



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

DISPOSICIÓN Nº **7863**

BUENOS AIRES, **28 SEP 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-6004-14-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A. solicita la revalidación y modificación del Certificado de Inscripción en el RPPTM Nº PM-16-34, denominado: SUPLEMENTO VISCOELASTICO DE FLUIDO SINOVIAL, marca ANIKA THERAPEUTICS.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición ANMAT Nº 2318/02, sobre el Registro Nacional de Productores y Productos de Tecnología Médica (RPPTM).

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que la Dirección Nacional de Productos Médicos ha tomado la intervención que le compete.

Que se actúa en virtud de las atribuciones conferidas por los Decretos Nº 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello;

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Revalídese la fecha de vigencia del Certificado de Inscripción en el RPPTM Nº PM-16-34, correspondiente al producto médico denominado: SUPLEMENTO VISCOELASTICO DE FLUIDO SINOVIAL, marca ANIKA THERAPEUTICS, propiedad de la firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T

DISPOSICIÓN Nº

7 8 6 3

obtenido a través de la Disposición ANMAT Nº 1730 de fecha 20 de abril de 2009, según lo establecido en el Anexo que forma parte de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízase la modificación del Certificado de Inscripción en el RPPTM Nº PM-16-34, denominado: SUPLEMENTO VISCOELASTICO DE FLUIDO SINOVIAL, marca ANIKA THERAPEUTICS.

ARTÍCULO 3º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado de Inscripción en el RPPTM Nº PM-16-34.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entrada, notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con su Anexo, rótulos e instrucciones de uso; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de Modificaciones al certificado. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-0000-6004-14-2

DISPOSICIÓN Nº 7 8 6 3

SO

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7063**, a los efectos de su anexado en el Certificado de Inscripción en el RPPTM N° PM-16-34 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en la tabla al pie, del producto inscripto en RPPTM bajo:

Nombre genérico aprobado: SUPLEMENTO VISCOELASTICO DE FLUIDO SINOVIAL.

Marca: ANIKA THERAPEUTICS.

Disposición Autorizante de (RPPTM) N° 1730/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-22155-08-7.

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN / RECTIFICACIÓN AUTORIZADA
Domicilio del Importador	Bartolomé Mitre 226 5° Piso Ciudad Autónoma de Buenos Aires C1036AAD-Argentina Teléfono: 54-11-4708-6748 Fax: 54-11-4795-6374	Mendoza 1259, C.P. C1428DJG Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Teléfono: 4708-6653 Fax:54-11-4708-6643
Proyecto de Rótulo	aprobado según Disp. ANMAT N° 1730/09	fs.11.
Proyecto de instrucciones de uso	aprobado según Disp. ANMAT N° 1730/09	fs.110 a 118.
Vigencia del certificado	20 de abril de 2014	20 de abril de 2019



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Fabricante/s	Anika Therapeutics, Inc. 236 West Cummings Park Woburn, MA 01801 Estados Unidos Anika Therapeutics, Inc. 32 Wiggins Ave. Bedford, MA 01730 Estados Unidos	Anika Therapeutics, Inc. 32 Wiggins Ave. Bedford, MA 01730 Estados Unidos
--------------	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del RPPTM a la firma JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A., Titular del Certificado de Inscripción en el RPPTM N° PM-16-34, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**28 SEP 2015**

Expediente N° 1-47-0000-6004-14-2

DISPOSICIÓN N° **7863**

|

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO III.B – ROTULOS

7863
28 SEP 2015



Suplemento Viscoelástico de Fluido Sinovial Orthovisc™
Ácido hialurónico de alto peso molecular para inyección Intraarticular

Cada empaque contiene: una jeringa prellenada

Ref. # XXXXXXXXXXXXX

LOTE N° XXXXXXXXXXXXX

Cantidad: 1

Esterilizado por filtración aséptica

De un solo uso

Estéril salvo abierto o dañado

No reesterilizar

Vea las instrucciones de uso

Fecha de Venc. MMM-YYY

Almacenar entre 2°C y 25°C

Fabricante:

Importador:

Anika Therapeutics, Inc.
32 Wiggins Ave.
Bedford, MA 01730
Estados Unidos

Johnson y Johnson Medical S.A
Mendoza 1259
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
C1428DJG - Argentina

Director Técnico: Farm. Luis Alberto De Angelis

Autorizado por la ANMAT PM-16-34

Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias

Hecho en USA

FABRICANTE (S) DEL PRODUCTO(S)	NOMBRE	DOMICILIO
	Anika Therapeutics, Inc.	32 Wiggins Ave. Bedford, MA 01730 Estados Unidos

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 15.927 M.P. 18.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.

