XXIV CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA GENERAL Y DE FAMILIA
San Sebastián 2017
18-20 Mayo
SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

EFECTO DE LA COMBINACIÓN DE CONDROITÍN SULFATO Y GLUCOSAMINA FRENTE A CELECOXIB EN PACIENTES CON ARTROSIS DE RODILLA. RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO

MOVES

Dr. Eduardo Úcar

Reumatólogo

Hospital Universitario Basurto, Bilbao

Conflicto de Intereses

- Lilly
- Bioiberica
- FAES
- AMGEN
- Gebro Pharma

IV CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA GENERAL Y DE FAMILIA
San Sebastián 2017
18-20 Mayo
SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

GART

G lucosamine/chondroitin

A rthritis

ntervention

T rial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 23, 2006 VOL. 354 NO. 8

Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis

Daniel O. Clegg, M.D., Domenic J. Reda, Ph.D., Crystal L. Harris, Pharm.D., Marguerite A. Klein, M.S., James R. O'Dell, M.D., Michele M. Hooper, M.D., John D. Bradley, M.D., Clifton O. Bingham III, M.D., Michael H. Weisman, M.D., Christopher G. Jackson, M.D., Nancy E. Lane, M.D., John J. Cush, M.D., Larry W. Moreland, M.D., H. Ralph Schumacher, Jr., M.D., Chester V. Oddis, M.D., Frederick Wolfe, M.D., Jerry A. Molitor, M.D., David E. Yocum, M.D., Thomas J. Schnitzer, M.D., Daniel E. Furst, M.D., Allen D. Sawitzke, M.D., Helen Shi, M.S., Kenneth D. Brandt, M.D., Roland W. Moskowitz, M.D., and H. James Williams, M.D.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

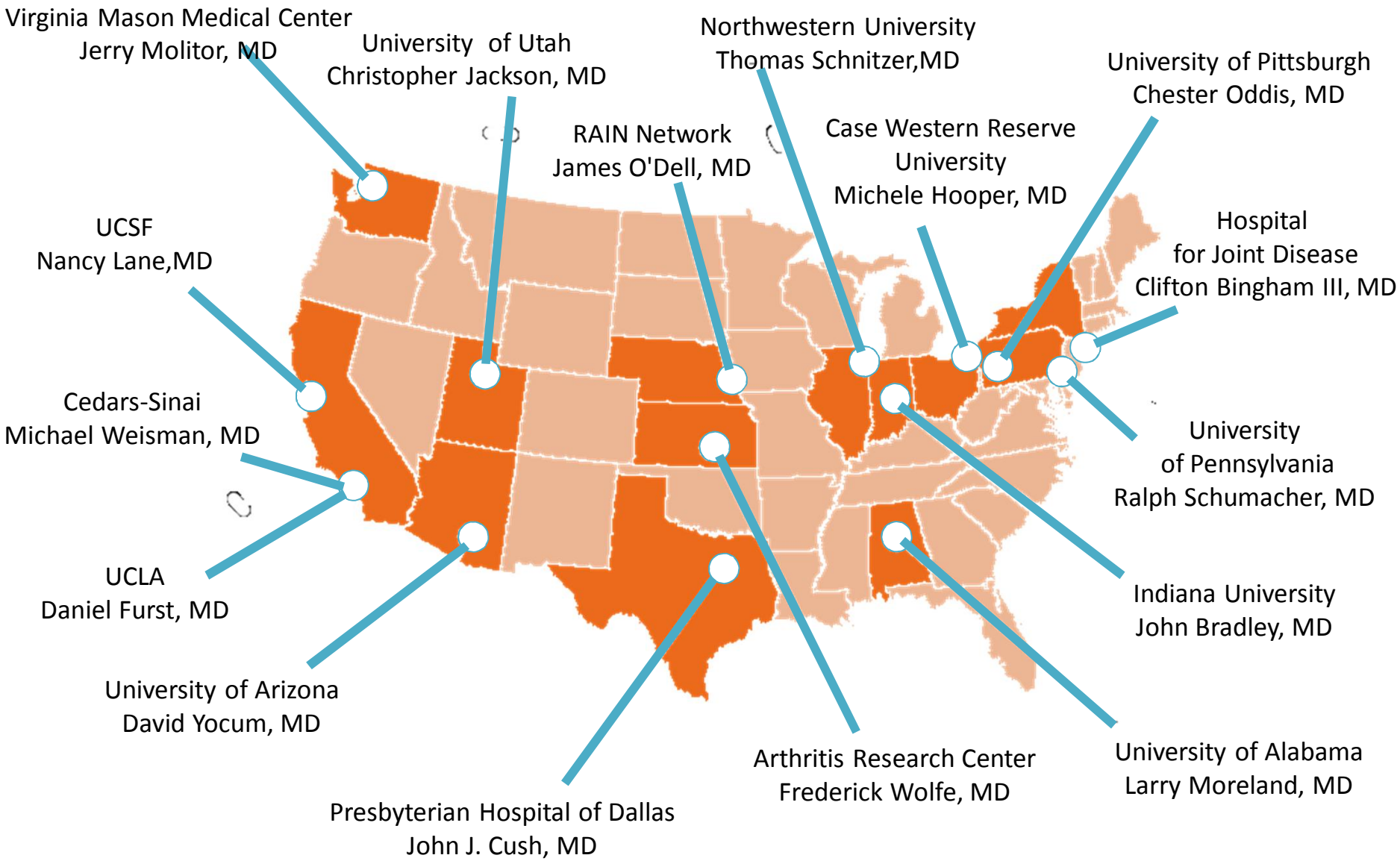
DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo Clínico aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo de 6 meses de duración en **1583 pacientes con Artrosis de rodilla**:

- **Placebo**
- **Glucosamina 500 mg tid**
- **Condroitín sulfato 400 mg tid**
- **Glucosamina/condroitín sulfato tid**
- **Celecoxib 200 mg /día**

Se permitió el consumo de paracetamol como medicación de rescate hasta 4 g /día.

