

# Deep In



**OSTEOARTICOLARE**



# Safety and Efficacy of Hybrid Cooperative Complexes of Sodium Hyaluronate and Sodium Chondroitin for the Treatment of Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis

---

Sicurezza ed efficacia dei complessi ibridi cooperativi di sodio ialuronato e condroitina sodica per il trattamento di pazienti con gonartrosi sintomatica

---

## *Gli autori*

Cristiano Sconza, Dario Romano, Dalila Scaturro, Giulia Letizia Mauro, Giulia Leonardi, Angelo Alito, Stefano Respizzi, Elizaveta Kon, Berardo Di Matteo

---

Publicato in *Rheumatol Ther.* 2024 Feb 12.

# Introduzione 1/2



- ▶ L'osteoartrite del ginocchio (KOA) è una patologia **cronica degenerativa** che comporta la **progressiva lesione e perdita della cartilagine articolare**, associata alle **alterazioni che coinvolgono il menisco, i legamenti periarticolari, l'osso sub-condrale e la sinovia**.
- ▶ Si tratta di una condizione con progressione generalmente lenta che determina **difficoltà motorie, rigidità e dolore cronico**, con conseguenti disabilità e compromissione della qualità di vita dei pazienti e con costi sanitari particolarmente significativi.
- ▶ Il numero dei soggetti colpiti da gonartrosi sintomatica è **in crescente aumento**, a causa dell'invecchiamento e dell'aumento dell'obesità nella popolazione generale, condizioni che predispongono al rischio di KOA, a eziopatogenesi multifattoriale.
- ▶ I fattori **coinvolti nell'insorgenza della KOA** sono, infatti, eterogenei e comprendono i cambiamenti biomeccanici dell'articolazione (**invecchiamento, trauma, obesità ecc.**), le alterazioni del metabolismo osseo, l'effetto di citochine e di enzimi correlati e, infine, le anomalie genetiche/biochimiche.
- ▶ La gestione ottimale della KOA non dovrebbe focalizzarsi esclusivamente sul sollievo dal dolore, ma richiede un **approccio integrato tra terapie farmacologiche e strategie conservative, con l'obiettivo di ridurre i sintomi e rallentare o prevenire la progressione della degenerazione**.

# Introduzione 2/2



- ▶ Tra le attuali strategie conservative per il trattamento della KOA, la **somministrazione intra-articolare di ialuronato sodico (HA)** è diventata una pratica clinica di impiego diffuso per i **benefici osservati dopo circa 4-8 settimane** in termini di riduzione del dolore e per la lunga **durata dell'effetto**, protratto fino a 24 settimane.
- ▶ Oltre al beneficio sul dolore, **gli HA intra-articolari possono esibire un effetto disease-modifying**, che andrebbe confermato attraverso ulteriori indagini.
- ▶ Attualmente manca uniformità nelle procedure impiegate per la somministrazione di HA intra-articolare e si registrano variazioni marcate sull'entità del beneficio clinico tra le diverse formulazioni disponibili in commercio.
- ▶ Il dispositivo medico sviluppato da IBSA Italy (Sinogel®), costituito dai **complessi ibridi cooperativi (HCC)** di sodio ialuronato 2,4% e condroitina sodica biotecnologica 1,6% (**HA-SC**), grazie all'elevata concentrazione dei glicosamminoglicani raggiunta, si è rivelato un trattamento **ben tollerato, sicuro ed efficace nella gestione dei pazienti con artrosi sintomatica dell'anca dopo una singola iniezione intra-articolare [1]**.

[1] Papalia R *et al.* *Single-dose intra-articular administration of a hybrid cooperative complex of sodium hyaluronate and sodium chondroitin in the treatment of symptomatic hip osteoarthritis: a single arm, open-label, pilot study.* Rheumatol Ther. 2021;8(1):151-65.

# Obiettivo

---



- ▶ Il presente studio monocentrico, a braccio singolo è stato condotto per indagare **la sicurezza e l'efficacia di una singola iniezione intra-articolare di HA-SC (Sinogel®)** nel trattamento dei pazienti con **KOA sintomatica**.