SYLVIA MARTINEZ GOYA
Apoderada

ANEXO III B INSTRUCCIONES DE USO
SUPLEMENTO VISCOELASTICO ORTHOVISC™



DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

ORTHOVISC™ es una mezcla estéril viscosa (densa) hecha a partir de la fermentación bacteriana altamente purificada del hialuronano. El hialuronano es una sustancia química natural encontrada en el cuerpo. Altas cantidades de hialuronano se encuentran en los tejidos de la articulación y en el fluido que llena las articulaciones. El cuerpo del propio hialuronano actúa como un lubricante y un amortiguador en la articulación. Es necesario para que la articulación funcione correctamente. Cuando usted tiene osteoartritis, puede que el hialuronano natural no sea suficiente en las articulaciones, y la calidad de hialuronano puede estar abajo de lo normal. ORTHOVISC™ se administra con un disparo (inyección) directamente en la rodilla.

Orthovisc™ de Anika Therapeutics está indicado para usarse como suplemento viscoelástico o sustituto del fluido sinovial en articulaciones humanas. Orthovisc™ es apropiado para el tratamiento de los síntomas de disfunciones articulares en tejidos sinoviales humanos como la osteoartritis. Las acciones del Orthovisc™ son la lubricación y el soporte o apoyo mecánico.

INFORMACION DE USO

Su profesional de la salud le inyectará ORTHOVISC™ (30 mg/2 ml) en su rodilla una vez por semana, para un total de 3 o 4 inyecciones.

- ORTHOVISC™ se inyecta en la articulación de la rodilla en una serie de inyecciones intraarticulares, con intervalos de una semana para un total de tres o cuatro inyecciones. Se deben seguir las normas de preparación del sitio de la inyección intraarticular, las técnicas asépticas y las precauciones. No utilizar concomitantemente desinfectantes que contengan sales de amonio cuaternario para la preparación de la piel, ya que el ácido hialurónico puede precipitar en su presencia.

- Después de retirar la tapa protectora de goma de la punta de la jeringa, colocar firmemente una pequeña aguja (calibre 18-21) en la punta de la jeringa.

- Inyectar ORTHOVISC™ en la articulación de la rodilla utilizando la técnica de inyección adecuada.
- Inyectar todo el contenido de la jeringa sólo en una rodilla.
- Si el tratamiento es bilateral, debe utilizarse una jeringa para cada rodilla.
- Si los síntomas vuelven, se puede repetir el tratamiento con ORTHOVISC™.

INDICACIONES

Orthovisc™ de Anika Therapeutics está indicado para usarse como suplemento viscoelástico o sustituto del fluido sinovial en articulaciones humanas. Orthovisc™ es apropiado para el tratamiento de los síntomas de disfunciones articulares en tejidos sinoviales humanos como la osteoartritis. Las acciones del Orthovisc™ son la lubricación y el soporte o apoyo mecánico.

CONTRAINDICACIONES

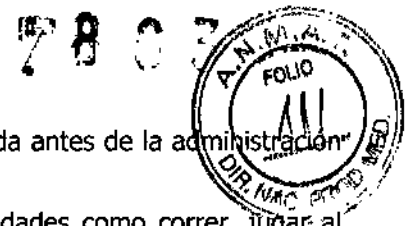
- No debe tomar este producto si usted es alérgico a productos que contienen hialuronato.
- Si usted tiene algún tipo de alergia conocida, debe consultar con su médico para determinar si está en condiciones de tomar ORTHOVISC™.
- Si usted posee infecciones o enfermedades de la piel alrededor del lugar de la inyección, no debe aplicar inyección en la rodilla.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- ORTHOVISC™ debe ser inyectado por un médico o profesional con la licencia correspondiente.