CENTROS PARTICIPANTES



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Artrosis (A) de rodilla primaria

- Síntomas clínicos de A durante al menos 6 meses
- Dolor en la rodilla afectada (0-500 escala WOMAC)
- Grado radiológico de A (Grado 2-3 K&L)

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Clasificación Radiológica de la Artrosis (KELLGREN Y LAWRENCE)

- Grado 0: Normal
- Grado 1: Dudoso
  Dudoso estrechamiento del espacio articular
  Posible osteofitosis

- **Grado 2: Leve**
  Posible estrechamiento del espacio articular
  Osteofitos

- **Grado 3: Moderado**
  Estrechamiento del espacio articular
  Osteofitosis moderada múltiple
  Leve esclerosis
  Posible deformidad de los extremos de los huesos

- Grado 4: Grave
  Marcado estrechamiento del espacio articular
  Abundante osteofitosis
  Esclerosis grave
  Deformidad de los extremos de los huesos

PARÁMETRO DE EVALUACIÓN PRINCIPAL

Å **Reducción del dolor escala WOMAC** (respuesta definida como una reducción del dolor Ó**20%** al final del estudio)

PARÁMETROS SECUNDARIOS

Å Escala OMERACT-OARSI; reducción del 50% de dolor en escala WOMAC; puntuación global WOMAC dolor; WOMAC rigidez; WOMAC función; escala WOMAC normalizada; Cuestionario HAQ incapacidad y HAQ dolor; Valoración global del paciente/investigador; hinchazón - derrame; consumo paracetamol.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

(WOMAC)

Name:_____ Date:_____

Instructions: Please rate the activities in each category according to the following scale of difficulty: 0 = None, 1 = Slight, 2 = Moderate, 3 = Very, 4 = Extremely

Circle **one number** for each activity

Pain	1. Walking	0	1	2	3	4
	2. Stair Climbing	0	1	2	3	4
	3. Nocturnal	0	1	2	3	4
	4. Rest	0	1	2	3	4
	5. Weight bearing	0	1	2	3	4
Stiffness	1. Morning stiffness	0	1	2	3	4
	2. Stiffness occurring later in the day	0	1	2	3	4
Physical Function	1. Descending stairs	0	1	2	3	4
	2. Ascending stairs	0	1	2	3	4
	3. Rising from sitting	0	1	2	3	4
	4. Standing	0	1	2	3	4
	5. Bending to floor	0	1	2	3	4
	6. Walking on flat surface	0	1	2	3	4
	7. Getting in / out of car	0	1	2	3	4
	8. Going shopping	0	1	2	3	4
	9. Putting on socks	0	1	2	3	4
	10. Lying in bed	0	1	2	3	4
	11. Taking off socks	0	1	2	3	4
	12. Rising from bed	0	1	2	3	4
	13. Getting in/out of bath	0	1	2	3	4
	14. Sitting	0	1	2	3	4
	15. Getting on/off toilet	0	1	2	3	4
	16. Heavy domestic duties	0	1	2	3	4
	17. Light domestic duties	0	1	2	3	4

Total Score: _____ / 96 = _____%

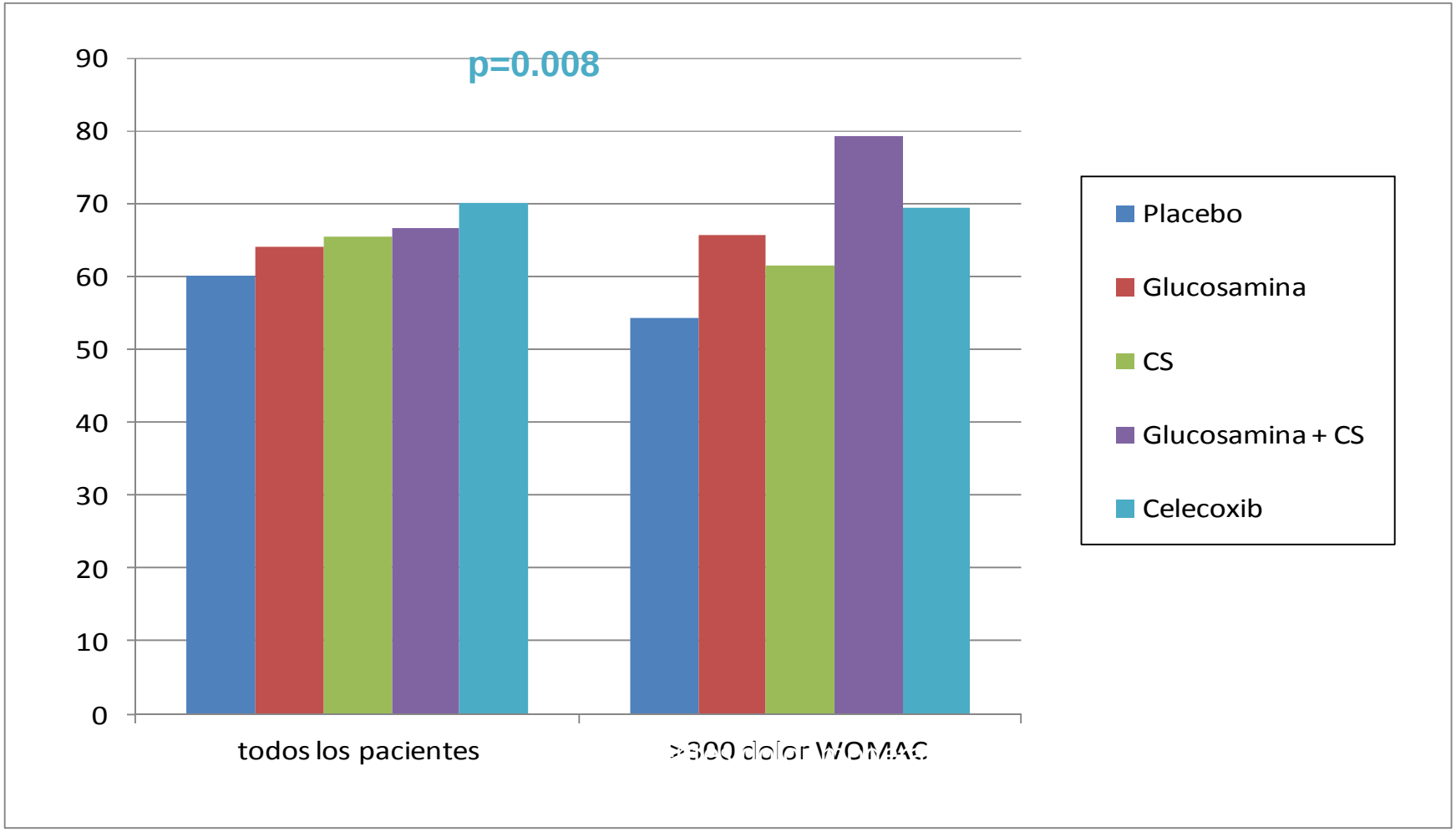
Comments / Interpretation (to be completed by therapist only):

Respuesta Todos los pacientes

Grupo de tratamiento	Nº	↓ 20% Dolor	OMERACT-OARSI
Placebo	313	60.1%	56.9%
Glucosamina	317	64.0%	60.6%
Condroitín Sulfato	318	65.4%	63.5%
G + CS	317	66.6%	**65.6%**
Celecoxib	318	70.1%	67.3%
G+CS vs. Placebo		p=0.09	**p=0.02**
Celecoxib vs. Placebo		p=0.008	p=0.007