# Metodi 1/4



- ▶ I soggetti eleggibili al trattamento erano pazienti **adulti con KOA monolaterale**, che avevano raggiunto **un punteggio di dolorosità  $\geq 4$**  in base alla **scala VAS** e che presentavano un **grado di artrosi  $< 4$**  in base alla **classificazione di Kellgren-Lawrence**, con proiezione radiografica sotto carico (in piedi).
- ▶ I pazienti arruolati dovevano aver ricevuto **almeno un precedente trattamento conservativo** (ad esempio, terapia fisica o analgesici), rivelatosi **inefficace per il sollievo del dolore**.
- ▶ Tra i **criteri di esclusione**, rientravano i casi di infezione, grave infiammazione e patologia cutanea a livello dell'articolazione del ginocchio, obesità ( $BMI \geq 32 \text{ kg/m}^2$ ), malattie reumatiche concomitanti, nota patologia tumorale o chemioterapia programmata o in atto.
- ▶ Sono stati esclusi dall'arruolamento anche i pazienti con patologie alla colonna, all'anca e alle altre articolazioni delle estremità inferiori che potessero influenzare, a giudizio dello Sperimentatore, l'indice di dolorosità del ginocchio, i soggetti con insufficienza venosa o linfatica, i soggetti allergici o con controindicazioni, la gravidanza e l'allattamento.

# Metodi 2/4



- ▶ Infine, rientrava nei criteri di esclusione l'aver ricevuto il **trattamento preliminare entro tempistiche stringenti**, come di seguito riepilogate:
  - ▷ visco-supplementazione o somministrazione intra-articolare di corticosteroidi:  $\leq 4$  mesi;
  - ▷ steroidi sistemici:  $\leq 4$  settimane;
  - ▷ FANS e paracetamolo:  $\leq 48$  ore;
  - ▷ oppioidi e analgesici narcotici:  $\leq 7$  giorni;
  - ▷ immunosoppressori:  $\leq 6$  settimane;
  - ▷ SYSADOA\*:  $\leq 3$  mesi.
- ▶ Il trattamento previsto dallo studio pilota, con **disegno monocentrico e a singolo braccio (Figura 1)**, consisteva in **un'unica iniezione intra-articolare di HA-SC (Sinogel®)**, da eseguire in posizione estesa o flessa del ginocchio e con approccio laterale o mediale, **attraverso procedura eco-guidata** per garantire la precisione dell'iniezione a livello dello spazio articolare del ginocchio e minimizzare il rischio di eventi avversi conseguenti al posizionamento non corretto dell'ago.
- ▶ Il protocollo prevedeva a 30 giorni dalla prima somministrazione i.a. una **seconda iniezione di HA-SC (Sinogel®)** nei casi di una **riduzione del punteggio VAS inferiore a 1** rispetto al valore basale.