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. PORTIER DE LINNA E AMORIM
APODERADO

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 15.277 M.P. 12.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



- Infórmele al profesional de la salud si usted padece cualquier alergia conocida antes de la administración™ del ORTHOVISC™.
- Durante 48 horas después de recibir la inyección, usted debe evitar actividades como correr, jugar al tenis, levantar objetos pesados o permanecer de pie durante un largo tiempo (más de una hora).
- La seguridad y la eficacia de ORTHOVISC™ en otras articulaciones sin ser la rodilla que no ha sido demostrada en estudios de EE.UU.
- La seguridad y la eficacia de ORTHOVISC™ no se ha demostrado en mujeres embarazadas o lactantes. Usted debe decirle a su médico si está embarazada o amamantando.
- La seguridad y la eficacia de ORTHOVISC™ no se ha demostrado en niños.
- La eficacia de ORTHOVISC™ no se ha establecido para más de un curso de tratamiento.

PRECAUCIONES

General

- Durante la aplicación de ORTHOVISC™ debe utilizarse una técnica de inyección aséptica estricta.
- Aún no se ha demostrado la seguridad y eficacia del uso de ORTHOVISC™ en otras articulaciones, como se ha demostrado en la rodilla.
- La eficacia de un solo ciclo de tratamiento de menos de 3 inyecciones no ha sido establecida. El alivio del dolor no puede ser visto antes de la tercera inyección.
- La eficacia de ORTHOVISC™ no se ha establecido por más de un curso de tratamiento.
- **CONTENIDOS ESTÉRILES.** La jeringa precargada es de único uso. El contenido de la jeringa debe utilizarse inmediatamente después de su apertura. Deseche cualquier parte no utilizada de ORTHOVISC™. No reesterilizar.
- No utilice ORTHOVISC™ si el empaque ha sido abierto o dañado.
- Almacenar ORTHOVISC™ en su envase original a temperatura ambiente (por debajo de 77° F/25°C). **NO CONGELAR.**
- Eliminar el derrame articular, si está presente, antes de la inyección de ORTHOVISC™.
- Sólo profesionales médicos capacitados en técnicas de inyección aceptadas para liberación de agentes en la articulación de la rodilla, pueden inyectar ORTHOVISC™ para la utilización indicada.

Información para Pacientes

- Después de la inyección intraarticular (IA) puede producirse un dolor o hinchazón temporal.
- Como con cualquier procedimiento invasivo en las articulaciones, se recomienda que los pacientes eviten actividades extenuantes o prolongadas (es decir, más de una hora) que soporten peso, actividades como correr o jugar al tenis, dentro de las 48 horas siguientes a la inyección intraarticular.

Uso en Poblaciones Específicas

- **Embarazo:** La seguridad y eficacia del uso de ORTHOVISC™ en mujeres embarazadas no ha sido probado.
- **Madres Lactantes:** No se sabe si ORTHOVISC™ se excreta en la leche humana. La seguridad y eficacia de la utilización del producto en mujeres lactantes no ha sido estudiado.
- **Niños:** La seguridad y eficacia del uso de ORTHOVISC™ en niños no ha sido estudiado.

EVENTOS ADVERSOS

- A veces se observan efectos colaterales cuando se inyecta ORTHOVISC™ en la articulación de la rodilla. Estas pueden incluir: dolor, hinchazón, calor, erupción cutánea, picazón, hematomas y/o enrojecimiento. También puede sentirse dolor continuo. Estas reacciones son generalmente livianas y no duran mucho.
- Si alguno de estos síntomas o signos aparecen después de que le den ORTHOVISC™, o si tiene cualquier otro tipo de problema, usted debe llamar a su profesional de la salud.

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. POTIER DE KINKÉ AMORIM
APODERADO

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 15.857 M.P. 17.231
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



ORTHOVISC™ fue investigado en 3 estudios clínicos controlados al azar, realizados en los EE.UU. Se llevó a cabo un análisis integral de seguridad, reuniendo los grupos ORTHOVISC™ de los 3 estudios y reuniendo los grupos de control, los cuales eran tratados ya sea con inyecciones salinas intra-articulares o artrocentesis. En el análisis integrado, había 562 pacientes en los grupos tratados con ORTHOVISC™ (434 recibieron 3 inyecciones, y 128 recibieron 4 inyecciones), 296 en el grupo tratado con solución salina fisiológica, y 123 en el grupo tratado con artrocentesis.

