede hendelsene ble rapportert som alvorlige uønskede hendelser hos 5 deltakere. Ingen av de 6 hendelsene (ryggsmerte, koronavirusinfeksjon, død, 2 tilfeller av hjerteinfarkt, forverring av hoftelddsartrose) ble vurdert å ha sammenheng med Arthrosamid®, og alle hendelsene, med unntak av dødsfallet, ble friskmeldt uten ettervirkninger.

Uønskede enhetsrelaterte effekter

I hovedstudien rapporterte 35 personer (28,9 %) i Arthrosamid®-armen totalt 41 uønskede hendelser, sammenlignet med 13 bivirkninger rapportert av 9 deltakere (7,6 %) i Synvisc-One-armen. De eneste uønskede enhetsrelaterte effektene som ble rapportert hos mer enn én deltaker, var artralgi (Arthrosamid®: 21 tilfeller hos 19 deltakere; Synvisc-One: 8 tilfeller hos 7 deltakere) og hevelse i ledd (Arthrosamid®: 13 tilfeller hos 13 deltakere; Synvisc-One: 4 tilfeller hos 3 deltakere). De fleste uønskede enhetsrelaterte effektene var milde, og ingen ble rapportert som alvorlige. Det ble ikke rapportert om uventede alvorlige uønskede enhetsrelaterte effekter i løpet av 12 måneder etter behandlingen.

Det ble ikke rapportert om noen uønskede enhetsrelaterte effekter i forlengelsesstudien.

5.2.5.3 Konklusjon

26 uker etter behandlingen var effekten av Arthrosamid® ikke-underlegen til hyaluronsyre, målt ved hjelp av WOMAC-delskalaen for smerte.

52 uker etter behandlingen var effekten av Arthrosamid® numerisk overlegen til hyaluronsyre, men ikke statistisk signifikant forskjellig.

Forlengelsesstudien gir gyldig vitenskapelig bevis for at Arthrosamid® forblir trygt og virker effektivt for det tiltenkte bruksområdet 3 år etter injeksjonen.

5.3 Andre kliniske data

Det er gjennomført søk etter litteratur som inneholder kliniske data med direkte relevans for sikkerheten og ytelsen til Arthrosamid® for perioden frem til og med 31. desember 2023. En oppsummering av de identifiserte publikasjonene er gitt nedenfor.

Forfatter, publiseringsdato	Tittel og type studie	Mål	Pasienter og behandlinger	Oppfølgingstid	Konklusjoner om effektivitet og sikkerhet
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Kasusrapport	Histologisk undersøkelse av synovialmembranen etter injeksjon av polyakrylamidhydrogel.	1 pasient med kneartrose ble behandlet med Contura polyakrylamidhydrogel	9 måneder	Ytelse: Histological evidence of gel integration and augmentation of the thickness of the synovial membrane 9 months after injection. Områder med vevsnettverk ble observert i det integrerte gelaget, enten som et bånd umiddelbart under overflatecellene eller som fine vevsstrenger inne i gelen. Sikkerhet: Ingen histologiske tegn på nekrose, forkalkninger eller fibrinøst eksudat.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel	Å presentere det første tilfellet av reduksjon i patellofemorale benlesjoner på bildediagnostikk etter en enkelt injeksjon av Arthrosamid® hos en pasient med kneartrose	1 pasient med kneartrose ble behandlet med Arthrosamid®	4 måneder	Ytelse: En 81 år gammel kvinne med artrose i patellofemoralledet fikk injisert en enkelt dose på 6 ml Arthrosamid®. Etter 4 måneder rapporterte pasienten om markante forbedringer i form av økt bevegelighet og redusert smerte, og MR-

Forfatter, publiseringsdato	Tittel og type studie	Mål	Pasienter og behandlinger	Oppfølgingstid	Konklusjoner om effektivitet og sikkerhet
	(ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Kasusrapport				undersøkelse viste en reduksjon i størrelsen på benmarglesjonene som var synlige på MR-bildene før behandlingen. Sikkerhet: Injeksjonen av Arthrosamid® fant sted uten komplikasjoner i dette tilfellet.

5.4 Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse

Arthrosamid® er en injiserbar, ikke-absorberbar, ikke-nedbrytbar og ikke-migrerende hydrogel beregnet for symptomatisk behandling av voksne pasienter med kneartrose. Arthrosamid® forventes å gi symptomlindring i 5 år, men vil forbli i kneet i hele pasientens levetid som en integrert del av synovialvevet i den indre leddkapselen i kneet. Langtids kliniske data om stabiliteten til Conturas polyakrylamid-hydrogel er tilgjengelig fra en 10-årig oppfølgingsstudie som omfattet 104 HIV-pasienter i gjennomsnitt fikk 6 ml Aquamid®² injisert for behandling av lipoatrofi i ansiktet. Ved oppfølgingen (10 år) hadde ingen pasienter opplevd migrering av hydrogelen, og flertallet av pasientene var «svært fornøyde» (74,8 %) eller «fornøyde» (23,4 %) med det kosmetiske resultatet [14]. Stabilt utseende av hydrogel ble også observert i en 8-årig oppfølgingsstudie av 25 kvinner som hadde blitt behandlet med Bulkamid® Hydrogel³ for stressinkontinens [15].

De kliniske fordelene med Arthrosamid® hos pasienter med kneartrose er dokumentert gjennom kliniske undersøkelser og markedserfaring. Samlet sett har tre kliniske undersøkelser (beskrevet i avsnitt 5.2.1, 5.2.4 og 5.2.5) og én kasusrapport [13] funnet kortsiktige (fra 4 uker) og langsiktige (opptil 4 år) forbedringer i WOMAC-delskalaer for smerte, stivhet og fysisk funksjon etter injeksjon med Arthrosamid®. Det ble også funnet forbedringer i livskvalitet, målt ved PGA og EQ-5D-5L (avsnitt 5.2.4 og 5.2.5), og integrering av Arthrosamid® i synovialmembranen er påvist gjennom histopatologiske studier (avsnitt 5.2.3 og [12]). I tillegg indikerer erfaringer fra markedet at Arthrosamid® fungerer i henhold til tiltenkt bruk.

Fire kliniske undersøkelser (beskrevet i avsnitt 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 og 5.2.5) og to kasuistikker funnet i litteraturen [12,13] bidrar med data som støtter sikkerheten til Arthrosamid®. De fleste uønskede hendelsene som ble observert i kliniske studier, var kortvarige og milde. De hyppigst rapporterte uønskede enhetsrelaterte effektene var leddsmerter og hevelse i leddene. Erfaringer fra markedet indikerer at det aktuelle produktet er trygt når det brukes som forutsatt.

²Aquamid® har samme kjemiske sammensetning som Arthrosamid®, men litt andre viskoelastiske egenskaper.

³Bulkamid® Hydrogel har samme kjemiske sammensetning og viskoelastiske egenskaper som Arthrosamid®.

Skader forbundet med restrisikoene ved Arthrosamid® er forbigående symptomer som ikke krever profesjonell medisinsk eller kirurgisk behandling, og som pasientene kan oppleve i løpet av de første ukene etter inngrepet (restitusjonsperioden). Problemene forbundet med restrisikoen er:

- Hevelse/ødem.
- Forverring av artralgi.

Risikoanalysen identifiserte ingen uakseptable risikoer.

Samlet sett anses risikoen forbundet med enheten som akseptabel når den veies opp mot fordelene for pasientene.

5.5 Klinisk oppfølging etter markedsføring

En klinisk oppfølgingsstudie etter markedsføring (PMCF) med hovedmål å evaluere den langsiktige sikkerheten til Arthrosamid® («LUNA») ble igangsatt i 2021. Studien er en langsiktig, observasjonell, åpen, multinasjonal klinisk undersøkelse for å evaluere langsiktig sikkerhet og effektivitet. Deltakerne ble behandlet med en enkelt intraartikulær injeksjon på 6 ml Arthrosamid® og vil bli fulgt opp i 5 år.

Studiens endepunkter er:

- Primært endepunkt: Antall uønskede hendelser.
- Sekundære endepunkter:
 - Endring fra baseline til måned 6, 12, 24, 36, 48 og 60 i forhold til:
 - WOMAC-delskalaer for smerte, stivhet og fysisk funksjon
 - Pasientens samlede vurdering av artrosens innvirkning

Rekrutteringen ble fullført i 2023. 203 voksne pasienter ble behandlet på 9 revmatologiske og ortopediske steder: 2 steder i Danmark, 2 i Frankrike, 2 i Tyskland, 2 i Storbritannia og 1 i Italia. Ingen resultater er tilgjengelige.

Andre PMCF-aktiviteter inkluderer systematisk screening og gjennomgang av vitenskapelig litteratur og andre kilder til kliniske data. Overvåkingsdata overvåkes kontinuerlig, og den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten og den kliniske evalueringsrapporten oppdateres årlig.

6. Mulige terapeutiske alternativer

Det europeiske selskapet for kliniske og økonomiske aspekter ved osteoporose, artrose og muskel- og skjelettsykdommer (ESCEO) publiserte nylig en oppdatert algoritme med anbefalinger for behandling av artrose [16]. ESCEO-anbefalingen følger en trinnvis algoritme fra grunnleggende helsefremmende prinsipper som opplæring, vektreduksjon ved overvekt og treningsprogrammer, til behandling av sykdom i sluttstadiet i form av kirurgisk leddprotese. I denne modellen kan Arthrosamid® betraktes som et alternativ til intraartikulær HA og kortikosteroider og tilbys til pasienter med vedvarende symptomer der oral farmakologisk behandling av kneartrose har vært utilstrekkelig. Ettersom kirurgi er et invasivt inngrep, er dette kun hensiktsmessig når alle tidligere behandlingsformer har mislyktes, hvis pasienten har alvorlige symptomer og det er en betydelig reduksjon i livskvaliteten [16].

6.1 Intraartikulære behandlinger

6.1.1 Kortikosteroider

Lokal intraartikulær injeksjon med steroider kan være effektivt for å behandle symptomer på betennelse, men effekten avtar raskt (2–6 uker) [17], selv om det finnes beskrivelser av vedvarende effekt i opptil seks måneder [18,19]. Det er derfor nødvendig med gjentatte injeksjoner for å oppnå stabil smertelindring, noe som øker risikoen for komplikasjoner. Bivirkninger av denne typen behandling inkluderer infeksjoner, skade på bløtvev og hevelse [17,19,20]. Det er beskrevet leddinfeksjoner med opptil 1 infeksjon per 10 000 steroidinjeksjoner [20].

6.1.2 Hyaluronsyre

Det finnes mange HA-baserte viskosupplementære produkter for human bruk på markedet. Preparatene har varierende gjennomsnittlig molekylvekt (0,5–6,0 millioner Da) og viser derfor store variasjoner i viskoelastiske egenskaper, noe som igjen fører til varierende effekter når det gjelder smertereduksjon og funksjonsforbedring [21–24], samt nødvendig dosering og hyppighet av injeksjoner [25].

Den generelle effektiviteten av HA når det kommer til reduksjon av artrosesymptomer er ikke fastslått. Det finnes flere nyere metaanalyser som indikerer en bedre og mer langvarig effekt av HA enn placebo eller kortikosteroider, med en effekt som varer i opptil 26 uker [26–33]. Derimot fant en metaanalyse fra 2015 ingen forskjell mellom HA og placebo hvis åpne studier ble ekskludert fra analysen [34]. Videre har nyere data vist sammenlignbare effekt- og sikkerhetsprofiler for HA og placebo 6 måneder etter injeksjon [35, 36] og en høyere risiko for senere å gjennomgå kneartroplastikk blant pasienter behandlet med HA enn blant pasienter behandlet med kortikosteroider [37].

Intraartikulær HA-behandling anses generelt som trygg, med en sikkerhetsprofil som tilsvarer saltvannsinjeksjon [38,39], selv om det er påvist en økt risiko for både ikke-alvorlige [40] og alvorlige [36] uønskede hendelser. Siden HA er kjent for å ha en begrenset oppholdstid i kneet [41], øker behovet for gjentatte injeksjoner risikoen for bivirkninger ytterligere. Bivirkninger inkluderer kortvarig hevelse, væskeretensjon og smerte [42–46].

6.1.3 Noltrex

En annen polyakrylamidgel for intraartikulær behandling av kneartrose, solgt under merkenavnet Noltrex, ble CE-merket i 2012, men er (så vidt vi vet) ikke lenger CE-merket.

Noltrex er basert på tverrbundet polyakrylamid (4,0 % ± 1,5 %) med tilsatte sølvioner (0,0001–0,0025 %). Det hevdes at Noltrex, når det injiseres intraartikulært, dekker hele leddflaten og synovialhinnen med et jevnt lag av smøregel. Dette skaper en støtdempende effekt som bidrar til å bevare bruskens integritet/stoppe videre nedbryting av brusk. Det hevdes at leddhulen utvides på grunn av viskosupplementering, noe som fører til mekanisk beskyttelse av leddbrusk. Det hevdes at det tverrbundne polymeret har en langvarig effekt sammenlignet med HA-baserte produkter. I motsetning til Arthrosamid® skilles Noltrex imidlertid ut fra kroppen, og injeksjonene må gjentas hver 6. måned til 1,5 år.

6.2 Operasjon

De kirurgiske teknikkene som kan benyttes, inkluderer total leddprotese, delvis kneprotese eller osteotomi rundt kneet. Selv om TKA er svært vellykket og kostnadseffektivt [16, 47], har det ofte uheldige utfall. Unikompartmental kneprotese (UKR) har færre komplikasjoner sammenlignet med TKA og kan være forbundet med et høyere aktivitetsnivå og bedre funksjonell restitusjon [48]. UKR kan føre til en høyere revisjons-/reoperasjonsrate enn TKA, men litteraturen er ikke entydig på dette punktet [48–50].

De fleste pasienter har et godt klinisk resultat etter kneproteseoperasjon, men flere studier har rapportert at 20 % eller flere av pasientene er misfornøyde med resultatet, vanligvis preget av vedvarende smerter og dårlig funksjon [47, 51]. Det er rapportert at en 65 år gammel pasient har en 7 % livstidsrisiko for å trenge revisjonskirurgi, men denne risikoen øker betydelig ved behandling i yngre aldersgrupper. Faktisk tyder nyere bevis på at i aldersgruppen under 60 år er livstidsrisikoen for revisjon omtrent 35 % for menn og 20 % for kvinner, og halvparten av revisjonene skjer innen de første 5 årene etter implantasjonen [47]. Postoperativ smerte, ustabilitet og stivhet, sammen med infeksjon og løsning av implantatet, er angitt å utgjøre 80–90 % av alle revisjoner [52].

Alvorlige komplikasjoner tilknyttet TKA er relativt hyppige. Det er rapportert om en 30-dagers alvorlig komplikasjonsrisiko på ca. 2 %, hvor lungeemboli er den vanligste alvorlige systemiske komplikasjonen (registrert hos 0,78 % av pasientene), og dyp sårinfeksjon er den vanligste alvorlige lokale komplikasjonen (0,3 % av pasientene) [53]. En generell forekomst av proteseinfeksjon på rundt 2 % er observert [54]. Andre hyppige uønskede hendelser inkluderer systemiske komplikasjoner som urinveisinfeksjon og dyp venetrombose, og lokale komplikasjoner som overfladiske sårinfeksjoner [53].

Kirurgisk vs. ikke-kirurgisk intervensjon (fysioterapi, kostholdsråd, bruk av innleggssåler og smertestillende medisiner) hos pasienter med moderat til alvorlig kneartrose ble undersøkt i en randomisert klinisk studie med 100 pasienter, publisert i 2015 [55]. Pasientene gjennomgikk enten TKA etterfulgt av 12 ukers ikke-kirurgisk behandling, eller fikk kun 12 ukers ikke-kirurgisk behandling. Behandling med TKA etterfulgt av ikke-kirurgisk behandling resulterte i større smertelindring og funksjonsforbedring etter 12 måneder enn ikke-kirurgisk behandling alene. TKA var imidlertid forbundet med et høyere antall alvorlige uønskede hendelser enn ikke-kirurgiske behandlinger. Den 2-årige oppfølgingsstudien konkluderte med at TKA etterfulgt av overvåket ikke-kirurgisk behandling resulterte i dobbelt så stor forbedring i smerte og funksjon etter 2 år sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling med mulighet for TKA senere [56].

7. Foreslått profil og opplæring for brukere

Arthrosamid® er beregnet på å bli administrert av kvalifiserte leger som er kjent med intraartikulære injeksjonsprosedyrer.

8. Harmoniserte standarder og anvendte felles spesifikasjoner

En liste over standarder, inkludert harmoniserte standarder, som gjelder for utforming, produksjon og emballering av Arthrosamid®, finnes i tabellen nedenfor.

Det finnes ingen gjeldende felles spesifikasjoner for samsvarsvurdering av Arthrosamid®.

Opphav	Nr.	År	Tema	Tittel
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biologisk evaluering	Biological evaluation of medical devices – Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Rentrom	Biotechnology – Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Rentrom	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Rentrom	Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Rentrom	Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Rentrom	Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Rentrom	Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Part 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Rentrom	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Rentrom	Cleanrooms and Associated Controlled Environments – Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Rentrom	Cleanrooms and associated controlled environments – Biocontamination control
DS/EN ISO	14155	2020	Klinisk evaluering	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Utvikling	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Utvikling	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Utvikling	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices

Opphav	Nr.	År	Tema	Tittel
DS/ISO	639	2023	Merking; Nomenklatur; Symboler	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Merking; Nomenklatur; Symboler	Identification cards – Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Merking; Nomenklatur; Symboler	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Merking; Nomenklatur; Symboler	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 1: General requirements – Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Merking; Nomenklatur; Symboler	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied – Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Merking; Nomenklatur; Symboler	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Produksjon og validering	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Produksjon og validering	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Produksjon og validering	Biological Reactivity Tests, In vitro
USP	161	2023	Produksjon og validering	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Produksjon og validering	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Produksjon og validering	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Produksjon og validering	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Produksjon og validering	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Produksjon og validering	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 7: Connectors for intra-vascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Produksjon og validering	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications – Part 20: Common test methods
Ph.Eur	0169	2024	Produksjon og validering	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Produksjon og validering	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Produksjon og validering	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Produksjon og validering	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Produksjon og validering	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Ph.Eur	2.2.3	2024	Produksjon og validering	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Produksjon og validering	Loss on Drying
Ph.Eur	2.2.44	2024	Produksjon og validering	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Produksjon og validering	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Produksjon og validering	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Produksjon og validering	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.eur	1238	2024	Produksjon og validering	Air Medicinal

Opphav	Nr.	År	Tema	Tittel
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Produksjon og validering	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Emballasje	Packaging – Complete, filled transport packages – General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Emballasje	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Emballasje	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilisering	Sterilization of health care products – requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Emballasje	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Emballasje	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Emballasje	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Emballasje	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Emballasje	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Generell kvalitetskontroll	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Prøvetakingsprosedyrer	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1:2001 + Amd.1:2011	1999/2001/2011	Prøvetakingsprosedyrer	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilisering	Sterilisation of health care products – biological indicators – Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisering	Sterilisation of health care products – biological indicators – Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilisering	Sterilization of health care products – biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisering	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisering	Sterilisation of medical devices to be designated "STERILE" – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Revisjonshistorikk

SSCP-revisjonsnummer	Dato	Beskrivelse av endringer	Revisjon godkjent av meldt organ
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	Nytt dokument	☒ Ja Valideringsspråk: engelsk ☐ Nei

En oppsummering av sikkerheten og den kliniske ytelsen til legemidlet, beregnet på pasienter, er oppgitt nedenfor.

10. Bibliografi

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akemark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Sammendrag av sikkerhet og klinisk ytelse – Del II – Pasienter

Dokumentrevisjon: 001
Utstedelsesdato: 2024-06-04

Dette sammendraget av sikkerhet og klinisk ytelse (SSCP) er ment å gi offentlig tilgang til et oppdatert sammendrag av hovedelementene i sikkerhet og klinisk ytelse for Arthrosamid®. Informasjonen nedenfor er ment for pasienter eller ufaglærte personer. En mer omfattende oppsummering finnes i første del av dette dokumentet.

SSCP er ikke ment å gi generelle råd om behandling av en medisinsk tilstand. Kontakt helsepersonell hvis du har spørsmål om din medisinske tilstand eller om bruk av Arthrosamid® for din spesifikke situasjon. Denne SSCP-en er ikke ment å erstatte et implantatkort eller bruksanvisningen for å gi informasjon om sikker bruk av Arthrosamid®.

1. Utstyrsidentifikasjon og generell informasjon

1.1 Produktnavn

Arthrosamid®, art. nr. 50020 (enkeltpakning) og 50021 (sekspakning).

1.2 Produsent

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Danmark

1.3 Grunnleggende unik enhetsidentifikasjon – Enhetsidentifikator (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Grunnleggende UDI-DI er primæridentifikator for utstyrsmodellen.

1.4 År da enheten først ble CE-merket

Arthrosamid® ble CE-merket i 2021.

2. Enhetens tiltenkte bruk

2.1 Tiltent formål, indikasjon og tiltent pasientgruppe

Arthrosamid® er beregnet for behandling av kneartrose hos pasienter over 18 år som ikke har oppnådd symptomlindring ved første forsøk (f.eks. trenings- eller vekttapsprogrammer).

2.2 Kontraindikasjoner

Arthrosamid® skal ikke injiseres

- ved aktiv hudsykdom eller infeksjon ved eller nær injeksjonsstedet.
- hvis leddet er infisert eller kraftig betent.
- hvis pasienten tidligere har fått behandling med en absorberbar intraartikulær injeksjonsvæske (f.eks. hyaluronsyre) som ikke ennå er forventet å være absorbert, i henhold til produktinformasjonen for det aktuelle produktet.
- hvis pasienten tidligere har fått behandling med en annen ikke-absorberbar injeksjonsvæske eller et annet ikke-absorberbart implantat i kneet
- hvis pasienten har gjennomgått kneproteseoperasjon eller har fremmedlegemer i kneet
- hvis pasienten har gjennomgått knekirurgi i løpet av de siste 6 månedene
- hos pasienter med ukontrollert hemofili (blødersykdom) eller ukontrollert antikoagulasjonsbehandling

Et annet ikke-absorberbart implantat skal ikke injiseres i det Arthrosamid®-injiserte kneet.

3. Utstyrsbeskrivelse

3.1 Beskrivelse av utstyret og materialer som kommer i kontakt med pasientens vev

Arthrosamid® er en hydrogel for injeksjon i kneleddet. Den består av 97,5 % sterilt vann og 2,5 % polyakrylamid. Hydrogelen leveres i sterile, ferdigfylte sprøyter. Anbefalt dose er 6 ml.

Arthrosamid® er en injiserbar, ikke-absorberbar, ikke-nedbrytbar og ikke-migrerende hydrogel beregnet for symptomatisk behandling av voksne pasienter med kneartrose. Arthrosamid® forventes å gi symptomlindring i 5 år, men vil forbli i kneet i hele pasientens levetid.

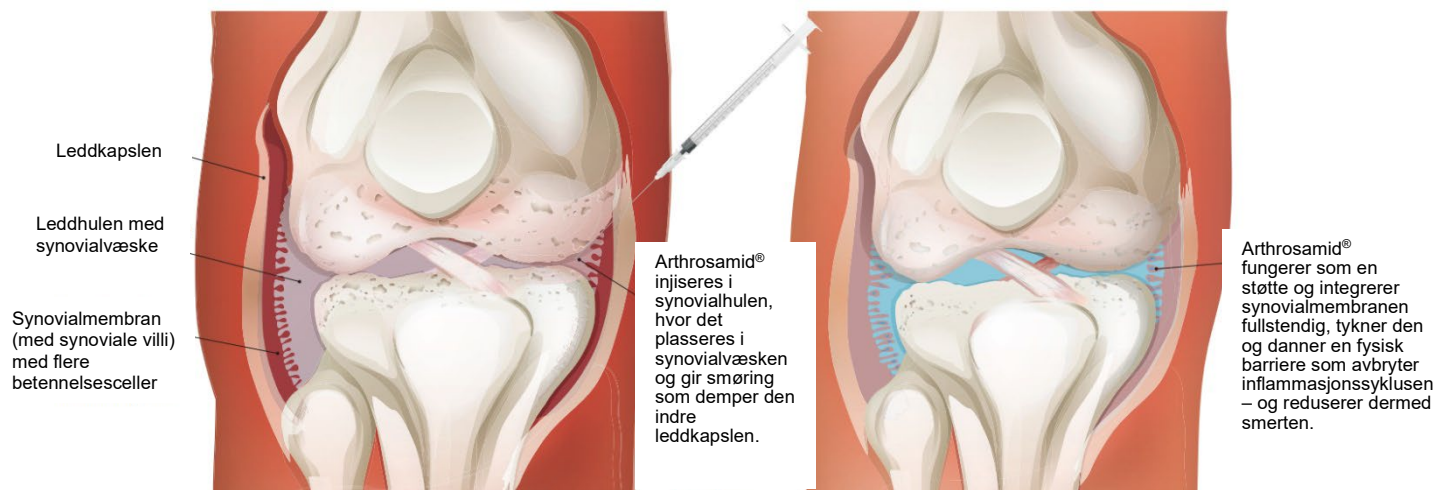
3.2 Informasjon om medisinske stoffer, hvis noen

Arthrosamid® *inneholder ingen* medisinske stoffer.

3.3 Beskrivelse av hvordan enheten oppnår sin tiltente virkemåte

Arthrosamid® integreres i synovialvevet i den indre leddkapselen i kneet og tykner synovialmembranen. Arthrosamid® gir varig demping av det indre kapselvevet, og reduserer dermed

smerte, reduserer leddstivhet og forbedrer funksjonen til kneet som er rammet av artrose. Se figuren nedenfor.



3.4 Andre enheter eller produkter som er ment å brukes sammen med enheten

Antibiotika administreres før injeksjon med Arthrosamid®.

Injeksjon av Arthrosamid® skal utføres med en steril nål og ved hjelp av ultralyd.

4. Risikoer og advarsler

Kontakt helsepersonell hvis du mener at du opplever bivirkninger relatert til Arthrosamid® eller bruken av enheten, eller hvis du er bekymret for risikoen. Dette dokumentet er ikke ment å erstatte en konsultasjon med helsepersonell hvis det er nødvendig.

Før inngrepet vil legen din informere deg om den tiltenkte bruken, forventede resultater, kontraindikasjoner, forholdsregler, advarsler og potensielle bivirkninger.

4.1 Hvordan potensielle risikoer er kontrollert eller håndtert

Som ved alle invasive leddprosedyrer er det en risiko for infeksjon ved injeksjon av Arthrosamid®, og derfor må antibiotika administreres før injeksjonen.

4.2 Gjenværende risikoer og uønskede effekter

Mild til moderat smerte og/eller mild hevelse kan forekomme i løpet av de første ukene til månedene etter injeksjonen. Det kan også oppstå dannelse eller hevelse av Bakers-cyster (væskeansamling bak i kneet).

I sjeldne tilfeller kan det oppstå infeksjoner på injeksjonsstedet.

4.3 Advarsler eller forholdsregler

Unngå anstrengende aktiviteter (f.eks. tennis, jogging eller lange turer) de første ukene etter injeksjonen.

Hvis du trenger kirurgi eller større tannbehandling etter behandlingen med Arthrosamid[®], skal legen vurdere antibiotikabehandling for å redusere risikoen for infeksjon.

Etter behandlingen må du informere helsepersonell om Arthrosamid[®]-implantatet for å sikre nøyaktig medisinsk vurdering i fremtiden.

Arthrosamid[®] skal brukes med forsiktighet hos pasienter

- med akutt eller kronisk infeksjon ellers i kroppen
- med autoimmune sykdommer
- på immundempende behandling
- med svekket immunsystem
- med ukontrollert diabetes
- som gjennomgår omfattende tannbehandling eller annen invasiv medisinsk prosedyre

Sikkerhet og effekt er ikke dokumentert for:

- pasienter under 18 år
- gravide eller ammende
- pasienter med BMI ≥ 35 kg/m²
- enkeltdoser på mer enn 6 ml

5. Sammendrag av klinisk evaluering og kliniske oppfølgingsdata etter markedsføring

5.1 Enhetens kliniske bakgrunn

Gelen som Arthrosamid er basert på, har vært brukt i mer enn 20 år i produkter som Bulkamid[®] Hydrogel (brukes til behandling av urininkontinens) og Arthramid[®] Vet (brukes mot artrose hos dyr). Totalt er det solgt mer enn 1 million sprøyter med gel produsert av Contura.

Det er gjennomført fem studier på Arthrosamid[®]. Ytterligere dokumentasjon er hentet fra vitenskapelig litteratur. Dokumentasjonen viser at Arthrosamid[®], når det injiseres i kneet, blir en del av synovialmembranen, en tynn barriere som kler innsiden av leddet (se figur på forrige side). Behandlingen reduserer smerte og stivhet og forbedrer den fysiske funksjonen i kneet med artrose, samt livskvaliteten. Det foreligger kliniske bevis på en behandlingseffekt opptil 4 år etter injeksjonen, men den forventede totale varigheten av effekten er 5 år. Studiene viser at behandlingen er trygg.

5.2 Klinisk dokumentasjon for CE-merking

De kliniske studiene på Arthrosamid® er beskrevet nedenfor.

En «proof of concept»-studie med 84 deltakere ble gjennomført for å innhente informasjon om effektiviteten av Arthrosamid® hos deltakere med artrose (OA) i kneet. I denne studien ble 3 ml Arthrosamid® injisert i kneet. Hos noen deltakere ble injeksjonen gjentatt én gang, etter minst 2 uker (72 deltakere fikk en andre injeksjon). Studien viste at smertene var betydelig forbedret 4 måneder etter den første injeksjonen. På samme måte var stivheten og den fysiske funksjonen forbedret. Effekten syntes å vedvare frem til den siste observasjonen etter 13 måneder. Studien ble publisert i 2018 [1].

Senere ble det gjennomført en retrospektiv studie med 91 deltakere for å innhente informasjon om sikkerheten ved Arthrosamid® hos pasienter med kneartrose. Evalueringen av dataene viste ingen alvorlige bivirkninger relatert til Arthrosamid®-injeksjon. Det ble ikke observert allergiske reaksjoner eller infeksjoner. De fleste bivirkningene som ble rapportert av deltakerne, kan beskrives som normale symptomer på kneartrose og var derfor mest sannsynlig ikke relatert til Arthrosamid®. Et unntak er følelsen av utspiling etter behandlingen, som 15 deltakere opplevde. De fleste (14 deltakere, tilsvarende 93 %) beskrev denne følelsen som kortvarig (dager til uker). Det var ingen tegn til arrdannelse etter Arthrosamid®-injeksjon. Denne studien ble publisert i 2019 [2].

En annen studie ble utført på vev fjernet fra 7 pasienter som tidligere hadde fått behandling med Arthrosamid® under total kneproteseoperasjon. Det overordnede resultatet av undersøkelsen var at Arthrosamid® ble funnet integrert i synovialmembranen, uavhengig av tidspunktet etter Arthrosamid®-injeksjonen (5–33 måneder). Det ble ikke observert tegn til arrdannelse.

Effekten og sikkerheten ved én injeksjon på 6 ml Arthrosamid® hos pasienter med kneartrose er evaluert i en pågående studie med 49 deltakere. Deltakerne i denne studien har blitt fulgt opp i 4 år. Det er observert signifikante forbedringer i smerte, stivhet og fysisk funksjon ved alle evalueringer, samt en signifikant forbedring i livskvalitet. Totalt 14 uønskede hendelser relatert til Arthrosamid® har forekommet hos 12 deltakere siden behandlingen startet. Av disse var de hyppigst rapporterte bivirkningene leddsmarter, leddhevelse og væskeansamling bak i kneet. Ingen av de uønskede hendelsene relatert til bruk av Arthrosamid® var alvorlige. Dataene som ble evaluert etter 6 og 12 måneder, ble publisert i 2021 [4,5], dataene etter 2 år ble publisert i 2022 [6], og dataene etter 3 år ble publisert i 2023 [7,8]. Deltakerne blir invitert til å fortsette med årlige oppfølgingsbesøk i opptil 5 år etter behandlingen for å evaluere sikkerheten og langtidseffekten av Arthrosamid®.

En annen studie pågår, som i utgangspunktet sammenlignet Arthrosamid® med Synvisc-One® i 1 år. Synvisc-One® er et annet injeksjonsmiddel (hyaluronsyre) som brukes mot slitasjegikt i kneet. Totalt 239 deltakere ble randomisert til studien. 120 deltakere fikk én injeksjon (6 ml) med Synvisc-One® og 119 fikk én injeksjon (6 ml) med Arthrosamid®. Studien fant ingen statistisk forskjell i effektivitet mellom de to behandlingene. I Arthrosamid®-gruppen opplevde 35 deltakere totalt 41 uønskede hendelser som var knyttet til behandlingen. I Synvisc-One®-gruppen opplevde 9 deltakere totalt 13 uønskede hendelser som var knyttet til behandlingen. Ingen av de relaterte uønskede hendelsene var alvorlige. Ettårsdata fra denne studien ble publisert i 2022 og 2023 [9–11]. Etter det første året ble studien utvidet til å følge deltakerne i Arthrosamid®-gruppen i opptil 5 år. De har nå blitt fulgt i 3 år, og

det er funnet tydelige forbedringer i smerte, stivhet og fysisk funksjon ved alle evalueringer, samt en signifikant forbedring i livskvalitet.

5.3 Sikkerhet

Sammenlignet med total kneprotese, som for tiden er den vanligste behandlingen når alle andre alternativer har mislyktes, er behandling med Arthrosamid® en minimalt invasiv, poliklinisk prosedyre. Arthrosamid® absorberes eller brytes ikke ned i kroppen, og data fra 4 studier viser en signifikant og langvarig effekt av behandlingen. Den innsamlede dokumentasjonen viser at de fleste pasienter med kneartrose som ble behandlet med Arthrosamid®, opplevde forbedringer i smerte, stivhet og fysisk funksjon i det artroserammede kneet, samt i livskvalitet. De fleste uønskede hendelsene som ble observert i studiene, var kortvarige og milde. De hyppigste bivirkningene var leddsmerter og hevelse.

Per 31. desember 2023 var totalt 5098 pasientpakninger (sekspakninger) markedsført. Sikkerhetsdata samles kontinuerlig inn fra elektroniske databaser, klager, vitenskapelig litteratur og andre kilder. En gjennomgang av sikkerhetsdata fra lanseringen til 31. desember 2023 har vist at Arthrosamid® er trygt.

En studie etter markedsføring som evaluerer sikkerheten til Arthrosamid®, ble startet i 2021 og pågår fortsatt. I denne studien ble 203 voksne pasienter på 9 steder i Europa behandlet med en enkelt injeksjon på 6 ml Arthrosamid®. Etter behandling med Arthrosamid® vil deltakerne bli fulgt opp i 5 år. Det foreligger hittil ingen resultater.

6. Mulige terapeutiske alternativer

Når du vurderer alternative behandlinger, anbefales det at du kontakter helsepersonell som vil vurdere din individuelle situasjon.

Leger kan tilby følgende terapeutiske alternativer til Arthrosamid®:

- Intraartikulære behandlinger (behandlinger som injiseres i kneet):
 - **Kortikosteroider** kan være effektive i behandlingen av betennelsessymptomer, men effekten avtar raskt (2–6 uker). Gjentatte injeksjoner er nødvendig for stabil smertelindring.
 - **Hyaluronsyre** har en effekt som varer i opptil 6 måneder.
- Kirurgi: Kirurgiske inngrep som kan tilbys, inkluderer total eller delvis leddprotese eller kneosteotomi (et kirurgisk inngrep hvor et bein kuttes og omformes eller justeres). De fleste pasienter har et godt klinisk resultat etter operasjonen, men risikoen for komplikasjoner er relativt høy sammenlignet med andre behandlinger, og mange pasienter vil trenge revisjonskirurgi. Imidlertid kan kirurgi være et godt alternativ for pasienter med alvorlige symptomer som ikke har hatt nytte av tidligere behandlinger og som opplever en betydelig forringelse av livskvaliteten.

Valg av behandling bør baseres på dine spesifikke symptomer, dine mål og forventninger, samt risikoen og fordelene i din spesielle situasjon.

7. Foreslått profil og opplæring for brukere

Arthrosamid® er beregnet på å bli administrert av kvalifiserte leger som er kjent med intraartikulære injeksjonsprosedyrer, for eksempel ortopediske kirurger eller revmatologer.

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności
klinicznej
Arthrosamid®

Nr dokumentu		018.SSCP.00023.03	
Nr wersji	001	Data sporządzenia dokumentu	2024-06-04

Spis treści

Abbreviations	5
Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users	6
1. Device identification and general information	6
1.1 Device trade name	6
1.2 Manufacturer	6
1.3 Manufacturer single registration number (SRN)	6
1.4 Basic UDI-DI	6
1.5 Medical device nomenclature description	6
1.6 Class of device	7
1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device	7
1.8 Notified body name and identification number	7
2. Intended purpose, indication, target population and contraindications	7
2.1 Intended purpose, indication and target population	7
2.2 Contraindications and/or limitations	7
3. Device description	8
3.1 Description of device	8
3.1.1 Mode of action	8
3.2 Previous generations of the device	8
3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device	8
4. Residual risks and warnings	8
4.1 Residual risks and undesirable effects	8
4.2 Warnings and precautions	9
4.2.1 Warnings	9
4.2.2 Precautions	9
4.3 Other information	10
5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up	10
5.1 Equivalence	10
5.2 Clinical investigations prior to CE mark	10
5.2.1 "Proof of concept"-study	11
5.2.1.1 Clinical investigation design	11
5.2.1.2 Results	13
5.2.1.3 Conclusion	14

5.2.2	Safety assessment study	15
5.2.2.1	Clinical investigation design	15
5.2.2.2	Results	17
5.2.2.3	Conclusion	18
5.2.3	Histopathological report	19
5.2.3.1	Clinical investigation design	19
5.2.3.2	Results	19
5.2.3.3	Conclusion	22
5.2.4	Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)	22
5.2.4.1	Clinical investigation design	23
5.2.4.2	Results	25
5.2.4.3	Conclusion	34
5.2.5	A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Clinical investigation design	35
5.2.5.2	Results	37
5.2.5.3	Conclusion	46
5.3	Other clinical data	47
5.4	Summary of the clinical performance and safety	47
5.5	Post-market clinical follow-up	48
6.	Possible therapeutic alternatives	49
6.1	Intra-articular treatments	49
6.1.1	Corticosteroids	49
6.1.2	Hyaluronic acid	49
6.1.3	Noltrex	50
6.2	Surgery	50
7.	Suggested profile and training for users	51
8.	Harmonised standards and applied Common Specifications	51
9.	Revision history	54
10.	Bibliography	55
	Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej – Część II – przeznaczona dla pacjentów	61
1.	Identyfikacja wyrobu i informacje ogólne	61
1.1	Nazwa handlowa wyrobu	61

1.2	Wytwórca	61
1.3	Podstawowy kod UDI-DI	61
1.4	Rok pierwszego oznakowania CE	61
2.	Przeznaczenie wyrobu	62
2.1	Zastosowanie, wskazania i docelowa grupa pacjentów	62
2.2	Przeciwwskazania	62
3.	Opis wyrobu.....	62
3.1	Opis wyrobu i materiałów mających kontakt z tkankami pacjenta	62
3.2	Informacje o substancji leczniczej, jeśli dotyczy	62
3.3	Opis sposobu działania wyrobu zgodnie z jego zamierzonym przeznaczeniem	63
3.4	Inne wyroby lub produkty przeznaczone do stosowania w połączeniu z wyrobem	63
4.	Zagrożenia i ostrzeżenia	63
4.1	Sposób kontroli lub ograniczenia potencjalnych zagrożeń	64
4.2	Pozostałe zagrożenia i działania niepożądane	64
4.3	Ostrzeżenia i środki ostrożności.....	64
5.	Podsumowanie oceny klinicznej i nadzór po wprowadzeniu wyrobu medycznego do obrotu	65
5.1	Dane podstawowe wyrobu	65
5.2	Dowody kliniczne wymagane do uzyskania oznakowania CE	65
5.3	Bezpieczeństwo	66
6.	Możliwe inne metody terapeutyczne.....	67
7.	Zalecany profil i przeszkolenie użytkowników	67

Abbreviations

Abbreviation	Explanation
ADE	Adverse device effect
AE	Adverse event
BOCF	Baseline observation carried forward
EMDN	European medical device nomenclature
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases
HA	Hyaluronic acid
IFU	Instructions for use
ITT	Intention to treat
MDR	Medical Device Regulation (EU) 2017/745
OA	Osteoarthritis
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International
PAAG	Polyacrylamide hydrogel
PGA	Patient global assessment
PMCF	Post-market clinical follow-up
PMS	Post-market surveillance
QoL	Quality of life
ROM	Range of motion
SAE	Serious adverse event
SSCP	Summary of safety and clinical performance
TKA	Total knee arthroplasty
UKR	Unicompartmental knee replacement
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Summary of safety and clinical performance - Part I - Professional users

This summary of safety and clinical performance (SSCP) is intended to provide public access to an updated summary of the main aspects of the safety and clinical performance of Arthrosamid®.

The SSCP is not intended to replace the instructions for use (IFU) as the main document to ensure safe use of Arthrosamid®, nor is it intended to provide diagnostic or therapeutic suggestions to intended users or patients.

The following information is intended for users/healthcare professionals.

Following this information there is a summary intended for patients (Part II).

1. Device identification and general information

1.1 Device trade name

Arthrosamid®, catalogue no. 50020 (single pack) and 50021 (six-pack).

1.2 Manufacturer

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Denmark

1.3 Manufacturer single registration number (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Basic UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

The Basic UDI-DI is the primary identifier of a device model.

1.5 Medical device nomenclature description

The European medical device nomenclature (EMDN) code for Arthrosamid® is P900403 “Non-resorbable filling and reconstruction devices”.

1.6 Class of device

Arthrosamid® is a class IIb implantable device according to Rule 8 set out in Annex VIII to the Medical Device Regulation (EU) 2017/745 (MDR).

1.7 Year when the first CE certificate was issued covering the device

Arthrosamid® was CE-marked under the Medical Device Directive 93/42/EEC in 2021.

1.8 Notified body name and identification number

The notified body conducting conformity assessment of Arthrosamid® is TÜV SÜD Product Service GmbH, with single identification number 0123.

2. Intended purpose, indication, target population and contraindications

2.1 Intended purpose, indication and target population

Arthrosamid® is intended to be used for symptomatic treatment of patients with knee osteoarthritis.

Arthrosamid® is intended for patients above the age of 18 years that have failed conservative treatments.

2.2 Contraindications and/or limitations

Arthrosamid® should not be injected:

- If an active skin disease or infection is present at or near the injection site.
- If the joint is infected or severely inflamed.
- If the patient has previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant in the same knee.
- If the patient has previously received treatment with an absorbable intra-articular injectable (such as hyaluronic acid) that is not yet expected to be absorbed, according to manufacturer's information for the specific product.
- If the patient has received a knee alloplasty or has any foreign material in the knee.
- If the patient has undergone knee arthroscopy within the last 6 months.
- In patients with uncontrolled haemophilia or in patients with uncontrolled anti-coagulation treatment.

Do not subsequently inject a different non-absorbable implant in the injected knee.

3. Device description

3.1 Description of device

Arthrosamid® is a non-absorbable, biocompatible, injectable, transparent hydrogel for intra-articular injection. Arthrosamid® consists of 2.5% cross-linked polyacrylamide and 97.5% non-pyrogenic water. Arthrosamid® is supplied in a pre-filled, sterile, 1 mL syringe, sealed with a Tip Cap in a Luer lock fitting.

Arthrosamid® is sterilised by moist heat. Intended for single use only.

Arthrosamid® is a permanent, non-biodegradable implant with an expected performance lifetime of 5 years.

3.1.1 Mode of action

- Arthrosamid® integrates into the synovial tissue of the inner joint capsule and decreases joint stiffness.
- Arthrosamid® forms a cushion-like membrane comprising the hydrogel incorporated in a matrix of fine tissue network covered by a synovial lining.
- Arthrosamid® diminishes pain and improves function of the knee affected by osteoarthritis.

The non-absorbable, non-bio-degradable and non-migratory characteristics of Arthrosamid® provide cushioning of the inner joint capsular tissue.

3.2 Previous generations of the device

There are no previous generations or variants of the device.

3.3 Any other devices or products intended to be used in combination with the device

Arthrosamid® is intended to be injected intra-articularly with a sterile 21G x 2 inches (0.8 x 50mm) needle with Luer lock fitting.

4. Residual risks and warnings

4.1 Residual risks and undesirable effects

Contura conducts risk management as an iterative process throughout the life cycle of Arthrosamid® to continuously manage all risks that arise in association with the device. A risk analysis has been performed for Arthrosamid®, in which 2 residual (after risk control) risks deriving from 1 reasonably foreseeable sequence or combination of events have been identified and evaluated as acceptable but significant. The harms associated with these 2 risks are transient symptoms not requiring professional

medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period).

The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

Quantitative data on undesirable effects of Arthrosamid® are available from two clinical investigations, “IDA” (n=49) and “ROSA” (n=121) as well as from systematically gathered post-market surveillance (PMS) data up to and including 2023.DEC.31. A total of 5,098 patient packs (six-packs) were placed on the market per 2023.DEC.31.

The “IDA” and “ROSA” studies are described in sections [5.2.4](#) and [5.2.5](#), respectively.

Table 1 Frequencies of residual risks and undesirable effects in clinical trials and post-market

	“IDA” (n=49)	“ROSA” (n=121)	Post-market data (n=5,098)
Residual risks			
Swelling/edema	8%	11%	0.04%
Worsening of arthralgia	12%	16%	< 1/5,098*
Undesirable effects			
Injection-related pain	-	1%	0.08%
Swelling of Baker’s cyst	6%	-	< 1/5,098*
Infection	-	-	< 1/5,098*

*No product-related complications have been reported from post-market use.

4.2 Warnings and precautions

4.2.1 Warnings

- Do not inject Arthrosamid® intravascularly, extra-articularly or in the tissue of the capsule.
- Do not inject corticosteroids along with Arthrosamid®.
- Do not inject any pharmaceuticals or biological substances along with Arthrosamid®.

4.2.2 Precautions

Usual precautions associated with invasive joint procedures should be followed.

- Do not re-use Arthrosamid®. Re-use increases the risk of contamination and thereby increases the risk of infection.
- Do not re-sterilise Arthrosamid®.
- Do not use Arthrosamid® once expired.

- Do not inject Arthrosamid® into other parts of the body.
- Patients should avoid strenuous activity (e.g., tennis, jogging or long walks) during the first weeks after the injection.

Arthrosamid® should be used with caution in patients:

- with acute or chronic infections in other parts of the body.
- with autoimmune disorders.
- in immunosuppressive therapy.
- with a compromised immune system.
- suffering from uncontrolled diabetes.
- undergoing major dental work or an invasive medical procedure.

Safety and effectiveness have not been established for:

- patients under 18 years of age.
- pregnant or lactating women.
- patients with BMI ≥ 35 kg/m².
- single doses higher than 6 mL.

As with any invasive joint procedure, there is a risk of infection when injecting Arthrosamid® and therefore prophylactic antibiotics must be administered prior to injection.

4.3 Other information

Arthrosamid® has not been subject to any field safety corrective action.

5. Summary of clinical evaluation and post-market clinical follow-up

5.1 Equivalence

Conformity assessment of Arthrosamid® has not been based on equivalence to any other products.

5.2 Clinical investigations prior to CE mark

Clinical investigations of Arthrosamid® have been performed prior to CE-marking in accordance with the MDR.

A summary of the investigations is provided below.

5.2.1 “Proof of concept”-study

5.2.1.1 Clinical investigation design

This investigation was an investigator-initiated single-centre, open-label cohort “proof of concept” study. It was conducted in accordance with the declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects) and published in 2018 [1].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was intended for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Objectives and endpoints

The general study purpose was to obtain information on the effectiveness of “Hydrogel B” in subjects with osteoarthritis (OA) of the knee. The endpoints of the study were defined as:

Primary endpoint: To evaluate the change from baseline in WOMAC pain score at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint. The WOMAC questionnaire is described below.

Secondary endpoints: To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness subscales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7 and 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC score: The WOMAC questionnaire is a self-administered questionnaire consisting of 24 items, each scored on a 0-4 Likert scale. The 24 items are divided into three subscales: pain (5 items), stiffness (2 items) and physical function (17 items). A total WOMAC score is also calculated as the sum of all 24 items. The WOMAC scores (subscales and total) are converted to a 0–100 scale, with a higher score indicating a worse outcome.

Inclusion and exclusion criteria

The following inclusion and exclusion criteria were defined:

Inclusion criteria:

Adults with a clinical diagnosis of osteoarthritis of the knee according to the American College of Rheumatology.

Exclusion criteria:

- Active skin disease or infection at or near the injection site.
- Infected or severely inflamed joint.
- Previous treatment with degradable intra-articular injectable, such as hyaluronic acid, unless degradation of such product is complete.
- Previous treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- Subject has received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.
- Subjects under the age of 18 years.

Study overview

The study comprises the following treatment and assessment time points:

- An initial treatment visit (Treatment visit 1).
- A second treatment visit approximately one month after Treatment visit 1 (Treatment visit 2).
- Follow-up visits at four months (Follow-up visit 1), seven months (Follow-up visit 2) and thirteen months (Follow-up visit 3). The scheduled visit windows were +/- 2 weeks for all follow-up visits.

A brief overview of the study procedure is outlined in [Table 2](#).

Table 2. “Proof of concept” study outline.

	Treatment visit 1	Treatment visit 2	Follow-up visit 1	Follow-up visit 2	Follow-up visit 3
Time point (months)	0	1	4	7	13
Injection of “Hydrogel B”	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*“Hydrogel B” injection performed if the effect of the initial dose was regarded as insufficient.

Study population

The study population consisted of subjects who were treated for knee OA and had valid records of pre-treatment primary effectiveness measure (WOMAC questionnaire). The subjects received the initial “Hydrogel B” injection at Treatment visit 1 and did not receive intra-articular corticosteroid

injection at any time point up to the 13 months study visit and did not receive intra-articular injection of “Hydrogel B” at any of the follow-up study visits (i.e., the 4- and 7-months follow-up visits).

The degree of OA was determined by the Kellgren-Lawrence (KL) classification, which is a grading from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA [1]. The subjects in the study had the following KL grades: KL=1: 4%; KL=2: 24%; KL=3: 46%; and KL=4: 26%.

5.2.1.2 Results

Patient characteristics

Altogether, 122 knee OA patients received intra-articular treatment of 3 mL “Hydrogel B”, of which 38 did not complete a baseline WOMAC questionnaire, resulting in 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. The mean age at the first “Hydrogel B” injection was 68 years (range 36-91). 48 (57%) of the patients were female. Baseline WOMAC scores are given in [Table 3](#).

Table 3. WOMAC scores at baseline.

	Mean (SD)	Range
WOMAC pain	44.3 (17.2)	5.0 – 75.0
WOMAC stiffness	44.9 (22.0)	0.0 – 87.5
WOMAC function	42.2 (20.7)	0.0 – 88.2
WOMAC total	42.8 (18.6)	0.0 – 84.4

Treatment and follow-up

Of the 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores, 75 subjects attended the second treatment visit, of which 72 subjects received a second intra-articular injection of 3 mL of “Hydrogel B” (3 subjects did not attend the second treatment visit, but continued participation). A cumulative effect of “Hydrogel B” has therefore been studied indirectly.

WOMAC follow-up data were available for 62 subjects at 4 months, for 59 subjects at 7 months and for 56 subjects at 13 months.

Effectiveness parameters

WOMAC scores

[Table 4](#) summarises the WOMAC sub-scores (pain, stiffness, function) and the total WOMAC score. At the 4 months follow-up, there was a statistically significant decrease in the WOMAC pain sub-score of 14.6 points (95% CI -18.9 to -10.2) ($p < 0.001$). The improvement in pain sub-score persisted over time with a mean reduction of 16.0 and 15.7 at 7 and 13 months, respectively. Furthermore, WOMAC stiffness sub-score, WOMAC function sub-score and the total WOMAC score were all statistically significantly reduced at all time points (4, 7 and 13 months).

Table 4. Changes from baseline in WOMAC pain, stiffness and function sub-scores, and in WOMAC total score (n=84).

	4 months (n=62)		7 months (n=59)		13 months (n=56)	
	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value	Mean (95% CI)	P-value
WOMAC pain	-14.6 (-18.9 to -10.2)	<.0001	-16.0 (-20.4 to -11.6)	<.0001	-15.7 (-20.2 to -11.2)	<.0001
WOMAC stiffness	-12.3 (-17.7 to -6.9)	<.0001	-13.3 (-18.8 to -7.8)	<.0001	-12.1 (-17.8 to -6.4)	<.0001
WOMAC function	-13.1 (-17.4 to -8.7)	<.0001	-12.2 (-16.6 to -7.8)	<.0001	-9.4 (-14.0 to -4.9)	<.0001
WOMAC total	-13.4 (-17.5 to -9.2)	<.0001	-13.1 (-17.3 to -8.8)	<.0001	-10.9 (-15.2 to -6.6)	<.0001

Achievement of study endpoints

The study results as related to the study endpoints are summarised in [Table 5](#).

Table 5. Study results as related to study endpoints.

Study endpoints		Study results
Primary endpoint	To evaluate the change from baseline in pain (WOMAC) at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint.	A statistically significant improvement in pain at 4 months after injection of “Hydrogel B” into the knee joint was demonstrated (p<0.0001).
Secondary endpoints	To evaluate changes from baseline in the physical function and stiffness sub-scales of WOMAC as well as the total WOMAC score at 4, 7, and 13 months.	Improvement was seen in the other WOMAC domains (stiffness, function, and total) after 4 months. The effect seems to be long-term with effectiveness maintained for 13 months.

5.2.1.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® was a single-centre, open-label cohort “proof of concept” study including 84 subjects with pre-treatment WOMAC scores. Evaluation of the primary endpoint revealed that the WOMAC pain sub-score was significantly improved four months after the initial “Hydrogel B” injection as compared to baseline. Similarly, the WOMAC total score and the stiffness and physical function sub-scores (secondary endpoints) were all improved. The effect appeared to persist over time, up to the last observation at 13 months.

5.2.2 Safety assessment study

5.2.2.1 Clinical investigation design

General information

This was an investigator-initiated retrospective cohort study set up to assess the safety of Arthrosamid® (“Hydrogel B”) in patients with knee OA. The study was published in 2019 [2].

Investigational device

Device: The “Hydrogel B” product Aquamid® Reconstruction was utilized for the study. Aquamid® Reconstruction is identical to Arthrosamid® but with another indication for use (Aquamid® Reconstruction was designed for soft tissue augmentation for reconstructive purposes, including corrections of facial lipoatrophy). In the following, the device is referred to as “Hydrogel B”.

Administration: The injection of “Hydrogel B” was performed under aseptic conditions and with local anaesthesia (inside the joint and directly at the injection site). A volume of 3 mL of “Hydrogel B” was injected under ultrasound guidance into the joint space using a 21G x 2” (0.8 x 50 mm) needle (3 x 1 mL was injected using the same needle). In subjects with insufficient effect, the injection was repeated after a minimum of 2 weeks, resulting in a total of 6 mL injected “Hydrogel B”.

Prophylactic antibiotics: A single oral dose of antibiotics (azithromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) was administered 1-6 hours prior to injection.

Study objective

The overall study purpose was to obtain information on the safety of “Hydrogel B” in subjects with OA of the knee.

Safety parameters

Adverse events: An adverse event is defined as any untoward medical occurrence or any untoward clinical signs (including an abnormal laboratory finding) in patients whether or not related to the investigational medical device. Adverse events were graded as mild (transient and easily tolerated), moderate (causing discomfort and interrupting normal activities) or severe (incapacitating, life-threatening or causing considerable interference with normal activities).

Serious adverse events: A serious adverse event is an adverse event that:

- led to death, injury or permanent impairment to a body structure or body function.
- led to a serious deterioration in health of the subject, that either resulted in:
 - a life-threatening illness or injury, or
 - a permanent impairment of a body structure or body function, or
 - in-subject hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, or
 - in medical or surgical intervention to prevent life-threatening illness.
- led to foetal distress, foetal death or congenital abnormality or birth defect.

Effectiveness parameter

Treatment effect questionnaire: To assess the subject's perceived effect of the treatment, the subjects were given three options for describing the current status of their knee compared to the pre-treatment status: unchanged / worse / better. If the answer was "worse" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where -1 denotes "almost the same, hardly any worse at all" and -7 denotes "a very great deal worse". If the answer was "better" the subject was asked to perform a rating according to a 7-point scale where 1 denotes "almost the same, hardly any better at all" and 7 denotes "a very great deal better".

The subject's perceived treatment effect was evaluated separately for pain, physical function and global perceived effect.

Study overview

All subjects had been treated with "Hydrogel B" for knee OA between 2010 and 2017. After informed consent was given, subjects underwent a medical examination and medical records were gathered. Subjects who declined the clinical examination were invited to be interviewed by telephone, and detailed descriptions of any adverse events were recorded. Thus, the study comprised one single hospital visit / telephone interview per subject.

Subject interview: All subjects were asked to describe any pain and mobility limitations, skin conditions, systemic events (not knee-related events) that they experienced in relation to or since the treatment with "Hydrogel B". If any adverse events were described, the subject was asked for duration and severity.

Medical records review / surgical reports: The investigator assessed any adverse event in detail including the approximate date of onset, description, severity, duration and outcome, relationship of the adverse event to investigational device, and any action(s) taken.

For the subset of subjects that had received knee replacement surgery since receiving treatment with "Hydrogel B", the surgery reports were reviewed for descriptions of abnormal macroscopic findings. In particular it was investigated if the presence of "Hydrogel B" was noticed and if there were signs of fibrosis or unidentified foreign bodies.

Clinical examination: A clinical examination of the participants' knees was performed to assess if abnormalities not otherwise found in relation to knee OA were present.

The clinical examination was specifically focused on the potential development of intra-articular fibrosis. Thus, an evaluation of knee joint range of motion was performed. In the case of a clinically significant reduction in flexion range of motion, it was judged and recorded whether this was expected in the natural course of the disease (knee OA) and if it was caused by either bony or soft tissue changes (fibrosis).

5.2.2.2 Results

A total of 128 subjects were referred to the OA outpatient clinic for potential inclusion in the study. Of these, 91 responded to the invitation and represent the retrospective safety population. A majority of the subjects visited the clinic (n=74), whereas 17 subjects participated by way of telephone interview.

The mean time since the initial “Hydrogel B” injection was 24 months (range: 4 to 87). [Table 6](#) shows the patient characteristics at the time of the study.

Table 6. Patient characteristics.

Number of subjects (n)	91
Age (years)	Mean: 70 Range: 38 - 94
Gender (n)	Female: 46 (51%) Male: 45 (49%)
Time since first “Hydrogel B” injection (months)	Mean: 24 Range: 4 - 87

Adverse events

In this retrospective assessment, 25 subjects (27%) reported that they had experienced one or more adverse events or discomfort in relation to or since their treatment with “Hydrogel B”. The total number of adverse events reported by these 25 subjects was 41. An overview of the adverse events as to frequency, severity and duration is given in [Table 7](#). The most frequent adverse events were a sensation of distension (15 subjects) or pain from the target knee (7 subjects).

Most of the subjects who had a sensation of distension described it as mild or moderate. Three subjects rated the sensation of distention as severe. All but one of the subjects described the sensation as short-lived (days to weeks). Pain in the knee was described as severe by 4 subjects. In none of the subjects the pain persisted for a prolonged period.

The majority of the patient-reported adverse events were judged by the investigator to be normal symptoms of knee OA.

Two subjects reported to have sought medical assistance at the treating clinic because of knee pain after the initial treatment. One was treated with analgesics and was in remission after a week. The other had intra-articular effusion and was treated with recurrent arthrocentesis, one and three weeks after the initial treatment, respectively. No lasting reactions and no allergic reactions or intra-articular infections were reported.

Table 7. Patient-reported adverse events.

Adverse event	n (%)	Severity (n)			Duration (n)		
		Mild	Moderate	Severe	Days	Weeks	Months
Pain from target knee	7 (17.1%)	2	1	4	3	4	0
Other pain from extremity	1 (2.4%)	0	0	1	1	0	0
Muscle discomfort/pain	2 (4.9%)	2	0	0	2	0	0
Soreness	3 (7.3%)	3	0	0	2	1	0
Burning sensation	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Sensation of distension	15 (36.6%)	10	2	3	6	8	1
Skin or joint pricking sensation	3 (7.3%)	1	1	1	1	1	1
Numbness	1 (2.4%)	1	0	0	1	0	0
Cold sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	0	1
Heat sensation	1 (2.4%)	1	0	0	0	1	0
Reduced range of motion	4 (9.8%)	1	2	1	1	2	1
Stiffness	2 (4.9%)	2	0	0	0	1	1

Serious adverse events

No serious adverse events were reported.

Clinical examination

From the clinical examinations of the 74 subjects who visited the osteoarthritis outpatient clinic, the investigator found no signs of reduced knee range of motion (ROM) other than what is expected in a population of knee OA patients.

The investigator found no indication of fibrosis formation significant enough to be detected through a clinical ROM examination in any of the assessed subjects.

Surgical reports

Fifteen of the subjects had undergone arthroplasty surgery for knee OA of the treated knee subsequent to the “Hydrogel B” injections. The average time from treatment with “Hydrogel B” to surgery was 19 months (range: 5 to 58 months). From the pre-operative examinations there were no indications of knee fibrosis in any of the subjects. There were no descriptions of abnormalities that could be associated with prior treatment with “Hydrogel B” in the surgical reports. None of the reports mentioned the presence of “Hydrogel B”, unidentified foreign bodies or macroscopical signs of fibrosis.

5.2.2.3 Conclusion

This clinical study on Arthrosamid® (“Hydrogel B”) was a retrospective cohort study including 91 subjects. Evaluation of safety data showed no serious adverse events related to “Hydrogel B” injection. No allergic reactions or intra-articular infections were observed.

Most of the adverse events reported by the subjects can be described as normal symptoms of knee OA and were thus most probably not related to “Hydrogel B”. An exception is the sensation of distention after treatment which was felt by 15 subjects. Most (14 subjects, corresponding to 93%) describe this sensation as short-lived (days to weeks). The cause of this adverse event is not clear.

There were no indications of fibrosis after “Hydrogel B” injection.

5.2.3 Histopathological report

This investigation is described in detail in the report: “Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)” [3].

5.2.3.1 Clinical investigation design

An investigator-initiated prospective histopathological study was performed on tissue removed from subjects during total knee arthroplasty (TKA). The subjects had previously received treatment with “Hydrogel B”. The surgical procedure at TKA includes resection of diseased or damaged bone and cartilage from the knee, followed by attachment of metal and polyethylene prostheses.

Upon resection, soft tissue, cartilage and decalcified bone were cut into smaller sections and processed for histological examination. Haematoxylin-eosin-stained sections were examined.

The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and extent of “Hydrogel B” integrated foci and scored on a scale between 1 and 3.

The integration grade was judged as a combination of network mask-size and number of cells within this network and scored on a scale between 1 and 3.

5.2.3.2 Results

A total of seven subjects were included in the study (Table 8). Subject age ranged between 35 and 84 years, and all but one of the subjects were female. In this study, the stages of OA are given as OA grade¹ (determined by the surgeon) and/or KL score. Both are graded from 0 to 4, with Grade 0 signifying no presence of OA and Grade 4 signifying severe OA. OA was the indication for “Hydrogel B” injection, and subsequent total knee arthroplasty, in six of the subjects. The seventh subject had suffered from a knee injury at the age of 13. “Hydrogel B” had been injected twice in a majority of the subjects over a mean period of 16 months (range 5-33) prior to knee arthroplasty. The reason for arthroplasty was, in most cases, recurrence of symptoms.

The histological findings are summarised in Table 9. The augmentation effect of “Hydrogel B” was estimated as a combination of increased average thickness of the synovial membrane and the extent of “Hydrogel B” integrated foci, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest augmentation effect. The integration grade was judged as a combination of network mask-size and

number of cells within this network, and scored on a scale between 1 and 3, with 3 being the highest integration grade.

Table 8. Patient characteristics.

Patient	Age / Sex	Disease	OA grade	KL score*	Previous treatment	“Hydrogel B” volume	Time since “Hydrogel B” injection (months)
Case 1	35 years - female	Injury	1	-	Surgery	5 + 3 mL	18
Case 2	84 years - female	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	5
Case 3	77 years - female	OA	2	-	None	5 + 5 mL	29
Case 4	69 years - female	OA	2	2	None	3 mL	33
Case 5	67 years - female	OA	3	3	None	3 + 3 mL	7
Case 6	74 years - female	OA	3	2	None	3 + 3 mL	5
Case 7	82 years - male	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	16

*KL score was not available in case 1 and case 3.

Table 9. Summary of histological findings.

Subject	Biopsies with gel	Augmentation effect of gel (1-3)	Integration grade (1-3)	Summary of histological findings
Case 1	3/16	1	2	Scattered small gel deposits just beneath the synovial lining. Signs of OA with cartilage fragments, synovial hyperplasia, diffuse increase in inflammatory cells of the synovial membrane.
Case 2	6/25	1-2	1	A few gel deposits just beneath the synovial lining. A few spots of hyalinised connective tissue, a few spots of inflammatory cells in the synovial membrane. No areas of sclerosing / scar-forming fibrosis or necrosis.
Case 3	38/48	3	3	Large quantities of fully integrated gel within the synovial membrane, within the connective tissue and beneath the synovial membrane. Foci of inflammatory cells and streaks of connective tissue fibres.
Case 4	12/26	3	3	Fully integrated gel with scattered inflammatory cells and fibroblasts.
Case 5	3/15	1-2	3	Irregularly folded capsule tissue in areas with large papillary folds. Integrated gel was seen sub-synovially.
Case 6	10/11	1	2	Well integrated gel within the synovial membrane and beneath the synovial lining. Diffuse infiltration of inflammatory cells in the connective tissue.
Case 7	11/18	2	2	Large condensations of inflammatory cells around the gel deposits. Small foci with bleeding and necrosis.

In essence, a similar histological pattern was seen in all seven cases. “Hydrogel B” was found to be integrated in the synovial membrane, and outer synovial lining cells had entered the gel and established a de novo lining layer. The integrated gel appears to contribute with a considerable augmentation effect to the inner side of the capsule, facing the cavity. Thus, extensive papillary folding of the synovial membrane was seen in all cases except one (case 1). In one knee (case 1) the

gel was found immediately adjacent to both vital and necrotic bone trabecula, where it might act as an extra padding.

None of the seven cases showed evidence of firm fibrosis or scar formation. The integration of the gel resulted in a network of very fine fibres of tissue network, but none of the many biopsies showed any signs of shrinkage or contraction within or surrounding the gel deposits that might give indication of fibrosis or scarring, which are well-known parameters in OA.

Examples of the histological findings are shown in [Figure 1](#) and [Figure 2](#).

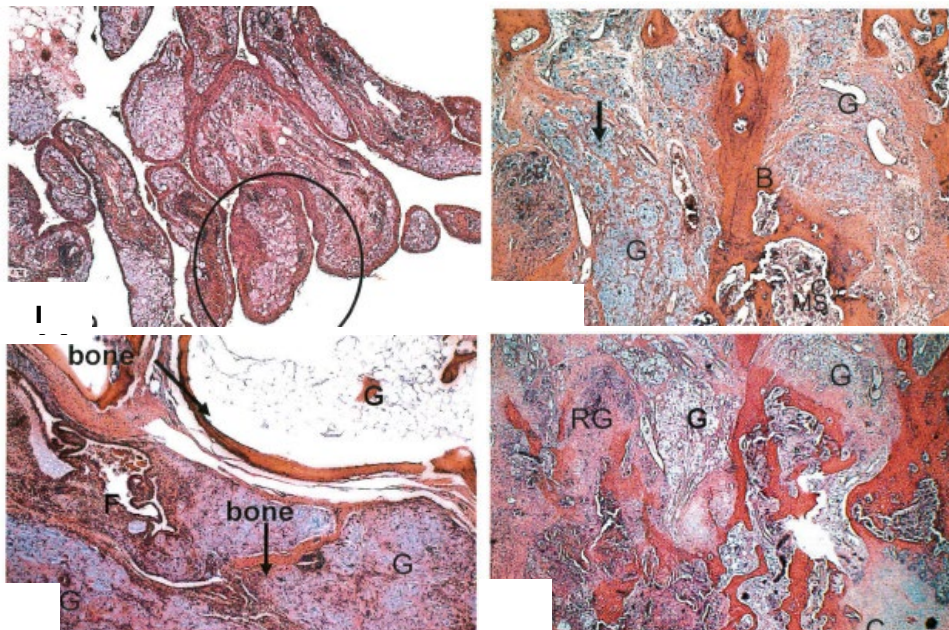


Figure 1. Case 3. Overview of part of the synovial membrane showing papillary proliferations augmented with “Hydrogel B” (I). Note the hyperplastic synovial lining (circled). Slender bone trabecula (B/bone) and intervening marrow spaces augmented with integrated gel (G) (II and III). Necrotic and regenerating cartilage (RG) or cartilage/bone (C) with integrated gel (G) lying in adjacent marrow spaces (IV).

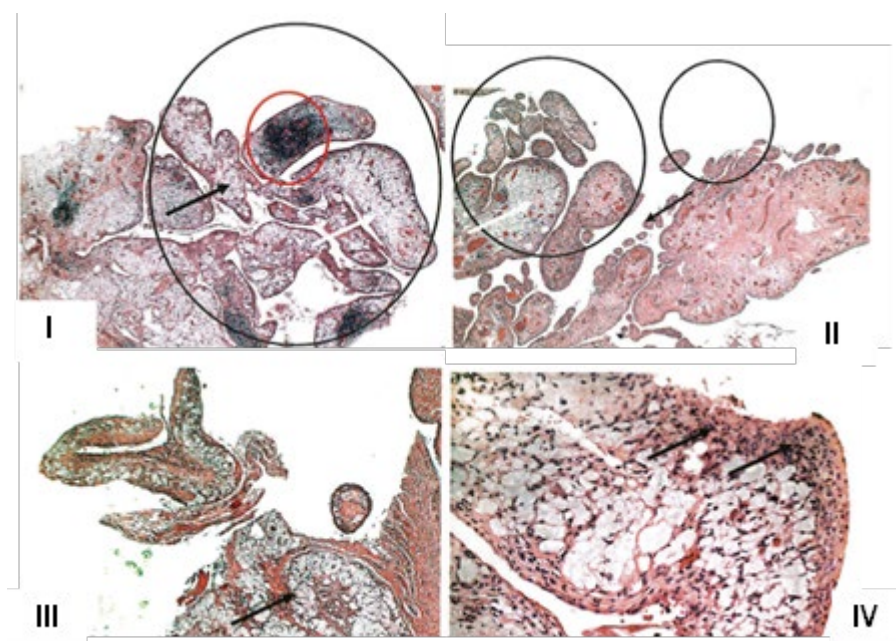


Figure 2. Case 7. Synovial papillary projections with integrated gel of different volumes and frequencies within the synovial membrane (arrows) (I and II). The three black circles illustrate different contents of gel within the different synovial projections. The smallest circle displays no gel, the middle size one contains some gel, and the large circle contains gel in all tissue projections (I and II). Condensations of chronic inflammatory cells are seen within the red circle (I). Folded rim of integrated gel is shown in (III) and a close-up photo of an area with gel integration and chronic inflammatory cells in surrounding connective tissue is seen in (IV).

5.2.3.3 Conclusion

This pathohistological study included knee biopsies from seven subjects, previously treated with “Hydrogel B”, obtained in conjunction with total knee arthroplasty. The overall finding of the investigation is that “Hydrogel B” was found to be integrated in the synovial membrane and covered by synovial surface cells, irrespective of the time point after “Hydrogel B” injection (5 – 33 months, mean: 16 months). In addition, extensive papillary folding of the synovial membrane was observed. No evidence of firm fibrosis or scar formation was seen.

5.2.4 Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura is sponsoring a multi-centre, prospective, open-label clinical study evaluating the effectiveness and safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA. The investigation consists of a main study followed by an extension study. 49 subjects were enrolled over a period of one month (August-September 2019). The study was conducted according to ISO 14155 and all applicable regulatory requirements, at three clinical sites in Denmark, and prior to initiation of the investigation, approvals were obtained from the Danish Medicines Agency and the Independent Ethics Committee.

Subjects have been followed for 4 years. Data evaluated at the 6- and 12-month time point were published in 2021 [4,5], 2-year data were published in 2022 [6], and 3-year data were published in 2023 [7,8].

5.2.4.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to evaluate the effectiveness of one injection of 6 mL (6 x 1 mL) Arthrosamid® on pain over 3 months (13 weeks) in subjects with mild to severe knee OA (KL grade 2-4).

The primary endpoint for the main study was:

- Change in the 0-100 points normalised WOMAC pain subscale from baseline to week 13.

The secondary objectives were to evaluate the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and patient global assessment (PGA) of impact of OA over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks).

The secondary endpoints for the main study were:

Changes from baseline over 1 month (4 weeks) and 3 months (13 weeks) in:

- WOMAC stiffness and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI) response.
- WOMAC pain-related subscale (1 month).

The extension study only includes secondary endpoints. These are changes from baseline to weeks 26 and 52, year 2, 3, 4, and 5 in:

- WOMAC pain, stiffness, and physical function-related subscales.
- PGA of impact of OA.
- OMERACT-OARSI response (only week 26 and 52).

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) were:

- Incidence of adverse events (AEs).
- Incidence of adverse device effects (ADEs).

Study treatment

48 of the 49 subjects received the planned 6 mL injection of the device. Due to a device deficiency one subject only received approximately 5 mL of the device. This subject completed year 4 of the extension study.

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Patient population

Main inclusion criteria were:

- Signed informed consent form.
- >18 years old.
- Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria and a KL score of 2, 3 or 4.

Main exclusion criteria were according to the contraindications for Arthrosamid®:

- If an active skin disease or infection was present at or near the injection site.
- If the joint was infected or severely inflamed.
- If a degradable intra-articular injectable such as hyaluronic acid had been used within the last 6 months.
- If the subject had previously received treatment with a different non-absorbable injectable/implant.
- If the subject had received a knee arthroplasty.
- Haemophilia patients.

In order to adequately distinguish the response to Arthrosamid® from any background “noise” and to separate out any confounding factors, additional exclusion criteria (other than what is already taken into account with warnings and precautions) were implemented:

- Previous intra-articular injection of polyacrylamide gel in the target knee.
- Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
- Diseases in target knee other than OA.
- Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g., corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
- History of surgery in the target knee within the past 6 months.
- Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
- Planned surgery on any lower extremity.
- Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
- Any unstable or severe cardio-vascular disease.
- Any other contraindication to intra-articular injection.

- Any significant medical condition (e.g., significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
- Treatment with systemic steroids with daily doses equivalent of >7.5 mg prednisolone.
- Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
- Fibromyalgia.
- Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g., rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
- Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
- Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.4.2 Results

Disposition of subjects

50 subjects were screened, and 49 subjects were enrolled into the study (intention to treat [ITT] analysis set). All subjects completed the main study and entered the 1-year extension phase. 46 subjects completed the 1-year extension.

A total of 35 subjects entered year 2 of the extension study, and 32 subjects completed the 2-year extension. One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 2, and 2 subjects were withdrawn with reason for withdrawal reported as 'other'. Of the 3 subjects withdrawn from year 2 of the extension, 2 had target knee replacement on the date of withdrawal. For the remaining subject, no further information is available regarding the reason for withdrawal.

A total of 29 subjects completed the 3-year extension (visit 8). One subject withdrew consent (withdrawal by subject) during year 3, and 2 subjects were withdrawn due to knee replacement surgery.

A total of 27 subjects completed the 4-year extension (visit 9). Two subjects withdrew consent (withdrawal by subject) during year 4.

Effectiveness endpoints

WOMAC pain subscale

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 10](#). The changes from baseline are shown graphically in [Figure 3](#) for the ITT analysis set, both as observed and using the "baseline observation carried forward" (BOCF) approach, in which any missing values at 2 years were replaced by the participants' baseline values, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 22.0 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 21.8 points for the year-2 extension subset, indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.0 points from baseline to year 4.