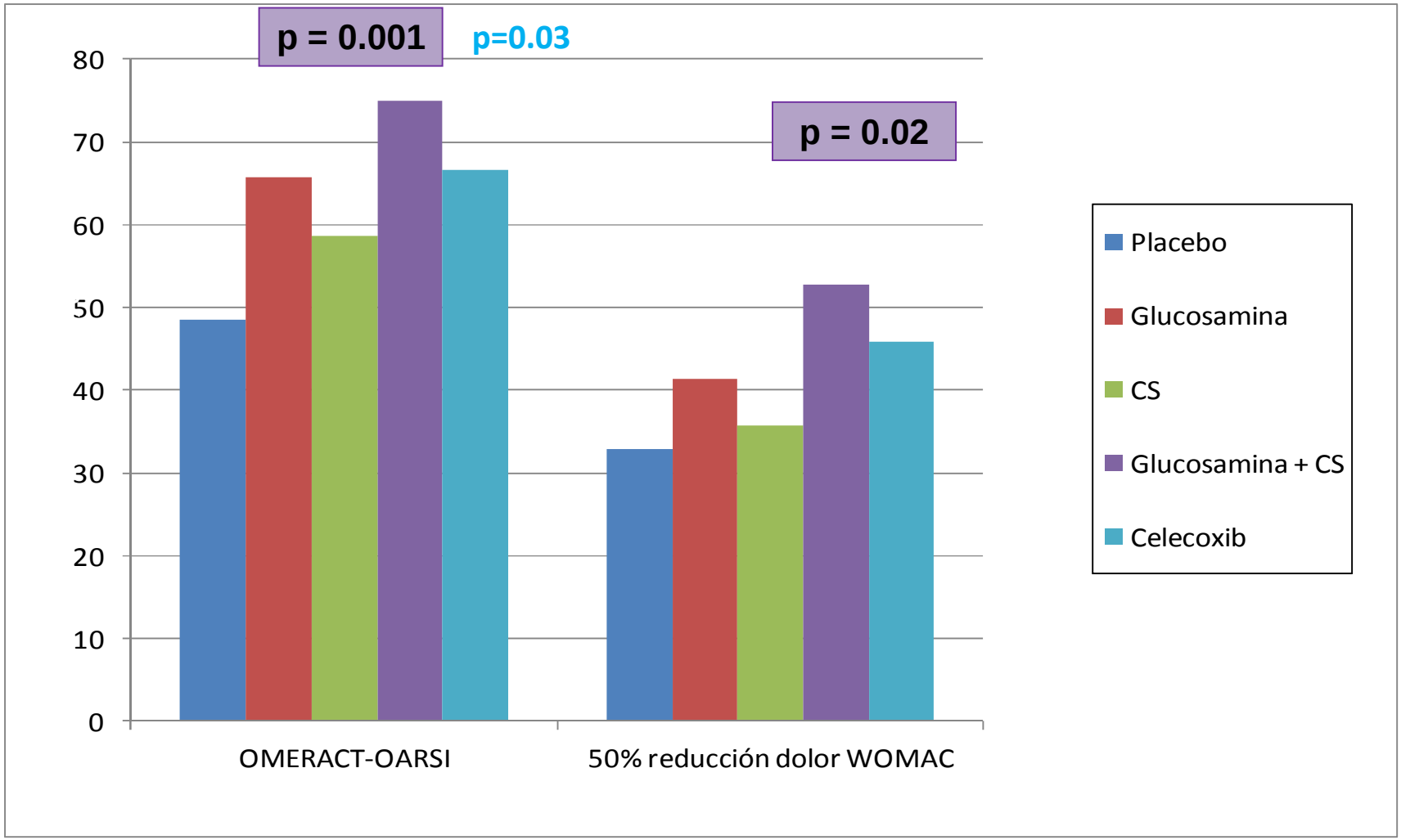
RESPUESTA – Parámetro principal

p = 0.002



RESPUESTA ï Parámetros secundarios

Pacientes con dolor moderado a severo



CONCLUSIÓN

- **Celecoxib es eficaz en la reducción del dolor** (escala WOMAC) **en todos los pacientes** del estudio
- **Celecoxib y la combinación GLU+CS son eficaces en la escala OMERACT-OARSI** de dolor y función **en todos los pacientes** del estudio.
- La **combinación GLU+CS es eficaz en la reducción del dolor en un 20% y un 50% (escala WOMAC) , en la escala OMERACT-OARSI, en la reducción de la incapacidad funcional (escala WOMAC función), escala WOMAC normalizada y cuestionario HAQ dolor en pacientes con dolor moderado a severo**.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

XXIV CONGRESO NACIONAL DE MEDICINA GENERAL Y DE FAMILIA
San Sebastián 2017
18-20 Mayo
SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

MOVES

Multicentre Osteoarthritis Intervention trial with Sysadoa

Ensayo clínico de no inferioridad para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de Condroitín sulfato y Glucosamina frente a Celecoxib en pacientes afectos de artrosis de rodilla

OBJETIVO PRINCIPAL

- Mostrar que la combinación de **Condroitín sulfato + Glucosamina** tiene una **eficacia comparable a la del Celecoxib** en la reducción del dolor en pacientes con artrosis de rodilla con dolor moderado a severo después de **6 meses de tratamiento**.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Ensayo clínico en fase IV, multicéntrico, aleatorizado, de **no inferioridad** y grupos paralelos, doble ciego, controlado, de 6 meses de duración en **606 pacientes con artrosis de rodilla primaria y dolor moderado a severo.**

MEDICACIÓN DEL ESTUDIO

- 1200 mg de condroitín sulfato + 1500 mg de hidrocloruro de glucosamina/día o Celecoxib 200 mg/dia.