Eventos adversos observados en > 5% del total de la población integrada incluían: artralgia (12,6% en el grupo ORTHOVISC™, el 17,2% en el grupo de soluciones salinas, y el 0,8% en el grupo de artrocentesis); dolor de espalda (6,9% en el grupo ORTHOVISC™, 12,2% en el grupo de soluciones salinas, y el 4,9% en el grupo de artrocentesis); y dolor de cabeza NOS (12,1% en el grupo ORTHOVISC™, el 16,6% en el grupo de solución salina, y el 17,9% en el grupo de artrocentesis). Eventos adversos en el sitio de la inyección (incluyendo eritema, edema, dolor y reacción NOS) se producían con una ocurrencia del 0,4%, 0,9%, 2,5% y 0,2%, respectivamente, en el grupo ORTHOVISC™, en comparación con el 0,0%, 0,3%, 2,0% y 0,7% en el grupo de solución salina y 0,0%, 0,0%, 0,8% y 0,8% en el grupo de artrocentesis.

En la Tabla 1, se presentan los eventos adversos locales reportados en base a un paciente para las poblaciones ITT combinadas de los tres estudios.

Tabla 1
Eventos adversos locales reportados en base a un paciente para las poblaciones ITT combinadas de los tres estudios.

Evento Adverso	ORTHOVISC™ N = 562	Solución Salina N = 296	Artrocentesis N = 123
Cualquier evento adverso	349 (62,1%)	204 (68,9%)	65 (52,8%)
Eritema en el sitio de la inyección	2 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Edema en el sitio de la inyección	5 (0,9%)	1 (0,3%)	0 (0%)
Dolor en el sitio de la inyección	14 (2,5%)	6 (2,0%)	1 (0,8%)
Reacción en el sitio de la inyección NOS ¹	1 (0,2%)	2 (0,7%)	1 (0,8%)
Dolor NOS ¹	14 (2,5%)	11 (3,7%)	1 (0,8%)
Artralgia	71 (12,6%)	51 (17,2%)	1 (0,8%)
Artritis NOS ¹	4 (0,7%)	5 (1,7%)	0 (0%)
Artropatía NOS ¹	5 (0,9%)	3 (1,0%)	0 (0%)
Quieste de Baker	2 (0,4%)	2 (0,7%)	0 (0%)
Bursitis	6 (1,1%)	6 (2,0%)	2 (1,6%)
Trastorno de Articulación	2 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Derrame en la articulación	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,8%)
Rigidez en la articulación	3 (0,5%)	2 (0,7%)	0 (0%)
Articulaciones hinchadas	4 (0,7%)	2 (0,7%)	1 (0,8%)
Osteoartritis localizada	5 (0,9%)	1 (0,3%)	1 (0,8%)
Osteoartritis agravada	2 (0,4%)	0 (0%)	1 (0,8%)
Artroplastia de rodilla	3 (0,5%)	2 (0,7%)	0 (0%)

Notas: ¹NOS = No especificados en otra categoría.

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. POTTING DE LIMA E AMORIM
APROBADO

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 15.987 M.P. 12.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.