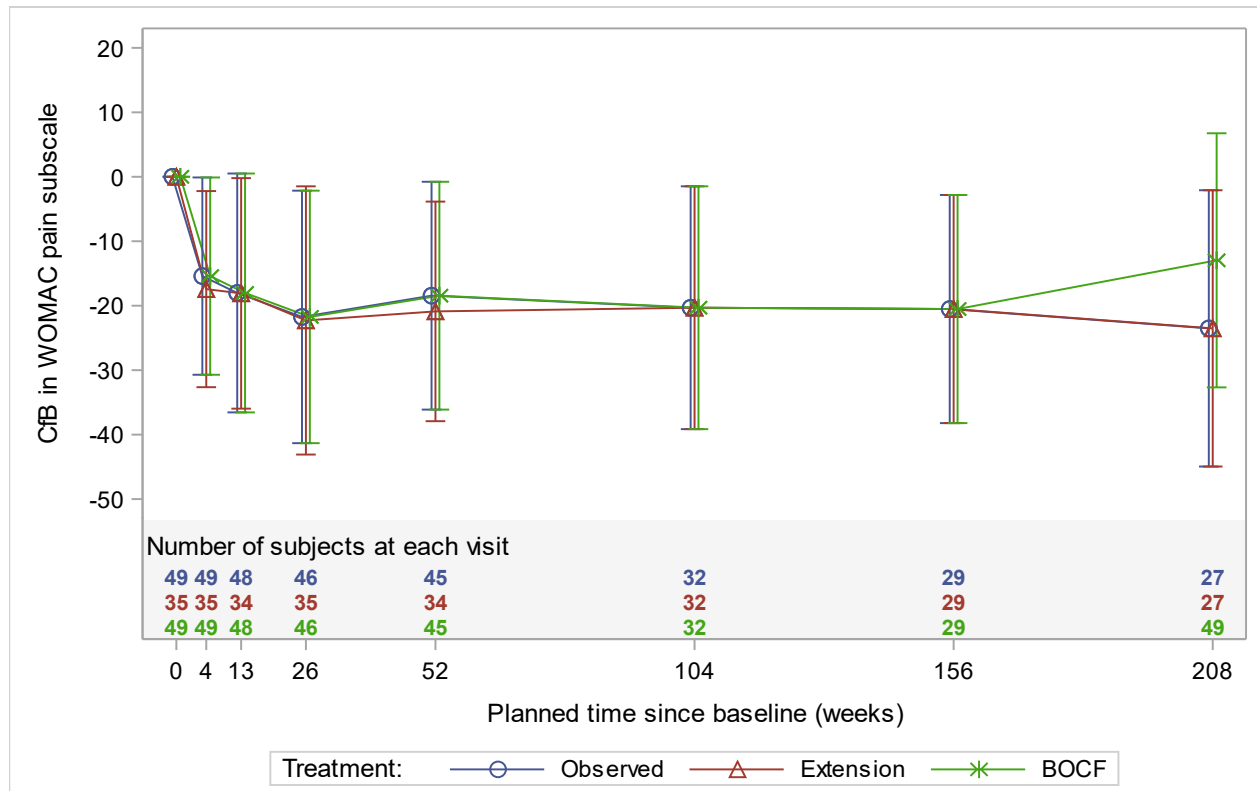


Figure 3. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC pain subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 10. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	50.3 (11.8)	
Median	50.0	
Min - Max	20 - 75	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	32.1 (18.2)	-18.0 (18.5)
Median	35.0	-20.0
Min - Max	0 - 75	-55 - 35
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.9 (18.6)	-21.7 (19.6)
Median	30.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-60 - 25
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	32.1 (20.0)	-18.4 (17.7)
Median	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 20
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	28.9 (19.0)	-20.3 (18.8)
Median	25.0	-22.5
Min - Max	0 - 70	-50 - 15
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	28.8 (18.0)	-20.5 (17.7)
Median	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 70	-60 - 5
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	24.6 (17.0)	-23.5 (21.4)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 55	-65 - 20

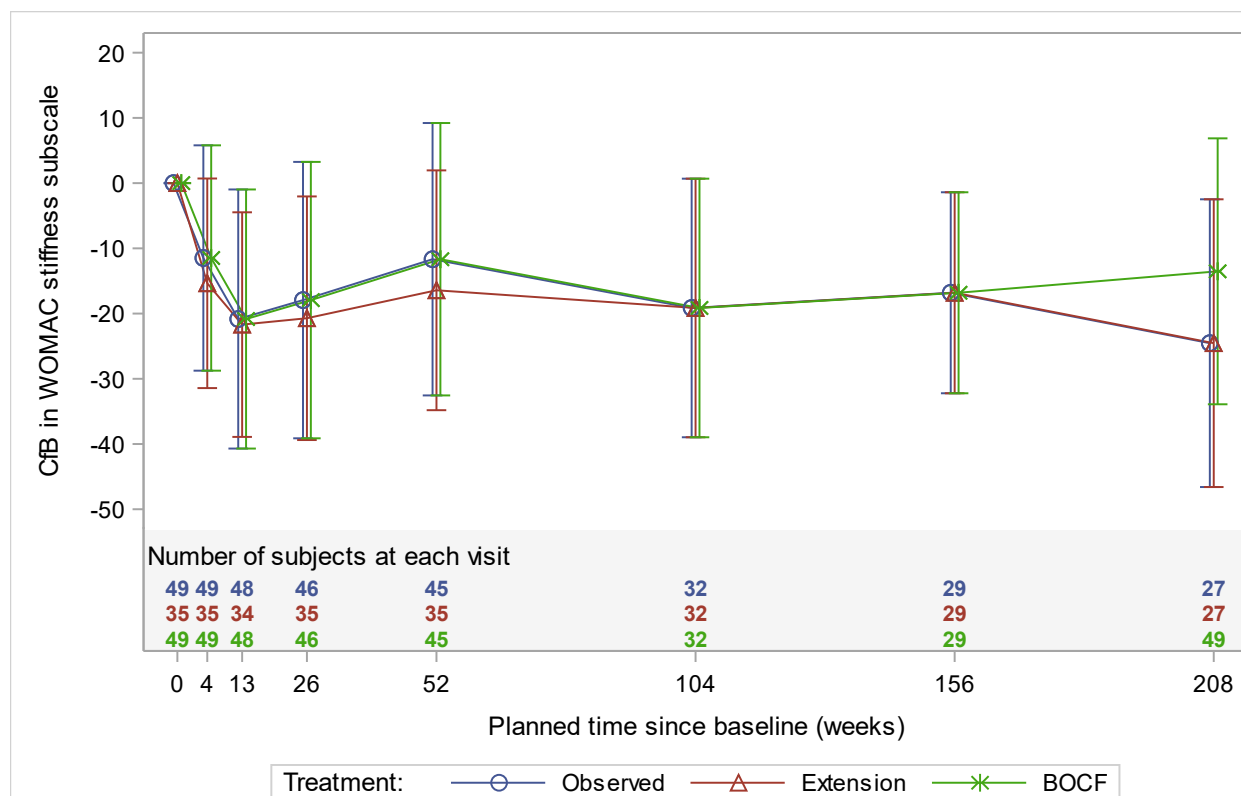
N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC stiffness subscale

The scores for the transformed WOMAC stiffness subscale at baseline, week 13, week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 11](#). The mean changes from baseline are shown graphically in [Figure](#)

4 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 23.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 22.5 points for the year-2 extension subset, indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.5 points from baseline to year 4.



Rysunek 4. Wykres średniej zmiany względem wartości początkowej (CfB) w przekształconej podskali WOMAC do oceny sztywności stawu (0–100). Słupki błędów przedstawiają odchylenie standardowe.

Table 11. Summary of transformed WOMAC stiffness subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	55.6 (17.5)	
Median	62.5	
Min - Max	0 - 88	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	34.6 (21.0)	-20.8 (19.9)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 38
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	37.2 (21.5)	-17.9 (21.2)
Median	31.3	-18.8
Min - Max	0 - 75	-50 - 50
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.9 (24.8)	-11.7 (20.9)
Median	50.0	-12.5
Min - Max	0 - 88	-50 - 50
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	35.9 (23.7)	-19.1 (19.8)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-75 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.1 (19.9)	-16.8 (15.4)
Median	37.5	-12.5
Min - Max	0 - 75	-50 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	28.7 (24.2)	-24.5 (22.1)
Median	25.0	-25.0
Min - Max	0 - 75	-63 - 25

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

WOMAC physical function subscale

The scores for the transformed WOMAC physical function subscale at baseline, week 13, week 26 and week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 12](#). The changes from baseline are shown graphically in

Figure 5 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 17.5 points from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 17.2 points for the year-2 extension subset, indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 9.7 points from baseline to year 4.

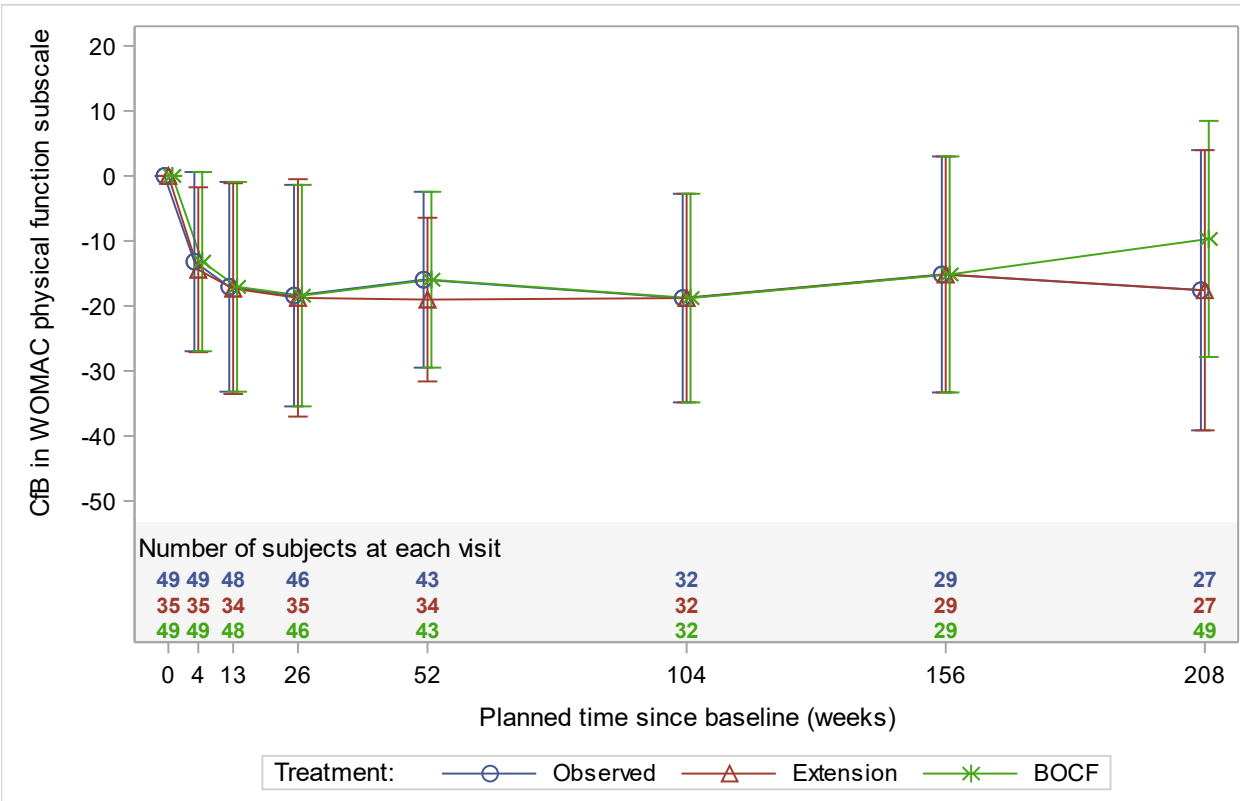


Figure 5. Mean plot of change from baseline (CfB) in transformed WOMAC physical function subscale (0-100). Error bars represent standard deviation.

Table 12. Summary of transformed WOMAC physical function subscale (0-100).

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	46.6 (16.1)	
Median	45.6	
Min - Max	9 - 87	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	29.4 (18.0)	-17.1 (16.1)
Median	28.7	-19.8
Min - Max	0 - 60	-44 - 25
Week 26		
N	46	46
Mean (SD)	28.6 (20.4)	-18.4 (17.0)
Median	28.7	-20.2
Min - Max	0 - 62	-47 - 21
Week 52		
N	43	43
Mean (SD)	31.0 (22.3)	-16.0 (13.5)
Median	26.5	-16.2
Min - Max	0 - 69	-40 - 16
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	23.9 (18.0)	-18.8 (16.0)
Median	22.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-50 - 13
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	26.9 (18.8)	-15.2 (18.1)
Median	25.0	-11.8
Min - Max	0 - 62	-54 - 13
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	23.9 (19.1)	-17.6 (21.6)
Median	19.1	-17.6
Min - Max	0 - 62	-69 - 26

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Patient global assessment

The PGA was in response to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100). The scores for the PGA at baseline, week 13,

week 26, week 52, year 2, year 3 and year 4 are summarised for the ITT analysis set together with the respective changes from baseline in Table 13. The changes from baseline are shown graphically in Figure 6 for the ITT analysis set, both as observed and using the BOCF approach, and for the year-2 extension subset.

The analysis of the change from baseline in the PGA showed a significant reduction of 21.2 points ($p < 0.0001$) from baseline to year 4 for the full ITT analysis set and 19.1 points ($p = 0.0001$) for the year-2 extension subset, indicating a reduction in the mean impact of knee OA on the subjects' lives. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 11.9 points from baseline to year 4.

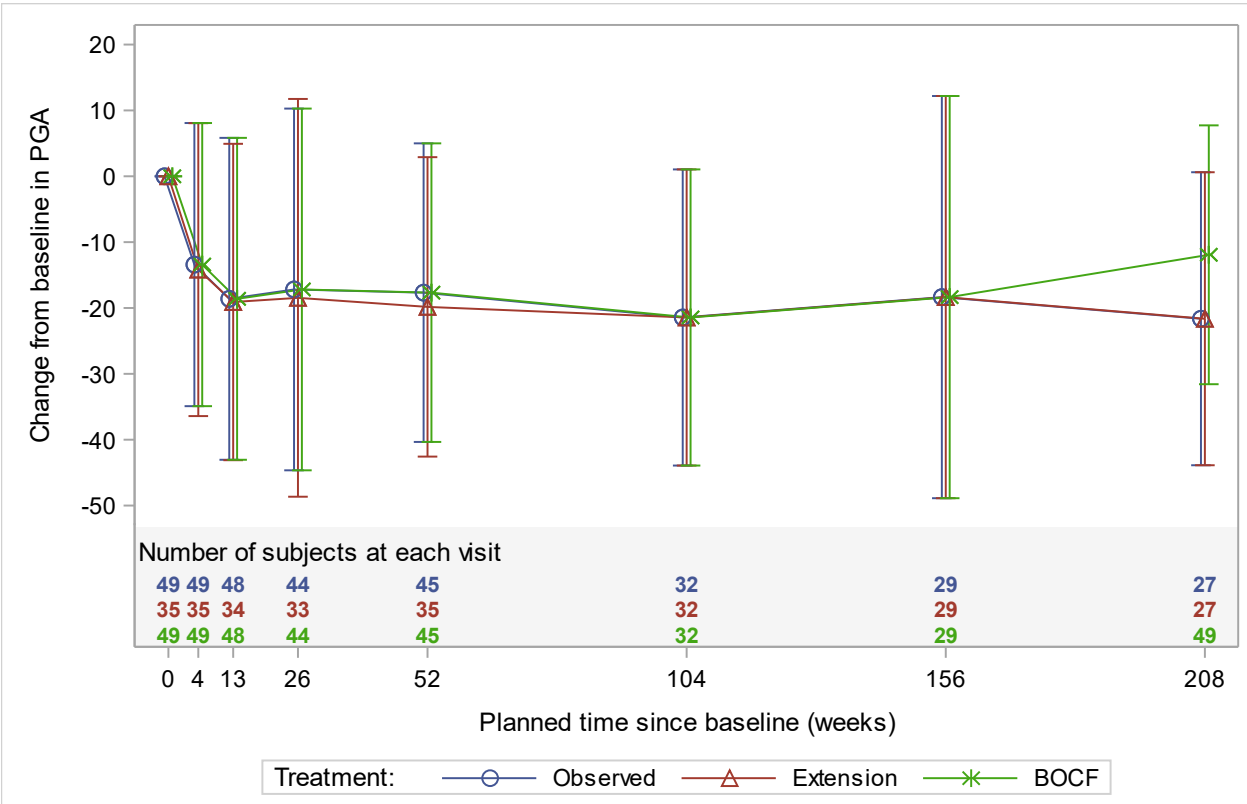


Figure 6. Mean patient global assessment. Error bars represent standard deviation.

Table 13. Summary of patient global assessment.

	Actual values	Change from baseline
ITT analysis set (N,%)	49 (100.0)	
Baseline		
N	49	
Mean (SD)	61.1 (18.3)	
Median	65.0	
Min - Max	22 - 100	
Week 13		
N	48	48
Mean (SD)	42.6 (24.7)	-18.6 (24.4)
Median	40.0	-19.5
Min - Max	2 - 95	-67 - 53
Week 26		
N	44	44
Mean (SD)	43.9 (27.6)	-17.2 (27.5)
Median	41.0	-16.0
Min - Max	0 - 97	-89 - 46
Week 52		
N	45	45
Mean (SD)	43.3 (27.1)	-17.7 (22.7)
Median	36.0	-15.0
Min - Max	1 - 95	-67 - 24
Year 2		
N	32	32
Mean (SD)	33.9 (23.6)	-21.4 (22.5)
Median	32.5	-20.5
Min - Max	0 - 84	-78 - 31
Year 3		
N	29	29
Mean (SD)	37.2 (28.0)	-18.3 (30.5)
Median	27.0	-18.0
Min - Max	0 - 89	-88 - 38
Year 4		
N	27	27
Mean (SD)	33.2 (19.4)	-21.6 (22.2)
Median	28.0	-20.0
Min - Max	7 - 68	-66 - 27

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

OMERACT-OARSI response

The OMERACT-OARSI criteria is a set of responder criteria, which present the results of changes after treatment of OA in three symptomatic domains (pain, function, and PGA) as a single variable. Change in OMERACT-OARSI response was assessed. More than half of the subjects were positive

responders to the OMERACT-OARSI criteria at week 4 (53.1%), week 13 (64.6%), week 26 (67.4%), and week 52 (62.2%). The OMERACT-OARSI response was only evaluated up to week 52.

Safety endpoints

Adverse events

Thirty-six subjects reported a total of 80 AEs up to and including the 4-year extension visit. Nine of the events were reported as serious adverse events (SAEs). No deaths were reported, and one of the AEs (arthralgia, unlikely related) led to withdrawal from the study.

The most frequently reported AEs were arthralgia (18 events in 15 subjects), corona virus infection (7 events in 7 subjects), joint swelling (6 events in 6 subjects), back pain (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (4 events in 4 subjects). Almost all the AEs were mild (47 events in 30 subjects) or moderate (25 events in 18 subjects) in intensity. Eight severe events were reported in 7 subjects: arthralgia, cerebrovascular accident, corona virus infection, lumbar spinal stenosis, presyncope, prostate cancer uterine prolapse and complicated appendicitis.

Adverse device effects

An adverse device effect (ADE) is defined as an AE related to the use of an investigational medical device.

Of the 80 AEs, 14 ADEs occurred in 12 subjects. No serious ADEs and no unanticipated serious ADEs occurred. The most frequently reported ADEs were arthralgia (6 events in 6 subjects), joint swelling (4 events in 4 subjects) and synovial cyst (3 events in 3 subjects). No other event was reported in more than 1 subject. Two events of arthralgia in 2 subjects had moderate intensity, while all other ADEs were mild.

5.2.4.3 Conclusion

The investigation provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and effective for its intended use 4 years after injection.

5.2.5 A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura has also sponsored a multi-centre, randomised, double-blind, clinical trial to compare the effectiveness of intra-articular polyacrylamide hydrogel (Arthrosamid®) and a hyaluronic acid (HA), Synvisc-One® to safely induce symptomatic benefit in subjects with knee OA.

A total of 239 subjects were randomised into this study, which was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and ISO 14155 at 3 sites in Denmark.

The study was initially planned to end after 1 year but was extended to follow the participants of the Arthrosamid® arm for up to 5 years through yearly, unblinded follow-up visits.

Three-year data are available from this study. One-year data were published in 2022 and 2023 [9-11].

5.2.5.1 Clinical investigation design

Clinical investigation objectives and endpoints

The primary objective of the main study was to compare the effectiveness of one injection of 6 mL intra-articular Arthrosamid® with that of one injection of 6 mL Synvisc-One® on pain over 6 months in subjects with mild to severe knee OA.

The primary endpoint of the main study was:

- Change in the WOMAC pain subscale from baseline to week 26

The secondary objectives were to compare the effectiveness of 6 mL Arthrosamid® with that of 6 mL Synvisc-One® on knee OA-related subject reported symptoms, function during activities of daily living, and quality of life (QoL) over 1, 3, 6 and 12 months.

The secondary endpoints of the main study were change from baseline to weeks 4, 12, 26, and 52 in:

- The WOMAC pain, stiffness and physical function related subscales
- PGA
- OMERACT-OARSI response
- EuroQoL-5D-5L

The objectives of the extension study are to evaluate the long-term effectiveness of 6 mL Arthrosamid® on knee OA and to evaluate time to start of other treatments for knee osteoarthritis.

The endpoints of the extension study are:

- Change from baseline in WOMAC pain, stiffness, and physical function
- Change from baseline in subject's global assessment of impact of osteoarthritis (PGA)
- Time from treatment until target knee replacement
- Time from treatment to start of any other treatment for knee osteoarthritis

The safety objectives (for both main and extension study) are to evaluate safety of Arthrosamid® in subjects with knee OA.

Safety endpoints (for both main and extension study) are:

- Incidence of adverse events (AEs)
- Incidence of adverse device effects (ADEs)

Study analysis set definitions

The following analysis sets were used in the analysis of the data:

ITT analysis set: The ITT analysis set contains all randomised subjects irrespective of whether the subject actually received study intervention or the subject's compliance with the study protocol. The subjects were included as randomised.

Full analysis set (FAS): The FAS contains all randomised subjects who received study treatment (i.e. Arthrosamid® or Synvisc-One®) and who have WOMAC pain subscale assessed at baseline and at least one post-baseline assessment. The subjects were included as randomised.

Per protocol (PP) analysis set: The PP analysis set was defined as all subjects in the FAS, meeting all inclusion criteria, and who do not have any protocol deviations of clinical or statistical significance.

Safety analysis set: The safety analysis set is defined as subjects who have received a study treatment. The subjects will be included as actually treated.

Study treatment

All subjects were given a local anaesthetic prior to the injection, and all received prophylactic treatment with azithromycin and moxifloxacin.

Subject population

Inclusion criteria:

A patient was eligible for inclusion in the trial if all of the following criteria applied:

1. Signed and dated informed consent form.
2. Stated willingness to comply with all study procedures and availability for the duration of the study.
3. Male or female, aged ≥ 18 years.
4. Clinical diagnosis of knee OA according to American College of Rheumatology criteria.
5. Definite radiographic OA in the most symptomatic knee (target knee) at mild to severe stage (Kellgren-Lawrence 2-4).
6. If subject is using analgesics for knee OA the dose should have been stable for the past four weeks.
7. NRS (11 points (0-10) pain intensity numerical rating scale) ≥ 4 in target knee, during the past week when walking.
8. Body Mass Index (BMI) between 20-35 kg/m².
9. For females of reproductive potential: use of adequate contraception must be used throughout the trial.

Exclusion criteria:

A patient was not eligible for inclusion in the trial if any of the following criteria applied:

1. Female participants who are pregnant, lactating or planning pregnancy during the course of the clinical investigation.
2. Previous intra-articular injection of PAAG in the target knee.

3. Previous intra-articular injection with hyaluronic acid or derivatives in target knee in the previous 6 months.
4. Significant valgus/varus deformity of the knee, ligamentous laxity or meniscal instability.
5. Diseases in target knee other than OA.
6. Intra-articular injection of any substance other than hyaluronic acid (e.g. corticosteroids) in the target knee within the last 3 months.
7. Acute serious infection of any region that required hospital care or intravenous antibiotic treatment within the last 30 days, or oral antibiotic treatment within the last 14 days.
8. Skin disease or infections in the area of the injection site.
9. Infected or severely inflamed knees.
10. History of sepsis in any joint or any clinical concern for an infectious process in the target knee.
11. History of surgery in the target knee within the past 6 months.
12. Symptomatic OA of the hips, spine or ankle, that interferes with the evaluation of the target knee.
13. Planned surgery on any lower extremity.
14. Clinically significant venous or lymphatic stasis present in the legs.
15. Suffering from any unstable or severe cardio-vascular disease.
16. Any other contraindication to intra-articular injection.
17. Any foreign material in the target joint.
18. Any significant medical condition (e.g. significant psychiatric or neurological disorders or active alcohol/drug abuse) that is unstable/poorly controlled or other factors that may interfere with study participation.
19. Treatment with systemic steroids.
20. Significant change in physiotherapy in lower extremities related to OA within the previous month.
21. Fibromyalgia.
22. Inflammatory or other disease/condition which may affect the knee joint (e.g. rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis among others).
23. Haemophilia.
24. Any other condition that in the opinion of the investigator puts a potential participant at risk or otherwise precludes participation in the investigation.
25. Known allergic reactions to components of Synvisc-One (avian protein).
26. Known allergic reactions to antibiotics (azithromycin and moxifloxacin) or local anaesthesia.
27. Participation in any experimental device study within 6 months prior to enrolment, or participation in an experimental drug study within 1 month prior to enrolment.

5.2.5.2 Results

Disposition of subjects

258 subjects were screened, and 239 subjects were randomised into the study (120 to Synvisc-one and 119 to Arthrosamid®). 215 subjects completed the main study. Two subjects randomised to receive Synvisc-one were mistakenly treated with Arthrosamid®. Therefore, the safety analysis set consists of 121 subjects in the Arthrosamid® arm and 118 subjects in the Synvisc-one arm.

91 subjects entered the extension phase, from which 75 completed the 3-year visit.

Effectiveness endpoints

Primary effectiveness endpoint – main study

Descriptive results:

The scores for the transformed WOMAC pain subscale at baseline, weeks 4, 12, 26 and 52 are summarised for the FAS analysis set together with the respective changes from baseline in [Table 14](#). The mean transformed WOMAC pain score was lowest for both arms at 12 weeks. At 26 and 52 weeks the mean transformed WOMAC pain score appeared to increase slightly in the Synvisc-one arm compared to a more stable response in the Arthroamid® arm.

The primary endpoint analysis was repeated for the ITT and PP analyses sets. Similar results were seen for these sets.

Table 14. Summary of transformed WOMAC pain subscale (0-100) – Full analysis set.

	Arthroamid®		Synvisc-One	
	Actual values	Change from baseline	Actual values	Change from baseline
Baseline				
N	119		120	
Mean (SD)	45.1 (13.4)		46.5 (13.3)	
Median	45.0		50.0	
Min - Max	10 - 75		15 - 75	
Week 4				
N	119	119	120	120
Mean (SD)	32.6 (18.0)	-12.5 (18.8)	30.2 (15.9)	-16.3 (16.7)
Median	30.0	-10.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Week 12				
N	115	115	119	119
Mean (SD)	25.9 (16.7)	-19.4 (19.2)	28.6 (15.7)	-18.1 (17.2)
Median	25.0	-20.0	30.0	-20.0
Min - Max	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Week 26				
N	114	114	117	117
Mean (SD)	26.8 (17.9)	-18.4 (19.0)	31.0 (18.4)	-15.4 (18.7)
Median	25.0	-15.0	30.0	-15.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Week 52				
N	107	107	109	109
Mean (SD)	26.3 (19.5)	-18.2 (21.4)	31.9 (18.1)	-14.9 (17.2)
Median	25.0	-15.0	35.0	-10.0
Min - Max	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Number of subjects, SD: Standard deviation.

Table 15. Analyses of change from baseline to week 26 in transformed WOMAC pain subscale (0-100) – by analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	Non-inferiority* (yes/no)	p-value
Full analysis set					
Synvisc-One	117	-14.83 (-17.96; -11.69)	3.59 (-0.87; 8.05)	Yes	NA
Arthrosamid®	114	-18.41 (-21.58; -15.25)			
ITT analysis set					
Synvisc-One	120	-14.77 (-17.88; -11.65)	3.63 (-0.79; 8.06)	Yes	NA
Arthrosamid®	119	-18.40 (-21.53; -15.27)			
PP analysis set					
Synvisc-One	99	-16.42 (-19.72; -13.12)	2.23 (-2.45; 6.91)	Yes	NA
Arthrosamid®	98	-18.65 (-21.96; -15.34)			

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

*If the lower bound of the 95% CI is > -9 the objective of non-inferiority has been met. If the lower bound of the 95% CI is > 0 superiority is declared, and the p-value for the test of superiority is presented.

Primary analysis results:

The primary analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to week 26 was performed using a mixed model for repeated measures (MMRM) including fixed, categorical effects of treatment, week, treatment-by-week interaction and site, as well as the baseline value and baseline-by-week interaction as covariates.

The primary analysis (FAS) showed a treatment difference at 26 weeks of 3.59 (95% CI: -0.87; 8.05) in favour of the Arthrosamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15). The non-inferiority objective was met, but superiority was not reached.

For the ITT and PP analysis sets, the treatment differences were also in favour of the Arthrosamid® arm over the Synvisc-one arm (Table 15) and the non-inferiority objective was met.

Secondary effectiveness endpoints – main study

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) from baseline to weeks 4, 12 and 52 was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed no significant difference in the change from baseline transformed WOMAC pain subscale scores between the Arthrosamid® and Synvisc-one arms (Table 16), although the difference at week 52 approached significance (p=0.0572).

Table 16. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC pain subscale (0-100) –ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-15.90 (-18.80; -13.00)		
Arthrosamid®	119	-12.93 (-15.85; -10.02)	-2.97 (-7.08; 1.15)	0.1567
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.37 (-20.20; -14.54)		
Arthrosamid®	115	-19.51 (-22.37; -16.65)	2.14 (-1.89; 6.16)	0.2965
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.32 (-16.66; -9.98)		
Arthrosamid®	107	-17.93 (-21.29; -14.56)	4.61 (-0.14; 9.36)	0.0572

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a statistically significant treatment difference at week 4 in favour of Synvisc-one ($p = 0.0315$) while treatment differences in favour of Arthrosamid® at weeks 12, 26 and 52 were not significant ([Table 17](#)).

Table 17. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-18.52 (-22.51; -14.53)		
Arthrosamid®	119	-12.31 (-16.32; -8.31)	-6.21 (-11.86; -0.55)	0.0315
Week 12				
Synvisc-One	119	-17.76 (-21.50; -14.03)		
Arthrosamid®	115	-20.14 (-23.92; -16.36)	2.38 (-2.94; 7.69)	0.3792
Week 26				
Synvisc-One	117	-13.96 (-18.13; -9.80)		
Arthrosamid®	114	-18.59 (-22.79; -14.38)	4.62 (-1.30; 10.54)	0.1254
Week 52				
Synvisc-One	109	-12.86 (-17.17; -8.56)		
Arthrosamid®	107	-17.87 (-22.21; -13.53)	5.01 (-1.11; 11.12)	0.1080

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthrosamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant ([Table 18](#)).

Table 18. Analysis of change from baseline in transformed WOMAC physical function subscale (0-100) - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	-17.22 (-20.29; -14.15)		
Arthroamid®	119	-13.46 (-16.54; -10.37)	-3.77 (-8.12; 0.59)	0.0896
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.12 (-20.91; -15.32)		
Arthroamid®	115	-21.36 (-24.19; -18.54)	3.25 (-0.73; 7.22)	0.1091
Week 26				
Synvisc-One	117	-18.13 (-21.30; -14.96)		
Arthroamid®	114	-18.90 (-22.10; -15.71)	0.77 (-3.73; 5.27)	0.7357
Week 52				
Synvisc-One	109	-15.21 (-18.60; -11.82)		
Arthroamid®	107	-17.74 (-21.16; -14.33)	2.54 (-2.28; 7.35)	0.3006

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Patient global assessment

The patient global assessment was to the question “How much does the knee osteoarthritis (target knee) as a whole affect your life at present?”. The response was indicated on a 100 mm visual analogue scale between “Not at all” (0) and “The worst possible” (100).

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment was performed using the same MMRM as for the primary endpoint. The analysis showed a treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 and treatment differences in favour of Arthroamid® at weeks 12, 26 and 52. None of the differences were statistically significant ([Table 19](#)).

Table 19. Analysis of change from baseline in patient global assessment - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	119	-22.24 (-26.29; -18.20)		
PAAG-OA	118	-16.98 (-21.04; -12.92)	-5.27 (-10.99; 0.46)	0.0713
Week 12				
Synvisc-One	119	-18.42 (-22.44; -14.39)		
PAAG-OA	115	-22.50 (-26.57; -18.42)	4.08 (-1.65; 9.81)	0.1617
Week 26				
Synvisc-One	117	-14.45 (-18.91; -9.98)		
PAAG-OA	114	-16.79 (-21.30; -12.27)	2.34 (-4.01; 8.69)	0.4687
Week 52				
Synvisc-One	109	-13.51 (-18.12; -8.90)		
PAAG-OA	107	-17.53 (-22.18; -12.88)	4.02 (-2.53; 10.57)	0.2275

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

OMERACT-OARSI response

The analysis of the proportion of positive responders to the OMERACT-OARSI criteria was performed using a repeated measures logistic model treatment. The analysis showed a treatment ratio (odds ratio) in favour of Synvisc-one at week 4 that was not statistically significant ([Table 20](#)). At weeks 12, 26 and 52, the treatment ratio was close to 1, indicating no difference between the 2 groups.

Table 20. Analysis of OMERACT-OARSI criteria - ITT analysis set.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61.7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53.8)	1.38 (0.82; 2.31)	0.2200
Week 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64.7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68.7)	0.87 (0.50; 1.49)	0.5994
Week 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65.0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66.7)	0.95 (0.55; 1.62)	0.8466
Week 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56.9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56.1)	1.01 (0.59; 1.73)	0.9612

CI: confidence interval; E: Number of OMERACT-OARSI responders; n: number with non-missing values.

EuroQoL-5D-5L

The answers from each of the 5 dimensions from EQ-5D-5L were combined into one measurement termed the EQ-5D-5L. The analysis of the change from baseline in the EQ-5D-5L health state showed a statistically significant treatment difference in favour of Synvisc-one at week 4 while the results at weeks 12, 26 and 52 were similar between the Arthroamid® arm and the Synvisc-one arm ([Table 21](#)).

Table 21. Analysis of change from baseline in in EQ-5D-5L health state - ITT analysis set.

	N	LSMean (95% CI)	Treatment difference (95% CI)	p-value
Week 4				
Synvisc-One	120	0.08 (0.06; 0.10)		
PAAG-OA	119	0.04 (0.02; 0.07)	0.03 (0.01; 0.06)	0.0215
Week 12				
Synvisc-One	119	0.07 (0.05; 0.09)		
PAAG-OA	115	0.08 (0.07; 0.10)	-0.01 (-0.04; 0.02)	0.3930
Week 26				
Synvisc-One	117	0.06 (0.04; 0.08)		
PAAG-OA	114	0.06 (0.04; 0.08)	0.00 (-0.03; 0.04)	0.7976
Week 52				
Synvisc-One	109	0.05 (0.03; 0.08)		
PAAG-OA	107	0.06 (0.04; 0.09)	-0.01 (-0.05; 0.02)	0.5377

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

Effectiveness endpoints – extension study

For the extension study effectiveness endpoints, the MMRM model was adjusted to examine the change from baseline for the Arthrosamid® arm. In addition, each of the WOMAC endpoints and PGA at the year 2 and 3 visit were analysed using the BOCF approach for subjects lacking a year 2 or 3 measurement. This analysis was performed using an ANCOVA model with treatment and site as fixed effects and baseline value as covariates.

WOMAC pain subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC pain subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 13.1 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 15.3 points for the year-2 extension subset (Table 22) indicating reduced pain in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.8 points from baseline to year 3 (Table 22).

Table 22. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC pain subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.8 (-20.4; -13.2)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-19.1 (-22.7; -15.5)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-13.1 (-17.9; -8.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-15.3 (-19.9; -10.6)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.8 (-14.3; -7.4)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC stiffness subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC stiffness subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 14.4 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 17.4 points for the year-2 extension subset (Table 23), indicating reduced stiffness in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 12.4 points from baseline to year 3 (Table 23).

Table 23. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC stiffness subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-20.8; -11.3)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.6 (-23.5; -13.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-14.4 (-19.7; -9.1)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-17.4 (-22.7; -12.1)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-12.4 (-16.5; -8.3)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC physical function subscale

The analysis of the change from baseline in the transformed WOMAC physical function subscale (0-100) showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 11.8 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set (Table 24) and 14.3 points for the year-2 extension subset (Table 24), indicating an improved physical function in the treated knee. The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of approximately 10.4 points from baseline to year 3 (Table 24).

Table 24. Analyses of change from baseline to 3 years in transformed (0-100) WOMAC physical function subscale.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-16.1 (-19.9; -12.4)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-18.5 (-22.2; -14.8)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-11.8 (-16.5; -7.2)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-14.3 (-18.8; -9.8)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-10.4 (-13.8; -7.1)	<0.0001

CI: Confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Patient global assessment

The analysis of the change from baseline in the patient global assessment showed a significant reduction ($p < 0.0001$) of 18.3 points from baseline to year 3 for the full ITT analysis set and 20.0 points for the year-2 extension subset (Table 25). The most conservative approach, BOCF, also resulted in a significant reduction ($p < 0.0001$) of 14.0 points from baseline to year 3 (Table 25).

Table 25. Analysis of change from baseline to 3 years in patient global assessment.

	Number of participants	LSMean (95% CI)	p-value
Year 2			
Planned analysis (MMRM)	87	-20.3 (-25.0; -15.5)	<.0001
Extension participants (MMRM)	87	-22.4 (-27.3; -17.6)	<.0001
Year 3			
Planned analysis (MMRM)	75	-18.3 (-24.2; -12.4)	<0.0001
Extension participants (MMRM)	75	-20.0 (-25.8; -14.2)	<0.0001
Baseline carried forward (ANCOVA)	119	-14.0 (-18.4; -9.6)	<0.0001

CI: confidence interval; N: Number of subjects, LSMean: Least squares mean.

New treatment for target knee

Up to the 3-year visit, 32 subjects received a new treatment ([Table 26](#)). The median time to new treatment was 375.5 days.

Of the 32 subjects, 13 had a knee replacement with a median duration to knee replacement of 728 days ([Table 26](#)).

Table 26. Summary of new treatment (incl. knee replacement) for target knee OA - up to and including 3-year extension–safety analysis set.

Arthrosamid®	
Time to new treatment (incl. replacement) for knee OA (days)	
N	32
Mean (SD)	519.1 (401.0)
Median	375.5
Min - Max	1 - 1063
Time to target knee replacement (days)	
N	13
Mean (SD)	708.9 (312.1)
Median	728.0
Min - Max	212 - 1063

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, OA: Osteoarthritis.

Safety endpoints

Adverse events

In the main study period, 55 subjects (45.5%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 99 AEs compared to 78 AEs reported by 49 subjects (41.5%) in the Synvisc-one arm. Ten of the events were reported as SAEs, one death was reported, and one AE led to withdrawal from the study. The most frequently reported AEs were arthralgia (Arthrosamid®: 39 events in 33 subjects; Synvisc-one: 24

events in 23 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 16 events in 15 subjects; Synvisc-one: 7 events in 6 subjects). The majority of the AEs were mild in intensity, although 5 events (arthritis infective, endocarditis, erysipelas, pneumonia, pulmonary embolism) in the Arthrosamid® arm and 2 events (cardiac arrest, adenocarcinoma) in the Synvisc-one arm were reported as severe. None of the SAEs were assessed as related to the study device.

Between the 1-year visit and the 3-year visit, 50 AEs were reported by 36 subjects in the Arthrosamid® arm. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. The majority of the AEs were mild in intensity. Six of the AEs were reported as SAEs in 5 subjects. None of the 6 events (back pain, corona virus infection, death, 2 events of myocardial infarction, worsening of hip OA) were assessed as related to Arthrosamid®, and all events, except for the death, recovered without sequelae.

Adverse device effects

In the main study period, 35 subjects (28.9%) in the Arthrosamid® arm reported a total of 41 AEs compared to 13 AEs reported by 9 subjects (7.6%) in the Synvisc-one arm. The only ADEs reported in more than 1 subject were arthralgia (Arthrosamid®: 21 events in 19 subjects; Synvisc-one: 8 events in 7 subjects) and joint swelling (Arthrosamid®: 13 events in 13 subjects; Synvisc-one: 4 events in 3 subjects). The majority of the ADEs were mild in intensity, and none were reported as severe. No unanticipated serious ADEs were reported up to 12 months after treatment.

There were no ADEs reported for the extension study.

5.2.5.3 Conclusion

At 26 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was non-inferior to hyaluronic acid, as measured by the WOMAC pain subscale.

At 52 weeks after treatment, the effectiveness of Arthrosamid® was numerically superior to hyaluronic acid but not statistically significantly different.

The extension study provides valid scientific evidence that Arthrosamid® remains safe and appears effective for its intended use 3 years after injection.

5.3 Other clinical data

Searches for literature containing clinical data with direct relevance to the safety and performance of Arthrosamid® have been conducted covering the period until and including 2023.DEC.31. A summary of the identified publications is provided below.

Author, publication date	Title and type of study	Objective	Patients and treatments	Follow-up time	Effectiveness and safety conclusions
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Case report	Histological investigation of the synovial membrane after polyacrylamide hydrogel injection	1 knee OA patient was treated with Contura polyacrylamide hydrogel	9 months	Performance: Histological evidence of gel integration and augmentation of the thickness of the synovial membrane 9 months after injection. Areas of tissue network were seen within the integrated gel layer, either as a band immediately beneath the surface cells or as fine tissue strands inside the gel. Safety: No histological signs of necrosis, calcifications or fibrinous exudate.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Case report	To present the first case of a reduction in patellofemoral bone lesions on imaging following a single injection of Arthrosamid® in a patient with knee OA	1 knee OA patient was treated with Arthrosamid®	4 months	Performance: An 81-year-old woman with OA of the patellofemoral joint was injected with a single dose of 6 mL Arthrosamid®. After 4 months, the patient reported marked improvements in terms of greater mobility and reduced pain, and MRI demonstrated a reduction in the size of the bone marrow lesions seen at MRI prior to treatment. Safety: The injection of Arthrosamid® in this case was uneventful.

5.4 Summary of the clinical performance and safety

Arthrosamid® is an injectable, non-absorbable, non-degradable and non-migratory hydrogel intended to be used for symptomatic treatment of adult patients with knee osteoarthritis. Arthrosamid® is expected to provide relief of symptoms for 5 years, but will remain in the knee for the entire lifetime of the patient as an integral part of the synovial tissue of the inner joint capsule of the knee. Long-term clinical data on the stability of Contura's polyacrylamide hydrogel is available from a 10-year follow-up

study including 104 HIV-patients injected with an average of 6 mL of Aquamid®² for treatment of facial lipoatrophy. At follow-up (10 years), no patients presented with migration of the hydrogel, and the majority of patients were “highly satisfied” (74.8%) or “satisfied” (23.4%) with the cosmetic result [14]. Stable appearance of hydrogel was also observed in an 8-year follow-up study of 25 women who had been treated with Bulkamid® Hydrogel³ for stress urinary incontinence [15].

The clinical benefits of Arthrosamid® in patients with knee osteoarthritis has been documented through clinical investigations and market experience. Collectively, three clinical investigations (described in sections 5.2.1, 5.2.4 and 5.2.5) and one case report [13] have found short-term (from 4 weeks) and long-term (up to 4 years) improvements in WOMAC pain, stiffness and physical function sub-scores after injection with Arthrosamid®. Improvements in quality of life, as measured by PGA and EQ-5D-5L, were also found (sections 5.2.4 and 5.2.5), and integration of Arthrosamid® into the synovial membrane has been established through histopathological studies (section 5.2.3 and [12]). In addition, experience from the market indicates that Arthrosamid® performs according to its intended use.

Four clinical investigations (described in sections 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 and 5.2.5) and two case reports found in the literature [12,13] contribute with data supporting the safety of Arthrosamid®. Most of the AEs observed in the clinical investigations were short-lived and mild in intensity. The most frequently reported AEs were arthralgia and joint swelling. Experience from the market indicates that the subject device is safe when used as intended.

The harms associated with the residual risks of Arthrosamid® are transient symptoms not requiring professional medical or surgical intervention which patients may experience during the first few weeks after the procedure (recovery period). The harms associated with the residual risks are:

- Swelling/edema.
- Worsening of arthralgia.

The risk analysis did not identify any unacceptable risks.

Overall, the risks associated with the device are considered acceptable when weighed against the benefits to the patients.

5.5 Post-market clinical follow-up

A post-market clinical follow-up (PMCF) study with the primary objective of evaluating the long-term safety of Arthrosamid® (“LUNA”) was initiated in 2021. The study is a long-term, observational, all-comers open-label, multi-national clinical investigation to evaluate long-term safety and effectiveness. Participants were treated with a single intra-articular injection of 6 mL Arthrosamid® and will be followed for 5 years.

The endpoints of the study are:

- Primary endpoint: Number of adverse events.
- Secondary endpoints:
 - Change from baseline to months 6, 12, 24, 36, 48 and 60 in:
 - The WOMAC pain, stiffness, and physical function related subscales.
 - Patient Global Assessment of impact of OA.

Recruitment was finalised in 2023. 203 adult patients were treated across 9 rheumatology and orthopaedic sites: 2 sites in Denmark, 2 in France, 2 in Germany, 2 in United Kingdom and 1 in Italy. No results are available.

Other PMCF activities include systematic screening and review of scientific literature and other sources of clinical data. Vigilance data is continuously monitored, and the periodic safety update report and clinical evaluation report are updated annually.

6. Possible therapeutic alternatives

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recently published an updated algorithm with recommendations for the management of OA [16]. The ESCEO recommendation follows a stepwise algorithm from basic health-promoting principles such as education, weight loss if overweight, and exercise programs, to end-stage disease management in the form of surgical joint replacement. In this model, Arthrosamid® can be regarded as an alternative to intra-articular HA and corticosteroids and offered to persistently symptomatic patients in whom oral pharmacological management of knee OA has been insufficient. As surgery is an invasive procedure, this is only appropriate when all previous modalities have failed, if the patient is severely symptomatic, and there is a significant loss in quality of life [16].

6.1 Intra-articular treatments

6.1.1 Corticosteroids

Local intra-articular injection with steroids may be effective in treating symptoms of inflammation, but the effect wears off quickly (2-6 weeks) [17], though there are descriptions of persistent effect for up to six months [18,19]. Repeat injections are thus required for stable pain relief, increasing the risk of complications. Side-effects of this kind of therapy include infections, damage of soft tissue and swelling [17,19,20]. Joint infections have been described with up to 1 infection for every 10.000 steroid injections [20].

6.1.2 Hyaluronic acid

There are numerous HA-based viscosupplemental products for human use on the market. The preparations have varying average molecular weight (0.5 6.0 million Da) and therefore show great variations in visco-elastic properties, in turn leading to varying effects in terms of pain reduction and functional improvement [21-24] as well as required dosage and frequency of injections [25].

The general effectiveness of HA in reducing symptoms of OA is still debated. There are several recent meta-analyses indicating a better and longer-lasting effect of HA than that of placebo or corticosteroids, with the effect lasting up to 26 weeks [26-33]. On the other hand, a meta-analysis from 2015 found no difference between HA and placebo if open-label studies were excluded from the analysis [34]. Furthermore, recent evidence has found comparable efficacy and safety profiles of HA and placebo at 6 months post-injection [35,36] and a higher risk of later undergoing knee arthroplasty among patients treated with HA than among patients treated with corticosteroids [37].

Intra-articular HA treatment is generally regarded as safe, with a safety pattern similar to that of saline injection [38,39], although an increased risk of both non-serious [40] and serious [36] adverse events has been demonstrated. As HA is known to have a limited residence time in the knee [41], the need for repeat injections further increases the risk of adverse reactions. Side-effects include short-term-swelling, fluid retention and pain [42-46].

6.1.3 Noltrex

Another polyacrylamide gel for intra-articular treatment of knee OA, sold under the brand name Noltrex, was CE-marked in 2012, but to our knowledge no longer holds a CE-mark.

Noltrex is based on cross-linked polyacrylamide ($4.0\% \pm 1.5\%$) with silver ions added (0.0001 0.0025%). Intra-articularly injected Noltrex is claimed to cover the entire joint surface and the synovial lining with a uniform layer of lubricating gel, creating a shock-absorbing effect which helps to preserve the integrity of cartilage/stop further destruction of the cartilage. The joint space is claimed to widen due to viscosupplementation, leading to mechanical protection of articular cartilages. The cross-linked polymer is claimed to have a long-lasting effect compared to HA-based products. However, as opposed to Arthrosamid®, Noltrex is eliminated from the body, and the injections are to be repeated every 6 months - 1.5 years.

6.2 Surgery

The surgical techniques that may be employed include total joint replacement, partial knee replacement, or osteotomy around the knee. Although TKA is highly successful and cost-effective [16,47], it often has adverse outcomes. Unicompartamental knee replacement (UKR) has a lower occurrence of complications compared with TKA and may be associated with a higher activity level, and better functional recovery [48]. UKR may lead to a higher revision/reoperation rate than TKA, but literature is not consistent on this finding [48-50].

Most patients have a good clinical outcome after knee replacement, but multiple studies have reported that 20% or more of patients are dissatisfied with their outcome, usually characterised by ongoing pain and poor function [47,51]. It has been reported that a 65-year-old patient will have a 7% lifetime risk of requiring revision surgery, but this risk increases substantially with treatment in younger age groups. In fact, recent evidence suggests that in the age group of those younger than 60 years the lifetime risk of revision is approximately 35% for men and 20% for women, with half the rate of revision occurring within the first 5 years of implantation [47]. Post-surgical pain, instability and stiffness, together with infection and implant loosening, have been stated to account for 80–90% of all revisions [52].

Serious complications to TKA are relatively frequent. A 30-day major complication rate of approximately 2% has been reported, with pulmonary embolism being the most prevalent major systemic complication (noted in 0.78% of the patients), and deep wound infection being the most prevalent major local complication (0.3% of the patients) [53]. A general incidence of prosthesis infection around 2% has been observed [54]. Other frequent adverse events include systemic complications such as urinary tract infection and deep venous thrombosis, and local complications such as superficial wound infection [53].

Surgical vs. non-surgical intervention (physiotherapy, dietary advice, use of insoles and pain medication) in patients with moderate to severe knee OA was investigated in a randomised clinical trial including 100 patients, published in 2015 [55]. Patients either underwent TKA followed by 12 weeks of non-surgical treatment or received only the 12 weeks of non-surgical treatment. Treatment with TKA followed by non-surgical treatment resulted in greater pain relief and functional improvement after 12 months than did non-surgical treatment alone. However, TKA was associated with a higher number of serious adverse events than was non-surgical treatment. The 2-year follow-up study concluded that TKA followed by supervised non-surgical treatment resulted in twice the improvement in pain and function after 2 years compared with non-surgical treatment with the option of TKA later [56].

7. Suggested profile and training for users

Arthrosamid® is intended to be administered by qualified physicians familiar with intra-articular injection procedures.

8. Harmonised standards and applied Common Specifications

A list of standards, including harmonised standards, applied to the design, manufacture and packaging of Arthrosamid® is found in the table below.

There are no applicable Common Specifications for the conformity assessment of Arthrosamid®.

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 1 Evaluation and testing
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 9 Framework for identification and degradation of potential degradation products
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medicinal devices

Origin	No.	Year	Subject	Title
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterisation of materials
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterisation of materials
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Biological evaluation	Biological evaluation of medical devices - Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical devices constituents
DS/EN	12469	2000	Cleanrooms	Biotechnology - Performance criteria for microbiological safety cabinets
EN ISO	14644-1	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness
EN ISO	14644-2	2015	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 2: Specification for Testing and Monitoring to Prove Continued Compliance with ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 3: Test methods
EN ISO	14644-4	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 4: Design, Construction and Start-up
EN ISO	14644-5	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 5: Drift
EN ISO	14644-7	2004	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 7: Separative devices (clean air hood, gloveboxes, isolators and mini-environments)
EN ISO	14644-8	2022	Cleanrooms	Cleanrooms and Associated Controlled Environments - Part 8: Classification of airborne molecular contamination
DS/EN	17141	2020	Cleanrooms	Cleanrooms and associated controlled environments - Biocontamination control
DS/EN ISO	14155	2020	Clinical evaluation	Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice
EN ISO	14630	2013	Development	Non-active surgical implants – General requirements
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Development	Medical devices – Application of risk management to medical devices
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Development	Medical Devices - Part 1: Application of usability engineering to medical devices
DS/ISO	639	2023	Labelling; Nomenclature; Symbols	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Labelling; Nomenclature; Symbols	Identification cards - Physical characteristics
DS/EN ISO	15223-1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 1: General requirements - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Labelling; Nomenclature; Symbols	Medical devices – Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied - Part 2: Symbol Development, selection and validation
DS/EN ISO	20417	2021	Labelling; Nomenclature; Symbols	Information supplied by the manufacturer with medical devices
USP	61	2023	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Manufacturing and validation	Biological Reactivity Tests, In vitro

Origin	No.	Year	Subject	Title
USP	161	2023	Manufacturing and validation	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Manufacturing and validation	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Manufacturing and validation	Compressed Air
EN ISO/IEC	17025	2017	Manufacturing and validation	General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
EN/ISO	80369-1	2018	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - part 1: general requirements
DS/EN ISO	80369-7	2021	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 7: Connectors for intravascular or hypodermic applications
DS/EN ISO	80369-20	2015	Manufacturing and validation	Small-bore connectors for liquids and gases in healthcare applications - Part 20: Common test methods
Ph.Eur	0169	2024	Manufacturing and validation	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Manufacturing and validation	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Manufacturing and validation	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Manufacturing and validation	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Manufacturing and validation	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Ph.Eur	2.2.3	2024	Manufacturing and validation	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Manufacturing and validation	Loss on Drying
Ph.Eur	2.2.44	2024	Manufacturing and validation	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Manufacturing and validation	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Manufacturing and validation	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Manufacturing and validation	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.eur	1238	2024	Manufacturing and validation	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Manufacturing and validation	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Packaging	Packaging- Complete, filled transport packages - General rules for the compilation of performance test schedules
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Packaging	Packaging for terminally sterilised medical devices – Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Packaging	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Packaging	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Packaging	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Packaging	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection

Origin	No.	Year	Subject	Title
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Packaging	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	QA-general	Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes
ISO	28594	2017	Sampling procedures	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1::2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Sampling procedures	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisation	Sterilisation of health care products - biological indicators - Part 3 Biological indicators for moist heat sterilisation indicators
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilization	Sterilization of health care products - biological indicators – Part 7: Guidance for selection, use and interpretation of results
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisation	Sterilisation of health care products – Moist heat – Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilisation process for medical devices
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisation	Sterilisation of medical devices to be designated “STERILE” – Part 1: Requirements for terminally sterilised medical devices

9. Revision history

SSCP revision number	Date	Description of changes	Revision validated by notified body
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	New document	☒ Yes Validation language: English ☐ No

A summary of the safety and clinical performance of the device, intended for patients, is given below.

10. Bibliography

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej – Część II – przeznaczona dla pacjentów

Nr wersji: 001
Data publikacji: 2024-06-04

Niniejsze Podsumowanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej (ang. Summary of Safety and Clinical Performance, SSCP) ma na celu zapewnienie publicznego dostępu do aktualnych informacji na temat głównych aspektów bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klinicznej wyrobu Arthrosamid®. Informacje przedstawione poniżej są przeznaczone dla pacjentów i osób nieposiadających wykształcenia medycznego. Bardziej szczegółowe podsumowanie znajduje się w pierwszej części tego dokumentu.

Niniejszy dokument nie ma na celu udzielania ogólnych porad dotyczących leczenia schorzeń medycznych. W przypadku pytań dotyczących stanu zdrowia lub stosowania wyrobu Arthrosamid® w konkretnej sytuacji należy skontaktować się z pracownikiem opieki zdrowotnej. SSCP nie zastępuje karty implantu ani instrukcji użycia, które zawierają informacje na temat bezpiecznego stosowania wyrobu Arthrosamid®.

1. Identyfikacja wyrobu i informacje ogólne

1.1 Nazwa handlowa wyrobu

Arthrosamid®, nr katalogowy 50020 (pojedyncze opakowanie) i 50021 (opakowanie zawierające sześć sztuk).

1.2 Wytwórca

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dania

1.3 Podstawowy kod UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Podstawowy kod UDI-DI jest głównym identyfikatorem modelu wyrobu medycznego.

1.4 Rok pierwszego oznakowania CE

Arthrosamid® otrzymał oznakowanie CE w 2021 roku.

2. Przeznaczenie wyrobu

2.1 Zastosowanie, wskazania i docelowa grupa pacjentów

Arthrosamid® jest przeznaczony do leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego u pacjentów powyżej 18. roku życia, u których wcześniejsze próby łagodzenia objawów (np. ćwiczenia fizyczne lub programy odchudzające) okazały się nieskuteczne.

2.2 Przeciwwskazania

Arthrosamid® nie powinien być wstrzykiwany:

- w przypadku aktywnej choroby skóry lub zakażenia w miejscu wstrzyknięcia lub w jego pobliżu,
- jeśli staw kolanowy jest zakażony lub objęty silnym stanem zapalnym,
- jeśli pacjent otrzymał wcześniej leczenie z zastosowaniem wchłanianego środka do iniekcji dostawowej (np. kwasu hialuronowego), który – zgodnie z informacjami wytwórcy danego wyrobu – nie zdążył się jeszcze wchłonąć,
- jeśli pacjent otrzymał wcześniej leczenie z zastosowaniem innego niewchłanianego środka do iniekcji lub implantu w kolanie,
- jeśli pacjent przeszedł alloplastykę stawu kolanowego (wymianę stawu) lub ma w kolanie inne ciało obce,
- jeśli pacjent przeszedł zabieg artroskopii kolana w ciągu ostatnich sześciu miesięcy,
- u pacjentów z niewyrównaną hemofilią lub niewyrównanym leczeniem przeciwzakrzepowym.

Do kolana, w które wstrzyknięto Arthrosamid®, nie należy podawać innego niewchłanianego implantu.

3. Opis wyrobu

3.1 Opis wyrobu i materiałów mających kontakt z tkankami pacjenta

Arthrosamid® to hydrożel przeznaczony do wstrzykiwania do jamy stawu kolanowego. Składa się w 97,5% z jałowej wody i w 2,5% z poliakrylamidu. Hydrożel jest dostarczany w jałowych ampułko-strzykawkach. Zalecana dawka to 6 ml.

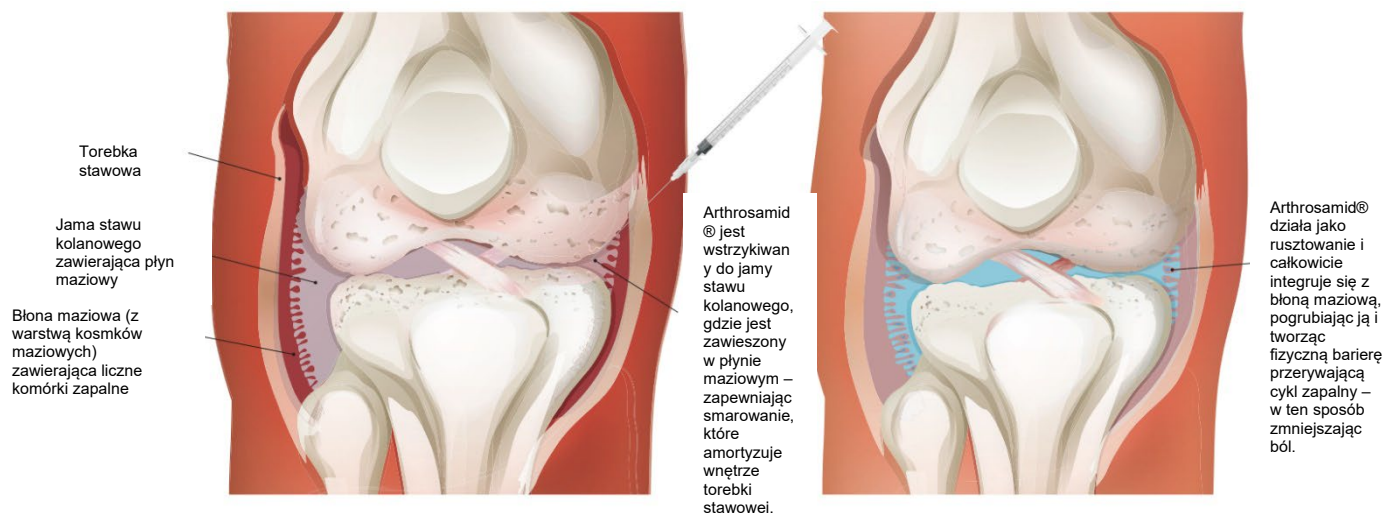
Arthrosamid® jest niewchłanianym, nieulegającym degradacji ani migracji hydrożelem do iniekcji przeznaczonym do objawowego leczenia choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego u osób dorosłych. Arthrosamid® ma zapewniać ulgę w objawach przez pięć (5) lat, jednak pozostaje w kolanie przez całe życie pacjenta.

3.2 Informacje o substancji leczniczej, jeśli dotyczy

Arthrosamid® *nie* zawiera żadnej substancji leczniczej.

3.3 Opis sposobu działania wyrobu zgodnie z jego zamierzonym przeznaczeniem

Arthrosamid® integruje się z błoną maziową wewnętrznej części torebki stawowej kolana i powoduje jej pogrubienie. Zapewnia trwałą amortyzację tkanek torebki stawowej, co przyczynia się do zmniejszenia bólu, ograniczenia sztywności stawu oraz poprawy czynności kolana objętego chorobą zwyrodnieniową. Patrz rysunek poniżej.



3.4 Inne wyroby lub produkty przeznaczone do stosowania w połączeniu z wyrobem

Przed podaniem wyrobu Arthrosamid® pacjentowi podaje się antybiotyki.

Wstrzyknięcie wyrobu Arthrosamid® należy wykonać przy użyciu jałowej igły i pod kontrolą ultrasonograficzną.

4. Zagrożenia i ostrzeżenia

Pacjent powinien skontaktować się z pracownikiem opieki zdrowotnej, jeśli podejrzewa, że doświadcza działań niepożądanych związanych z wyrobem Arthrosamid® lub jego zastosowaniem, albo jeśli ma obawy dotyczące ryzyka. Niniejszy dokument nie zastępuje konsultacji z pracownikiem opieki zdrowotnej, jeśli jest ona potrzebna.

Przed zabiegiem lekarz poinformuje pacjenta o przeznaczeniu wyrobu, oczekiwanych rezultatach, przeciwwskazaniach, środkach ostrożności, ostrzeżeniach oraz potencjalnych działaniach niepożądanych.

4.1 Sposób kontroli lub ograniczenia potencjalnych zagrożeń

Jak w przypadku każdego inwazyjnego zabiegu wewnątr stawowego, istnieje ryzyko zakażenia po podaniu wyrobu Arthrosamid®. Z tego powodu pacjentowi należy podać antybiotyki przed wykonaniem wstrzyknięcia.

4.2 Pozostałe zagrożenia i działania niepożądane

W ciągu pierwszych tygodni lub miesięcy po wstrzyknięciu mogą wystąpić łagodne lub umiarkowane dolegliwości bólowe i/lub niewielki obrzęk. Może również dojść do powstania lub powiększenia się torbieli Bakera (nagromadzenia płynu w tylnej części kolana).

W rzadkich przypadkach mogą wystąpić infekcje w miejscu wstrzyknięcia.

4.3 Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zaleca się unikanie forsownej aktywności fizycznej (np. tenisa, biegania czy długich spacerów) przez kilka pierwszych tygodni po zabiegu.

W przypadku konieczności przeprowadzenia operacji lub rozległego zabiegu stomatologicznego po leczeniu wyrobem Arthrosamid®, lekarz powinien rozważyć zastosowanie antybiotykoterapii w celu ograniczenia ryzyka zakażenia.

Po leczeniu pacjent powinien poinformować pracowników ochrony zdrowia o wszczępieniu wyrobu Arthrosamid® w celu zapewnienia właściwej oceny medycznej w przyszłości.

Arthrosamid® należy stosować ostrożnie u pacjentów:

- z ostrymi lub przewlekłymi zakażeniami w innych częściach ciała,
- z chorobami autoimmunologicznymi,
- poddawanych terapii immunosupresyjnej,
- z osłabionym układem odpornościowym,
- z niewyrównaną cukrzycą,
- poddawanych rozległym zabiegom stomatologicznym lub innym inwazyjnym procedurom medycznym.

Bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały potwierdzone dla:

- pacjentów poniżej 18. roku życia,
- kobiet w ciąży i karmiących piersią,
- pacjentów z BMI ≥ 35 kg/m²
- dawek jednorazowych wyższych niż 6 ml.

5. Podsumowanie oceny klinicznej i nadzór po wprowadzeniu wyrobu medycznego do obrotu

5.1 Dane podstawowe wyrobu

Żel będący bazą wyrobu Arthrosamid® jest stosowany od ponad dwudziestu lat w takich produktach, jak Bulkamid® Hydrogel (stosowany w leczeniu nietrzymania moczu) oraz Arthramid® Vet (stosowany w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów u zwierząt). Łącznie sprzedano ponad milion ampułkostrzykawkę żelu wyprodukowanych przez firmę Contura.

Przeprowadzono pięć badań nad wyrobem Arthrosamid®. Dodatkowe dane pochodzą z piśmiennictwa naukowego. Zgromadzone dowody wskazują, że po wstrzyknięciu do stawu kolanowego wyrób Arthrosamid® staje się częścią błony maziowej — cienkiej warstwy wyściełającej wnętrze stawu (patrz ilustracja na poprzedniej stronie). Leczenie to zmniejsza ból i sztywność oraz poprawia funkcjonowanie chorego stawu kolanowego i podnosi jakość życia. Istnieją dane kliniczne potwierdzające skuteczność leczenia do czterech lat po podaniu, ale oczekiwany całkowity czas utrzymywania się efektu wynosi pięć lat. Badania wykazują, że leczenie jest bezpieczne.

5.2 Dowody kliniczne wymagane do uzyskania oznakowania CE

Badania kliniczne dotyczące Arthrosamid® opisano poniżej.

Badanie typu „proof of concept” z udziałem 84 uczestników zostało przeprowadzone w celu oceny skuteczności stosowania wyrobu Arthrosamid® u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. W ramach badania wstrzykiwano 3 ml wyrobu Arthrosamid® do stawu kolanowego. U części uczestników zabieg powtórzono jeden raz, po co najmniej dwóch tygodniach (drugie wstrzyknięcie otrzymało 72 uczestników). Badanie wykazało istotną poprawę w zakresie odczuwanego bólu cztery miesiące po pierwszym wstrzyknięciu. Poprawie uległa również sztywność stawu oraz sprawność fizyczna. Efekt utrzymywał się aż do ostatniej obserwacji przeprowadzonej po 13 miesiącach. Badanie zostało opublikowane w 2018 roku [1].

Następnie przeprowadzono retrospektywne badanie z udziałem 91 uczestników, którego celem była ocena bezpieczeństwa stosowania wyrobu Arthrosamid® u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego. Analiza danych wykazała, że nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane związane ze wstrzyknięciem wyrobu Arthrosamid®. Nie zaobserwowano reakcji alergicznych ani zakażeń. Większość zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez uczestników badania można uznać za typowe objawy choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego, a tym samym prawdopodobnie niezwiązane z wyrobem Arthrosamid®. Wyjątek stanowi uczucie rozpierania po zabiegu, które zgłosiło 15 uczestników. Większość z nich (14 osób, tj. 93%) opisała to odczucie jako krótkotrwałe (utrzymujące się od kilku dni do kilku tygodni). Nie stwierdzono żadnych oznak powstawania blizn po wstrzyknięciu wyrobu Arthrosamid®. Badanie to opublikowano w 2019 roku [2].

Kolejne badanie przeprowadzono na tkankach pobranych w trakcie całkowitej alloplastyki stawu kolanowego od 7 pacjentów, którzy wcześniej otrzymali leczenie wyrobem Arthrosamid®. Ogólna konkluzja tego badania wskazuje, że Arthrosamid® był zintegrowany z błoną maziową niezależnie od

czasu, jaki upłynął^{od} wstrzyknięcia (od 5 do 33 miesięcy). Nie zaobserwowano oznak tworzenia się blizn.

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania pojedynczego wstrzyknięcia 6 ml wyrobu Arthrosamid[®] u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego są oceniane w trwającym badaniu z udziałem 49 uczestników. Uczestnicy tego badania są monitorowani od 4 lat. We wszystkich punktach czasowych odnotowano istotną poprawę w zakresie bólu, sztywności stawu i sprawności fizycznej, a także znaczną poprawę jakości życia. Od momentu leczenia wystąpiło łącznie 14 zdarzeń niepożądanych związanych z preparatem Arthrosamid[®] u 12 uczestników. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból, obrzęk stawu oraz gromadzenie się płynu w tylnej części kolana. Żadne ze zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Arthrosamid[®] nie miało charakteru poważnego. Dane z ocen po 6 i 12 miesiącach opublikowano w 2021 roku [4,5], dane 2-letnie w 2022 roku [6], a dane 3-letnie w 2023 roku [7,8]. Uczestnicy są zapraszani do kontynuowania wizyt kontrolnych raz w roku przez okres do 5 lat po leczeniu w celu dalszej oceny bezpieczeństwa stosowania i długoterminowego działania wyrobu Arthrosamid[®].

Kolejne badanie jest w toku – początkowo porównywano w nim wyrób Arthrosamid[®] z wyrobem Synvisc-One[®] przez okres jednego roku. Synvisc-One[®] to inny wyrób do wstrzyknięć (na bazie kwasu hialuronowego), stosowany w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Do badania włączono łącznie 239 uczestników. Sto dwadzieścia (120) osób otrzymało jednorazowe wstrzyknięcie (6 ml) wyrobu Synvisc-One[®], a 119 osób – jednorazowe wstrzyknięcie (6 ml) wyrobu Arthrosamid[®]. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy obiema metodami leczenia. W grupie leczonej wyrobem Arthrosamid[®] u 35 uczestników odnotowano łącznie 41 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W grupie leczonej wyrobem Synvisc-One[®] było to łącznie 13 zdarzeń niepożądanych u 9 uczestników. Żadne ze zgłoszonych zdarzeń niepożądanych nie miało charakteru poważnego. Roczne dane z tego badania zostały opublikowane w latach 2022 i 2023 [9–11]. Po pierwszym roku badanie zostało przedłużone o obserwację uczestników z grupy leczonej wyrobem Arthrosamid[®] do 5 lat. Obecnie są oni obserwowani od 3 lat, a przy wszystkich ocenach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie bólu i sztywności stawu, poprawę sprawności fizycznej oraz jakości życia.

5.3 Bezpieczeństwo

W porównaniu do całkowitej alloplastyki stawu kolanowego, która obecnie stanowi standardową metodę leczenia w przypadkach, gdy inne opcje zawiodą, leczenie z zastosowaniem wyrobu Arthrosamid[®] jest małoinwazyjnym zabiegiem wykonywanym ambulatoryjnie. Arthrosamid[®] nie ulega wchłanianiu ani degradacji w organizmie, a dane pochodzące z czterech badań wskazują na istotne i długotrwałe działanie tego leczenia. Zgromadzone dowody pokazują, że u większości pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego, którym podano Arthrosamid[®], nastąpiła poprawa w zakresie bólu, sztywności, sprawności fizycznej kolana dotkniętego chorobą zwyrodnieniową oraz jakości życia. Większość zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny i przemijający. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były ból i obrzęk stawu.

Do 31 grudnia 2023 r. na rynek trafiło łącznie 5 098 opakowań wyrobu dla pacjentów (opakowań po sześć sztuk). Dane dotyczące bezpieczeństwa są stale gromadzone z baz danych online, zgłoszeń reklamacyjnych, piśmiennictwa naukowego i innych źródeł. Przegląd danych dotyczących

bezpieczeństwa od wprowadzenia wyrobu na rynek do dnia 31 grudnia 2023 r. potwierdza, że Arthrosamid® jest bezpieczny do stosowania.

W 2021 r. rozpoczęto badanie porejestacyjne mające na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania wyrobu Arthrosamid® – badanie to nadal trwa. W ramach badania 203 dorosłych pacjentów z 9 ośrodków w Europie otrzymało jednorazowe wstrzyknięcie 6 ml wyrobu Arthrosamid®. Po leczeniu pacjenci będą obserwowani przez 5 lat. Wyniki nie są jeszcze dostępne.

6. Możliwe inne metody terapeutyczne

W przypadku rozważania innych metod leczenia zaleca się kontakt z lekarzem, który weźmie pod uwagę indywidualną sytuację pacjenta.

Lekarz może zaproponować następujące możliwości terapeutyczne zamiast wyrobu Arthrosamid®:

- Leczenie dostawowe (podawane bezpośrednio do stawu kolanowego):
 - **Kortykosteroidy** mogą być skuteczne w leczeniu objawów zapalnych, jednak ich działanie szybko się kończy (2–6 tygodni). W celu utrzymania efektu przeciwbólowego konieczne jest powtarzanie wstrzyknięć.
 - **Kwas hialuronowy** działa do około 6 miesięcy.
- Zabiegi chirurgiczne: proponowane operacje mogą obejmować całkowitą lub częściową alloplastykę stawu kolanowego (wymianę stawu) albo osteotomię kolana (zabieg chirurgiczny polegający na przecięciu i przemieszczeniu lub zmianie ustawienia kości). Większość pacjentów osiąga dobre wyniki kliniczne po operacji, jednak ryzyko powikłań jest stosunkowo wysokie w porównaniu z innymi metodami leczenia, a wielu pacjentów będzie wymagać ponownego zabiegu chirurgicznego. Chirurgia może być jednak dobrym rozwiązaniem dla pacjentów z ciężkimi objawami, u których inne metody leczenia zawiodły, a jakość życia uległa znacznemu pogorszeniu.

Wybór metody leczenia powinien być oparty na konkretnych objawach pacjenta, jego celach i oczekiwaniach oraz na analizie zagrożeń i korzyści w danym przypadku.

7. Zalecany profil i przeszkolenie użytkowników

Arthrosamid® powinien być podawany przez wykwalifikowanych lekarzy, zaznajomionych z procedurami wstrzyknięć dostawowych, takich jak ortopedzi lub reumatolodzy.

Resumo da segurança e do desempenho clínico (SSCP)

Arthrosamid®

ID do documento		018.SSCP.00023.03	
Versão nº.	001	Data do documento	04-06-2024

Índice

Abreviaturas	5
Resumo da segurança e do desempenho clínico - Parte I - Utilizadores profissionais	6
1. Identificação e informações gerais do dispositivo	6
1.1 Nome comercial do dispositivo.....	6
1.2 Fabricante	6
1.3 Número único de registo (SRN) do fabricante	6
1.4 UDI-DI básico	6
1.5 Descrição da nomenclatura do dispositivo médico	6
1.6 Classe do dispositivo	7
1.7 Ano em que foi emitido a primeira marcação CE para o dispositivo	7
1.8 Nome e número de identificação do organismo notificado	7
2. Finalidade prevista, indicação, população-alvo e contraindicações	7
2.1 Finalidade prevista, indicação e população-alvo.....	7
2.2 Contraindicações e/ou limitações.....	7
3. Descrição do dispositivo	8
3.1 Descrição do dispositivo	8
3.1.1 Modo de ação.....	8
3.2 Gerações anteriores do dispositivo.....	8
3.3 Quaisquer outros dispositivos ou produtos que se destinam a serem utilizados em combinação com o dispositivo	8
4. Riscos residuais e advertências	8
4.1 Riscos residuais e efeitos indesejáveis	8
4.2 Advertências e precauções	9
4.2.1 Advertências	9
4.2.2 Precauções.....	9
4.3 Outras informações	10
5. Resumo da avaliação clínica e do seguimento clínico pós-comercialização	10
5.1 Equivalência	10
5.2 Investigações clínicas antes da marcação CE.....	10
5.2.1 Estudo para "validação de conceito"	11
5.2.1.1 Desenho da investigação clínica	11
5.2.1.2 Resultados.....	13

5.2.1.3	Conclusão.....	14
5.2.2	Estudo de avaliação da segurança.....	15
5.2.2.1	Desenho da investigação clínica	15
5.2.2.2	Resultados.....	17
5.2.2.3	Conclusão.....	18
5.2.3	Relatório histopatológico	19
5.2.3.1	Desenho da investigação clínica	19
5.2.3.2	Resultados.....	19
5.2.3.3	Conclusão.....	22
5.2.4	Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146)	23
5.2.4.1	Desenho da investigação clínica	23
5.2.4.2	Resultados.....	25
5.2.4.3	Conclusão.....	34
5.2.5	A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Desenho da investigação clínica	35
5.2.5.2	Resultados.....	38
5.2.5.3	Conclusão.....	48
5.3	Outros dados clínicos.....	48
5.4	Resumo do desempenho clínico e da segurança	49
5.5	Seguimento clínico pós-comercialização.....	50
6.	Possíveis alternativas terapêuticas	51
6.1	Tratamentos intra-articulares	51
6.1.1	Corticosteroides	51
6.1.2	Ácido hialurónico.....	51
6.1.3	Noltrex	52
6.2	Cirurgia	52
7.	Perfil sugerido e formação para utilizadores.....	53
8.	Normas harmonizadas e especificações comuns aplicadas.....	53
9.	Histórico de revisões	56
10.	Bibliografia.....	57
	Resumo de segurança e do desempenho clínico - Parte II - Doentes.....	63
1.	Identificação e informações gerais sobre o dispositivo	63
1.1	Nome comercial do dispositivo.....	63

1.2	Fabricante	63
1.3	Identificação única básica do dispositivo - Identificador do dispositivo (UDI-DI)	63
1.4	Ano em que o dispositivo obteve a marcação CE pela primeira vez.....	63
2.	Utilização prevista do dispositivo.....	64
2.1	Finalidade prevista, indicação e grupo de doentes previsto	64
2.2	Contraindicações	64
3.	Descrição do dispositivo	64
3.1	Descrição do dispositivo e materiais em contacto com os tecidos do doente	64
3.2	Informações sobre a substância medicinal, se existir	64
3.3	Descrição de como o dispositivo alcança o modo de ação pretendido.....	65
3.4	Outros dispositivos ou produtos que se destinam a serem utilizados em combinação com o dispositivo.....	65
4.	Riscos e advertências.....	65
4.1	Como os riscos potenciais foram controlados ou geridos.....	65
4.2	Riscos remanescentes e efeitos indesejáveis	66
4.3	Advertências ou precauções.....	66
5.	Resumo da avaliação clínica e do seguimento clínico pós-comercialização	66
5.1	Contexto clínico do dispositivo	66
5.2	Evidências clínicas para a marcação CE.....	67
5.3	Segurança.....	68
6.	Possíveis alternativas terapêuticas.....	68
7.	Perfil sugerido e formação para utilizadores.....	69

Abreviaturas

Abreviatura	Explicação
EAD	Efeito adverso do dispositivo
EA	Efeito adverso
BOCF	Observação inicial registada
EMDN	Nomenclatura europeia dos dispositivos médicos
ESCEO	Sociedade Europeia para os Aspetos Clínicos e Económicos da Osteoporose, Osteoartrite e Doenças Musculoesqueléticas
AH	Ácido hialurónico
IdU	Instruções de utilização
ITT	Intenção de tratar
RDM	Regulamento dos dispositivos médicos (UE) 2017/745
OA	Osteoartrite
OMERACT-OARSI	Medidas de Resultados em Reumatologia - Sociedade Internacional de Investigação em Osteoartrite
PAAG	Hidrogel de poliacrilamida
AGD	Avaliação global do doente
SCPC	Seguimento clínico pós-comercialização
VPC	Vigilância pós-comercialização
QdV	Qualidade de vida
ROM	Amplitude de movimento
EAG	Efeito adverso grave
SSCP	Resumo da segurança e do desempenho clínico
ATJ	Artroplastia total do joelho
AUJ	Artroplastia unicompartmental do joelho
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Resumo da segurança e do desempenho clínico - Parte I - Utilizadores profissionais

O presente resumo da segurança e do desempenho clínico (SSCP) destina-se a disponibilizar acesso público a um resumo atualizado dos principais aspetos relacionados com a segurança e o desempenho clínico de Arthrosamid®.