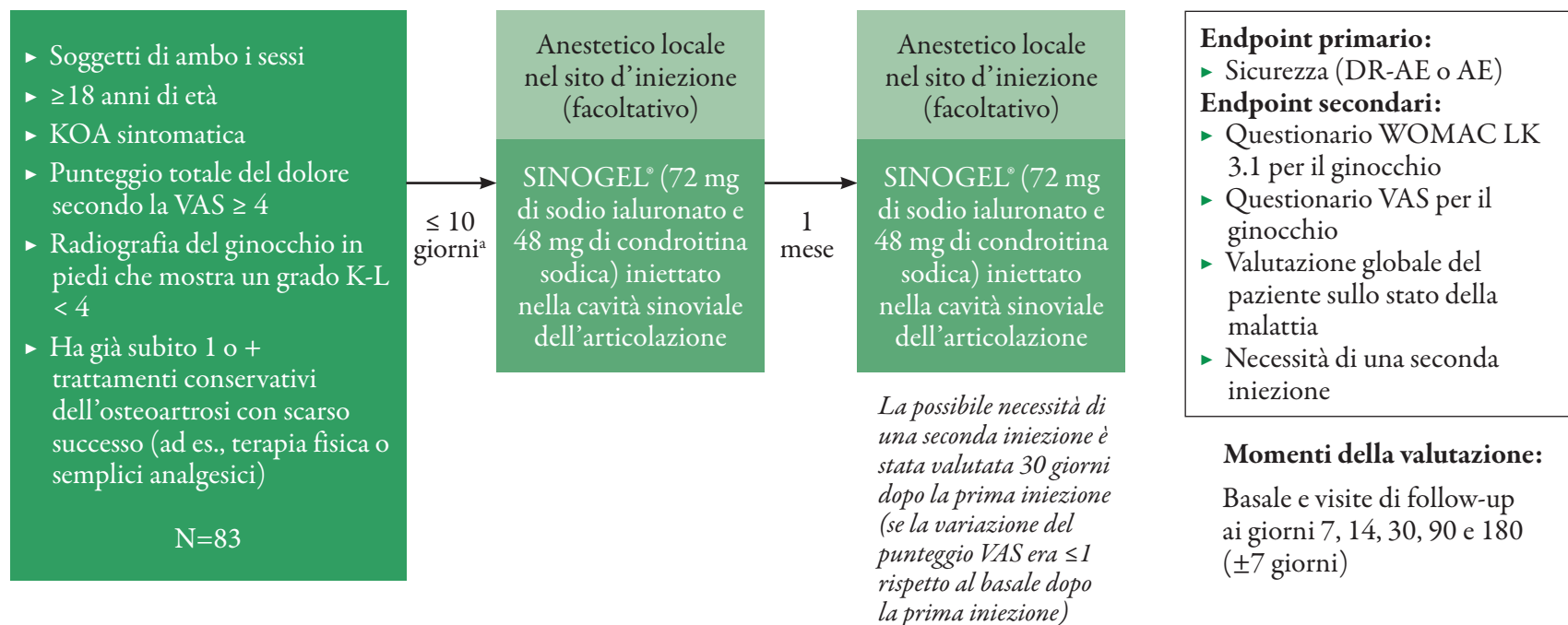
\* SYSADOA: farmaci sintomatici ad azione lenta per l'osteoartrosi.

# Metodi 3/4



## Figura 1 Disegno dello studio

AE: evento avverso; DR-AE: evento avverso correlato al dispositivo medico; K-L: Kellgren-Lawrence; KOA: gonartrosi; N: numero totale pazienti; VAS: scala visuo-analogica; WOMAC: indice Western Ontario e delle Università McMaster.



<sup>a</sup> La prima iniezione è stata eseguita entro 14 giorni dallo screening.



# Metodi 4/4



- ▶ Gli **endpoint primari** dello studio comprendevano gli **eventi avversi** correlati al trattamento (DR-AE) e quelli non correlati (AE) registrati nel corso della ricerca (**Figura 1**).
- ▶ Come **endpoint secondari**, sono stati presi in considerazione:
  - ▷ **intensità del dolore, grado di rigidità e funzionalità articolare**, valutati attraverso l'**indice WOMAC-LK 3.1 [2]**;
  - ▷ **intensità del dolore**, misurato attraverso il punteggio della **scala visuo-analogica a 10 punti (VAS)**;
  - ▷ **valutazione globale del paziente sulla propria condizione (PtGA)**, misurata secondo una scala qualitativa a 5 punti, dove 4 è il miglior punteggio;
  - ▷ **percentuale di pazienti che necessitava di una seconda iniezione di HA-SC**.

[2] WOMAC-LK 3.1: Il Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index consiste in un questionario che comprende 24 quesiti, suddivisi in 3 sottoscale: 5 quesiti per indagare l'intensità del dolore al ginocchio, 2 per la valutazione della rigidità del ginocchio e 17 per la funzionalità. Ciascun quesito è graduato attraverso la scala Likert a 5 punti, che si estende da 0 (nessun sintomo) a 4 (sintomo estremo).