7803



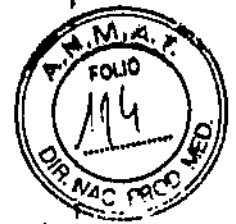
Una información de evento adverso adicional se obtuvo a partir de un estudio abierto (OAK0101). El objetivo de este estudio abierto era evaluar la seguridad de una repetición de tratamiento intraarticular con ORTHOVISC™. Los pacientes que participaron en el estudio abierto fueron anteriormente inscriptos en uno de los estudios al azar (OAK2001). Los pacientes que completaron el OAK2001 y tenían dolor persistente en la rodilla recibieron 3 inyecciones de ORTHOVISC™ semanales a los seis meses siguientes al primer tratamiento, y luego se les hizo seguimiento durante 6 semanas. De los 190 pacientes elegibles, 127 habían sido asignados a 4 inyecciones de ORTHOVISC™ o a 3 inyecciones de ORTHOVISC™ y una más de artrocentesis en OAK2001, sometiéndose por lo tanto, a dos cursos de tratamientos de ORTHOVISC™ entre los dos estudios. En OAK0101, los perfiles de eventos adversos (tipo, frecuencia y gravedad de los eventos adversos) fueron comparables entre los tres grupos de tratamiento (aquellos que habían sufrido una serie anterior de 3 ó 4 inyecciones de ORTHOVISC™ y los que recibieron sólo artrocentesis en OAK2001) y fueron similares a las observadas en el estudio OAK2001 y el análisis de seguridad integral. En la Tabla 2 se comparan los datos de eventos adversos para los pacientes que reciben ORTHOVISC™ entre los análisis de seguridad integral ("Único Tratamiento"), el estudio al azar OAK2001 ("Único Tratamiento") y el estudio de re-tratamiento OAK0101 ("Repetir el Tratamiento").

Tabla 2
Comparación de eventos adversos individuales locales reportados en un paciente de basatio entre tratamiento único y repetición de tratamiento.

Evento Adverso	ORTHOVISC™ Tratamiento Único N = 562	ORTHOVISC™ Tratamiento Único N = 247	ORTHOVISC™ Repetir Tratamiento N = 127
Cualquier evento adverso	349 (62,1%)	136 (55,1%)	39 (30,7%)
Eritema en el sitio de la inyección	2 (0,4%)	2 (0,8%)	0 (0%)
Edema en el sitio de la inyección	5 (0,9%)	1 (0,4%)	0 (0%)
Dolor en el sitio de la inyección	14 (2,5%)	3 (1,2%)	3 (2,4%)
Reacción en el sitio de la inyección NOS ¹	1 (0,2%)	0 (0%)	4 (3,1%)
Dolor NOS ¹	14 (2,5%)	3 (1,2%)	0 (0%)
Artralgia	71 (12,6%)	20 (8,1%)	8 (6,3%)
Artritis NOS ¹	4 (0,7%)	1 (0,4%)	0 (0%)
Artropatía NOS ²	5 (0,9%)	0 (0%)	0 (0%)
Quiste de Baker	2 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Bursitis	6 (1,1%)	2 (0,8%)	0 (0%)
Trastorno de Articulación	2 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Derrame en la articulación	2 (0,4%)	2 (0,8%)	1 (0,8%)
Rigidez en la articulación	3 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Articulaciones hinchadas	4 (0,7%)	2 (0,8%)	2 (1,6%)
Osteoartritis localizada	5 (0,9%)	3 (1,2%)	1 (0,8%)
Osteoartritis agravada	2 (0,4%)	2 (0,8%)	0 (0%)
Artroplastia de rodilla	3 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. POTTIER DE LIMA E AMORIM
APODERADO

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.877 M.P. 10.651
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



SEGURIDAD Y EFICACIA

Evidencia Clínica

Los resultados de la prueba de biocompatibilidad para Orthovisc™ demuestran que el producto es biocompatible para uso humano. El hecho que el ácido hialurónico ocurra de manera natural en las células de los mamíferos probablemente es la razón de la falta general de problemas de biocompatibilidad en los animales.

Una serie de pruebas de biocompatibilidad (Tabla 1) se practicó para la evaluación biológica de concentrado a granel fabricado con la materia prima de AH fermentado de acuerdo con la norma ISO 10993-1, Evaluación Biológica y Dispositivos Médicos. El proceso de fabricación de Orthovisc™ incluye un paso de concentrado a granel antes de llenar con el producto terminado. En la etapa de concentrado a granel, el ácido hialurónico estéril se disuelve en solución salina a una concentración ligeramente mayor que la especificación para el producto terminado. La prueba se practica en el material en esta etapa, después de la cual se diluye acorde con las especificaciones sobre concentración del producto con solución salina y se llena de manera aséptica en jeringas previamente esterilizadas. Por tanto, el material del concentrado a granel es idéntico al material que está en la jeringa de producto terminado de Orthovisc™, excepto que se encuentra a una concentración levemente mayor.