O SSCP não se destina a substituir as instruções de utilização (IdU) enquanto documento principal para garantir a utilização segura de Arthrosamid®, nem se destina a fornecer sugestões de diagnóstico ou terapêuticas aos utilizadores ou doentes previstos.

As informações a seguir destinam-se a utilizadores/profissionais de saúde.

Após estas informações, segue-se um resumo que se destina aos doentes (Parte II).

1. Identificação e informações gerais do dispositivo

1.1 Nome comercial do dispositivo

Arthrosamid®, item n.º 50020 (embalagem individual) e item n.º 50021 (embalagem de seis unidades).

1.2 Fabricante

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dinamarca

1.3 Número único de registo (SRN) do fabricante

DK-MF-000002018

1.4 UDI-DI básico

5704101Arthrosamid3K

O UDI-DI básico é o identificador principal de um modelo de dispositivo.

1.5 Descrição da nomenclatura do dispositivo médico

O código da Nomenclatura Europeia dos Dispositivos Médicos (EMDN) para Arthrosamid® é P900403 "Dispositivos de preenchimento e reconstrução não reabsorvíveis".

1.6 Classe do dispositivo

Arthrosamid® é um dispositivo implantável de classe IIb, em conformidade com a Regra n.º 8 estabelecida no Anexo VIII do Regulamento dos Dispositivos Médicos (UE) 2017/745 (RDM).

1.7 Ano em que foi emitido a primeira marcação CE para o dispositivo

O Arthrosamid® recebeu a marcação CE ao abrigo da Diretiva 93/42/CEE relativa a dispositivos médicos em 2021.

1.8 Nome e número de identificação do organismo notificado

O organismo notificado que conduz a avaliação da conformidade de Arthrosamid® é o TÜV SÜD Product Service GmbH, com número de identificação único 0123.

2. Finalidade prevista, indicação, população-alvo e contraindicações

2.1 Finalidade prevista, indicação e população-alvo

Arthrosamid® está indicado para o tratamento sintomático de doentes com osteoartrite do joelho.

Arthrosamid® destina-se a doentes com idade superior a 18 anos e que não responderam aos tratamentos conservadores.

2.2 Contraindicações e/ou limitações

Arthrosamid® não deve ser injetado:

- se houver uma doença ou infeção cutânea ativa no local ou perto do local da injeção;
- se a articulação estiver infetada ou gravemente inflamada;
- se o doente já tiver recebido tratamento com um injetável/implante não absorvível diferente no mesmo joelho;
- se o doente já tiver recebido tratamento com um injetável intra-articular absorvível (como ácido hialurónico) que ainda não tenha sido absorvido, de acordo com as informações do fabricante para o produto específico;
- se o doente tiver recebido uma prótese do joelho ou tiver algum material estranho no joelho;
- se o doente tiver sido submetido a uma artroscopia do joelho nos últimos 6 meses;
- em doentes com hemofilia não controlada ou em doentes com tratamento anticoagulante não controlado.

Não se deve injetar posteriormente um implante não absorvível diferente no joelho injetado.

3. Descrição do dispositivo

3.1 Descrição do dispositivo

Arthrosamid® é um hidrogel não absorvível, biocompatível, injetável e transparente para injeção intra-articular. Arthrosamid® é composto por 2,5% de poliacrilamida reticulada e 97,5% de água não pirogênica. Arthrosamid® é fornecido numa seringa pré-cheia, estéril, de 1 ml, selada com uma tampa de ponta num encaixe tipo Luer lock.

Arthrosamid® é esterilizado por calor húmido. Destina-se apenas a uma única utilização.

Arthrosamid® é um implante permanente, não biodegradável, com uma vida útil prevista de 5 anos.

3.1.1 Modo de ação

- Arthrosamid® integra-se no tecido sinovial da cápsula articular interna e diminui a rigidez articular.
- Arthrosamid® forma uma membrana semelhante a uma almofada que compreende o hidrogel incorporado numa matriz de rede de tecido fino coberta por um revestimento sinovial.
- Arthrosamid® reduz a dor e melhora a função do joelho afetado pela osteoartrite.

As características não absorvíveis, não biodegradáveis e não migratórias de Arthrosamid® proporcionam amortecimento do tecido capsular interno da articulação.

3.2 Gerações anteriores do dispositivo

Não existem gerações ou variantes anteriores do dispositivo.

3.3 Quaisquer outros dispositivos ou produtos que se destinam a serem utilizados em combinação com o dispositivo

Arthrosamid® destina-se a ser injetado intra-articularmente com uma agulha esterilizada de calibre 21G x 2 pol. (0,8 x 50 mm) com encaixe tipo Luer Lock.

4. Riscos residuais e advertências

4.1 Riscos residuais e efeitos indesejáveis

Contura conduz a gestão do risco enquanto processo iterativo ao longo do ciclo de vida de Arthrosamid® de forma a gerir, de forma contínua, todos os riscos decorrentes e associados ao dispositivo. Foi realizada uma análise de risco para Arthrosamid®, na qual foram identificados e avaliados como aceitáveis, mas significativos, dois riscos residuais (após o controlo de risco) decorrentes de uma sequência ou combinação de efeitos razoavelmente previsíveis. Os danos associados a estes dois riscos são sintomas transitórios que não requerem intervenção médica ou

cirúrgica e que os doentes podem apresentar durante as primeiras semanas após o procedimento (período de recuperação).

Os danos associados aos riscos residuais são:

- inchaço/edema;
- agravamento de artralgia.

Os dados quantitativos relativos aos efeitos indesejáveis de Arthrosamid® estão disponíveis através de duas investigações clínicas, “IDA” (n=49) e “ROSA” (n=121), bem como através dos dados da vigilância pós-comercialização (VPC) reunidos de forma sistemática até 31 de dezembro de 2023, inclusive. Até 31 de dezembro de 2023, tinham sido introduzidos no mercado um total de 5098 embalagens (de seis unidades).

Os estudos “IDA” e “ROSA” estão descritos nas secções 5.2.4 e 5.2.5, respetivamente.

Tabela 1 Frequências de riscos residuais e efeitos indesejáveis nos ensaios clínicos e pós-comercialização

	“IDA” (n=49)	“ROSA” (n=121)	Dados pós- comercialização (n=5098)
Riscos residuais			
Inchaço/edema	8%	11%	0,04%
Agravamento de artralgia	12%	16%	< 1/5098*
Efeitos indesejáveis			
Dor relacionada com a injeção	-	1%	0,08%
Inchaço do quisto de Baker	6%	-	< 1/5098*
Infeção	-	-	< 1/5098*

*Não foram reportadas complicações relacionadas com o produto na pós-comercialização.

4.2 Advertências e precauções

4.2.1 Advertências

- Não injete Arthrosamid® intravascularmente, extra-articularmente ou no tecido da cápsula.
- Não injete corticosteroides juntamente com Arthrosamid®.
- Não injete quaisquer produtos farmacêuticos ou substâncias biológicas juntamente com Arthrosamid®.

4.2.2 Precauções

Devem ser seguidas as precauções habituais associadas a procedimentos articulares invasivos.

- Não reutilize Arthrosamid®. A reutilização aumenta o risco de contaminação e, consequentemente, aumenta o risco de infeção.
- Não reesterilize Arthrosamid®.
- Não utilize Arthrosamid® após o prazo de validade.
- Não injete Arthrosamid® noutras partes do corpo.
- Os doentes devem evitar atividades extenuantes (por exemplo, jogar ténis, correr ou caminhadas longas) durante as primeiras semanas após a injeção.

Arthrosamid® deve ser utilizado com precaução em doentes:

- com infeções agudas ou crónicas noutras partes do corpo;
- com doenças autoimunes;
- a receber terapia imunossupressora;
- com o sistema imunitário comprometido;
- que sofram de diabetes não controlada;
- submetidos a um tratamento dentário mais profundo ou a um procedimento médico invasivo.

A segurança e eficácia não foram estabelecidas para:

- doentes com idade inferior a 18 anos;
- mulheres grávidas ou a amamentar;
- doentes com um Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- doses únicas superiores a 6 ml.

Tal como em qualquer procedimento articular invasivo, existe risco de infeção ao injetar Arthrosamid® e, por isso, têm de ser administrados antibióticos profiláticos antes da injeção.

4.3 Outras informações

Arthrosamid® não foi submetido a qualquer ação corretiva ao nível da segurança.

5. Resumo da avaliação clínica e do seguimento clínico pós-comercialização

5.1 Equivalência

A avaliação da conformidade de Arthrosamid® não teve por base a equivalência com quaisquer outros produtos.

5.2 Investigações clínicas antes da marcação CE

Foram realizadas investigações clínicas com Arthrosamid® antes da marcação CE, em conformidade com o RDM.

Apresentamos abaixo um resumo das investigações.

5.2.1 Estudo para "validação de conceito"

5.2.1.1 Desenho da investigação clínica

Esta investigação foi um estudo de "validação de conceito" de coorte aberto, iniciado por investigador e realizado num único centro clínico. Foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial - Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos) e publicado em 2018 [1].

Dispositivo experimental

Dispositivo: no estudo, foi utilizado o produto "Hidrogel B" Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction é idêntico ao Arthrosamid® mas com outra indicação de utilização (Aquamid® Reconstruction destinava-se ao aumento de tecidos moles para fins reconstrutivos, incluindo correções de lipoatrofia facial). Doravante, o dispositivo é designado por "Hidrogel B".

Administração: a injeção de "Hidrogel B" foi realizada em condições assépticas e sob anestesia local (no interior da articulação e diretamente no local da injeção). Foi injetado um volume de 3 ml de "Hidrogel B" sob orientação de ultrassons no espaço articular, com recurso a uma agulha de calibre 21G x 2 pol. (0,8 x 50 mm) (foram injetados 3 x 1 ml utilizando a mesma agulha). Nos participantes com efeito insuficiente, a injeção foi repetida após um período mínimo de 2 semanas, resultando num total de 6 ml de "Hidrogel B" injetado.

Antibióticos profiláticos: foi administrada uma dose oral única de antibióticos (azitromicina 500 mg + moxifloxacina 400 mg) 1-6 horas antes da injeção.

Objetivos e endpoints

O objetivo geral do estudo foi obter informações sobre a eficácia do "Hidrogel B" em participantes com osteoartrite (OA) do joelho. Foram definidos os seguintes endpoints:

Endpoint primário: avaliar a alteração em relação à linha de base na pontuação de dor do WOMAC quatro meses após a injeção do "Hidrogel B" na articulação do joelho. O questionário WOMAC é descrito abaixo.

Endpoints secundários: avaliar as alterações em relação à linha de base nas subescalas de função física e rigidez do WOMAC, bem como na pontuação total do WOMAC aos 4, 7 e 13 meses.

Parâmetros de eficácia

Pontuação do WOMAC: o questionário WOMAC é um questionário autoadministrado composto por 24 itens, cada um deles classificado na escala de Likert de 0-4. Os 24 itens são divididos em três subescalas: dor (5 itens), rigidez (2 itens) e função física (17 itens). A pontuação total do WOMAC também é calculada através da soma dos 24 itens. As pontuações do WOMAC (subescalas e total) são convertidas numa escala de 0-100, sendo que uma pontuação mais elevada indica um pior resultado.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão:

Adultos com diagnóstico clínico de OA do joelho de acordo com o American College of Rheumatology.

Critérios de exclusão:

- Doença cutânea ativa ou infecção no ou perto do local da injeção.
- Articulação infectada ou gravemente inflamada.
- Tratamento anterior com injetável intra-articular degradável, como ácido hialurônico (AH), exceto se a degradação de tal produto tiver sido completa.
- Tratamento prévio com um injetável/implante não-absorvível.
- O participante ter recebido uma artroplastia do joelho.
- Doentes hemofílicos.
- Participantes com menos de 18 anos de idade.

Descrição geral do estudo

O estudo compreende o seguinte tratamento e pontos temporais de avaliação:

- uma consulta inicial de tratamento (Consulta de tratamento 1).
- uma segunda consulta de tratamento aproximadamente um mês após a Consulta de tratamento 1 (Consulta de tratamento 2).
- consultas de seguimento após quatro meses (Consulta de seguimento 1), sete meses (Consulta de seguimento 2) e treze meses (Consulta de seguimento 3). As janelas das consultas agendadas foram +/- 2 semanas para todas as consultas de seguimento.

A [Tabela 2](#) apresenta uma breve descrição geral do procedimento do estudo.

Tabela 2. Descrição do estudo para "validação de conceito".

	Consulta de tratamento 1	Consulta de tratamento 2	Consulta de seguimento 1	Consulta de seguimento 2	Consulta de seguimento 3
Pontos temporais (meses)	0	1	4	7	13
Injeção de "Hidrogel B"	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*A injeção de "Hidrogel B" é realizada se o efeito da dose inicial for considerado insuficiente.

População do estudo

A população do estudo era composta por participantes que foram tratados para OA do joelho e que tinham registos válidos da medição de eficácia primária pré-tratamento (questionário WOMAC). Os

participantes receberam a injeção inicial de "Hidrogel B" na Consulta de tratamento 1 e não receberam injeção intra-articular de corticosteroide em nenhum momento até à consulta de estudo dos 13 meses, nem receberam injeção intra-articular de "Hidrogel B" em nenhuma das consultas de seguimento do estudo (ou seja, as consultas de seguimento de 4 e 7 meses).

O grau de OA foi determinado através da classificação de Kellgren-Lawrence (KL), que é uma classificação de 0 a 4, em que o Grau 0 significa inexistência de OA e o Grau 4 significa OA grave [1]. Os participantes no estudo apresentavam os seguintes graus de KL: KL=1: 4%; KL=2: 24%; KL=3: 46% e KL=4: 26%.

5.2.1.2 Resultados

Características dos doentes

No total, 122 participantes com OA do joelho receberam tratamento intra-articular com 3 ml de "Hidrogel B", dos quais 38 não preencheram o questionário WOMAC inicial, resultando em 84 participantes com pontuações do WOMAC pré-tratamento. A média de idades na primeira injeção de "Hidrogel B" foi de 68 anos (intervalo de 36 a 91). 48 (57%) dos doentes eram do sexo feminino. As pontuações do WOMAC na linha de base são apresentadas na [Tabela 3](#).

Tabela 3. Pontuações do WOMAC na linha de base.

	Média (desvio-padrão)	Intervalo
Dor do WOMAC	44,3 (17,2)	5,0 – 75,0
Rigidez do WOMAC	44,9 (22,0)	0,0 – 87,5
Função do WOMAC	42,2 (20,7)	0,0 – 88,2
Total do WOMAC	42,8 (18,6)	0,0 – 84,4

Tratamento e seguimento

Dos 84 participantes com pontuações do WOMAC pré-tratamento, 75 compareceram à segunda consulta de tratamento, dos quais 72 receberam uma segunda injeção intra-articular de 3 ml de "Hidrogel B" (3 participantes não compareceram à segunda consulta de tratamento, mas continuaram a participar no estudo). Um efeito cumulativo do "Hidrogel B" foi, portanto, estudado de forma indireta.

Os dados de seguimento do WOMAC estavam disponíveis para 62 participantes aos 4 meses, para 59 participantes aos 7 meses e para 56 participantes aos 13 meses.

Parâmetros de eficácia

Pontuações do WOMAC

A [Tabela 4](#) resume as subpontuações do WOMAC (dor, rigidez, função) e a pontuação total do WOMAC. No seguimento de 4 meses, registou-se uma diminuição estatisticamente significativa na

subpontuação de dor do WOMAC de 14,6 pontos (intervalo de confiança (IC) de 95% -18,9 a -10,2) ($p < 0,001$). A melhoria na subpontuação da dor persistiu ao longo do tempo, com uma redução média de 16,0 e 15,7 aos 7 e 13 meses, respetivamente. Além disso, a subpontuação de rigidez do WOMAC, a subpontuação de função do WOMAC e a pontuação total do WOMAC registaram uma diminuição estatisticamente significativa em todos os momentos (4, 7 e 13 meses).

Tabela 4. Alterações em relação à linha de base nas subpontuações de dor, rigidez e função do WOMAC, e na pontuação total do WOMAC (n=84).

	4 meses (n=62)		7 meses (n=59)		13 meses (n=56)	
	Média (IC de 95%)	Valor-p	Média (IC de 95%)	Valor-p	Média (IC de 95%)	Valor-p
Dor do WOMAC	-14,6 (-18,9 a -10,2)	< 0,0001	-16,0 (-20,4 a -11,6)	< 0,0001	-15,7 (-20,2 a -11,2)	< 0,0001
Rigidez do WOMAC	-12,3 (-17,7 a -6,9)	< 0,0001	-13,3 (-18,8 a -7,8)	< 0,0001	-12,1 (-17,8 a -6,4)	< 0,0001
Função do WOMAC	-13,1 (-17,4 a -8,7)	< 0,0001	-12,2 (-16,6 a -7,8)	< 0,0001	-9,4 (-14,0 a -4,9)	< 0,0001
Total do WOMAC	-13,4 (-17,5 a -9,2)	< 0,0001	-13,1 (-17,3 a -8,8)	< 0,0001	-10,9 (-15,2 a -6,6)	< 0,0001

Conclusões dos endpoints do estudo

Os resultados do estudo referentes aos endpoints do estudo, são resumidos na [Tabela 5](#).

Tabela 5. Resultados do estudo referentes aos endpoints do estudo.

Endpoints do estudo		Resultados do estudo
Endpoint primário	Avaliar a alteração em relação à linha de base na dor (WOMAC) 4 meses após a injeção do "Hidrogel B" na articulação do joelho.	Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa da dor 4 meses após a injeção de "Hidrogel B" na articulação do joelho ($p < 0,0001$).
Endpoints secundários	Avaliar as alterações em relação à linha de base nas subescalas de função física e rigidez do WOMAC, bem como na pontuação total do WOMAC aos 4, 7 e 13 meses.	Observou-se uma melhoria nos outros domínios do WOMAC (rigidez, função física e total) após 4 meses. O efeito parece ser a longo prazo, com eficácia mantida aos 13 meses.

5.2.1.3 Conclusão

Este estudo clínico com Arthrosamid® foi um estudo de "validação de conceito", de coorte aberto e realizado num só centro clínico, que incluiu 84 participantes com pontuações do WOMAC no pré-tratamento. A avaliação do endpoint primário revelou que a subpontuação de dor do WOMAC melhorou significativamente quatro meses após a injeção inicial de "Hidrogel B", em comparação

com a linha de base. Da mesma forma, a pontuação total do WOMAC e as subpontuações de rigidez e função física (endpoints secundários) registaram melhorias. O efeito pareceu persistir ao longo do tempo, até à última observação aos 13 meses.

5.2.2 Estudo de avaliação da segurança

5.2.2.1 Desenho da investigação clínica

Informações gerais

Este foi um estudo de coorte retrospectivo iniciado por investigador, criado para avaliar a segurança de Arthrosamid® ("Hidrogel B") em doentes com OA do joelho. O estudo foi publicado em 2019 [2].

Dispositivo experimental

Dispositivo: no estudo, foi utilizado o produto "Hidrogel B" Aquamid® Reconstruction. Aquamid® Reconstruction é idêntico ao Arthrosamid® mas com outra indicação de utilização (Aquamid® Reconstruction foi concebido para o aumento de tecidos moles para fins reconstrutivos, incluindo correções de lipoatrofia facial). Doravante, o dispositivo é designado por "Hidrogel B".

Administração: a injeção de "Hidrogel B" foi realizada em condições assépticas e sob anestesia local (no interior da articulação e diretamente no local da injeção). Foi injetado um volume de 3 ml de "Hidrogel B" sob orientação de ultrassons no espaço articular, com recurso a uma agulha de calibre 21G x 2 pol. (0,8 x 50 mm) (foram injetados 3 x 1 ml utilizando a mesma agulha). Nos participantes com efeito insuficiente, a injeção foi repetida após um período mínimo de 2 semanas, resultando num total de 6 ml de "Hidrogel B" injetado.

Antibióticos profiláticos: foi administrada uma dose oral única de antibióticos (azitromicina 500 mg + moxifloxacina 400 mg) 1-6 horas antes da injeção.

Objetivo do estudo

O objetivo geral do estudo foi obter informações sobre a segurança do "Hidrogel B" em participantes com OA do joelho.

Parâmetros de segurança

Efeitos adversos: um efeito adverso (EA) é definido como qualquer ocorrência médica indesejável ou quaisquer sinais clínicos indesejáveis (incluindo um resultado laboratorial anormal) em doentes, relacionados ou não com o dispositivo médico experimental. Os EAs foram classificados como ligeiros (transitórios e facilmente toleráveis), moderados (que causam desconforto e interrompem as atividades normais) ou graves (incapacitantes, com risco de vida ou que causam interferência considerável nas atividades normais).

Efeitos adversos graves: um efeito adverso grave (EAG) é um efeito adverso que:

- causou morte, lesão ou incapacidade permanente a uma estrutura ou função corporal;
- causou uma grave deterioração da saúde do participante, que resultou em:

- doença ou lesão potencialmente fatal; ou
 - incapacidade permanente de uma estrutura ou função corporal; ou
 - hospitalização do participante ou prolongamento da hospitalização existente; ou
 - intervenção médica ou cirúrgica a fim de prevenir uma doença potencialmente fatal.
- resultou em sofrimento fetal, morte fetal ou anomalia congénita ou defeito de nascença.

Parâmetro de eficácia

Questionário de efeito do tratamento: de forma a avaliar o efeito do tratamento percebido pelo participante, foram fornecidas três opções aos participantes para descrever o estado atual do joelho em comparação com o estado pré-tratamento: inalterado / pior / melhor. Se a resposta fosse "pior", era pedido ao participante para fazer uma classificação numa escala de 7 pontos, em que -1 significava "quase igual, praticamente nada pior" e -7 significava "muitíssimo pior". Se a resposta fosse "melhor", era pedido ao participante para fazer uma classificação numa escala de 7 pontos, em que 1 significava "quase igual, praticamente nada melhor" e 7 significava "muitíssimo melhor".

O efeito do tratamento percebido pelo participante foi avaliado separadamente quanto à dor, função física e efeito global percebido.

Descrição geral do estudo

Todos os participantes foram tratados com "Hidrogel B" para a OA do joelho entre 2010 e 2017. Após ter sido dado o consentimento informado, os participantes foram submetidos a um exame clínico, sendo elaborados registos médicos. Os participantes que recusaram o exame clínico foram convidados a participar numa entrevista por telefone, e foram registadas descrições detalhadas de quaisquer EAs. Assim, o estudo compreendeu uma só consulta no hospital/entrevista telefónica por participante.

Entrevista ao participante: foi pedido a todos os participantes para descreverem qualquer dor e limitações de mobilidade, condições cutâneas, acontecimentos sistémicos (não relacionados com o joelho) que tenham experienciado em relação ao tratamento com "Hidrogel B" ou desde então. Se fosse descrito algum EA, era perguntado ao participante a sua duração e respetiva gravidade.

Análise dos registos médicos/relatórios cirúrgicos: o investigador avaliou detalhadamente qualquer EA, incluindo a data aproximada do início, descrição, gravidade, duração e resultado, relação do EA com o dispositivo experimental e quaisquer medidas tomadas.

Para o subconjunto de participantes que foram submetidos a cirurgia de substituição do joelho desde que receberam tratamento com "Hidrogel B", os relatórios cirúrgicos foram analisados quanto à descrição de resultados macroscópicos anormais. Em particular, investigou-se se a presença do "Hidrogel B" foi observada e se havia sinais de fibrose ou corpos estranhos não identificados.

Exame clínico: foi realizado um exame clínico aos joelhos dos participantes para avaliar se existiam anomalias não encontradas noutros casos relacionados com OA do joelho.

O exame clínico centrou-se especificamente no potencial desenvolvimento de fibrose intra-articular. Assim, foi realizada uma avaliação da amplitude de movimento da articulação do joelho. No caso de redução clinicamente significativa na amplitude de movimento em flexão, foi avaliado e registado se

tal era esperado no curso natural da doença (OA do joelho) e se era causado por alterações ósseas ou dos tecidos moles (fibrose).

5.2.2.2 Resultados

No total, foram encaminhados 128 participantes para a clínica de ambulatório de OA para potencial inclusão no estudo. Destes, 91 responderam ao convite e representam a população do estudo de segurança retrospectivo. A maioria dos participantes compareceu na clínica (n=74), sendo que 17 participaram através de entrevista telefônica.

O tempo médio desde a injeção inicial de "Hidrogel B" foi de 24 meses (intervalo: 4 a 87). A [Tabela 6](#) apresenta as características dos doentes no momento do estudo.

Tabela 6. Características dos doentes.

Número de participantes (n)	91
Idade (anos)	Média: 70 Intervalo: 38 - 94
Gênero (n)	Feminino: 46 (51%) Masculino: 45 (49%)
Tempo desde a primeira injeção de "Hidrogel B" (meses)	Média: 24 Intervalo: 4 - 87

Efeitos adversos

Nesta avaliação retrospectiva, 25 participantes (27%) relataram ter sofrido um ou mais EAs ou desconforto em relação ao tratamento com "Hidrogel B" ou desde então. O número total de EAs reportados por estes 25 participantes foi 41. A [Tabela 7](#) apresenta uma descrição geral dos EAs em termos de frequência, gravidade e duração. Os EAs mais frequentes foram a sensação de distensão (15 participantes) ou dor no joelho alvo (7 participantes).

A maioria dos participantes que registaram uma sensação de distensão descreveram-na como sendo ligeira ou moderada. Três participantes classificaram a sensação de distensão como grave. Todos os participantes, à exceção de um, descreveram a sensação como sendo de curta duração (dias a semanas). A dor no joelho foi descrita como grave por 4 participantes. Em nenhum dos participantes a dor persistiu por um período de tempo prolongado.

A maioria dos EAs reportados pelos doentes foi considerada pelo investigador como sintomas normais da OA do joelho.

Dois participantes relataram ter procurado assistência médica na clínica de tratamento devido a dores no joelho após o tratamento inicial. Um deles foi tratado com analgésicos e apresentou remissão após uma semana. O outro apresentava derrame intra-articular e foi tratado com artrocentese recorrente, uma e três semanas após o tratamento inicial, respetivamente. Não foram relatadas reações duradouras, reações alérgicas ou infeções intra-articulares.

Tabela 7. Efeitos adversos reportados pelo doente.

Efeito adverso	n (%)	Gravidade (n)			Duração (n)		
		Ligeira	Moderada	Grave	Dias	Semanas	Meses
Dor no joelho alvo	7 (17,1%)	2	1	4	3	4	0
Outra dor na extremidade	1 (2,4%)	0	0	1	1	0	0
Desconforto/dor muscular	2 (4,9%)	2	0	0	2	0	0
Sensibilidade	3 (7,3%)	3	0	0	2	1	0
Sensação de ardor	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Sensação de distensão	15 (36,6%)	10	2	3	6	8	1
Sensação de formiguelo na pele ou nas articulações	3 (7,3%)	1	1	1	1	1	1
Dormência	1 (2,4%)	1	0	0	1	0	0
Sensação de frio	1 (2,4%)	1	0	0	0	0	1
Sensação de calor	1 (2,4%)	1	0	0	0	1	0
Redução da amplitude de movimento	4 (9,8%)	1	2	1	1	2	1
Rigidez	2 (4,9%)	2	0	0	0	1	1

Efeitos adversos graves

Não foram reportados efeitos adversos graves.

Exame clínico

A partir dos exames clínicos realizados aos 74 participantes que compareceram na clínica de ambulatório de osteoartrite, o investigador não encontrou sinais de redução da amplitude de movimento (ROM) do joelho, além do esperado numa população de doentes com OA do joelho.

O investigador não encontrou nenhum indício de formação de fibrose suficientemente significativo para ser detetado através de um exame clínico da ROM em nenhum dos participantes avaliados.

Relatórios cirúrgicos

Quinze dos participantes foram submetidos a cirurgia de artroplastia para OA do joelho tratado após as injeções de "Hidrogele B". O tempo médio desde o tratamento com "Hidrogele B" até à cirurgia foi de 19 meses (intervalo: 5 a 58 meses). Os exames pré-operatórios não revelaram indícios de fibrose no joelho em nenhum dos participantes. Não foram registadas descrições de anomalias que pudessem estar associadas ao tratamento prévio com "Hidrogele B" nos relatórios cirúrgicos. Nenhum dos relatórios mencionou a presença de "Hidrogele B", corpos estranhos não identificados ou sinais macroscópicos de fibrose.

5.2.2.3 Conclusão

Este estudo clínico com Arthrosamid® ("Hidrogele B") foi um estudo de coorte retrospectivo que incluiu 91 participantes. A avaliação dos dados de segurança não mostrou quaisquer EAGs relacionados com a injeção de "Hidrogele B". Não foram observadas reações alérgicas ou infeções intra-articulares.

A maioria dos EAs notificados pelos participantes pode ser descrita como sintomas normais de OA do joelho e, portanto, não estaria provavelmente relacionada com o "Hidrogel B". Uma exceção é a sensação de distensão após o tratamento, sentida por 15 participantes. A maioria (14 participantes, correspondendo a 93%) descreve essa sensação como de curta duração (dias a semanas). A causa deste EA não é clara.

Não houve indícios de fibrose após a injeção de "Hidrogel B".

5.2.3 Relatório histopatológico

Esta investigação é descrita em pormenor no relatório: "Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG)" [3].

5.2.3.1 Desenho da investigação clínica

Foi realizado um estudo histopatológico prospetivo iniciado por investigador em tecido removido de participantes durante a artroplastia total do joelho (ATJ). Os participantes tinham previamente recebido tratamento com "Hidrogel B". O procedimento cirúrgico na ATJ inclui a ressecção do osso e da cartilagem doentes ou danificados do joelho, seguida pela fixação de próteses de metal e polietileno.

Após a ressecção, o tecido mole, a cartilagem e o osso descalcificado foram cortados em secções menores e processados para exame histológico. Foram examinadas secções tingidas com hematoxilina-eosina.

O efeito de aumento do "Hidrogel B" foi estimado como uma combinação do aumento da espessura média da membrana sinovial e da extensão dos focos integrados do "Hidrogel B" e pontuado numa escala entre 1 e 3.

O grau de integração foi avaliado como uma combinação do tamanho da máscara de rede e do número de células dentro dessa rede e pontuado numa escala entre 1 a 3.

5.2.3.2 Resultados

No total, foram incluídos sete participantes no estudo ([Tabela 8](#)). A idade dos participantes variou entre 35 e 84 anos, e todos, exceto um, eram mulheres. Neste estudo, as fases da OA são apresentadas sob a forma de graus de OA¹ (determinados pelo cirurgião) e/ou pela classificação de KL. Ambos são classificados de 0 a 4, sendo que o Grau 0 significa ausência de OA e o Grau 4 significa OA grave. A OA foi a indicação para a injeção de "Hidrogel B", e subsequente artroplastia total do joelho, em seis dos participantes. O sétimo participante tinha sofrido uma lesão no joelho aos 13 anos. O "Hidrogel B" foi injetado duas vezes na maioria dos participantes ao longo de um período médio de 16 meses (intervalo 5-33) antes da artroplastia do joelho. O motivo para a artroplastia foi, na maioria dos casos, recorrência dos sintomas.

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

Os resultados histológicos encontram-se resumidos na [Tabela 9](#). O efeito de aumento do "Hidrogel B" foi estimado como uma combinação do aumento da espessura média da membrana sinovial e da extensão dos focos integrados do "Hidrogel B", e classificado numa escala entre 1 e 3, sendo 3 o efeito de aumento mais elevado. O grau de integração foi avaliado como uma combinação do tamanho da máscara da rede e do número de células dentro dessa rede, e classificado numa escala de 1 a 3, sendo 3 o grau de integração mais alto.

Tabela 8. Características dos doentes.

Doente	Idade/sexo	Doença	Grau de OA	Classificação de KL*	Tratamento anterior	Volume de "Hidrogel B"	Tempo decorrido desde a injeção de "Hidrogel B" (meses)
Caso 1	35 anos - sexo feminino	Lesão	1	-	Cirurgia	5 + 3 ml	18
Caso 2	84 anos - sexo feminino	OA	2	3	Esteróide	3 + 3 ml	5
Caso 3	77 anos - sexo feminino	OA	2	-	Nenhum	5 + 5 ml	29
Caso 4	69 anos - sexo feminino	OA	2	2	Nenhum	3 ml	33
Caso 5	67 anos - sexo feminino	OA	3	3	Nenhum	3 + 3 ml	7
Caso 6	74 anos - sexo feminino	OA	3	2	Nenhum	3 + 3 ml	5
Caso 7	82 anos - sexo masculino	OA	2	3	Esteróide	3 + 3 ml	16

*A pontuação de KL não estava disponível para os casos 1 e 3.

Tabela 9. Resumo dos resultados histológicos.

Participante	Biopsias com gel	Efeito de aumento do gel (1-3)	Grau de integração (1-3)	Resumo dos resultados histológicos
Caso 1	3/16	1	2	Pequenos depósitos dispersos de gel logo abaixo do revestimento sinovial. Sinais de OA com fragmentos de cartilagem, hiperplasia sinovial, aumento difuso de células inflamatórias da membrana sinovial.
Caso 2	6/25	1-2	1	Alguns depósitos de gel logo abaixo do revestimento sinovial. Algumas manchas de tecido conjuntivo hialinizado, algumas manchas de células inflamatórias na membrana sinovial. Sem áreas de fibrose esclerosante/formadora de cicatrizes ou necrose.
Caso 3	38/48	3	3	Grandes quantidades de gel totalmente integradas na membrana sinovial, no tecido conjuntivo e sob a membrana sinovial. Focos de células inflamatórias e estrias de fibras do tecido conjuntivo.
Caso 4	12/26	3	3	Gel totalmente integrado com células inflamatórias e fibroblastos dispersos.

Participante	Biopsias com gel	Efeito de aumento do gel (1-3)	Grau de integração (1-3)	Resumo dos resultados histológicos
Caso 5	3/15	1-2	3	Tecido capsular dobrado irregularmente em áreas com grandes pregas papilares. O gel integrado foi observado ao nível sub-sinovial.
Caso 6	10/11	1	2	Gel bem integrado na membrana sinovial e sob o revestimento sinovial. Infiltração difusa de células inflamatórias no tecido conjuntivo.
Caso 7	11/18	2	2	Grandes concentrações de células inflamatórias em torno dos depósitos de gel. Pequenos focos com hemorragia e necrose.

Essencialmente, observou-se um padrão histológico semelhante nos sete casos. Verificou-se que o "Hidrogel B" estava integrado na membrana sinovial e que as células do revestimento sinovial externo tinham entrado no gel e estabelecido uma nova camada de revestimento. O gel integrado parece contribuir com um efeito de aumento considerável para o lado interno da cápsula, voltado para a cavidade. Assim, observou-se uma extensa prega papilar da membrana sinovial em todos os casos, exceto um (caso 1). Em um joelho (caso 1), o gel foi encontrado imediatamente adjacente à trabécula óssea vital e necrótica, onde poderia atuar como um preenchimento extra.

Nenhum dos sete casos apresentou evidências de fibrose firme ou formação de cicatrizes. A integração do gel resultou numa rede de fibras muito finas de tecido, mas nenhuma das muitas biopsias mostrou sinais de retração ou contração dentro ou em redor dos depósitos de gel que pudessem indicar fibrose ou cicatrizes, que são parâmetros bem conhecidos na OA.

Os exemplos de resultados histológicos são apresentados na [Figura 1](#) e [Figura 2](#).

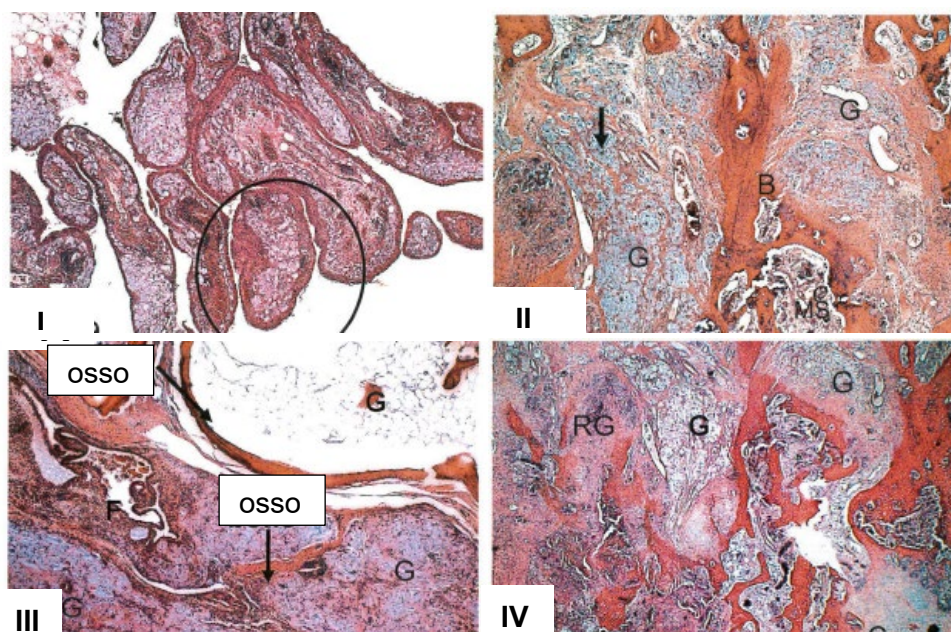


Figura 1. Caso 3. Visão geral de parte da membrana sinovial mostrando proliferações papilares aumentadas com "Hidrogel B" (I). Note-se o revestimento sinovial hiperplásico (marcado com um círculo). Osso trabecular delgado (B/osso) e espaços medulares intervenientes aumentados com gel integrado (G) (II e III). Cartilagem necrótica e em regeneração (RG) ou cartilagem/osso (C) com gel integrado (G) localizado em espaços medulares adjacentes (IV).

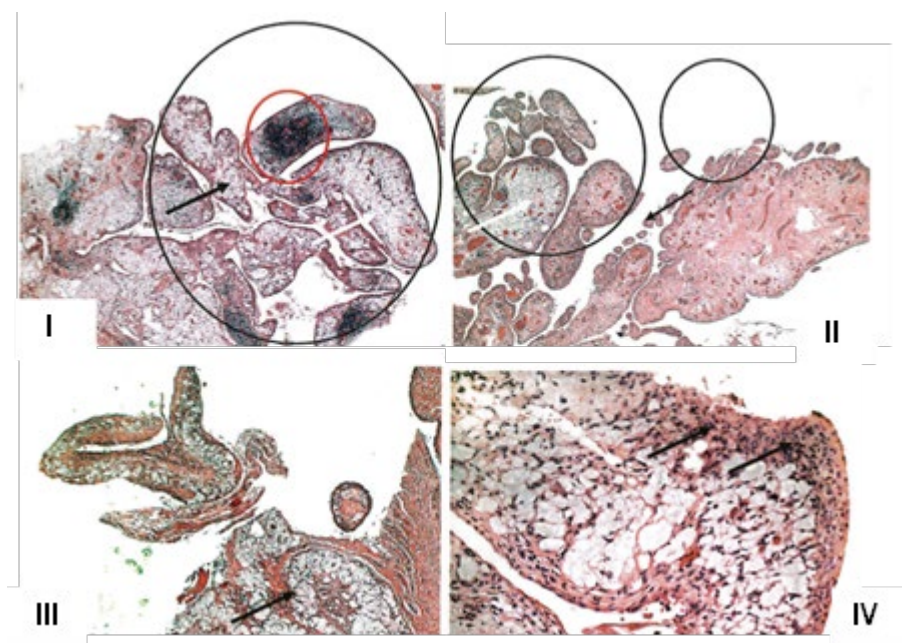


Figura 2. Caso 7. Projeções papilares sinoviais com gel integrado de diferentes volumes e frequências dentro da membrana sinovial (setas) (I e II). Os três círculos pretos ilustram diferentes conteúdos de gel entre as diferentes projeções sinoviais. O círculo mais pequeno não apresenta gel, o círculo médio contém algum gel e o círculo grande contém gel em todas as projeções teciduais (I e II). São observadas condensações de células inflamatórias crônicas dentro do círculo vermelho (I). A borda dobrada do gel integrado é mostrada em (III) e uma foto em grande plano de uma área com integração de gel e células inflamatórias crônicas no tecido conjuntivo circundante é apresentada em (IV).

5.2.3.3 Conclusão

Este estudo histopatológico incluiu biopsias do joelho de sete participantes, previamente tratados com "Hidrogel B", obtidas em conjunto com a artroplastia total do joelho. A conclusão geral da investigação é que o "Hidrogel B" foi integrado na membrana sinovial e coberto por células da superfície sinovial, independentemente do tempo decorrido após a injeção do "Hidrogel B" (5 a 33 meses, média: 16 meses). Além disso, observou-se uma extensa prega papilar da membrana sinovial. Não foram observados sinais de fibrose firme ou formação de cicatrizes.

5.2.4 Prospective, open-label, clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee OA (“IDA”) (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura está a patrocinar um estudo clínico multicêntrico, prospetivo, aberto para avaliar a eficácia e segurança de Arthrosamid® em participantes com OA do joelho. A investigação consiste num estudo principal seguido de um estudo de extensão. Foram incluídos 49 participantes durante um período de um mês (agosto-setembro de 2019). O estudo foi realizado em conformidade com a norma ISO 14155 e todos os requisitos regulamentares aplicáveis, em três centros clínicos na Dinamarca, e antes do início da investigação, foram obtidas aprovações da Agência Dinamarquesa de Medicamentos e do Comité de Ética Independente.

Os participantes foram seguidos durante 4 anos. Dados avaliados aos 6 e 12 meses foram publicados em 2021 [4,5], os dados de 2 anos foram publicados em 2022 [6] e os dados de 3 anos foram publicados em 2023 [7,8].

5.2.4.1 Desenho da investigação clínica

Objetivos e endpoints da investigação clínica

O objetivo primário do estudo principal consistiu em avaliar a eficácia de uma injeção de 6 ml (6 x 1 ml) de Arthrosamid® na dor ao longo de 3 meses (13 semanas) em participantes com OA do joelho ligeira a grave (grau de KL 2-4).

O endpoint primário para o estudo principal foi:

- alteração na subescala de dor do WOMAC normalizada de 0-100 pontos desde a linha de base até à semana 13.

Os objetivos secundários consistiram em avaliar a eficácia de 6 ml de Arthrosamid® nos sintomas relacionados com a OA reportados pelos participantes, função física durante atividades do dia a dia e avaliação global do doente (AGD) do impacto da OA ao longo de 1 mês (4 semanas) e 3 meses (13 semanas).

Os endpoints secundários para o estudo principal foram:

alterações em relação à linha de base ao longo de 1 mês (4 semanas) e 3 meses (13 semanas) nas:

- subescalas do WOMAC relacionadas com a rigidez e função física;
- AGD do impacto da OA;
- resposta de acordo com "Medidas de Resultados em Reumatologia - Sociedade Internacional de Investigação em Osteoartrite" (OMERACT-OARSI);
- subescala do WOMAC relacionada com a dor (1 mês).

O estudo de extensão apenas inclui endpoints secundários. Estes dizem respeito a alterações em relação à linha de base até às semanas 26 e 52, anos 2, 3, 4 e 5 nas:

- subescalas do WOMAC relacionadas com a dor, rigidez e função física;
- AGD do impacto da OA;
- resposta de acordo com OMERACT-OARSI (apenas semana 26 e 52).

Os objetivos de segurança (para o estudo principal e de extensão) são avaliar a segurança de Arthrosamid® em participantes com OA do joelho.

Os endpoints de segurança (para o estudo principal e de extensão) foram:

- incidência de EAs;
- incidência de efeitos adversos do dispositivo (EADs).

Tratamento do estudo

48 dos 49 participantes receberam a injeção de 6 ml planeada do dispositivo. Devido a uma deficiência do dispositivo, um participante recebeu apenas aproximadamente 5 ml do dispositivo. Este participante concluiu o ano 4 do estudo de extensão.

Todos os participantes receberam anestesia local antes da injeção e todos receberam tratamento profilático com azitromicina e moxifloxacina.

População de doentes

Os principais critérios de inclusão foram:

- ter assinado o formulário de consentimento informado;
- ter mais de 18 anos de idade;
- ter recebido um diagnóstico clínico de OA do joelho, de acordo com os critérios do American College of Rheumatology e uma pontuação de KL de 2, 3 ou 4.

Os principais critérios de exclusão estavam em conformidade com as contraindicações de Arthrosamid®:

- se houvesse uma doença ou infeção cutânea ativa no local ou perto do local da injeção;
- se a articulação estivesse infetada ou gravemente inflamada;
- se um injetável intra-articular degradável, como o AH, tivesse sido utilizado nos últimos 6 meses;
- se o participante já tivesse recebido tratamento com um injetável/implante não absorvível diferente;
- se o participante tivesse sido submetido a artroplastia do joelho;
- doentes hemofílicos.

Para distinguir adequadamente a resposta ao Arthrosamid® de qualquer "ruído" de fundo e separar quaisquer fatores de confusão, foram implementados critérios de exclusão adicionais (além dos já considerados nas advertências e precauções):

- injeção intra-articular prévia de gel de poliacrilamida no joelho alvo;

- deformidade significativa em valgo/varo do joelho, frouxidão ligamentar ou instabilidade meniscal;
- doenças no joelho alvo que não a OA;
- injeção intra-articular de qualquer substância que não o AH (por exemplo, corticosteroides) no joelho alvo nos últimos 3 meses;
- historial de cirurgia no joelho alvo nos últimos 6 meses;
- OA sintomática das ancas, coluna ou tornozelo, que interfira com a avaliação do joelho alvo;
- cirurgia planeada para qualquer extremidade inferior;
- estase venosa ou linfática clinicamente significativa presente nas pernas;
- qualquer doença cardiovascular instável ou grave;
- quaisquer outras contraindicações à injeção intra-articular;
- qualquer condição médica significativa (por exemplo, distúrbios psiquiátricos ou neurológicos significativos ou abuso de álcool/drogas ativo) instável/mal controlada ou outros fatores que possam interferir com a participação no estudo;
- tratamento com esteroides sistémicos com doses diárias equivalentes a >7,5 mg de prednisolona;
- alteração significativa na fisioterapia nas extremidades inferiores relacionada com a OA no mês anterior;
- fibromialgia;
- doença inflamatória ou outra doença/condição que possa afetar a articulação do joelho (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, entre outras);
- qualquer outra condição que, na opinião do investigador, coloque um potencial participante em risco ou de outra forma impeça a participação na investigação;
- participação em qualquer estudo com dispositivos experimentais nos 6 meses anteriores à inscrição, ou participação num estudo com medicamentos experimentais no mês anterior à inscrição.

5.2.4.2 Resultados

Disposição dos participantes

Foram seleccionados 50 participantes e 49 foram incluídos no estudo (conjunto de análise por intenção de tratar [ITT]). Todos os participantes concluíram o estudo principal e entraram na fase de extensão de 1 ano. 46 participantes concluíram a extensão de 1 ano.

Um total de 35 participantes entraram no ano 2 do estudo de extensão e 32 participantes concluíram a extensão de 2 anos. Um participante retirou o consentimento (retirado pelo doente) durante o ano 2, e dois participantes foram retirados com o motivo da retirada descrito como "outro". Dos três participantes retirados do ano 2 da extensão, dois tinham uma substituição do joelho prevista para a data da retirada. Relativamente ao participante restante, não há mais informações disponíveis sobre o motivo da retirada.

Um total de 29 participantes completou a extensão de 3 anos (consulta 8). Um participante retirou o consentimento (retirada pelo participante) durante o ano 3, e dois participantes foram retirados devido a uma cirurgia de substituição do joelho.

Um total de 27 participantes completou a extensão de 4 anos (consulta 9). Dois participantes retiraram o consentimento (retirado pelo participante) durante o ano 4.

Endpoints de eficácia

Subescala de dor do WOMAC

As pontuações para a subescala de dor do WOMAC transformada no início do estudo, na semana 13, na semana 26, na semana 52, no ano 2, no ano 3 e no ano 4 estão resumidas para o conjunto de análise ITT, juntamente com as respectivas alterações em relação à linha de base na [Tabela 10](#). As alterações em relação à linha de base são apresentadas graficamente na [Figura 3](#) para o conjunto de análise ITT, tanto conforme observado como utilizando a abordagem "observação inicial registada" (BOCF), na qual quaisquer valores em falta aos 2 anos foram substituídos pelos valores da linha de base dos participantes, e para o subconjunto de extensão do ano 2.

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100) mostrou uma redução significativa ($p < 0,0001$) de 22,0 pontos da linha de base no ano 4 para o conjunto completo de análise ITT e 21,8 pontos para o subconjunto de extensão do ano 2, indicando redução da dor no joelho tratado. A abordagem mais conservadora, BOCF, também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de 13,0 pontos desde o início até ao ano 4.

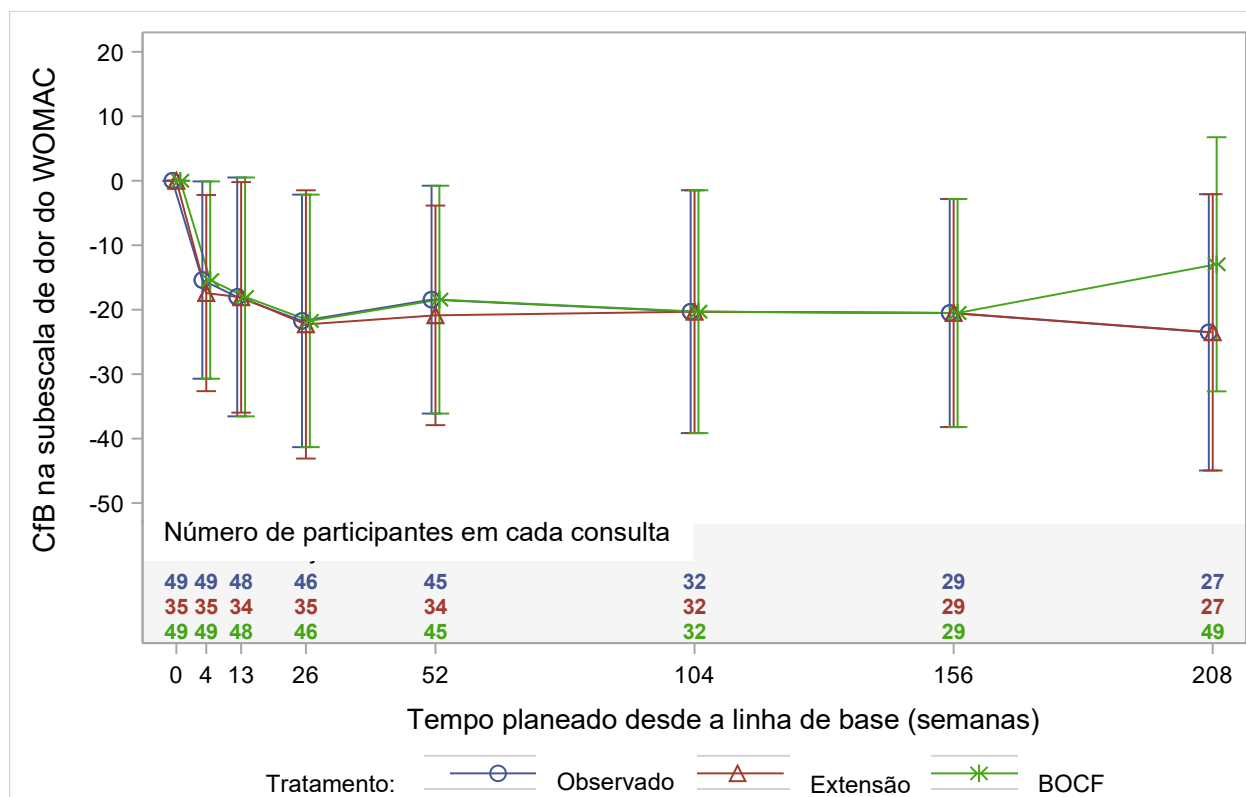


Figura 3. Gráfico médio da alteração em relação à linha de base (CfB) na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100). As barras de erro representam o desvio-padrão.

Tabela 10. Resumo da subescala de dor do WOMAC transformada (0-100).

	Valores reais	Alteração em relação à linha de base
Conjunto de análise ITT (N, %)	49 (100,0)	
Linha de base		
N	49	
Média (DP)	50,3 (11,8)	
Mediana	50,0	
Mín. - Máx.	20 - 75	
Semana 13		
N	48	48
Média (DP)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Mediana	35,0	-20,0
Mín. - Máx.	0 - 75	-55 - 35
Semana 26		
N	46	46
Média (DP)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Mediana	30,0	-22,5
Mín. - Máx.	0 - 70	-60 - 25
Semana 52		
N	45	45
Média (DP)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Mediana	30,0	-20,0
Mín. - Máx.	0 - 70	-60 - 20
Ano 2		
N	32	32
Média (DP)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Mediana	25,0	-22,5
Mín. - Máx.	0 - 70	-50 - 15
Ano 3		
N	29	29
Média (DP)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Mediana	30,0	-15,0
Mín. - Máx.	0 - 70	-60 - 5
Ano 4		
N	27	27
Média (DP)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Mediana	25,0	-25,0
Mín. - Máx.	0 - 55	-65 - 20

N: número de participantes; DP: desvio-padrão.

Subescala de rigidez do WOMAC

As pontuações para a subescala de rigidez do WOMAC transformada no início do estudo, semana 13, semana 26, semana 52, no ano 2, ano 3 e ano 4 estão resumidas para o conjunto de análise ITT, juntamente com as respetivas alterações em relação à linha de base na [Tabela 11](#). As alterações médias em relação à linha de base são apresentadas graficamente na [Figura 4](#) relativamente ao conjunto de análise ITT, observadas e com recurso à abordagem BOCF, e relativamente ao subconjunto da extensão do ano 2.

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de rigidez do WOMAC transformada (0-100) mostrou uma redução significativa ($p < 0,0001$) de 23,5 pontos da linha de base no ano 4 para o conjunto completo de análise ITT e 22,5 pontos para o subconjunto de extensão do ano 2, indicando redução da rigidez no joelho tratado. A abordagem mais conservadora (BOCF) também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de 13,5 pontos desde o início até ao ano 4.

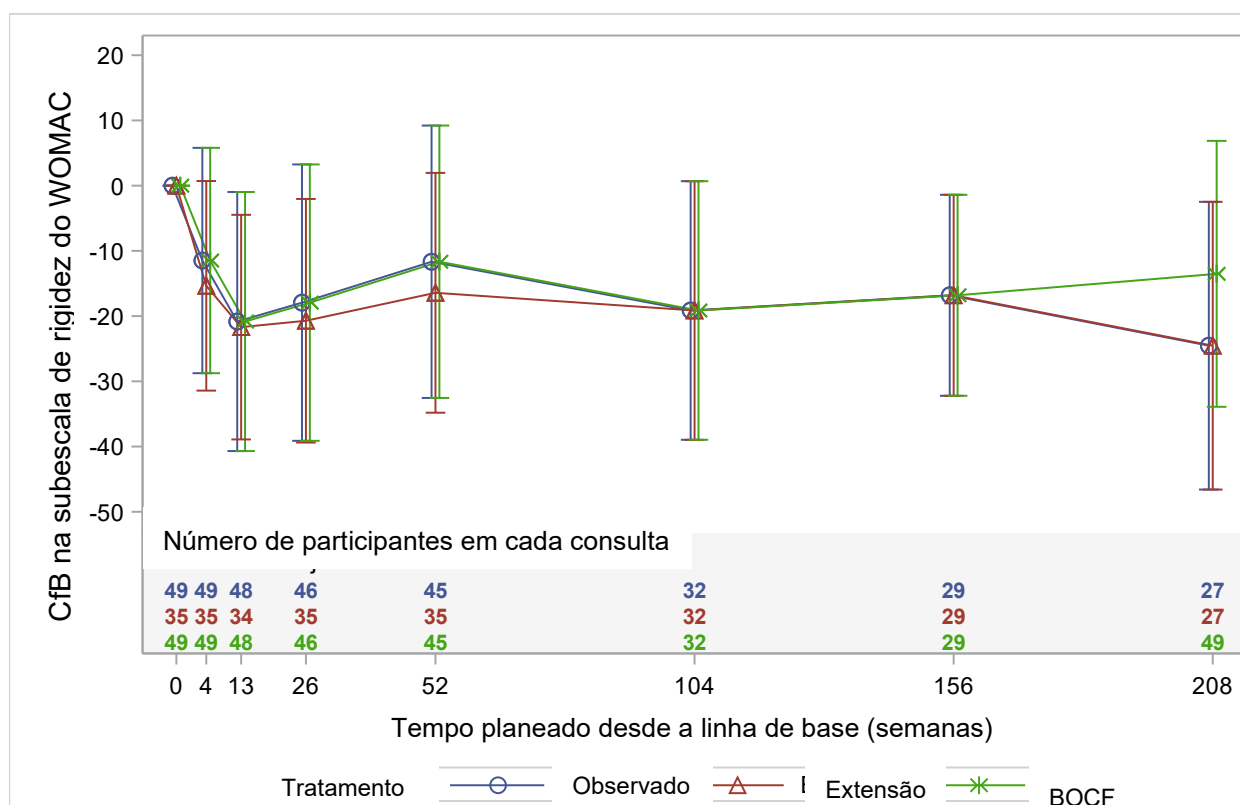


Figura 4. Gráfico médio da alteração em relação à linha de base (CfB) na subescala de rigidez do WOMAC transformada (0-100). As barras de erro representam o desvio-padrão.

Tabela 11. Resumo da subescala de rigidez do WOMAC transformada (0-100).

	Valores reais	Alteração em relação à linha de base
Conjunto de análise ITT (N, %)	49 (100,0)	
Linha de base		
N	49	
Média (DP)	55,6 (17,5)	
Mediana	62,5	
Mín. - Máx.	0 - 88	
Semana 13		
N	48	48
Média (DP)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Mediana	25,0	-25,0
Mín. - Máx.	0 - 75	-63 - 38
Semana 26		
N	46	46
Média (DP)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Mediana	31,3	-18,8
Mín. - Máx.	0 - 75	-50 - 50
Semana 52		
N	45	45
Média (DP)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Mediana	50,0	-12,5
Mín. - Máx.	0 - 88	-50 - 50
Ano 2		
N	32	32
Média (DP)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Mediana	37,5	-12,5
Mín. - Máx.	0 - 75	-75 - 13
Ano 3		
N	29	29
Média (DP)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Mediana	37,5	-12,5
Mín. - Máx.	0 - 75	-50 - 13
Ano 4		
N	27	27
Média (DP)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Mediana	25,0	-25,0
Mín. - Máx.	0 - 75	-63 - 25

N: número de participantes; DP: desvio-padrão.

Subescala de função física do WOMAC

As pontuações para a subescala de função física do WOMAC transformada na linha de base, semana 13, semana 26 e semana 52, ano 2, ano 3 e ano 4 estão resumidas para o conjunto de

análise ITT, juntamente com as respectivas alterações em relação à linha de base, na [Tabela 12](#). As alterações em relação à linha de base são apresentadas graficamente na [Figura 5](#) para o conjunto de análise ITT, tanto conforme observado como utilizando a abordagem BOCF, e para o subconjunto de extensão do ano 2.

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala da função física o WOMAC transformada (0-100) mostrou uma redução significativa ($p < 0,0001$) de 17,5 pontos em relação à linha de base até ao ano 4 para o conjunto completo de análise ITT e de 17,2 pontos para o subconjunto de extensão do ano 2, indicando uma melhoria da função física no joelho tratado. A abordagem mais conservadora (BOCF) também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de 9,7 pontos desde a linha de base até ao ano 4.

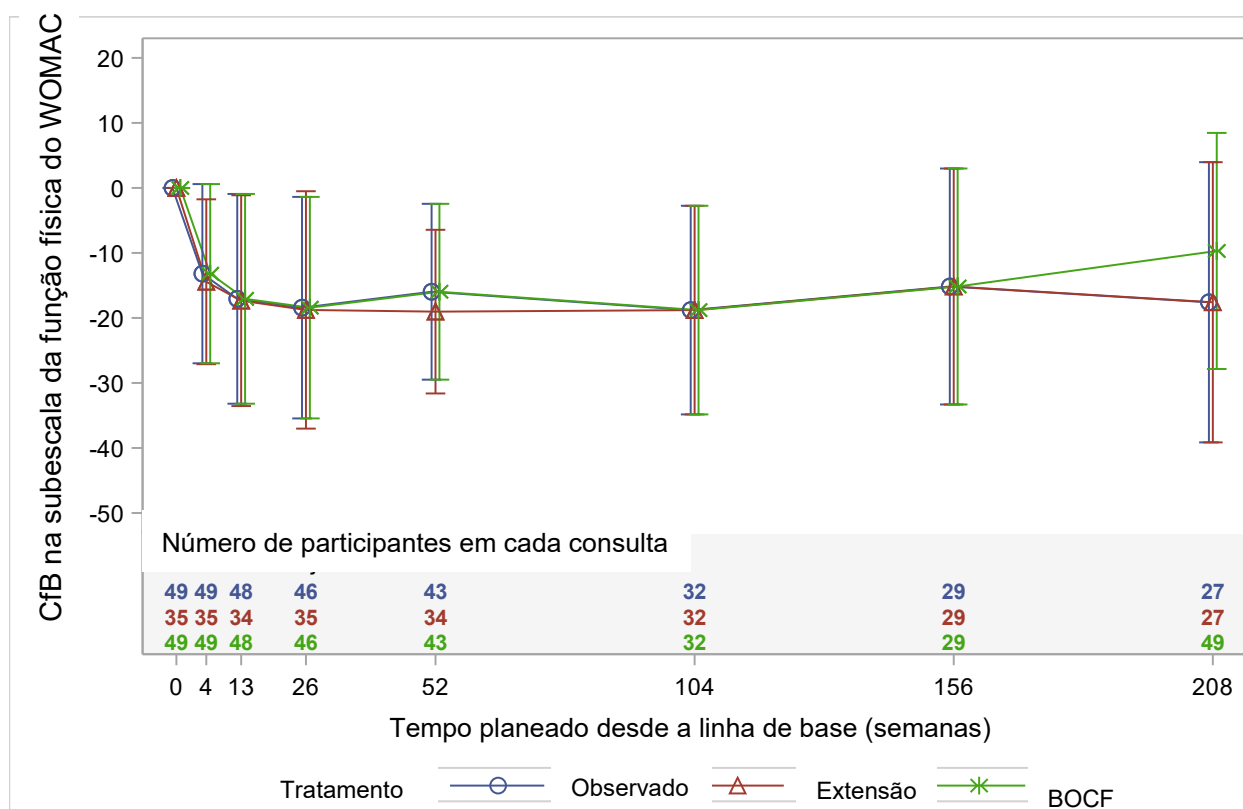


Figura 5. Gráfico médio da alteração em relação à linha de base (CfB) na subescala de função física do WOMAC transformada (0-100). As barras de erro representam o desvio-padrão.

Tabela 12. Resumo da subescala de função física do WOMAC transformada (0-100).

	Valores reais	Alteração em relação à linha de base
Conjunto de análise ITT (N, %)	49 (100,0)	
Linha de base		
N	49	
Média (DP)	46,6 (16,1)	
Mediana	45,6	
Mín. - Máx.	9 - 87	
Semana 13		
N	48	48
Média (DP)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Mediana	28,7	-19,8
Mín. - Máx.	0 - 60	-44 - 25
Semana 26		
N	46	46
Média (DP)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Mediana	28,7	-20,2
Mín. - Máx.	0 - 62	-47 - 21
Semana 52		
N	43	43
Média (DP)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Mediana	26,5	-16,2
Mín. - Máx.	0 - 69	-40 - 16
Ano 2		
N	32	32
Média (DP)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Mediana	22,1	-17,6
Mín. - Máx.	0 - 62	-50 - 13
Ano 3		
N	29	29
Média (DP)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Mediana	25,0	-11,8
Mín. - Máx.	0 - 62	-54 - 13
Ano 4		
N	27	27
Média (DP)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Mediana	19,1	-17,6
Mín. - Máx.	0 - 62	-69 - 26

N: número de participantes; DP: desvio-padrão.

Avaliação global do doente

A AGD foi uma resposta à pergunta "Em que medida a osteoartrite do joelho (joelho alvo) afeta a sua vida atualmente?". A resposta foi indicada numa escala visual analógica de 100 mm entre "De modo

algum" (0) e "Da pior forma possível" (100). As pontuações para a AGD na linha de base, semana 13, semana 26, semana 52, ano 2, ano 3 e ano 4 estão resumidas para o conjunto de análise ITT, juntamente com as respetivas alterações em relação à linha de base na [Tabela 13](#). As alterações em relação à linha de base são apresentadas graficamente na [Figura 6](#) relativamente ao conjunto de análise ITT, observadas e com recurso à abordagem BOCF, e relativamente ao subconjunto da extensão do ano 2.

A análise da alteração em relação à linha de base na AGD mostrou uma redução significativa de 21,2 pontos ($p < 0,0001$) em relação ao à linha de base até ao ano 4 para o conjunto completo de análise ITT e de 19,1 pontos ($p = 0,0001$) para o subconjunto de extensão do ano 2, indicando uma redução no impacto médio da OA do joelho nas vidas dos participantes. A abordagem mais conservadora (BOCF) também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de 11,9 pontos desde a linha de base até ao ano 4.

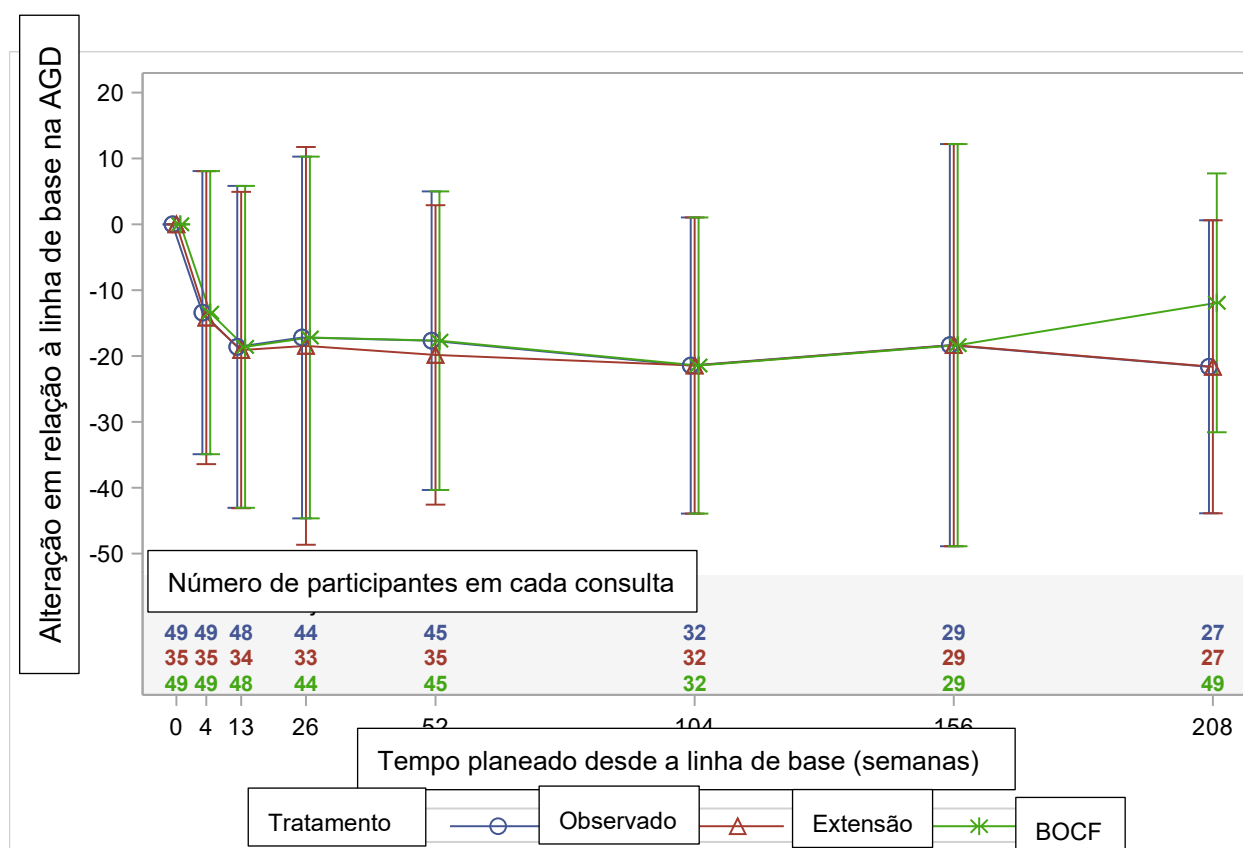


Figura 6. Avaliação global do doente média. As barras de erro representam o desvio-padrão.

Tabela 13. Resumo da avaliação global do doente.

	Valores reais	Alteração em relação à linha de base
Conjunto de análise ITT (N, %)	49 (100,0)	
Linha de base		
N	49	
Média (DP)	61,1 (18,3)	
Mediana	65,0	
Mín. - Máx.	22 - 100	
Semana 13		
N	48	48
Média (DP)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Mediana	40,0	-19,5
Mín. - Máx.	2 - 95	-67 - 53
Semana 26		
N	44	44
Média (DP)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Mediana	41,0	-16,0
Mín. - Máx.	0 - 97	-89 - 46
Semana 52		
N	45	45
Média (DP)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Mediana	36,0	-15,0
Mín. - Máx.	1 - 95	-67 - 24
Ano 2		
N	32	32
Média (DP)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Mediana	32,5	-20,5
Mín. - Máx.	0 - 84	-78 - 31
Ano 3		
N	29	29
Média (DP)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Mediana	27,0	-18,0
Mín. - Máx.	0 - 89	-88 - 38
Ano 4		
N	27	27
Média (DP)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Mediana	28,0	-20,0
Mín. - Máx.	7 - 68	-66 - 27

N: número de participantes; DP: desvio-padrão.

Resposta OMERACT-OARSI

Os critérios OMERACT-OARSI são um conjunto de critérios de resposta que apresentam os resultados das alterações após o tratamento da OA em três domínios sintomáticos (dor, função física

e AGD) como uma única variável. Foi avaliada a alteração na resposta OMERACT-OARSI. Mais de metade dos participantes apresentou resposta positiva aos critérios OMERACT-OARSI na semana 4 (53,1%), semana 13 (64,6%), semana 26 (67,4%) e semana 52 (62,2%). A resposta OMERACT-OARSI apenas foi avaliada até à semana 52.

Endpoints de segurança

Efeitos adversos

Trinta e seis participantes notificaram um total de 80 EAs até e incluindo a consulta de extensão de 4 anos. Nove dos efeitos foram reportados como sendo EAGs. Não foram reportadas mortes, e um dos EAs (artralgia, provavelmente não relacionada) levou à retirada do estudo.

Os EAs reportados com maior frequência foram artralgia (18 efeitos em 15 participantes), infeção por coronavírus (7 efeitos em 7 participantes), inchaço nas articulações (6 efeitos em 6 participantes), dor nas costas (4 efeitos em 4 participantes) e quisto sinovial (4 efeitos em 4 participantes). Quase todos os EAs foram de intensidade ligeira (47 efeitos em 30 participantes) ou moderada (25 efeitos em 18 participantes). Oito EAs foram notificados em sete participantes: artralgia, acidente vascular cerebral, infeção por coronavírus, estenose lombar da coluna vertebral, pré-síncope, cancro da próstata, prolapso uterino e apendicite complicada.

Efeitos adversos do dispositivo

Um EAD é definido como um EA relacionado com o uso de um dispositivo médico experimental.

Dos 80 EAs, ocorreram 14 EADs em 12 participantes. Não ocorreram EADs graves nem EADs graves imprevistos. Os EADs reportados com maior frequência foram artralgia (6 efeitos em 6 participantes), inchaço das articulações (4 efeitos em 4 participantes) e quisto sinovial (3 efeitos em 3 participantes). Nenhum outro efeito foi notificado em mais de 1 participante. Dois efeitos de artralgia em 2 participantes foram de intensidade moderada, enquanto todos os outros EADs foram ligeiros.

5.2.4.3 Conclusão

A investigação fornece evidências científicas válidas de que Arthrosamid® mantém-se seguro e eficaz para o uso previsto 4 anos após a injeção.

5.2.5 A multi-centre randomised, controlled, double-blind clinical investigation of intra-articular polyacrylamide hydrogel injection in subjects with knee osteoarthritis (“ROSA”) (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura também patrocinou um ensaio clínico multicêntrico, aleatorizado e em dupla ocultação para comparar a eficácia do hidrogel de poliácridamida intra-articular (Arthrosamid®) e do ácido hialurónico (AH), Synvisc-One®, na indução segura de benefícios sintomáticos em participantes com OA do joelho.

Um total de 239 participantes foram aleatorizados para este estudo, que foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia e a norma ISO 14155 em três centros clínicos na Dinamarca.

O estudo foi inicialmente planejado para terminar após 1 ano, mas foi prolongado para seguir os participantes do grupo Arthrosamid® durante até 5 anos, através de consultas de seguimento anuais e sem ocultação.

Os dados de três anos deste estudo estão disponíveis. Os dados de um ano foram publicados em 2022 e 2023 [9-11].

5.2.5.1 Desenho da investigação clínica

Objetivos e endpoints da investigação clínica

O objetivo primário do estudo principal consistiu em avaliar a eficácia de uma injeção intra-articular de 6 ml de Arthrosamid® com a eficácia de uma injeção de 6 ml de Synvisc-One® na dor ao longo de 6 meses em participantes com OA do joelho ligeira a grave.

O endpoint primário do estudo principal foi:

- alteração na subescala de dor do WOMAC desde a linha de base até à semana 26

Os objetivos secundários consistiram em comparar a eficácia de 6 ml de Arthrosamid® com a eficácia de 6 ml de Synvisc-One® nos sintomas relacionados com a OA notificados pelos participantes, função durante atividades do dia a dia e qualidade de vida (QdV) ao longo de 1, 3, 6 e 12 meses.

Os endpoints secundários do estudo principal foram a alteração em relação à linha de base até às semanas 4, 12, 26 e 52 nas:

- subescalas do WOMAC relacionadas com a dor, rigidez e função física;
- AGD;
- resposta OMERACT-OARSI;
- EuroQoL-5D-5L.

Os objetivos do estudo de extensão foram avaliar a eficácia a longo prazo de 6 ml de Arthrosamid® na OA do joelho e avaliar o tempo até ao início de outros tratamentos para a OA do joelho.

Os endpoints do estudo de extensão são:

- alteração em relação à linha de base na dor, rigidez e função física do WOMAC;
- alteração em relação à linha de base na AGD do impacto da OA;
- tempo desde o tratamento até à substituição do joelho alvo;
- tempo desde o tratamento até ao início de qualquer outro tratamento para a OA do joelho.

Os objetivos de segurança (para o estudo principal e de extensão) são avaliar a segurança de Arthrosamid® em participantes com OA do joelho.

Os endpoints de segurança (para o estudo principal e de extensão) são:

- incidência de EAs;
- incidência de EADs.

Definições do conjunto de análise do estudo

Os seguintes conjuntos de análises foram utilizados na análise dos dados:

Conjunto de análise ITT: o conjunto de análise ITT contém todos os participantes aleatorizados, independentemente de o participante ter realmente recebido a intervenção do estudo ou de ter cumprido o protocolo do estudo. Os participantes foram incluídos como aleatorizados.

Conjunto de análise completo (FAS): o FAS contém todos os participantes aleatorizados que receberam o tratamento do estudo (ou seja, Arthrosamid® ou Synvisc-One®) e que tiveram a subescala de dor do WOMAC avaliada no início do estudo e pelo menos uma avaliação após o início do estudo. Os participantes foram incluídos como aleatorizados.

Conjunto de análise por protocolo (PP): o conjunto de análise PP foi definido como todos os participantes no FAS, que cumprem todos os critérios de inclusão e que não apresentam quaisquer desvios do protocolo com significado clínico ou estatístico.

Conjunto de análise de segurança: o conjunto de análise de segurança é definido como os participantes que receberam um tratamento do estudo. Os participantes serão incluídos como efetivamente tratados.

Tratamento do estudo

Todos os participantes receberam anestesia local antes da injeção e todos receberam tratamento profilático com azitromicina e moxifloxacina.