# Risultati 1/8



- ▶ **Degli 83 pazienti arruolati** (55,4% donne, età media 66,9 anni), il **68,7%** presentava al basale una **gonartrosi di grado lieve** (grado 2 K-L) e il rimanente **31,3%** una **gonartrosi di stadio moderato** (grado 3 K-L) (**Tabella 1**).
- ▶ Come riepilogato nella **Tabella 1**, **oltre un terzo dei soggetti** arruolati (37,3%) risultava in **terapia concomitante**, nella maggior parte dei casi rappresentata da farmaci **FANS** (24,1%) e **paracetamolo** (16,9%).
- ▶ Tra coloro che presentavano comorbidità (42,2%), i **disturbi più frequenti erano** costituiti da:
  - ▷ **ansia/depressione** (10,8%);
  - ▷ **disordini endocrini** (10,8%);
  - ▷ **patologie gastrointestinali** (10,8%);
  - ▷ **patologie renali** (10,8%).

# Risultati 2/8



## Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche al basale

BMI: indice di massa corporea; GI: gastrointestinale; K-L: Kellgren-Lawrence; n: numero di pazienti; N: numero totale di pazienti; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; DS: deviazione standard.

Note: <sup>a</sup>: i pazienti potrebbero avere più di una terapia concomitante; <sup>b</sup>: i pazienti potrebbero avere più di una comorbidità; <sup>c</sup>: oltre all'artrosi del ginocchio; <sup>d</sup>: sei pazienti con cardiopatia ischemica e un paziente con pacemaker cardiaco.

Caratteristica	N=83
Età media (DS), anni	66,9 (10,7)
Età mediana (intervallo), anni	67 (47-87)
Donne, n (%)	46 (55,4)
Uomini, n (%)	37 (44,6)
Coniugati, n (%)	59 (71,1)
Peso, kg, media (DS)	72,0 (13,2)
Altezza, m, media (DS)	1,7 (0,1)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , media (DS)	25,1 (3,4)
Durata media del dolore (DS), mesi	10,8 (14,9)
Durata mediana (intervallo) del dolore, mesi	6 (0-72)
K-L grado 2 (lieve), n (%)	57 (68,7)
K-L grado 3 (moderato), n (%)	26 (31,3)
Terapie concomitanti, n (%) <sup>a</sup>	31 (37,3)

Caratteristica	N=83
FANS	20 (24,1)
Paracetamolo	14 (16,9)
Oppioidi	8 (9,6)
Miorilassanti	1 (1,2)
Corticosteroidi	1 (1,2)
Comorbidità, n (%) <sup>b</sup>	35 (42,2)
Ansia/depressione	9 (10,8)
Disordini endocrini	9 (10,8)
Patologia GI	9 (10,8)
Patologia renale	9 (10,8)
Altre patologie muscoloscheletriche <sup>c</sup>	7 (8,4)
Patologia respiratoria	6 (7,2)
Altro <sup>d</sup>	7 (8,4)

# Risultati 3/8



- ▶ Relativamente agli aspetti di **sicurezza**, in occasione della prima visita di follow-up del **settimo giorno**, il **34,9% dei pazienti aveva fatto registrare** i seguenti DR-AE (eventi avversi correlati al trattamento):
  - ▶ **dolore** (18,1%);
  - ▶ **gonfiore** (16,9%);
  - ▶ **rigidità** (12%);
  - ▶ **bruciore** (4,8%).
- ▶ Sei pazienti presentavano DR-AE in occasione della visita di controllo del **giorno 14** e un paziente (1,2%) aveva manifestato DR-AE ai successivi follow-up a **30, a 90 e a 180 giorni** (**Tabella 2**).
- ▶ La **durata media** della DR-AE registrata al controllo del settimo giorno era di **un giorno**.
- ▶ Infine, non è stata riferita **nessuna reazione avversa severa**.