El material de concentrado a granel se usó para probar la biocompatibilidad y garantizar que se haya probado una concentración máxima de la formulación. Los resultados de estos estudios, que se describen a continuación, indicaron que el producto cumple con todos los requisitos de la norma ISO 10993.

Prueba	Categoría ISO	Pasó / Falló
Implantación Muscular ISO	ISO 10993-6	Pasó
Genotoxicidad-Mutación Inversa Bacterial	ISO 10993-3	Pasó
Estudio Intracutáneo Modificado ISO	ISO 10993-10	Pasó
Estudio de Citotoxicidad Usando el Método de cubierta de Agarosa	ISO 10993-5	Pasó
Maximización de Sensibilización ISO	ISO 10993-10	Pasó
Toxicidad Sistémica Modificada USP e ISO	ISO 10993-11	Pasó

Resumen

Los resultados de prueba de biocompatibilidad para el concentrado a granel del Orthovisc™ a partir de una fuente de AH fermentado demuestran que el producto es biocompatible para uso humano. El hecho de que el ácido hialurónico ocurra de manera natural en las células de los mamíferos probablemente sea la razón para la falta general de problemas de biocompatibilidad en animales.

La prueba de biocompatibilidad del Orthovisc™ demuestra que el producto, fabricado y esterilizado como se describe en este resumen, cumple con los requisitos de la norma ISO10993 en cuanto a implantes en contacto con tejidos o huesos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

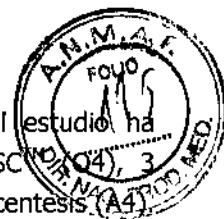
La eficacia de ORTHOVISC™ para el tratamiento de la artrosis de rodilla fue evaluada en tres estudios principales; dos estudios multicéntricos al azar, controlados, doble ciego, (OAK9501 y OAK2001) que involucraban el tratamiento unilateral, y un estudio (OAK9801) que involucraba un tratamiento bilateral. Dado que el tratamiento bilateral confundió la evaluación de la eficacia del estudio en OAK9801, los datos de la eficacia se resumen a los estudios en OAK9501 y OAK2001. Datos seguros para los tres estudios, fueron informados en "Eventos Adversos".

Diseño del Estudio/ Análisis

El objetivo de los estudios al azar fue evaluar la eficacia de ORTHOVISC™ para el tratamiento del dolor en las articulaciones de pacientes con artrosis idiopática de la rodilla. El estudio OAK9501 en pacientes al azar

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. POTTIER DE LIMA E AMORIM
APODERADO

GABRIEL FERVIDIO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 100.000.000.000.000
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



correspondía a 3 semanas de inyecciones de ORTHOVISC™ (O3) o de solución salina. El estudio ha randomizado pacientes OAK2001 a uno de los tres tratamientos: 4 inyecciones ORTHOVISC™, 4 inyecciones ORTHOVISC™ + 1 procedimiento de artrocentesis (O3A1), o 4 procedimientos artrocentesis (A4). El seguimiento se produjo en las semanas 7/8, 11/12, 15/16 y 21/22, con el seguimiento final en la semana 27/28. Cuando cada estudio fue analizado individualmente, los análisis primarios de cada estudio no mostraron significación estadística. Además, fue realizado un análisis combinado.

La combinación de datos consistió en datos obtenidos de un subgrupo de pacientes de cada uno de los estudios (el "Subgrupo ITT" de OAK9501 y el "Subgrupo Evaluable" de OAK2001) que tenían grados radiográficos Kellgren-Lawrence de II o III al inicio del estudio, y la Escala de Dolor WOMAC en la rodilla <175mm (de un total de 500) y se conoce como la población del subgrupo de eficacia. Para la población del subgrupo de eficacia, se realizó un análisis de la eficacia primaria para determinar la proporción de pacientes que consiguieron una mejora del 20% del valor basal en el WOMAC en conjunción con una mejora mínima absoluta de 50 mm desde estado basal en la Escala de Dolor WOMAC, y un 40% y 50% de mejora sobre el estado basal en la Escala de Dolor WOMAC en cuatro puntos de evaluación entre las semanas 7/8 al 21/22 para el índice de rodilla.