População de participantes

Critérios de inclusão:

Um doente era elegível para inclusão no ensaio se fossem cumpridos todos os seguintes critérios:

1. ter assinado e datado o formulário de consentimento informado;
2. disponibilidade declarada para cumprir todos os procedimentos do estudo e disponibilidade durante todo o período do estudo;
3. género masculino ou feminino, com ≥ 18 anos de idade;
4. diagnóstico clínico de OA do joelho, de acordo com os critérios de American College of Rheumatology;
5. OA radiográfica definitiva no joelho mais sintomático (joelho alvo) ligeira a grave (KL graus 2-4);
6. se o participante estiver a tomar analgésicos para a OA, a dose deve ter sido estável nas quatro semanas anteriores;
7. escala de classificação numérica (NRS) de 11 pontos (0-10) ≥ 4 no joelho alvo, durante a semana anterior ao caminhar;
8. IMC entre 20-35 kg/m²;
9. para as mulheres em idade fértil: deve ser utilizada contraceção adequada ao longo do ensaio.

Critérios de exclusão:

Um doente era considerado não elegível para inclusão no ensaio se fosse aplicável um dos seguintes critérios:

1. participantes do sexo feminino que estejam grávidas, a amamentar ou a planejar engravidar durante o curso da investigação clínica;
2. injeção intra-articular de PAAG prévia no joelho alvo;
3. injeção intra-articular prévia com AH ou derivados no joelho alvo nos 6 meses anteriores;
4. deformidade significativa em valgo/varo do joelho, frouxidão ligamentar ou instabilidade meniscal;
5. doenças no joelho alvo que não a OA;
6. injeção intra-articular de qualquer substância que não o AH (por exemplo, corticosteroides) no joelho alvo nos últimos 3 meses;
7. infeção grave aguda em qualquer região que tenha exigido cuidados hospitalares ou tratamento com antibióticos intravenosos nos últimos 30 dias, ou tratamento com antibióticos orais nos últimos 14 dias;
8. doença cutânea ou infeções na área do local da injeção;
9. joelhos infetados ou gravemente inflamados;
10. historial de sépsis em qualquer articulação ou qualquer receio clínico de processo infeccioso no joelho alvo;
11. historial de cirurgia no joelho alvo nos últimos 6 meses;
12. OA sintomática das ancas, coluna ou tornozelo, que interfira com a avaliação do joelho alvo;
13. cirurgia planeada para qualquer extremidade inferior;
14. estase venosa ou linfática clinicamente significativa presente nas pernas;
15. qualquer doença cardiovascular instável ou grave;
16. quaisquer outras contraindicações à injeção intra-articular;
17. qualquer material estranho na articulação alvo;
18. qualquer condição médica significativa (por exemplo, distúrbios psiquiátricos ou neurológicos significativos ou abuso de álcool/drogas ativo) instável/mal controlada ou outros fatores que possam interferir com a participação no estudo;
19. tratamento com esteroides sistémicos;
20. alteração significativa na fisioterapia nas extremidades inferiores relacionada com a OA no mês anterior;
21. fibromialgia;
22. doença inflamatória ou outra doença/condição que possa afetar a articulação do joelho (por exemplo, artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, entre outras);
23. hemofilia;
24. qualquer outra condição que, na opinião do investigador, coloque um potencial participante em risco ou de outra forma impeça a participação na investigação;
25. reações alérgicas conhecidas aos componentes do Synvisc-One (proteína aviária);
26. reações alérgicas conhecidas aos antibióticos (azitromicina e moxifloxacina) ou anestesia local;
27. participação em qualquer estudo com dispositivos experimentais nos 6 meses anteriores à inscrição, ou participação num estudo com medicamentos experimentais no mês anterior à inscrição.

5.2.5.2 Resultados

Disposição dos participantes

258 participantes foram selecionados e 239 participantes foram aleatorizados para participarem no estudo (120 para Synvisc-one e 119 para Arthrosamid®). 215 participantes concluíram o estudo principal. Dois participantes aleatorizados para receberem Synvisc-one foram erradamente tratados com Arthrosamid®. Consequentemente, o conjunto de análise de segurança é composto por 121 participantes no grupo de Arthrosamid® e por 118 participantes no grupo de Synvisc-one.

91 participantes entraram na fase de extensão, dos quais 75 concluíram a consulta do ano 3.

Endpoints de eficácia

Endpoint de eficácia primário - estudo principal

Resultados descritivos:

As pontuações para a subescala de dor do WOMAC transformada no início do estudo, nas semanas 4, 12, 26 e 52 estão resumidas para o conjunto de análise FAS, juntamente com as respetivas alterações em relação à linha de base na [Tabela 14](#). A pontuação média de dor do WOMAC transformada foi mais baixa para ambos os grupos às 12 semanas. Às 26 e 52 semanas, a pontuação média de dor do WOMAC transformada pareceu aumentar ligeiramente no grupo de Synvisc-one, em comparação com uma resposta mais estável no grupo de Arthrosamid®.

A análise do endpoint primário foi repetida para os conjuntos de análises ITT e PP. Resultados semelhantes foram observados para estes conjuntos.

Tabela 14. Resumo da subescala de dor do WOMAC transformada (0-100) - conjunto de análise completo.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Valores reais	Alteração em relação à linha de base	Valores reais	Alteração em relação à linha de base
Linha de base				
N	119		120	
Média (DP)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Mediana	45,0		50,0	
Mín. - Máx.	10 - 75		15 - 75	
Semana 4				
N	119	119	120	120
Média (DP)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Mediana	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Mín. - Máx.	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Semana 12				
N	115	115	119	119
Média (DP)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Mediana	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Mín. - Máx.	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Semana 26				
N	114	114	117	117
Média (DP)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Mediana	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Mín. - Máx.	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Semana 52				
N	107	107	109	109
Média (DP)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Mediana	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Mín. - Máx.	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: número de participantes; DP: desvio-padrão.

Tabela 15. Análises da alteração desde a linha de base até à semana 26 na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100) - por conjunto de análise.

	N	Média LS (IC de 95%)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	Não inferioridade* (sim/não)	valor-p
Conjunto de análise completo	117	-14,83 (-17,96; -11,69)			
Synvisc-One	114	-18,41 (-21,58; -15,25)	3,59 (-0,87; 8,05)	Sim	NA
Arthrosamid®					
Conjunto de análise ITT	120	-14,77 (-17,88; -11,65)			
Synvisc-One	119	-18,40 (-21,53; -15,27)	3,63 (-0,79; 8,06)	Sim	NA
Arthrosamid®					
Conjunto de análise PP	99	-16,42 (-19,72; -13,12)			
Synvisc-One	98	-18,65 (-21,96; -15,34)	2,23 (-2,45; 6,91)	Sim	NA
Arthrosamid®					

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; Média LS: média dos mínimos quadrados.

*Se o limite inferior do IC de 95% for > -9, o objetivo de não inferioridade foi atingido. Se o limite inferior do IC de 95% for > 0, a superioridade é declarada e o valor-p para o teste de superioridade é apresentado.

Resultados da análise primária:

A análise primária da alteração em relação à linha de base na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100) desde a linha de base até à semana 26 foi realizada utilizando um modelo misto para medidas repetidas (MMRM), incluindo efeitos fixos e categóricos do tratamento, semana, interação tratamento por semana e centro clínico, bem como a linha de base e a interação da linha de base por semana como covariáveis.

A análise primária (FAS) demonstrou uma diferença entre tratamento às 26 semanas de 3,59 (IC de 95%: -0,87; 8,05) a favor do grupo de Arthrosamid® em relação ao grupo de Synvisc-one ([Tabela 15](#)). O objetivo de não-inferioridade foi cumprido, mas não foi alcançada superioridade.

Para os conjuntos de análises ITT e PP, as diferenças de tratamento também foram favoráveis para o grupo de Arthrosamid® em detrimento do grupo de Synvisc-one ([Tabela 15](#)) e o objetivo de não-inferioridade foi cumprido.

Endpoints secundários de eficácia - estudo principal

Subescala de dor do WOMAC

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100) desde a linha de base até às semanas 4, 12 e 52 foi realizada utilizando o mesmo MMRM que para o endpoint primário. A análise não revelou diferenças significativas na alteração dos resultados da subescala de dor do WOMAC transformada em relação à linha de base entre os grupos de Arthrosamid® e Synvisc-one ([Tabela 16](#)), embora a diferença na semana 52 se tenha aproximado da significância (p=0,0572).

Tabela 16. Análise da alteração em relação à linha de base na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100) - por conjunto de análise ITT.

	N	Média LS (IC de 95%)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	valor-p
Semana 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Semana 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Semana 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; Média LS: média dos mínimos quadrados.

Subescala de rigidez do WOMAC

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de rigidez do WOMAC transformada (0-100) foi realizada utilizando o mesmo MMRM que para o endpoint primário. A análise mostrou uma diferença estatisticamente significativa na semana 4 a favor de Synvisc-one ($p = 0,0315$) enquanto as diferenças de tratamento a favor de Arthrosamid® nas semanas 12, 26 e 52 não foram significativas ([Tabela 17](#)).

Tabela 17. Análise da alteração em relação à linha de base na subescala da rigidez do WOMAC transformada (0-100) - conjunto de análise ITT.

	N	Média LS (IC de 95%)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	valor-p
Semana 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Semana 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Semana 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Semana 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; Média LS: média dos mínimos quadrados.

Subescala de função física do WOMAC

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de função física do WOMAC transformada (0-100) foi realizada utilizando o mesmo MMRM que para o endpoint primário. A análise mostrou uma diferença de tratamento a favor de Synvisc-one na semana 4 e diferenças de

tratamento a favor de Arthrosamid® nas semanas 12, 26 e 52. Nenhuma das diferenças foi estatisticamente significativa ([Tabela 18](#)).

Tabela 18. Análise da alteração em relação à linha de base na subescala de função física do WOMAC transformada (0-100) - conjunto de análise ITT.

	N	Média LS (IC de 95%)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	valor-p
Semana 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Semana 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Semana 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Semana 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; Média LS: média dos mínimos quadrados.

Avaliação global do doente

A AGD foi uma resposta à pergunta "Em que medida a osteoartrite do joelho (joelho alvo) afeta a sua vida atualmente?". A resposta foi indicada numa escala visual analógica de 100 mm entre "De modo algum" (0) e "Da pior forma possível" (100).

A análise da alteração em relação à linha de base na AGD foi realizada utilizando o mesmo MMRM que para o endpoint primário. A análise mostrou uma diferença de tratamento a favor de Synvisc-one na semana 4 e diferenças de tratamento a favor de Arthrosamid® nas semanas 12, 26 e 52.

Nenhuma das diferenças foi estatisticamente significativa ([Tabela 19](#)).

Tabela 19. Análise da alteração em relação à linha de base na avaliação global do doente - conjunto de análise ITT.

	N	Média LS (IC de 95%)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	valor-p
Semana 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Semana 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Semana 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Semana 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; Média LS: média dos mínimos quadrados.

Resposta OMERACT-OARSI

A análise da proporção de respondentes positivos aos critérios OMERACT-OARSI foi realizada utilizando um modelo logístico de medidas repetidas. A análise mostrou uma razão de probabilidades (odds ratio) a favor do Synvisc-one na semana 4 que não foi estatisticamente significativa ([Tabela 20](#)). Nas semanas 12, 26 e 52, a razão de tratamento foi próxima de 1, indicando que não houve diferença entre os dois grupos.

Tabela 20. Análise dos critérios OMERACT-OARSI - conjunto de análise ITT.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Odds ratio (IC de 95%)	valor-p
Semana 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Semana 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Semana 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Semana 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

IC: intervalo de confiança; E: número de respondentes OMERACT-OARSI; n: número com valores não em falta.

EuroQoL-5D-5L

As respostas de cada uma das 5 dimensões do EQ-5D-5L foram combinadas numa única medida denominada EQ-5D-5L. A análise da alteração em relação à linha de base no estado de saúde EQ-5D-5L mostrou uma diferença estatisticamente significativa no tratamento a favor de Synvisc-one na semana 4, enquanto os resultados nas semanas 12, 26 e 52 foram semelhantes entre o grupo de Arthrosamid® e o grupo de Synvisc-one ([Tabela 21](#)).

Tabela 21. Análise da alteração em relação à linha de base no estado de saúde no EQ-5D-5L - conjunto de análise ITT.

	N	Média LS (IC de 95%)	Diferença de tratamento (IC de 95%)	valor-p
Semana 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Semana 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Semana 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Semana 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; Média LS: média dos mínimos quadrados.

Endpoints de eficácia - estudo de extensão

Relativamente aos endpoints de eficácia do estudo de extensão, o modelo MMRM foi ajustado de forma a analisar a alteração em relação à linha de base no grupo de Arthrosamid®. Além disso, cada um dos endpoints do WOMAC e AGD nas consultas dos anos 2 e 3 foi analisado utilizando a abordagem BOCF para os participantes que não tinham medições nos anos 2 ou 3. Esta análise foi realizada utilizando um modelo ANCOVA com o tratamento e o local como efeitos fixos e a linha de base como covariáveis.

Subescala de dor do WOMAC

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100) mostrou uma redução significativa ($p < 0,0001$) de 13,1 pontos desde a linha de base até ao ano 3 para o conjunto completo de análise ITT e de 15,3 pontos para o subconjunto de extensão do ano 2 ([Tabela 22](#)) indicando uma redução da dor no joelho tratado. A abordagem mais conservadora (BOCF) também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de 10,8 pontos desde a linha de base até ao ano 3 ([Tabela 22](#)).

Tabela 22. Análises da alteração em relação à linha de base até ao ano 3 na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100).

	Número de participantes	Média LS (IC de 95%)	valor-p
Ano 2			
Análise planeada (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	< 0,0001
Ano 3			
Análise planeada (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	< 0,0001
Observação inicial registada (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	< 0,0001

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes, Média LS: média dos mínimos quadrados; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Subescala de rigidez do WOMAC

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de rigidez do WOMAC transformada (0-100) mostrou uma redução significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 14,4 pontos da linha de base ao ano 3 para o conjunto completo de análise ITT e 17,4 pontos para o subconjunto de extensão do ano 2 ([Tabela 23](#)), indicando uma redução da rigidez no joelho tratado. A abordagem mais conservadora, BOCF, também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 12,4 pontos desde a linha de base até ao ano 3 ([Tabela 23](#)).

Tabela 23. Análises da alteração em relação à linha de base até 3 anos na subescala de dor do WOMAC transformada (0-100).

	Número de participantes	Média LS (IC de 95%)	valor-p
Ano 2			
Análise planeada (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	< 0,0001
Ano 3			
Análise planeada (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	< 0,0001
Observação inicial registada (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	< 0,0001

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes, Média LS: média dos mínimos quadrados; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Subescala de função física do WOMAC

A análise da alteração em relação à linha de base na subescala de função física do WOMAC transformada (0-100) mostrou uma redução significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 11,8 pontos entre a linha de base e o ano 3 para o conjunto completo de análise ITT ([Tabela 24](#)) e de 14,3 pontos para o subconjunto de extensão do ano 2 ([Tabela 24](#)), indicando uma melhoria da função

física no joelho tratado. A abordagem mais conservadora (BOCF) também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de aproximadamente 10,4 pontos desde a linha de base até ao ano 3 ([Tabela 24](#)).

Tabela 24. Análises da alteração entre a linha de base e o ano 3 na subescala de função física do WOMAC transformada (0-100).

	Número de participantes	Média LS (IC de 95%)	valor-p
Ano 2			
Análise planeada (MMRM)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	< 0,0001
Ano 3			
Análise planeada (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	< 0,0001
Observação inicial registada (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	< 0,0001

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes, Média LS: média dos mínimos quadrados; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Avaliação global do doente

A análise da alteração em relação à linha de base na AGD mostrou uma redução significativa ($p < 0,0001$) de 18,3 pontos entre a linha de base e o ano 3 para o conjunto completo de análise ITT e de 20,0 pontos para o subconjunto de extensão do ano 2 ([Tabela 25](#)). A abordagem mais conservadora (BOCF) também resultou numa redução significativa ($p < 0,0001$) de 14,0 pontos entre a linha de base e o ano 3 ([Tabela 25](#)).

Tabela 25. Análise da alteração entre a linha de base e o ano 3 na avaliação global do doente.

	Número de participantes	Média LS (IC de 95%)	valor-p
Ano 2			
Análise planeada (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	< 0,0001
Ano 3			
Análise planeada (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	< 0,0001
Participantes na extensão (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	< 0,0001
Observação inicial registada (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	< 0,0001

IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; Média LS: média dos mínimos quadrados.

Novo tratamento para o joelho alvo

Até à consulta do ano 3, 32 participantes receberam um novo tratamento ([Tabela 26](#)). A mediana do tempo até ao novo tratamento foi de 375,5 dias.

Dos 32 participantes, 13 foram submetidos a substituição do joelho com uma mediana de tempo até à substituição do joelho de 728 dias ([Tabela 26](#)).

Tabela 26. Resumo do novo tratamento (incl. substituição do joelho) para a OA do joelho alvo - até e incluindo a extensão de 3 anos - conjunto de análise de segurança.

Arthrosamid®	
Tempo até ao novo tratamento (incl. substituição) para a OA do joelho (dias)	
N	32
Média (DP)	519,1 (401,0)
Mediana	375,5
Mín. - Máx.	1 - 1063
Tempo até à substituição do joelho alvo (dias)	
N	13
Média (DP)	708,9 (312,1)
Mediana	728,0
Mín. - Máx.	212 - 1063

N: número de participantes, DP: desvio- padrão, OA: osteoartrite.

Endpoints de segurança

Efeitos adversos

No período do estudo principal, 55 participantes (45,5%) no grupo de Arthrosamid® notificaram um total de 99 EAs comparativamente com os 78 EAs notificados por 49 participantes (41,5%) no grupo de Synvisc-one. Dez dos efeitos foram notificados como EAGs, foi notificada uma morte e um EA levou à retirada do estudo. Os EAs notificados com maior frequência foram artralgia (Arthrosamid®: 39 efeitos em 33 participantes; Synvisc-one: 24 efeitos em 23 participantes) e inchaço articular (Arthrosamid®: 16 efeitos em 15 participantes; Synvisc-one: 7 efeitos em 6 participantes). A maioria dos EAs foi de intensidade ligeira, embora 5 efeitos (artrite infecciosa, endocardite, erisipela, pneumonia, embolia pulmonar) no grupo de Arthrosamid® e 2 efeitos (paragem cardíaca, adenocarcinoma) no grupo de Synvisc-one tenham sido notificados como graves. Nenhum dos EAGs foram avaliados como estando relacionados com o dispositivo do estudo.

Entre a consulta do ano 1 e a consulta do ano 3, foram notificados 50 EAs por 36 participantes no grupo de Arthrosamid®. Os EAs notificados com maior frequência foram artralgia e inchaço articular. A maioria dos EAs foi de intensidade ligeira. Seis dos EAs foram notificados como EAGs em 5 participantes. Nenhum dos 6 efeitos (dor nas costas, infeção por coronavírus, morte, 2 efeitos de enfarte do miocárdio, agravamento da OA da anca) foi avaliado como estando relacionado com Arthrosamid®, e todos os efeitos, exceto a morte, recuperaram sem sequelas.

Efeitos adversos do dispositivo

No período do estudo principal, 35 participantes (28,9%) no grupo de Arthrosamid® notificaram um total de 41 EAs comparativamente com os 13 EAs notificados por 9 participantes (7,6%) no grupo de Synvisc-one. Os únicos EADs notificados em mais de 1 participante foram artralgia (Arthrosamid®: 21 efeitos em 19 participantes; Synvisc-one: 8 efeitos em 7 participantes) e inchaço articular (Arthrosamid®: 13 efeitos em 13 participantes; Synvisc-one: 4 efeitos em 3 participantes). A maioria dos EADs foi de intensidade ligeira e nenhum deles foi notificado como sendo grave. Não foram notificados EADs graves não antecipados até 12 meses após o tratamento.

Não foram notificados EADs no estudo de extensão.

5.2.5.3 Conclusão

Após 26 semanas de tratamento, a eficácia do Arthrosamid® não foi inferior à do AH, conforme medido pela subescala de dor do WOMAC.

Nas 52 semanas após o tratamento, a eficácia do Arthrosamid® foi numericamente superior à do AH, mas sem diferença estatisticamente significativa.

O estudo de extensão fornece evidências científicas válidas de que o Arthrosamid® continua seguro e parece ser eficaz para a utilização prevista de 3 anos após a injeção.

5.3 Outros dados clínicos

Foram realizadas pesquisas bibliográficas contendo dados clínicos com relevância direta para a segurança e o desempenho de Arthrosamid® abrangendo o período até 31 de dezembro de 2023, inclusive. Apresentamos abaixo um resumo das publicações identificadas.

Autor, data da publicação	Título e tipo de estudo	Objetivo	Doentes e tratamentos	Tempo de seguimento	Conclusões relativas à eficácia e à segurança
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Relatório de caso	Investigação histológica da membrana sinovial após injeção de hidrogel de poliacrilamida	1 doente com OA do joelho foi tratado com hidrogel de poliacrilamida Contura	9 meses	Desempenho: Evidência histológica de integração do gel e aumento da espessura da membrana sinovial 9 meses após a injeção. Áreas de rede de tecido foram observadas dentro da camada de gel integrada, quer como uma faixa imediatamente abaixo das células superficiais, quer como finos filamentos de tecido dentro do gel. Segurança: Nenhum sinal histológico de necrose, calcificações ou exsudado fibrinoso.

Autor, data da publicação	Título e tipo de estudo	Objetivo	Doentes e tratamentos	Tempo de seguimento	Conclusões relativas à eficácia e à segurança
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Relatório de caso	Apresentar o primeiro caso de redução das lesões ósseas patelo-femorais em exames de imagem após uma injeção única de Arthrosamid® num doente com OA do joelho	1 doente com OA do joelho foi tratado com Arthrosamid®	4 meses	Desempenho: Uma mulher de 81 anos de idade com OA da articulação patelo-femoral foi injetada com uma dose única de 6 ml de Arthrosamid®. Após 4 meses, a doente apresentou melhorias significativas em termos de maior mobilidade e redução da dor, e a ressonância magnética (RM) demonstrou uma redução no tamanho das lesões da medula óssea observadas na RM antes do tratamento. Segurança: A injeção de Arthrosamid® neste caso não causou quaisquer efeitos.

5.4 Resumo do desempenho clínico e da segurança

Arthrosamid® é um hidrogel injetável, não absorvível, não degradável e não migratório que se destina a ser utilizado no tratamento sintomático de doentes adultos com osteoartrite (OA) do joelho. Espera-se que o Arthrosamid® proporcione alívio dos sintomas durante 5 anos, mas permanecerá no joelho durante toda a vida do doente como parte integrante do tecido sinovial da cápsula articular interna do joelho. Dados clínicos de longo prazo sobre a estabilidade do hidrogel de poliacrilamida da Contura estão disponíveis num estudo de seguimento de 10 anos, incluindo 104 doentes com vírus da imunodeficiência humana (VIH) que receberam uma injeção com uma média de 6 ml de Aquamid®² para tratamento de lipatrofia facial. No seguimento (10 anos), nenhum doente apresentou migração do hidrogel, e a maioria dos doentes indicou estar “muito satisfeito” (74,8%) ou “satisfeito” (23,4%) com o resultado cosmético [14]. A aparência estável do hidrogel também foi observada num estudo de seguimento de 8 anos com 25 mulheres que tinham sido tratadas com Bulkamid® Hydrogel³ para tratamento da incontinência urinária de esforço [15].

Os benefícios clínicos de Arthrosamid® em doentes com OA do joelho foi documentada através de investigações clínicas e experiência no mercado. Coletivamente, três investigações clínicas (descritas nas secções 5.2.1, 5.2.4 e 5.2.5) e um relatório de caso [13] detetaram melhorias a curto prazo (desde as 4 semanas) e a longo prazo (até 4 anos) nas subpontuações de dor, rigidez e

² Aquamid® possui a mesma composição química de Arthrosamid®, mas com propriedades viscoelásticas ligeiramente diferentes.

³ Bulkamid® Hydrogel possui a mesma composição química e propriedades viscoelásticas de Arthrosamid®.

função física do WOMAC após injeção com Arthrosamid®. Também foram observadas melhorias na qualidade de vida, conforme medido pela AGD e pelo questionário EQ-5D-5L (secções 5.2.4 e 5.2.5), e a integração de Arthrosamid® na membrana sinovial foi comprovada por estudos histopatológicos (secções 5.2.3 e [12]). Além disso, a experiência do mercado indica que Arthrosamid® tem um desempenho de acordo com a sua utilização prevista.

Quatro investigações clínicas (descritas nas secções 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 e 5.2.5) e dois relatórios de caso encontrados na literatura [12,13] contribuem com dados que comprovam a segurança do Arthrosamid®. A maioria dos EAs observados nas investigações clínicas foi de curta duração e de intensidade ligeira. Os EADs notificados com maior frequência foram artralgia e inchaço das articulações. A experiência no mercado indica que o dispositivo em questão é seguro quando utilizado conforme o previsto.

Os danos associados aos riscos residuais de Arthrosamid® são sintomas transitórios que não requerem intervenção médica ou cirúrgica profissional e que os doentes podem apresentar durante as primeiras semanas após o procedimento (período de recuperação). Os danos associados aos riscos residuais são:

- inchaço/edema;
- agravamento da artralgia.

A análise de risco não identificou quaisquer riscos inaceitáveis.

No geral, os riscos associados ao dispositivo são considerados aceitáveis quando comparados com os benefícios para os doentes.

5.5 Seguimento clínico pós-comercialização

Em 2021, foi iniciado um estudo de seguimento clínico pós-comercialização (SCPC) com o objetivo principal de avaliar a segurança a longo prazo do Arthrosamid® (“LUNA”). O estudo é uma investigação clínica multinacional, observacional, aberto e de longo prazo para avaliar a segurança e a eficácia a longo prazo. Os participantes foram tratados com uma única injeção intra-articular de 6 ml de Arthrosamid® e serão seguidos durante 5 anos.

Os endpoints do estudo são:

- Endpoint primário: número de efeitos adversos.
- Endpoints secundários:
 - Alteração entre a linha de base e os meses 6, 12, 24, 36, 48 e 60 nas:
 - subescalas do WOMAC relacionadas com a dor, rigidez e função física;
 - avaliação global do doente relativamente ao impacto da OA.

O recrutamento foi finalizado em 2023. 203 doentes adultos foram tratados em 9 centros clínicos de reumatologia e ortopedia: 2 centros clínicos na Dinamarca, 2 na França, 2 na Alemanha, 2 no Reino Unido e 1 na Itália. Não estão disponíveis resultados.

Outras atividades do SCPC incluem a seleção e revisão sistemáticas da literatura científica e outras fontes de dados clínicos. Os dados de vigilância são monitorizados continuamente, e o relatório periódico de atualização de segurança e o relatório de avaliação clínica são atualizados anualmente.

6. Possíveis alternativas terapêuticas

A Sociedade Europeia para os Aspetos Clínicos e Económicos da Osteoporose, Osteoartrite e Doenças Musculoesqueléticas (ESCEO) publicou recentemente um algoritmo de atualização com recomendações para a gestão da OA [16]. A recomendação da ESCEO segue um algoritmo gradual, desde princípios básicos de promoção da saúde, como educação, perda de peso em caso de excesso de peso e programas de exercício físico, até ao tratamento da doença em fase terminal, na forma de substituição cirúrgica da articulação. Neste modelo, Arthrosamid® pode ser considerado uma alternativa ao AH intra-articular e aos corticosteroides e proposto a doentes com sintomas persistentes nos quais o tratamento farmacológico oral da OA do joelho tenha sido insuficiente. Como a cirurgia é um procedimento invasivo, apenas é adequada quando todas as modalidades anteriores falharam, se o doente apresentar sintomas graves e houver uma perda significativa na qualidade de vida [16].

6.1 Tratamentos intra-articulares

6.1.1 Corticosteroides

A injeção intra-articular local com esteroides pode ser eficaz no tratamento dos sintomas da inflamação, mas o efeito desaparece rapidamente (2 a 6 semanas) [17], embora existam descrições de efeitos persistentes até seis meses [18,19]. Por conseguinte, são necessárias injeções repetidas para um alívio estável da dor, aumentando o risco de complicações. Os efeitos secundários deste tipo de tratamento incluem infeções, danos nos tecidos moles e inchaço [17,19,20]. Foram descritas infeções articulares com uma incidência de até 1 infeção por cada 10 000 injeções de esteroides. [20].

6.1.2 Ácido hialurónico

Existem inúmeros viscosuplementos à base de AH para uso humano no mercado. As preparações têm peso molecular médio variável (0,5 a 6,0 milhões de Da) e, por isso, apresentam grandes variações nas propriedades viscoelásticas, o que, por sua vez, leva a efeitos variáveis em termos de redução da dor e melhoria funcional [21-24] bem como na dosagem e frequência de injeções necessárias [25].

A eficácia geral do AH na redução dos sintomas da OA ainda está sob debate. Existem várias meta-análises recentes que indicam um efeito melhor e mais duradouro do AH do que o placebo ou os corticosteroides, com o efeito a durar até 26 semanas [26-33]. Por outro lado, uma meta-análise de 2015 não encontrou diferença entre o AH e o placebo se os estudos abertos fossem excluídos da análise [34]. Além disso, evidências recentes descobriram perfis de eficácia e segurança comparáveis entre o AH e o placebo 6 meses após a injeção [35,36] e um risco maior de artroplastia do joelho posterior entre doentes tratados com AH do que entre doentes tratados com corticosteroides [37].

O tratamento intra-articular com AH é geralmente considerado seguro, com um padrão de segurança semelhante ao da injeção de solução salina [38,39], embora tenha sido demonstrado um aumento do risco de efeitos adversos não graves [40] e graves [36]. Como se sabe que o AH tem um tempo de permanência limitado no joelho [41], a necessidade de repetir as injeções aumenta ainda mais o risco de reações adversas. Os efeitos secundários incluem inchaço de curta duração, retenção de líquidos e dor [42-46].

6.1.3 Noltrex

Outro gel de poliacrilamida para tratamento intra-articular da OA do joelho, vendido sob a marca Noltrex, recebeu a marcação CE em 2012, mas, segundo o nosso conhecimento, já não detém essa marcação.

O Noltrex é baseado em poliacrilamida reticulada ($4,0\% \pm 1,5\%$) com adição de iões de prata ($0,0001$ $0,0025\%$). Alega-se que o Noltrex injetado intra-articularmente cobre toda a superfície articular e o revestimento sinovial com uma camada uniforme de gel lubrificante, criando um efeito amortecedor que ajuda a preservar a integridade da cartilagem/impedir a destruição adicional da cartilagem. Alega-se que o espaço articular se expande devido à presença de viscosuplementos, levando à proteção mecânica das cartilagens articulares. Alegadamente, o polímero reticulado tem um efeito duradouro em comparação com os produtos à base de AH. No entanto, ao contrário do Arthrosamid®, o Noltrex é eliminado do organismo e as injeções devem ser repetidas a cada 6 meses a 1,5 anos.

6.2 Cirurgia

As técnicas cirúrgicas que podem ser utilizadas incluem substituição total da articulação, substituição parcial do joelho ou osteotomia ao redor do joelho. Embora a ATJ seja altamente bem-sucedida e económica [16,47], frequentemente apresenta resultados adversos. A artroplastia unicompartmental do joelho (AUJ) tem uma menor ocorrência de complicações em comparação com a ATJ e pode estar associada a um maior nível de atividade e melhor recuperação funcional [48]. A AUJ pode levar a uma taxa de revisão/reoperação mais elevada do que a ATJ, mas a literatura não é consistente quanto a esta conclusão [48-50].

A maioria dos doentes apresenta bons resultados clínicos após a substituição do joelho, mas vários estudos relataram que 20% ou mais dos doentes estão insatisfeitos com os resultados, geralmente caracterizados por dor contínua e função deficiente [47,51]. Foi notificado que um doente de 65 anos terá, ao longo da vida, um risco de 7% de necessitar de cirurgia de revisão, mas esse risco aumenta substancialmente com o tratamento em grupos etários mais jovens. De facto, evidências recentes sugerem que, na faixa etária abaixo dos 60 anos, o risco de revisão ao longo da vida é de aproximadamente 35% para homens e 20% para mulheres, com metade das revisões ocorrendo nos primeiros 5 anos após a implantação [47]. A dor pós-cirúrgica, a instabilidade e a rigidez, juntamente com a infeção e o descolamento do implante, são responsáveis por 80 a 90% de todas as revisões [52].

As complicações graves da ATJ são relativamente frequentes. Foi registada uma taxa de complicações graves em 30 dias de aproximadamente 2%, sendo a embolia pulmonar a complicação sistémica grave mais prevalente (observada em 0,78% dos doentes) e a infeção profunda da ferida a

complicação local grave mais prevalente (0,3% dos doentes). [53]. Foi observada uma incidência geral de infeção da prótese de cerca de 2% [54]. Outros efeitos adversos frequentes incluem complicações sistémicas, como infeção do trato urinário e trombose venosa profunda, e complicações locais, como infeção superficial da ferida [53].

A intervenção cirúrgica versus não cirúrgica (fisioterapia, aconselhamento alimentar, uso de palmilhas e medicação para dor) em doentes com OA do joelho moderada a grave foi investigada num ensaio clínico aleatorizado que incluiu 100 doentes, publicado em 2015 [55]. Os doentes foram submetidos a ATJ seguida de 12 semanas de tratamento não cirúrgico ou receberam apenas 12 semanas de tratamento não cirúrgico. O tratamento com ATJ seguido de tratamento não cirúrgico resultou num maior alívio da dor e melhoria funcional após 12 meses do que o tratamento não cirúrgico isolado. No entanto, a ATJ foi associada a um número maior de efeitos adversos graves do que o tratamento não cirúrgico. O estudo de seguimento de 2 anos concluiu que a ATJ seguida de tratamento não cirúrgico supervisionado resultou em duas vezes mais melhoria na dor e na função física após 2 anos em comparação com o tratamento não cirúrgico com a opção de ATJ posterior [56].

7. Perfil sugerido e formação para utilizadores

Arthrosamid® destina-se a ser administrado por médicos qualificados e familiarizados com procedimentos de injeção intra-articular.

8. Normas harmonizadas e especificações comuns aplicadas

A tabela abaixo apresenta uma lista de normas, incluindo normas harmonizadas, aplicadas à conceção, fabrico e embalagem de Arthrosamid®.

Não existem especificações comuns aplicáveis para a avaliação da conformidade de Arthrosamid®.

Origem	N.º	Ano	Assunto	Título
DS/EN ISO	10993-1	2020	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Parte 1: Avaliação e ensaios
DS/EN ISO	10993-3	2014	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Parte 3: Ensaio para genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva
DS/EN ISO	10993-5	2009	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Parte 5: Ensaio para avaliação da citotoxicidade in vitro
DS/EN ISO	10993-6	2016	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Parte 6: Ensaio aos efeitos locais após implantação
DS/EN ISO	10993-9	2021	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Parte 9: Sistema para identificação e quantificação dos potenciais produtos de degradação
DS/EN ISO	10993-10	2023	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos — Parte 10: Ensaio de irritação e de hipersensibilidade retardada
DS/EN ISO	10993-11	2018	Avaliação biológica	Avaliação biológica de dispositivos médicos — Parte 11: Ensaio de toxicidade sistémica
DS/EN ISO	10993-12	2021	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos — Parte 12: Preparação de amostras e materiais de referência
DS/EN ISO	10993-13	2010	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos — Parte 13: Identificação e quantificação dos produtos de degradação dos dispositivos médicos poliméricos
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos — Parte 18: Caracterização química de materiais

Origem	N.º	Ano	Assunto	Título
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Parte 19: Caracterização físico-química, morfológica e topográfica de materiais
DS/EN/TR	10993-33	2015	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Parte 33: Orientação sobre testes para avaliar genotoxicidade - Suplemento à ISO 10993-3
DS/EN/TR	21726	2019	Avaliação biológica	Avaliação biológica dos dispositivos médicos - Aplicação do limiar de toxicidade (TTC) para avaliar a biocompatibilidade dos componentes de dispositivos médicos
DS/EN	12469	2000	Salas limpas	Biociologia - Critérios de desempenho para câmaras de segurança microbiológica
EN ISO	14644-1	2015	Salas limpas	Salas limpas e ambientes controlados associados — Parte 1: Classificação da limpeza do ar
EN ISO	14644-2	2015	Salas limpas	Salas limpas e ambientes controlados associados — Parte 2: Especificação para testes e monitorização para comprovar a conformidade contínua com a norma ISO 14644-1
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Salas limpas	Salas limpas e ambientes controlados associados — Parte 3: Métodos de teste
EN ISO	14644-4	2022	Salas limpas	Salas limpas e outros ambientes controlados — Parte 4: Desenho, construção e inicialização
EN ISO	14644-5	2004	Salas limpas	Salas limpas e ambientes controlados associados — Parte 5: Operações
EN ISO	14644-7	2004	Salas limpas	Salas limpas e ambientes controlados associados — Parte 7: Dispositivos de separação (compartimentos de ar limpo, câmaras de luvas, isoladores e miniamplas)
EN ISO	14644-8	2022	Salas limpas	Salas limpas e outros ambientes controlados — Parte 8: Classificação da contaminação molecular do ar
DS/EN	17141	2020	Salas limpas	Salas limpas e outros ambientes controlados associados - Controlo da biocontaminação
DS/EN ISO	14155	2020	Avaliação clínica	Investigação clínica de dispositivos médicos em seres humanos - Boas práticas clínicas
EN ISO	14630	2013	Desenvolvimento	Implantes cirúrgicos não ativos - Requisitos gerais
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Desenvolvimento	Dispositivos médicos — Aplicação da gestão de riscos aos dispositivos médicos
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Desenvolvimento	Dispositivos médicos - Parte 1: Aplicação de engenharia de aptidão à utilização dos dispositivos médicos
DS/ISO	639	2023	Rotulagem; Nomenclatura; Símbolos	Código para idiomas individuais e grupos de idiomas
DS/ISO IEC	7810	2019	Rotulagem; Nomenclatura; Símbolos	Cartões de identificação - Características físicas
DS/EN ISO	15223-1	2021	Rotulagem; Nomenclatura; Símbolos	Dispositivos médicos – Símbolos a utilizar nos rótulos, rotulagem e informação a fornecer com os dispositivos médicos – Parte 1: Requisitos gerais
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Rotulagem; Nomenclatura; Símbolos	Dispositivos médicos – Símbolos a utilizar nos rótulos, rotulagem e informação a fornecer com os dispositivos médicos – Parte 1: Requisitos gerais - Ficha informativa 1: Símbolos gráficos em formato eletrónico
DS/ISO	15223-2	2011	Rotulagem; Nomenclatura; Símbolos	Dispositivos médicos – Símbolos a utilizar nos rótulos, rotulagem e informação a fornecer com os dispositivos médicos – Parte 2: Desenvolvimento, seleção e validação de símbolos
DS/EN ISO	20417	2021	Rotulagem; Nomenclatura; Símbolos	Informação fornecida pelo fabricante com os dispositivos médico
USP	61	2023	Fabrico e validação	Exame microbiológico de produtos não esterilizados: laboratórios de testes de enumeração microbiana e testes para organismos específicos
USP	85	2023	Fabrico e validação	Teste de endotoxinas bacterianas
USP	87	2023	Fabrico e validação	Testes de reatividade biológica, in vitro

Origem	N.º	Ano	Assunto	Título
USP	161	2023	Fabrico e validação	Testes de endotoxinas bacterianas e ensaios de pirogênicos
USP	755	2023	Fabrico e validação	Enchimento mínimo
ISO	8573-1	2010	Fabrico e validação	Ar comprimido
EN ISO/IEC	17025	2017	Fabrico e validação	Requisitos gerais de competência para laboratórios de ensaio e calibração
EN/ISO	80369-1	2018	Fabrico e validação	Conectores com pequeno diâmetro interno para líquidos e gases utilizados nas aplicações de cuidados de saúde - Parte 1: Requisitos gerais
DS/EN ISO	80369-7	2021	Fabrico e validação	Conectores com pequeno diâmetro interno para líquidos e gases utilizados nas aplicações de cuidados de saúde - Parte 7: Conectores para aplicações intravasculares ou hipodérmicas
DS/EN ISO	80369-20	2015	Fabrico e validação	Conectores com pequeno diâmetro interno para líquidos e gases utilizados nas aplicações de cuidados de saúde - Parte 20: Métodos de ensaio comuns
Ph.Eur	0169	2024	Fabrico e validação	Nitratos
Ph.Eur	2.1.6	2024	Fabrico e validação	Tubos detetores de gás
Ph.Eur	2.2.11	2024	Fabrico e validação	Intervalo de destilação
Ph.Eur	2.2.12	2024	Fabrico e validação	Ponto de ebulição
Ph.Eur	2.2.24	2024	Fabrico e validação	Espectrofotometria de absorção, infravermelhos
Ph.Eur	2.2.3	2024	Fabrico e validação	Determinação potenciométrica de pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Fabrico e validação	Perda por secagem
Ph.Eur	2.2.44	2024	Fabrico e validação	Carbono orgânico total (COT)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Fabrico e validação	Índice de refração
Ph.Eur	2.4.8	2024	Fabrico e validação	Metais pesados
Ph.Eur	2.6.12	2024	Fabrico e validação	Exame microbiológico de produtos não esterilizados: testes de enumeração microbiana
Ph.eur	1238	2024	Fabrico e validação	Ar medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Fabrico e validação	Procedimentos de amostragem para inspeção por atributos • Parte 1: Esquemas de amostragem indexados pelo limite de qualidade aceitável (AQL) para inspeção lote a lote
ISO	4180	2019	Embalagem	Embalagem - Embalagens de transporte completas e cheias - Regras gerais para a compilação de cronogramas de testes de desempenho
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Embalagem	Embalagens para dispositivos médicos para esterilização terminal — Parte 1: Requisitos para materiais, sistemas de barreira estéril e sistemas de embalagem
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Embalagem	Embalagens para dispositivos médicos para esterilização terminal — Parte 2: Requisitos de validação para os processos de formação, selagem e montagem
ANSI/AAMI	ST67	2019	Esterilização	Esterilização dos produtos de cuidados de saúde - requisitos e orientações para a seleção de um nível de garantia de esterilidade (SAL) para produtos rotulados como "estéreis"
ASTM	F 1929-15	2015	Embalagem	Método de teste padrão para detetar fugas em embalagens médicas porosas através da penetração de corante
ASTM	F 1980-21	2021	Embalagem	Guia padrão para envelhecimento acelerado para sistemas de barreira estéril e dispositivos médicos

Origem	N.º	Ano	Assunto	Título
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Embalagem	Método de ensaio padrão para detetar fugas graves em embalagens médicas por pressurização interna (ensaio de bolhas)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Embalagem	Método de ensaio padrão para determinar a integridade dos selos de embalagens flexíveis por inspeção visual
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Embalagem	Método de teste padrão para a resistência do selo de materiais de barreira flexíveis
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Garantia de qualidade-geral	Dispositivos médicos – Sistemas de gestão da qualidade – Requisitos para fins regulamentares
ISO	28594	2017	Procedimentos de amostragem	Sistemas combinados de amostragem com aceitação zero e procedimentos de controlo de processos para aceitação de produtos
ISO	2859-1:1999 + Cor.1::2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Procedimentos de amostragem	Procedimentos de amostragem para inspeção de atributos - Parte 1: Esquemas de amostragem indexados pelo limite de qualidade aceitável (AQL) para inspeção lote a lote
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Esterilização	Esterilização dos produtos de cuidados de saúde - Indicadores biológicos - Parte 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Esterilização	Esterilização dos produtos de cuidados de saúde - Indicadores biológicos - Parte 3: Indicadores biológicos para os processos de esterilização por calor húmido
DS/EN ISO	11138-7	2019	Esterilização	Esterilização dos produtos de cuidados de saúde - Indicadores biológicos - Parte 7: Orientação para a seleção, utilização e interpretação dos resultados
EN ISO	17665-1	2006	Esterilização	Esterilização dos produtos de saúde — Calor húmido — Parte 1: Desenvolvimento, validação e controlo de rotina de um processo de esterilização para dispositivos médicos
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Esterilização	Esterilização de dispositivos médicos - Requisitos para os dispositivos médicos serem designados «Estéril» - Parte 1: Requisitos para os dispositivos médicos submetidos a uma esterilização final

9. Histórico de revisões

Número da revisão do SSCP	Data	Descrição das alterações	Revisão validada por organismo notificado
018.SSCP.00023.03 ver. 001	04-06-2024	Novo documento	☒ Sim Idioma de validação: inglês ☐ Não

Segue-se um resumo da segurança e do desempenho clínico do dispositivo para os doentes.

10. Bibliografia

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akemark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Resumo de segurança e do desempenho clínico - Parte II - Doentes

Revisão do documento: 001

Data de emissão: 04-06-2024

O presente Resumo da segurança e do desempenho clínico (SSCP) destina-se a disponibilizar acesso público a um resumo atualizado dos principais aspetos relacionados com a segurança e o desempenho clínico de Arthrosamid®. As informações apresentadas abaixo destinam-se a doentes ou leigos. Poderá encontrar um resumo mais extenso na primeira parte deste documento.

O SSCP não se destina a fornecer conselhos gerais sobre o tratamento de uma condição médica. Entre em contacto com o seu profissional de saúde caso tenha dúvidas sobre a sua condição médica ou sobre o uso de Arthrosamid® na sua situação específica. Este SSCP não se destina a substituir um cartão de implante ou as instruções de utilização para fornecer informações sobre a utilização segura de Arthrosamid®.

1. Identificação e informações gerais sobre o dispositivo

1.1 Nome comercial do dispositivo

Arthrosamid®, item n.º 50020 (embalagem individual) e item n.º 50021 (embalagem de seis unidades).

1.2 Fabricante

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Dinamarca

1.3 Identificação única básica do dispositivo - Identificador do dispositivo (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

O UDI-DI básico é o identificador principal de um modelo de dispositivo.

1.4 Ano em que o dispositivo obteve a marcação CE pela primeira vez

O Arthrosamid® obteve a marcação CE em 2021.

2. Utilização prevista do dispositivo

2.1 Finalidade prevista, indicação e grupo de doentes previsto

Arthrosamid® destina-se ao tratamento da osteoartrite do joelho em doentes com mais de 18 anos de idade que não obtiveram sucesso nas tentativas iniciais (por exemplo, programas de exercício físico ou perda de peso) para alívio dos sintomas.

2.2 Contraindicações

O Arthrosamid® não deve ser injetado:

- se houver uma doença ou infeção cutânea ativa no local ou perto do local da injeção;
- se a articulação estiver infetada ou gravemente inflamada;
- se o doente já tiver recebido tratamento com um injetável intra-articular absorvível (como ácido hialurónico) que ainda não tenha sido absorvido, de acordo com as informações do fabricante para o produto específico;
- se o doente já tiver recebido tratamento com um injetável/implante não absorvível diferente no joelho;
- se o doente tiver realizado uma cirurgia de substituição do joelho ou tiver algum material estranho no joelho;
- se o doente tiver sido submetido a uma cirurgia do joelho nos últimos 6 meses;
- em doentes com hemofilia (doença hemorrágica) não controlada ou em doentes com tratamento anticoagulante não controlado.

Um implante não absorvível diferente não deve ser injetado posteriormente no joelho que recebeu a injeção de Arthrosamid®.

3. Descrição do dispositivo

3.1 Descrição do dispositivo e materiais em contacto com os tecidos do doente

Arthrosamid® é um hidrogel para injeção na cavidade do joelho. É composto por 97,5% de água esterilizada e 2,5% de poliacrilamida. O hidrogel é fornecido em seringas pré-cheias esterilizadas. A dosagem recomendada é de 6 ml.

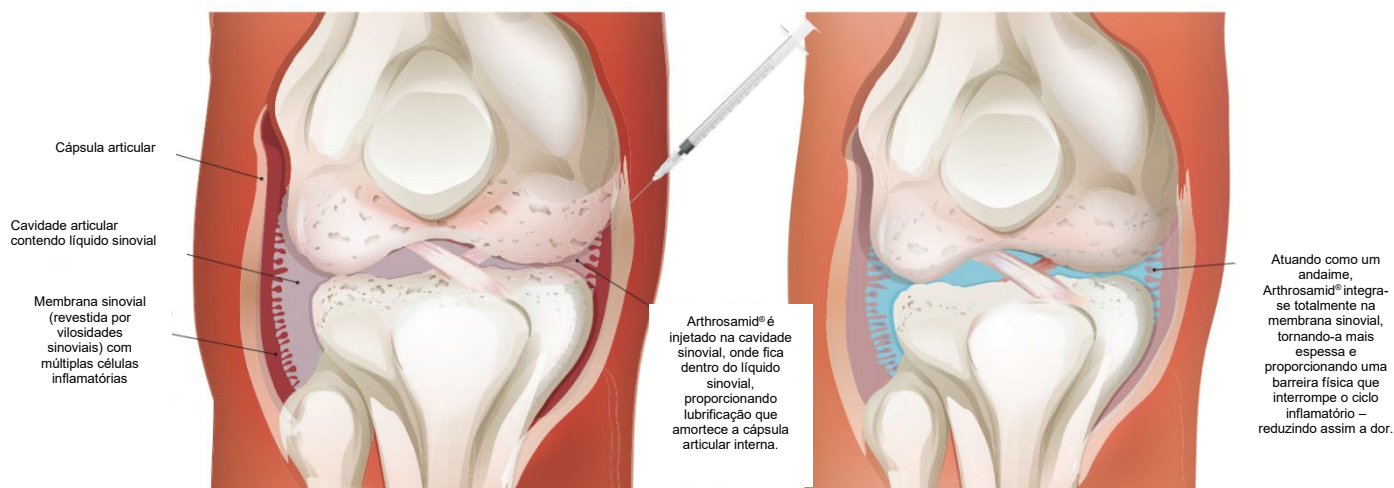
Arthrosamid® é um hidrogel injetável, não absorvível, não degradável e não migratório que se destina a ser utilizado no tratamento sintomático de doentes adultos com osteoartrite do joelho. Espera-se que o Arthrosamid® proporcione alívio dos sintomas durante 5 anos, mas permanecerá no joelho durante toda a vida do doente.

3.2 Informações sobre a substância medicinal, se existir

O Arthrosamid® *não* contém qualquer substância medicinal.

3.3 Descrição de como o dispositivo alcança o modo de ação pretendido

Arthrosamid® integra-se no tecido sinovial da cápsula articular interna do joelho e torna a membrana sinovial mais espessa. Arthrosamid® proporciona um amortecimento duradouro do tecido capsular interno, reduzindo assim a dor, diminuindo a rigidez articular e melhorando a função do joelho afetado pela osteoartrite. Ver figura abaixo.



3.4 Outros dispositivos ou produtos que se destinam a serem utilizados em combinação com o dispositivo

São administrados antibióticos antes da injeção de Arthrosamid®.

A injeção de Arthrosamid® deve ser efetuada com uma agulha esterilizada e com a ajuda de ultrassons.

4. Riscos e advertências

Entre em contacto com o seu profissional de saúde se considerar que está a sentir efeitos secundários relacionados com Arthrosamid® ou com a sua utilização, ou se estiver preocupado com os riscos. Este documento não se destina a substituir uma consulta com o seu profissional de saúde, se necessário.

Antes do procedimento, o seu médico irá informá-lo sobre a utilização pretendida, os resultados esperados, as contraindicações, as precauções, as advertências e os potenciais efeitos indesejáveis.

4.1 Como os riscos potenciais foram controlados ou geridos

Como em qualquer procedimento articular invasivo, existe um risco de infeção ao injetar Arthrosamid® e, por isso, devem ser administrados antibióticos antes da injeção.

4.2 Riscos remanescentes e efeitos indesejáveis

Pode ocorrer dor ligeira a moderada e/ou inchaço ligeiro durante as primeiras semanas a meses após a injeção. Também pode ocorrer a formação ou inchaço de quistos de Baker (acumulação de líquido na parte posterior do joelho).

Em casos raros, podem ocorrer infecções no local da injeção.

4.3 Advertências ou precauções

Evite atividades extenuantes (por exemplo, jogar ténis, correr ou caminhadas longas) durante as primeiras semanas após a injeção.

Se precisar de cirurgia ou tratamento dentário mais profundo após o tratamento com Arthrosamid®, o médico responsável pelo tratamento deve considerar a administração de antibióticos para reduzir o risco de infecção.

Após o seu tratamento, informe os profissionais de saúde acerca do seu implante Arthrosamid® para uma avaliação médica futura mais rigorosa.

Arthrosamid® deve ser utilizado com precaução em doentes:

- com infeções agudas ou crónicas noutras partes do corpo;
- com doenças autoimunes;
- a receber terapia imunossupressora;
- com o sistema imunitário comprometido;
- que sofram de diabetes não controlada;
- submetidos a um tratamento dentário mais profundo ou a um procedimento médico invasivo.

A segurança e eficácia não foram estabelecidas para:

- doentes com idade inferior a 18 anos;
- mulheres grávidas ou a amamentar;
- doentes com índice de massa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- doses únicas superiores a 6 ml.

5. Resumo da avaliação clínica e do seguimento clínico pós-comercialização

5.1 Contexto clínico do dispositivo

O gel no qual Arthrosamid se baseia tem sido utilizado há mais de 20 anos em produtos como Bulkamid® Hydrogel (utilizado para tratar a incontinência urinária) e Arthramid® Vet (utilizado para a osteoartrite em animais). No total, foram vendidas mais de 1 milhão de seringas de gel fabricadas por Contura.

Foram realizados cinco estudos sobre Arthrosamid®. Foram recolhidas evidências adicionais da literatura científica. As evidências mostram que quando Arthrosamid® é injetado no joelho, torna-se parte da membrana sinovial, uma barreira fina que reveste o interior da articulação (ver figura na página anterior). O tratamento reduz a dor e a rigidez e melhora a função física do joelho com osteoartrose, bem como a qualidade de vida. Existem evidências clínicas de um efeito do tratamento até 4 anos após a injeção, mas a duração total esperada do efeito é de 5 anos. Os estudos mostram que o tratamento é seguro.

5.2 Evidências clínicas para a marcação CE

Os estudos clínicos sobre Arthrosamid® são descritos abaixo.

Foi realizado um estudo de "validação de conceito" envolvendo 84 participantes para obter informações sobre a eficácia de Arthrosamid® em participantes com osteoartrite do joelho. Neste estudo, foi injetado um volume de 3 ml de Arthrosamid® no joelho. Em alguns participantes, a injeção foi repetida uma vez, após um mínimo de 2 semanas (72 participantes receberam uma segunda injeção). O estudo constatou que a dor tinha melhorado significativamente 4 meses após a injeção inicial. Similarmente, a rigidez e a função física melhoraram. O efeito pareceu persistir até à última observação aos 13 meses. O estudo foi publicado em 2018 [1].

Posteriormente, foi realizado um estudo retrospectivo com 91 participantes para obter informações sobre a segurança de Arthrosamid® em doentes com osteoartrite do joelho. A avaliação dos dados não revelou efeitos adversos graves relacionados com a injeção de Arthrosamid®. Não foram observadas reações alérgicas ou infeções. A maioria dos efeitos adversos notificados pelos participantes pode ser descrita como sintomas normais de osteoartrite do joelho e, por isso, muito provavelmente não estava relacionada com Arthrosamid®. Uma exceção é a sensação de distensão após o tratamento, sentida por 15 participantes. A maioria (14 participantes, correspondendo a 93%) descreve essa sensação como de curta duração (dias a semanas). Não houve indicações de cicatrizes após a injeção de Arthrosamid®. Este estudo foi publicado em 2019 [2].

Foi realizado outro estudo em tecido removido de 7 doentes, que tinham recebido tratamento com Arthrosamid® durante a substituição total do joelho. A conclusão geral da investigação foi que Arthrosamid® estava integrado na membrana sinovial, independentemente do tempo decorrido após a injeção de Arthrosamid® (5 – 33 meses). Não foram observadas evidências de formação de cicatrizes.

A eficácia e segurança de uma injeção de 6 ml de Arthrosamid® em doentes com osteoartrite do joelho estão a ser avaliadas num estudo em curso que inclui 49 participantes. Os participantes neste estudo foram seguidos durante 4 anos. Foram observadas melhorias significativas na dor, rigidez e função física em todas as avaliações, bem como uma melhoria significativa na qualidade de vida. Desde o tratamento, ocorreu um total de 14 efeitos adversos relacionados com Arthrosamid® em 12 participantes. Destes, os efeitos registados com maior frequência foram dor nas articulações, inchaço nas articulações e acumulação de líquido na parte posterior do joelho. Nenhum dos efeitos relacionados com o uso de Arthrosamid® foi grave. Dados avaliados aos 6 e 12 meses foram publicados em 2021 [4,5], os dados de 2 anos foram publicados em 2022 [6] e os dados de 3 anos foram publicados em 2023 [7,8]. Os participantes são convidados a continuar com consultas de

seguimento anuais até 5 anos após o tratamento para avaliar a segurança e o desempenho a longo prazo de Arthrosamid®.

Está em curso outro estudo que inicialmente comparou Arthrosamid® a Synvisc-One® durante 1 ano. Synvisc-One® é um injetável diferente (um ácido hialurónico) usado para a osteoartrite do joelho. Um total de 239 participantes foram aleatorizados para o estudo. 120 participantes receberam uma injeção (6 ml) de Synvisc-one® e 119 receberam uma injeção (6 ml) de Arthrosamid®. O estudo não encontrou diferença estatística na eficácia entre os dois tratamentos. No grupo com Arthrosamid®, 35 participantes apresentaram um total de 41 efeitos adversos relacionados com o tratamento. No grupo com Synvisc-One®, 9 participantes registaram um total de 13 efeitos adversos relacionados com o tratamento. Nenhum dos efeitos adversos relacionados foi grave. Os dados de um ano deste estudo foram publicados em 2022 e 2023 [9-11]. Após o primeiro ano, o estudo foi prolongado para seguir os participantes do grupo Arthrosamid® durante até 5 anos. Foram seguidos durante 3 anos, e foram observadas melhorias significativas na dor, rigidez e função física em todas as avaliações, bem como uma melhoria significativa na qualidade de vida.

5.3 Segurança

Em comparação com a artroplastia total do joelho, que é atualmente o tratamento preferencial quando todas as outras opções falham, o tratamento com Arthrosamid® é um procedimento minimamente invasivo, realizado em ambulatório. Arthrosamid® não é absorvido nem degradado pelo organismo, e os dados de 4 estudos mostram um efeito significativo e duradouro do tratamento. As evidências reunidas mostram que a maioria dos doentes com osteoartrite do joelho tratados com Arthrosamid® apresentou melhorias na dor, rigidez e função física do joelho com osteoartrite, bem como na qualidade de vida. A maioria dos efeitos adversos observados nos estudos foi de curta duração e ligeira. Os efeitos adversos mais frequentes foram dor e inchaço nas articulações

Até 31 de dezembro de 2023, tinham sido introduzidos no mercado um total de 5098 embalagens (de seis unidades). São continuamente recolhidos dados de segurança de bases de dados online, reclamações, literatura científica e outras fontes. Uma análise dos dados de segurança desde o lançamento até 31 de dezembro de 2023 concluiu que Arthrosamid® é seguro.

Um estudo de pós-comercialização para avaliar a segurança de Arthrosamid® foi iniciado em 2021 e está em curso. Neste estudo, 203 doentes adultos em 9 centros clínicos na Europa foram tratados com uma única injeção de 6 ml de Arthrosamid®. Após o tratamento com Arthrosamid®, os participantes serão seguidos durante 5 anos. Ainda não estão disponíveis resultados.

6. Possíveis alternativas terapêuticas

Ao considerar tratamentos alternativos, recomenda-se que contacte o seu profissional de saúde, que avaliará a sua situação individual.

Os médicos podem oferecer as seguintes alternativas terapêuticas a Arthrosamid®:

- Tratamentos intra-articulares (tratamentos injetados no joelho):

- **Os corticosteroides** podem ser eficazes no tratamento dos sintomas da inflamação, mas o efeito desaparece rapidamente (2 a 6 semanas). São necessárias injeções repetidas para um alívio estável da dor.
- **O ácido hialurónico** tem um efeito que dura até 6 meses.
- **Cirurgia:** as cirurgias que podem ser sugeridas incluem substituição total ou parcial da articulação ou osteotomia do joelho (um procedimento cirúrgico em que um osso é cortado e remodelado ou realinhado). A maioria dos doentes tem um bom resultado clínico após a cirurgia, mas o risco de complicações é relativamente alto em comparação com outros tratamentos, e muitos doentes necessitarão de cirurgia de revisão. No entanto, a cirurgia pode ser uma boa opção para doentes com sintomas graves, nos quais os tratamentos anteriores falharam e que estão a sofrer uma perda significativa na qualidade de vida.

A escolha do tratamento deve basear-se nos seus sintomas específicos, nos seus objetivos e expectativas, bem como nos riscos e benefícios, tendo em conta a sua situação particular.

7. Perfil sugerido e formação para utilizadores

Arthrosamid® destina-se a ser administrado por médicos qualificados e familiarizados com procedimentos de injeção intra-articular, como é o caso de cirurgiões ortopédicos ou reumatologistas.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda (SSCP)

Arthrosamid®

Dokument-ID		018.SSCP.00023.03	
Versionsnr	001	Datum för dokumentet	2024-06-04

Innehållsförteckning

Förkortningar	5
Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda – del I – professionella användare	6
1. Produktidentifiering och allmän information	6
1.1 Produktens handelsnamn.....	6
1.2 Tillverkare	6
1.3 Tillverkarens Eudamed-registreringsnummer (SRN).....	6
1.4 Grundläggande UDI-DI.....	6
1.5 Beskrivning av nomenklatur för medicintekniska produkter	6
1.6 Produktklass.....	7
1.7 År då den första CE-märkningen för produkten utfärdades.....	7
1.8 Namn på anmält organ och identifikationsnummer.....	7
2. Avsett syfte, indikation, målpopulation och kontraindikationer	7
2.1 Avsett syfte, indikation och målpopulation.....	7
2.2 Kontraindikationer och/eller begränsningar	7
3. Produktbeskrivning.....	8
3.1 Beskrivning av produkten	8
3.1.1 Verkningsätt	8
3.2 Tidigare versioner av produkten	8
3.3 Andra enheter eller produkter som är avsedda att användas i kombination med produkten	8
4. Kvarvarande risker och varningar	8
4.1 Kvarvarande risker och oönskade effekter	8
4.2 Varningar och försiktighetsåtgärder.....	9
4.2.1 Varningar	9
4.2.2 Försiktighetsåtgärder	9
4.3 Övrig information	10
5. Sammanfattning av klinisk utvärdering och klinisk uppföljning efter utsläppande på marknaden.....	10
5.1 Likvärdighet.....	10
5.2 Kliniska prövningar före CE-märkning	10
5.2.1 ”Proof of concept”-studie	11
5.2.1.1 Klinisk prövningsdesign.....	11

5.2.1.2	Resultat.....	13
5.2.1.3	Slutsats.....	14
5.2.2	Säkerhetsstudie	15
5.2.2.1	Klinisk prövningsdesign.....	15
5.2.2.2	Resultat.....	17
5.2.2.3	Slutsats.....	18
5.2.3	Histopatologisk rapport.....	19
5.2.3.1	Klinisk prövningsdesign.....	19
5.2.3.2	Resultat.....	19
5.2.3.3	Slutsats.....	22
5.2.4	Prospektiv, öppen klinisk prövning av intraartikulär injektion med polyakrylamidhydrogel hos patienter med knäledsartros ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)	22
5.2.4.1	Klinisk prövningsdesign.....	23
5.2.4.2	Resultat.....	25
5.2.4.3	Slutsats.....	34
5.2.5	En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk multicenterprövning av intraartikulär injektion med polyakrylamidhydrogel hos patienter med knäledsartros ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)	34
5.2.5.1	Klinisk prövningsdesign.....	35
5.2.5.2	Resultat.....	37
5.2.5.3	Slutsats.....	48
5.3	Övriga kliniska data	48
5.4	Sammanfattning av klinisk prestanda och säkerhet.....	49
5.5	Klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden.....	50
6.	Möjliga behandlingsalternativ	50
6.1	Intraartikulära behandlingar	51
6.1.1	Kortikosteroider	51
6.1.2	Hyaluronsyra.....	51
6.1.3	Noltrex	51
6.2	Operation.....	52
7.	Föreslagen profil och utbildning för användare	52
8.	Harmoniserade standarder och tillämpade gemensamma specifikationer.....	53
9.	Revisionshistorik	56
10.	Bibliografi.....	57
	Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda – del II – patienter	63
1.	Produktidentifiering och allmän information	63

1.1	Produktens handelsnamn.....	63
1.2	Tillverkare	63
1.3	Grundläggande unik enhetsidentifiering – enhetsidentifierare (UDI-DI)	63
1.4	Är då produkten först CE-märktes	63
2.	Avsedd användning av produkten.....	64
2.1	Avsett syfte, avsedd indikation och patientgrupp	64
2.2	Kontraindikationer	64
3.	Produktbeskrivning.....	64
3.1	Beskrivning av produkten och material som kommer i kontakt med patientvävnad	64
3.2	Information om eventuella läkemedelssubstanser	64
3.3	Beskrivning av produktens verkningsätt.....	65
3.4	Andra enheter eller produkter som är avsedda att användas i kombination med produkten	65
4.	Risker och varningar.....	65
4.1	Hur eventuella risker har kontrollerats eller hanterats	65
4.2	Kvarvarande risker och oönskade effekter	66
4.3	Varningar eller försiktighetsåtgärder.....	66
5.	Sammanfattning av klinisk utvärdering och klinisk uppföljning efter utsläppande på marknaden	66
5.1	Produktens kliniska bakgrund	66
5.2	Kliniska belägg för CE-märkning	67
5.3	Säkerhet.....	68
6.	Möjliga behandlingsalternativ	68
7.	Föreslagen profil och utbildning för användare	69

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
ADE	Adverse device effect (biverkning av medicinteknisk produkt)
AE	Adverse event (biverkning)
BOCF	Baseline observation carried forward
EMDN	European medical device nomenclature (europeisk nomenklatur för medicintekniska produkter)
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases
HA	Hyaluronic acid (hyaluronsyra)
IFU	Instructions for use (bruksanvisning)
ITT	Intention to treat (avsikt att behandla)
MDR	Medical Device Regulation (förordningen om medicintekniska produkter) (EU) 2017/745
OA	Osteoarthritis (artros)
OMERACT-OARSI	Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International
PAAG	Polyacrylamide hydrogel (polyakrylamidhydrogel)
PGA	Patient global assessment (global patientskattning)
PMCF	Post-market clinical follow-up (klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden)
PMS	Post-market surveillance (övervakning efter utsläppande på marknaden)
QoL	Quality of life (livskvalitet)
ROM	Range of motion (rörelseomfång)
SAE	Serious adverse event (allvarlig biverkning)
SSCP	Summary of safety and clinical performance (sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda)
TKA	Total knee arthroplasty (total knäartroplastik)
UKR	Unicompartmental knee replacement (unikompartimentell knäprotes)
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda – del I – professionella användare

Denna sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda (SSCP) är avsedd att ge allmän tillgång till en uppdaterad sammanfattning av de huvudsakliga aspekterna avseende säkerhet och klinisk prestanda för Arthrosamid®.

Denna SSCP är inte avsedd att ersätta bruksanvisningen (IFU) som huvudsakligt dokument för säker användning av Arthrosamid®. Den är inte heller avsedd att tillhandahålla diagnostiska eller terapeutiska förslag till avsedda användare eller patienter.

Följande information är avsedd för användare/hälso- och sjukvårdspersonal.

Efter denna information följer en sammanfattning för patienter (del II).

1. Produktidentifiering och allmän information

1.1 Produktens handelsnamn

Arthrosamid®, artikelnr 50020 (1-pack) och 50021 (6-pack).

1.2 Tillverkare

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Danmark

1.3 Tillverkarens Eudamed-registreringsnummer (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Grundläggande UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Grundläggande UDI-DI är den primära identifieraren för en produktmodell.

1.5 Beskrivning av nomenklatur för medicintekniska produkter

EMDN-koden (European Medical Device Nomenclature) för Arthrosamid® är P900403 "Non-resorbable filling and reconstruction devices" (icke resorberbara produkter för fyllning och rekonstruktion).

1.6 Produktklass

Arthrosamid® är ett implantat som tillhör klass IIb enligt regel 8 i bilaga VIII till EU:s förordning om medicintekniska produkter 2017/745 (MDR).

1.7 Är då den första CE-märkningen för produkten utfärdades

Arthrosamid® CE-märktes år 2021 i enlighet med direktivet om medicintekniska produkter 93/42/EEG.

1.8 Namn på anmält organ och identifikationsnummer

Det anmälda organ som utför bedömningen av överensstämmelse för Arthrosamid® är TÜV SÜD Product Service GmbH, vars unika identifikationsnummer är 0123.

2. Avsett syfte, indikation, målpopulation och kontraindikationer

2.1 Avsett syfte, indikation och målpopulation

Arthrosamid® är avsedd att användas för symtomatisk behandling av patienter med knäledsartros.

Arthrosamid® är avsedd att användas till patienter över 18 år för vilka konservativa behandlingar inte haft någon effekt.

2.2 Kontraindikationer och/eller begränsningar

Arthrosamid® ska inte injiceras:

- om patienten har en aktiv hudsjukdom eller infektion vid eller i närheten av injektionsstället.
- om leden är infekterad eller kraftigt inflammerad.
- om patienten tidigare har fått behandling genom injektion av ett annat icke resorberbart läkemedel/implantat i samma knä.
- om patienten tidigare har fått behandling genom intraartikulär injektion av ett resorberbart läkemedel (till exempel hyaluronsyra) som ännu inte förväntas ha resorberats, enligt produktinformationen från tillverkaren av produkten i fråga.
- om patienten har genomgått en knäledsoperation eller har främmande material i knät.
- om patienten har genomgått knäledsartroskopi under de senaste 6 månaderna.
- till patienter med hemofili som inte är under kontroll eller till patienter som får antikoagulerande behandling som inte är under kontroll.

Injicera inte något annat icke resorberbart implantat i ett redan injicerat knä.

3. Produktbeskrivning

3.1 Beskrivning av produkten

Arthrosamid® är en icke resorberbar, biokompatibel, injicerbar, transparent hydrogel för intraartikulär injektion. Arthrosamid® består av 2,5 % tvärbunden polyakrylamid och 97,5 % pyrogenfritt vatten. Arthrosamid® levereras i en förfylld, steril 1 ml-spruta, försluten med spetskydd i en Luer Lock-koppling.

Arthrosamid® är steriliserad med fuktig värme. Endast avsedd för engångsbruk.

Arthrosamid® är ett permanent, icke nedbrytbart implantat med en förväntad livslängd på 5 år.

3.1.1 Verkningsätt

- Arthrosamid® integreras i den inre ledkapselns synovialvävnad och minskar ledstelhet.
- Arthrosamid® bildar ett kuddliknande membran som består av hydrogelen innesluten i en matris av ett tunt nätverk av vävnad täckt av en synovialhinna.
- Arthrosamid® lindrar smärta och förbättrar funktionen i ett knä som har drabbats av artros.

De icke resorberbara, icke biologiska nedbrytbara och icke migrerbara egenskaperna hos Arthrosamid® har en dämpande effekt på den inre ledkapselvävnaden.

3.2 Tidigare versioner av produkten

Det finns inga tidigare versioner eller varianter av produkten.

3.3 Andra enheter eller produkter som är avsedda att användas i kombination med produkten

Arthrosamid® är avsedd att injiceras intraartikulärt med en steril nål på 21 G (0,8 x 50 mm) med Luer Lock-koppling.

4. Kvarvarande risker och varningar

4.1 Kvarvarande risker och oönskade effekter

Contura genomför riskhantering som en återkommande process under hela livscykeln för Arthrosamid® i syfte att kontinuerligt hantera alla risker som uppkommer i samband med produkten. Vid den riskanalys som utfördes för Arthrosamid® identifierades två kvarvarande (efter riskkontroll) risker som kunde härledas från en rimligen förutsebar sekvens eller kombination av händelser. Dessa risker bedömdes vara acceptabla men betydande. De skador som förknippas med dessa två risker är övergående symtom som inte kräver någon professionell medicinsk eller kirurgisk åtgärd och som patienterna kan uppleva under de första veckorna efter ingreppet (återhämtningsperiod).

De skador som förknippas med de kvarvarande riskerna är följande:

- svullnad/ödem.
- förvärrad artralgi.

Det finns kvantitativa data om biverkningar av Arthrosamid® från två kliniska prövningar, "IDA" (n = 49) och "ROSA" (n = 121), samt från systematiskt insamlad data från övervakning efter utsläppandet på marknaden fram till och med den 31 december 2023. Totalt hade 5 098 patientförpackningar (6-pack) släppts ut på marknaden fram till och med den 31 december 2023.

Studierna "IDA" och "ROSA" beskrivs i avsnitt [5.2.4](#) respektive [5.2.5](#).

Tabell 1 Frekvens av kvarvarande risker och biverkningar i kliniska prövningar och data efter utsläppande på marknaden

	"IDA" (n = 49)	"ROSA" (n = 121)	Data efter utsläppande på marknaden (n = 5 098)
Kvarvarande risker			
Svullnad/ödem	8 %	11 %	0,04 %
Förvärrad artralgi	12 %	16 %	< 1/5 098*
Oönskade effekter			
Injektionsrelaterad smärta	-	1 %	0,08 %
Bakercysta	6 %	-	< 1/5 098*
Infektion	-	-	< 1/5 098*

*Inga produktrelaterade komplikationer har rapporterats vid användning efter utsläppande på marknaden.

4.2 Varningar och försiktighetsåtgärder

4.2.1 Varningar

- Injicera inte Arthrosamid® intravaskulärt, extraartikulärt eller i kapselvävnaden.
- Injicera inte kortikosteroider tillsammans med Arthrosamid®.
- Injicera inte läkemedel eller biologiska ämnen tillsammans med Arthrosamid®.

4.2.2 Försiktighetsåtgärder

Sedvanliga försiktighetsåtgärder som gäller vid invasiva ledingrepp ska följas.

- Arthrosamid® får inte återanvändas. Återanvändning ökar risken för kontaminering, vilket i sin tur ökar risken för infektion.
- Arthrosamid® får inte omsteriliseras.
- Använd inte Arthrosamid® efter utgångsdatumet.

- Injicera inte Arthrosamid® i andra delar av kroppen.
- Patienterna ska undvika ansträngande aktiviteter (till exempel tennis, löpning och långa promenader) under de första veckorna efter injektionen.

Arthrosamid® ska användas med försiktighet hos patienter:

- med akuta eller kroniska infektioner i andra delar av kroppen.
- med autoimmuna sjukdomar.
- som får immunsuppressiv behandling.
- med nedsatt immunförsvar.
- med okontrollerad diabetes.
- som ska genomgå större tandvårdsingrepp eller ett invasivt medicinskt ingrepp.

Säkerhet och effektivitet har inte fastställts för:

- patienter under 18 år.
- gravida eller ammande kvinnor.
- patienter med ett BMI på $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.
- engångsdoser som överstiger 6 ml.

Liksom vid alla invasiva ledingrepp finns det en risk för infektion när Arthrosamid® injiceras och därför måste profylaktiska antibiotika administreras före injektionen.

4.3 Övrig information

Ingen korrigerande säkerhetsåtgärd på marknaden har vidtagits för Arthrosamid®.

5. Sammanfattning av klinisk utvärdering och klinisk uppföljning efter utsläppande på marknaden

5.1 Likvärdighet

Bedömningen av överensstämmelse av Arthrosamid® har inte baserats på likvärdighet med några andra produkter.

5.2 Kliniska prövningar före CE-märkning

Kliniska prövningar av Arthrosamid® har genomförts före CE-märkningen i enlighet med MDR.

Nedan följer en sammanfattning av prövningarna.

5.2.1 "Proof of concept"-studie

5.2.1.1 Klinisk prövningsdesign

Denna prövning var en prövarinitierad, öppen, "proof of concept" kohortstudie vid ett studiecenter. Den genomfördes i enlighet med Helsingforsdeklarationen (World Medical Associations (WMA) Helsingforsdeklaration – etiska riktlinjer för medicinsk forskning på människor) och publicerades 2018 [1].

Prövningsprodukt

Produkt: Hydrogel B-produkten Aquamid® Reconstruction användes i studien. Aquamid® Reconstruction är identisk med Arthrosamid® men har en annan användningsindikation (Aquamid® Reconstruction är avsedd för förstärkning av mjukvävnad i rekonstruktivt syfte, inklusive korrigering av lipoatrofi i ansiktet). Produkten kallas i detta dokument för "Hydrogel B".

Administrering: Injektionen med Hydrogel B utfördes under aseptiska förhållanden och med lokalbedövning (inuti leden och direkt vid injektionsstället). 3 ml Hydrogel B injicerades med ultraljudsledning i ledutrymmet med en 21 G-nål på 0,8 x 50 mm (3 x 1 ml injicerades med en och samma nål). Hos patienter där effekten var otillräcklig upprepades injektionen efter minst 2 veckor, vilket gav en total injicerad volym på 6 ml Hydrogel B.

Profylaktiska antibiotika: En enkeldos med perorala antibiotika (azitromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) administrerades 1–6 timmar före injektionen.

Syften och effektmått

Det övergripande syftet med studien var att få information om effektiviteten för Hydrogel B hos patienter med knäledsartros. Studiens effektmått definierades enligt följande:

Primärt effektmått: att utvärdera förändringen från studiestart av smärtpoäng enligt WOMAC 4 månader efter injektionen med Hydrogel B i knäleden. WOMAC-frågeformuläret beskrivs nedan.