# Risultati 4/8



**Tabella 2 Risultati di sicurezza (N=83)**

*AE: evento avverso; DR-AE: evento avverso correlato al dispositivo; DS: deviazione standard; f/u: follow-up; N/A: non disponibile.*

*Nota: \*: ciascun paziente potrebbe aver manifestato contemporaneamente più di un evento avverso correlato al dispositivo medico.*

	7 giorni f/u	14 giorni f/u	30 giorni f/u	90 giorni f/u	180 giorni f/u
<b>DR-AE<sup>a</sup>, n (%)</b>	29 (34,9)	6 (7,2)	1 (1,2)	1 (1,2)	1 (1,2)
<b>Dolore</b>	15 (18,1)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Gonfiore</b>	14 (16,9)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Rigidità</b>	10 (12,0)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Bruciore</b>	4 (4,8)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>AE non correlati all'uso del dispositivo, n (%)</b>	0	0	0	0	0
<b>Durata del DR-AE dal giorno dell'iniezione, giorni</b>					
▶ <b>Media (DS)</b>	1,0 (1,5)	N/A	N/A	N/A	N/A
▶ <b>Mediana (intervallo)</b>	0,0 (0,0-6,0)	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Pazienti che hanno richiesto terapia di salvataggio, n (%)</b>	18 (21,7)	13 (15,7)	18 (21,7)	19 (22,9)	23 (22,7)

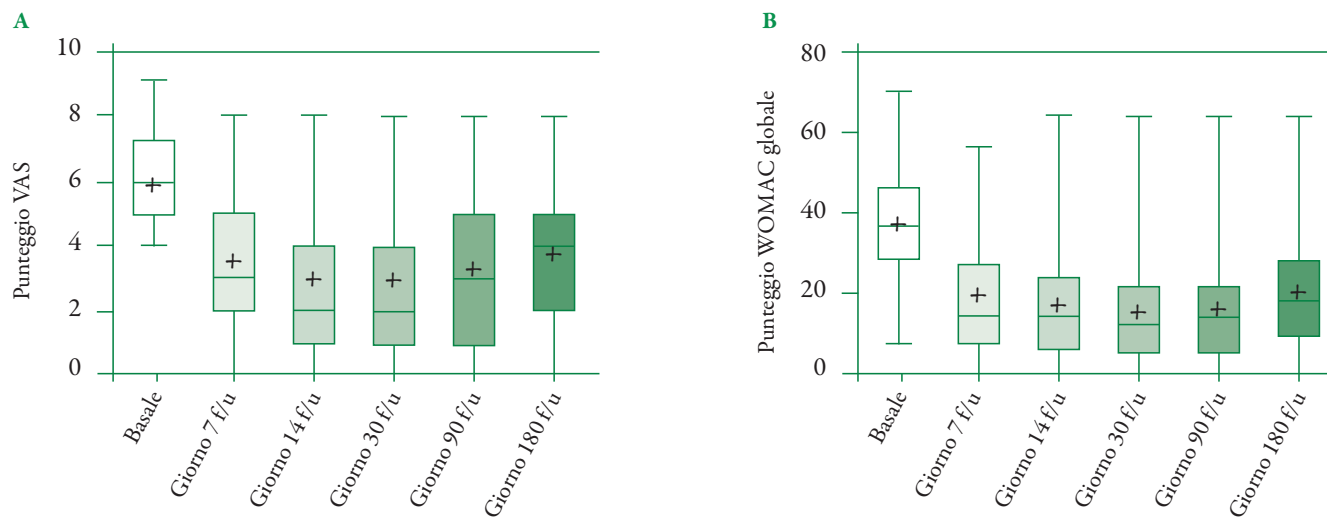
# Risultati 5/8



- ▶ Relativamente agli **endpoint secondari** di efficacia, è stata **registrata nel tempo una significativa riduzione del punteggio VAS, dell'indice WOMAC globale** e di quello **specifico per gli indicatori dolore, rigidità e funzionalità (Figure 2 e 3)**.