Población del Estudio

El OAK9501 incluyó 226 pacientes en 10 centros, y el OAK2001 involucró a 373 pacientes en 24 centros. Dentro de los estudios individuales, la línea de base y las variables demográficas fueron similares entre los grupos. En la Tabla 3 se resume las características de línea de base y demográficas del paciente para el subgrupo de eficacia combinado.

Tabla 3
Resumen de datos demográficos de paciente y línea de base - subgrupo de eficacia.¹

Características	O3 N = 83	Solución Salina x 3 N = 81	O4 N = 104	O3A1 N = 90	A4 N = 100
No. (%) femenino	51 (61,4%)	49 (60,5%)	46 (44,2%)	59 (65,5%)	50 (50,0%)
La media de edad ± SD (años)	65 ± 8	68 ± 9	59 ± 9	59 ± 9	59 ± 8
Edad media ± IMC (kg/m ²)	32 ± 7	30 ± 6	29 ± 4	30 ± 4	30 ± 4
Dolor en WOMAC media ±SD (0-500mm) Rodilla estudiada	274 ± 65	268 ± 70	288 ± 60	290 ± 50	293 ± 59
Dolor en WOMAC media ±SD (0-500mm) Contra lateral	83 ± 57	87 ± 54	69 ± 47	70 ± 47	68 ± 48
Media ±DP Investigador Global (0-100mm)	53 ± 19	51 ± 19	59 ± 14	58 ± 14	58 ± 15
Media ±DP Paciente Global (0-100mm)	56 ± 20	53 ± 22	67 ± 15	62 ± 17	64 ± 15

Notas: ¹Pacientes con clasificación radiográfica Kellgren-Lawrence de grados II o III al inicio del estudio y el WOMAC de dolor en la rodilla contra lateral de <175mm (de un total de 500).

Resultados Combinados del Estudio

En un análisis combinado de OAK9501 y OAK2001, dos poblaciones de subgrupos (representando los pacientes con referencia radiográficas Kellgren-Lawrence grado II o III y el dolor de rodilla contra lateral <175 mm en el WOMAC de Dolor) se analizaron en conjunto, comprendiendo 5 grupos de tratamiento (4

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. POTTER DE LIMA E AMORIM
APC DERADO

GABRIEL BERVIDIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 10035 M.P. 1234
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.



inyecciones de ORTHOVISC™ [O4], 3 inyecciones de ORTHOVISC™ seguidas de 1 artrocentesis [O3A1], 3 inyecciones de ORTHOVISC™ [O3], 4 procedimientos artrocentesis [A4] y 3 inyecciones de solución salina [Salina]). Para el análisis GEE, los grupos de O3A1 e O3 también se combinaron para formar un sexto grupo [O3A1/O3].

El análisis primario de la eficacia fue llevado a cabo para determinar la proporción de pacientes que alcanzaron una mejora del 20% del valor basal en la Escala de Dolor WOMAC en conjunción con una mejora mínima absoluta de 50 mm sobre el valor basal en el Escala de Dolor WOMAC, y un 40% y 50% de mejoría sobre el valor basal en la Escala de Dolor WOMAC en cuatro puntos de evaluación entre las semanas 7/8 al 21/22 para el índice de rodilla. Una proporción significativamente mayor de pacientes del O4 alcanzó el 40% y el 50% de mejoras sobre la línea de base de la Escala de Dolor WOMAC en comparación con A4 y con la solución salina durante 7 - 22 semanas (sobre la base de análisis GEE). Del mismo modo, una proporción significativamente mayor de pacientes del O3 y O3A1/O3 alcanzaron el 40% y el 50% de mejoras en la línea de base de la Escala de Dolor WOMAC que los pacientes de solución salina (sobre la base del análisis GEE) (Tabla 4). La Tabla 5 presenta el número promedio de pacientes del subgrupo de eficacia en las cuatro visitas de seguimiento que lograron mejora desde las semanas 7 a la 22.