- Paracetamol máx. 3 g/ día como medicación de rescate

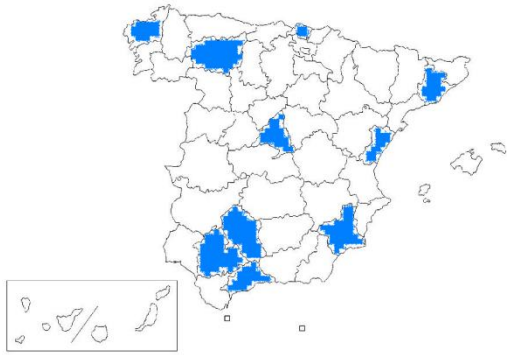
RECLUTAMIENTO

42 centros:

- España (16 centros)
- Alemania (8 centros)
- Francia (10 centros)
- Polonia (8 centros)

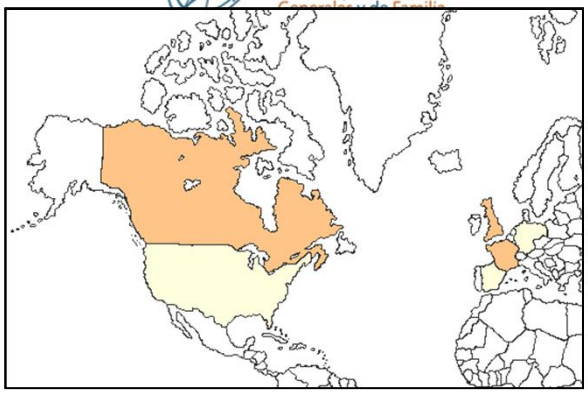
MOVIES

CENTROS NACIONALES



- Complexo Hospitalario Universitario **A Coruña**
- Hospital De Basurto, **Bilbao**
- Hospital Del Mar, **Barcelona**
- Hospital De La Santa Creu i Sant Pau, **Barcelona**
- Instituto Poal De Reumatología, **Barcelona**
- Corporació Sanitària Parc Taulí, **Sabadell**
- Hospital General de **Castellón**
- Hospital General Gregorio Marañón, **Madrid**
- Hospital Universitario La Paz, **Madrid**
- Hospital Infanta Sofía, **San Sebastián de los Reyes**
- Complejo Asistencial Universitario de **León**
- Hospital General Universitario Morales Meseguer, **Murcia**
- Hospital Reina Sofía, **Córdoba**
- Hospital Virgen Macarena, **Sevilla**
- Hospital Virgen Del Rocío, **Sevilla**
- CAP Mossen Cinto Verdaguer, **L' Hospitalet**
- CAP Florida, **L' Hospitalet**

COMITÉ CIENTÍFICO



- **Prof. Nigel Arden**, University of Oxford, Reino Unido
- **Prof. Francis Berenbaum**, Hospital Saint-Antoine, Paris, Francia
- **Prof. Juan Ramón Castillo**, Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Sevilla.
- **Prof. Phillip Conaghan**, University of Leeds, Reino Unido
- **Prof. Marc Hochberg**, University of Maryland, Baltimore, EE.UU.
- **Dr. Jordi Monfort**, Hospital del Mar, Barcelona
- **Dra. Ingrid Möller**, Instituto Poal Reumatología, Barcelona
- **Prof. Thomas Pap**, University of Münster, Alemania
- **Prof. Jean Pierre Pelletier**, University of Montreal, Canadá
- **Prof. Pascal Richette**, Lariboisière Hospital, Paris, Francia
- **Prof. Allen Sawitzke**, University of Utah Clinic, Salt Lake City, EE.UU.
- **Prof. Patrick du Souich**, University of Montreal, Canadá.

CRITERIO DE EVALUACIÓN PRINCIPAL

Cambio respecto al inicio en la subescala **WOMAC del DOLOR** tras 6 meses de tratamiento.

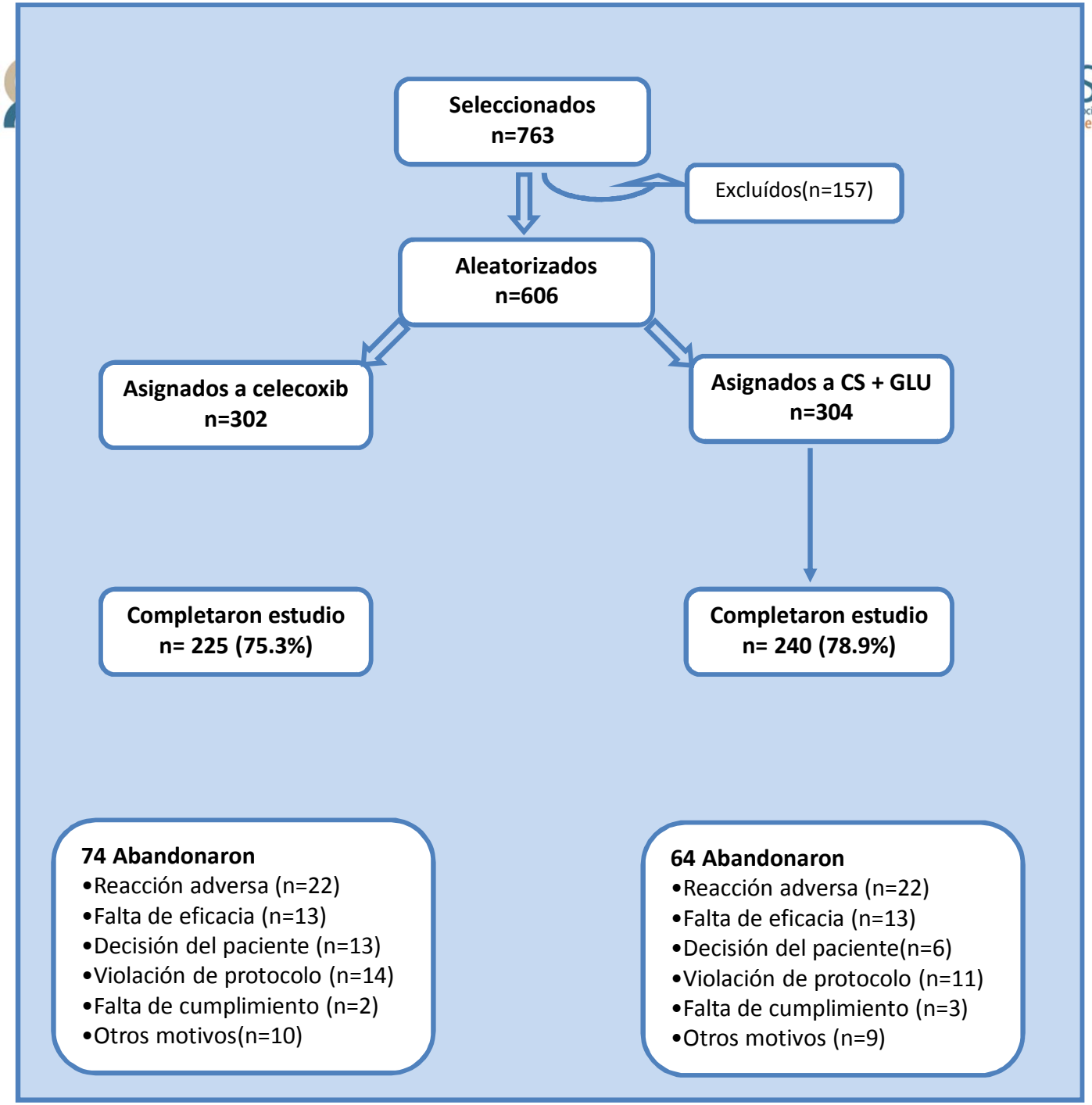
MOVIES

CRITERIOS DE EVALUACIÓN SECUNDARIOS

- Subescalas **WOMAC de rigidez y función**
- **EAV de Huskisson**
- Criterios **OMERACT –OARSI**
- **Hinchazón y /o derrame**
- Consumo de **medicación de rescate**
- **Calidad de vida** según Euro-Qol-5D
- **Biomarcadores** de inflamación sinovial, degradación de cartílago y formación de hueso.
- **Parámetros de seguridad:**
  - Tolerabilidad
  - Parámateros de laboratorio
  - Exámen físico y signos vitales