Sekundära effektmått: att utvärdera förändringar från studiestart enligt WOMAC-delskalorna för fysisk funktion och stelhet samt total WOMAC-poäng efter 4, 7 och 13 månader.

Effektivitetsparametrar

WOMAC-poäng: WOMAC-frågeformuläret är ett självadministrerat frågeformulär som består av 24 punkter som var och en bedöms enligt en Likertskala från 0 till 4. De 24 punkterna är indelade i tre delskalor: smärta (5 punkter), stelhet (2 punkter) och fysisk funktion (17 punkter). Total WOMAC-poäng beräknas som summan av alla 24 punkterna. WOMAC-poängen (delskalor och totalt) omvandlas till en skala på 0–100, där en högre poäng motsvarar ett sämre utfall.

Inklusions- och exklusionskriterier

Följande inklusions- och exklusionskriterier definierades:

Inklusionskriterier:

Vuxna med kliniskt diagnostiserad knäledsartros enligt riktlinjerna från American College of Rheumatology.

Exklusionskriterier:

- Aktiv hudsjukdom eller infektion vid eller i närheten av injektionsstället.
- Infekterad eller kraftigt inflammerad led.
- Tidigare behandling med ett nedbrytbart, intraartikulärt medel för injektion, till exempel hyaluronsyra, såvida produkten inte är fullständigt nedbruten.
- Tidigare behandling genom injektion av ett annat icke resorberbart läkemedel/implantat.
- Patienten har genomgått knäartroplastik.
- Patienter med hemofili.
- Patienter som är under 18 år.

Översikt över studien

I studien ingår följande besök för behandling och utvärdering:

- Ett inledande behandlingsbesök (behandlingsbesök 1).
- Ett andra behandlingsbesök cirka en månad efter behandlingsbesök 1 (behandlingsbesök 2).
- Uppföljningsbesök efter fyra månader (uppföljningsbesök 1), sju månader (uppföljningsbesök 2) och tretton månader (uppföljningsbesök 3). De schemalagda besöksperioderna var +/- 2 veckor för alla uppföljningsbesök.

En kort översikt över studieproceduren visas i [tabell 2](#).

Tabell 2. Översikt över ”proof of concept”-studien.

	Behandlingsbesök 1	Behandlingsbesök 2	Uppföljningsbesök 1	Uppföljningsbesök 2	Uppföljningsbesök 3
Tidpunkt (månader)	0	1	4	7	13
Injektion med Hydrogel B	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*Injektion med Hydrogel B utfördes om effekten av den första dosen ansågs vara otillräcklig.

Studiepopulation

Studiepopulationen bestod av patienter som behandlades för knäledsartros och hade giltigt dokumenterade primära effektivitetsmått före behandlingen (WOMAC-frågeformuläret). Patienterna fick den första injektionen med Hydrogel B vid behandlingsbesök 1 och fick inte någon intraartikulär injektion med kortikosteroider vid något tillfälle fram till studiebesöket efter 13 månader. De fick inte heller någon intraartikulär injektion med Hydrogel B vid något av uppföljningsbesöken (dvs. efter 4 respektive 7 månader).

Graden av knäledsartros fastställdes enligt Kellgren-Lawrence-systemet (KL), som är en skala från 0 till 4, där 0 motsvarar ingen förekomst av artros och 4 motsvarar svår artros [1]. Patienterna i studien hade följande KL-poäng: KL = 1: 4 %; KL = 2: 24 %; KL = 3: 46 % och KL = 4: 26 %.

5.2.1.2 Resultat

Patientegenskaper

Totalt fick 122 patienter med knäledsartros intraartikulär behandling med 3 ml Hydrogel B. 38 av dessa fyllde inte i WOMAC-frågeformuläret vid studiestart, vilket ledde till 84 patienter med WOMAC-poäng före behandlingen. Medelåldern vid den första injektionen med Hydrogel B var 68 år (intervallet 36–91). 48 patienter (57 %) var kvinnor. WOMAC-poäng vid studiestart återges i [tabell 3](#).

Tabell 3. WOMAC-poäng vid studiestart.

	Medel (SD)	Intervall
Smärta enligt WOMAC	44,3 (17,2)	5,0–75,0
Stelhet enligt WOMAC	44,9 (22,0)	0,0–87,5
Funktion enligt WOMAC	42,2 (20,7)	0,0–88,2
WOMAC totalt	42,8 (18,6)	0,0–84,4

Behandling och uppföljning

Av de 84 patienterna med WOMAC-poäng före behandlingen kom 75 patienter till det andra behandlingsbesöket. Av dessa fick 72 patienter en andra intraartikulär injektion med 3 ml Hydrogel B (3 patienter kom inte till det andra behandlingsbesöket, men fortsatte att delta i studien). En kumulativ effekt av Hydrogel B har därför studerats indirekt.

Uppföljande WOMAC-data var tillgängliga för 62 patienter efter 4 månader, för 59 patienter efter 7 månader och för 56 patienter efter 13 månader.

Effektivitetsparametrar

WOMAC-poäng

I [tabell 4](#) sammanfattas poängen för WOMAC-delskalorna (smärta, stelhet och funktion) samt total WOMAC-poäng. Vid uppföljningen efter 4 månader observerades en statistiskt signifikant minskning av WOMAC-delskalan för smärta på 14,6 poäng (95 % KI -18,9 till -10,2) ($p < 0,001$). Den förbättrade

delpoängen för smärta kvarstod över tid med en genomsnittlig minskning på 16,0 och 15,7 efter 7 respektive 13 månader. Dessutom minskade poängen för WOMAC-delskalorna för stelhet och funktion samt den totala WOMAC-poängen på ett sätt som var statistiskt signifikant vid alla tidpunkter (4, 7 och 13 månader).

Tabell 4. Förändringar från studiestart av WOMAC-delpoängen för smärta, stelhet och funktion samt den totala WOMAC-poängen (n = 84).

	4 månader (n = 62)		7 månader (n = 59)		13 månader (n = 56)	
	Medel (95 % KI)	P-värde	Medel (95 % KI)	P-värde	Medel (95 % KI)	P-värde
WOMAC Smärta	-14,6 (-18,9 till -10,2)	< 0,0001	-16,0 (-20,4 till -11,6)	< 0,0001	-15,7 (-20,2 till -11,2)	< 0,0001
WOMAC Stelhet	-12,3 (-17,7 till -6,9)	< 0,0001	-13,3 (-18,8 till -7,8)	< 0,0001	-12,1 (-17,8 till -6,4)	< 0,0001
WOMAC Funktion	-13,1 (-17,4 till -8,7)	< 0,0001	-12,2 (-16,6 till -7,8)	< 0,0001	-9,4 (-14,0 till -4,9)	< 0,0001
WOMAC totalt	-13,4 (-17,5 till -9,2)	< 0,0001	-13,1 (-17,3 till -8,8)	< 0,0001	-10,9 (-15,2 till -6,6)	< 0,0001

Utvärdering av studiens effektmått

Studieresultatet i relation till studiens effektmått sammanfattas i [tabell 5](#).

Tabell 5. Studieresultat i relation till studiens effektmått.

Studiens effektmått		Studieresultat
Primärt effektmått	Att utvärdera förändringen från studiestart av smärta (WOMAC) 4 månader efter injektion med Hydrogel B i knäleden.	En statistiskt signifikant förbättring av smärta 4 månader efter injektion med Hydrogel B i knäleden påvisades ($p < 0,0001$).
Sekundära effektmått	Att utvärdera förändringar från studiestart enligt WOMAC-delskalorna för fysisk funktion och stelhet samt total WOMAC-poäng efter 4, 7 och 13 månader.	Förbättringar observerades av övriga WOMAC-poäng (stelhet, funktion och totalt) efter 4 månader. Effekten tycks vara långsiktig och kvarstod efter 13 månader.

5.2.1.3 Slutsats

Denna kliniska studie av Arthrosamid® var en öppen, "proof of concept" kohortstudie vid ett studiecenter som omfattade 84 patienter med WOMAC-poäng före behandlingen. En utvärdering av det primära effektmåttet visade att WOMAC-delpoängen för smärta hade förbättrats signifikant 4 månader efter den första injektionen med Hydrogel B jämfört med vid studiestart. Även den totala WOMAC-poängen och delpoängen för stelhet och fysisk funktion (sekundära effektmått) hade förbättrats. Effekten tycktes kvarstå över tid fram till den sista observationen efter 13 månader.

5.2.2 Säkerhetsstudie

5.2.2.1 Klinisk prövningsdesign

Allmän information

Detta var en prövarinitierad, retrospektiv kohortstudie i syfte att utvärdera säkerheten för Arthrosamid® (Hydrogel B) hos patienter med knäledsartros. Studien publicerades 2019 [2].

Prövningsprodukt

Produkt: Hydrogel B-produkten Aquamid® Reconstruction användes i studien. Aquamid® Reconstruction är identisk med Arthrosamid® men har en annan användningsindikation (Aquamid® Reconstruction är avsedd för förstärkning av mjukvävnad i rekonstruktivt syfte, inklusive korrigering av lipoatrofi i ansiktet). Produkten kallas i detta dokument för "Hydrogel B".

Administrering: Injektionen med Hydrogel B utfördes under aseptiska förhållanden och med lokalbedövning (inuti leden och direkt vid injektionsstället). 3 ml Hydrogel B injicerades med ultraljudsledning i ledutrymmet med en 21 G-nål på 0,8 x 50 mm (3 x 1 ml injicerades med en och samma nål). Hos patienter där effekten var otillräcklig upprepades injektionen efter minst 2 veckor, vilket gav en total injicerad volym på 6 ml Hydrogel B.

Profylaktiska antibiotika: En enkeldos med perorala antibiotika (azitromycin 500 mg + moxifloxacin 400 mg) administrerades 1–6 timmar före injektionen.

Studiens syfte

Det övergripande syftet med studien var att få information om säkerheten för Hydrogel B hos patienter med knäledsartros.

Säkerhetsparametrar

Biverkningar: En biverkning definieras som en oönskad medicinsk händelse eller ett oönskat kliniskt tecken (inklusive avvikande laboratoriefynd) hos patienter oavsett om händelsen eller tecknet har samband med prövningsprodukten. Biverkningar klassificerades som lindriga (övergående och lätt tolererade), måttliga (orsakar obehag och stör normala aktiviteter) eller svåra (funktionsnedsättande, livshotande eller stör normala aktiviteter på ett betydande sätt).

Allvarliga biverkningar: En allvarlig biverkning är en biverkning som:

- ledde till dödsfall, skada eller bestående nedsättning av en kroppsstruktur eller kroppsfunktion.
- ledde till kraftigt försämrad hälsa hos patienten, som antingen resulterade i:
 - en livshotande sjukdom eller skada, eller
 - en bestående nedsättning av en kroppsstruktur eller kroppsfunktion, eller
 - oplanerad sjukhusinläggning eller förlängning av en befintlig sjukhusinläggning, eller
 - medicinsk eller kirurgisk åtgärd för att förhindra en livshotande sjukdom.
- ledde till allvarlig fosterpåverkan, fosterdöd, medfödd funktionsnedsättning eller missbildning.

Effektivitetsparametrar

Frågeformulär om behandlingseffekt: För att utvärdera patienternas upplevda effekt av behandlingen fick patienterna tre alternativ för att beskriva det aktuella tillståndet för deras knä jämfört med före behandlingen: oförändrat/sämre/bättre. Om svaret var "sämre" ombads patienten att skatta sitt tillstånd enligt en 7-gradig skala, där -1 var "nästan samma, knappt sämre alls" och -7 var "våldigt mycket sämre". Om svaret var "bättre" ombads patienten att skatta sitt tillstånd enligt en 7-gradig skala, där 1 var "nästan samma, knappt bättre alls" och 7 var "våldigt mycket bättre".

Patienternas upplevda effekt av behandlingen utvärderades separat avseende smärta, fysisk funktion och global upplevd effekt.

Översikt över studien

Alla patienter hade behandlats med Hydrogel B för knäledsartros mellan 2010 och 2017. Efter att informerat samtycke hade lämnats fick patienterna genomgå en medicinsk undersökning och medicinska uppgifter samlades in. De patienter som inte vill genomgå den medicinska undersökningen erbjöds att bli intervjuade på telefon, och detaljerade beskrivningar av eventuella biverkningar dokumenterades. Studien utgjordes alltså av ett sjukhusbesök/en telefonintervju per patient.

Patientintervju: Alla patienter ombads att beskriva eventuell smärta, rörlighetsbegränsningar, hudproblem och systemiska händelser (ej relaterade till knät) som de upplevde i samband med eller efter behandlingen med Hydrogel B. Om patienten beskrev några biverkningar ombads personen att uppge hur länge biverkningen pågick och hur allvarlig den var.

Granskning av medicinska uppgifter/operationsrapporter: Prövaren utvärderade alla biverkningar i detalj, inklusive ungefärligt datum för debut, beskrivning, svårighetsgrad, varaktighet och utfall, samband mellan biverkningen och prövningsprodukten samt eventuella vidtagna åtgärder.

För den grupp av patienter som hade genomgått en operation för utbyte av knäled efter att ha behandlats med Hydrogel B granskades operationsrapporterna med avseende på beskrivningar av avvikande makroskopiska fynd. I synnerhet undersökte man om förekomst av Hydrogel B noterats och om det fanns några tecken på fibros eller oidentifierade främmande kroppar.

Klinisk undersökning: En klinisk undersökning av patienternas knän gjordes för att bedöma om det förekom några avvikelser som hade samband med knäledsartros och som inte hade påvisats tidigare.

Den kliniska undersökningen syftade särskilt till att upptäcka eventuell intraartikulär fibros. Därför gjordes en utvärdering av knäledens rörelseomfång. I de fall en kliniskt signifikant minskning av rörelseomfånget förekom, gjordes en dokumenterad bedömning av huruvida detta kunde förväntas som en del av sjukdomens naturliga förlopp (knäledsartros) och huruvida tillståndet berodde på förändringar i benvävnad eller mjukvävnad (fibros).

5.2.2.2 Resultat

Totalt 128 patienter remitterades till öppenvårdskliniken för artros för att eventuellt delta i studien. Av dessa svarade 91 på inbjudan och utgör den retrospektiva säkerhetspopulationen. En majoritet av patienterna besökte kliniken (n = 74), medan 17 patienter deltog genom telefonintervju.

Den genomsnittliga tiden sedan den första injektionen med Hydrogel B var 24 månader (intervall: 4 till 87). I [tabell 6](#) visas patientegenskaperna vid tidpunkten för studien.

Tabell 6. Patientegenskaper

Antal patienter (n)	91
Alder (år)	Medel: 70 Intervall: 38–94
Kön (n)	Kvinnor: 46 (51 %) Män: 45 (49 %)
Tid sedan första injektion med Hydrogel B (månader)	Medel: 24 Intervall: 4–87

Biverkningar

I denna retrospektiva utvärdering rapporterade 25 patienter (27 %) att de hade upplevt en eller flera biverkningar eller obehag i samband med eller efter behandling med Hydrogel B. Det totala antalet biverkningar som rapporterades av dessa 25 patienter var 41. En översikt över biverkningarna med avseende på frekvens, svårighetsgrad och varaktighet återges i [tabell 7](#). De vanligaste biverkningarna var en känsla av svullnad (15 patienter) eller smärta i det aktuella knät (7 patienter).

De flesta av de patienter som hade en känsla av svullnad beskrev den som lindrig eller måttlig. Tre patienter skattade känslan av svullnad som svår. Alla utom en patient beskrev känslan som kortvarig (dagar till veckor). Smärta i knät beskrevs som svår av 4 patienter. Smärtan kvarstod inte någon längre tid hos någon av patienterna.

Prövaren bedömde att majoriteten av de patientrapporterade biverkningarna var normala symtom vid knäledsartros.

Två patienter rapporterade att de hade sökt vård på den behandlande kliniken på grund av smärta i knät efter den första behandlingen. En patient behandlades med smärtstillande läkemedel och personens symtom gick tillbaka efter en vecka. Den andra patienten hade en intraartikulär vätskeutgjutning och behandlades genom återkommande artrocentes en respektive tre veckor efter den första behandlingen. Inga kvarstående reaktioner och inga allergiska reaktioner eller intraartikulära infektioner rapporterades.

Tabell 7. Patientrapporterade biverkningar.

Biverkning	n (%)	Svårighetsgrad (n)			Varaktighet (n)		
		Lindrig	Måttlig	Svår	Dagar	Veckor	Månader
Smärta i det aktuella knät	7 (17,1 %)	2	1	4	3	4	0
Annan smärta i extremitet	1 (2,4 %)	0	0	1	1	0	0
Obehag/smärta i muskler	2 (4,9 %)	2	0	0	2	0	0
Ömhet	3 (7,3 %)	3	0	0	2	1	0
Brännande känsla	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Känsla av svullnad	15 (36,6 %)	10	2	3	6	8	1
Stickande känsla i hud eller leder	3 (7,3 %)	1	1	1	1	1	1
Domningar	1 (2,4 %)	1	0	0	1	0	0
Känsla av kyla	1 (2,4 %)	1	0	0	0	0	1
Känsla av värme	1 (2,4 %)	1	0	0	0	1	0
Minskat rörelseomfång	4 (9,8 %)	1	2	1	1	2	1
Stelhet	2 (4,9 %)	2	0	0	0	1	1

Allvarliga biverkningar

Inga allvarliga biverkningar rapporterades.

Klinisk undersökning

Vid kliniska undersökningar av de 74 patienter som besökte öppenvårdskliniken för knäledsartros fann prövaren inga tecken på minskat rörelseomfång i knät utöver vad som kan förväntas i en population med patienter med knäledsartros.

Prövaren fann ingen indikation på utveckling av fibros som var tillräckligt signifikant för att påvisas genom en klinisk undersökning av rörelseomfånget hos någon av de undersökta patienterna.

Operationsrapporter

Femton av patienterna hade genomgått knäartroplastik i det behandlade knät efter injektionerna med Hydrogel B. Den genomsnittliga tiden från behandling med Hydrogel B till operation var 19 månader (intervall: 5 till 58 månader). Vid de preoperativa undersökningarna fanns inga indikationer på fibros i knät hos någon av patienterna. Operationsrapporterna innehöll inga beskrivningar av avvikelser som skulle kunna förknippas med tidigare behandling med Hydrogel B. Ingen av rapporterna omnämner förekomst av Hydrogel B, oidentifierade främmande kroppar eller makroskopiska tecken på fibros.

5.2.2.3 Slutsats

Denna kliniska studie av Arthrosamid® (Hydrogel B) var en retrospektiv kohortstudie som omfattade 91 patienter. Utvärderingen av säkerhetsdata påvisade inga allvarliga biverkningar som hade samband med injektionen med Hydrogel B. Inga allergiska reaktioner eller intraartikulära infektioner observerades.

De flesta av de biverkningar som rapporterades av patienterna kan beskrivas som normala symtom vid knäledsartros och var därmed med största sannolikhet inte relaterade till Hydrogel B. Ett undantag är känslan av svullnad efter behandling som 15 patienter kände. De flesta (14 patienter, vilket motsvarar 93 %) beskriver känslan som kortvarig (dagar till veckor). Orsaken till denna biverkning är inte klargjord.

Det förekom inga indikationer på fibros efter injektion med Hydrogel B.

5.2.3 Histopatologisk rapport

Denna prövning beskrivs ingående i rapporten: "Fallserie: rapport om en prospektiv histopatologisk studie av biopsier från sju knän med total knäartroplastik (TKA) som behandlats med polyakrylamidhydrogel (PAAG)" [3].

5.2.3.1 Klinisk prövningsdesign

En prövarinitierad prospektiv histopatologisk studie utfördes på vävnad som tagits från patienter under total knäartroplastik (TKA). Patienterna hade tidigare fått behandling med Hydrogel B. Det kirurgiska ingreppet vid TKA omfattar resektion av sjukt eller skadat ben och brosk från knät samt insättning av proteser av metall och polyeten.

Efter resektion delades mjukvävnad, brosk och förkalkat ben upp i mindre snitt och bearbetades för att undersökas histologiskt. Hematoxylin-eosin-färgade snitt undersöktes.

Den förstärkande effekten hos Hydrogel B utvärderades som en kombination av större genomsnittlig tjocklek hos synovialmembranet och omfattningen av integrerad ansamling av Hydrogel B, och bedömdes enligt en skala från 1 till 3.

Integrationsgraden utvärderades som en kombination av nätets maskstorlek och antalet celler inom detta nät, och bedömdes enligt en skala från 1 till 3.

5.2.3.2 Resultat

Totalt sju patienter inkluderades i studien (tabell 8). Patienterna var mellan 35 och 84 år, och alla utom en var kvinnor. I denna studie betecknas de olika stadierna av artros (OA) som OA-grad¹ (fastställs av kirurgen) och/eller KL-poäng. Båda skattas från 0 till 4, där grad 0 motsvarar ingen förekomst av artros och grad 4 motsvarar svår artros. Artros var indikationen för injektion med Hydrogel B och efterföljande total knäartroplastik hos sex av patienterna. Den sjunde patienten hade fått en knäskada vid 13 års ålder. En majoritet av patienterna hade fått två injektioner med Hydrogel B under i genomsnitt 16 månader (intervall 5–33) före knäartroplastiken. Orsaken till artroplastik var i de flesta fall återkommande symtom.

De histologiska fynden sammanfattas i tabell 9. Den förstärkande effekten hos Hydrogel B utvärderades som en kombination av större genomsnittlig tjocklek hos synovialmembranet och omfattningen av integrerad ansamling av Hydrogel B, och bedömdes enligt en skala från 1 till 3, där 3

¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

var den största förstärkande effekten. Integrationsgraden utvärderades som en kombination av nätets maskstorlek och antalet celler inom detta nät, och bedömdes enligt en skala från 1 till 3, där 3 var den högsta graden av integration.

Tabell 8. Patientegenskaper.

Patient	Ålder/kön	Sjukdom	OA-grad	KL-poäng*	Tidigare behandling	Volym Hydrogel B	Tid sedan injektion med Hydrogel B (månader)
Fall 1	35 år – kvinna	Skada	1	-	Operation	5 + 3 ml	18
Fall 2	84 år – kvinna	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	5
Fall 3	77 år – kvinna	OA	2	-	Ingen	5 + 5 ml	29
Fall 4	69 år – kvinna	OA	2	2	Ingen	3 ml	33
Fall 5	67 år – kvinna	OA	3	3	Ingen	3 + 3 ml	7
Fall 6	74 år – kvinna	OA	3	2	Ingen	3 + 3 ml	5
Fall 7	82 år – man	OA	2	3	Steroid	3 + 3 ml	16

*KL-poäng var inte tillgänglig i fall 1 och fall 3.

Tabell 9. Sammanfattning av histologiska fynd.

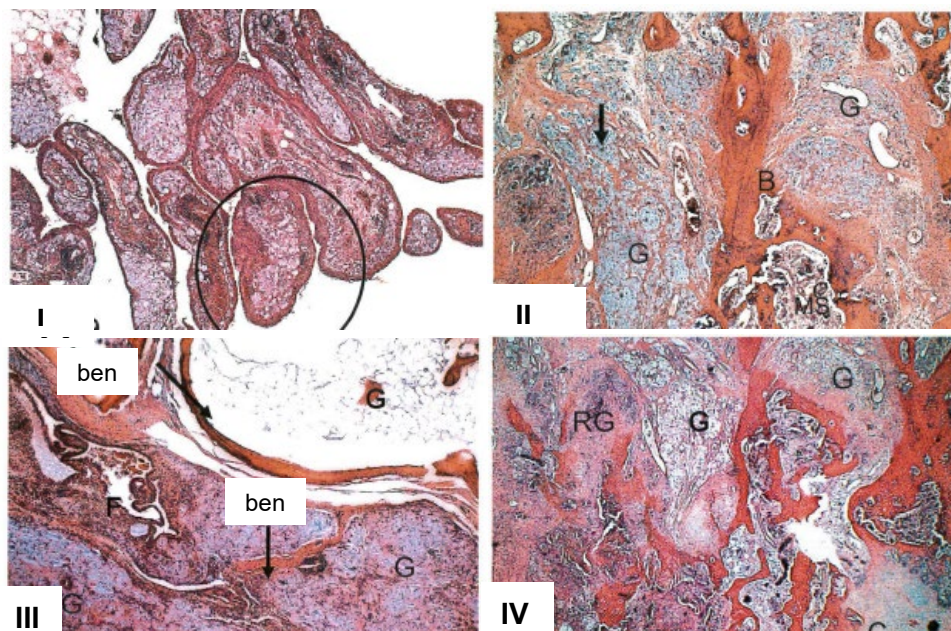
Patient	Biopsier med gel	Gelens förstärkande effekt (1–3)	Integrationsgrad (1–3)	Sammanfattning av histologiska fynd
Fall 1	3/16	1	2	Spridda små gelavlagringar strax under synovialhinnan. Tecken på artros med broskfragment, hyperplasi i synovialmembranet, diffus ökning av inflammatoriska celler i synovialmembranet.
Fall 2	6/25	1–2	1	Ett fåtal gelavlagringar strax under synovialhinnan. Ett fåtal ställen med hyaliniserad bindvävnad, ett fåtal ställen med inflammatoriska celler i synovialmembranet. Inga områden med skleroserande/ärrbildande fibros eller nekros.
Fall 3	38/48	3	3	Stora mängder helt integrerad gel inuti synovialmembranet, inuti bindvävnaden och under synovialmembranet. Ansamling av inflammatoriska celler och stråk av bindvävsfibrer.
Fall 4	12/26	3	3	Helt integrerad gel med spridda inflammatoriska celler och fibroblaster.
Fall 5	3/15	1–2	3	Oregelbundet veckad kapselvävnad i områden med stora papillära veck. Integrerad gel observerades under synovialmembranet.
Fall 6	10/11	1	2	Väl integrerad gel inuti synovialmembranet och under synovialhinnan. Diffus infiltration av inflammatoriska celler i bindvävnaden.
Fall 7	11/18	2	2	Stora förtätningar av inflammatoriska celler runt gelavlagringarna. Små ansamlingar av blödning och nekros.

Sammanfattningsvis observerades ett liknande histologiskt mönster i samtliga sju fall. Hydrogel B konstaterades vara integrerad i synovialmembranet, och celler i den yttre synovialhinnan hade trängt in i gelen och skapat ett de novo-skikt. Den integrerade gelen tycks bidra med en betydande förstärkande effekt på kapselns insida, riktad mot håligheten. Stora papillära veck i

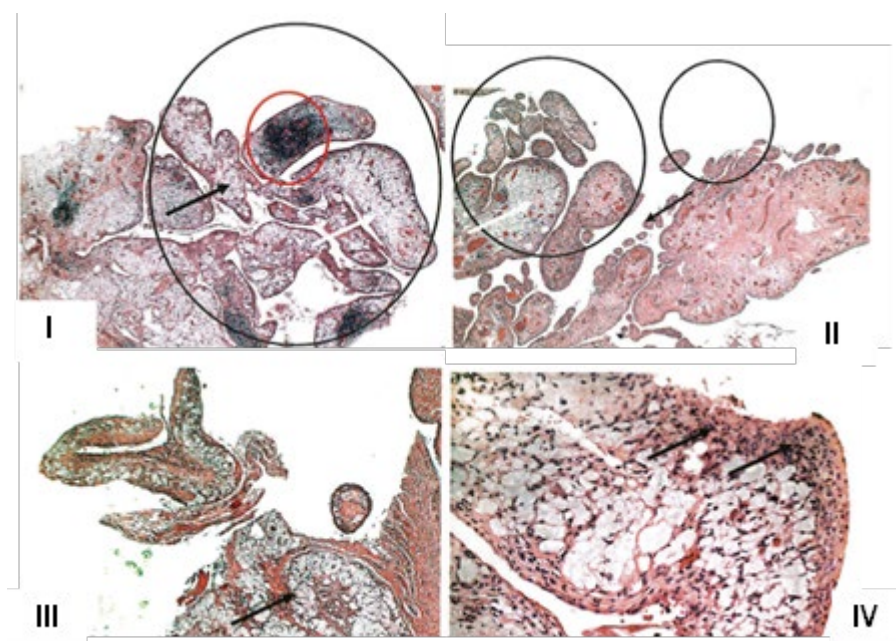
synovialmembranet kunde därmed ses i alla fall utom ett (fall 1). I ett knä (fall 1) fanns gelen direkt intill både vitala och nekrotiska bentrabekler, där den kan fungera som extra dämpning.

Ingen av de sju fallen uppvisade belägg för tydlig fibros eller ärrbildning. Integrationen av gelen resulterade i ett vävnadsnät av mycket tunna fibrer, men ingen av de många biopsierna påvisade några tecken på krympning eller ihopdragning inuti eller runt gelavlagringarna som skulle kunna tyda på fibros eller ärrbildning, som är välkända parametrar vid artros.

Exempel på histologiska fynd visas i [figur 1](#) och [figur 2](#).



Figur 1. Fall 3. Översikt över en del av synovialmembranet som visar papillära proliferationer förstärkta med Hydrogel B (I). Notera den hyperplastiska synovialhinnan (inringad). Smala bentrabekler (B/ben) och mellanliggande benmärgsutrymmen förstärkta med integrerad gel (G) (II och III). Nekrotiskt och återbildat brosk (RG) eller brosk/ben (C) med integrerad gel (G) i intilliggande benmärgsutrymmen (IV).



Figur 2. Fall 7. Synoviala papillära projektioner med integrerad gel med varierande volym och frekvens inuti synovialmembranet (pilar) (I och II). De tre svarta cirkelarna visar olika gelinnehåll inom de olika synoviala projektionerna. Den minsta cirkeln innehåller ingen gel, den mellanstora innehåller en del gel och den stora cirkeln innehåller gel i samtliga vävnadsprojektioner (I och II). Förtätningar med kroniska inflammatoriska celler kan ses inom den röda cirkeln (I). En veckad kant med integrerad gel ses i (III) och en förstörd bild av ett område med integrerad gel och kroniska inflammatoriska celler i omgivande bindvävnad ses i (IV).

5.2.3.3 Slutsats

I denna histopatologiska studie ingick knäbiopsier från sju patienter som tidigare hade behandlats med Hydrogel B i kombination med total knäartroplastik. Det övergripande resultatet av prövningen är att Hydrogel B påvisades vara integrerad i synovialmembranet och täckt av synoviala ytceller, oberoende av tidpunkten efter injektion med Hydrogel B (5–33 månader, medel: 16 månader). Dessutom observerades omfattande papillära veck i synovialmembranet. Inga belägg för tydlig fibros eller ärrbildning observerades.

5.2.4 Prospektiv, öppen klinisk prövning av intraartikulär injektion med polyakrylamidhydrogel hos patienter med knäledsartros ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura sponsrar en prospektiv, öppen klinisk multicenterstudie som utvärderar effektivitet och säkerhet för Arthrosamid® hos patienter med knäledsartros. Prövningen består av en huvudstudie och en förlängningsstudie. 49 patienter rekryterades under en månads tid (augusti till september 2019). Studien genomfördes i enlighet med SS-EN ISO 14155 och alla gällande regelkrav, vid tre kliniker i Danmark, och innan prövningen startade erhöles godkännanden från det danska läkemedelsverket och den oberoende etikprövningsnämnden.

Patienterna följdes i 4 år. De data som utvärderades efter 6 respektive 12 månader publicerades 2021 [4,5], data efter 2 år publicerades 2022 [6] och data efter 3 år publicerades 2023 [7,8].

5.2.4.1 Klinisk prövningsdesign

Den kliniska prövningens syften och effektmått

Huvudstudiens primära syfte var att utvärdera effektivitet för en injektion med 6 ml (6 x 1 ml) Arthrosamid® på smärta under 3 månader (13 veckor) hos patienter med lindrig till svår knäledsartros (KL-poäng 2–4).

Huvudstudiens primära effektmått var:

- Förändring av den normaliserade WOMAC-delskalan för smärta på 0–100 poäng från studiestart till vecka 13.

De sekundära syftena var att utvärdera effektivitet för 6 ml Arthrosamid® vid patientrapporterade symtom relaterade till knäledsartros, funktion vid vardagliga aktiviteter och global patientskattning (PGA) av påverkan av artros under 1 månad (4 veckor) och 3 månader (13 veckor).

Huvudstudiens sekundära effektmått var:

Förändringar från studiestart under 1 månad (4 veckor) och 3 månader (13 veckor) avseende:

- WOMAC-delskalor för stelhet och fysisk funktion.
- Global patientskattning av påverkan av artros.
- Svar på Outcome Measures in Rheumatology - Osteoarthritis Research Society International (OMERACT-OARSI).
- WOMAC-delskalan för smärta (1 månad).

Förlängningsstudien omfattar endast sekundära effektmått, dvs. förändringar från studiestart till vecka 26 och 52 samt år 2, 3, 4 och 5 avseende:

- WOMAC-delskalor för smärta, stelhet och fysisk funktion.
- Global patientskattning av påverkan av artros.
- OMERACT-OARSI-svar (endast vecka 26 och 52).

Säkerhetsmålen (för både huvudstudien och förlängningsstudien) var att utvärdera säkerheten för Arthrosamid® hos patienter med knäledsartros.

Säkerhetsmått (för både huvudstudien och förlängningsstudien) var:

- Förekomst av biverkningar (AE).
- Förekomst av biverkningar relaterade till den medicinteknisk produkten (ADE).

Studiebehandling

48 av de 49 patienterna fick den planerade injektionen med 6 ml av produkten. På grund av ett produktfel fick en patient endast cirka 5 ml av produkten. Denna patient slutförde år 4 i förlängningsstudien.

Alla patienter fick lokalbedövning före injektionen, och alla fick profylaktisk behandling med azitromycin och moxifloxacin.

Patientpopulation

Huvudsakliga inklusionskriterier var:

- undertecknat formulär för informerat samtycke.
- > 18 år.
- kliniskt diagnostiserad knäledsartros enligt kriterierna från American College of Rheumatology och en KL-poäng på 2, 3 eller 4.

Huvudsakliga exklusionskriterier var i enlighet med kontraindikationerna för Arthrosamid®:

- om patienten hade en aktiv hudsjukdom eller infektion vid eller i närheten av injektionsstället.
- om leden var infekterad eller kraftigt inflammerad.
- om ett nedbrytbart intraartikulärt läkemedel för injektion, till exempel hyaluronsyra, hade använts under de senaste 6 månaderna.
- om patienten tidigare hade fått behandling genom injektion av ett annat icke resorberbart läkemedel/implantat.
- om patienten hade genomgått knäartroplastik.
- patienter med hemofili.

För att kunna separera svaret på Arthrosamid® från eventuellt "bakgrundsbrus" och för att kunna skilja ut eventuella förväxlingsfaktorer, tillämpades ytterligare exklusionskriterier (utöver vad som redan gällde i form av varningar och försiktighetsåtgärder):

- tidigare intraartikulär injektion med polyakrylamidgel i det aktuella knät.
- betydande valgus/varusdeformitet i knät, ligamentlaxitet eller instabil menisk.
- sjukdomar i det aktuella knät utöver artros.
- intraartikulär injektion med något annat medel än hyaluronsyra (t.ex. kortikosteroider) i det aktuella knät under de senaste 3 månaderna.
- tidigare kirurgi i det aktuella knät under de senaste 6 månaderna.
- symtomatisk artros i i höft, ryggrad eller fotled som påverkar utvärderingen av det aktuella knät.
- planerad kirurgi i en nedre extremitet.
- kliniskt signifikant venös eller lymfatisk stas i benen.
- ej kontrollerad eller svår hjärt-kärlsjukdom.
- annan kontraindikation mot intraartikulär injektion.

- betydande medicinskt tillstånd (t.ex. betydande psykiska eller neurologiska tillstånd eller aktivt missbruk av alkohol/droger) som ej är under kontroll eller under dålig kontroll, eller andra faktorer som kan påverka studiedeltagandet.
- behandling med systemiska steroider med dagliga doser som motsvarar > 7,5 mg prednisolon.
- betydande förändring av fysioterapi i nedre extremiteter som har samband med artros under den senaste månaden.
- fibromyalgi.
- inflammatorisk eller annan sjukdom/tillstånd som kan påverka knäleden (bland annat ledgångsreumatism, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit).
- annat tillstånd som enligt provarens bedömning kan utsätta en eventuell deltagare för risk eller på annat sätt omöjliggör deltagande i prövningen.
- deltagande i en studie av en prövningsprodukt inom 6 månader före rekryteringen, eller deltagande i en studie av ett prövningsläkemedel inom 1 månad före rekryteringen.

5.2.4.2 Resultat

Patientsammansättning

50 patienter screenades och 49 patienter rekryterades till studien (intention to treat [ITT]-analysset). Alla patienter slutförde huvudstudien och fortsatte till den 1-åriga förlängningsfasen. 46 patienter slutförde den 1-åriga förlängningen.

Totalt 35 patienter påbörjade år 2 av förlängningsstudien, och 32 patienter slutförde den 2-åriga förlängningen. En patient drog tillbaka sitt samtycke (återkallande av patient) under år 2, och 2 patienter fick avbryta studien av orsaker som rapporterades som "övrigt". Av de 3 patienter som fick avbryta sitt deltagande under år 2 av förlängningen genomgick 2 av dem operation av det aktuella knät (utbyte av knäled) samma datum som de avslutade sitt deltagande i studien. För den återstående patienten finns ingen ytterligare information tillgänglig om orsaken till att studiedeltagandet avbröts.

Totalt slutförde 29 patienter den 3-åriga förlängningen (besök 8). En patient drog tillbaka sitt samtycke (återkallande av patient) under år 3, och 2 patienter fick avbryta studien på grund av operation (utbyte av knäleden).

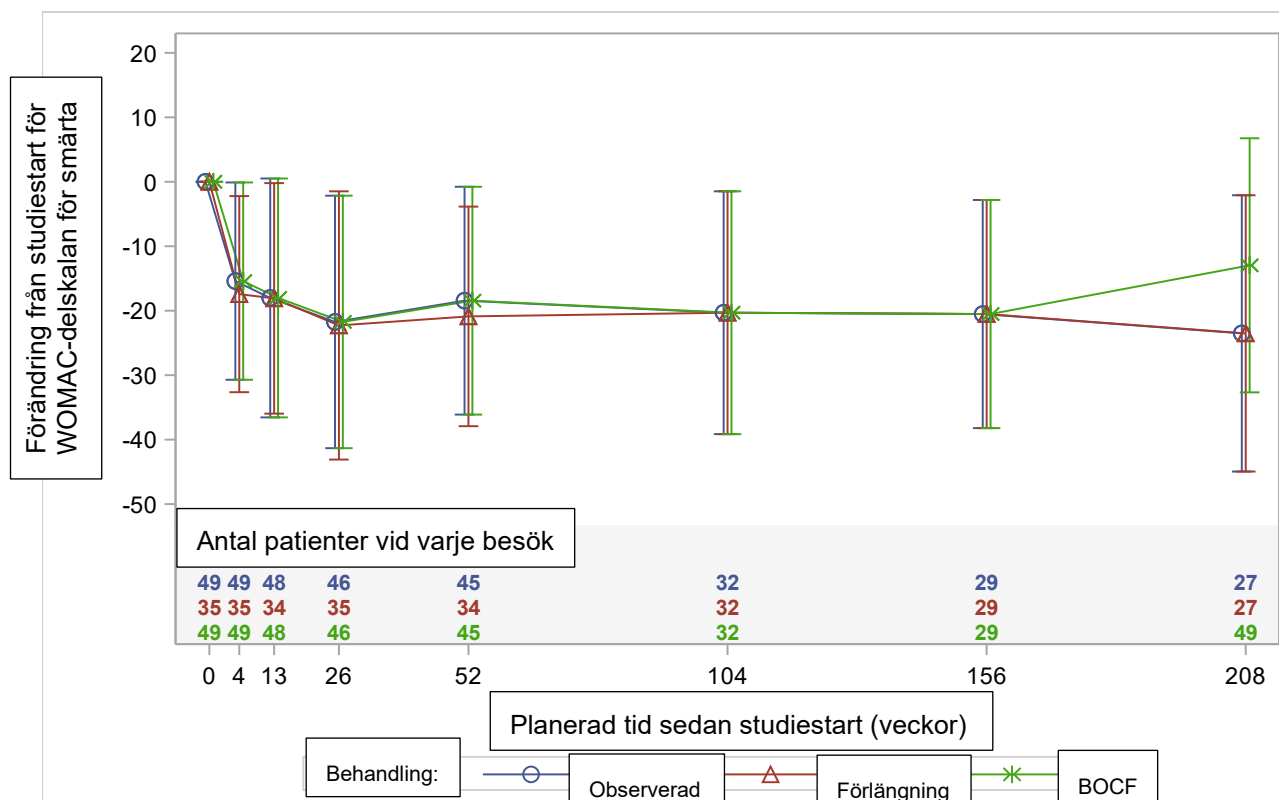
Totalt slutförde 27 patienter den 4-åriga förlängningen (besök 9). Två patienter drog tillbaka sitt samtycke (återkallande av patient) under år 4.

Effektmått

WOMAC-delskala för smärta

Poängen för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta vid studiestart, vecka 13, vecka 26, vecka 52, år 2, år 3 och år 4 sammanfattas för ITT-analyssetet tillsammans med respektive förändringar från studiestart i [tabell 10](#). Förändringarna från studiestart visas grafiskt i [figur 3](#) för ITT-analyssetet, både som observerade och med metoden BOCF ("baseline observation carried forward"), där alla värden som saknas efter 2 år ersätts med patienternas värden vid studiestart, och för delsetet för den 2-åriga förlängningen.

Analysen av förändring från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta (0–100) visade en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 22,0 poäng från studiestart till år 4 för det fullständiga ITT-analyssetet och på 21,8 poäng för delsetet för den 2-åriga förlängningen, vilket tyder på minskad smärta i det behandlade knät. Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 13,0 poäng från studiestart till år 4.



Figur 3. Medelvärdesdiagram av förändring från studiestart för omvandlad WOMAC-delskala för smärta (0–100). Felstaplarna motsvarar standardavvikelsen.

Tabell 10. Sammanfattning av omvandlad WOMAC-delskala för smärta (0–100).

	Faktiska värden	Förändring från studiestart
ITT-analysset (N, %)	49 (100,0)	
Studiestart		
N	49	
Medel (SD)	50,3 (11,8)	
Median	50,0	
Min–max	20–75	
Vecka 13		
N	48	48
Medel (SD)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Median	35,0	-20,0
Min–max	0–75	-55–35
Vecka 26		
N	46	46
Medel (SD)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Median	30,0	-22,5
Min–max	0–70	-60–25
Vecka 52		
N	45	45
Medel (SD)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Median	30,0	-20,0
Min–max	0–70	-60–20
År 2		
N	32	32
Medel (SD)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Median	25,0	-22,5
Min–max	0–70	-50–15
År 3		
N	29	29
Medel (SD)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Median	30,0	-15,0
Min–max	0–70	-60–5
År 4		
N	27	27
Medel (SD)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Median	25,0	-25,0
Min–max	0–55	-65–20

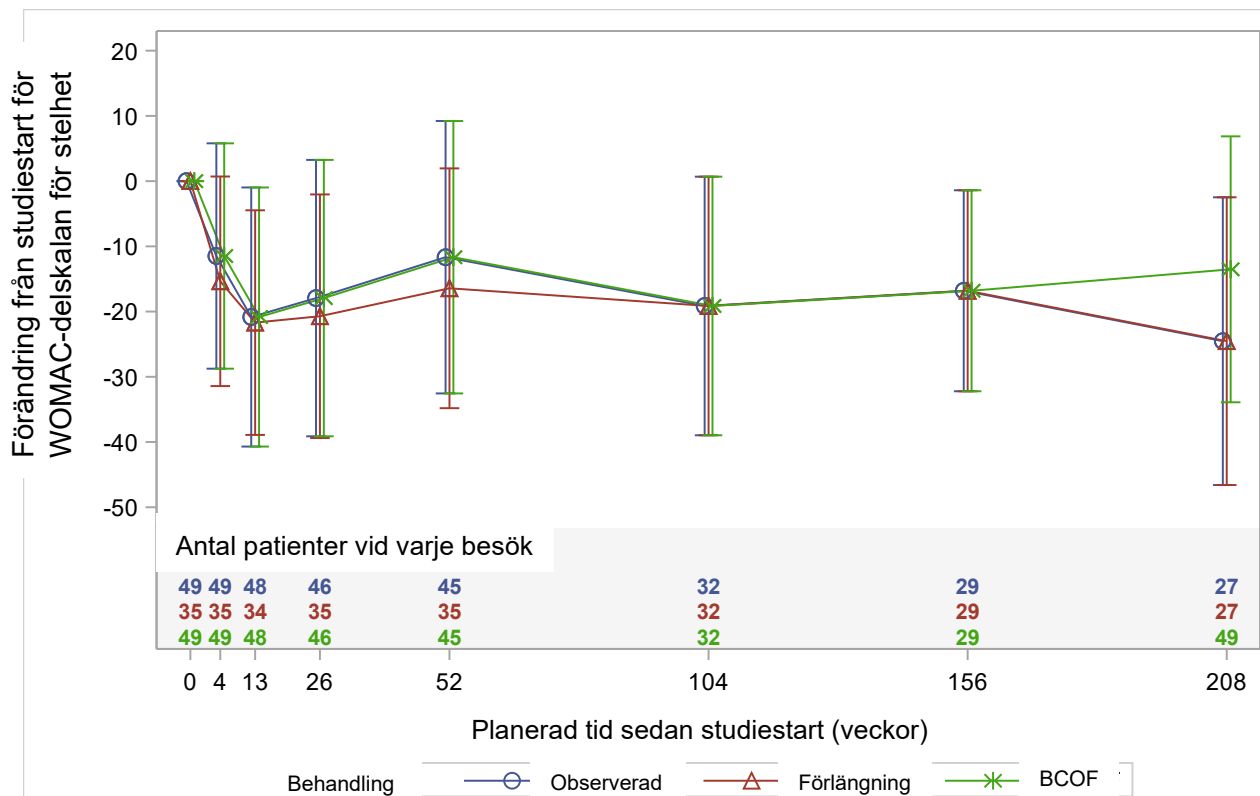
N: antal patienter, SD: standardavvikelse.

WOMAC-delskala för stelhet

Poängen för den omvandlade WOMAC-delskalan för stelhet vid studiestart, vecka 13, vecka 26, vecka 52, år 2, år 3 och år 4 sammanfattas för ITT-analyssetet tillsammans med respektive förändringar från studiestart i [tabell 11](#). Genomsnittliga förändringar från studiestart visas grafiskt i [figur 4](#) för

ITT-analyssetet, både som observerade och med BOCF-metoden, och för delsetet för den 2-åriga förlängningen.

Analysen av förändring från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för stelhet (0–100) visade en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 23,5 poäng från studiestart till år 4 för det fullständiga ITT-analyssetet och på 22,5 poäng för delsetet för den 2-åriga förlängningen, vilket tyder på minskad stelhet i det behandlade knät. Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 13,5 poäng från studiestart till år 4.



Figur 4. Medelvärdesdiagram av förändring från studiestart för omvandlad WOMAC-delskala för stelhet (0–100). Felstaplarna motsvarar standaravvikelsen.

Tabell 11. Sammanfattning av omvandlad WOMAC-delskala för stelhet (0–100).

	Faktiska värden	Förändring från studiestart
ITT-analysset (N, %)	49 (100,0)	
Studiestart		
N	49	
Medel (SD)	55,6 (17,5)	
Median	62,5	
Min–max	0–88	
Vecka 13		
N	48	48
Medel (SD)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Median	25,0	-25,0
Min–max	0–75	-63–38
Vecka 26		
N	46	46
Medel (SD)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Median	31,3	-18,8
Min–max	0–75	-50–50
Vecka 52		
N	45	45
Medel (SD)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Median	50,0	-12,5
Min–max	0–88	-50–50
År 2		
N	32	32
Medel (SD)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Median	37,5	-12,5
Min–max	0–75	-75–13
År 3		
N	29	29
Medel (SD)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Median	37,5	-12,5
Min–max	0–75	-50–13
År 4		
N	27	27
Medel (SD)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Median	25,0	-25,0
Min–max	0–75	-63–25

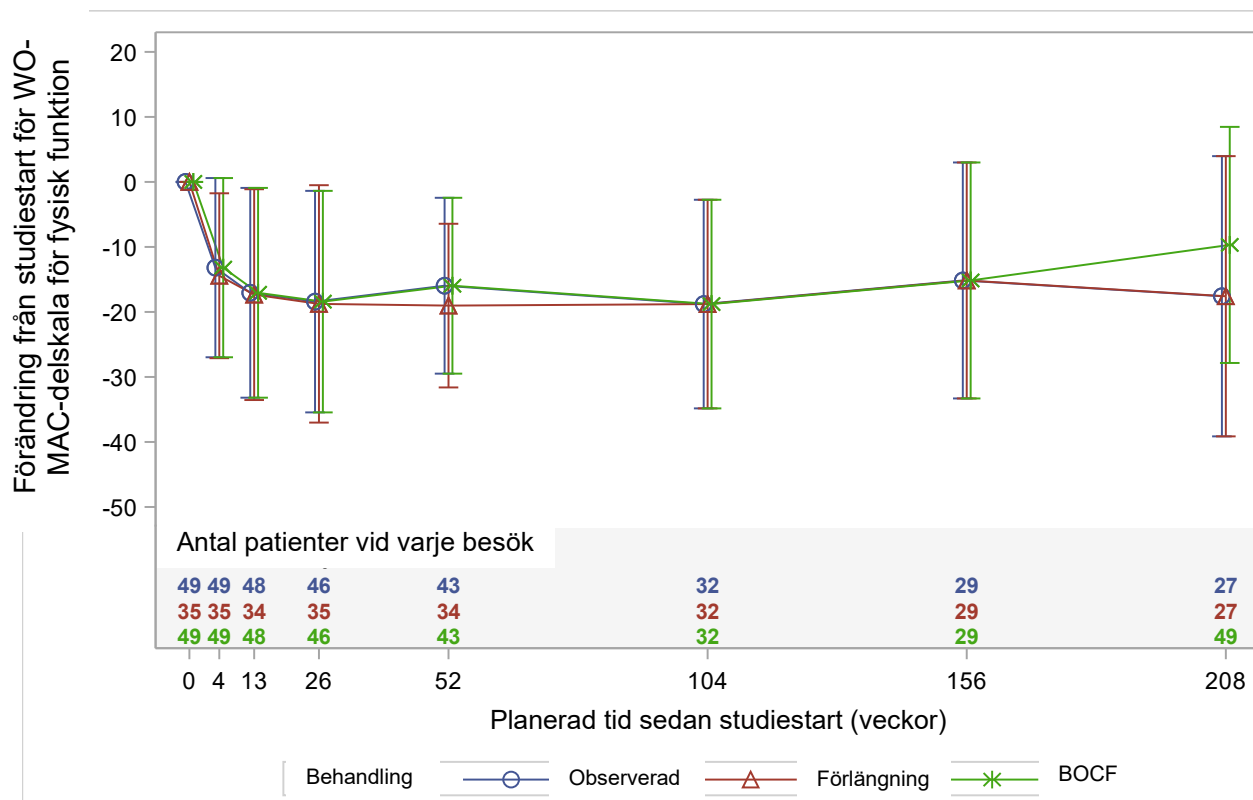
N: antal patienter, SD: standardavvikelse.

WOMAC-delskala för fysisk funktion

Poängen för den omvandlade WOMAC-delskalan för fysisk funktion vid studiestart, vecka 13, vecka 26 och vecka 52 samt år 2, år 3 och år 4 sammanfattas för ITT-analyssetet tillsammans med respektive förändringar från studiestart i [tabell 12](#). Förändringarna från studiestart visas grafiskt i

figur 5 för ITT-analyssetet, både som observerade och med BOCF-metoden, samt för delsetet för den 2-åriga förlängningen.

Analysen av förändring från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för fysisk funktion (0–100) visade en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 17,5 poäng från studiestart till år 4 för det fullständiga ITT-analyssetet och på 17,2 poäng för delsetet för den 2-åriga förlängningen, vilket tyder på förbättrad fysisk funktion i det behandlade knät. Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 9,7 poäng från studiestart till år 4.



Figur 5. Medelvärdesdiagram av förändring från studiestart för omvandlad WOMAC-delskala för fysisk funktion (0–100). Felstaplarna motsvarar standardavvikelsen.

Tabell 12. Sammanfattning av omvandlad WOMAC-delskala för fysisk funktion (0–100).

	Faktiska värden	Förändring från studiestart
ITT-analysset (N, %)	49 (100,0)	
Studiestart		
N	49	
Medel (SD)	46,6 (16,1)	
Median	45,6	
Min–max	9–87	
Vecka 13		
N	48	48
Medel (SD)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Median	28,7	-19,8
Min–max	0–60	-44–25
Vecka 26		
N	46	46
Medel (SD)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Median	28,7	-20,2
Min–max	0–62	-47–21
Vecka 52		
N	43	43
Medel (SD)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Median	26,5	-16,2
Min–max	0–69	-40–16
År 2		
N	32	32
Medel (SD)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Median	22,1	-17,6
Min–max	0–62	-50–13
År 3		
N	29	29
Medel (SD)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Median	25,0	-11,8
Min–max	0–62	-54–13
År 4		
N	27	27
Medel (SD)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Median	19,1	-17,6
Min–max	0–62	-69–26

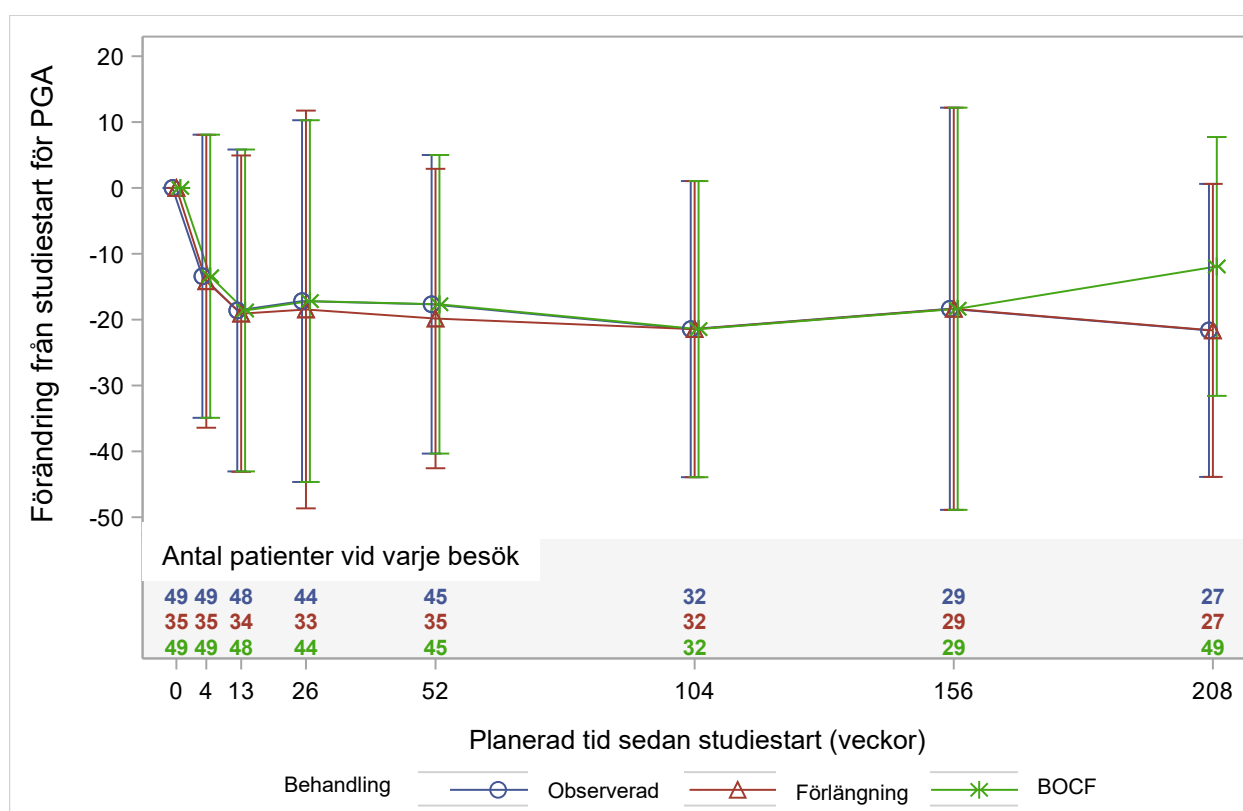
N: antal patienter, SD: standardavvikelse.

Global patientskattning (PGA)

PGA var som svar på frågan "Hur mycket påverkar knäledsartrosen (i det aktuella knät) i helhet ditt liv för närvarande?". Svaret angavs på en 100 mm visuell analog skala från "Inte alls" (0) till "Värsta tänkbara" (100). Poängen för PGA vid studiestart, vecka 13, vecka 26, vecka 52, år 2, år 3 och år 4

sammanfattas för ITT-analyssetet tillsammans med respektive förändringar från studiestart i [tabell 13](#). Förändringar från studiestart visas grafiskt i [figur 6](#) för ITT-analyssetet, både som observerade och med BOCF-metoden, samt för delsetet för den 2-åriga förlängningen.

Analysen av förändring från studiestart för PGA visade en signifikant minskning på 21,2 poäng ($p < 0,0001$) från studiestart till år 4 för det fullständiga ITT-analyssetet och på 19,1 poäng ($p = 0,0001$) för delsetet för den 2-åriga förlängningen, vilket tyder på minskad påverkan av knäledsartros på patienternas liv. Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 11,9 poäng från studiestart till år 4.



Figur 6. Genomsnittlig global patientskattning. Felstaplarna motsvarar standaravvikelsen.

Tabell 13. Sammanfattning av global patientskattning.

	Faktiska värden	Förändring från studiestart
ITT-analysset (N, %)	49 (100,0)	
Studiestart		
N	49	
Medel (SD)	61,1 (18,3)	
Median	65,0	
Min–max	22–100	
Vecka 13		
N	48	48
Medel (SD)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Median	40,0	-19,5
Min–max	2–95	-67–53
Vecka 26		
N	44	44
Medel (SD)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Median	41,0	-16,0
Min–max	0–97	-89–46
Vecka 52		
N	45	45
Medel (SD)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Median	36,0	-15,0
Min–max	1–95	-67–24
År 2		
N	32	32
Medel (SD)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Median	32,5	-20,5
Min–max	0–84	-78–31
År 3		
N	29	29
Medel (SD)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Median	27,0	-18,0
Min–max	0–89	-88–38
År 4		
N	27	27
Medel (SD)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Median	28,0	-20,0
Min–max	7–68	-66–27

N: antal patienter, SD: standardavvikelse.

OMERACT-OARSI-svar

OMERACT-OARSI-kriterierna är en uppsättning med svarskriterier, som visar resultaten av förändringar efter behandling av artros inom tre symtomområden (smärta, funktion och PGA) som en enda variabel. Förändringen av OMERACT-OARSI-svaret utvärderades. Mer än hälften av

patienterna svarade positivt på OMERACT-OARSI-kriterierna vecka 4 (53,1 %), vecka 13 (64,6 %), vecka 26 (67,4 %) och vecka 52 (62,2 %). OMERACT-OARSI-svaret utvärderades endast fram till vecka 52.

Säkerhetsmått

Biverkningar

Trettiosex patienter rapporterade totalt 80 biverkningar fram till och med besöket vid den 4-åriga förlängningen. Nio av biverkningarna rapporterades som allvarliga biverkningar. Inga dödsfall rapporterades och en av biverkningarna (artralgi, sannolikt inte relaterad) ledde till att patienten avbröt studien.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades var artralgi (18 händelser hos 15 patienter), coronavirusinfektion (7 händelser hos 7 patienter), ledsvullnad (6 händelser hos 6 patienter), ryggsmärta (4 händelser hos 4 patienter) och synovialcysta (4 händelser hos 4 patienter). Nästan samtliga biverkningar var lindriga (47 händelser hos 30 patienter) eller måttliga (25 händelser hos 18 patienter). Åtta allvarliga biverkningar rapporterades hos 7 patienter: artralgi, cerebrovaskulär händelse, coronavirusinfektion, lumbal spinal stenosis, presynkope, prostatacancer, livmoderframfall och komplicerad blindtarmsinflammation.

Biverkningar av medicinteknisk produkt

En biverkning av medicinteknisk produkt (ADE) definieras som en biverkning som är relaterad till användning av en medicinteknisk produkt.

Av de 80 biverkningarna förekom 14 ADE hos 12 patienter. Inga allvarliga ADE och inga oförutsedda allvarliga ADE förekom. De vanligaste ADE som rapporterades var artralgi (6 händelser hos 6 patienter), ledsvullnad (4 händelser hos 4 patienter) och synovialcysta (3 händelser hos 3 patienter). Inga andra händelser rapporterades hos fler än 1 patient. Två fall av artralgi hos 2 patienter var måttliga till sin natur, medan alla andra ADE var lindriga.

5.2.4.3 Slutsats

Prövningen ger giltiga vetenskapliga belägg för att Arthrosamid® är säkert och effektivt vid avsedd användning även 4 år efter injektion.

5.2.5 En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk multicenterprövning av intraartikulär injektion med polyakrylamidhydrogel hos patienter med knäledsartros ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura har även varit sponsor för en randomiserad, dubbelblind klinisk multicenterprövning där effektiviteten för intraartikulär injektion med polyakrylamidhydrogel (Arthrosamid®) jämfördes med en hyaluronsyra (HA), Synvisc-One®, för att på ett säkert sätt uppnå symtomlindring hos patienter med knäledsartros.

Totalt 239 patienter randomiserades till studien, som utfördes i enlighet med Helsingforsdeklarationen och ISO 14155 vid 3 vårdinrättningar i Danmark.

Inledningsvis var studien planerad att avslutas efter 1 år, men förlängdes för att följa deltagarna i Arthrosamid®-armen i upp till 5 år genom årliga, oblindade uppföljningsbesök.

Data för tre år finns tillgängliga från denna studie. Data för ett år publicerades 2022 och 2023 [9–11].

5.2.5.1 Klinisk prövningsdesign

Den kliniska prövningens mål och effektmått

Huvudstudiens primära mål var att jämföra effektiviteten av en intraartikulär injektion med 6 ml Arthrosamid® med en injektion med 6 ml Synvisc-One® vid smärta under 6 månader hos patienter med lindrig till svår knäledsartros.

Huvudstudiens primära effektmått var:

- förändring av WOMAC-delskalan för smärta från studiestart till vecka 26

De sekundära målen var att jämföra effektiviteten av 6 ml Arthrosamid® med 6 ml Synvisc-One® vid patientrapporterade symtom relaterade till knäledsartros, funktion vid vardagliga aktiviteter och livskvalitet (QoL) under 1, 3, 6 och 12 månader.

Huvudstudiens sekundära effektmått var förändring från studiestart till vecka 4, 12, 26 och 52 avseende:

- WOMAC-delskalor för smärta, stelhet och fysisk funktion
- PGA
- OMERACT-OARSI-svar
- EuroQoL-5D-5L

Målen med förlängningsstudien var att utvärdera den långsiktiga effektiviteten för 6 ml Arthrosamid® vid knäledsartros och att utvärdera tiden till start av andra behandlingar för knäledsartros.

Förlängningsstudiens effektmått var:

- förändring från studiestart av WOMAC-delskalorna för smärta, stelhet och fysisk funktion
- förändring från studiestart av global patientskattning av påverkan av artros (PGA)
- tid från behandling till utbyte av knäleden i det aktuella knät
- tid från behandling till start av någon annan behandling för knäledsartros

Säkerhetsmålen (för både huvudstudien och förlängningsstudien) var att utvärdera säkerheten för Arthrosamid® hos patienter med knäledsartros.

Säkerhetsmått (för både huvudstudien och förlängningsstudien) var:

- förekomst av biverkningar (AE)
- förekomst av biverkningar av medicinteknisk produkt (ADE)

Definitioner av studiens analysset

Följande analysset användes i analysen av data:

ITT-analysset: ITT-analyssetet innehåller samtliga randomiserade patienter oberoende av huruvida patienten faktiskt har fått studiebehandling eller följt studieprotokollet. Patienterna inkluderades enligt randomiseringen.

Fullständigt analysset (FAS): FAS innehåller samtliga randomiserade patienter som har fått studiebehandling (dvs. Arthrosamid® eller Synvisc-One®) och som har gjort en utvärdering enligt WOMAC-delskalan för smärta vid studiestart och minst en gång efter studiestart. Patienterna inkluderades enligt randomiseringen.

Per protokoll-analysset (PP): PP-analyssetet definierades som alla patienter i FAS som uppfyller alla inklusionskriterier och som inte har några avvikelser från protokollet som är av klinisk eller statistisk signifikans.

Säkerhetsanalysset: Säkerhetsanalyssetet definieras som patienter som har fått en studiebehandling. Patienterna kommer att inkluderas enligt hur de faktiskt behandlades.

Studiebehandling

Alla patienter fick lokalbedövning före injektionen, och alla fick profylaktisk behandling med azitromycin och moxifloxacin.

Patientpopulation

Inklusionskriterier:

En patient kunde att delta i prövningen om samtliga av följande kriterier var uppfyllda:

1. Undertecknat och daterat formulär för informerat samtycke.
2. Uttalad vilja att följa alla studieprocedurer och vara tillgänglig under hela studien.
3. Man eller kvinna i åldern ≥ 18 år.
4. Kliniskt diagnostiserad knäledsartros enligt kriterierna från American College of Rheumatology.
5. Tydlig radiografiskt konstaterad artros i det mest symtomatiska knät (aktuellt knä) som är lindrig till måttlig (Kellgren-Lawrence 2–4).
6. Om patienten får smärtstillande medel mot knäledsartros ska dosen ha varit stabil under de senaste fyra veckorna.
7. NRS (11 poängs (0–10) skattningsskala för smärtintensitet) ≥ 4 i det aktuella knät vid gång under den senaste veckan.
8. Kroppsmasseindex (BMI) på 20–35 kg/m².
9. För fertila kvinnor: effektivt preventivmedel måste användas under hela prövningen.

Exklusionskriterier:

En patient kunde inte delta i prövningen om något av följande kriterier var uppfyllt:

1. Kvinnliga deltagare som är gravida, ammar eller planerar att bli gravida medan den kliniska prövningen pågår.
2. Tidigare intraartikulär injektion med PAAG i det aktuella knät.
3. Tidigare intraartikulär injektion med hyaluronsyra eller dess derivat i det aktuella knät under de senaste 6 månaderna.
4. Betydande valgus/varusdeformitet i knät, ligamentlaxitet eller instabil menisk.
5. Sjukdomar i det aktuella knät utöver knäledsartros.
6. Intraartikulär injektion med något annat medel än hyaluronsyra (t.ex. kortikosteroider) i det aktuella knät under de senaste 3 månaderna.
7. Akut allvarlig infektion i någon del av kroppen som krävde sjukhusinläggning eller intravenös antibiotikabehandling under den senaste 30 dagarna, eller peroral antibiotikabehandling under de senaste 14 dagarna.
8. Hudsjukdom eller infektioner i närheten av injektionsstället.
9. Infekterade eller kraftigt inflammerade knän.
10. Tidigare sepsis i någon led eller andra kliniska tecken på en infektionsprocess i det aktuella knät.
11. Tidigare kirurgi i det aktuella knät under de senaste 6 månaderna.
12. Symtomatisk artros i höft, ryggrad eller fotled som påverkar utvärderingen av det aktuella knät.
13. Planerad kirurgi i en nedre extremitet.
14. Kliniskt signifikant venös eller lymfatisk stas i benen.
15. Ej kontrollerad eller svår hjärt-kärlsjukdom.
16. Annan kontraindikation mot intraartikulär injektion.
17. Främmande material i den aktuella leden.
18. Betydande medicinskt tillstånd (t.ex. betydande psykiska eller neurologiska tillstånd eller aktivt missbruk av alkohol/droger) som ej är under kontroll eller under dålig kontroll, eller andra faktorer som kan påverka studiedeltagandet.
19. Behandling med systemiska steroider.
20. Betydande förändring av fysioterapi i nedre extremiteter som har samband med artros under den senaste månaden.
21. Fibromyalgi.
22. Inflammatorisk eller annan sjukdom/tillstånd som kan påverka knäleden (bland annat ledgångsreumatism, psoriasisartrit och ankyloserande spondylit).
23. Hemofili.
24. Annat tillstånd som enligt provarens bedömning kan utsätta en eventuell deltagare för risk eller på annat sätt omöjliggör deltagande i prövningen.
25. Kända allergiska reaktioner mot substanser i Synvisc-One (aviärt protein).
26. Kända allergiska reaktioner mot antibiotika (azitromycin och moxifloxacin) eller lokalanestetika.
27. Deltagande i en studie av en prövningsprodukt inom 6 månader före rekryteringen, eller deltagande i en studie av ett prövningsläkemedel inom 1 månad före rekryteringen.

5.2.5.2 Resultat

Patientsammansättning

258 patienter screenades och 239 patienter randomiserades till studien (120 till Synvisc-One och 119 till Arthrosamid®). 215 patienter slutförde huvudstudien. Två patienter som randomiserades till att få

Synvisc-One behandlades av misstag med Arthrosamid®. Därför består säkerhetsanalysen av 121 patienter i Arthrosamid®-armen och 118 patienter i Synvisc-One-armen.

91 patienter fortsatte till förlängningsfasen, varav 75 genomförde besöket efter 3 år.

Effektmått

Primärt effektmått – huvudstudie

Beskrivande resultat:

Poängen för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta vid studiestart, vecka 4, vecka 12, vecka 26 och vecka 52 sammanfattas för FAS-analysen tillsammans med respektive förändringar från studiestart i [tabell 14](#). Den genomsnittliga poängen för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta var i båda armarna som lägst vid vecka 12. Vid vecka 26 och 52 tycktes den genomsnittliga poängen för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta öka något i Synvisc-One-armen medan ett mer stabilt svar sågs i Arthrosamid®-armen.

Analysen av primärt effektmått upprepades för ITT- och PP-analysen. Liknande resultat sågs för dessa båda set.

Tabell 14. Sammanfattning av omvandlad WOMAC-delskala för smärta (0–100) – fullständigt analyset.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Faktiska värden	Förändring från studiestart	Faktiska värden	Förändring från studiestart
Studiestart				
N	119		120	
Medel (SD)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Median	45,0		50,0	
Min–max	10–75		15–75	
Vecka 4				
N	119	119	120	120
Medel (SD)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Median	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Min–max	0–100	-65–75	0–65	-55–15
Vecka 12				
N	115	115	119	119
Medel (SD)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Median	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Min–max	0–65	-65–25	0–60	-65–20
Vecka 26				
N	114	114	117	117
Medel (SD)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Median	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Min–max	0–75	-65–20	0–75	-60–30
Vecka 52				
N	107	107	109	109
Medel (SD)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Median	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Min–max	0–75	-65–20	0–65	-65–20

N: antal patienter, SD: standardavvikelse.

Tabell 15. Analyser av förändring från studiestart till vecka 26 för omvandlad WOMAC-delskala för smärta (0–100) – per analysset.

	N	LSMean (95 % KI)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	Icke-inferioritet* (ja/nej)	p- värde
Fullständigt analysset	117	-14,83 (-17,96; -11,69)			
Synvisc-One	114	-18,41 (-21,58; -15,25)	3,59 (-0,87; 8,05)	Ja	Ej Tillämpligt
Arthrosamid®					
ITT-analysset	120	-14,77 (-17,88; -11,65)			
Synvisc-One	119	-18,40 (-21,53; -15,27)	3,63 (-0,79; 8,06)	Ja	Ej Tillämpligt
Arthrosamid®					
PP-analysset	99	-16,42 (-19,72; -13,12)			
Synvisc-One	98	-18,65 (-21,96; -15,34)	2,23 (-2,45; 6,91)	Ja	Ej Tillämpligt
Arthrosamid®					

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde.

*Om den nedre gränsen för 95 % KI är > -9 har målet för icke-inferioritet uppnåtts. Om den nedre gränsen för 95 % KI är > 0 konstateras superioritet, och p-värdet för superioritetstestet presenteras.

Primära analysresultat:

Den primära analysen av förändringen för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta (0–100) från studiestart till vecka 26 utfördes med en blandad modell med upprepade mätningar (MMRM), inklusive fasta, kategoriska behandlingseffekter, vecka, interaktion mellan behandling och vecka (treatment-by-week interaction) och vårdinrättning samt värde vid studiestart och interaktion mellan studiestartsvärde och vecka (baseline-by-week interaction) som kovariater.

Vid den primära analysen (FAS) observerades en behandlingsskillnad vid vecka 26 på 3,59 (95 % KI: -0,87; 8,05) till fördel för Arthrosamid®-armen jämfört med Synvisc-One-armen (tabell 15). Målet för icke-inferioritet uppnåddes, men superioritet uppnåddes inte.

För ITT- och PP-analysseten var behandlingsskillnaderna även här gynnsamma för Arthrosamid®-armen jämfört med Synvisc-One-armen (tabell 15) och målet för icke-inferioritet uppnåddes.

Sekundära effektmått – huvudstudie

WOMAC-delskala för smärta

Analysen av förändringen för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta (0–100) från studiestart till vecka 4, 12 och 52 utfördes med samma MMRM som för det primära effektmåttet. Analysen visade ingen signifikant skillnad i förändringen från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta mellan Arthrosamid®-armen och Synvisc-One-armen (tabell 16), även om skillnaden vid vecka 52 närmade sig signifikans (p = 0,0572).

Tabell 16. Analys av förändring från studiestart för omvandlad WOMAC-delskala för smärta (0–100) – ITT-analysset.

	N	LSMean (95 % KI)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Vecka 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Vecka 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Vecka 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde.

WOMAC-delskala för stelhet

Analysen av förändringen från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för stelhet (0–100) utfördes med samma MMRM som för det primära effektmåttet. Analysen visade en statistiskt signifikant behandlingsskillnad vid vecka 4 till fördel för Synvisc-One (p = 0,0315) medan behandlingsskillnaderna till fördel för Arthrosamid® vid vecka 12, 26 och 52 inte var signifikanta ([tabell 17](#)).

Tabell 17. Analys av förändring från studiestart för omvandlad WOMAC-delskala för stelhet (0–100) – ITT-analysset.

	N	LSMean (95 % KI)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Vecka 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Vecka 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Vecka 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Vecka 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde.

WOMAC-delskala för fysisk funktion

Analysen av förändringen från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för fysisk funktion (0–100) utfördes med samma MMRM som för det primära effektmåttet. Analysen visade en behandlingsskillnad till fördel för Synvisc-One vid vecka 4 och behandlingsskillnader till fördel för Arthrosamid® vid vecka 12, 26 och 52. Ingen av skillnaderna var statistiskt signifikant ([tabell 18](#)).

Tabell 18. Analys av förändring från studiestart för omvandlad WOMAC-delskala för fysisk funktion (0–100) – ITT-analysset.

	N	LSMean (95 % KI)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Vecka 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Vecka 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Vecka 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Vecka 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde.

Global patientskattning

Den globala patientskattningen var som svar på frågan "Hur mycket påverkar knäledsartrosen (i det aktuella knät) i helhet ditt liv för närvarande?". Svaret angavs på en 100 mm visuell analog skala från "Inte alls" (0) till "Värsta tänkbara" (100).

Analysen av förändringen från studiestart för den globala patientskattningen utfördes med samma MMRM som för det primära effektmåttet. Analysen visade en behandlingsskillnad till fördel för Synvisc-One vid vecka 4 och behandlingsskillnader till fördel för Arthrosamid® vid vecka 12, 26 och 52. Ingen av skillnaderna var statistiskt signifikant (tabell 19).

Tabell 19. Analys av förändring från studiestart för global patientskattning – ITT-analysset.

	N	LSMean (95 % KI)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Vecka 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Vecka 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Vecka 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Vecka 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde.

OMERACT-OARSI-svar

Analysen av andelen patienter som svarade positivt på OMERACT-OARSI-kriterierna utfördes med en logistisk modell med upprepade mätningar. Analysen visade en behandlingskvot (oddskvot) till fördel för Synvisc-One vid vecka 4 som inte var statistiskt signifikant ([tabell 20](#)). Vid vecka 12, 26 och 52 var behandlingskvoten nära 1, vilket tyder på att det inte föreligger någon skillnad mellan de båda grupperna.

Tabell 20. Analys av OMERACT-OARSI-kriterierna – ITT-analysset.

	E/n	(%)	Synvisc-One/PAAG-OA Oddsquot (95 % KI)	p-värde
Vecka 4				
Synvisc-One	74/120	(61,7)		
PAAG-OA	64/119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Vecka 12				
Synvisc-One	77/119	(64,7)		
PAAG-OA	79/115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Vecka 26				
Synvisc-One	76/117	(65,0)		
PAAG-OA	76/114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Vecka 52				
Synvisc-One	62/109	(56,9)		
PAAG-OA	60/107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

KI: konfidensintervall; E: antal patienter som svarade på OMERACT-OARSI; n: antal utan saknade värden.

EuroQoL-5D-5L

Svaren från var och en av de fem delarna av EQ-5D-5L sammanställdes till en enda mätning som kallades EQ-5D-5L. Analysen av förändringen från studiestart för hälsostatus enligt EQ-5D-5L visade en statistiskt signifikant behandlingsskillnad till fördel för Synvisc-One vid vecka 4, medan resultaten vid vecka 12, 26 och 52 var liknande i både Arthrosamid®-armen och Synvisc-One-armen ([tabell 21](#)).

Tabell 21. Analys av förändring från studiestart för hälsostatus enligt EQ-5D-5L – ITT-analys-set.

	N	LSMean (95 % KI)	Behandlingsskillnad (95 % KI)	p-värde
Vecka 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Vecka 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Vecka 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Vecka 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde.