**Figura 2** Punteggi VAS (A) e WOMAC globale (B) registrati al basale, a 7, 14, 30, 90 e 180 giorni dall'iniezione intra-articolare. Le linee all'interno dei box rappresentano i valori mediani, i baffi superiori e inferiori rappresentano, rispettivamente, il valore massimo e il valore minimo, la parte superiore e l'estremità inferiore dei box rappresentano l'intervallo quartile superiore (Q3) e il range quartile inferiore (Q1) e, infine, le croci rappresentano i valori medi.

f/u: follow-up; VAS: scala visuo-analogica; WOMAC: indice Western Ontario e delle Università McMaster.



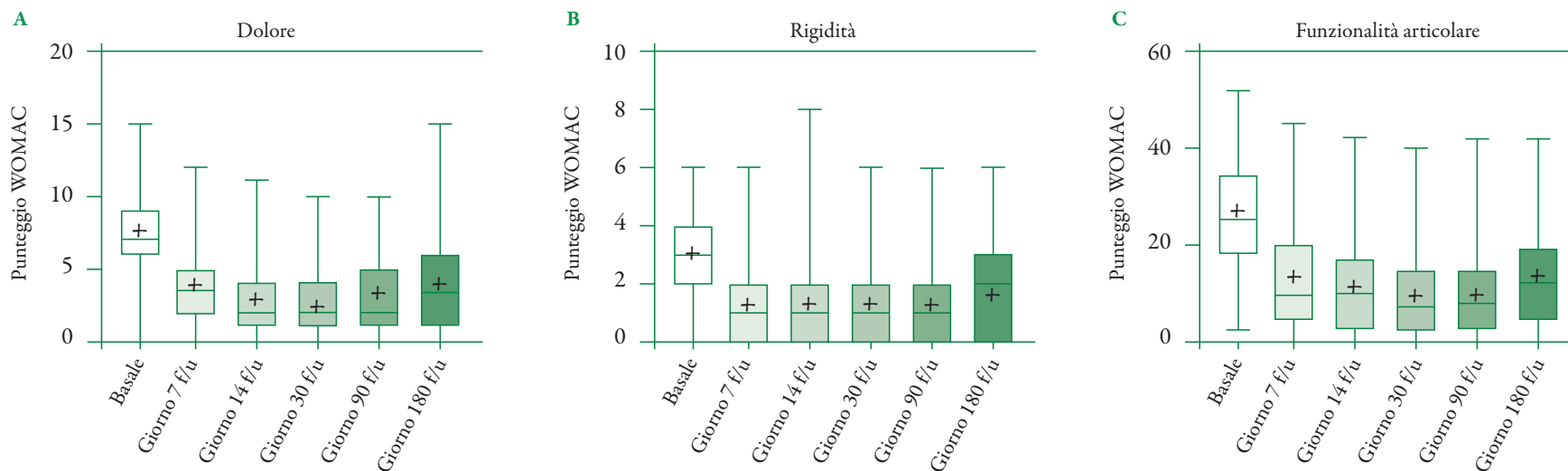
# Risultati 6/8



**Figura 3** Punteggi WOMAC relativamente a dolore (A), rigidità (B) e funzionalità articolare (C) registrati al basale, a 7, 14, 30, 90 e 180 giorni dall'iniezione intra-articolare

Le linee all'interno dei box rappresentano i valori mediani, i baffi superiori e inferiori rappresentano, rispettivamente, il valore massimo e il valore minimo, la parte superiore e l'estremità inferiore dei box rappresentano l'intervallo quartile superiore (Q3) e il range quartile inferiore (Q1) e, infine, le croci rappresentano i valori medi.

f/u: follow-up; WOMAC: indice Western Ontario e delle Università McMaster.