VALORES DEMOGRÁFICOS

		CS+GLU	celecoxib
Género (Mujeres %)		86,7	81
Edad		62,2	63,2
IMC		31,09	30,90
Grado Radiológico KL	II	62,5%	62,8%
	III	37,5%	37,2%


Seleccionados
n=763
Excluídos(n=157)
Aleatorizados
n=606
Asignados a celecoxib
n=302
Asignados a CS + GLU
n=304
Completaron estudio
n= 225 (75.3%)
Completaron estudio
n= 240 (78.9%)
74 Abandonaron
•Reacción adversa (n=22)
•Falta de eficacia (n=13)
•Decisión del paciente (n=13)
•Violación de protocolo (n=14)
•Falta de cumplimiento (n=2)
•Otros motivos(n=10)
64 Abandonaron
•Reacción adversa (n=22)
•Falta de eficacia (n=13)
•Decisión del paciente(n=6)
•Violación de protocolo (n=11)
•Falta de cumplimiento (n=3)
•Otros motivos (n=9)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN PRINCIPALES

- Diagnóstico de **artrosis primaria de rodilla** según los criterios del ACR
- Pacientes con **artrosis en estadio radiológico II o III** según escala de Kellgren y Lawrence
- Pacientes con **dolor de rodilla moderado a severo**: puntuación en la subescala del dolor del índice **WOMAC> 301**

CRITERIOS DE EXCLUSION PRINCIPALES (I)

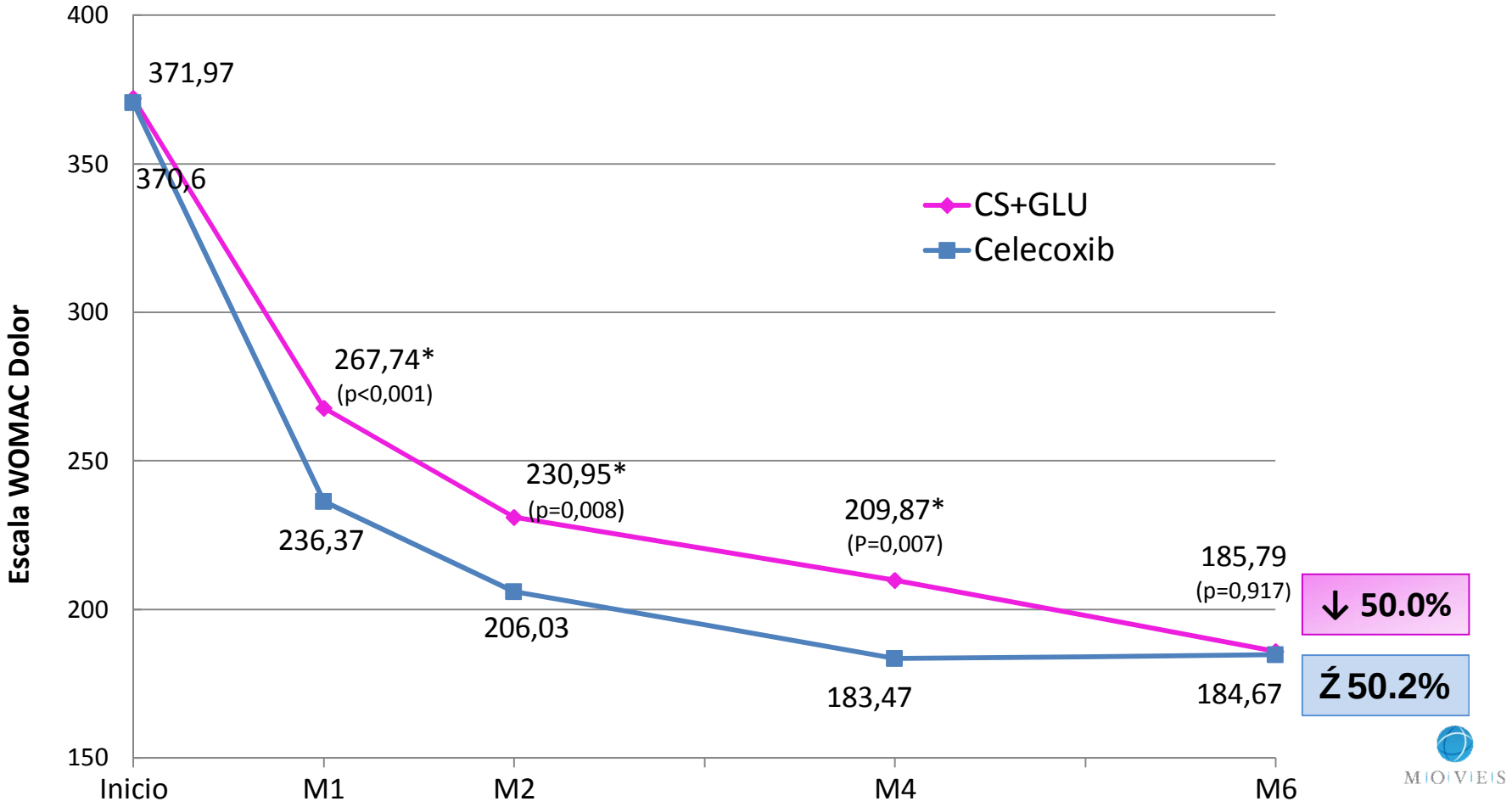
- Antecedentes de **infarto de miocardio o ictus**, o haber experimentado dolor torácico relacionado con una cardiopatía, o haber padecido **enfermedades cardíacas graves**, tales como insuficiencia cardíaca congestiva (clases funcionales II-IV de la NYHA)
- Pacientes con **riesgo alto de episodios CV**, según las tablas de riesgo SCORE
- Pacientes con **diabetes mellitus mal controlada**, definida por un nivel de hemoglobina A1c> 8%
- Pacientes con **hipertensión mal controlada** (PAS> 150 mm Hg o PAD mantenida>95 mm Hg)

CRITERIOS DE EXCLUSION PRINCIPALES (II)