Effektmått – förlängningsstudie

När det gäller effektmått i förlängningsstudien justerades MMRM-modellen så att förändringen från studiestart för Arthrosamid®-armen kunde undersökas. Dessutom analyserades vart och ett av WOMAC-effektmått och PGA vid år 2 och 3 med BOCF-metoden för patienter som saknade en mätning vid år 2 eller 3. Denna analys utfördes med en ANCOVA-modell med behandling och vårdinrättning som fasta effekter och värden vid studiestart som kovariater.

WOMAC-delskala för smärta

Analysen av förändring från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för smärta (0–100) visade en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 13,1 poäng från studiestart till år 3 för det fullständiga ITT-analyssetet och på 15,3 poäng för delsetet för den 2-åriga förlängningen ([tabell 22](#)), vilket tyder på minskad smärta i det aktuella knät. Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på cirka 10,8 poäng från studiestart till år 3 ([tabell 22](#)).

Tabell 22. Analyser av förändring från studiestart till år 3 för omvandlad WOMAC-delskala för smärta (0–100).

	Antal deltagare	LSMean (95 % KI)	p-värde
År 2			
Planerad analys (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	< 0,0001
Deltagare i förlängning (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	< 0,0001
År 3			
Planerad analys (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	< 0,0001
Deltagare i förlängning (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	< 0,0001
BOCF (baseline carried forward) (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	< 0,0001

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-delskala för stelhet

Analysen av förändring från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för stelhet (0–100) visade en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på cirka 14,4 poäng från studiestart till år 3 för det fullständiga ITT-analyssetet och på 17,4 poäng för delsetet för den 2-åriga förlängningen (tabell 23), vilket tyder på minskad stelhet i det aktuella knät. Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på cirka 12,4 poäng från studiestart till år 3 (tabell 23).

Tabell 23. Analyser av förändring från studiestart till år 3 för omvandlad WOMAC-delskala för stelhet (0–100).

	Antal deltagare	LSMean (95 % KI)	p-värde
År 2			
Planerad analys (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	< 0,0001
Deltagare i förlängning (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	< 0,0001
År 3			
Planerad analys (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	< 0,0001
Deltagare i förlängning (MMRM)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	< 0,0001
BOCF (baseline carried forward) (AN-COVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	< 0,0001

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

WOMAC-delskala för fysisk funktion

Analysen av förändring från studiestart för den omvandlade WOMAC-delskalan för fysisk funktion (0–100) visade en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på cirka 11,8 poäng från studiestart till år 3 för det fullständiga ITT-analyssetet (tabell 24) och på 14,3 poäng för delsetet för den 2-åriga förlängningen (tabell 24), vilket tyder på förbättrad fysisk funktion i det aktuella knät. Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på cirka 10,4 poäng från studiestart till år 3 (tabell 24).

Tabell 24. Analyser av förändring från studiestart till år 3 för omvandlad WOMAC-delskala för fysisk funktion (0–100).

	Antal deltagare	LSMean (95 % KI)	p-värde
År 2			
Planerad analys (MMRM)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	< 0,0001
Deltagare i förlängning (MMRM)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	< 0,0001
År 3			
Planerad analys (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	< 0,0001

	Antal deltagare	LSMean (95 % KI)	p-värde
Deltagare i förlängning (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	< 0,0001
BOCF (baseline carried forward) (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	< 0,0001

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

Global patientskattning

Analysen av förändring från studiestart för global patientskattning visade en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 18,3 poäng från studiestart till år 3 för det fullständiga ITT-analyssetet och på 20,0 poäng för delsetet för den 2-åriga förlängningen (tabell 25). Den mest konservativa metoden, BOCF, visade också en signifikant minskning ($p < 0,0001$) på 14,0 poäng från studiestart till år 3 (tabell 25).

Tabell 25. Analys av förändring från studiestart till år 3 för global patientskattning.

	Antal deltagare	LSMean (95 % KI)	p-värde
År 2			
Planerad analys (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	< 0,0001
Deltagare i förlängning (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	< 0,0001
År 3			
Planerad analys (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	< 0,0001
Deltagare i förlängning (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	< 0,0001
BOCF (baseline carried forward) (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	< 0,0001

KI: konfidensintervall; N: antal patienter, LSMean: minsta kvadratmedelvärde.

Ny behandling för aktuellt knä

Fram till besöket år 3 hade 32 patienter fått en ny behandling (tabell 26). Mediantiden till ny behandling var 375,5 dagar.

Av de 32 patienterna hade 13 genomgått utbyte av knäleden med en mediantid till operation på 728 dagar (tabell 26).

Tabell 26. Sammanfattning av ny behandling (inklusive utbyte av knäled) för aktuellt knä med artros – fram till och inklusive den 3-åriga förlängningen – säkerhetsanalysset.

Arthrosamid®	
Tid till ny behandling (inklusive utbyte) för knäledsartros (dagar)	
N	32
Medel (SD)	519,1 (401,0)
Median	375,5
Min–max	1–1 063
Tid till utbyte av knäled (dagar)	
N	13
Medel (SD)	708,9 (312,1)
Median	728,0
Min–max	212–1 063

N: antal patienter, SD: standardavvikelse.

Säkerhetsmått

Biverkningar

I huvudstudien rapporterade 55 patienter (45,5 %) i Arthrosamid®-armen totalt 99 biverkningar jämfört med 78 biverkningar som rapporterades av 49 patienter (41,5 %) i Synvisc-One-armen. Tio av biverkningarna rapporterades vara allvarliga, ett dödsfall rapporterades och en biverkning ledde till att patienten fick avbryta studien. De vanligast rapporterade biverkningarna var artralgi (Arthrosamid®: 39 händelser hos 33 patienter; Synvisc-One: 24 händelser hos 23 patienter) och ledsvullnad (Arthrosamid®: 16 händelser hos 15 patienter; Synvisc-One: 7 händelser hos 6 patienter). Majoriteten av biverkningarna var lindriga, men 5 biverkningar (infektiös artrit, endokardit, erysipelas, lunginflammation, lungemboli) i Arthrosamid®-armen och 2 biverkningar (hjärtstillestånd, adenokarcinom) i Synvisc-One-armen rapporterades vara svåra. Ingen av de allvarliga biverkningarna bedömdes vara relaterade till prövningsprodukten.

Mellan besöken år 1 och år 3 rapporterades 50 biverkningar av 36 patienter i Arthrosamid®-armen. De vanligaste rapporterade biverkningarna var artralgi och ledsvullnad. Majoriteten av biverkningarna var lindriga. Sex av biverkningarna rapporterades som allvarliga biverkningar hos 5 patienter. Ingen av de 6 biverkningarna (ryggsmärta, coronavirusinfektion, dödsfall, 2 fall av hjärtinfarkt, förvärrad höftledsartros) bedömdes vara relaterade till Arthrosamid® och samtliga biverkningar, med undantag för dödsfallet, gick tillbaka utan kvarvarande följdtilstånd.

Biverkningar av medicinteknisk produkt

I huvudstudien rapporterade 35 patienter (28,9 %) i Arthrosamid®-armen totalt 41 biverkningar jämfört med 13 biverkningar som rapporterades av 9 patienter (7,6 %) i Synvisc-One-armen. De enda biverkningarna av medicinteknisk produkt som rapporterades hos fler än 1 patient var artralgi (Arthrosamid®: 21 händelser hos 19 patienter; Synvisc-One: 8 händelser hos 7 patienter) och ledsvullnad (Arthrosamid®: 13 händelser hos 13 patienter; Synvisc-One: 4 händelser hos 3 patienter). Majoriteten av biverkningarna av medicinteknisk produkt var lindriga och ingen rapporterades vara svår. Inga oförutsedda allvarliga biverkningar av medicinteknisk produkt rapporterades fram till 12 månader efter behandlingen.

Inga biverkningar av medicinteknisk produkt rapporterades under förlängningsstudien.

5.2.5.3 Slutsats

26 veckor efter behandlingen var effektiviteten för Arthrosamid® icke-inferior jämfört med hyaluronsyra enligt WOMAC-delskalan för smärta.

52 veckor efter behandlingen var effektiviteten för Arthrosamid® numeriskt överlägsen hyaluronsyra, men ingen statistiskt signifikant skillnad observerades.

Förlängningsstudien ger giltiga vetenskapliga belägg för att Arthrosamid® är säkert och tycks vara effektivt vid avsedd användning även 3 år efter injektionen.

5.3 Övriga kliniska data

Sökningar efter litteratur som innehåller kliniska data med direkt betydelse för säkerheten och prestandan för Arthrosamid® har genomförts fram till och med 31 december 2023. Nedan följer en sammanfattning av identifierade publikationer.

Författare, publiceringsdatum	Titel och typ av studie	Syfte	Patienter och behandlingar	Uppföljningstid	Slutsatser om effektivitet och säkerhet
Christensen, L.H. et al., 2016 [12]	Histological appearance of the synovial membrane after treatment of knee osteoarthritis with polyacrylamide gel Injections: A case report Fallrapport	Histologisk undersökning av synovialmembranet efter injektion med polyakrylamidhydrogel	1 patient med knäledsartros behandlades med Contura polyakrylamidhydrogel	9 månader	Prestanda: Histologiska belägg för gelintegration och förstärkning av synovialmembranets tjocklek 9 månader efter injektionen. Områden med vävnadsnät observerades inuti det integrerade gelskiktet, antingen i form av ett band direkt under ytcellerna eller som tunna vävnadssträngar inuti gelen. Säkerhet: Inga histologiska tecken på nekros, förkalkningar eller fibrinöst exsudat.
Maulana, R. et al., 2022 [13]	Reduction in patellofemoral bone marrow lesions following single Arthrosamid intra-articular injection of	Att presentera det första fallet med minskade patellofemorala benlesioner vid avbildning efter en enda injektion med Arthrosamid® hos en	1 patient med knäledsartros behandlades med Arthrosamid®	4 månader	Prestanda: En 81-årig kvinna med artros i patellofemoralleden fick en enda injektion med 6 ml Arthrosamid®. Efter 4 månader rapporterade patienten

Författare, publiceringsdatum	Titel och typ av studie	Syfte	Patienter och behandlingar	Uppföljningstid	Slutsatser om effektivitet och säkerhet
	polyacrylamide hydrogel (ipaag) in the treatment of advanced osteoarthritis Fallrapport	patient med knäledsartros			betydande förbättringar avseende ökad rörlighet och minskad smärta, och vid MR-avbildning sågs en minskning av storleken på benmärgslesionerna jämfört med MR-bilder som togs före behandlingen. Säkerhet: Inga händelser rapporterades för injektionen med Arthrosamid® i detta fall.

5.4 Sammanfattning av klinisk prestanda och säkerhet

Arthrosamid® är en injicerbar, icke resorberbar, icke nedbrytbar och icke migrerbar hydrogel som är avsedd att användas för symtomatisk behandling av vuxna patienter med knäledsartros. Arthrosamid® förväntas lindra symtomen under 5 år, men stannar kvar i knät under hela patientens livstid som en del av synovialvävnaden i knäts inre ledkapsel. Långsiktiga kliniska data om stabiliteten hos Conturas polyakrylamidhydrogel finns tillgängliga från en 10-årig uppföljningsstudie med 104 HIV-patienter som fick en injektion med i genomsnitt 6 ml Aquamid®² för behandling av lipoatrofi i ansiktet. Vid uppföljningen (10 år) hade hydrogelen inte migrerat hos någon av patienterna, och majoriteten av patienterna var "mycket nöjda" (74,8 %) eller "nöjda" (23,4 %) med det kosmetiska resultatet [14]. Hydrogelens stabilitet observerades även i en 8-årig uppföljningsstudie med 25 kvinnor som hade behandlats med Bulkamid® Hydrogel³ mot ansträngningsinkontinens [15].

Den kliniska nyttan med Arthrosamid® hos patienter med knäledsartros har dokumenterats genom kliniska prövningar och erfarenheter från marknaden. Sammantaget har man i tre kliniska prövningar (beskrivs i avsnitt 5.2.1, 5.2.4 och 5.2.5) och en fallrapport [13] påvisat kortsiktiga (från 4 veckor) och långsiktiga (upp till 4 år) förbättringar av WOMAC-delskalorna för smärta, stelhet och fysisk funktion efter injektion med Arthrosamid®. Förbättrad livskvalitet, uppmätt med PGA och EQ-5D-5L, observerades också (avsnitt 5.2.4 och 5.2.5), och integration av Arthrosamid® i synovialmembranet har fastställts i histopatologiska studier (avsnitt 5.2.3 och [12]). Dessutom tyder erfarenheter från marknaden på att Arthrosamid® fungerar som avsett.

Fyra kliniska prövningar (beskrivs i avsnitt 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 och 5.2.5) och två fallrapporter från litteraturen [12, 13] bidrar med data som stöder säkerheten för Arthrosamid®. De flesta av de biverkningar som observerades i de kliniska prövningarna var kortvariga och lindriga. De vanligaste

² Aquamid® har samma kemiska sammansättning som Arthrosamid®, men något annorlunda viskoelastiska egenskaper.

³ Bulkamid® Hydrogel har samma kemiska sammansättning och viskoelastiska egenskaper som Arthrosamid®.

rapporterade biverkningar av medicinteknisk produkt var artralgi och ledsvullnad. Erfarenheter från marknaden tyder på att prövningsprodukten är säker vid avsedd användning.

De skador som förknippas med kvarvarande risker för Arthrosamid® är övergående symtom som inte kräver någon professionell medicinsk eller kirurgisk åtgärd och som patienterna kan uppleva under de första veckorna efter ingreppet (återhämningsperiod). De skador som förknippas med de kvarvarande riskerna är:

- svullnad/ödem.
- förvärrad artralgi.

Vid riskanalysen identifierades inga oacceptabla risker.

Sammantaget betraktas de risker som förknippas med produkten vara acceptabla när de vägs mot nyttan för patienterna.

5.5 Klinisk uppföljning efter utsläppandet på marknaden

En klinisk uppföljningsstudie efter utsläppandet på marknaden (PMCF) vars primära syfte är att utvärdera den långsiktiga säkerheten för Arthrosamid® ("LUNA") inleddes 2021. Studien är en långsiktig, observationell, all-comers, öppen, multinationell klinisk prövning för att utvärdera långsiktig säkerhet och effektivitet. Deltagarna behandlades med en enda intraartikulär injektion med 6 ml Arthrosamid® och kommer att följas under 5 år.

Studiens effektmått är:

- Primärt effektmått: antal biverkningar.
- Sekundära effektmått:
 - Förändring från studiestart till månad 6, 12, 24, 36, 48 och 60 avseende:
 - WOMAC-delskalorna för smärta, stelhet och fysisk funktion.
 - global patientskattning av påverkan av artros.

Rekryteringen slutfördes 2023. 203 vuxna patienter behandlades vid 9 reumatologiska och ortopediska vårdinrättningar: 2 i Danmark, 2 i Frankrike, 2 i Tyskland, 2 i Storbritannien och 1 i Italien. Inga resultat är tillgängliga.

Övriga kliniska uppföljningsaktiviteter efter utsläppande på marknaden omfattar systematisk screening och granskning av vetenskaplig litteratur och andra kliniska datakällor. Vigilansdata övervakas kontinuerligt och den periodiska säkerhetsuppdateringsrapporten samt kliniska utvärderingsrapporter uppdateras varje år.

6. Möjliga behandlingsalternativ

European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) publicerade nyligen en uppdaterad algoritm med rekommendationer för hanteringen av artros [16]. Rekommendationerna från ESCEO följer en stegvis algoritm från grundläggande hälsofrämjande principer som utbildning, viktnedgång vid övervikt och

träningsprogram, till hantering av sjukdom i slutstadiet i form av operation för att byta ut knäleden. I den här modellen kan Arthrosamid® ses som ett alternativ till intraartikulär injektion med hyaluronsyra och kortikosteroider, och erbjudas till patienter med kvarstående symtom för vilka användning av perorala läkemedel för att hantera knäledsartros inte har varit tillräckligt. Eftersom operation är ett invasivt ingrepp är detta alternativ endast lämpligt när alla tidigare metoder har misslyckats, om patienten har svåra symtom och livskvaliteten har försämrats på ett betydande sätt [16].

6.1 Intraartikulära behandlingar

6.1.1 Kortikosteroider

Lokal intraartikulär injektion med steroider kan vara effektivt för att behandla symtom på inflammation, men effekten avtar snabbt (2–6 veckor) [17], även om det förekommer rapporter om en kvarstående effekt i upp till sex månader [18,19]. Därmed krävs upprepade injektioner för stabil smärtlindring, vilket ökar risken för komplikationer. Biverkningar av denna typ av behandling innefattar infektioner, skador på mjukvävnad och svullnad [17,19,20]. Ledinfektioner har beskrivits med upp till 1 infektion av 10 000 steroidinjektioner [20].

6.1.2 Hyaluronsyra

Det finns många olika hyaluronsyrabaserade viskosupplement för humant bruk på marknaden. Preparaten har olika genomsnittliga molekylvikter (0,5–6,0 miljoner Da) och uppvisar därmed mycket varierande viskoelastiska egenskaper, vilket i sin tur leder till varierande effektivitet avseende smärtlindring och funktionsförbättring [21–24] samt vilken dos och injektionsfrekvens som krävs [25].

Den övergripande effektiviteten för hyaluronsyra vad gäller symtomlindring vid knäledsartros är fortfarande omdiskuterad. Det finns flera nya metaanalyser som tyder på en bättre och mer långvarig effekt av hyaluronsyra jämfört med placebo eller kortikosteroider, där effekten kvarstod i upp till 26 veckor [26–33]. I en metaanalys från 2015 påvisades däremot ingen skillnad mellan hyaluronsyra och placebo om öppna studier uteslöts från analysen [34]. Dessutom finns det nya belegg för jämförbara effektivitets- och säkerhetsprofiler för hyaluronsyra och placebo 6 månader efter injektion [35,36] och en högre risk för att senare behöva genomgå knäartroplastik hos de patienter som behandlades med hyaluronsyra än hos de som behandlades med kortikosteroider [37].

Intraartikulär behandling med hyaluronsyra anses generellt vara säkert, med en säkerhetsprofil som liknar den för injektion med koksaltlösning [38,39], även om en ökad risk för både icke allvarliga [40] och allvarliga [36] biverkningar har påvisats. Eftersom det är känt att hyaluronsyra har begränsad retentionstid i knät [41] ökar behovet av upprepade injektioner risken för biverkningar ytterligare. Exempel på biverkningar är kortvarig svullnad, vätskeretention och smärta [42–46].

6.1.3 Noltrex

En annan polyakrylamidgel för intraartikulär behandling av knäledsartros, som marknadsfördes under namnet Noltrex, CE-märktes 2012, men har så vitt vi vet inte kvar CE-märkningen.

Noltrex baseras på tvärbunden polyakrylamid (4,0 % ± 1,5 %) med tillsatta silverjoner (0,0001–0,0025 %). Det hävdas att Noltrex som injiceras intraartikulärt täcker hela ledytan och synovialhinnan

med ett jämnt lager av smörjande gel, vilket skapar en stötdämpande effekt som bidrar till att skydda broskets integritet/förhindra ytterligare nedbrytning av brosket. Ledutrymmet sägs vidgas genom viskosupplementering, vilket ger ett mekanisk skydd av ledbrosket. Den tvärbundna polymeren hävdas ha en långvarig effekt jämfört med hyaluronsyrabaserade produkter. Till skillnad från Arthrosamid® elimineras dock Noltrex från kroppen och injektionerna måste upprepas var 6:e månad–1,5 år.

6.2 Operation

De operationstekniker som kan tillämpas är total knäartroplastik (TKA), partiell knäartroplastik och osteotomi runt knät. Även om TKA är framgångsrikt och kostnadseffektivt [16,47] uppstår ofta komplikationer. Unikompartimentell knäartroplastik (UKR) leder till färre komplikationer jämfört med TKA och kan förknippas med en högre aktivitetsgrad samt bättre funktionell återhämtning [48]. UKR kan leda till en högre frekvens av revisionskirurgi/reoperation än TKA, men litteraturen är inte samstämmig vad gäller detta fynd [48–50].

De flesta patienter får ett lyckat kliniskt utfall efter utbyte av knäleden, men flera studier har rapporterat att 20 % eller mer av patienterna är missnöjda med resultatet, vilket vanligtvis tar sig uttryck i ihållande smärta och dålig funktion [47,51]. Det har rapporterats att en 65-årig patient har en 7-procentig risk att behöva revisionskirurgi under sin livstid, men denna risk ökar betydligt vid behandling i yngre åldersgrupper. Nya belägg tyder dessutom på att i åldersgruppen under 60 år är risken för revision cirka 35 % för män och 20 % för kvinnor, och att hälften av revisionskirurgifallen sker inom de första 5 åren efter implantation [47]. Postoperativ smärta, instabilitet och stelhet samt infektion och implantatlossning har rapporterats utgöra 80–90 % av alla revisioner [52].

Allvarliga komplikationer efter TKA är relativt vanligt. En frekvens för omfattande komplikationer inom 30 dagar på cirka 2 % har rapporterats, där lungemboli var den vanligaste större systemiska komplikationen (noterades hos 0,78 % av patienterna), och djup sårinfektion var den vanligaste större lokala komplikationen (0,3 % av patienterna) [53]. En övergripande förekomst av protesinfektion på cirka 2 % har observerats [54]. Andra vanliga biverkningar är systemiska komplikationer såsom urinvägsinfektion och djup ventrombos samt lokala komplikationer såsom ytlig sårinfektion [53].

Kirurgisk jämfört med icke-kirurgisk åtgärd (fysioterapi, kostråd, användning av inlägg och smärtstillande läkemedel) för patienter med lindrig till svår knäledsartros undersöktes i en randomiserad klinisk prövning med 100 patienter som publicerades 2015 [55]. Patienterna genomgick antingen TKA följt av 12 veckors icke-kirurgisk behandling eller endast 12 veckor lång icke-kirurgisk behandling. Behandling med TKA följt av icke-kirurgisk behandling resulterade i bättre smärtlindring och förbättrad funktion efter 12 månader jämfört med endast icke-kirurgisk behandling. Dock förknippades TKA med ett större antal allvarliga biverkningar jämfört med icke-kirurgisk behandling. I den 2-åriga uppföljningsstudien konstaterades att TKA följt av övervakad icke-kirurgisk behandling resulterade i en tvåfaldig förbättring avseende smärta och funktion efter 2 år jämfört med icke-kirurgisk behandling med alternativet att göra en TKA senare [56].

7. Föreslagen profil och utbildning för användare

Arthrosamid® är avsedd att administreras av behöriga läkare med erfarenhet av intraartikulära injektioner.

8. Harmoniserade standarder och tillämpade gemensamma specifikationer

Tabellen nedan innehåller en lista över standarder, inklusive harmoniserade standarder, som har tillämpats för utformning, tillverkning och paketering av Arthrosamid®.

Det finns inga tillämpliga gemensamma specifikationer för bedömningen av överensstämmelse av Arthrosamid®.

Utfärdare	Nr	År	Ämne	Titel
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 1: Utvärdering och provning
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 3: Provning av genotoxicitet, carcinogenitet och toxisk inverkan på reproduktionen
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 5: Provning för cytotoxicitet in vitro
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 6: Provning för lokala reaktioner efter implantation
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 9: Ram för identifiering och kvantifiering av potentiella nedbrytningsprodukter
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biologisk utvärdering	Biologisk värdering av medicintekniska produkter - Del 10: Provning för irritation och fördröjd sensibilisering
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 11: Provning för systemisk toxicitet
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 12: Provberedning och referensmaterial
DS/ISO/TS	10993-13	2010	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 13: Identifiering och kvantifiering av nedbrytningsprodukter från polymermaterial
DS/EN/TR	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Del 18: Kemisk karakterisering av material
DS/EN/TR	10993-19	2020	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter – Del 19: Fysikalisk, kemisk, morfologisk och topografisk karakterisering av material
DS/EN	10993-33	2015	Biologisk utvärdering	Biological evaluation of medical devices - Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity - Supplement to ISO 10993-3
EN ISO	21726	2019	Biologisk utvärdering	Biologisk utvärdering av medicintekniska produkter - Aplicer av toxikologiska gränsvärden (TTC) för utvärdering av biokompatibiliteten av extrakt från medicintekniska produkter
EN ISO	12469	2000	Renrum	Bioteknik - Prestandakriterier för mikrobiologiska säkerhetsbänkar
EN ISO	14644-1	2015	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer - Del 1: Klassificering av luftens renhet
EN ISO	14644-2	2015	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer - Del 2: Övervakning och periodisk provning för renrums prestanda relaterade till luftrenhet av partikelkoncentrationen
EN ISO	14644-3:2019 + korr. 2020-06	2019/2020	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer - Del 3: Provningsmetoder
EN ISO	14644-4	2022	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer - Del 4: Utformning och driftsättning
EN ISO	14644-5	2004	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer – Del 5: Drift
DS/EN	14644-7	2004	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer - Del 7: Speciella renzoner (renluftshuvar, handskboxar, isolatorer, minimiljöer)
DS/EN ISO	14644-8	2022	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer - Del 8: Bedömning av luftrenhet genom kemisk koncentration

Utfärdare	Nr	År	Ämne	Titel
EN ISO	17141	2020	Renrum	Renrum och tillhörande renhetskontrollerade miljöer - Metoder för mikrobiologisk kontaminationskontroll
DS/ISO/TS	14155	2020	Klinisk utvärdering	Klinisk prövning av medicintekniska produkter - God klinisk praxis
DS/EN/TR	14630	2013	Utveckling	Icke aktiva kirurgiska implantat – Allmänna krav
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Utveckling	Medicintekniska produkter - Tillämpning av ett system för riskhantering för medicintekniska produkter
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Utveckling	Medicintekniska produkter - Del 1: Tillämpning av metoder för att säkerställa medicintekniska produkters användbarhet
DS/ISO	639	2023	Märkning; nomenklatur; symboler	Code for individual languages and language groups
DS/ISO IEC	7810	2019	Märkning; nomenklatur; symboler	Transaktionskort - Fysiska egenskaper
DS/EN ISO	15223-1	2021	Märkning; nomenklatur; symboler	Medicintekniska produkter - Symboler att användas vid märkning av produkt och information till användare - Del 1: Allmänna krav
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Märkning; nomenklatur; symboler	Medicintekniska produkter - Symboler att användas vid märkning av produkt och information till användare - Del 1: Allmänna krav - Fact Sheet 1: Graphical symbols in electronic format
DS/ISO	15223-2	2011	Märkning; nomenklatur; symboler	Medicintekniska produkter - Symboler att användas vid märkning av produkt och information till användare - Del 2: framtagning, urval och validering
DS/EN ISO	20417	2021	Märkning; nomenklatur; symboler	Medicintekniska produkter - Information som ska tillhandahållas av tillverkaren
USP	61	2023	Tillverkning och validering	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests labs and test for specified organisms
USP	85	2023	Tillverkning och validering	Bacterial Endotoxins Test
USP	87	2023	Tillverkning och validering	Biological Reactivity Tests, In vitro
USP	161	2023	Tillverkning och validering	Bacterial Endotoxin and Pyrogen Tests
USP	755	2023	Tillverkning och validering	Minimum Fill
ISO	8573-1	2010	Tillverkning och validering	Tryckluft
EN ISO/IEC	17025	2017	Tillverkning och validering	Allmänna kompetenskrav för provnings- och kalibreringslaboratorier
EN/ISO	80369-1	2018	Tillverkning och validering	Finkalibriga kopplingar för vätskor och gaser inom hälso- och sjukvård - Del 1: Allmänna krav
DS/EN ISO	80369-7	2021	Tillverkning och validering	Finkalibriga kopplingar för vätskor och gaser inom hälso- och sjukvård- Del 7: Kopplingar för intravaskulära eller injektionsanslutningar
DS/EN ISO	80369-20	2015	Tillverkning och validering	Finkalibriga kopplingar för vätskor och gaser inom hälso- och sjukvård – Del 20: Allmänna provningsmetoder
Ph.Eur	0169	2024	Tillverkning och validering	Nitrates
Ph.Eur	2.1.6	2024	Tillverkning och validering	Gas Detector Tubes
Ph.Eur	2.2.11	2024	Tillverkning och validering	Distillation range
Ph.Eur	2.2.12	2024	Tillverkning och validering	Boiling point
Ph.Eur	2.2.24	2024	Tillverkning och validering	Absorption Spectrophotometry, Infrared
Ph.Eur	2.2.3	2024	Tillverkning och validering	Potentiometric Determination of pH
Ph.Eur	2.2.32	2024	Tillverkning och validering	Loss on Drying

Utfärdare	Nr	År	Ämne	Titel
Ph.Eur	2.2.44	2024	Tillverkning och validering	Total Organic Carbon (TOC)
Ph.Eur	2.2.6	2024	Tillverkning och validering	Refractive Index
Ph.Eur	2.4.8	2024	Tillverkning och validering	Heavy metals
Ph.Eur	2.6.12	2024	Tillverkning och validering	Microbiological Examination of Non-Sterile Products: microbial enumeration tests
Ph.eur	1238	2024	Tillverkning och validering	Air Medicinal
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Tillverkning och validering	Sampling procedures for inspection by attributes • Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
ISO	4180	2019	Förpackning	Förpackning - Fyllda transportförpackningar - Allmänna anvisningar för sammanställning av provningsprogram
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Förpackning	Förpackningar för medicintekniska produkter som skall steriliseras - Del 1: Krav på material, sterilbarriär- och förpackningssystem
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Förpackning	Förpackningar för medicintekniska produkter som skall steriliseras - Del 2: Valideringskrav på processer för formning, försegling och hopsättning
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilisering	Sterilization of health care products - requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled "sterile"
ASTM	F 1929-15	2015	Förpackning	Standard Test Method for Detecting Seal Leaks in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
ASTM	F 1980-21	2021	Förpackning	Standard Guide for accelerated Aging of Sterile Barrier Systems and Medical Devices
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Förpackning	Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurisation (Bubble Test)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Förpackning	Standard Test Method for Determining Integrity of Seals for Flexible Packaging by Visual Inspection
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Förpackning	Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Kvalitetskontroll - allmänt	Medicintekniska produkter - Ledningssystem för kvalitet - Krav för regulatoriska ändamål
ISO	28594	2017	Provtagningsförfaranden	Combined accept-zero sampling systems and process control procedures for product acceptance
ISO	2859-1:1999 + Cor.1::2001 + Amd 1:2011	1999/2001/2011	Provtagningsförfaranden	Sampling procedures for inspection by attributes - Part 1: Sampling schemes indexed by acceptable quality limit (AQL) for lot-by-lot inspection
DS/EN ISO	11138-1	2017	Sterilisering	Sterilisering av medicintekniska produkter - Biologiska indikatorer- Del 1: Allmänna krav
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilisering	Sterilisering av medicintekniska produkter - Biologiska indikatorer - Del 3: Biologiska indikatorer för steriliseringsprocesser med fuktig värme
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilisering	Sterilisering av medicintekniska produkter - Biologiska indikatorer - Del 7: Vägledning för val, användning och tolkning av resultat
EN ISO	17665-1	2006	Sterilisering	Sterilisering av medicintekniska produkter - Fuktig värme - Del 1: Krav på utveckling, validering och rutin-kontroll av steriliseringsprocesser för medicintekniska produkter
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilisering	Sterilisering av medicintekniska produkter – Krav för märkning med symbolen "STERILE" – Del 1: Krav för medicintekniska produkter steriliserade i slutet förpackning

9. Revisionshistorik

Revisionsnummer för SSCP	Datum	Beskrivning av ändringar	Revision validerad av anmält organ
018.SSCP.00023.03 ver. 001	2024-06-04	Nytt dokument	☒ Ja Valideringsspråk: engelska ☐ Nej

En sammanfattning av produktens säkerhet och klinisk prestanda, avsedd för patienter, återges nedan.

10. Bibliografi

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda – del II – patienter

Dokumentversion: 001
Utfärdandedatum: 2024-06-04

Denna sammanfattning av säkerhet och klinisk prestanda (SSCP) är avsedd att ge allmän tillgång till en uppdaterad sammanfattning av de huvudsakliga aspekterna avseende säkerhet och klinisk prestanda för Arthrosamid®. Informationen nedan är avsedd för patienter eller allmänheten. En mer detaljerad sammanfattning finns i den första delen av dokumentet.

Denna SSCP är inte avsedd att ge generell rådgivning om behandling av ett medicinskt tillstånd. Kontakta sjukvårdspersonal om du har frågor om ditt medicinska tillstånd eller om användningen av Arthrosamid® i din specifika situation. Denna SSCP är inte avsedd att ersätta ett implantatkort eller bruksanvisningen när det gäller information om säker användning av Arthrosamid®.

1. Produktidentifiering och allmän information

1.1 Produktens handelsnamn

Arthrosamid®, artikelnr 50020 (1-pack) och 50021 (6-pack).

1.2 Tillverkare

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Søborg
Danmark

1.3 Grundläggande unik enhetsidentifiering – enhetsidentifierare (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Grundläggande UDI-DI är den primära identifieraren för en produktmodell.

1.4 Är då produkten först CE-märktes

Arthrosamid® CE-märktes 2021.

2. Avsedd användning av produkten

2.1 Avsett syfte, avsedd indikation och patientgrupp

Arthrosamid® är avsedd att användas för behandling av knäledsartros hos patienter över 18 år, vars symtom inte har kunnat lindras genom tidigare åtgärder (till exempel tränings- eller viktnedskningsprogram).

2.2 Kontraindikationer

Arthrosamid® ska inte injiceras:

- om patienten har en aktiv hudsjukdom eller infektion vid eller i närheten av injektionsstället.
- om leden är infekterad eller kraftigt inflammerad.
- om patienten tidigare har fått behandling genom intraartikulär injektion av ett resorberbart läkemedel (till exempel hyaluronsyra) som ännu inte förväntas ha resorberats, enligt produktinformationen från tillverkaren av produkten i fråga.
- om patienten tidigare har fått behandling genom injektion av ett annat icke resorberbart läkemedel/implantat i knät.
- om patienten har genomgått en operation för att byta ut knäleden eller har främmande material i knät.
- om patienten har genomgått knäledsartroskopi under de senaste 6 månaderna.
- till patienter med hemofili (blödarsjuka) som inte är under kontroll eller till patienter som får antikoagulerande behandling som inte är under kontroll.

Något annat icke resorberbart implantat ska därefter inte injiceras i det knä där Arthrosamid®-injektionen har gjorts.

3. Produktbeskrivning

3.1 Beskrivning av produkten och material som kommer i kontakt med patientvävnad

Arthrosamid® är en hydrogel som injiceras i knäts ledutrymme. Den består av 97,5 % sterilt vatten och 2,5 % polyakrylamid. Hydrogelen levereras i sterila förfyllda sprutor. Rekommenderad dos är 6 ml.

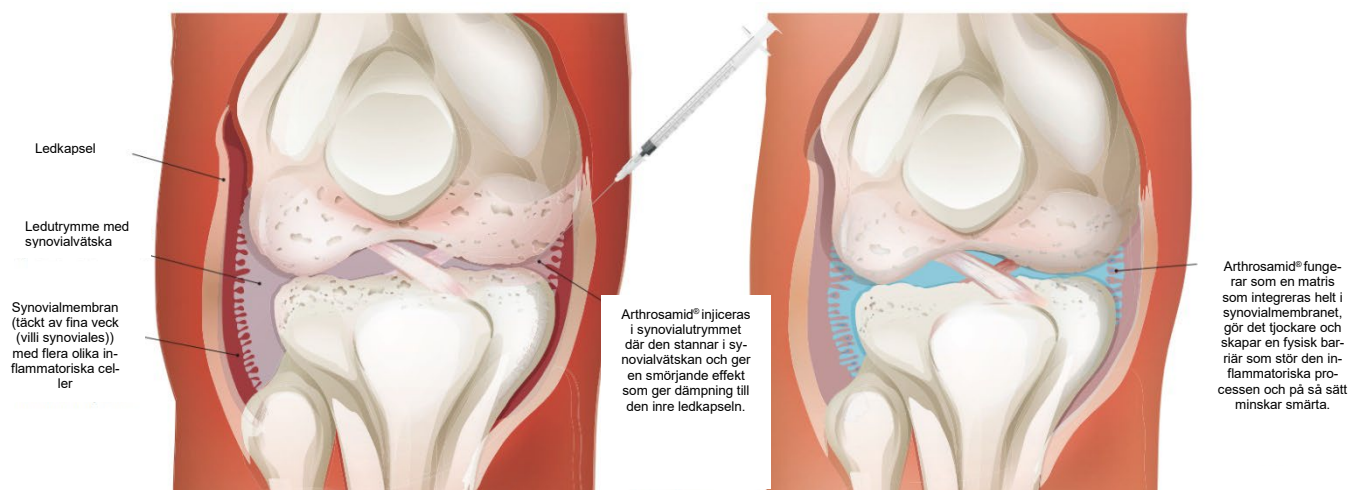
Arthrosamid® är en injicerbar, icke resorberbar, icke nedbrytbar och icke migrerbar hydrogel som är avsedd att användas för symtomatisk behandling av vuxna patienter med knäledsartros. Arthrosamid® förväntas lindra symtomen under 5 år, men stannar kvar i knät under hela patientens livstid.

3.2 Information om eventuella läkemedelssubstanser

Arthrosamid® *innehåller inga* läkemedelssubstanser.

3.3 Beskrivning av produktens verkningsätt

Arthrosamid® integreras i synovialvävnaden i knäts inre ledkapsel och gör synovialmembranet tjockare. Arthrosamid® skapar en varaktig dämpning av vävnaden i den inre ledkapseln, vilket lindrar smärta, minskar ledstelhet och förbättrar funktionen i det knä som har drabbats av artros. Se figuren nedan.



3.4 Andra enheter eller produkter som är avsedda att användas i kombination med produkten

Antibiotika administreras före injektionen med Arthrosamid®.

Injektion med Arthrosamid® ska utföras med hjälp av en steril nål och ultraljud.

4. Risker och varningar

Kontakta sjukvårdspersonal om du upplever biverkningar som du tror har samband med Arthrosamid® eller dess användning, eller om du är orolig för risker. Detta dokument är inte avsett att vid behov ersätta rådgivning från sjukvårdspersonal.

Före ingreppet kommer läkaren att informera dig om avsedd användning, förväntade resultat, kontraindikationer, försiktighetsåtgärder, varningar och eventuella oönskade effekter.

4.1 Hur eventuella risker har kontrollerats eller hanterats

Liksom vid alla invasiva ledingrepp finns det en risk för infektion när Arthrosamid® injiceras och därför måste antibiotika administreras före injektionen.

4.2 Kvarvarande risker och oönskade effekter

Lindrig till måttlig smärta och/eller lindrig svullnad kan förekomma under de första veckorna till månaderna efter injektionen. Bildande eller svullnad av Bakercystor (ansamling av vätska på knäts baksida) kan också förekomma.

Infektioner vid injektionsstället kan förekomma i sällsynta fall.

4.3 Varningar eller försiktighetsåtgärder

Undvik ansträngande aktiviteter (till exempel tennis, löpning och långa promenader) under de första veckorna efter injektionen.

Om du ska genomgå en operation eller avancerad tandvård efter behandlingen med Arthrosamid® ska behovet av antibiotikabehandling för att minska risken för infektion övervägas av den behandlade läkaren.

Efter behandlingen ska du informera vårdpersonal om ditt Arthrosamid®-implantat för att säkerställa att korrekta medicinska bedömningar görs i framtiden.

Arthrosamid® ska användas med försiktighet hos patienter:

- med akuta eller kroniska infektioner i andra delar av kroppen.
- med autoimmuna sjukdomar.
- som får immunosuppressiv behandling.
- med nedsatt immunförsvar.
- med okontrollerad diabetes.
- som ska genomgå större tandvårdsingrepp eller ett invasivt medicinskt ingrepp.

Säkerhet och effekt har inte fastställts för:

- patienter under 18 år.
- gravida eller ammande kvinnor.
- patienter med ett BMI på $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.
- engångsdoser som överstiger 6 ml.

5. Sammanfattning av klinisk utvärdering och klinisk uppföljning efter utsläppande på marknaden

5.1 Produktens kliniska bakgrund

Gelen som Arthrosamid är baserad på har använts i mer än 20 år i produkter som Bulkamid® Hydrogel (används för att behandla urininkontinens) och Arthramid® Vet (används för att behandla artros hos djur). Sammanlagt har fler än 1 miljon sprutor med gel tillverkade av Contura sålts.

Fem studier har utförts för Arthrosamid®. Ytterligare belägg har samlats in från den vetenskapliga litteraturen. Beläggen visar att när Arthrosamid® injiceras i knät integreras gelen med synovialmembranet, en tunn barriär som omger insidan av leden (se figuren på föregående sida). Behandlingen minskar smärta och stelhet och förbättrar både den fysiska funktionen i ett knä med artros samt livskvaliteten. Det finns kliniska belägg för en behandlingseffekt i upp till 4 år efter injektionen, men den totala förväntade effekten är 5 år. Studierna visar att behandlingen är säker.

5.2 Kliniska belägg för CE-märkning

De kliniska studierna för Arthrosamid® beskrivs nedan.

En "proof of concept"-studie med 84 deltagare utfördes i syfte att samla information om effektiviteten för Arthrosamid® hos deltagare med knäledsartros. I studien injicerades en volym på 3 ml Arthrosamid® i knät. För vissa deltagare upprepades injektionen en gång, efter minst 2 veckor (72 deltagare fick en andra injektion). Studien visade att smärtan hade minskat betydligt 4 månader efter den första injektionen. Även stelheten och den fysiska funktionen hade förbättrats. Effekten tycktes kvarstå fram till den sista observationen efter 13 månader. Studien publicerades 2018 [1].

Senare gjordes en retrospektiv studie med 91 deltagare för att få information om säkerheten för Arthrosamid® hos patienter med knäledsartros. Utvärderingen av data påvisade inga allvarliga biverkningar som hade samband med injektionen med Arthrosamid®. Inga allergiska reaktioner eller infektioner observerades. De flesta av biverkningarna som rapporterades av deltagarna kan beskrivas som normala symtom vid knäledsartros och var därmed med största sannolikhet inte relaterade till Arthrosamid®. Ett undantag är känslan av svullnad efter behandling som 15 deltagare kände. De flesta (14 deltagare, vilket motsvarar 93 %) beskriver känslan som kortvarig (dagar till veckor). Det fanns inga tecken på ärrbildning efter injektionen med Arthrosamid®. Studien publicerades 2019 [2].

En annan studie gjordes på vävnad som tagits från 7 patienter som tidigare hade fått behandling med Arthrosamid® vid total knäartroplastik. Det övergripande resultatet av prövningen var att man påvisade att Arthrosamid® var integrerad i synovialmembranet, oavsett tidpunkt efter injektionen med Arthrosamid® (5–33 månader). Inga belägg för ärrbildning observerades.

Effektiviteten och säkerheten för en injektion med 6 ml Arthrosamid® hos patienter med knäledsartros utvärderas i en pågående studie med 49 deltagare. Deltagarna i den här studien har följts i 4 år. Betydande förbättringar har observerats vad gäller smärta, stelhet och fysisk funktion i samtliga utvärderingar, samt en betydande förbättring av livskvaliteten. Totalt har 14 biverkningar relaterade till Arthrosamid® förekommit hos 12 deltagare efter behandlingen. Av dessa var de vanligaste biverkningarna ledsmärta, ledsvullnad och ansamling av vätska på baksidan av knät. Ingen av biverkningarna relaterade till användningen av Arthrosamid® var allvarlig. De data som utvärderades efter 6 respektive 12 månader publicerades 2021 [4,5], data efter 2 år publicerades 2022 [6] och data efter 3 år publicerades 2023 [7,8]. Deltagarna uppmanas att fortsätta komma på årliga uppföljningsbesök i upp till 5 år efter behandlingen för att utvärdera säkerheten och den långsiktiga prestandan för Arthrosamid®.

En annan studie pågår, där man inledningsvis jämförde Arthrosamid® med Synvisc-One® under 1 år. Synvisc-One® är ett annat läkemedel för injektion (en hyaluronsyra) som används vid knäledsartros. Totalt randomiserades 239 deltagare till att ingå i studien. 120 deltagare fick en injektion (6 ml) med

Synvisc-One® och 119 deltagare fick en injektion (6 ml) med Arthrosamid®. Studien påvisade ingen statistisk skillnad i effektivitet mellan de båda behandlingarna. I Arthrosamid®-gruppen upplevde 35 deltagare totalt 41 biverkningar relaterade till behandlingen. I Synvisc-One®-gruppen upplevde 9 deltagare totalt 13 biverkningar relaterade till behandlingen. Ingen av de relaterade biverkningarna var allvarlig. Ettårsdata för den här studien publicerades 2022 och 2023 [9–11]. Efter det första året förlängdes studien så att deltagarna i Arthrosamid®-gruppen kunde följas i upp till 5 år. De har nu följts i 3 år och betydande förbättringar vad gäller smärta, stelhet och fysisk funktion har observerats i samtliga utvärderingar, samt en betydande förbättring av livskvaliteten.

5.3 Säkerhet

Jämfört med total knäartroplastik, som för närvarande är standardbehandlingen när alla andra alternativ har misslyckats, är behandlingen med Arthrosamid® ett minimalt invasivt ingrepp som utförs på en öppenvårdsavdelning. Arthrosamid® varken resorberas eller bryts ned av kroppen, och data från 4 studier visar på en betydande och långvarig effekt av behandlingen. Samlade belägg visar att de flesta patienter med knäledsartros som behandlas med Arthrosamid® upplevde förbättring vad gäller smärta, stelhet och fysisk funktion i knät med artros, samt ökad livskvalitet. De flesta biverkningarna som observerades i studierna var kortvariga och lindriga. De vanligaste biverkningarna var smärta och svullnad i leden.

Totalt hade 5 098 patientförpackningar (6-pack) släppts ut på marknaden fram till och med den 31 december 2023. Säkerhetsdata samlas in kontinuerligt från onlinedatabaser, klagomål, vetenskaplig litteratur och andra källor. En granskning av säkerhetsdata från lanseringen fram till den 31 december 2023 har visat att Arthrosamid® är säkert.

En studie efter utsläppandet på marknaden där man utvärderade säkerheten för Arthrosamid® inleddes 2021 och pågår fortfarande. I den här studien behandlades 203 vuxna patienter på 9 vårdinrättningar i Europa med en enda injektion med 6 ml Arthrosamid®. Efter behandlingen med Arthrosamid® kommer deltagarna att följas i 5 år. Inga resultat är tillgängliga än.

6. Möjliga behandlingsalternativ

När alternativa behandlingar övervägs bör du kontakta sjukvårdspersonal som kan bedöma din enskilda situation.

Läkare kan erbjuda följande behandlingsalternativ i stället för Arthrosamid®:

- Intraartikulära behandlingar (behandlingar som injiceras i knät):
 - **kortikosteroider** kan vara effektivt för att behandla symtom på inflammation, men effekten avtar snabbt (2–6 veckor). Upprepade injektioner krävs för att uppnå stabil smärtlindring.
 - **Hyaluronsyra** har en effekt som kvarstår i upp till 6 månader.
- Operation: operationer som kan erbjudas är bland annat total eller partiell knäartroplastik (utbyte av knäleden) eller knäosteotomi (ett kirurgiskt ingrepp där ett ben skärs av och formas om eller flyttas). De flesta patienter får ett bra kliniskt resultat efter operation, men risken för komplikationer är relativt hög jämfört med andra behandlingar och många patienter måste

genomgå revisionskirurgi. Operation kan dock vara ett lämpligt alternativ för patienter med svåra symtom för vilka tidigare behandlingar har misslyckats och som upplever en betydlig försämring av livskvaliteten.

Valet av behandling ska baseras på dina specifika symtom, mål och förväntningar samt de risker och fördelar som är aktuella i din enskilda situation.

7. Föreslagen profil och utbildning för användare

Arthrosamid® är avsedd att administreras av behöriga läkare med erfarenhet av intraartikulära injektioner, såsom ortopedkirurger och reumatologer.

Güvenlik ve Klinik Performans Özeti (SSCP)

Arthrosamid®

Belge Kimliği	018.SSCP.00023.03		
Sürüm No.	001	Belge tarihi	04 Haziran 2024

İçindekiler

Kısaltmalar	5
Güvenlik ve Klinik Performans Özeti - Bölüm I - Profesyonel Kullanıcılar	6
1. Cihaz tanımı ve genel bilgiler	6
1.1 Cihazın ticari adı.....	6
1.2 Üretici.....	6
1.3 Üretici tek kayıt numarası (SRN)	6
1.4 Temel UDI-DI.....	6
1.5 Tıbbi cihaz isimlendirme tanımı	6
1.6 Cihaz sınıfı	7
1.7 Cihaza ilişkin ilk CE sertifikasının düzenlendiği yıl	7
1.8 Onaylanmış kuruluş adı ve kimlik numarası	7
2. Kullanım amacı, endikasyon, hedef popülasyon ve kontrendikasyonlar	7
2.1 Kullanım amacı, endikasyon ve hedef popülasyon	7
2.2 Kontrendikasyonlar ve/veya sınırlamalar	7
3. Cihaz açıklaması.....	7
3.1 Cihazın tanımı	7
3.1.1 Etki şekli	8
3.2 Cihazın önceki nesilleri.....	8
3.3 Cihazla birlikte kullanılması amaçlanan diğer cihazlar veya ürünler	8
4. Artık riskler ve uyarılar	8
4.1 Artık riskler ve istenmeyen etkiler	8
4.2 Uyarılar ve önlemler	9
4.2.1 Uyarılar	9
4.2.2 Önlemler	9
4.3 Diğer bilgiler	10
5. Klinik değerlendirme ve pazarlama sonrası klinik izlem özeti.....	10
5.1 Eşdeğerlik.....	10
5.2 CE işaretinden önceki klinik araştırmalar.....	10
5.2.1 “Kavram Kanıtı” çalışması	10
5.2.1.1 Klinik araştırma tasarımı.....	10
5.2.1.2 Sonuçlar	12
5.2.1.3 Sonuç.....	14

5.2.2	Güvenlik değerlendirme çalışması	14
5.2.2.1	Klinik araştırma tasarımı.....	14
5.2.2.2	Sonuçlar	16
5.2.2.3	Sonuç.....	18
5.2.3	Histopatolojik rapor	18
5.2.3.1	Klinik araştırma tasarımı.....	18
5.2.3.2	Sonuçlar	19
5.2.3.3	Sonuç.....	22
5.2.4	Diz OA'lı hastalarda eklem içi poliakrilamid hidrojel enjeksiyonunun ileriye dönük, açık etiketli, klinik araştırması ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)	22
5.2.4.1	Klinik araştırma tasarımı.....	23
5.2.4.2	Sonuçlar	25
5.2.4.3	Sonuç.....	34
5.2.5	Diz osteoartriti olan gönüllülerde eklem içi poliakrilamid hidrojel enjeksiyonuna dair çok merkezli, randomize, kontrollü, çift kör bir klinik araştırma ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964).....	34
5.2.5.1	Klinik araştırma tasarımı.....	35
5.2.5.2	Sonuçlar	37
5.2.5.3	Sonuç.....	47
5.3	Diğer klinik veriler	47
5.4	Klinik performans ve güvenlik özeti.....	48
5.5	Pazarlama sonrası klinik takip.....	49
6.	Olası tedavi alternatifleri.....	49
6.1	Eklem içi tedaviler	49
6.1.1	Kortikosteroidler.....	49
6.1.2	Hyaluronik asit	50
6.1.3	Noltrex	50
6.2	Cerrahi girişim.....	50
7.	Kullanıcılar için önerilen profil ve eğitim.....	51
8.	Uyumlaştırılmış standartlar ve geçerli Ortak Spesifikasyonlar	51
9.	Revizyon geçmişi	54
10.	Kaynakça.....	55
	Güvenlik ve Klinik Performans Özeti - Bölüm II - Hastalar.....	61
1.	Cihaz tanımı ve genel bilgiler	61
1.1	Cihazın ticari adı.....	61
1.2	Üretici.....	61

1.3	Temel Benzersiz Cihaz Kimliği - Cihaz Tanımlayıcı (UDI-DI)	61
1.4	Cihazın ilk CE işaretini aldığı yıl.....	61
2.	Cihazın kullanım amacı	61
2.1	Kullanım amacı, endikasyon ve hedeflenen hasta grubu.....	61
2.2	Kontrendikasyonlar.....	62
3.	Cihaz açıklaması.....	62
3.1	Cihaz açıklaması ve hasta dokularıyla temas eden materyaller.....	62
3.2	Varsa tıbbi madde hakkında bilgi.....	62
3.3	Cihazın amaçlanan etki mekanizmasına nasıl ulaştığının açıklaması	62
3.4	Cihazla birlikte kullanılması amaçlanan diğer cihazlar veya ürünler	63
4.	Riskler ve uyarılar	63
4.1	Olası risklerin kontrolü veya yönetimi	63
4.2	Kalan riskler ve istenmeyen etkiler	63
4.3	Uyarılar veya önlemler	64
5.	Klinik değerlendirme ve pazarlama sonrası klinik takip özeti	64
5.1	Cihazın klinik arka planı.....	64
5.2	CE işareti için klinik kanıtlar	65
5.3	Güvenlik.....	66
6.	Olası tedavi alternatifleri.....	66
7.	Kullanıcılar için önerilen profil ve eğitim.....	67

Kısaltmalar

Kısaltma	Açıklama
ACE	Advers cihaz etkisi
AO	Advers olay
BOCF	İleriye taşınan başlangıçtaki gözlem (Baseline observation carried forward)
EMDN	Avrupa tıbbi cihaz isimlendirmesi
ESCEO	Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Derneği
HA	Hyaluronik asit
KT	Kullanım Talimatları
ITT	Tedavi niyeti (Intention to treat)
MDR	Tıbbi Cihaz Düzenlemesi (AB) 2017/745
OA	Osteoartrit
OMERACT-OARSI	Romatolojide Sonuç Ölçümleri - Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği
PAAG	Poliakrilamid hidrojel
PGA	Hasta genel değerlendirmesi
PMCF	Pazarlama sonrası klinik takip
PMS	Pazarlama sonrası gözlem
QoL	Yaşam Kalitesi
ROM	Hareket aralığı
CAO	Ciddi advers olay
SSCP	Güvenlik ve klinik performans özeti
TDA	Total diz artroplastisi
UKR	Tek bölmeli diz replasmanı
WOMAC	Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit Endeksi

Güvenlik ve Klinik Performans Özeti - Bölüm I - Profesyonel Kullanıcılar

Bu güvenlik ve klinik performans özeti (SSCP), Arthrosamid®'in güvenlik ve klinik performansının temel yönlerinin güncellenmiş bir özetine genel erişim sağlamayı amaçlamaktadır.

SSCP, Arthrosamid®'in güvenli kullanımını sağlamak için ana belge olan kullanım talimatlarının (KT) yerini alması veya hedef kullanıcılara veya hastalara tanı veya tedavi önerileri sunmak amacıyla hazırlanmamıştır.

Aşağıdaki bilgiler kullanıcılar/sağlık hizmeti uzmanları içindir.

Bu bilgilerin devamında hastalara yönelik bir özet (Bölüm II) yer almaktadır.

1. Cihaz tanımı ve genel bilgiler

1.1 Cihazın ticari adı

Arthrosamid®, katalog no. 50020 (tekli paket) ve 50021 (altılı paket).

1.2 Üretici

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Danimarka

1.3 Üretici tek kayıt numarası (SRN)

DK-MF-000002018

1.4 Temel UDI-DI

5704101Arthrosamid3K

Temel UDI-DI, bir cihaz modelinin birincil tanımlayıcısıdır.

1.5 Tıbbi cihaz isimlendirme tanımı

Arthrosamid® için Avrupa tıbbi cihaz terminolojisinde (EMDN) P900403 "Erimeyen dolgu ve rekonstrüksiyon cihazları" kodu kullanılmıştır.

1.6 Cihaz sınıfı

Arthrosamid® Tıbbi Cihaz Düzenlemesi (AB) 2017/745 (MDR) Ek VIII'de belirtilen Kural 8'e göre IIb sınıfı implante edilebilir bir cihazdır.

1.7 Cihaza ilişkin ilk CE sertifikasının düzenlendiği yıl

Arthrosamid®, 2021 yılında 93/42/EEC sayılı Tıbbi Cihaz Direktifi kapsamında CE işareti almıştır.

1.8 Onaylanmış kuruluş adı ve kimlik numarası

Arthrosamid®'in uygunluk değerlendirmesini yürüten onaylanmış kuruluş, 0123 tek kimlik numarasına sahip TÜV SÜD Product Service GmbH'dir.

2. Kullanım amacı, endikasyon, hedef popülasyon ve kontrendikasyonlar

2.1 Kullanım amacı, endikasyon ve hedef popülasyon

Arthrosamid® diz osteoartriti olan hastaların semptomatik tedavisi için tasarlanmıştır.

Arthrosamid®, konservatif tedavilerin başarısız olduğu 18 yaş üstü hastalar için tasarlanmıştır.

2.2 Kontrendikasyonlar ve/veya sınırlamalar

Arthrosamid® şu durumlarda enjekte edilmemelidir:

- Enjeksiyon bölgesinde veya yakınında etkin bir cilt hastalığı veya enfeksiyonu varsa.
- Eklem enfekte veya ciddi şekilde iltihaplıysa.
- Hasta daha önce aynı dizde farklı bir emilmeyen enjeksiyon/implant tedavisi görmüşse.
- Hasta daha önce, üreticinin ilgili ürüne ilişkin bilgilerine göre henüz emilmesi beklenmeyen emilebilir bir eklem içi enjeksiyonluk ürün (örneğin hyaluronik asit) ile tedavi görmüşse.
- Hasta diz alloplastisi geçirmişse veya dizinde yabancı bir madde varsa.
- Hasta son 6 ay içinde diz artroskopisi geçirmişse.
- Kontrolsüz hemofili hastalarında veya kontrolsüz antikoagülasyon tedavisi gören hastalarda.

Enjekte edilen dize daha sonra farklı bir emilmeyen implant enjekte etmeyin.

3. Cihaz açıklaması

3.1 Cihazın tanımı

Arthrosamid® eklem içi enjeksiyon için emilmeyen, biyouyumlu, şeffaf bir enjeksiyonluk hidrojelidir. Arthrosamid® %2,5 çapraz bağlı poliakrilamid ve %97,5 pirojenik olmayan sudan oluşur. Arthrosamid®

önceden doldurulmuş, steril, 1 mL'lik bir şırıngada, Luer kilitli bir Uç Kapağı ile kapatılmış olarak sunulur.

Arthrosamid® nemli ısı ile sterilize edilmiştir. Sadece tek kullanımlıktır.

Arthrosamid® 5 yıllık beklenen performans ömrüne sahip, kalıcı, biyolojik olarak bozunmayan bir implanttır.

3.1.1 Etki şekli

- Arthrosamid® iç eklem kapsülünün sinovyal dokusuna entegre olur ve eklem sertliğini azaltır.
- Arthrosamid® sinovyal bir astarla kaplı ince doku ağı matrisine yerleştirilmiş hidrojel içeren yastık benzeri bir zar oluşturur.
- Arthrosamid® osteoartritten etkilenen dizin ağrısını azaltır ve dizin işlevini iyileştirir.

Arthrosamid®'in emilmeyen, biyolojik olarak bozunmayan ve göç etmeyen özellikleri, eklem içi kapsül dokusunun yastıklanmasını sağlar.

3.2 Cihazın önceki nesilleri

Cihazın önceki nesilleri veya varyantları bulunmamaktadır.

3.3 Cihazla birlikte kullanılması amaçlanan diğer cihazlar veya ürünler

Arthrosamid®, Luer kilit bağlantılı, steril 21G x 2 inç (0,8 x 50 mm) iğne ile eklem içine enjekte edilmek üzere tasarlanmıştır.

4. Artık riskler ve uyarılar

4.1 Artık riskler ve istenmeyen etkiler

Contura, cihazla ilişkili olarak ortaya çıkan tüm riskleri sürekli olarak yönetmek için Arthrosamid®'in kullanım ömrü boyunca yinelemeli bir süreç olarak risk yönetimi yürütmektedir. Arthrosamid® için bir risk analizi gerçekleştirilmiş ve makul ölçüde öngörülebilir bir olay dizisi veya kombinasyonundan kaynaklanan 2 artık (risk kontrolünden sonra) risk tespit edilmiş ve bu, kabul edilebilir ancak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bu 2 riskle ilişkili zararlar, hastaların işlemden sonraki ilk birkaç hafta (iyileşme dönemi) boyunca yaşayabilecekleri, profesyonel tıbbi veya cerrahi müdahale gerektirmeyen geçici semptomlardır.

Artık risklerle ilişkili zararlar şunlardır:

- Şişlik/ödem.
- Artraljide kötüleşme.

Arthrosamid®'in istenmeyen etkilerine ilişkin nicel veriler, "IDA" (n=49) ve "ROSA" (n=121) olmak üzere iki klinik araştırmadan ve 31 ARALIK 2023'e kadar sistematik olarak toplanan pazarlama

sonrası gözetim (PMS, post-marketing surveillance) verilerinden elde edilmiştir. 31 ARAIK 2023 itibarıyla toplam 5.098 hasta paketi (altılı paket) piyasaya sürülmüştür.

"IDA" ve "ROSA" çalışmaları sırasıyla Bölüm 5.2.4 ve 5.2.5'te açıklanmıştır.

Tablo 1 Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası artık risklerin ve istenmeyen etkilerin sıklıkları

	"IDA" (n=49)	"ROSA" (n=121)	Pazarlama sonrası veriler (n=5098)
Artık riskler			
Şişlik/ödem	%8	%11	%0,04
Artraljide kötüleşme	%12	%16	< 1/5098*
İstenmeyen etkiler			
Enjeksiyona bağlı ağrı	-	%1	%0,08
Baker kisti şişmesi	%6	-	< 1/5098*
Enfeksiyon	-	-	< 1/5098*

*Pazarlama sonrası kullanım aşamasında ürünle ilgili herhangi bir komplikasyon bildirilmemiştir.

4.2 Uyarılar ve önlemler

4.2.1 Uyarılar

- Arthrosamid®'i damar içine, eklem dışına veya kapsül dokusuna enjekte etmeyin.
- Arthrosamid® ile birlikte kortikosteroid enjekte etmeyin.
- Arthrosamid® ile birlikte herhangi bir ilaç veya biyolojik madde enjekte etmeyin.

4.2.2 Önlemler

İnvaziv eklem prosedürleriyle ilgili olağan önlemlere uyulmalıdır.

- Arthrosamid®'i tekrar kullanmayın. Tekrar kullanım kontaminasyon riskini ve dolayısıyla enfeksiyon riskini artırır.
- Arthrosamid®'i tekrar sterilize etmeyin.
- Son kullanma tarihi geçmiş Arthrosamid®'i kullanmayın.
- Arthrosamid®'i vücudun diğer bölgelerine enjekte etmeyin.
- Hastalar, enjeksiyondan sonraki ilk haftalarda yorucu aktivitelerden (örneğin tenis, koşu veya uzun yürüyüşler) kaçınmalıdır.

Arthrosamid®, aşağıdaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Vücudun diğer bölgelerinde akut veya kronik enfeksiyonları olan.
- Otoimmün bozuklukları olan.
- İmmünosupresif tedavi gören.

- Bağımsızlık sistemi zayıflamış.
- Kontrolsüz diyabeti olan.
- Büyük diş tedavisi veya invaziv tıbbi prosedür geçiren.

Güvenlik ve etkililik şu kişiler için belirlenmemiştir:

- 18 yaşın altındaki hastalar.
- Hamile veya emziren kadınlar.
- Vücut Kitle İndeksi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar.
- 6 mL'den yüksek tek dozlar.

Herhangi bir invaziv eklem prosedüründe olduğu gibi, Arthrosamid® enjeksiyonu sırasında enfeksiyon riski olduğundan, enjeksiyondan önce profilaktik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

4.3 Diğer bilgiler

Arthrosamid® herhangi bir saha güvenlik düzeltici eylemine tabi tutulmamıştır.

5. Klinik değerlendirme ve pazarlama sonrası klinik izlem özeti

5.1 Eşdeğerlik

Arthrosamid®'in uygunluk değerlendirmesi, diğer ürünlerle eşdeğerliğe dayandırılmamıştır.

5.2 CE işaretinden önceki klinik araştırmalar

Arthrosamid®'e dair klinik araştırmalar, MDR uyarınca CE işaretinden önce gerçekleştirilmiştir.

Araştırmaların bir özeti aşağıda verilmiştir.

5.2.1 “Kavram Kanıtı” çalışması

5.2.1.1 Klinik araştırma tasarımı

Bu araştırma, araştırmacı tarafından başlatılan tek merkezli, açık etiketli bir "kavram kanıtı" kohort çalışmasıdır. Helsinki Bildirgesi'ne (WMA Helsinki Bildirgesi - İnsan Denekler Üzerindeki Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler) uygun olarak yürütülmüş ve 2018'de yayınlanmıştır [1].

Araştırma cihazı

Cihaz: Çalışmada Aquamid® Reconstruction "Hydrogel B" ürünü kullanılmıştır. Aquamid® Reconstruction, Arthrosamid® ile aynıdır, ancak farklı bir kullanım endikasyonu vardır (Aquamid® Reconstruction, yüz lipoatrofisinin düzeltilmesi de dahil olmak üzere rekonstrüktif amaçlar için yumuşak doku büyütme amacıyla tasarlanmıştır). Bundan sonra cihaz "Hydrogel B" olarak anılacaktır.

Uygulama: "Hydrogel B" enjeksiyonu aseptik koşullar altında ve lokal anestezi altında (eklem içine ve doğrudan enjeksiyon bölgesine) gerçekleştirilmiştir. 3 mL "Hydrogel B" hacmi, ultrason rehberliğinde 21G x 2 inç (0,8 x 50 mm) iğne kullanılarak eklem boşluğuna enjekte edilmiştir (aynı iğne kullanılarak 3 x 1 mL enjekte edilmiştir). Yetersiz etki gözlenen gönüllülerde, enjeksiyon en az 2 hafta sonra tekrarlandı ve toplam 6 mL "Hydrogel B" enjekte edildi.

Profilaktik antibiyotikler: Enjeksiyondan 1-6 saat önce tek doz oral antibiyotik (azitromisin 500 mg + moksifloksasin 400 mg) uygulandı.

Amaçlar ve sonlanım noktaları

Çalışmanın genel amacı, diz osteoartriti (OA) olan gönüllülerde "Hydrogel B"nin etkinliği hakkında bilgi edinmektir. Çalışmanın sonlanım noktaları şu şekilde tanımlanmıştır:

Birincil sonlanım noktası: "Hydrogel B"nin diz eklemine enjeksiyonundan 4 ay sonra WOMAC ağrı puanında başlangıç değerine göre değişimi değerlendirmek. WOMAC anketi aşağıda açıklanmıştır.

İkincil sonlanım noktaları: WOMAC'ın fiziksel fonksiyon ve sertlik alt ölçeklerinde ve toplam WOMAC puanında 4, 7 ve 13 ay sonunda başlangıç değerine göre gözlenen değişimi değerlendirmek.

Etkililik parametreleri

WOMAC puanı: WOMAC anketi, her biri 0-4 Likert ölçeğinde puanlanan 24 maddeden oluşan, gönüllünün kendisi tarafından doldurulan bir ankettir. Yirmi dört madde üç alt ölçeğe ayrılmıştır: Ağrı (5 madde), sertlik (2 madde) ve fiziksel fonksiyon (17 madde). Toplam WOMAC puanı, 24 maddenin tümünün toplamı olarak da hesaplanır. WOMAC puanları (alt ölçekler ve toplam), 0-100 arasında bir ölçeğe dönüştürülür ve daha yüksek puan daha kötü bir sonucu gösterir.

Dahil etme ve hariç tutma kriterleri

Aşağıdaki dahil etme ve hariç tutma kriterleri tanımlanmıştır:

Dahil etme kriterleri:

Amerikan Romatoloji Koleji'ne göre diz osteoartriti klinik tanısı almış yetişkinler.

Hariç tutma kriterleri:

- Enjeksiyon bölgesinde veya yakınında aktif cilt hastalığı veya enfeksiyon.
- Enfekte veya ciddi şekilde iltihaplı eklem.
- Hyaluronik asit gibi parçalanabilir eklem içi enjeksiyonlarla daha önce tedavi görmüş olmak (bu ürünün parçalanması tamamlanmamışsa).
- Daha önce farklı bir emilmeyen enjeksiyonluk ürün/implant ile tedavi.
- Gönüllünün diz artroplastisi geçirmiş olması.
- Hemofili hastaları.
- 18 yaşın altındaki gönüllüler.

Çalışmaya genel bakış

Çalışma aşağıdaki tedavi ve değerlendirme zaman noktalarını içermektedir:

- İlk tedavi viziti (Tedavi viziti 1).
- Tedavi viziti 1'den yaklaşık bir ay sonra ikinci tedavi viziti (Tedavi viziti 2).
- Dört ay sonraki (İzlem viziti 1), yedi ay sonraki (İzlem viziti 2) ve on üç ay sonraki (İzlem viziti 3) izlem vizitleri. Tüm takip vizitleri için planlanan vizit aralıkları +/- 2 haftaydı.

Çalışma prosedürünün kısa bir özeti [Tablo 2](#)'de özetlenmiştir.

Tablo 2. “Kavram Kanıtı” çalışma taslağı.

	Tedavi viziti 1	Tedavi viziti 2	İzlem viziti 1	İzlem viziti 2	İzlem viziti 3
Zaman noktası (ay)	0	1	4	7	13
“Hydrogel B” enjeksiyonu	X	X*	-	-	-
WOMAC	X	-	X	X	X

*İlk dozun etkisi yetersiz olarak değerlendirilmişse "Hydrogel B" enjeksiyonu uygulandı.

Çalışma popülasyonu

Çalışma popülasyonu, diz OA'sı tedavisi görmüş ve tedavi öncesi birincil etkililik ölçütüne (WOMAC anketi) ilişkin geçerli kayıtları olan gönüllülerden oluşuyordu. Gönüllülere ilk "Hydrogel B" enjeksiyonu Tedavi viziti 1'de uygulandı, 13 aylık çalışma vizitine kadar hiçbir zaman noktasında eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu yapılmadı ve izlem çalışma vizitlerinin hiçbirinde (yani, 4. ve 7. aylardaki izlem vizitlerinde) eklem içi "Hydrogel B" enjeksiyonu yapılmadı.

OA derecesi, 0 ile 4 arasında bir derecelendirme olan Kellgren-Lawrence (KL) sınıflandırmasına göre belirlenirken, Derece 0 OA'nın olmadığını ve Derece 4 şiddetli OA'yı ifade etmekteydi [1]. Çalışmadaki gönüllülerin KL dereceleri şu şekildeydi: KL=1: %4; KL=2 %24; KL=3: %46 ve KL=4: %26.

5.2.1.2 Sonuçlar

Hasta özellikleri

Toplamda, diz OA'sı olan 122 hastada eklem içi 3 mL "Hydrogel B" uygulaması yapıldı ve bunlardan 38'i başlangıç WOMAC anketini doldurmadığından, 84 hastanın tedavi öncesi WOMAC puanları mevcuttu. İlk "Hydrogel B" enjeksiyonunun uygulandığı ortalama yaş 68'di (aralık 36-91). Hastaların 48'i (%57) kadındı. [Tablo 3](#)'te başlangıç WOMAC puanları gösterilmektedir.

Tablo 3. Başlangıç WOMAC puanları.

	Ortalama (SS)	Aralık
WOMAC ağrı	44,3 (17,2)	5,0 - 75,0
WOMAC sertlik	44,9 (22,0)	0,0 - 87,5

	Ortalama (SS)	Aralık
WOMAC fonksiyon	42,2 (20,7)	0,0 - 88,2
WOMAC toplam	42,8 (18,6)	0,0 - 84,4

Tedavi ve izlem

Tedavi öncesi WOMAC puanlarına sahip 84 hastadan 75'i ikinci tedavi vizitine katıldı ve bunlardan 72'sine ikinci kez eklem içi 3 mL "Hydrogel B" enjeksiyonu uygulandı (3 hasta ikinci tedavi vizitine gelmedi, ancak çalışmaya katılımını sürdürdü). Bu nedenle, "Hydrogel B"nin kümülatif etkisi dolaylı olarak incelenmiştir.

WOMAC izlem verileri, 4. ayda 62 gönüllü, 7. ayda 59 gönüllü ve 13. ayda 56 gönüllü için mevcuttu.

Etkililik parametreleri

WOMAC puanları

Tablo 4, WOMAC alt puanlarını (ağrı, sertlik, fonksiyon) ve toplam WOMAC puanını özetlemektedir. Dört aylık izlemde, WOMAC ağrı alt puanında istatistiksel olarak anlamlı 14,6 puanlık bir düşüş (95% CI -18,9 ila -10,2) ($p<0,001$) görüldü. Ağrı alt puanındaki iyileşme, 7. ve 13. aylarda sırasıyla ortalama 16,0 ve 15,7 puanlık bir düşüşle zaman içinde devam etti. Ayrıca, WOMAC sertlik alt puanı, WOMAC fonksiyon alt puanı ve toplam WOMAC puanı tüm zaman noktalarında (4, 7 ve 13 ay) istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı.

Tablo 4. WOMAC ağrı, sertlik ve fonksiyon alt puanlarında ve toplam WOMAC puanında (n=84) başlangıç değerine göre değişimler.

	4 ay (n=62)		7 ay (n=59)		13 ay (n=56)	
	Ortalama (%95 GA)	P değeri	Ortalama (%95 GA)	P değeri	Ortalama (%95 GA)	P değeri
WOMAC ağrı	-14,6 (-18,9 ila -10,2)	<,0001	-16,0 (-20,4 ila -11,6)	<,0001	-15,7 (-20,2 ila -11,2)	<,0001
WOMAC sertlik	-12,3 (-17,7 ila -6,9)	<,0001	-13,3 (-18,8 ila -7,8)	<,0001	-12,1 (-17,8 ila -6,4)	<,0001
WOMAC fonksiyon	-13,1 (-17,4 ila -8,7)	<,0001	-12,2 (-16,6 ila -7,8)	<,0001	-9,4 (-14,0 ila -4,9)	<,0001
WOMAC toplam	-13,4 (-17,5 ila -9,2)	<,0001	-13,1 (-17,3 ila -8,8)	<,0001	-10,9 (-15,2 ila -6,6)	<,0001

Çalışma sonlanım noktalarına ulaşma

Tablo 5'te çalışma sonlanım noktalarıyla ilişkili olarak çalışma sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 5. Çalışma sonlanım noktalarıyla ilişkili çalışma sonuçları.

Çalışma sonlanım noktaları		Çalışma sonuçları
Birincil sonlanım noktası	"Hydrogel B"nin diz eklemine enjeksiyonundan 4 ay sonra ağrıda (WOMAC) başlangıç değerine göre değişimi değerlendirmek.	Diz eklemine "Hydrogel B" enjeksiyonundan 4 ay sonra ağrıda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterildi ($p<0,0001$).
İkincil sonlanım noktaları	WOMAC'ın fiziksel fonksiyon ve sertlik alt ölçeklerinde ve toplam WOMAC puanında 4, 7 ve 13 ay sonunda başlangıca göre gözlenen değişimi değerlendirmek.	Diğer WOMAC alanlarında (sertlik, fonksiyon ve toplam) 4 ay sonra iyileşme görüldü. On üç ay boyunca korunan etkililik ile etki uzun vadeli görünmektedir.

5.2.1.3 Sonuç

Arthrosamid®'e dair gerçekleştirilen bu klinik çalışma, tedavi öncesi WOMAC puanlarına sahip 84 gönüllüyü içeren tek merkezli, açık etiketli "kavram kanıtı" kohort çalışmasıydı. Birincil sonlanım noktasının değerlendirilmesi, WOMAC ağrı alt puanının ilk "Hydrogel B" enjeksiyonundan dört ay sonra başlangıç değerine göre anlamlı olarak iyileştiğini ortaya koydu. Benzer şekilde, toplam WOMAC puanı ve sertlik ve fiziksel fonksiyon alt puanları (ikincil sonlanım noktaları) da iyileşmiştir. Etkinin zaman içinde 13. aydaki son gözleme kadar devam ettiği görüldü.

5.2.2 Güvenlik değerlendirme çalışması

5.2.2.1 Klinik araştırma tasarımı

Genel bilgiler

Bu, diz OA'sı olan hastalarda Arthrosamid®'in ("Hydrogel B") güvenliğini değerlendirmek üzere araştırmacı tarafından başlatılan geriye dönük bir kohort çalışmasıydı. Çalışma 2019 yılında yayınlandı [2].

Araştırma cihazı

Cihaz: Çalışmada Aquamid® Reconstruction "Hydrogel B" ürünü kullanılmıştır. Aquamid® Reconstruction, Arthrosamid® ile aynıdır, ancak farklı bir kullanım endikasyonu vardır (Aquamid® Reconstruction, yüz lipoatrofisinin düzeltilmesi de dahil olmak üzere rekonstrüktif amaçlar için yumuşak doku büyütme amacıyla tasarlanmıştır). Bundan sonra cihaz "Hydrogel B" olarak anılacaktır.

Uygulama: "Hydrogel B" enjeksiyonu aseptik koşullar altında ve lokal anestezi altında (eklem içine ve doğrudan enjeksiyon bölgesine) gerçekleştirilmiştir. 3 mL "Hydrogel B" hacmi, ultrason rehberliğinde 21G x 2 inç (0,8 x 50 mm) iğne kullanılarak eklem boşluğuna enjekte edilmiştir (aynı iğne kullanılarak 3 x 1 mL enjekte edilmiştir). Yetersiz etki gözlenen gönüllülerde, enjeksiyon en az 2 hafta sonra tekrarlandı ve toplam 6 mL "Hydrogel B" enjekte edildi.