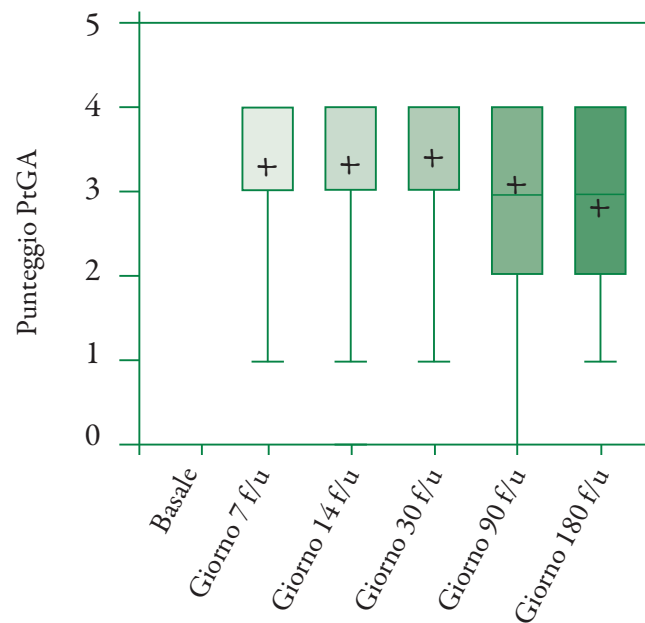


# Risultati 7/8



- ▶ Relativamente alla valutazione del paziente sulla propria condizione, **il punteggio PtGA** (valutazione globale del paziente) **aveva raggiunto un valore mediano di 3**, indicativo di **miglioramento lieve** nella maggioranza delle visite di controllo, **a eccezione del follow-up a 30 giorni, dove il valore mediano 4 era indicativo di un miglioramento marcato** (**Figura 4**).

**Figura 4** Punteggio PtGA registrato al basale, a 7, 14, 30, 90 e 180 giorni dall'iniezione intra-articolare  
*Le linee all'interno dei box rappresentano i valori mediani, i baffi superiori e inferiori rappresentano, rispettivamente, il valore massimo e il valore minimo, la parte superiore e l'estremità inferiore dei box rappresentano l'intervallo quartile superiore (Q3) e il range quartile inferiore (Q1) e, infine, le croci rappresentano i valori medi.*  
*f/u: follow-up; PtGA: valutazione globale del paziente.*





# Risultati 8/8

---



- ▶ Infine, **solo una percentuale ristretta dei pazienti (18,1%) aveva necessitato di una seconda somministrazione intra-articolare di HA-SC (Sinogel®)** in occasione del follow-up a 30 giorni, essendo il cambiamento del valore VAS dal basale inferiore a 1 dopo la prima infiltrazione.
- ▶ Tuttavia, per questo piccolo gruppo di pazienti sottoposti a **una seconda iniezione** non è stato registrato nel tempo alcun cambiamento significativo nei valori mediani del punteggio di rigidità WOMAC, del punteggio VAS o del PtGA, nonostante il **significativo miglioramento** osservato **nei valori mediani del WOMAC totale e nei relativi sotto-score specifici per la funzionalità e il dolore.**

# Discussione e conclusioni



- ▶ Il presente studio pilota ha alcune limitazioni conseguenti al disegno in aperto, alla piccola dimensione campionaria dei soggetti trattati e, soprattutto, all'assenza di un braccio di controllo. Pertanto, i risultati preliminari andrebbero confermati in trial clinici più rigorosi e numerosi.
- ▶ Nonostante tali limitazioni, **i dati preliminari sono promettenti** e, in linea con la precedente esperienza condotta col dispositivo nella gestione dei pazienti affetti da OA dell'anca, dimostrano che **una singola somministrazione di HA-SC (Sinogel®) è sicura, ben tollerata e non comporta alcun peggioramento in termini di dolore, rigidità e funzionalità articolare nei pazienti affetti da KOA sintomatica di grado lieve e moderato (K-L 2-3).**
- ▶ Infine, solo una minoranza di pazienti sintomatici ha richiesto una seconda somministrazione di HA-SC (Sinogel®) per il controllo del dolore in occasione del follow-up a 30 giorni dalla prima infiltrazione.