- Pacientes con antecedentes de **úlceras** en el **aparato digestivo alto** o de **enfermedad inflamatoria intestinal activa**, un **defecto importante de coagulación** o cualquier otro proceso que, pudiera impedir el uso prolongado de CELECOXIB
- Pacientes tratados de **úlceras esofágicas, estomacales, del canal pilórico o duodenales** en los 30 días previos a la administración de la primera dosis de la medicación del estudio
- Pacientes con **hepatopatía o nefropatía crónicas**, definidas por unos niveles de AST o ALT> 2 veces el límite superior de la normalidad o unos niveles de nitrógenos ureico o de creatinina sérica>2 veces el LSN

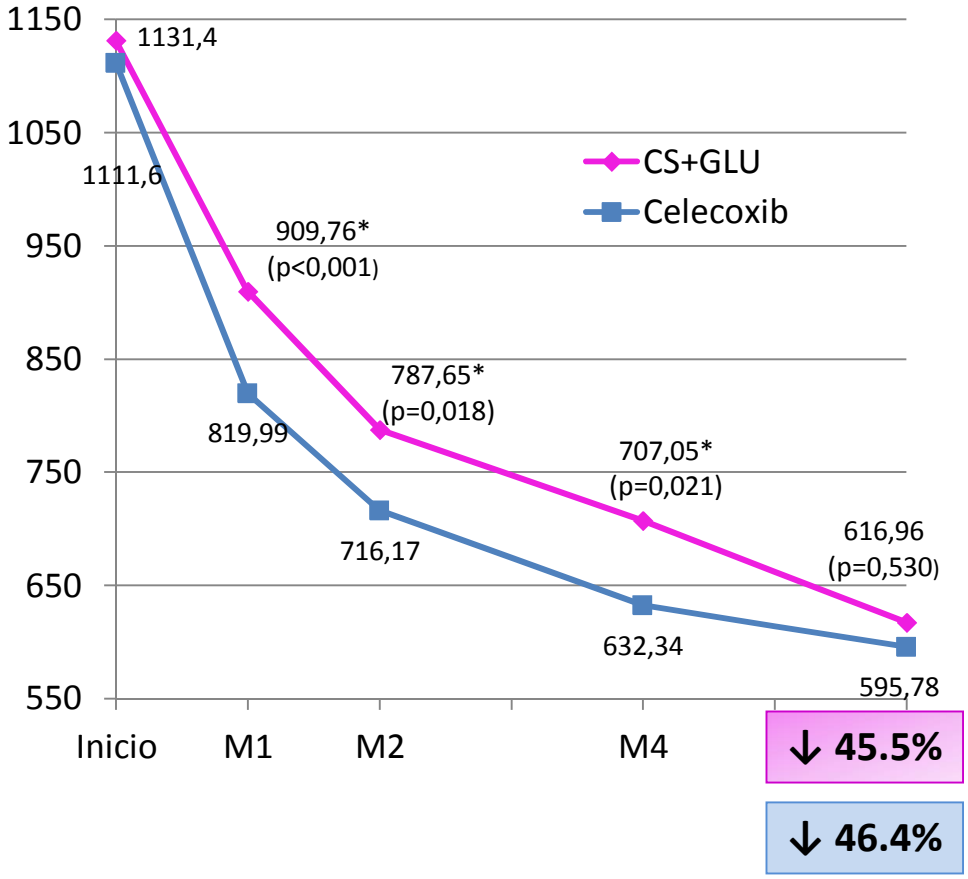
RESULTADOS

PARÁMETRO DE EVALUACIÓN PRINCIPAL
Dolor WOMAC tras 6 meses

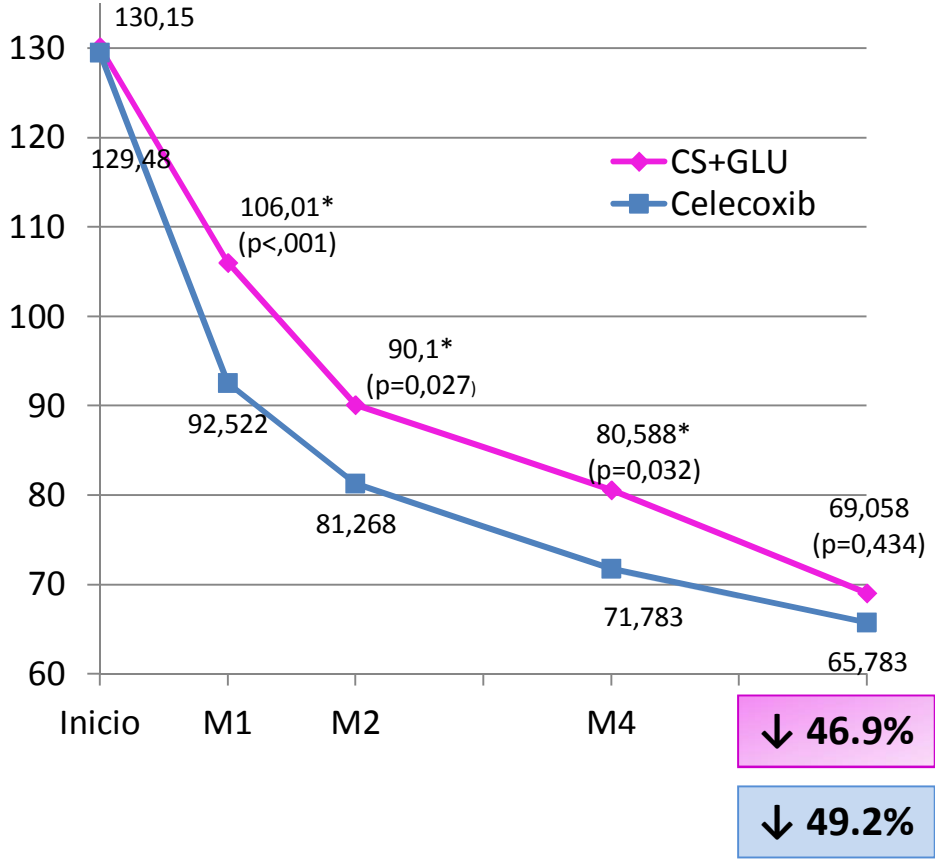


MIOVIEIS

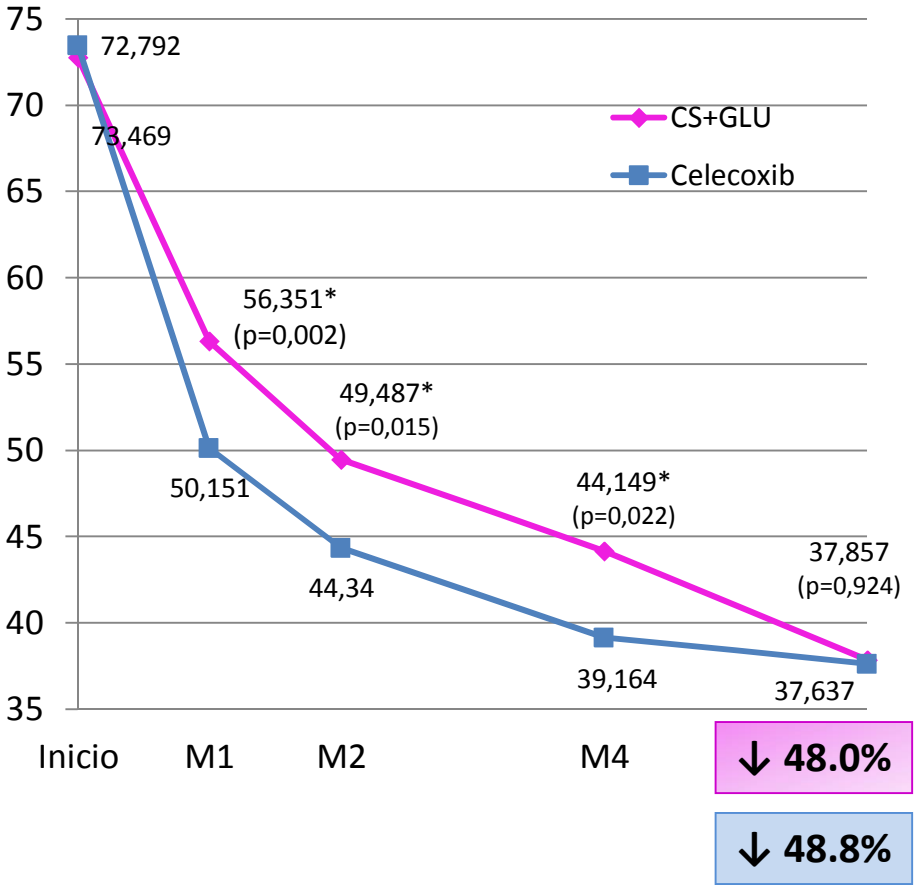
Capacidad funcional (WOMAC función)



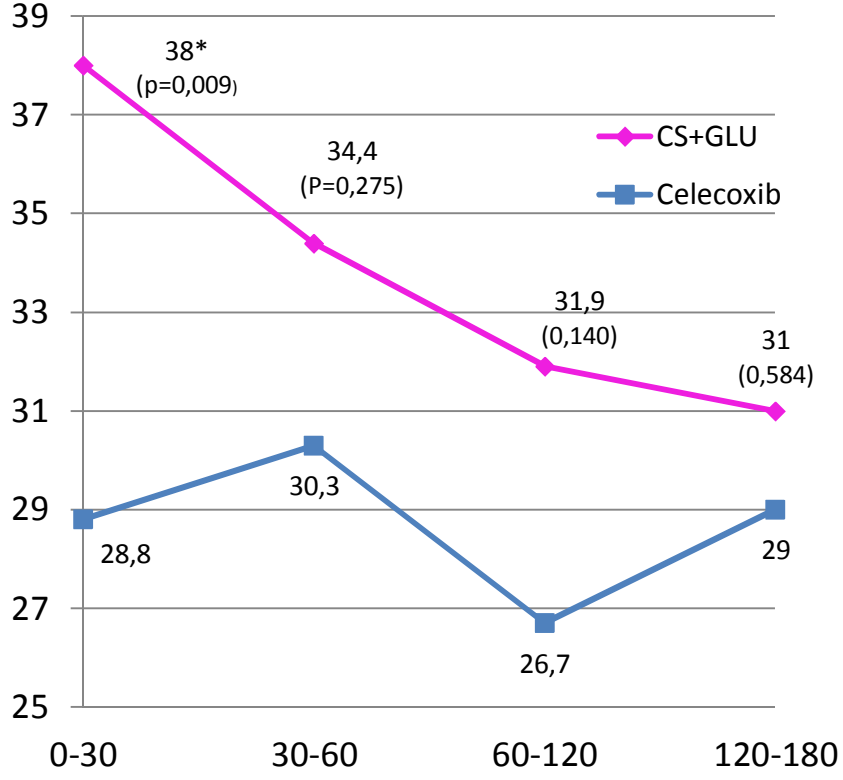
Rigidez (WOMAC rigidez)