Profilaktik antibiyotikler: Enjeksiyondan 1-6 saat önce tek doz oral antibiyotik (azitromisin 500 mg + moksifloksasin 400 mg) uygulandı.

Çalışmanın amacı

Çalışmanın genel amacı, diz OA'sı olan gönüllülerde "Hydrogel B"nin güvenliliği hakkında bilgi edinmektir.

Güvenlik parametreleri

Advers olaylar: Bir advers olay, araştırma tıbbi cihazıyla ilgili olsun veya olmasın, hastalarda herhangi bir olumsuz tıbbi durum veya herhangi bir olumsuz klinik belirti (anormal laboratuvar bulguları dahil) olarak tanımlanır. Advers olaylar hafif (geçici ve kolayca tolere edilebilen), orta (rahatsızlığa neden olan ve normal aktiviteleri kesintiye uğratan) veya şiddetli (maluliyet verici olan, yaşamı tehdit eden veya normal aktiviteleri önemli ölçüde engelleyen) olarak derecelendirildi.

Ciddi advers olaylar: Ciddi advers olay, şu sonuçları doğuran advers olaydır:

- Ölüme, yaralanmaya veya vücut yapısında veya vücut fonksiyonunda kalıcı bozukluğa yol açan.
- Gönüllüde aşağıda belirtilenlere sebep olan ciddi bir sağlık bozulmasına yol açan:
 - Yaşamı tehdit eden bir hastalık veya yaralanma, veya
 - Vücut yapısında veya vücut fonksiyonunda kalıcı bozukluk veya
 - Gönüllüde hastaneye yatış veya mevcut hastanede yatış süresinin uzaması,
 - Yaşamı tehdit eden bir hastalığı önlemek için tıbbi veya cerrahi müdahale.
- Fetal distres, fetal ölüm veya konjenital anomali veya doğum defekti.

Etkililik parametresi

Tedavi etkisi anketi: Gönüllü tarafından algılanan tedavi etkisini değerlendirmek için, gönüllülere dizlerinin mevcut durumunu tedavi öncesi duruma kıyasla ifade etmeleri için üç seçenek sunuldu: Değişmedi / Daha kötü / Daha iyi. Cevap "daha kötü" ise, gönüllüden -1'in "neredeyse aynı, neredeyse hiç daha kötü değil" ve -7'nin "çok daha kötü" anlamına geldiği 7 puanlık bir ölçeğe göre bir derecelendirme yapması istendi. Cevap "daha iyi" ise, gönüllüden 1'in "neredeyse aynı, neredeyse hiç daha iyi değil" ve 7'nin "çok daha iyi" anlamına geldiği 7 puanlık bir ölçeğe göre bir derecelendirme yapması istendi.

Gönüllünün kendisi tarafından algılanan tedavi etkisi, ağrı, fiziksel fonksiyon ve genel algılanan etki açısından ayrı ayrı değerlendirildi.

Çalışmaya genel bakış

Tüm gönüllüler 2010-2017 yılları arasında diz OA'sı için "Hydrogel B" ile tedavi görmüştü. Bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra, gönüllüler tıbbi muayeneden geçirildi ve tıbbi kayıtları toplandı. Klinik muayeneyi reddeden gönüllüler telefonla görüşmeye davet edildi ve her türlü ayrıntılı advers olay açıklaması kaydedildi. Bu nedenle, çalışma gönüllü başına tek bir hastane viziti/telefon görüşmesini içerdi.

Gönüllü ile görüşme: Tüm gönüllülerden "Hydrogel B" tedavisiyle ilişkili veya bu tedaviden sonraki süreçte yaşadıkları her türlü ağrı ve hareket kısıtlılığı, cilt rahatsızlığı ve sistemik olayı (diz ile ilgili

olmayan) açıklamaları istendi. Herhangi bir advers olay tanımlandıysa, gönüllüden süresi ve şiddetini belirtmesi istendi.

Tıbbi kayıt incelemesi / ameliyat raporları: Araştırmacı, her türlü advers olayı, yaklaşık başlangıç tarihi, tanımı, şiddeti, süresi ve sonucu, advers olayın araştırma cihazıyla ilişkisi ve olay karşısında atılan her türlü adım da dahil olmak üzere ayrıntılı olarak değerlendirdi.

"Hydrogel B" tedavisi gördükten sonraki süreçte diz protezi ameliyatı geçirmiş olan gönüllü alt kümesi için, ameliyat raporları anormal makroskopik bulguların açıklamaları açısından incelendi. Özellikle "Hydrogel B" varlığının fark edilip edilmediği ve fibroz veya tanımlanamayan yabancı cisim bulgusu olup olmadığı araştırıldı.

Klinik inceleme: Katılımcıların dizlerinde, diz OA ile ilişkili başka bir şekilde tespit edilemeyen anormalliklerin olup olmadığını değerlendirmek için klinik inceleme yapıldı.

Klinik inceleme özellikle eklem içi fibroz gelişimine odaklandı. Bu nedenle, diz eklemi hareket açıklığı değerlendirmesi yapıldı. Fleksiyon hareket açıklığında klinik olarak anlamlı bir azalma olması durumunda, bunun hastalığın doğal seyrinde beklenip beklenmediği (diz OA'sı) ve kemik dokusu veya yumuşak doku değişikliklerinden (fibroz) kaynaklanıp kaynaklanmadığı değerlendirildi ve kaydedildi.

5.2.2.2 Sonuçlar

Toplam 128 gönüllü, çalışmaya dahil edilmek üzere OA polikliniğine sevk edildi. Bunlardan 91'i davete yanıt vermiştir ve geriye dönük güvenlik popülasyonunu temsil etmektedir. Katılımcıların çoğunluğu kliniği ziyaret etmiş (n=74), 17 kişi ise telefon görüşmesi yoluyla katılmıştır.

İlk "Hydrogel B" enjeksiyonundan bu yana geçen ortalama süre 24 aydı (aralık: 4 ila 87). [Tablo 6](#)'da çalışma sırasındaki hasta özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 6. Hasta özellikleri.

Gönüllü sayısı (n)	91
Yaş (yıl)	Ortalama: 70 Aralık: 38 - 94
Cinsiyet (n)	Kadın: 46 (%51) Erkek: 45 (%49)
İlk "Hydrogel B" enjeksiyonundan sonra geçen zaman (ay)	Ortalama: 24 Aralık: 4 - 87

Advers olaylar

Bu geriye dönük değerlendirmede, 25 gönüllü (%27), "Hydrogel B" tedavisiyle bağlantılı olarak veya tedaviden sonraki süreçte bir veya daha fazla advers olay veya rahatsızlık yaşadıklarını bildirdi. Bu 25 gönüllü tarafından bildirilen toplam advers olay sayısı 41'di. Advers olayların sıklık, şiddet ve süre

açısından genel bir özeti [Tablo 7](#)'de verilmiştir. En sık görülen advers olaylar, şişkinlik hissi (15 gönüllü) veya hedef dizde ağrı (7 gönüllü) idi.

Şişkinlik hissi yaşayan gönüllülerin çoğu, bunu hafif veya orta şiddette olarak tanımladı. Üç gönüllü, şişkinlik hissini şiddetli olarak değerlendirdi. Gönüllülerin biri hariç tümü, hissi kısa süreli (günler ile haftalar) olarak tanımladı. Dizdeki ağrı 4 gönüllü tarafından şiddetli olarak tanımlandı. Gönüllülerin hiçbirinde ağrı uzun süre devam etmedi.

Hasta tarafından bildirilen advers olayların çoğu, araştırmacı tarafından diz OA'sının normal semptomları olarak değerlendirildi.

İki gönüllü, ilk tedaviden sonra diz ağrısı nedeniyle tedavi kliniğine başvurdıklarını bildirdi. Biri ağrı kesicilerle tedavi edildi ve bir hafta sonra remisyona girdi. Diğerinde eklem içi efüzyon vardı ve ilk tedaviden sırasıyla bir ve üç hafta sonra tekrarlanan artrosentez ile tedavi edildi. Kalıcı reaksiyon, alerjik reaksiyon veya eklem içi enfeksiyon bildirilmedi.

Tablo 7. Hasta tarafından bildirilen advers olaylar.

Advers olay	n (%)	Şiddet (n)			Süre (n)		
		Hafif	Orta	Ağır	Gün	Hafta	Ay
Hedef dizde ağrı	7 (%17,1)	2	1	4	3	4	0
Diğer ekstremita ağrısı	1 (%2,4)	0	0	1	1	0	0
Kas rahatsızlığı/ağrısı	2 (%4,9)	2	0	0	2	0	0
Sızı	3 (%7,3)	3	0	0	2	1	0
Yanma hissi	1 (%2,4)	1	0	0	1	0	0
Gerginlik hissi	15 (%36,6)	10	2	3	6	8	1
Cilt veya eklemde batma hissi	3 (%7,3)	1	1	1	1	1	1
Uyuşma	1 (%2,4)	1	0	0	1	0	0
Soğukluk hissi	1 (%2,4)	1	0	0	0	0	1
Sıcaklık hissi	1 (%2,4)	1	0	0	0	1	0
Hareket açıklığında azalma	4 (%9,8)	1	2	1	1	2	1
Sertlik	2 (%4,9)	2	0	0	0	1	1

Ciddi advers olaylar

Ciddi bir advers olay bildirilmemiştir.

Klinik muayene

Osteoartrit polikliniğini ziyaret eden 74 gönüllünün klinik muayenelerinde, araştırmacı, diz OA'sı olan hastalarda beklenenin dışında diz hareket açıklığında (ROM) azalma bulgusuna rastlamadı.

Araştırmacı, değerlendirilen gönüllülerin hiçbirinde klinik ROM muayenesiyle tespit edilebilecek kadar önemli bir fibroz oluşumu belirtisi bulamadı.

Ameliyat raporları

Gönüllülerin on beşi, "Hydrogel B" enjeksiyonlarının ardından tedavi edilen dizdeki OA için artroplastik ameliyatı geçirdi. "Hydrogel B" tedavisinden ameliyata kadar geçen ortalama süre 19 aydı (aralık: 5 ila 58 ay). Ameliyat öncesi muayenelerde, gönüllülerin hiçbirinde diz fibrozisi belirtisine rastlanmadı. Ameliyat raporlarında, daha önce "Hydrogel B" ile tedavi görmüş olmalarına bağlı olabilecek herhangi bir anormallik tanımına rastlanmadı. Raporların hiçbirinde "Hydrogel B" varlığı, tanımlanamayan yabancı cisimler veya makroskopik fibrozis bulgularından bahsedilmedi.

5.2.2.3 Sonuç

Arthrosamid®'e ("Hydrogel B") ilişkin yapılan bu klinik çalışma, 91 gönüllü üzerinde yürütülen geriye dönük bir kohort çalışmasıydı. Güvenlik verilerinin değerlendirmesi, "Hydrogel B" enjeksiyonu ile ilişkili ciddi bir advers olay olmadığını gösterdi. Alerjik reaksiyon veya eklem içi enfeksiyon gözlenmedi.

Gönüllüler tarafından bildirilen advers olayların çoğu, diz OA'sının normal semptomları olarak tanımlanabilir ve bu nedenle büyük olasılıkla "Hydrogel B" ile ilişkili değildir. Bir istisna, 15 gönüllü tarafından hissedilen tedavi sonrası distansiyon hissidir. Çoğu (14 gönüllü, %93) bu hissi kısa süreli (günler ila haftalar) olarak tanımlamaktadır. Bu advers olayın nedeni net değildir.

"Hydrogel B" enjeksiyonundan sonra fibrozis belirtisi görülmemiştir.

5.2.3 Histopatolojik rapor

Bu araştırma, raporda ayrıntılı olarak açıklanmıştır: "Vaka sunumları: Poliakrilamid hidrojel (PAAG) ile tedavi edilen yedi total artroplastik dizden (TDA) alınan biyopsiler üzerinde ileriye dönük bir histopatolojik çalışma raporu" [3].

5.2.3.1 Klinik araştırma tasarımı

Total diz artroplastisi (TDA) sırasında gönüllülerden alınan dokular üzerinde araştırmacı tarafından başlatılan ileriye dönük bir histopatolojik çalışma gerçekleştirildi. Gönüllüler daha önce "Hydrogel B" ile tedavi görmüşlerdi. TDA'da uygulanan cerrahi prosedür, dizden hastalıklı veya hasarlı kemik ve kıkırdakın rezeksiyonunu ve ardından metal ve polietilen protezlerin takılmasını içerir.

Rezeksiyon sonrasında yumuşak doku, kıkırdak ve dekalsifiye kemik daha küçük kesitlere kesilerek histolojik inceleme için işlendi. Hematoksilen-eozin boyalı kesitler incelendi.

"Hydrogel B"nin artırıcı etkisi, sinovyal membranın ortalama kalınlığındaki artış ve "Hydrogel B" entegre odaklarının yaygınlığının bir kombinasyonu olarak tahmin edildi ve 1 ile 3 arasında bir ölçekte puanlandı.

Entegrasyon derecesi, ağ maskesi boyutu ve bu ağ içindeki hücre sayısının bir kombinasyonu olarak değerlendirildi ve 1 ile 3 arasında bir ölçekte puanlandı.

5.2.3.2 Sonuçlar

Çalışmaya toplam yedi gönüllü dahil edildi (Tablo 8). Gönüllülerin yaşları 35 ile 84 arasında değişiyordu ve gönüllülerin biri hariç hepsi kadındı. Bu çalışmada, OA evreleri OA derecesi¹ (cerrah tarafından belirlenir) ve/veya KL skoru olarak verilmiştir. Her ikisi de 0 ile 4 arasında derecelendirilmiştir ve Derece 0 OA'nın olmadığını, Derece 4 ise şiddetli OA'yı ifade eder. OA, gönüllülerin altısında "Hydrogel B" enjeksiyonu ve ardından total diz artroplastisi endikasyonuydu. Yedinci gönüllü 13 yaşında diz yaralanması geçirmişti. "Hydrogel B", gönüllülerin çoğuna diz artroplastisinden önceki ortalama 16 aylık (aralık 5-33) süre boyunca iki kez enjekte edilmişti. Artroplasti yapılmasının nedeni çoğu vakada semptomların tekrarlamasıydı.

Histolojik bulgular Tablo 9'da özetlenmiştir. "Hydrogel B"nin artırıcı etkisi, sinovyal membranın ortalama kalınlığındaki artış ve "Hydrogel B" entegre odaklarının yaygınlığının bir kombinasyonu olarak hesaplanmıştır ve 3'ün en yüksek güçlendirme etkisini temsil ettiği 1 ile 3 arasında bir ölçekte puanlanmıştır. Entegrasyon derecesi, ağ maskesi boyutu ve bu ağ içindeki hücre sayısının bir kombinasyonu olarak değerlendirilmiştir ve 3'ün en yüksek entegrasyon derecesini temsil ettiği 1 ile 3 arasında bir ölçekte puanlanmıştır.

Tablo 8. Hasta özellikleri.

Hasta	Yaş / Cinsiyet	Hastalık	OA derecesi	KL skoru*	Geçmiş tedavi	"Hydrogel B" hacmi	"Hydrogel B" enjeksiyonundan sonra geçen zaman (ay)
Vaka 1	35 yaş - Kadın	Yaralanma	1	-	Cerrahi girişim	5 + 3 mL	18
Vaka 2	84 yaş - Kadın	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	5
Vaka 3	77 yaş - Kadın	OA	2	-	Yok	5 + 5 mL	29
Vaka 4	69 yaş - Kadın	OA	2	2	Yok	3 mL	33
Vaka 5	67 yaş - Kadın	OA	3	3	Yok	3 + 3 mL	7
Vaka 6	74 yaş - Kadın	OA	3	2	Yok	3 + 3 mL	5
Vaka 7	82 yaş - erkek	OA	2	3	Steroid	3 + 3 mL	16

*KL skoru vaka 1 ve vaka 3'te mevcut değildi.

Tablo 9. Histolojik bulguların özeti.

Gönüllü	Jel içeren biyopsiler	Jelin büyütme etkisi (1-3)	Entegrasyon derecesi (1-3)	Histolojik bulguların özeti
Vaka 1	3/16	1	2	Sinovyal zarın hemen altında dağınık küçük jel birikintileri. Kıkırdak parçaları, sinovyal hiperplazi, sinovyal membranın inflamatuvar hücrelerinde yaygın artışı içeren OA bulguları.

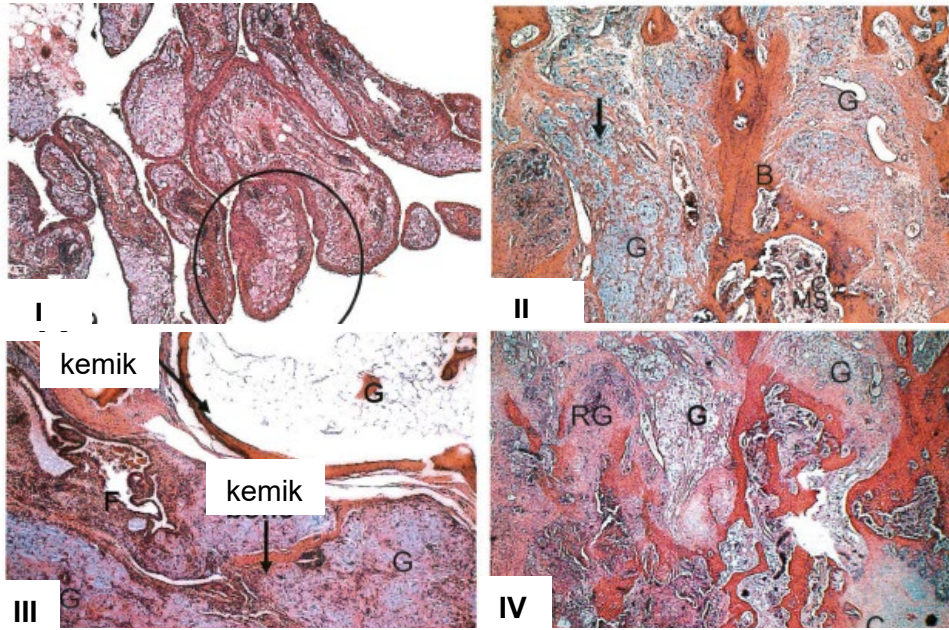
¹ <https://www.healthline.com/health/osteoarthritis-stages-of-oa-of-the-knee>

Gönüllü	Jel içeren biyopsiler	Jelin büyütme etkisi (1-3)	Entegrasyon derecesi (1-3)	Histolojik bulguların özeti
Vaka 2	6/25	1-2	1	Sinovyal membranın hemen altında birkaç jel birikintisi. Hiyalinize bağ dokusunda birkaç nokta, sinovyal membranda birkaç inflamatuvar hücre noktası. Sklerozan/skar oluşturan fibroz veya nekroz alanı yok.
Vaka 3	38/48	3	3	Sinovyal membranda, bağ dokusu içinde ve sinovyal membranın altında büyük miktarlarda tamamen entegre jel. İnflamatuvar hücre odakları ve bağ dokusu lif çizgileri.
Vaka 4	12/26	3	3	Dağınık inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar içeren tamamen entegre jel.
Vaka 5	3/15	1-2	3	Geniş papiller kıvrımların olduğu bölgelerde düzensiz katlanmış kapsül dokusu. Entegre jel sinovyal membranın altında görüldü.
Vaka 6	10/11	1	2	Sinovyal membran içinde ve sinovyal astarın altında iyi entegre olmuş jel. Bağ dokusunda yaygın inflamatuvar hücre infiltrasyonu.
Vaka 7	11/18	2	2	Jel birikintilerinin etrafında büyük inflamatuvar hücre yoğunlaşmaları. Kanama ve nekrotik küçük odaklar.

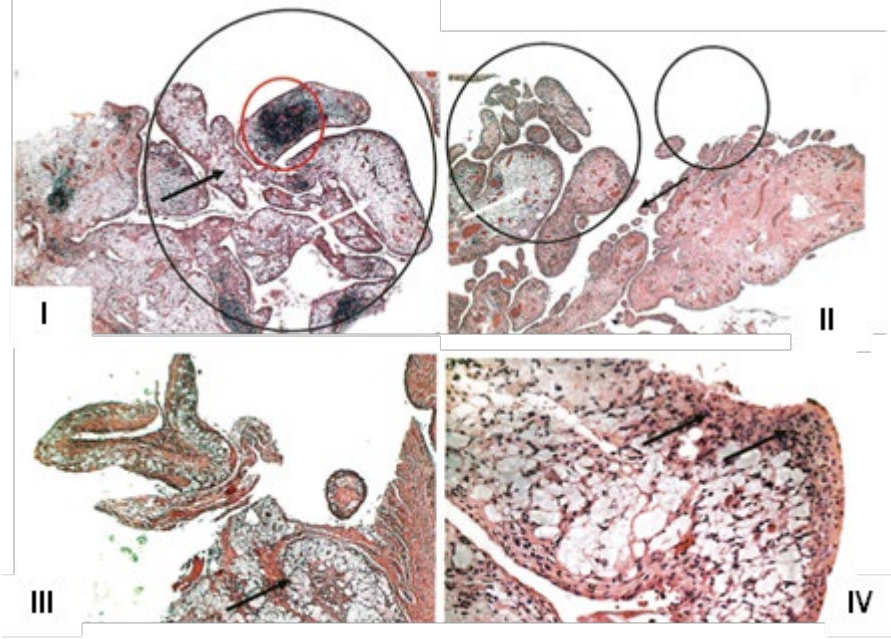
Esasında, yedi vakanın hepsinde benzer bir histolojik örüntü görüldü. "Hydrogel B"nin sinovyal membrana entegre olduğu ve dış sinovyal astar hücrelerinin jele girerek yeni bir astar tabakası oluşturduğu saptandı. Entegre jelin, kapsülün boşluğa bakan iç tarafına önemli bir büyütme etkisi sağladığı görülmektedir. Bu nedenle, bir vaka (vaka 1) hariç tüm vakalarda sinovyal membranın geniş papiller katlantısı görülmüştür. Bir dizde (vaka 1), jelin hem vital hem de nekrotik kemik trabeküllerinin hemen yanında bulunduğu ve burada ekstra bir dolgu görevi görebileceği görülmüştür.

Yedi vakanın hiçbirinde sert fibrozis veya skar oluşumuna dair bir kanıt görülmemiştir. Jelin entegrasyonu, çok ince liflerden oluşan bir doku ağının oluşmasına yol açmıştır ancak birçok biyopsinin hiçbirinde, jel birikintilerinin içinde veya çevresinde, OA'da iyi bilinen parametreler olan fibrozis veya skarlaşma belirtisi gösterebilecek herhangi bir büzülme veya daralma belirtisi görülmemiştir.

Histolojik bulgulara örnekler [Şekil 1](#) ve [Şekil 2](#)'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Vaka 3. "Hydrogel B" ile artırılmış papiller proliferasyonlar gösteren sinovyal membranın bir kısmının genel görünümü (I). Hiperplastik sinovyal astara (daire içine alınmış) dikkat edin. Entegre jel ile büyütülmüş ince kemik trabekülleri (B/kemik) ve aradaki ilik boşlukları (G) (II ve III). Nekrotik ve rejenerasyon geçiren kıkırdak (RG) veya bitişik ilik boşluklarında bulunan entegre jel (G) içeren kıkırdak/kemik (C) (IV).



Şekil 2. Vaka 7. Sinovyal membran içinde farklı hacim ve sıklıkta entegre jel içeren sinovyal papiller çıkıntılar (oklar) (I ve II). Üç siyah daire, farklı sinovyal çıkıntılardaki farklı jel içeriklerini göstermektedir. En küçük dairede hiç jel gözlenmezken, orta boy daire bir miktar jel içermekte ve büyük daire tüm doku çıkıntılarında jel içermektedir (I ve II). Kırmızı daire içinde kronik inflamatuvar hücre yoğunlaşmaları görülmektedir (I). (III)'te entegre jelin katlanmış kenarı gösteriliyor ve (IV)'te jel entegrasyonunun olduğu ve çevresindeki bağ dokusunda kronik inflamatuvar hücrelerin bulunduğu bir alanın yakın çekim fotoğrafı görülmüyor.

5.2.3.3 Sonuç

Bu histopatolojik çalışma, daha önce "Hydrogel B" ile tedavi edilmiş yedi gönüllüden alınan ve total diz artroplastisi ile birlikte toplanan diz biyopsilerini içermektedir. Araştırmanın genel bulgusu, "Hydrogel B"nin sinovyal membrana entegre olduğu ve "Hydrogel B" enjeksiyonundan sonraki zaman noktasından (5-33 ay, ortalama: 16 ay) bağımsız olarak sinovyal yüzey hücreleriyle kaplı olduğudur. Ayrıca sinovyal membranda yoğun papiller katlanma gözlenmiştir. Sert fibrozis veya skar oluşumuna dair herhangi bir kanıt görülmemiştir.

5.2.4 Diz OA'lı hastalarda eklem içi poliakrilamid hidrojel enjeksiyonunun ileriye dönük, açık etiketli, klinik araştırması ("IDA") (CIV ID: CIV-19-07-029146)

Contura, diz OA'lı hastalarda Arthrosamid®'in etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren çok merkezli, ileriye dönük, açık etiketli bir klinik çalışmaya sponsorluk yapmaktadır. Araştırma, bir ana çalışma ve ardından bir uzatma çalışmasından oluşmaktadır. Bir aylık bir süre boyunca (Ağustos-Eylül 2019) 49 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, Danimarka'daki üç klinik merkezde ISO 14155 ve tüm geçerli yasal gerekliliklere uygun olarak yürütülmüş ve araştırmaya başlamadan önce Danimarka İlaç Ajansı ve Bağımsız Etik Komite'den onaylar alınmıştır.

Gönüllüler 4 yıl boyunca takip edilmiştir. Altı ve 12 aylık zaman noktalarında değerlendirilen veriler 2021'de [4,5], 2 yıllık veriler 2022'de [6] ve 3 yıllık veriler 2023'te [7,8] yayınlanmıştır.

5.2.4.1 Klinik araştırma tasarımı

Klinik araştırma amaçları ve sonlanım noktaları

Ana çalışmanın birincil amacı, hafif ila şiddetli diz OA'sı (KL evre 2-4) olan gönüllülerde 3 ay (13 hafta) boyunca tek doz 6 mL (6 x 1 mL) Arthrosamid® enjeksiyonunun ağrı üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir.

Ana çalışmanın birincil sonlanım noktası:

- 0-100 puanlık normalize WOMAC ağrı alt ölçeğinde başlangıç değerinden 13. haftaya kadar gözlenen değişim.

İkincil amaçlar, 6 mL Arthrosamid®'in diz OA'sı ile ilişkili gönüllülerin bildirdiği semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki fonksiyon ve OA etkisine dair hasta genel değerlendirmesini (PGA, patient global assessment) 1 ay (4 hafta) ve 3 ay (13 hafta) boyunca değerlendirmektir.

Ana çalışmanın ikincil sonlanım noktaları:

Aşağıda belirtilenlerde başlangıç değerine göre 1 ay (4 hafta) ve 3 ay (13 hafta) içinde görülen değişiklikler:

- WOMAC sertlik ve fiziksel fonksiyonla ilgili alt ölçekler.
- OA etkisinin PGA'sı.
- Romatoloji Sonuç Ölçümleri - Osteoartrit Araştırma Derneği Uluslararası (OMERACT-OARSI) yanıtı.
- WOMAC ağrıyla ilgili alt ölçek (1 ay).

Uzatma çalışması yalnızca ikincil sonlanım noktalarını içermektedir. Bunlar, başlangıç değerine göre 26. ve 52. haftalarda, 2., 3., 4. ve 5. yıllara kadar olan değişikliklerdir:

- WOMAC ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonla ilgili alt ölçekler.
- OA etkisinin PGA'sı.
- OMERACT-OARSI yanıtı (sadece Hafta 26 ve 52).

Güvenlik amaçları (hem ana çalışma hem de uzatma çalışması için), diz OA'lı gönüllülerde Arthrosamid®'in güvenliğini değerlendirmektir.

Güvenlik sonlanım noktaları (hem ana çalışma hem de uzatma çalışması için):

- Advers olayların (AO) görülme sıklığı.
- Advers cihaz etkilerinin (AO) görülme sıklığı.

Çalışma tedavisi

49 gönüllüden 48'i planlanan 6 mL cihaz enjeksiyonunu aldı. Cihaz yetersizliğine bağlı olarak bir gönüllü yalnızca yaklaşık 5 mL cihaz aldı. Bu gönüllü, uzatma çalışmasının 4. yılını tamamladı.

Tüm gönüllülere enjeksiyondan önce lokal anestezi uygulandı ve hepsine azitromisin ve moksifloksasin ile profilaktik tedavi uygulandı.

Hasta popülasyonu

Ana dahil etme kriterleri:

- İmzalanmış bilgilendirilmiş onam formu.
- >18 yaş.
- Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre diz OA'sının klinik tanısı ve KL skorunun 2, 3 veya 4 olması.

Ana hariç tutma kriterleri, Arthrosamid® kontrendikasyonlarına göre belirlenmiştir:

- Enjeksiyon bölgesinde veya yakınında aktif bir cilt hastalığı veya enfeksiyon bulunması.
- Eklem enfekte veya ciddi şekilde iltihaplı olması.
- Son 6 ay içinde hyaluronik asit gibi parçalanabilir bir eklem içi enjeksiyon kullanılmış olması.
- Gönüllünün daha önce farklı bir emilmeyen enjeksiyon/implant ile tedavi görmüş olması.
- Gönüllünün diz artroplastisi geçirmiş olması.
- Hemofili hastaları.

Arthrosamid®'e verilen yanıtı herhangi bir arka plan "gürültüsünden" yeterince ayırt etmek ve her türlü karıştırıcı faktörü ayırmak için, ek hariç tutma kriterleri (uyarılar ve önlemlerle halihazırda dikkate alınanlar dışında) uygulanmıştır:

- Hedef dize daha önce intraartiküler poliakrilamid jel enjeksiyonu yapılmış olması.
- Dizde anlamlı valgus/varus deformitesi, bağ gevşekliliği veya menisküs instabilitesi.
- Hedef dizde OA dışında hastalıklar.
- Son 3 ay içinde hedef dize hyaluronik asit dışında herhangi bir maddenin (örneğin kortikosteroidler) intraartiküler enjeksiyonunun yapılmış olması.
- Son 6 ay içinde hedef dizde ameliyat öyküsü.
- Kalça, omurga veya ayak bileğinde hedef dizin değerlendirilmesini engelleyen semptomatik OA.
- Herhangi bir alt ekstremitede planlı ameliyat.
- Bacaklarda klinik olarak anlamlı venöz veya lenfatik staz varlığı.
- Herhangi bir stabil olmayan veya ciddi kardiyovasküler hastalık.
- Eklem içi enjeksiyon için başka bir kontrendikasyon.
- Stabil olmayan/kötü kontrol edilen herhangi bir önemli tıbbi durum (örneğin, önemli psikiyatrik veya nörolojik bozukluklar veya aktif alkol/uyuşturucu bağımlılığı) veya çalışmaya katılımı engelleyebilecek diğer faktörler.
- Günlük >7,5 mg prednizolon eşdeğeri dozlarda sistemik steroid tedavisi.

- Son bir ay içinde OA ile ilişkili alt ekstremitte fizyoterapisinde önemli değişiklik.
- Fibromiyalji.
- Diz eklemine etkileyebilecek inflamatuvar veya diğer hastalıklar/durumlar (örneğin, romatoid artrit, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit gibi).
- Araştırmacının görüşüne göre potansiyel bir katılımcıyı riske atan veya araştırmaya katılımını engelleyen başka bir durum.
- Çalışmaya kayıttan önceki 6 ay içinde herhangi bir deneysel cihaz çalışmasına veya çalışmaya kayıttan önceki 1 ay içinde deneysel bir ilaç çalışmasına katılım.

5.2.4.2 Sonuçlar

Gönüllülerin durumu

50 gönüllü tarandı ve 49 gönüllü çalışmaya kaydedildi (tedavi amaçlı [ITT] analiz seti). Tüm gönüllüler ana çalışmayı tamamlayarak 1 yıllık uzatma fazına girdi. Kırk altı gönüllü 1 yıllık uzatmayı tamamladı.

Toplam 35 gönüllü uzatma çalışmasının 2. yılına girdi ve 32 gönüllü 2 yıllık uzatma fazını tamamladı. Bir gönüllü 2. yılda onamını geri çekti (gönüllü tarafından geri çekilme) ve 2 gönüllü geri çekilme nedeni olarak "diğer" ifadesini kullandı. Uzatma fazının 2. yılında çekilen 3 gönüllüden 2'sinin geri çekilme tarihinde hedef diz replasmanı uygulaması vardı. Geri kalan gönüllü için geri çekilme nedeni hakkında daha fazla bilgi mevcut değildir.

Toplam 29 gönüllü 3 yıllık uzatma çalışmasını (8. vizit) tamamladı. Bir gönüllü 3. yılda onamını geri çekti (gönüllü tarafından geri çekilme) ve 2 gönüllü diz replasmanı ameliyatı nedeniyle geri çekildi.

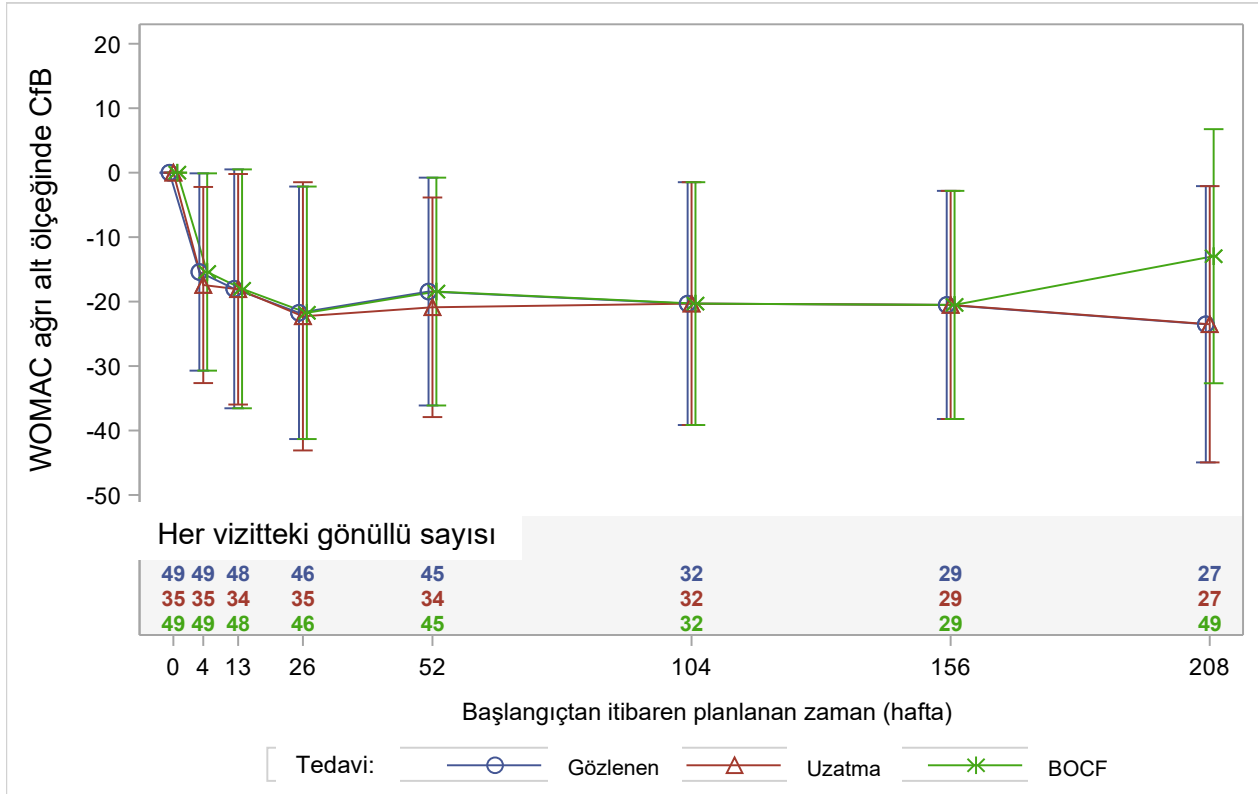
Toplam 27 gönüllü 4 yıllık uzatma çalışmasını (9. vizit) tamamladı. İki gönüllü 4. yılda onamını geri çekti (gönüllü tarafından geri çekilme).

Etkililik sonlanım noktaları

WOMAC ağrı alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinin başlangıç, 13. hafta, 26. hafta, 52. hafta, 2. yıl, 3. yıl ve 4. yıl puanları, [Tablo 10](#)'da ITT analiz seti için başlangıç değerine göre sırasıyla gözlenen değişimler ile birlikte özetlenmiştir. Başlangıç değerine göre değişiklikler, hem gözlemlendiği şekliyle hem de 2. yıldaki eksik değerlerin katılımcıların başlangıç değerleriyle değiştirildiği "ileriye taşınan başlangıçtaki gözlem (BOCF, baseline observation carried forward)" yaklaşımı kullanılarak [Şekil 3](#)'te grafiksel olarak gösterilmiştir.

Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğindeki (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, tüm ITT analiz seti için başlangıç değerinden 4. yıla kadar 22,0 puanlık ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 21,8 puanlık anlamlı bir azalma ($p < 0,0001$) göstermiştir ve bu bulgu, tedavi edilen dizdeki ağrının azaldığına işaret etmektedir. En konservatif yaklaşım olan BOCF, başlangıç değerinden 4. yıla kadar 13,0 puanlık önemli bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açmıştır.



Şekil 3. Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinde başlangıç değerine göre değişimin ortalama grafiği (CfB, change from baseline) (0-100). Hata çubukları standart sapmayı temsil eder.

Tablo 10. Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinin özeti (0-100).

	Gerçek değerler	Başlangıç değerine göre değişim
ITT analiz seti (N,%)	49 (100,0)	
Başlangıç		
N	49	
Ortalama (SS)	50,3 (11,8)	
Medyan	50,0	
Min - Maks	20 - 75	
Hafta 13		
N	48	48
Ortalama (SS)	32,1 (18,2)	-18,0 (18,5)
Medyan	35,0	-20,0
Min - Maks	0 - 75	-55 - 35
Hafta 26		
N	46	46
Ortalama (SS)	28,9 (18,6)	-21,7 (19,6)
Medyan	30,0	-22,5
Min - Maks	0 - 70	-60 - 25
Hafta 52		
N	45	45
Ortalama (SS)	32,1 (20,0)	-18,4 (17,7)
Medyan	30,0	-20,0
Min - Maks	0 - 70	-60 - 20
Yıl 2		
N	32	32
Ortalama (SS)	28,9 (19,0)	-20,3 (18,8)
Medyan	25,0	-22,5
Min - Maks	0 - 70	-50 - 15
Yıl 3		
N	29	29
Ortalama (SS)	28,8 (18,0)	-20,5 (17,7)
Medyan	30,0	-15,0
Min - Maks	0 - 70	-60 - 5
Yıl 4		
N	27	27
Ortalama (SS)	24,6 (17,0)	-23,5 (21,4)
Medyan	25,0	-25,0
Min - Maks	0 - 55	-65 - 20

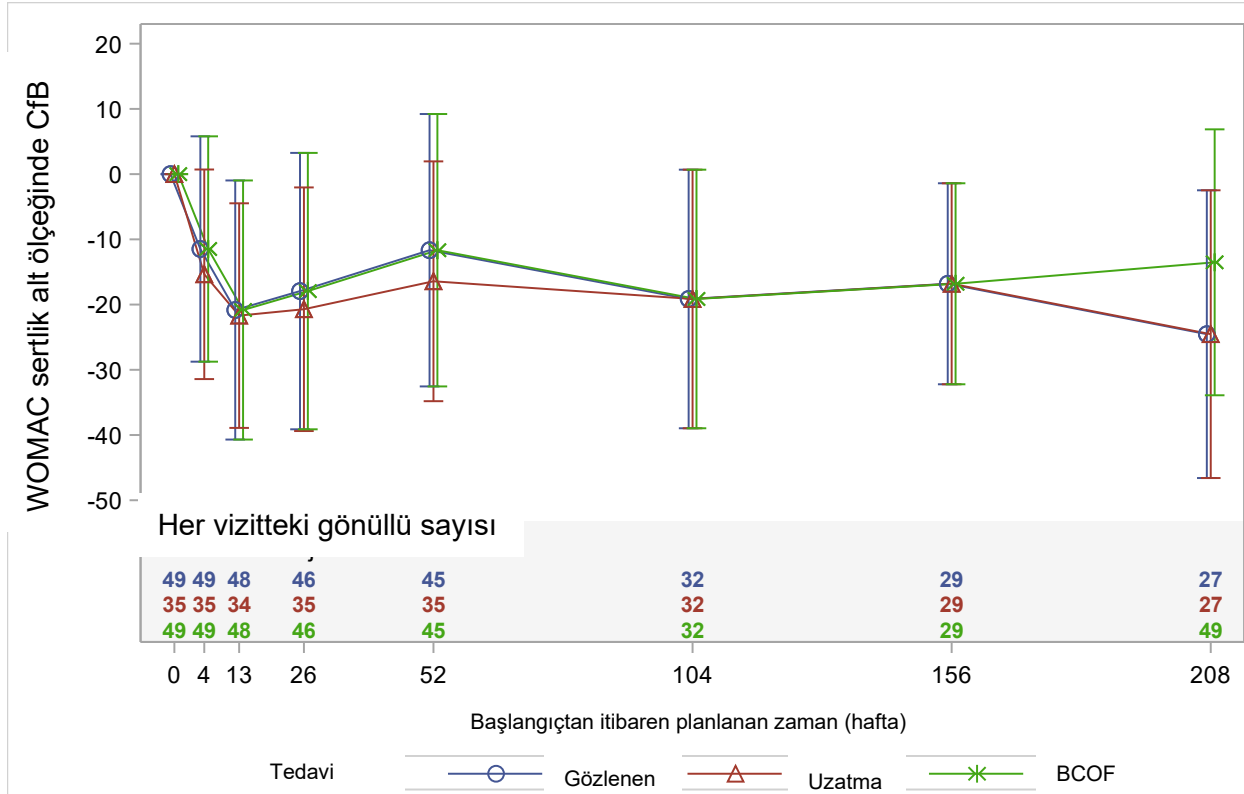
N: Gönüllü sayısı, SS: Standart sapma.

WOMAC sertlik alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC sertlik alt ölçeğinin başlangıç, 13. hafta, 26. hafta, 52. hafta, 2. yıl, 3. yıl ve 4. yıl puanları, [Tablo 11](#)'de ITT analiz seti için başlangıç değerine göre sırasıyla gözlenen değişimler ile birlikte özetlenmiştir. Başlangıç değerine göre ortalama değişimler, hem gözlemlendiği şekliyle hem

de BOCF yaklaşımı kullanılarak ITT analiz seti ve 2. yıl uzatma alt kümesi için Şekil 4'te grafiksel olarak gösterilmiştir.

Dönüştürülmüş WOMAC sertlik alt ölçeğindeki (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, tüm ITT analiz seti için başlangıç değerinden 4. yıla kadar 23,5 puanlık ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 22,5 puanlık anlamlı bir azalma ($p < 0,0001$) göstermiş olup bu bulgu, tedavi edilen dizdeki sertliğin azaldığına işaret etmektedir. En konservatif yaklaşım olan BOCF, başlangıç değerinden 4. yıla kadar 13,5 puanlık önemli bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açmıştır.



Şekil 4. Dönüştürülmüş WOMAC sertlik alt ölçeğinde başlangıç değerine göre değişimin ortalama grafiği (CfB, change from baseline) (0-100). Hata çubukları standart sapmayı temsil eder.

Tablo 11. Dönüştürülmüş WOMAC sertlik alt ölçeğinin özeti (0-100).

	Gerçek değerler	Başlangıç değerine göre değişim
ITT analiz seti (N,%)	49 (100,0)	
Başlangıç		
N	49	
Ortalama (SS)	55,6 (17,5)	
Medyan	62,5	
Min - Maks	0 - 88	
Hafta 13		
N	48	48
Ortalama (SS)	34,6 (21,0)	-20,8 (19,9)
Medyan	25,0	-25,0
Min - Maks	0 - 75	-63 - 38
Hafta 26		
N	46	46
Ortalama (SS)	37,2 (21,5)	-17,9 (21,2)
Medyan	31,3	-18,8
Min - Maks	0 - 75	-50 - 50
Hafta 52		
N	45	45
Ortalama (SS)	43,9 (24,8)	-11,7 (20,9)
Medyan	50,0	-12,5
Min - Maks	0 - 88	-50 - 50
Yıl 2		
N	32	32
Ortalama (SS)	35,9 (23,7)	-19,1 (19,8)
Medyan	37,5	-12,5
Min - Maks	0 - 75	-75 - 13
Yıl 3		
N	29	29
Ortalama (SS)	37,1 (19,9)	-16,8 (15,4)
Medyan	37,5	-12,5
Min - Maks	0 - 75	-50 - 13
Yıl 4		
N	27	27
Ortalama (SS)	28,7 (24,2)	-24,5 (22,1)
Medyan	25,0	-25,0
Min - Maks	0 - 75	-63 - 25

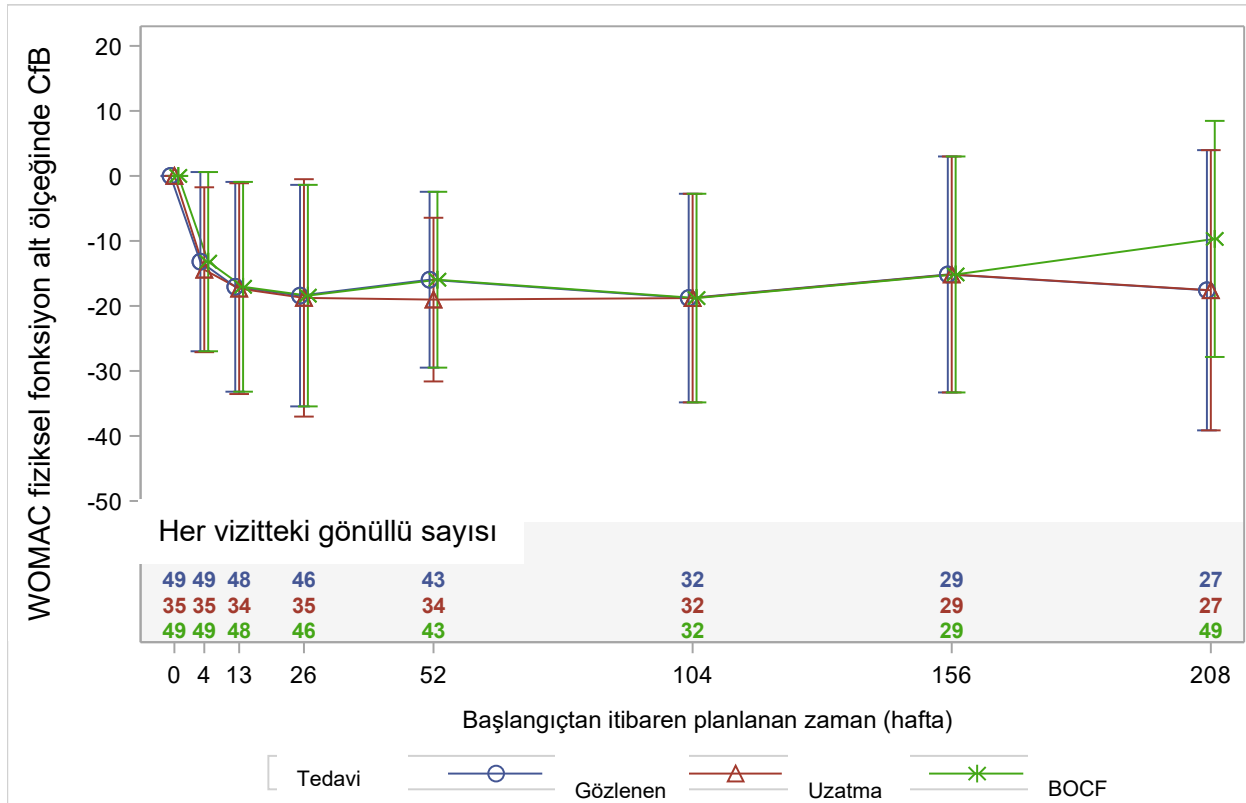
N: Gönüllü sayısı, SS: Standart sapma.

WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğinin başlangıç, 13. hafta, 26. hafta, 52. hafta, 2. yıl, 3. yıl ve 4. yıl puanları, [Tablo 12](#)'de ITT analiz seti için başlangıç değerine göre sırasıyla gözlenen değişimler ile birlikte özetlenmiştir. Başlangıç değerine göre değişimler, hem gözlemlendiği şekliyle

hem de BOCF yaklaşımı kullanılarak ITT analiz seti ve 2. yıl uzatma alt kümesi için Şekil 5'te grafiksel olarak gösterilmiştir.

Dönüştürülmüş WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğindeki (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, tüm ITT analiz seti için başlangıç değerinden 4. yıla kadar 17,5 puanlık ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 17,2 puanlık anlamlı bir azalma ($p < 0,0001$) göstermiştir ve bu bulgu, tedavi edilen dizde daha iyi bir fiziksel fonksiyona işaret etmektedir. En konservatif yaklaşım olan BOCF, başlangıç değerinden 4. yıla kadar 9,7 puanlık önemli bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açmıştır.



Şekil 5. Dönüştürülmüş WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğinde başlangıç değerine göre değişimin ortalama grafiği (CfB, change from baseline) (0-100). Hata çubukları standart sapmayı temsil eder.

Tablo 12. Dönüştürülmüş WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğinin özeti (0-100).

	Gerçek değerler	Başlangıç değerine göre değişim
ITT analiz seti (N,%)	49 (100,0)	
Başlangıç		
N	49	
Ortalama (SS)	46,6 (16,1)	
Medyan	45,6	
Min - Maks	9 - 87	
Hafta 13		
N	48	48
Ortalama (SS)	29,4 (18,0)	-17,1 (16,1)
Medyan	28,7	-19,8
Min - Maks	0 - 60	-44 - 25
Hafta 26		
N	46	46
Ortalama (SS)	28,6 (20,4)	-18,4 (17,0)
Medyan	28,7	-20,2
Min - Maks	0 - 62	-47 - 21
Hafta 52		
N	43	43
Ortalama (SS)	31,0 (22,3)	-16,0 (13,5)
Medyan	26,5	-16,2
Min - Maks	0 - 69	-40 - 16
Yıl 2		
N	32	32
Ortalama (SS)	23,9 (18,0)	-18,8 (16,0)
Medyan	22,1	-17,6
Min - Maks	0 - 62	-50 - 13
Yıl 3		
N	29	29
Ortalama (SS)	26,9 (18,8)	-15,2 (18,1)
Medyan	25,0	-11,8
Min - Maks	0 - 62	-54 - 13
Yıl 4		
N	27	27
Ortalama (SS)	23,9 (19,1)	-17,6 (21,6)
Medyan	19,1	-17,6
Min - Maks	0 - 62	-69 - 26

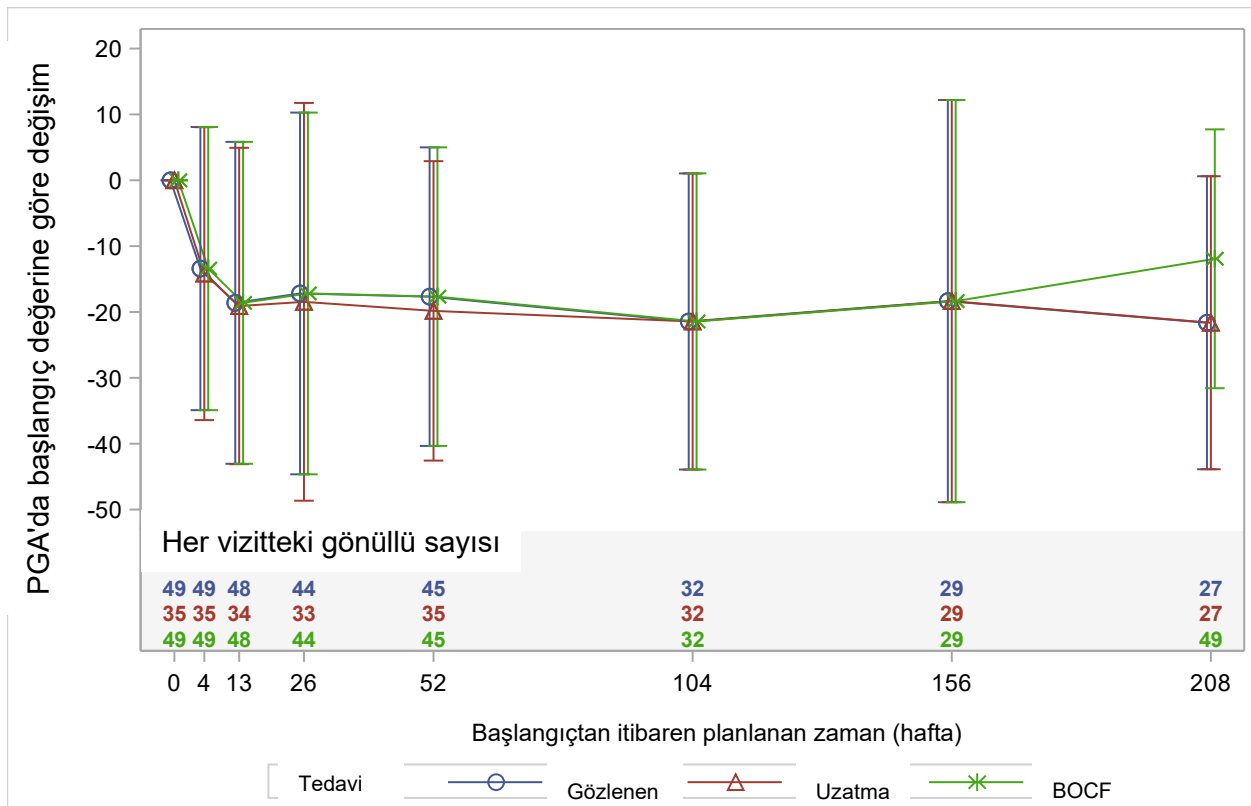
N: Gönüllü sayısı, SS: Standart sapma.

Hasta genel değerlendirmesi

PGA, "Diz osteoartriti (hedef diz) şu anda hayatınızı ne kadar etkiliyor?" sorusuna yanıt olarak oluşturulmuştur. Yanıt, "Hiç değil" (0) ile "En kötü olasılık" (100) arasında 100 mm'lik görsel analog ölçekte belirtilmiştir. PGA başlangıç, 13. hafta, 26. hafta, 52. hafta, 2. yıl, 3. yıl ve 4. yıl puanları, [Tablo](#)

13'te ITT analiz seti için başlangıç değerine göre sırasıyla gözlenen değişimler ile birlikte özetlenmiştir. Başlangıç değerine göre değişimler, hem gözlemlendiği şekliyle hem de BOCF yaklaşımı kullanılarak ITT analiz seti ve 2. yıl uzatma alt kümesi için Şekil 6'te grafiksel olarak gösterilmiştir.

PGA'da başlangıç değerine göre değişimin analizi, tüm ITT analiz seti için başlangıç değerinden 4. yıla kadar olan süreçte 21,2 puan ($p < 0,0001$) ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 19,1 puan ($p = 0,0001$) anlamlı bir azalma göstermiştir ve bu azalma, diz OA'sının gönüllülerin yaşamları üzerindeki ortalama etkisinde bir azalma olduğuna işaret etmektedir. En konservatif yaklaşım olan BOCF, başlangıç değerinden 4. yıla kadar 11,9 puanlık önemli bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açmıştır.



Şekil 6. Ortalama hasta genel değerlendirmesi. Hata çubukları standart sapmayı temsil eder.

Tablo 13. Hasta genel deęerlendirmesinin zeti.

	Gerçek deęerler	Başlangıç deęerine göre deęiřim
ITT analiz seti (N,%)	49 (100,0)	
Başlangıç		
N	49	
Ortalama (SS)	61,1 (18,3)	
Medyan	65,0	
Min - Maks	22 - 100	
Hafta 13		
N	48	48
Ortalama (SS)	42,6 (24,7)	-18,6 (24,4)
Medyan	40,0	-19,5
Min - Maks	2 - 95	-67 - 53
Hafta 26		
N	44	44
Ortalama (SS)	43,9 (27,6)	-17,2 (27,5)
Medyan	41,0	-16,0
Min - Maks	0 - 97	-89 - 46
Hafta 52		
N	45	45
Ortalama (SS)	43,3 (27,1)	-17,7 (22,7)
Medyan	36,0	-15,0
Min - Maks	1 - 95	-67 - 24
Yıl 2		
N	32	32
Ortalama (SS)	33,9 (23,6)	-21,4 (22,5)
Medyan	32,5	-20,5
Min - Maks	0 - 84	-78 - 31
Yıl 3		
N	29	29
Ortalama (SS)	37,2 (28,0)	-18,3 (30,5)
Medyan	27,0	-18,0
Min - Maks	0 - 89	-88 - 38
Yıl 4		
N	27	27
Ortalama (SS)	33,2 (19,4)	-21,6 (22,2)
Medyan	28,0	-20,0
Min - Maks	7 - 68	-66 - 27

N: Gönüllü sayısı, SS: Standart sapma.

OMERACT-OARSI yanıtı

OMERACT-OARSI kriterleri, OA tedavisinden sonra üç semptomatik alanda (aęrı, fonksiyon ve PGA) meydana gelen deęiřim sonuçlarını tek bir deęiřken olarak sunan bir yanıt veren kriterleri kümesidir. OMERACT-OARSI yanıtındaki deęiřim deęerlendirildi. Gönüllülerin yarısından fazlası 4. haftada

(%53,1), 13. haftada (%64,6), 26. haftada (%67,4) ve 52. haftada (%62,2) OMERACT-OARSI kriterlerine pozitif yanıt verdi. OMERACT-OARSI yanıtı yalnızca 52. haftaya kadar değerlendirildi.

Güvenlik sonlanım noktaları

Advers olaylar

Otuz altı gönüllü, 4 yıllık uzatma viziti de dahil olmak üzere bu noktaya kadar olan süreçte toplam 80 AO bildirdi. Olayların dokuzu ciddi advers olay (CAO) olarak bildirildi. Hiçbir ölüm bildirilmedi ve AO'lardan biri (artralji, ilişkili olması olası değil) çalışmadan çekilmeye yol açtı.

En sık bildirilen AO'lar artralji (15 gönüllüde 18 olay), koronavirüs enfeksiyonu (7 gönüllüde 7 olay), eklem şişmesi (6 gönüllüde 6 olay), sırt ağrısı (4 gönüllüde 4 olay) ve sinovyal kist (4 gönüllüde 4 olay) idi. Neredeyse tüm AO'lar hafif (30 gönüllüde 47 olay) veya orta (18 gönüllüde 25 olay) şiddetteydi. Yedi gönüllüde sekiz ciddi olay bildirildi: Artralji, serebrovasküler kaza, koronavirüs enfeksiyonu, lomber spinal stenoz, presenkop, prostat kanseri, rahim sarkması ve komplike apandisit.

Cihazın advers etkileri

Advers cihaz etkisi (ACE), araştırma aşamasındaki bir tıbbi cihazın kullanımıyla ilişkili bir AO olarak tanımlanır.

Seksen AO'dan 14'ü 12 gönüllüde meydana gelmiştir. Ciddi ACE ve beklenmedik ciddi ACE görülmedi. En sık bildirilen ACE'ler artralji (6 gönüllüde 6 olay), eklem şişmesi (4 gönüllüde 4 olay) ve sinovyal kist (3 gönüllüde 3 olay) idi. Başka hiçbir olay birden fazla gönüllüde bildirilmedi. İki gönüllüde görülen iki artralji olayı orta şiddetteyken, diğer tüm ACE'ler hafifti.

5.2.4.3 Sonuç

Araştırma, Arthrosamid®'in enjeksiyondan 4 yıl sonra bile kullanım amacı için güvenli ve etkili kaldığına dair geçerli bilimsel kanıtlar sunmaktadır.

5.2.5 Diz osteoartriti olan gönüllülerde eklem içi poliakrilamid hidrojel enjeksiyonuna dair çok merkezli, randomize, kontrollü, çift kör bir klinik araştırma ("ROSA") (CIV ID: CIV-19-01-026964)

Contura ayrıca, diz OA'sı olan gönüllülerde semptomatik faydayı güvenli bir şekilde tetiklemek için eklem içi poliakrilamid hidrojel (Arthrosamid®) ve bir hyaluronik asit (HA) olan Synvisc-One®'in etkinliğini karşılaştırmak üzere çok merkezli, randomize, çift kör bir klinik araştırmaya sponsor olmuştur.

Bu çalışmaya toplam 239 gönüllü randomize edilmiştir ve çalışma Helsinki Bildirgesi ve ISO 14155 uyarınca Danimarka'daki 3 merkezde yürütülmüştür.

Çalışmanın başlangıçta 1 yıl sonra sona ermesi planlanmıştı ancak Arthrosamid® kolu katılımcılarını yıllık, körleme yapılmamış izlem vizitleri ile 5 yıla kadar takip etmek üzere uzatıldı.

Bu çalışmadan elde edilen üç yıllık veriler mevcuttur. Bir yıllık veriler 2022 ve 2023 yıllarında yayınlandı [9-11].

5.2.5.1 Klinik araştırma tasarımı

Klinik araştırma amaçları ve sonlanım noktaları

Ana çalışmanın birincil amacı, hafif ila şiddetli diz OA'sı olan gönüllülerde eklem içine yapılan bir adet 6 mL Arthrosamid® enjeksiyonunun ve bir adet 6 mL Synvisc-One® enjeksiyonunun 6 ay boyunca ağrı üzerine etkinliğini karşılaştırmaktır.

Ana çalışmanın birincil sonlanım noktası:

- WOMAC ağrı alt ölçeğinde başlangıç değerinden 26. haftaya kadar gözlenen değişim.

İkincil amaçlar, 6 mL Arthrosamid®'in 6 mL Synvisc-One® ile diz OA'sı ile ilişkili olarak gönüllü tarafından bildirilen semptomlar, günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki fonksiyon ve yaşam kalitesi (QoL) üzerindeki etkinliğini 1, 3, 6 ve 12 ay boyunca karşılaştırmaktır.

Ana çalışmanın ikincil sonlanım noktaları, aşağıda belirtilen faktörlerde başlangıç değerine göre 4, 12, 26 ve 52. Haftalarda gözlenen değişimdir:

- WOMAC ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonla ilgili alt ölçekler
- PGA
- OMERACT-OARSI yanıtı
- EuroQoL-5D-5L

Uzatma çalışmasının amaçları, 6 mL Arthrosamid®'in diz OA'sı üzerindeki uzun dönem etkinliğini ve diz osteoartriti için diğer tedavilere başlama süresini değerlendirmektir.

Uzatma çalışmasının sonlanım noktaları:

- WOMAC ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyon alt puanları başlangıç değerine göre değişim
- Gönüllünün osteoartrit etkisine dair genel değerlendirmesinde (PGA) başlangıç değerine göre değişim
- Tedaviden hedef diz protezine kadar geçen süre
- Tedaviden diz osteoartriti için başka bir tedaviye başlanmasına kadar geçen süre

Güvenlik amaçları (hem ana çalışma hem de uzatma çalışması için), diz OA'lı gönüllülerde Arthrosamid®'in güvenliğini değerlendirmektir.

Güvenlik sonlanım noktaları (hem ana çalışma hem de uzatma çalışması için):

- Advers olayların (AO) görülme sıklığı
- Advers cihaz etkilerinin (AO) görülme sıklığı

Çalışma analiz seti tanımları

Verilerin analizinde aşağıdaki analiz setleri kullanılmıştır:

ITT analiz seti: ITT analiz seti, gönüllülerin gerçekten çalışma müdahalesi alıp almadığına veya çalışma protokolüne uyup uymadığına bakılmaksızın tüm randomize gönüllüleri içerir. Gönüllüler randomize olarak çalışmaya dahil edildi.

Tam analiz seti (FAS, full analysis set): FAS, çalışma tedavisi (yani Arthrosamid® veya Synvisc-One®) alan ve başlangıçta ve en az bir başlangıç sonrası değerlendirmede WOMAC ağrı alt ölçeği değerlendirilen tüm randomize gönüllüleri içerir. Gönüllüler randomize olarak çalışmaya dahil edildi.

Per protocol (PP) analiz seti: PP analiz seti, FAS'taki tüm dahil etme kriterlerini karşılayan ve klinik veya istatistiksel açıdan anlamlı herhangi bir protokol sapması olmayan tüm gönüllüler olarak tanımlanmıştır.

Güvenlik analiz seti: Güvenlik analiz seti, çalışma tedavisi almış gönüllüler olarak tanımlanmıştır. Gönüllüler gerçekten tedavi edilmiş olarak dahil edilecektir.

Çalışma tedavisi

Tüm gönüllülere enjeksiyondan önce lokal anestezi uygulandı ve hepsine azitromisin ve moksifloksasin ile profilaktik tedavi uygulandı.

Gönüllü popülasyonu

Dahil etme kriterleri:

Bir hasta, aşağıdaki kriterlerin tümü karşılandığında çalışmaya dahil edilmeye uygun kabul edildi:

1. İmzalanmış ve tarih yazılmış bilgilendirilmiş onam formu.
2. Tüm çalışma prosedürlerine uyma isteği ve çalışma süresince müsaitlik beyanı.
3. Erkek veya kadın, ≥ 18 yaş.
4. Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre diz OA'sının klinik tanısı.
5. En semptomatik dizde (hedef diz) hafif ila şiddetli evrede kesin radyografik OA (Kellgren-Lawrence 2-4).
6. Gönüllü diz OA'sı için analjezik kullanıyorsa, dozun son dört haftadır stabil olması gerekmektedir.
7. Son bir hafta içinde yürürken hedef dizde NRS (11 puan (0-10) ağrı şiddeti sayısal derecelendirme ölçeği) ≥ 4 .
8. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $20-35 \text{ kg/m}^2$.
9. Çocuk sahibi olma potansiyeline sahip kadınlar için: Çalışma boyunca uygun doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Hariç tutma kriterleri:

Bir hasta, aşağıdaki kriterlerin herhangi biri karşılandığında çalışmaya dahil edilmeye uygun değildi:

1. Klinik araştırma sırasında gebe olan, emziren veya gebe kalmayı planlayan kadın katılımcılar.
2. Hedef dize daha önce eklem içi PAAG enjeksiyonu yapılmış olması.
3. Hedef dize son 6 ay içinde hyaluronik asit veya türevleri ile eklem içi enjeksiyon yapılmış olması.
4. Dizde anlamlı valgus/varus deformitesi, bağ gevşekliği veya menisküs instabilitesi.
5. Hedef dizde OA dışında hastalıklar.
6. Son 3 ay içinde hedef dize hyaluronik asit dışında herhangi bir maddenin (örneğin kortikosteroidler) intraartiküler enjeksiyonunun yapılmış olması.
7. Son 30 gün içinde herhangi bir bölgede hastanede bakım veya intravenöz antibiyotik tedavisi ya da son 14 gün içinde oral antibiyotik tedavisi gerektiren akut ve ciddi enfeksiyon.
8. Enjeksiyon bölgesinde cilt hastalığı veya enfeksiyonları.
9. Enfekte veya ciddi şekilde iltihaplı dizler.
10. Enfeksiyon sürecine dair klinik endişe veya herhangi bir eklemde sepsis öyküsü.
11. Son 6 ay içinde hedef dizde ameliyat öyküsü.
12. Kalça, omurga veya ayak bileğinde hedef dizin değerlendirilmesini engelleyen semptomatik OA.
13. Herhangi bir alt ekstremitede planlı ameliyat.
14. Bacaklarda klinik olarak anlamlı venöz veya lenfatik staz varlığı.
15. Herhangi bir stabil olmayan veya ciddi kardiyovasküler hastalığın varlığı.
16. Eklem içi enjeksiyon için başka bir kontrendikasyon.
17. Hedef eklemde herhangi bir yabancı cisim bulunması.
18. Stabil olmayan/kötü kontrol edilen herhangi bir önemli tıbbi durum (örneğin önemli psikiyatrik veya nörolojik bozukluklar veya aktif alkol/uyuşturucu bağımlılığı) veya çalışmaya katılımı engelleyebilecek diğer faktörler.
19. Sistemik steroid tedavisi.
20. Son bir ay içinde OA ile ilişkili alt ekstremitte fizyoterapisinde önemli değişiklik.
21. Fibromiyalji.
22. Diz eklemine etkileyebilecek inflamatuvar veya diğer hastalıklar/durumlar (örneğin, romatoid artrit, psoriatik artrit ve ankilozan spondilit gibi).
23. Hemofili.
24. Araştırmacının görüşüne göre potansiyel bir katılımcıyı riske atan veya araştırmaya katılımını engelleyen başka bir durum.
25. Synvisc-One (kuş proteini) bileşenlerine karşı bilinen alerjik reaksiyonlar.
26. Antibiyotiklere (azitromisin ve moksifloksasin) veya lokal anesteziye karşı bilinen alerjik reaksiyonlar.
27. Çalışmaya kayıttan önceki 6 ay içinde herhangi bir deneysel cihaz çalışmasına veya çalışmaya kayıttan önceki 1 ay içinde deneysel bir ilaç çalışmasına katılım.

5.2.5.2 Sonuçlar

Gönüllülerin durumu

258 gönüllü tarandı ve 239 gönüllü çalışmaya randomize edildi (120'si Synvisc-one ve 119'u Arthrosamid®). 215 gönüllü ana çalışmayı tamamladı. Synvisc-one almak üzere randomize edilen iki gönüllü yanlışlıkla Arthrosamid® ile tedavi edildi. Bu nedenle, güvenlik analiz seti Arthrosamid® kolunda 121 gönüllü ve Synvisc-one kolunda 118 gönüllüden oluşmaktadır.

Doksan bir gönüllü uzatma fazına girdi ve bunlardan 75'i 3 yıllık viziti tamamladı.

Etkililik sonlanım noktaları

Birincil etkililik sonlanım noktası - ana çalışma

Tanımlayıcı sonuçlar:

Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinin başlangıç ve 4., 12., 26. ve 52. hafta puanları, [Tablo 14](#)'te FAS analiz seti için başlangıç değerine göre sırasıyla gözlenen değişimler ile birlikte özetlenmiştir. Ortalama dönüştürülmüş WOMAC ağrı puanı, her iki kol için de 12. haftada en düşük seviyede idi. Yirmi altıncı ve 52. haftalarda, ortalama dönüştürülmüş WOMAC ağrı puanı, Arthrosamid® kolunda daha stabil bir yanıtla Synvisc-one kolunda hafifçe artmış gibi görünüyordu.

Birincil sonlanım noktası analizi, ITT ve PP analiz setleri için tekrarlandı. Bu setler için benzer sonuçlar görüldü.

Tablo 14. Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinin özeti (0-100) – Tam analiz seti.

	Arthrosamid®		Synvisc-One	
	Gerçek değerler	Başlangıç değerine göre değişim	Gerçek değerler	Başlangıç değerine göre değişim
Başlangıç değeri				
N	119		120	
Ortalama (SS)	45,1 (13,4)		46,5 (13,3)	
Medyan	45,0		50,0	
Min - Maks	10 - 75		15 - 75	
Hafta 4				
N	119	119	120	120
Ortalama (SS)	32,6 (18,0)	-12,5 (18,8)	30,2 (15,9)	-16,3 (16,7)
Medyan	30,0	-10,0	30,0	-15,0
Min - Maks	0 - 100	-65 - 75	0 - 65	-55 - 15
Hafta 12				
N	115	115	119	119
Ortalama (SS)	25,9 (16,7)	-19,4 (19,2)	28,6 (15,7)	-18,1 (17,2)
Medyan	25,0	-20,0	30,0	-20,0
Min - Maks	0 - 65	-65 - 25	0 - 60	-65 - 20
Hafta 26				
N	114	114	117	117
Ortalama (SS)	26,8 (17,9)	-18,4 (19,0)	31,0 (18,4)	-15,4 (18,7)
Medyan	25,0	-15,0	30,0	-15,0
Min - Maks	0 - 75	-65 - 20	0 - 75	-60 - 30
Hafta 52				
N	107	107	109	109
Ortalama (SS)	26,3 (19,5)	-18,2 (21,4)	31,9 (18,1)	-14,9 (17,2)
Medyan	25,0	-15,0	35,0	-10,0
Min - Maks	0 - 75	-65 - 20	0 - 65	-65 - 20

N: Gönüllü sayısı, SS: Standart sapma.

Tablo 15. Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinde (0-100) başlangıç değerinden 26. haftaya kadar olan değişim analizleri – analiz setine göre.

	N	LSOrtalama (%95 GA)	Tedavi farkı (%95 GA)	Eşit etkinlik* (evet/hayır)	P değeri
Tam analiz seti					
Synvisc-One	117	-14,83 (-17,96; -11,69)			
Arthrosamid®	114	-18,41 (-21,58; -15,25)	3,59 (-0,87; 8,05)	Evet	NA
ITT analiz seti					
Synvisc-One	120	-14,77 (-17,88; -11,65)			
Arthrosamid®	119	-18,40 (-21,53; -15,27)	3,63 (-0,79; 8,06)	Evet	NA
PP analiz seti					
Synvisc-One	99	-16,42 (-19,72; -13,12)			
Arthrosamid®	98	-18,65 (-21,96; -15,34)	2,23 (-2,45; 6,91)	Evet	NA

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması.

*%95 GA'nın alt sınırı > -9 ise, eşit etkinlik hedefi karşılanmıştır. %95 GA'nın alt sınırı > 0 ise, üstünlük beyan edilir ve üstünlük testi için p değeri sunulur.

Birincil analiz sonuçları:

Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinde (0-100) başlangıçtan 26. haftaya kadarki değişimin birincil analizi, kovaryantlar olarak tedavinin sabit, kategorik etkileri, hafta, tedavi-hafta etkileşimi ve tedavi yeri ile başlangıç değeri ve başlangıç-hafta etkileşimini içeren tekrarlı ölçümler için karma bir model (MMRM, mixed model for repeated measures) kullanılarak gerçekleştirildi.

Birincil analiz (FAS), 26. haftada Synvisc-one koluna kıyasla Arthrosamid® kolu lehine 3,59'luk (95% GA: -0,87; 8,05) bir tedavi farkı gösterdi (Tablo 15). Eşit etkinlik hedefine ulaşıldı, ancak üstünlüğe ulaşılamadı.

ITT ve PP analiz setleri için tedavi farkları da Synvisc-one koluna kıyasla Arthrosamid® kolu lehineydi (Tablo 15) ve eşit etkinlik hedefine ulaşıldı.

İkincil etkililik sonlanım noktaları - ana çalışma

WOMAC ağrı alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinde (0-100) başlangıç ile 4., 12. ve 52. haftalar arasındaki değişimin analizi, birincil sonlanım noktası için kullanılan MMRM'nin aynısı kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz, Arthrosamid® ve Synvisc-one kolları arasında dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeği puanlarında başlangıç değerine göre değişimde anlamlı bir fark ortaya koymadı (Tablo 16) ancak 52. haftadaki fark anlamlılığa yaklaştı (p=0,0572).

Tablo 16. Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğinde (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi – ITT analiz seti.

	N	LSOrtalama (%95 GA)	Tedavi farkı (%95 GA)	P değeri
Hafta 4				
Synvisc-One	120	-15,90 (-18,80; -13,00)		
Arthrosamid®	119	-12,93 (-15,85; -10,02)	-2,97 (-7,08; 1,15)	0,1567
Hafta 12				
Synvisc-One	119	-17,37 (-20,20; -14,54)		
Arthrosamid®	115	-19,51 (-22,37; -16,65)	2,14 (-1,89; 6,16)	0,2965
Hafta 52				
Synvisc-One	109	-13,32 (-16,66; -9,98)		
Arthrosamid®	107	-17,93 (-21,29; -14,56)	4,61 (-0,14; 9,36)	0,0572

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması.

WOMAC sertlik alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC sertlik alt ölçeğinde (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, birincil sonlanım noktası için kullanılan MMRM'nin aynısı kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz, 4. haftada Synvisc-one lehine istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi farkı gösterdi ($p = 0,0315$), ancak 12., 26. ve 52. haftalarda Arthrosamid® lehine tedavi farkları anlamlı değildi ([Tablo 17](#)).

Tablo 17. Dönüştürülmüş WOMAC sertlik alt ölçeğinde (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi - ITT analiz seti.

	N	LSOrtalama (%95 GA)	Tedavi farkı (%95 GA)	P değeri
Hafta 4				
Synvisc-One	120	-18,52 (-22,51; -14,53)		
Arthrosamid®	119	-12,31 (-16,32; -8,31)	-6,21 (-11,86; -0,55)	0,0315
Hafta 12				
Synvisc-One	119	-17,76 (-21,50; -14,03)		
Arthrosamid®	115	-20,14 (-23,92; -16,36)	2,38 (-2,94; 7,69)	0,3792
Hafta 26				
Synvisc-One	117	-13,96 (-18,13; -9,80)		
Arthrosamid®	114	-18,59 (-22,79; -14,38)	4,62 (-1,30; 10,54)	0,1254
Hafta 52				
Synvisc-One	109	-12,86 (-17,17; -8,56)		
Arthrosamid®	107	-17,87 (-22,21; -13,53)	5,01 (-1,11; 11,12)	0,1080

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması.

WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğinde (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, birincil sonlanım noktası için kullanılan MMRM'nin aynısı kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz, Hafta 4'te Synvisc-one lehine bir tedavi farkı ve Hafta 12, 26 ve 52'de Arthrosamid® lehine bir tedavi farkı gösterdi. Farkların hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ([Tablo 18](#)).

Tablo 18. Dönüştürülmüş WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğinde (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi - ITT analiz seti.