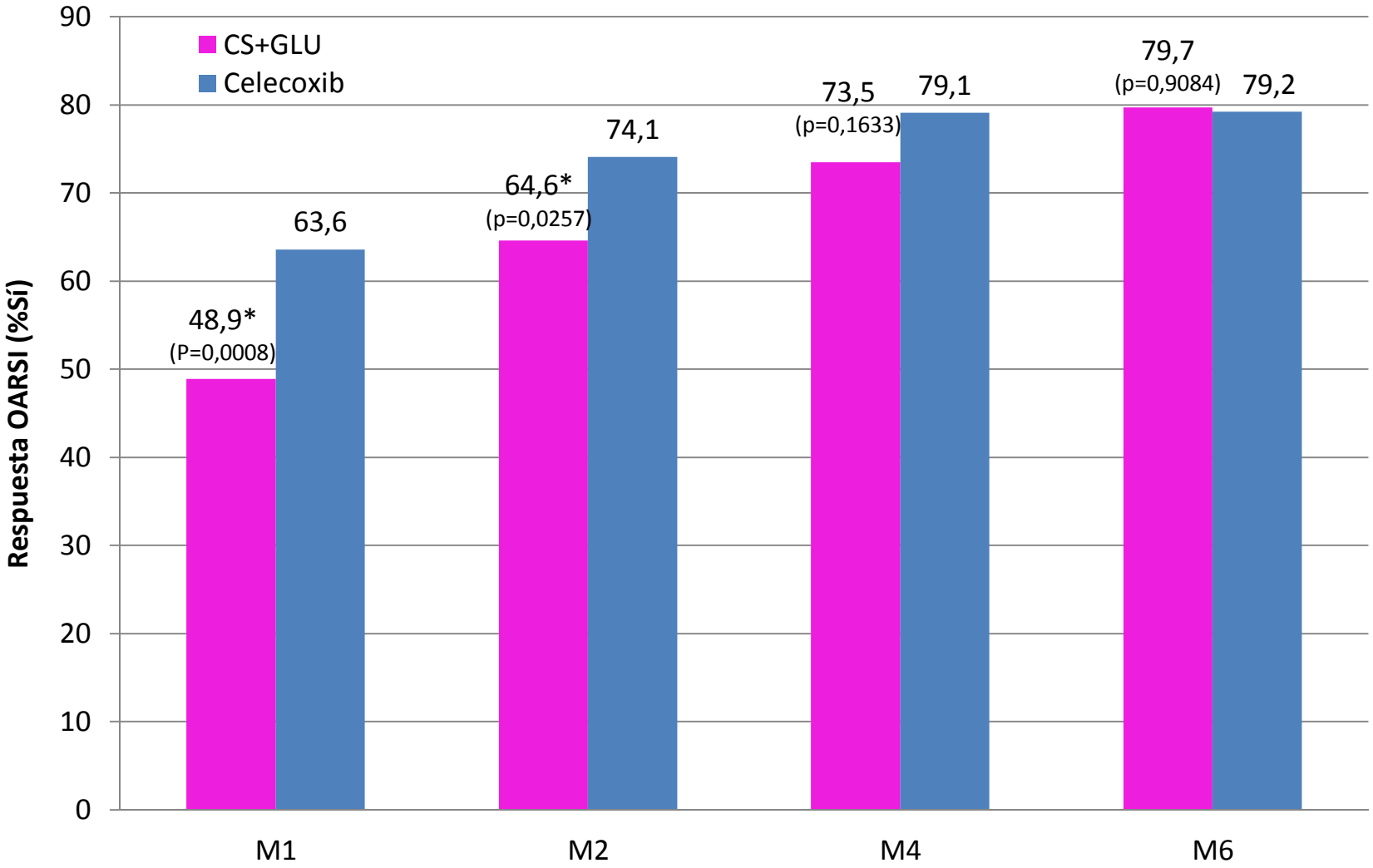
Escala analógica visual



Consumo medicación de rescate (nº comprimidos paracetamol 500 mg/mes)

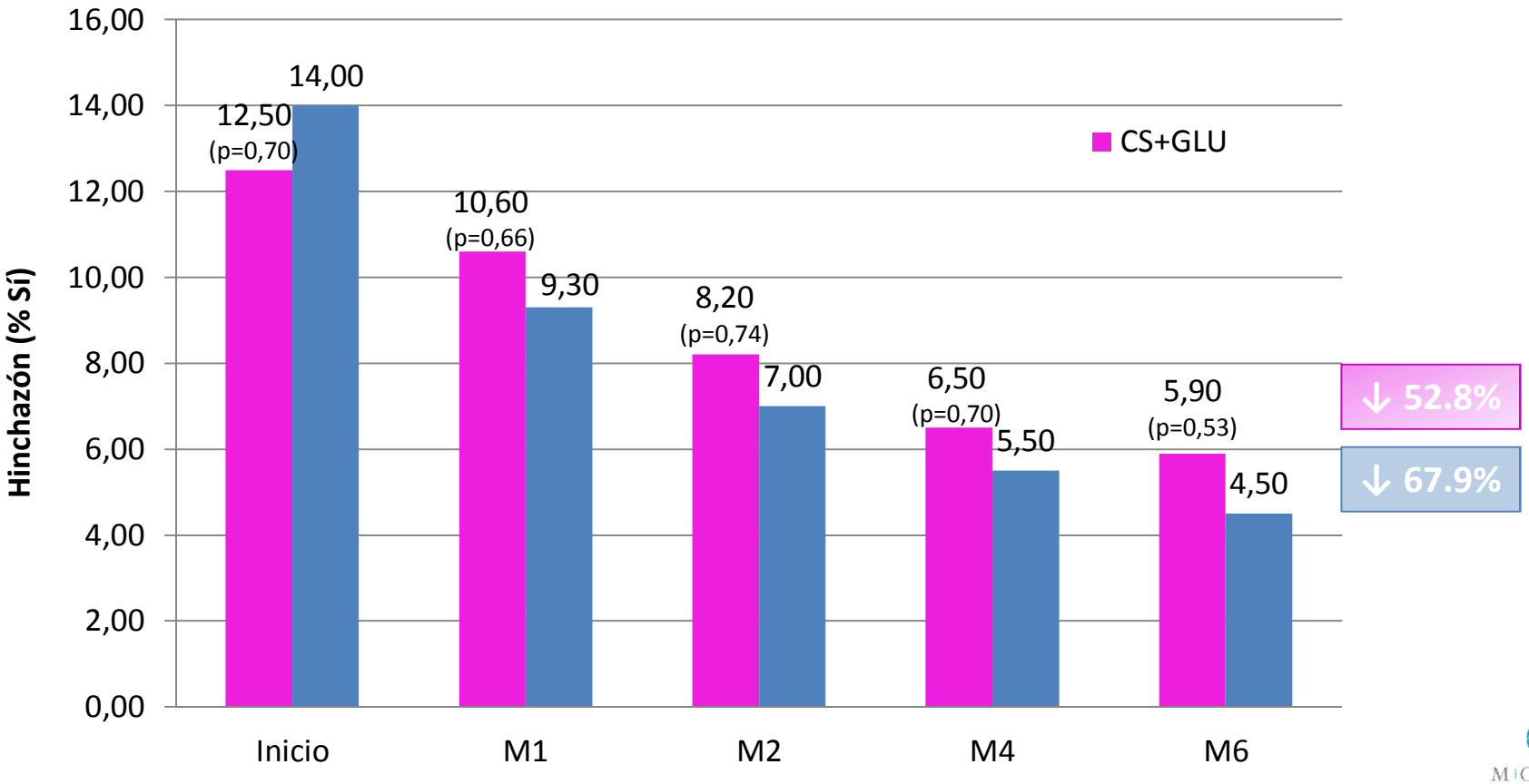


Escala OMERACT - OARSI



MIOVIES

Hinchazón articular



OTROS PARÁMETROS SECUNDARIOS

- También se obtuvieron **resultados positivos sin diferencias entre grupos** en cuanto a los siguientes parámetros secundarios adicionales:
  - EuroQoL
  - Evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente y del médico
  - Evaluación de la respuesta al tratamiento por parte del paciente y del médico

- **No se observaron diferencias a nivel de seguridad**.
  - Se **excluyeron** del estudio los **pacientes con elevado riesgo CV y/o GI** (según FT celecoxib)
  - En general, los **efectos adversos** fueron **leves y distribuidos uniformemente** entre grupos

CONCLUSIÓN

- La combinación de **condroitin sulfato + glucosamina** tiene una **eficacia clínica comparable a celecoxib** a los 6 meses en artrosis con dolor moderado a severo.

- Celecoxib ejerce un efecto más rápido pero muy similar a partir del cuarto mes y sin diferencias al final del estudio.

- La combinación de CS + GLU ejerce un efecto clínicamente relevante a partir del primer mes y alcanza un efecto global igual al de celecoxib al final del estudio.

- Se confirma el **excelente perfil de seguridad de la combinación**.

Eskerrik asko
Gracias