	N	LSOrtalama (%95 GA)	Tedavi farkı (%95 GA)	P değeri
Hafta 4				
Synvisc-One	120	-17,22 (-20,29; -14,15)		
Arthrosamid®	119	-13,46 (-16,54; -10,37)	-3,77 (-8,12; 0,59)	0,0896
Hafta 12				
Synvisc-One	119	-18,12 (-20,91; -15,32)		
Arthrosamid®	115	-21,36 (-24,19; -18,54)	3,25 (-0,73; 7,22)	0,1091
Hafta 26				
Synvisc-One	117	-18,13 (-21,30; -14,96)		
Arthrosamid®	114	-18,90 (-22,10; -15,71)	0,77 (-3,73; 5,27)	0,7357
Hafta 52				
Synvisc-One	109	-15,21 (-18,60; -11,82)		
Arthrosamid®	107	-17,74 (-21,16; -14,33)	2,54 (-2,28; 7,35)	0,3006

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması.

Hasta genel değerlendirmesi

Hasta genel değerlendirmesi, "Diz osteoartriti (hedef diz) şu anda hayatınızı ne kadar etkiliyor?" sorusuna yanıt olarak oluşturulmuştur. Yanıt, "Hiç değil" (0) ile "En kötü olasılık" (100) arasında 100 mm'lik görsel analog ölçekte belirtilmiştir.

Hasta genel değerlendirmesinde başlangıç değerine göre değişimin analizi, birincil sonlanım noktası için kullanılan MMRM'nin aynısı kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz, Hafta 4'te Synvisc-one lehine bir tedavi farkı ve Hafta 12, 26 ve 52'de Arthrosamid® lehine bir tedavi farkı gösterdi. Farkların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta genel değerlendirmesinde başlangıç değerine göre değişim analizi - ITT analiz seti.

	N	LSOrtalama (%95 GA)	Tedavi farkı (%95 GA)	P değeri
Hafta 4				
Synvisc-One	119	-22,24 (-26,29; -18,20)		
PAAG-OA	118	-16,98 (-21,04; -12,92)	-5,27 (-10,99; 0,46)	0,0713
Hafta 12				
Synvisc-One	119	-18,42 (-22,44; -14,39)		
PAAG-OA	115	-22,50 (-26,57; -18,42)	4,08 (-1,65; 9,81)	0,1617
Hafta 26				
Synvisc-One	117	-14,45 (-18,91; -9,98)		
PAAG-OA	114	-16,79 (-21,30; -12,27)	2,34 (-4,01; 8,69)	0,4687
Hafta 52				
Synvisc-One	109	-13,51 (-18,12; -8,90)		
PAAG-OA	107	-17,53 (-22,18; -12,88)	4,02 (-2,53; 10,57)	0,2275

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması.

OMERACT-OARSI yanıtı

OMERACT-OARSI kriterlerine pozitif yanıt verenlerin oranının analizi, bir tekrarlı ölçümler lojistik modeli kullanılarak gerçekleştirildi. Analiz, 4. haftada Synvisc-One lehine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir tedavi oranı (olasılık oranı) gösterdi (Tablo 20). 12., 26. ve 52. haftalarda tedavi oranı 1'e yakındı ve bu, iki grup arasında fark olmadığını gösteriyordu.

Tablo 20. OMERACT-OARSI kriterlerinin analizi - ITT analiz seti.

	E/n	(%)	Synvisc-One / PAAG-OA Olasılık oranı (%95 GA)	P değeri
Hafta 4				
Synvisc-One	74 / 120	(61,7)		
PAAG-OA	64 / 119	(53,8)	1,38 (0,82; 2,31)	0,2200
Hafta 12				
Synvisc-One	77 / 119	(64,7)		
PAAG-OA	79 / 115	(68,7)	0,87 (0,50; 1,49)	0,5994
Hafta 26				
Synvisc-One	76 / 117	(65,0)		
PAAG-OA	76 / 114	(66,7)	0,95 (0,55; 1,62)	0,8466
Hafta 52				
Synvisc-One	62 / 109	(56,9)		
PAAG-OA	60 / 107	(56,1)	1,01 (0,59; 1,73)	0,9612

GA: Güven aralığı; E: OMERACT-OARSI yanıtlayan sayısı; n: eksik olmayan değerlere sahip sayı.

EuroQoL-5D-5L

EQ-5D-5L'deki 5 boyutun her birinden alınan yanıtlar, EQ-5D-5L adı verilen tek bir ölçümde birleştirildi. EQ-5D-5L sağlık durumunda başlangıç değerine göre değişimin analizi, 4. haftada Synvisc-one lehine istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi farkı gösterirken, 12., 26. ve 52. haftalardaki sonuçlar Arthrosamid® kolu ve Synvisc-one kolu arasında benzerdi (Tablo 21).

Tablo 21. EQ-5D-5L sağlık durumunda başlangıç değerine göre değişimin analizi - ITT analiz seti.

	N	LSOrtalama (%95 GA)	Tedavi farkı (%95 GA)	P değeri
Hafta 4				
Synvisc-One	120	0,08 (0,06; 0,10)		
PAAG-OA	119	0,04 (0,02; 0,07)	0,03 (0,01; 0,06)	0,0215
Hafta 12				
Synvisc-One	119	0,07 (0,05; 0,09)		
PAAG-OA	115	0,08 (0,07; 0,10)	-0,01 (-0,04; 0,02)	0,3930
Hafta 26				
Synvisc-One	117	0,06 (0,04; 0,08)		
PAAG-OA	114	0,06 (0,04; 0,08)	0,00 (-0,03; 0,04)	0,7976
Hafta 52				
Synvisc-One	109	0,05 (0,03; 0,08)		
PAAG-OA	107	0,06 (0,04; 0,09)	-0,01 (-0,05; 0,02)	0,5377

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması.

Etkililik sonlanım noktaları - Uzatma çalışması

Uzatma çalışması etkililik sonlanım noktaları için, MMRM modeli, Arthrosamid® kolu için başlangıç değerine göre değişimi incelemek üzere ayarlandı. Ek olarak, 2. veya 3. yıl ölçümü olmayan gönüllüler için WOMAC sonlanım noktalarının her biri ve 2. ve 3. yıl ziyaretlerindeki PGA, BOCF yaklaşımı kullanılarak analiz edildi. Bu analiz, sabit etkiler olarak tedavi ve bölge ve kovaryantlar olarak başlangıç değerinin kullanıldığı bir ANCOVA modeli kullanılarak gerçekleştirildi.

WOMAC ağrı alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC ağrı alt ölçeğindeki (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, tüm ITT analiz seti için başlangıç değerinden 3. yıla kadar 13,1 puanlık ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 15,3 puanlık anlamlı bir azalma ($p < 0,0001$) göstermiş olup (Tablo 22) bu bulgu, tedavi edilen dizdeki ağrının azaldığına işaret etmektedir. En konservatif yaklaşım olan BOCF de başlangıçtan 3. yıla kadar yaklaşık 10,8 puanlık anlamlı bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açtı (Tablo 22).

Tablo 22. Dönüştürülmüş (0-100) WOMAC ağrı alt ölçeğinde başlangıç değerine göre değişim analizleri.

	Katılımcı sayısı	LSOrtalama (%95 GA)	P değeri
Yıl 2			
Planlanan analiz (MMRM)	87	-16,8 (-20,4; -13,2)	<,0001
Uzatma çalışması katılımcıları (MMRM)	87	-19,1 (-22,7; -15,5)	<,0001
Yıl 3			
Planlanan analiz (MMRM)	75	-13,1 (-17,9; -8,4)	<0,0001
Uzatma çalışması katılımcıları (MMRM)	75	-15,3 (-19,9; -10,6)	<0,0001
İleriye taşınan başlangıç gözlemi (ANCOVA)	119	-10,8 (-14,3; -7,4)	<0,0001

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması; WOMAC: Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit Endeksi.

WOMAC sertlik alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC sertlik alt ölçeğindeki (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, tüm ITT analiz seti için başlangıç değerinden 3. yıla kadar yaklaşık 14,4 puanlık ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 17,4 puanlık anlamlı bir azalma ($p < 0,0001$) göstermiş olup (Tablo 23) bu bulgu, tedavi edilen dizdeki sertliğin azaldığına işaret etmektedir. En konservatif yaklaşım olan BOCF de başlangıçtan 3. yıla kadar yaklaşık 12,4 puanlık anlamlı bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açtı (Tablo 23).

Tablo 23. Dönüştürülmüş (0-100) WOMAC sertlik alt ölçeğinde başlangıç değerine göre değişim analizleri.

	Katılımcı sayısı	LSOrtalama (%95 GA)	P değeri
Yıl 2			
Planlanan analiz (MMRM)	87	-16,1 (-20,8; -11,3)	<,0001
Uzatma çalışması katılımcıları (MMRM)	87	-18,6 (-23,5; -13,8)	<,0001
Yıl 3			
Planlanan analiz (MMRM)	75	-14,4 (-19,7; -9,1)	<0,0001
Uzatma çalışması katılımcıları (MMRM)	75	-17,4 (-22,7; -12,1)	<0,0001
İleriye taşınan başlangıç gözlemi (ANCOVA)	119	-12,4 (-16,5; -8,3)	<0,0001

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması; WOMAC: Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit Endeksi.

WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeği

Dönüştürülmüş WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğindeki (0-100) başlangıç değerine göre değişimin analizi, tüm ITT analiz seti için başlangıç değerinden 3. yıla kadar yaklaşık 11,8 puanlık (Tablo 24) ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 14,3 puanlık anlamlı bir azalma ($p < 0,0001$) (Tablo 24) göstermiş olup bu bulgu, tedavi edilen dizde daha iyi bir fiziksel fonksiyona işaret etmektedir. En konservatif yaklaşım olan BOCF de başlangıçtan 3. yıla kadar yaklaşık 10,4 puanlık anlamlı bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açtı (Tablo 24).

Tablo 24. Dönüştürülmüş (0-100) WOMAC fiziksel fonksiyon alt ölçeğinde başlangıç değerine göre değişim analizleri.

	Katılımcı sayısı	LSOrtalama (%95 GA)	P değeri
Yıl 2			
Planlanan analiz (MMRM)	87	-16,1 (-19,9; -12,4)	<,0001
Uzatma çalışması katılımcıları (MMRM)	87	-18,5 (-22,2; -14,8)	<,0001
Yıl 3			
Planlanan analiz (MMRM)	75	-11,8 (-16,5; -7,2)	<0,0001
Uzatma çalışması katılımcıları (MMRM)	75	-14,3 (-18,8; -9,8)	<0,0001
İleriye taşınan başlangıç gözlemi (ANCOVA)	119	-10,4 (-13,8; -7,1)	<0,0001

GA: Güven aralığı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması; WOMAC: Batı Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit Endeksi.

Hasta genel deęerlendirmesi

Hasta genel deęerlendirmesinde bařlangıç deęerine göre deęiřimin analizi, tüm ITT analiz seti için bařlangıç deęerinden 3. yıla kadar 18,3 puanlık ve 2. yıl uzatma fazı alt kümesi için 20,0 puanlık anlamlı bir azalma ($p < 0,0001$) göstermiřtir (Tablo 25). En konservatif yaklařım olan BOCF de bařlangıçtan 3. yıla kadar 14,0 puanlık anlamlı bir azalmaya ($p < 0,0001$) yol açtı (Tablo 25).

Tablo 25. Hasta genel deęerlendirmesinde bařlangıç deęerinden 3 yıla kadar gözlenen deęiřimin analizi.

	Katılımcı sayısı	LSOrtalama (%95 GA)	P deęeri
Yıl 2			
Planlanan analiz (MMRM)	87	-20,3 (-25,0; -15,5)	<,0001
Uzatma alıřması katılımcıları (MMRM)	87	-22,4 (-27,3; -17,6)	<,0001
Yıl 3			
Planlanan analiz (MMRM)	75	-18,3 (-24,2; -12,4)	<0,0001
Uzatma alıřması katılımcıları (MMRM)	75	-20,0 (-25,8; -14,2)	<0,0001
İleriye tařınan bařlangıç gözlemi (ANCOVA)	119	-14,0 (-18,4; -9,6)	<0,0001

GA: Güven aralıęı; N: Gönüllü sayısı, LSOrtalama: En küçük kareler ortalaması.

Hedef diz için yeni tedavi

3 yıllık vizite kadar 32 gönüllü yeni bir tedavi aldı (Tablo 26). Yeni tedaviye kadar geçen medyan sre 375,5 gündü.

Otuz iki gönüllünün 13'nde diz protezi vardı ve diz protezine kadar geçen medyan sre 728 gündü (Tablo 26).

Tablo 26. Hedef diz OA'sı için yeni tedavinin (diz protezi dahil) zeti - 3 yıllık uzatmaya kadar [3 yıllık uzatma da dahil] - Güvenlik analiz seti.

Arthrosamid®	
Diz OA'sı için yeni tedaviye (diz protezi dahil) kadar geçen süre (gün)	32
N	519,1 (401,0)
Ortalama (SS)	375,5
Medyan	1 - 1063
Min - Maks	
Hedef diz protezine kadar geçen zaman (gün)	13
N	708,9 (312,1)
Ortalama (SS)	728,0
Medyan	212 - 1063
Min - Maks	

N: Gönüllü sayısı, SS: Standart sapma, OA: Osteoartrit.

Güvenlik sonlanım noktaları

Advers olaylar

Ana çalışma döneminde, Arthrosamid® kolundaki 55 gönüllü (%45,5) toplam 99 AO bildirirken, Synvisc-one kolundaki 49 gönüllü (%41,5) 78 AO bildirdi. Olayların onu CAO olarak rapor edildi, bir ölüm bildirildi ve bir AO çalışmadan çekilmeye yol açtı. En sık bildirilen AO'lar artralji (Arthrosamid®: 33 gönüllüde 39 olay; Synvisc-one: 23 gönüllüde 24 olay) ve eklem şişmesi (Arthrosamid®: 15 gönüllüde 16 olay; Synvisc-one: 6 gönüllüde 7 olay) idi. AO'ların çoğu hafif şiddetteydi ancak Arthrosamid® kolunda 5 olay (enfektif artrit, endokardit, erizipel, pnömoni, pulmoner emboli) ve Synvisc-one kolunda 2 olay (kardiyak arrest, adenokarsinom) şiddetli olarak bildirildi. Ciddi AO'ların hiçbirisi çalışma cihazıyla ilişkili olarak değerlendirilmedi.

Bir yıllık ziyaret ile 3 yıllık ziyaret arasında, Arthrosamid® kolunda 36 gönüllü tarafından 50 AO bildirildi. En sık bildirilen AO'lar artralji ve eklem şişmesiydi. AO'ların çoğu hafif şiddetteydi. AO'ların altısı 5 gönüllüde ciddi AO olarak bildirildi. Altı olayın hiçbirisi (sırt ağrısı, koronavirüs enfeksiyonu, ölüm, 2 miyokard enfarktüsü olayı, kalça OA'sının kötüleşmesi) Arthrosamid® ile ilgili olarak değerlendirilmedi ve ölüm haricinde tüm olaylar sekelsiz iyileşti.

Cihazın advers etkileri

Ana çalışma döneminde, Arthrosamid® kolundaki 35 gönüllü (%28,9) toplam 41 AO bildirirken, Synvisc-one kolundaki 9 gönüllü (%7,6) 13 AO bildirdi. Birden fazla gönüllüde bildirilen tek ACE'ler artralji (Arthrosamid®: 19 gönüllüde 21 olay; Synvisc-one: 7 gönüllüde 8 olay) ve eklem şişmesi (Arthrosamid®: 13 gönüllüde 13 olay; Synvisc-one: 3 gönüllüde 4 olay) idi. ACE'lerin çoğu hafif şiddetteydi ve hiçbirisi şiddetli olarak bildirilmedi. Tedaviden sonra 12 aya kadar hiçbir beklenmeyen ciddi ACE bildirilmedi.

Uzatma çalışması boyunca ACE bildirilmedi.

5.2.5.3 Sonuç

Tedaviden 26 hafta sonra, WOMAC ağrı alt ölçeği ile ölçüldüğünde, Arthrosamid®'in etkililiği hyaluronik asitten daha az değildi.

Tedaviden 52 hafta sonra, Arthrosamid®'in etkililiği sayısal olarak hyaluronik asitten üstündü ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Uzatma çalışması, Arthrosamid®'in enjeksiyondan 3 yıl sonra bile kullanım amacı için güvenli kaldığına ve etkili görüldüğüne dair geçerli bilimsel kanıtlar sunmaktadır.

5.3 Diğer klinik veriler

Arthrosamid®'in güvenliği ve performansı ile doğrudan ilgili klinik veriler içeren literatür taramaları, 31 Aralık 2023'e kadar olan dönemi kapsayacak şekilde yürütülmüştür. Tespit edilen yayınların özeti aşağıda verilmiştir.

Yazar, yayınlanma tarihi	Çalışmanın başlığı ve türü	Amaç	Hastalar ve tedaviler	İzlem süresi	Etkililik ve güvenlik sonuçları
Christensen, L.H. ve ark., 2016 [12]	Diz osteoartritin poliakrilamid jel enjeksiyonları ile tedavisinden sonra sinovyal membranın histolojik görünümü: Bir vaka sunumu Vaka sunumu	Poliakrilamid hidrojel enjeksiyonundan sonra sinovyal membranın histolojik incelemesi	Diz OA'sı olan bir hasta Contura poliakrilamid hidrojel ile tedavi edildi	9 ay	Performans: Enjeksiyondan 9 ay sonra jel entegrasyonunun ve sinovyal membran kalınlığının artışının histolojik kanıtı. Entegre jel tabakasının içinde, yüzey hücrelerinin hemen altında bir bant olarak veya jelin içinde ince doku iplikçikleri olarak doku ağı alanları görüldü. Güvenlik: Histolojik olarak nekroz, kalsifikasyon veya fibrinöz eksüda belirtisi yok.
Maulana, R. ve ark., 2022 [13]	İleri evre osteoartrit tedavisinde tek doz Arthrosamid ile eklem içine poliakrilamid hidrojel (ipaag) enjeksiyonu sonrası patellofemoral kemik iliği lezyonlarında azalma Vaka sunumu	Diz OA'sı olan bir hastada tek doz Arthrosamid® enjeksiyonu sonrası yapılan görüntülemelerde patellofemoral kemik lezyonlarında azalma görülen ilk vakayı sunmak	Diz OA'sı olan 1 hasta Arthrosamid® ile tedavi edildi	4 ay	Performans: Patellofemoral eklem OA'sı olan 81 yaşındaki bir kadına tek doz 6 mL Arthrosamid® enjekte edildi. Dört ay sonra hasta, daha fazla hareketlilik ve ağrı azalma açısından belirgin iyileşmeler bildirdi ve MR, tedaviden önce çekilen MR'da görülen kemik iliği lezyonlarının boyutunda bir azalma ortaya koydu. Güvenlik: Bu vakada Arthrosamid® enjeksiyonu olumsuz gerçekleşti.

5.4 Klinik performans ve güvenlik özeti

Arthrosamid®, diz osteoartriti olan yetişkin hastaların semptomatik tedavisi için kullanılmak üzere tasarlanmış, enjeksiyonluk, emilmeyen, bozunmayan ve göç etmeyen bir hidrojeldir. Arthrosamid®'in semptomları 5 yıl boyunca hafifletmesi beklenmekle birlikte dizin iç eklem kapsülünün sinovyal dokusunun ayrılmaz bir parçası olarak hastanın tüm yaşamı boyunca dizde kalacaktır. Contura'nın poliakrilamid hidrojelinin stabilitesine ilişkin uzun dönem klinik veriler, yüz lipoatrofisi tedavisi için ortalama 6 mL Aquamid®² enjekte edilen 104 HIV hastasını içeren 10 yıllık bir izlem çalışmasından elde edilmiştir. İzlemde (10 yıl), hiçbir hastada hidrojel göçü görülmedi ve hastaların çoğunluğu kozmetik sonuçtan "son derece memnun" (%74,8) veya "memnun" (%23,4) idi [14]. Stres tipi idrar kaçırma nedeniyle Bulkamid® Hydrogel³ ile tedavi edilen 25 kadın üzerinde yapılan 8 yıllık bir izlem çalışmasında da hidrojelin stabil görünümü gözlemlendi [15].

Arthrosamid®'in diz osteoartriti olan hastalardaki klinik faydaları, klinik araştırmalar ve pazar deneyimiyle belgelenmiştir. Toplamda, üç klinik araştırmada (Bölüm 5.2.1, 5.2.4 ve 5.2.5'te açıklanmıştır) ve bir vaka sunumu [13], Arthrosamid® enjeksiyonundan sonra WOMAC ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyon alt puanlarında kısa dönem (4 haftadan itibaren) ve uzun dönemde (4 yıla kadar) iyileşmeler saptanmıştır. PGA ve EQ-5D-5L ile ölçülen yaşam kalitesinde de iyileşmeler bulunmuştur (Bölüm 5.2.4 ve 5.2.5) ve Arthrosamid®'in sinovyal membrana entegrasyonu histopatolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır (Bölüm 5.2.3 ve [12]). Ayrıca, piyasadaki deneyimler, Arthrosamid®'in kullanım amacına uygun performans gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Literatürde bulunan dört klinik araştırma (Bölüm 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 ve 5.2.5'te açıklanmıştır) ve iki vaka sunumu [12,13], Arthrosamid®'in güvenliğini destekleyen veriler sunmaktadır. Klinik araştırmalarda gözlemlenen AO'ların çoğu kısa süreli ve hafif şiddetliydi. En sık bildirilen ACE'ler artroz ve eklem şişmesiydi. Pazar deneyimi, söz konusu cihazın kullanım amacına uygun kullanıldığında güvenli olduğunu göstermektedir.

Arthrosamid®'in artık riskleriyle ilişkili zararlar, hastaların işlemden sonraki ilk birkaç hafta (iyileşme dönemi) boyunca yaşayabilecekleri, profesyonel tıbbi veya cerrahi müdahale gerektirmeyen geçici semptomlardır. Artık risklerle ilişkili zararlar şunlardır:

- Şişlik/ödem.
- Artraljide kötüleşme.

Risk analizinde, herhangi bir kabul edilemez risk tespit edilmemiştir.

Genel olarak, cihazla ilişkili riskler, hastalara sağlanan faydalarla kıyaslandığında kabul edilebilir olarak değerlendirilmektedir.

² Aquamid®, Arthrosamid® ile aynı kimyasal bileşime sahiptir ancak viskoelastik özellikleri biraz farklıdır.

³ Bulkamid® Hydrogel Arthrosamid® ile aynı kimyasal bileşime ve viskoelastik özelliklere sahiptir.

5.5 Pazarlama sonrası klinik takip

Birincil amacı Arthrosamid®'in uzun dönem güvenliğini değerlendirmek olan bir pazarlama sonrası klinik takip (PMCF, post-market clinical follow-up) çalışması ("LUNA") 2021 yılında başlatılmıştır. Çalışma, uzun dönem güvenlik ve etkililiği değerlendirmek için yürütülen uzun dönem, gözlemsel, tüm katılımcıları kapsayan, açık etiketli, çok uluslu bir klinik araştırmadır. Katılımcılara tek bir 6 mL eklem içi Arthrosamid® enjeksiyonu uygulanmıştır ve katılımcılar 5 yıl boyunca takip edilecektir.

Çalışmanın sonlanım noktaları:

- Birincil sonlanım noktası: Advers olay sayısı.
- İkincil sonlanım noktaları:
 - Başlangıç değerine göre 6, 12, 24, 36, 48 ve 60. aylarda gözlenen değişim:
 - WOMAC ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonla ilgili alt ölçekler.
 - OA'nın etkisine dair Hasta Genel Değerlendirmesi.

Çalışmaya hasta kaydı 2023 yılında tamamlandı. Dokuz romatoloji ve ortopedi merkezinde 203 yetişkin hasta tedavi edildi: Danimarka'da 2, Fransa'da 2, Almanya'da 2, Birleşik Krallık'ta 2 ve İtalya'da 1 merkez. Hiçbir sonuç mevcut değildir.

Diğer PMCF faaliyetleri arasında bilimsel literatürün ve diğer klinik veri kaynaklarının sistematik olarak taranması ve derlenmesi yer almaktadır. Vijilans verileri sürekli olarak izlenmekte ve periyodik güvenlik güncelleme raporu ile klinik değerlendirme raporu her yıl güncellenmektedir.

6. Olası tedavi alternatifleri

Avrupa Osteoporoz, Osteoartrit ve Kas-İskelet Sistemi Hastalıklarının Klinik ve Ekonomik Yönleri Derneği (ESCEO, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), yakın zamanda OA yönetimi için öneriler içeren güncellenmiş bir algoritma yayınladı [16]. ESCEO önerisi, eğitim, aşırı kilolu kişilerde kilo kaybı ve egzersiz programları gibi temel sağlık geliştirici ilkelerden, cerrahi eklem replasmanı şeklinde son evre hastalık yönetimine kadar adım adım ilerleyen bir algoritma izlemektedir. Bu modelde, Arthrosamid® eklem içi HA ve kortikosteroidlere bir alternatif olarak kabul edilebilir ve diz OA'sının oral farmakolojik tedavisinin yetersiz kaldığı, semptomları geçmeyen hastalara sunulabilir. Ameliyat invaziv bir işlem olduğundan, bu yalnızca önceki tüm yöntemlerin başarısız olduğu, hastanın ciddi semptomlar gösterdiği ve yaşam kalitesinde önemli bir kayıp olan durumlarda uygundur [16].

6.1 Eklem içi tedaviler

6.1.1 Kortikosteroidler

Lokal eklem içi steroid enjeksiyonu, iltihap semptomlarının tedavisinde etkili olabilir ancak etkisi hızla geçer (2-6 hafta) [17]. Bununla birlikte, altı aya kadar kalıcı etki beyanları da mevcuttur [18,19]. Bu nedenle, ağrının stabil olarak dindirilmesi için tekrarlanan enjeksiyonlar gerekir ve bu da komplikasyon riskini artırır. Bu tür tedavinin yan etkileri arasında enfeksiyonlar, yumuşak doku hasarı ve şişlik yer

alır [17,19,20]. Her 10.000 steroid enjeksiyonunda 1'e varan oranda eklem enfeksiyonları tanımlanmıştır [20].

6.1.2 Hyaluronik asit

Piyasada insan kullanımı için çok sayıda HA bazlı eklem içi kayganlaştırıcı ürün bulunmaktadır. Preparatlar değişken ortalama molekül ağırlığına (0,5-6,0 milyon Da) sahip olduğundan, viskoelastik özellikleri büyük oranda farklıdır ve bu durum ağrı azaltma ve fonksiyonel iyileşmenin [21-24] yanı sıra gerekli doz ve enjeksiyon sıklığı [25] açısından farklı etkilere yol açar.

HA'nın OA semptomlarını azaltmadaki genel etkililiği hala tartışılmaktadır. HA'nın plasebo veya kortikosteroidlerden daha iyi ve daha uzun süreli bir etkiye sahip olduğunu ve etkisinin 26 haftaya kadar sürdüğünü gösteren birkaç yeni meta-analiz bulunmaktadır [26-33]. Öte yandan, 2015 tarihli bir meta-analizde, açık etiketli çalışmalar analizden çıkarıldığında HA ve plasebo arasında bir fark gözlenmemiştir [34]. Ayrıca, son kanıtlar, enjeksiyondan 6 ay sonra HA ve plasebonun benzer etkinlik ve güvenlik profilleri olduğunu [35,36] ve HA ile tedavi edilen hastalarda kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalara kıyasla daha sonraki dönemde diz artroplastisi geçirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir [37].

Eklem içi HA tedavisi, tuzlu su enjeksiyonuna benzer bir güvenlik örüntüsüyle genellikle güvenli kabul edilir [38,39], ancak hem ciddi olmayan [40] hem de ciddi [36] advers olay riskinde artış gösterilmiştir. HA'nın dizde sınırlı bir kalma süresine sahip olduğu bilindiğinden [41], tekrarlanan enjeksiyonlara duyulan ihtiyaç, advers reaksiyon riskini daha da artırır. Yan etkiler arasında kısa süreli şişlik, sıvı tutulumu ve ağrı bulunur [42-46].

6.1.3 Noltrex

Diz OA'sının eklem içi tedavisi için Noltrex markasıyla satılan bir diğer poliakrilamid jel, 2012 yılında CE işareti almıştı, ancak bildiğimiz kadarıyla artık CE işareti taşımıyor.

Noltrex, çapraz bağlı poliakrilamid (%4,0 ± %1,5) bazlıdır ve gümüş iyonları (%0,0001 0,0025) eklenmiştir. Eklem içine enjekte edilen Noltrex'in, tüm eklem yüzeyini ve sinovyal astarı homojen bir yağlayıcı jel tabakasıyla kaplayarak, kıkırdak bütünlüğünü korumaya yardımcı olan ve kıkırdakın daha fazla hasar görmesini engelleyen şok emici bir etki yarattığı iddia edilmektedir. Viskosuplementasyon sayesinde eklem boşluğunun genişlediği ve eklem kıkırdaklarının mekanik olarak korunduğu iddia edilmektedir. Çapraz bağlı polimerin, HA bazlı ürünlere kıyasla daha uzun süreli bir etkiye sahip olduğu iddia edilmektedir. Ancak, Arthrosamid®'in aksine, Noltrex vücuttan atılır ve enjeksiyonların 6 ayda bir - 1,5 yılda bir tekrarlanması gerekir.

6.2 Cerrahi girişim

Kullanılabilecek cerrahi teknikler arasında total eklem replasmanı, kısmi diz replasmanı veya diz çevresinde osteotomi yer alır. TDA oldukça başarılı ve maliyet etkin olmasına rağmen [16,47], sıklıkla advers sonuçlara yol açar. Tek bölmeli diz protezi (UKR, Unicompartmental knee replacement), TDA'ya kıyasla daha düşük komplikasyon oranına sahiptir ve daha yüksek bir aktivite seviyesi ve daha iyi fonksiyonel iyileşme sağlayabilir [48]. UKR, TDA'ya göre daha yüksek oranda revizyon/tekrar ameliyata yol açabilir ancak literatür bu bulgu konusunda tutarlı değildir [48-50].

Çoğu hasta diz replasmanı sonrası iyi bir klinik sonuç elde eder ancak çok sayıda çalışma, hastaların en az %20'sinin genellikle devam eden ağrı ve zayıf fonksiyon ile karakterize edilen sonuçlarından memnun olmadığını bildirmiştir [47,51]. Altmış beş yaşında bir hastanın yaşam boyu revizyon cerrahisi gerektirme riskinin %7 olduğu bildirilmiştir ancak bu risk daha genç yaş gruplarındaki tedaviyle önemli ölçüde artmaktadır. Aslında, son kanıtlar, 60 yaş altı grupta yaşam boyu revizyon riskinin erkekler için yaklaşık %35, kadınlar için ise %20 olduğunu ve revizyon oranının yarısının implantasyondan sonraki ilk 5 yıl içinde oluştuğunu göstermektedir [47]. Ameliyat sonrası ağrı, instabilite ve sertliğin, enfeksiyon ve implant gevşemesiyle birlikte tüm revizyonların %80-90'ından sorumlu olduğu belirtilmiştir [52].

TDA'da ciddi komplikasyonlar nispeten sık görülür. Otuz günlük majör komplikasyon oranı yaklaşık %2 olarak bildirilirken, pulmoner emboli en yaygın majör sistemik komplikasyon (hastaların %0,78'inde) ve derin yara enfeksiyonu en yaygın majör lokal komplikasyondur (hastaların %0,3'ünde) [53]. Protez enfeksiyonunun genel insidansı yaklaşık %2 olarak gözlemlenmiştir [54]. Diğer sık görülen advers olaylar arasında idrar yolu enfeksiyonu ve derin ven trombozu gibi sistemik komplikasyonlar ve yüzeysel yara enfeksiyonu gibi lokal komplikasyonlar yer almaktadır [53].

2015 yılında yayınlanan ve 100 hastayı kapsayan randomize bir klinik çalışmada, orta ila şiddetli diz OA'sı olan hastalarda cerrahi ve cerrahi olmayan müdahaleler (fizyoterapi, diyet tavsiyesi, tabanlılık kullanımı ve ağrı kesici ilaçlar) araştırılmıştır [55]. Hastalar ya TDA'nın ardından 12 haftalık cerrahi olmayan tedavi görmüş ya da sadece 12 haftalık cerrahi olmayan tedavi görmüştür. TDA'nın ardından cerrahi olmayan tedavi uygulanması, 12 ay sonra tek başına cerrahi olmayan tedaviye kıyasla daha fazla ağrı dinmesi ve fonksiyonel iyileşme sağlamıştır. Ancak TDA, cerrahi olmayan tedaviye kıyasla daha fazla sayıda ciddi yan etkiyle ilişkilendirilmiştir. İki yıllık takip çalışmasında, TDA ve ardından uygulanan gözetimli cerrahi olmayan tedavinin, daha sonra TDA seçeneğiyle birlikte cerrahi olmayan tedaviye kıyasla 2 yıl sonra ağrı ve fonksiyonda iki kat daha fazla iyileşme sağladığı sonucuna varılmıştır [56].

7. Kullanıcılar için önerilen profil ve eğitim

Arthrosamid®, eklem içi enjeksiyon prosedürlerine aşına kalifiye hekimler tarafından uygulanmak üzere tasarlanmıştır.

8. Uyumlulaştırılmış standartlar ve geçerli Ortak Spesifikasyonlar

Arthrosamid®'in tasarımı, üretimi ve ambalajına uygulanan uyumlulaştırılmış standartları da içeren bir standart listesi aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Arthrosamid®'in uygunluk değerlendirmesi için uygulanabilir Ortak Spesifikasyon yoktur.

Köken	No.	Yıl	Gönüllü	Başlık
DS/EN ISO	10993-1	2020	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 1 Değerlendirme ve test
DS/EN ISO	10993-3	2014	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 3: Genotoksitesite, kanserojenlik ve üreme toksisitesi testleri

Köken	No.	Yıl	Gönüllü	Başlık
DS/EN ISO	10993-5	2009	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 5: İn vitro sitotoksikite testleri
DS/EN ISO	10993-6	2016	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 6: İmplantasyon sonrası lokal etki testleri
DS/EN ISO	10993-9	2021	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 9 Potansiyel bozunma ürünlerinin tanımlanması ve bozunması için çerçeve çalışması
DS/EN ISO	10993-10	2023	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 10: Tahriş ve gecikmeli tip aşırı duyarlılık testleri
DS/EN ISO	10993-11	2018	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 11: Sistemik toksisite testleri
DS/EN ISO	10993-12	2021	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi - Bölüm 12: Numune hazırlama ve referans materyaller
DS/EN ISO	10993-13	2010	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 13: Polimerik tıbbi cihazlardan kaynaklanan bozunma ürünlerinin tanımlanması ve miktar tayini
DS/EN ISO	10993-18:2020 + A1:2023	2020/2023	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 18: Materyallerin kimyasal karakterizasyonu
DS/ISO/TS	10993-19	2020	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi – Bölüm 19: Materyallerin fizikokimyasal, morfolojik ve topografik karakterizasyonu
DS/EN/TR	10993-33	2015	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi - Bölüm 33: Genotoksisiteyi değerlendirme testleri hakkında kılavuz - ISO 10993-3 eki
DS/EN/TR	21726	2019	Biyolojik Değerlendirme	Tıbbi Cihazların Biyolojik Değerlendirmesi - Tıbbi cihaz bileşenlerinin biyoyumumluluğunu değerlendirmek için toksikolojik endişe eşiğinin (TTC, threshold of toxicological concern) uygulanması
DS/EN	12469	2000	Temiz Odalar	Biyoteknoloji - Mikrobiyolojik güvenlik kabinleri için performans kriterleri
EN ISO	14644-1	2015	Temiz Odalar	Temiz odalar ve ilgili kontrollü ortamlar – Bölüm 1: Hava temizliği sınıflandırması
EN ISO	14644-2	2015	Temiz Odalar	Temiz Odalar ve İlgili Kontrollü Ortamlar - Bölüm 2: ISO 14644-1 ile Sürekli Uyumluluğu Kanıtlamak için Test ve İzleme Şartnamesi
EN ISO	14644-3:2019 + Cor. 2020-06	2019/2020	Temiz Odalar	Temiz Odalar ve İlgili Kontrollü Ortamlar - Bölüm 3: Test yöntemleri
EN ISO	14644-4	2022	Temiz Odalar	Temiz Odalar ve İlgili Kontrollü Ortamlar - Bölüm 4: Tasarım, İnşa ve Devreye Alma
EN ISO	14644-5	2004	Temiz Odalar	Temiz Odalar ve İlgili Kontrollü Ortamlar - Bölüm 5: Kayma
EN ISO	14644-7	2004	Temiz Odalar	Temiz Odalar ve İlgili Kontrollü Ortamlar - Bölüm 7: Ayırıcı cihazlar (temiz hava başlığı, eldiven kutuları, izolatörler ve mini ortamlar)
EN ISO	14644-8	2022	Temiz Odalar	Temiz Odalar ve İlgili Kontrollü Ortamlar - Bölüm 8: Havadaki moleküler kontaminasyonun sınıflandırılması
DS/EN	17141	2020	Temiz Odalar	Temiz odalar ve ilgili kontrollü ortamlar - Biyolojik kontaminasyon kontrolü
DS/EN ISO	14155	2020	Klinik değerlendirme	İnsan Deneklere Yönelik Tıbbi Cihazların Klinik Araştırması - İyi Klinik Uygulama
EN ISO	14630	2013	Geliştirme	Aktif olmayan cerrahi implantlar - Genel gereklilikler
EN ISO	14971:2019 + A11:2021	2019/2021	Geliştirme	Tıbbi cihazlar - Risk yönetiminin tıbbi cihazlara uygulanması
DS/EN	62366-1:2015 +AC:2015 +AC:2016 +A1:2020	2015/2016/2020	Geliştirme	Tıbbi Cihazlar - Bölüm 1: Kullanılabilirlik mühendisliğinin tıbbi cihazlara uygulanması
DS/ISO	639	2023	Etiketleme; İsimlendirme; Semboller	Bireysel diller ve dil grupları için kod
DS/ISO IEC	7810	2019	Etiketleme; İsimlendirme; Semboller	Tanımlama kartları - Fiziksel özellikler
DS/EN ISO	15223-1	2021	Etiketleme; İsimlendirme; Semboller	Tıbbi Cihazlar – Tıbbi Cihaz Etiketlerinde Kullanılacak Semboller, Etiketleme ve Sağlanacak Bilgiler - Bölüm 1: Genel gereklilikler

Köken	No.	Yıl	Gönüllü	Başlık
DS/EN ISO	15223-1 Bil.1	2021	Etiketleme; İsimlendirme; Semboller	Tıbbi Cihazlar – Tıbbi Cihaz Etiketlerinde Kullanılacak Semboller, Etiketleme ve Sağlanacak Bilgiler - Bölüm 1: Genel gereklilikler - Bilgi Formu 1: Elektronik formatta grafik semboller
DS/ISO	15223-2	2011	Etiketleme; İsimlendirme; Semboller	Tıbbi Cihazlar – Tıbbi Cihaz Etiketlerinde Kullanılacak Semboller, Etiketleme ve Sağlanacak Bilgiler - Bölüm 2: Sembol geliştirme, seçim ve doğrulama
DS/EN ISO	20417	2021	Etiketleme; İsimlendirme; Semboller	Üretici tarafından tıbbi cihazlarla birlikte verilen bilgiler
USP	61	2023	Üretim ve validasyon	Steril Olmayan Ürünlerin Mikrobiyolojik İncelemesi: Mikrobiyal sayım testi laboratuvarları ve belirtilen organizmalar için test
USP	85	2023	Üretim ve validasyon	Bakteriyel Endotoksin Testi
USP	87	2023	Üretim ve validasyon	Biyolojik Reaktivite Testleri, İn vitro
USP	161	2023	Üretim ve validasyon	Bakteriyel Endotoksin ve Pirojen Testleri
USP	755	2023	Üretim ve validasyon	Minimum Dolum
ISO	8573-1	2010	Üretim ve validasyon	Basıncılı Hava
EN ISO/IEC	17025	2017	Üretim ve validasyon	Test ve Kalibrasyon Laboratuvarlarının Yeterliliği için Genel Gereklilikler
EN/ISO	80369-1	2018	Üretim ve validasyon	Sağlık uygulamalarında sıvılar ve gazlar için küçük çaplı konnektörler - Bölüm 1: Genel gereklilikler
DS/EN ISO	80369-7	2021	Üretim ve validasyon	Sağlık uygulamalarında sıvılar ve gazlar için küçük çaplı konnektörler - Bölüm 7: İntravasküler veya Hipodermik Uygulamalar İçin Konnektörler
DS/EN ISO	80369-20	2015	Üretim ve validasyon	Sağlık uygulamalarında sıvılar ve gazlar için küçük çaplı konnektörler - Bölüm 20: Yaygın Test Yöntemleri
Avr. Farm.	0169	2024	Üretim ve validasyon	Nitratlar
Avr. Farm.	2.1.6	2024	Üretim ve validasyon	Gaz Dedektör Tüpleri
Avr. Farm.	2.2.11	2024	Üretim ve validasyon	Destilasyon Aralığı
Avr. Farm.	2.2.12	2024	Üretim ve validasyon	Kaynama Noktası
Avr. Farm.	2.2.24	2024	Üretim ve validasyon	Soğurma Spektrofotometrisi, Kızılötesi
Avr. Farm.	2.2.3	2024	Üretim ve validasyon	Potansiyometrik pH Tayini
Avr. Farm.	2.2.32	2024	Üretim ve validasyon	Kurutma Kaybı
Avr. Farm.	2.2.44	2024	Üretim ve validasyon	Toplam Organik Karbon (TOK)
Avr. Farm.	2.2.6	2024	Üretim ve validasyon	Kırılma İndeksi
Avr. Farm.	2.4.8	2024	Üretim ve validasyon	Ağır Metaller
Avr. Farm.	2.6.12	2024	Üretim ve validasyon	Steril Olmayan Ürünlerin Mikrobiyolojik İncelemesi: Mikrobiyal Sayım Testleri
Avr. Farm.	1238	2024	Üretim ve validasyon	Tıbbi Hava
DS/ISO	2859-1:1999 + Amd.1:2011	1999/2011	Üretim ve validasyon	Niteliklere göre inceleme için numune alma prosedürleri • Bölüm 1: Lot bazında inceleme için kabul edilebilir kalite limitine (AQL) göre indekslenmiş numune alma şemaları
ISO	4180	2019	Ambalajlama	Ambalajlama - Tamamlanmış, doldurulmuş taşıma paketleri - Performans test çizelgelerinin derlenmesi için genel kurallar
DS/EN ISO	11607-1:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Ambalajlama	Son Olarak Sterilize Edilmiş Tıbbi Cihazlar İçin Ambalajlama – Bölüm 1: Malzemeler, steril bariyer sistemleri ve ambalajlama sistemleri için gereklilikler

Köken	No.	Yıl	Gönüllü	Başlık
EN ISO	11607-2:2020 + A11:2022 + A1:2023	2020/2022/2023	Ambalajlama	Son Olarak Sterilize Edilmiş Tıbbi Cihazlar İçin Ambalajlama – Bölüm 2: Şekillendirme, sızdırmazlık ve montaj süreçleri için doğrulama gereklilikleri
ANSI/AAMI	ST67	2019	Sterilizasyon	Sağlık ürünlerinin sterilizasyonu - "steril" olarak etiketlenen ürünler için sterilite güvence seviyesi (SAL, sterility assurance level) seçimi için gereklilikler ve kılavuz
ASTM	F 1929-15	2015	Ambalajlama	Boya Penetrasyonu ile Gözenekli Tıbbi Ambalajlarda Sızdırmazlık Sızıntılarını Tespit Etmek İçin Standart Test Yöntemi
ASTM	F 1980-21	2021	Ambalajlama	Steril Bariyer Sistemleri ve Tıbbi Cihazların Hızlandırılmış Yaşlandırması İçin Standart Kılavuz
ASTM	F 2096 – 11 (2019)	2019	Ambalajlama	Tıbbi Ambalajlarda İç Basıncılandırma ile Büyük Sızıntıların Tespiti İçin Standart Test Yöntemi (Kabarık Testi)
ASTM	F 1886/F1886M-16	2016	Ambalajlama	Esnek Ambalajlar İçin Contaların Bütünlüğünün Görsel İnceleme ile Belirlenmesi İçin Standart Test Yöntemi
ASTM	F88/F 88M-23	2023	Ambalajlama	Esnek Bariyer Malzemelerinin Sızdırmazlık Mukavemeti İçin Standart Test Yöntemi
DS/EN ISO	13485:2016 + AC:2018 + A11:2021	2016/2018/2021	Genel Kalite Güvencesi	Tıbbi cihazlar – Kalite yönetim sistemleri – Ruhsatlandırma amaçlarına ilişkin gereklilikler
ISO	28594	2017	Numune alma prosedürleri	Ürün kabulü için birleşik sıfır kabul örnekleme sistemleri ve proses kontrol prosedürleri
ISO	2859-1:1999 + Düzeltme 1::2001 + Değişiklik 1:2011	1999/2001/2011	Numune alma prosedürleri	Niteliklere göre inceleme için numune alma prosedürleri - Bölüm 1: Lot bazında inceleme için kabul edilebilir kalite limitine (AQL) göre indekslenmiş numune alma şemaları
DS/EN/ ISO	11138-1	2017	Sterilizasyon	Sağlık Hizmeti Ürünlerinin Sterilizasyonu - Biyolojik Göstergeler - Bölüm 1
DS/EN ISO	11138-3	2017	Sterilizasyon	Sağlık Hizmeti Ürünlerinin Sterilizasyonu - Biyolojik Göstergeler - Bölüm 3 Nemli Isı Sterilizasyonu İçin Biyolojik Göstergeler
DS/EN ISO	11138-7	2019	Sterilizasyon	Sağlık Hizmeti Ürünlerinin Sterilizasyonu - Biyolojik Göstergeler - Bölüm 7: Sonuçların Seçimi, Kullanımı ve Yorumlanması İçin Kılavuz
EN ISO	17665-1	2006	Sterilizasyon	Sağlık Hizmeti Ürünlerinin Sterilizasyonu – Nemli Isı – Bölüm 1: Tıbbi cihazlar için sterilizasyon sürecinin geliştirilmesi, doğrulanması ve rutin kontrolüne ilişkin gereklilikler
EN	556-1:2001 + AC:2006	2001/2006	Sterilizasyon	"STERİL" olarak adlandırılacak tıbbi cihazların sterilizasyonu – Bölüm 1: Son olarak sterilize edilmiş tıbbi cihazlar için gereklilikler

9. Revizyon geçmişi

SSCP revizyon numarası	Tarih	Değişikliklerin açıklaması	Onaylı kuruluş tarafından onaylanan revizyon
018.SSCP.00023.03 Sürüm 001	04 Haziran 2024	Yeni belge	☒ Evet Onay dili: İngilizce ☐ Hayır

Cihazın hastalara yönelik güvenlik ve klinik performansının özeti aşağıda verilmiştir.

10. Kaynakça

1. Henriksen, M., Overgaard, A., Hartkopp, A., Bliddal, H., 2018. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clinical and experimental rheumatology* 36, 1082-1085.
2. Overgaard, A., Bliddal, H., Henriksen, M., 2019. Safety of Intra-Articular Polyacrylamide Hydrogel for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms: A Retrospective Case Series. *Clin Ortho Adv Res J: COARJ-100001*.
3. Christensen, L., 2017. Case series: Report on a prospective histopathological study on biopsies from seven total arthroplasty knees (TKA) treated with polyacrylamide hydrogel (PAAG). Internal document.
4. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: A 6 Months Prospective Study. *J Orthop Res Ther* 6, 1188.
5. Bliddal, H., Overgaard, A., Hartkopp, A., Beier, J., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2021. Polyacrylamide Hydrogel Injection for Knee Osteoarthritis: Results of a 52 Week Prospective Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 29, S278.
6. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. A Prospective Study of Polyacrylamide Hydrogel for Knee Osteoarthritis: Results From 2 Years After Treatment. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S371-S372.
7. Henriksen, M., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Bliddal, H., 2023. 3 year results from a prospective study of polyacrylamide hydrogel for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 31, P682-3.
8. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. AB1185 Polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: 3 year follow up results of a prospective clinical study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82:1822-1823.
9. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid: A Randomised Controlled Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S370-S371.
10. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2022. One-Year Performance of Polyacrylamide Hydrogel vs. Hyaluronic Acid in Age, BMI and Kellgren-Lawrence Subgroups: a Subgroup Analysis of a Randomised Study. *Osteoarthritis and Cartilage* 30, S373-S374.
11. Bliddal, H., Beier, J., Hartkopp, A., Conaghan, P.G., Henriksen, M., 2023. Polyacrylamide hydrogel versus hyaluronic acid in knee osteoarthritis: a subgroup analysis of a randomized study. *Orthopaedic Proceedings* 105-B(SUPP 13):81.

12. Christensen, L., Daugaard, S., 2016. Histological Appearance of the Synovial Membrane after Treatment of Knee Osteoarthritis with Polyacrylamide Gel Injections: A Case Report. *Journal of Arthritis* 5, 217.
13. Maulana, R., Cole, A., Lee, P.Y.F., 2022. Reduction in Patellofemoral Bone Marrow Lesions Following Single Arthrosamid Intra -Articular Injection of Polyacrylamide Hydrogel (ipaag) in the Treatment of Advanced Osteoarthritis. *J Arthritis* 11, 24-26.
14. Negredo, E., Puig, J., Ornelas, A., Echeverria, P., Bonjoch, A., Estany, C., Higuera, C., Gonzalez-Mestre, V., Clotet, B., 2015. Ten-Year Safety with Polyacrylamide Gel Used to Correct Facial Lipoatrophy in HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 31, 817-821.
15. Mouritsen, L., Lose, G., Moller-Bek, K., 2014. Long-term follow-up after urethral injection with polyacrylamide hydrogel for female stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 209-212.
16. Bruyere, O., Honvo, G., Veronese, N., Arden, N.K., Branco, J., Curtis, E.M., Al-Daghri, N.M., Herrero-Beaumont, G., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J.P., Rannou, F., Rizzoli, R., Roth, R., Uebelhart, D., Cooper, C., Reginster, J.Y., 2019. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism* 49, 337-350.
17. Najm, A., Alunno, A., Gwinnutt, J.M., Weill, C., Berenbaum, F., 2021. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* 88, 105198.
18. Tammachote, N., Kanitnate, S., Yakumpor, T., Panichkul, P., 2016. Intra-Articular, Single-Shot Hylan G-F 20 Hyaluronic Acid Injection Compared with Corticosteroid in Knee Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The Journal of bone and joint surgery. American* volume 98, 885-892.
19. Wang, C.P., Lee, W.C., Hsieh, R.L., 2022. Effects of Repeated Co-Injections of Corticosteroids and Hyaluronic Acid on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Med.* 135, 641-649.
20. Marsland, D., Mumith, A., Barlow, I.W., 2014. Systematic review: the safety of intra-articular corticosteroid injection prior to total knee arthroplasty. *The Knee* 21, 6-11.
21. Gomis, A., Pawlak, M., Balazs, E.A., Schmidt, R.F., Belmonte, C., 2004. Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis and rheumatism* 50, 314-326.
22. Altman, R.D., Bedi, A., Karlsson, J., Sancheti, P., Schemitsch, E., 2016. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *The American journal of sports medicine* 44, 2158-2165.

23. Sun, S.F., Hsu, C.W., Lin, H.S., Liou, I.H., Chen, Y.H., Hung, C.L., 2017. Comparison of Single Intra-Articular Injection of Novel Hyaluronan (HYA-JOINT Plus) with Synvisc-One for Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial of Efficacy and Safety. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 99, 462-471.
24. Zhao, H., Liu, H., Liang, X., Li, Y., Wang, J., Liu, C., 2016. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 30, 387-396.
25. Balazs, E.A., 2004. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surgical technology international* 12, 278-289.
26. He, W.W., Kuang, M.J., Zhao, J., Sun, L., Lu, B., Wang, Y., Ma, J.X., Ma, X.L., 2017. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 39, 95-103.
27. Leighton, R., Akermark, C., Therrien, R., Richardson, J.B., Andersson, M., Todman, M.G., Arden, N.K., 2014. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 22, 17-25.
28. Phillips, M., Vannabouathong, C., Devji, T., Patel, R., Gomes, Z., Patel, A., Dixon, M., Bhandari, M., 2020. Differentiating factors of intra-articular injectables have a meaningful impact on knee osteoarthritis outcomes: a network meta-analysis. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA* 28, 3031-3039.
29. Leighton, R., Fitzpatrick, J., Smith, H., Crandall, D., Flannery, C.R., Conrozier, T., 2018. Systematic clinical evidence review of NASHA (Durolane hyaluronic acid) for the treatment of knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatol* 10, 43-54.
30. Maheu, E., Bannuru, R.R., Herrero-Beaumont, G., Allali, F., Bard, H., Migliore, A., 2019. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism* 48, 563-572.
31. Maheu, E., Rannou, F., Reginster, J.Y., 2016. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Seminars in arthritis and rheumatism* 45, S28-33.
32. Tiendrebeogo, E., Choueiri, M., Chevalier, X., Conrozier, T., Eymard, F., 2021. Does the Presence of Neuropathic Pain Influence the Response to Hyaluronic Acid in Patients with Knee Osteoarthritis? *Cartilage* 13, 1548S-1556S.
33. Singh, H., Knapik, D.M., Polce, E.M., Eikani, C.K., Bjornstad, A.H., Gursoy, S., Perry, A.K., Westrick, J.C., Yanke, A.B., Verma, N.N., Cole, B.J., Chahla, J.A., 2022. Relative Efficacy of Intra-articular Injections in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Am J Sports Med* 50, 3140-3148.

34. Jevsevar, D., Donnelly, P., Brown, G.A., Cummins, D.S., 2015. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 97, 2047-2060.
35. Ke, Y., Jiang, W., Xu, Y., Chen, Y., Zhang, Q., Xue, Q., Lin, J., Ngai, W., Nian, G., Fazeli, M.S., Xie, Y., Zhu, Z., 2021. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 6 ml Hylan G-F 20 compared to placebo in Chinese patients with symptomatic knee osteoarthritis : C-SOUND study, a 26-week multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial in China. *BMC Musculoskelet Disord* 22, 428.
36. Pereira, T.V., Jüni, P., Saadat, P., Xing, D., Yao, L., Bobos, P., Agarwal, A., Hincapié, C.A., da Costa, B.R., 2022. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 378, e069722.
37. Cui, B., Chen, Y., Tian, Y., Liu, H., Huang, Y., Yin, G., Xie, Q., 2022. Effects of medications on incidence and risk of knee and hip joint replacement in patients with osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Adv Rheumatol* 62, 22.
38. Miller, L.E., Block, J.E., 2013. 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* 6, 57-63.
39. Petterson, S.C., Plancher, K.D., 2019. Single intra-articular injection of lightly cross-linked hyaluronic acid reduces knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 27, 1992-2002.
40. Miller, L.E., Bhattacharyya, S., Parrish, W.R., Fredericson, M., Bisson, B., Altman, R.D., 2021. Safety of Intra-Articular Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials Involving More than 8,000 Patients. *Cartilage* 13, 351S-363S.
41. Bagga, H., Burkhardt, D., Sambrook, P., March, L., 2006. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 33, 946-950.
42. Xiao, J., Hu, Y., Huang, L., Huang, Z.F., Jiang, W.Z., Luo, Y.Q., Jia, M.Y., Chen, D., Shi, Z.J., 2021. Injection route affects intra-articular hyaluronic acid distribution and clinical outcome in viscosupplementation treatment for knee osteoarthritis: a combined cadaver study and randomized clinical trial. *Drug Deliv Transl Res* 11, 279-291.
43. Benazzo, F., Perticarini, L., Padolino, A., Castelli, A., Gifuni, P., Lovato, M., Manzini, C., Giordan, N., 2016. A multi-centre, open label, long-term follow-up study to evaluate the benefits of a new viscoelastic hydrogel (Hymovis(R)) in the treatment of knee osteoarthritis. *European review for medical and pharmacological sciences* 20, 959-968.
44. Bisicchia, S., Bernardi, G., Tudisco, C., 2016. HYADD 4 versus methylprednisolone acetate in symptomatic knee osteoarthritis: a single-centre single blind prospective randomised

- controlled clinical study with 1-year follow-up. *Clinical and experimental rheumatology* 34, 857-863.
45. Hermans, J., Bierma-Zeinstra, S.M.A., Bos, P.K., Niesten, D.D., Verhaar, J.A.N., Reijman, M., 2019. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders* 20, 196.
 46. Yan, C.H., Chan, W.L., Yuen, W.H., Yung, P.S., Ip, K.Y., Fan, J.C., Chiu, K.Y., 2015. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi* 21, 327-332.
 47. Price, A.J., Alvand, A., Troelsen, A., Katz, J.N., Hooper, G., Gray, A., Carr, A., Beard, D., 2018. Knee replacement. *Lancet* 392, 1672-1682.
 48. Peng G, Liu M, Guan Z, Hou Y, Liu Q, Sun X, Zhu X, Feng W, Zeng J, Zhong Z, Zeng Y. Patellofemoral arthroplasty versus total knee arthroplasty for isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Apr 15;16(1):264.
 49. Liddle, A.D., Judge, A., Pandit, H., Murray, D.W., 2014. Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet* 384, 1437-1445.
 50. Li C, Li Z, Shi L, Gao F, Sun W. The short-term effectiveness and safety of second-generation patellofemoral arthroplasty and total knee arthroplasty on isolated patellofemoral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jun 2;16(1):358.
 51. Olsen, U., Lindberg, M.F., Rose, C., Denison, E., Gay, C., Aamodt, A., Brox, J.I., Skare, Ø., Furnes, O., Lee, K., Lerdal, A., 2022. Factors Correlated With Physical Function 1 Year After Total Knee Arthroplasty in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 5, e2219636.
 52. Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet* 379, 1331-1340.
 53. Belmont, P.J., Jr., Goodman, G.P., Waterman, B.R., Bader, J.O., Schoenfeld, A.J., 2014. Thirty-day postoperative complications and mortality following total knee arthroplasty: incidence and risk factors among a national sample of 15,321 patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96, 20-26.
 54. Wilson, M.G., Kelley, K., Thornhill, T.S., 1990. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 72, 878-883.

55. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Simonsen, O., Rasmussen, S., 2015. A Randomized, Controlled Trial of Total Knee Replacement. *The New England journal of medicine* 373, 1597-1606.
56. Skou, S.T., Roos, E.M., Laursen, M.B., Rathleff, M.S., Arendt-Nielsen, L., Rasmussen, S., Simonsen, O., 2018. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society* 26, 1170-1180.

Güvenlik ve Klinik Performans Özeti - Bölüm II - Hastalar

Belge revizyonu: 001
Yayınlanma tarihi: 04 Haziran 2024

Bu Güvenlik ve Klinik Performans Özeti (SSCP), Arthrosamid®'in güvenlik ve klinik performansının temel yönlerinin güncellenmiş bir özetine genel erişim sağlamayı amaçlamaktadır. Aşağıda sunulan bilgiler hastalara veya vasıfsız kişilere yöneliktir. Daha kapsamlı bir özet bu belgenin ilk bölümünde yer almaktadır.

SSCP, tıbbi bir rahatsızlığın tedavisi hakkında genel tavsiyeler vermek amacıyla hazırlanmaz. Tıbbi rahatsızlığınız veya özel durumunuzda Arthrosamid® kullanımı hakkında sorularınız varsa lütfen sağlık uzmanınıza başvurun. Bu SSCP, bir implant kartının veya Arthrosamid®'in güvenli kullanımı hakkında bilgi sağlayan kullanım talimatlarının yerini almak üzere hazırlanmamıştır.

1. Cihaz tanımı ve genel bilgiler

1.1 Cihazın ticari adı

Arthrosamid®, ürün no. 50020 (tekli paket) ve 50021 (altılı paket).

1.2 Üretici

Contura International A/S
Sydmarken 23
DK-2860 Soeborg
Danimarka

1.3 Temel Benzersiz Cihaz Kimliği - Cihaz Tanımlayıcı (UDI-DI)

5704101Arthrosamid3K

Temel UDI-DI, bir cihaz modelinin birincil tanımlayıcısıdır.

1.4 Cihazın ilk CE işaretini aldığı yıl

Arthrosamid®, 2021 yılında CE işaretini almıştır.

2. Cihazın kullanım amacı

2.1 Kullanım amacı, endikasyon ve hedeflenen hasta grubu

Arthrosamid®, semptomları hafifletmeye yönelik ilk girişimleri (örneğin egzersiz veya kilo verme programları) başarısız olan 18 yaş üstü hastalarda diz osteoartritinin tedavisi için kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

2.2 Kontrendikasyonlar

Arthrosamid® şu durumlarda enjekte edilmemelidir:

- Enjeksiyon bölgesinde veya yakınında aktif bir cilt hastalığı veya enfeksiyonu varsa.
- Eklem enfekte veya ciddi şekilde iltihaplıysa.
- Hasta daha önce, üreticinin ilgili ürüne ilişkin bilgilerine göre henüz emilmesi beklenmeyen emilebilir bir eklem içi enjeksiyonluk ürün (örneğin hiyaluronik asit) ile tedavi görmüşse.
- Hasta daha önce dizine farklı bir emilmeyen enjeksiyon/implant tedavisi görmüşse.
- Hasta diz replasmanı ameliyatı geçirmişse veya dizinde yabancı bir madde varsa.
- Hasta son 6 ay içinde diz artroskopisi geçirmişse.
- Kontrolsüz hemofili hastalarında (akan kanın durdurulması hastalığı) veya kontrolsüz antikoagülasyon tedavisi gören hastalarda.

Arthrosamid® enjekte edilen dize daha sonra farklı bir emilmeyen implant enjekte edilmemelidir.

3. Cihaz açıklaması

3.1 Cihaz açıklaması ve hasta dokularıyla temas eden materyaller

Arthrosamid®, diz boşluğuna enjeksiyon için kullanılan bir hidrojeldir. %97,5 steril su ve %2,5 poliakrilamid içerir. Hidrojel, steril, önceden doldurulmuş şırıngalarda tedarik edilir. Tavsiye edilen dozaj 6 mL'dir.

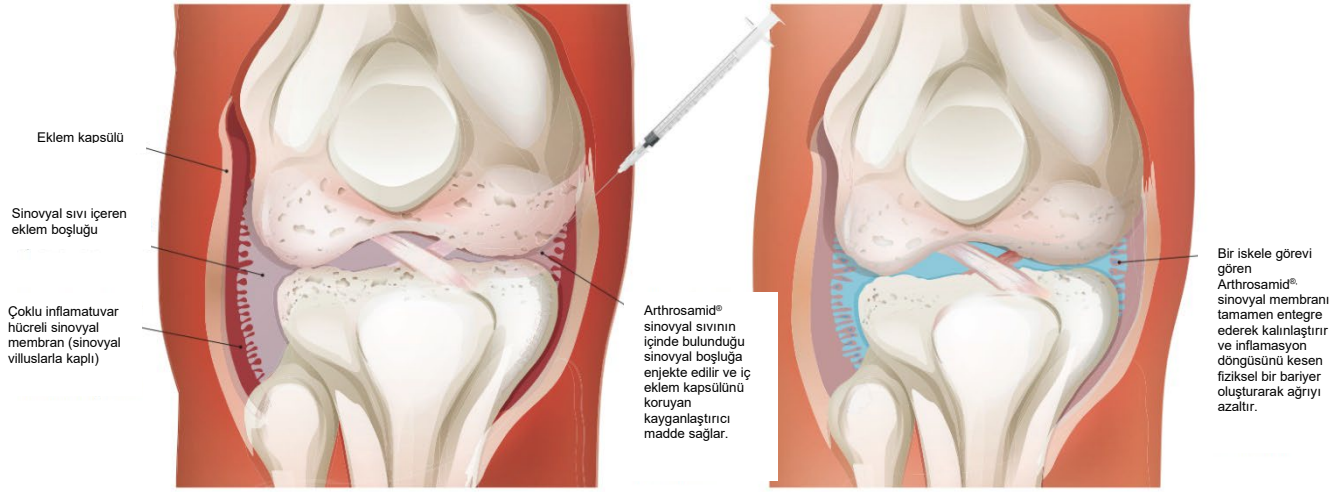
Arthrosamid®, diz osteoartriti olan yetişkin hastaların semptomatik tedavisi için kullanılmak üzere tasarlanmış, enjeksiyonluk, emilmeyen, bozunmayan ve göç etmeyen bir hidrojeldir. Arthrosamid®'in semptomları 5 yıl boyunca hafifletmesi beklenmekle birlikte hastanın dizinde tüm yaşamı boyunca kalacaktır.

3.2 Varsa tıbbi madde hakkında bilgi

Arthrosamid® herhangi bir tıbbi madde içermez.

3.3 Cihazın amaçlanan etki mekanizmasına nasıl ulaştığının açıklaması

Arthrosamid®, dizin iç eklem kapsülünün sinovyal dokusuna entegre olur ve sinovyal membranı kalınlaştırır. Arthrosamid®, iç kapsül dokusuna kalıcı bir yastıklama sağlayarak ağrıyı azaltır, eklem sertliğini azaltır ve osteoartritten etkilenen dizin fonksiyonunu iyileştirir. Lütfen aşağıdaki şekle bakın.



3.4 Cihazla birlikte kullanılması amaçlanan diğer cihazlar veya ürünler

Antibiyotikler, Arthrosamid® enjeksiyonundan önce uygulanır.

Arthrosamid® enjeksiyonu, steril bir iğne kullanılarak ve ultrason yardımıyla yapılmalıdır.

4. Riskler ve uyarılar

Arthrosamid® veya kullanımıyla ilgili yan etkiler yaşadığınızı düşünüyorsanız veya riskler konusunda endişeleriniz varsa sağlık uzmanınıza başvurun. Bu belge, gerektiğinde sağlık uzmanınızla yapacağınız konsültasyonun yerini tutmaz.

İşlemden önce doktorunuz size kullanım amacı, beklenen sonuçlar, kontrendikasyonlar, önlemler, uyarılar ve olası istenmeyen etkiler hakkında bilgi verecektir.

4.1 Olası risklerin kontrolü veya yönetimi

Herhangi bir invaziv eklem prosedüründe olduğu gibi, Arthrosamid® enjeksiyonu sırasında enfeksiyon riski olduğundan, enjeksiyondan önce antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

4.2 Kalan riskler ve istenmeyen etkiler

Enjeksiyondan sonraki ilk birkaç hafta ila ay boyunca hafif ila orta şiddette ağrı ve/veya hafif şişlik meydana gelebilir. Baker kistlerinin (diz arkasında sıvı birikmesi) oluşumu veya şişmesi de meydana gelebilir.

Nadir durumlarda enjeksiyon bölgesinde enfeksiyonlar meydana gelebilir.

4.3 Uyarılar veya önlemler

Enjeksiyondan sonraki ilk haftalarda yorucu aktivitelerden (örneğin tenis, koşu veya uzun yürüyüşler) kaçının.

Arthrosamid® tedavinizden sonra ameliyat veya önemli bir diş tedavisine ihtiyacınız olursa, enfeksiyon riskini azaltmak için tedaviyi uygulayan hekim tarafından antibiyotik tedavisi düşünülmelidir.

Tedavinizden sonra, gelecekte doğru tıbbi değerlendirme için sağlık uzmanlarını Arthrosamid® implantınız olduğu konusunda bilgilendirin.

Arthrosamid®, aşağıdaki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır:

- vücudun diğer bölgelerinde akut veya kronik enfeksiyonları olan.
- otoimmün bozuklukları olan.
- immünosupresif tedavi gören.
- bağışıklık sistemi zayıflamış.
- kontrolsüz diyabeti olan.
- büyük diş tedavisi veya invaziv tıbbi prosedür geçiren.

Güvenlik ve etkililik şu kişiler için belirlenmemiştir:

- 18 yaşın altındaki hastalar.
- hamile veya emziren kadınlar.
- Vücut Kitle İndeksi ≥ 35 kg/m² olan hastalar.
- 6 mL'den yüksek tek dozlar.

5. Klinik değerlendirme ve pazarlama sonrası klinik takip özeti

5.1 Cihazın klinik arka planı

Arthrosamid'in temelini oluşturan jel, 20 yılı aşkın süredir Bulkamid® Hydrogel (idrar kaçırma tedavisinde kullanılır) ve Arthramid® Vet (hayvanlarda osteoartrit tedavisinde kullanılır) gibi ürünlerde kullanılmaktadır. Toplamda, 1 milyondan fazla Contura'da üretilen şırınga jel satılmıştır.

Arthrosamid® hakkında beş çalışma yapılmıştır. Bilimsel literatürden ek kanıtlar toplanmıştır. Kanıtlar, Arthrosamid®'in dize enjekte edildiğinde, eklem içini kaplayan ince bir bariyer olan sinovyal membranın bir parçası haline geldiğini göstermektedir (önceki sayfadaki şekle bakın). Tedavi, ağrı ve sertliği azaltır ve osteoartritli dizin fiziksel fonksiyonunu ve yaşam kalitesini iyileştirir. Enjeksiyondan sonra 4 yıla kadar tedavi etkisine dair klinik kanıtlar mevcuttur ancak beklenen toplam etki süresi 5 yıldır. Çalışmalar, tedavinin güvenli olduğunu göstermektedir.

5.2 CE işareti için klinik kanıtlar

Arthrosamid® ile ilgili klinik çalışmalar aşağıda açıklanmıştır.

Diz osteoartriti (OA) olan katılımcılarda Arthrosamid®'in etkililiği hakkında bilgi edinmek için 84 katılımcıyı içeren bir "kavram kanıtı" çalışması yürütülmüştür. Bu çalışmada, dize 3 ml Arthrosamid® enjekte edilmiştir. Bazı katılımcılarda enjeksiyon, en az 2 hafta sonra bir kez tekrarlandı (72 katılımcı ikinci bir enjeksiyon aldı). Çalışmada, ilk enjeksiyondan 4 ay sonra ağrının anlamlı olarak iyileştiği bulundu. Benzer şekilde, sertlik ve fiziksel fonksiyonda da iyileşme görüldü. Etkinin 13. aydaki son gözleme kadar devam ettiği görüldü. Çalışma 2018 yılında yayınlandı [1].

Daha sonra, diz OA'sı olan hastalarda Arthrosamid®'in güvenliği hakkında bilgi edinmek için 91 katılımcıyı kapsayan geriye dönük bir çalışma yürütüldü. Verilerin değerlendirmesi, Arthrosamid® enjeksiyonuyla ilişkili ciddi bir advers olay olmadığını gösterdi. Alerjik reaksiyon veya enfeksiyon gözlenmedi. Katılımcılar tarafından bildirilen advers olayların çoğu, diz OA'sının normal semptomları olarak tanımlanabilir ve bu nedenle büyük olasılıkla Arthrosamid® ile ilişkili değildir. Bir istisna, 15 katılımcı tarafından hissedilen tedavi sonrası distansiyon hissidir. Çoğu (14 katılımcı, %93) bu hissi kısa süreli (günler ile haftalar) olarak tanımlamaktadır. Arthrosamid® enjeksiyonundan sonra skarlaşma belirtisi görülmemiştir. Bu çalışma 2019 yılında yayınlanmıştır [2].

Total diz protezi sırasında daha önce Arthrosamid® tedavisi görmüş 7 hastadan alınan doku üzerinde başka bir çalışma yapılmıştır. Araştırmanın genel bulgusu, Arthrosamid® enjeksiyonundan sonraki zaman noktasından (5-33 ay) bağımsız olarak Arthrosamid®'in sinovyal membrana entegre olduğudur. Skar oluşumuna dair herhangi bir kanıt görülmemiştir.

Diz OA'sı olan hastalarda 6 mL'lik tek bir Arthrosamid® enjeksiyonunun etkililiği ve güvenliği, 49 katılımcının yer aldığı devam eden bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki katılımcılar 4 yıl boyunca takip edilmiştir. Tüm değerlendirmelerde ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonda anlamlı iyileşmelerin yanı sıra yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Tedaviden bu yana 12 katılımcıda Arthrosamid® ile ilişkili toplam 14 advers olay meydana geldi. Bunlar arasında en sık bildirilenler eklem ağrısı, eklem şişmesi ve diz arkasında sıvı birikmesiydi. Arthrosamid® kullanımıyla ilişkili olayların hiçbirisi ciddi değildi. Altı ve 12 aylık zaman noktalarında değerlendirilen veriler 2021'de [4,5], 2 yıllık veriler 2022'de [6] ve 3 yıllık veriler 2023'te [7,8] yayınlanmıştır. Katılımcılar, Arthrosamid®'in güvenliğini ve uzun dönem performansını değerlendirmek için tedaviden sonra 5 yıla kadar yıllık izlem vizitlerine devam etmeye davet edildi.

Başlangıçta Arthrosamid®'i Synvisc-One® ile 1 yıl boyunca karşılaştıran başka bir çalışma devam etmektedir. Synvisc-One®, diz osteoartriti için kullanılan farklı bir enjeksiyonluk ilaçtır (hyaluronik asit). Çalışmaya toplam 239 katılımcı randomize edildi. Yüz yirmi katılımcıya bir Synvisc-one® enjeksiyonu (6 mL) ve 119 katılımcıya bir Arthrosamid® enjeksiyonu (6 mL) uygulandı. Çalışmada, iki tedavi arasında etkililik açısından istatistiksel bir fark bulunmadı. Arthrosamid® grubunda, 35 katılımcı tedaviyle ilgili toplam 41 advers olay yaşadı. Synvisc-One® grubunda, 9 katılımcı tedaviyle ilgili toplam 13 advers olay yaşadı. İlgili advers olayların hiçbirisi ciddi değildi. Bu çalışmadan elde edilen bir yıllık veriler 2022 ve 2023 yıllarında yayınlandı [9-11]. İlk yıldan sonra, çalışma Arthrosamid® grubundaki katılımcıları 5 yıla kadar takip edecek şekilde uzatıldı. Bu katılımcılar şu anda 3 yıldır takip ediliyor ve tüm değerlendirmelerde ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonun yanı sıra yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme tespit edildi.

5.3 Güvenlik

Diğer tüm seçenekler başarısız olduğunda başvurulanan tedavi yöntemi olan total diz protezi ile karşılaştırıldığında, Arthrosamid® tedavisi ayakta tedavi gerektiren minimal düzeyde invaziv bir işlemdir. Arthrosamid® vücutta emilmez veya parçalanmaz ve 4 çalışmadan elde edilen veriler, tedavinin önemli ve uzun süreli bir etki sağladığını ortaya koymaktadır. Toplanan kanıtlar, Arthrosamid® ile tedavi edilen diz OA'sı olan hastaların çoğunda OA'lı dizde ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonda iyileşmelerin yanı sıra yaşam kalitesinde iyileşmeler olduğunu göstermektedir. Çalışmalarda gözlemlenen advers olayların çoğu kısa süreli ve hafifti. En sık görülen yan etkiler eklem ağrısı ve şişliği idi.

31 Aralık 2023 itibarıyla toplam 5.098 hasta paketi (altılı paket) pazara sürülmüştür. Güvenlik verileri sürekli olarak çevrimiçi veri tabanlarından, şikayetlerden, bilimsel literatürden ve diğer kaynaklardan toplanmaktadır. Lansmandan 31 Aralık 2023'e kadarki süreçte elde edilen güvenlik verilerinin incelemesinde, Arthrosamid®'in güvenli olduğu ortaya konulmuştur.

Arthrosamid®'in güvenliğini değerlendiren bir pazarlama sonrası çalışma 2021 yılında başlatılmış olup, halen devam etmektedir. Bu çalışmada, Avrupa'daki 9 merkezde 203 yetişkin hastaya tek bir 6 mL Arthrosamid® enjeksiyonu uygulanmıştır. Arthrosamid® tedavisinden sonra katılımcılar 5 yıl boyunca takip edilecektir. Henüz bir sonuç mevcut değildir.

6. Olası tedavi alternatifleri

Alternatif tedavileri değerlendirirken, kişisel durumunuzu değerlendirecek olan sağlık uzmanınızla iletişime geçmeniz önerilir.

Doktorlar, Arthrosamid®'e alternatif olarak aşağıdaki tedavi seçeneklerini sunabilir:

- Eklem içi tedaviler (diz içine enjekte edilen tedaviler):
 - **Kortikosteroidler** inflamasyon belirtilerinin tedavisinde etkili olabilir, ancak etkisi çabuk geçer (2-6 hafta). Ağrının kalıcı şekilde dindirilmesi için tekrar enjeksiyonlar gerekir.
 - **Hyaluronik asidin** etkisi 6 aya kadar sürer.
- Cerrahi girişim: Sunulabilecek cerrahi müdahaleler arasında total veya kısmi eklem replasmanı veya diz osteotomisi (kemiğin kesilip yeniden şekillendirildiği veya hizalandığı cerrahi bir işlem) yer alır. Çoğu hasta ameliyattan sonra iyi bir klinik sonuç elde eder ancak komplikasyon riski diğer tedavilere kıyasla nispeten yüksektir ve birçok hastanın revizyon ameliyatına ihtiyacı olacaktır. Bununla birlikte, önceki tedavilerin başarısız olduğu ve yaşam kalitesinde anlamlı bir kayıp yaşayan ciddi semptomatik hastalar için ameliyat iyi bir seçenek olabilir.

Tedavi seçimi, özel semptomlarınıza, hedef ve beklentilerinizin yanı sıra özel durumunuza ilişkin risk ve faydalara dayalı olarak yapılmalıdır.

7. Kullanıcılar için önerilen profil ve eğitim

Arthrosamid® , ortopedi cerrahları veya romatologlar gibi eklem içi enjeksiyon prosedürlerine aşina kalifiye hekimler tarafından uygulanmak üzere tasarlanmıştır.