Tabla 4

Los Resultados GEE (Valores P) para los Subgrupos de Eficacia en Conclusiones Primarias

Punto Final	O4 vs. A4	O4 vs. Sol. Salina	O3 vs. Sol. Salina
Mejora \geq 20% sobre la línea de base y mejora absoluta de 50 mm en la Escala de Dolor WOMAC	0,0738	0,1116	0,0789
Mejora \geq 40% en la Escala de Dolor de WOMAC de la línea de base	0,0094*	0,0015*	0,0166*
Mejora \geq 50% no Escala de Dolor de WOMAC de la línea de base	0,0360*	0,0015*	0,0274*

O4 4 semanas de inyecciones de ORTHOVISC®—Estudio OAK2001
 O3 3 semanas de inyecciones de ORTHOVISC®—Estudio de OAK9501
 A4 4 procedimientos de control [solo artrocentesis] —Estudio OAK2001
 Sol. Salina 3 procedimientos de control [inyección de solución salina] —Estudio OAK9501

- Estadísticamente significativas

Tabla 5

Resumen del número promedio de pacientes que lograron éxito en los criterios primarios individuales – subgrupos de eficacia OAK9501 y OAK2001, de la semana 7 a 22 (4 visitas).

Punto Final	O4 N = 104	O3A1 N = 90	A4 N = 100	O3 N = 83	Sol. Salina x 3 N = 81
Nº promedio (%) de pacientes que obtienen mejora \geq 20% de la línea de base y mejora absoluta de 50 mm en la Escala de Dolor WOMAC	77,5 (74,5%)	58,3 (64,7%)	64,5 (64,5%)	59,3 (71,4%)	50,8 (62,7%)
Nº promedio (%) de pacientes que obtiene mejora \geq 40% de la línea de base en la Escala de Dolor de WOMAC	68,0 (65,4%)	47,0 (52,2%)	48,8 (48,8%)	45,8 (55,1%)	34,3 (42,3%)
Nº promedio (%) de pacientes que obtienen mejora \geq 50% de la línea	59,3 (57,0%)	40,5 (45,0%)	43,5 (43,5%)	38,5 (46,4%)	28,3 (34,9%)

7863



de base en la Escala de Dolor de WOMAC					
O4	4 semanas de inyecciones de ORTHOVISC®—Estudio OAK2001				
O3A1	3 semanas de inyecciones de ORTHOVISC® + 1 procedimiento de control [solo artrocentesis] — Estudio OAK2001				
O3	3 Inyecciones ORTHOVISC®—Estudio OAK9501				
A4	4 controles [solo procedimiento de artrocentesis—Estudio OAK2001				
Sol. Salina	3 procedimientos de control [inyección de solución salina] —Estudio OAK9501				

Resumen

En resumen, en lo que respecta a los pacientes con $\geq 40\%$ y $\geq 50\%$ de mejoría en la Escala de Dolor WOMAC en comparación al valor basal, el régimen de cuatro inyecciones ORTHOVISC™ ha probado eficacia en comparación con solución Salina y los procedimientos de control de Artrocentesis, y el régimen de tres inyecciones semanales ha demostrado eficacia en comparación con solución salina en la población de pacientes indicada.

ESTERILIDAD:

Orthovisc™ se esteriliza a través de filtración y se llena en jeringas estériles en condiciones asépticas de llenado

No reusar.

Conservación: Almacenar entre 2°C y 25°C.

El producto debe ser transportado de forma de impedir cualquier daño o alteración con relación a las condiciones de su recepción.

Utilizar una técnica aséptica durante todas las fases de manipuleo de este producto. Inspeccionar cuidadosamente el producto. No utilizar si: el embalaje se presenta dañado, los componentes parecieran estar dañados o el plazo de validez hubiera expirado.

FABRICANTE DEL PRODUCTO	NOMBRE	DOMICILIO
	Anika Therapeutics, Inc.	32 Wiggins Ave. Bedford, MA 01730 Estados Unidos

IMPORTADOR	NOMBRE	DOMICILIO
	Johnson & Johnson Medical S.A.	Mendoza 1259 Ciudad Autónoma de Buenos Aires C1428DJG – Argentina

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. POTTIER DE LIMA E AMORIM
APODERADO

GABRIEL SERVADIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 15.957 M.P. 18.859
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.

Director Técnico: Luis Alberto De Angelis – Farmacéutico

Autorizado por ANMAT PM - 16 - 34

Venta exclusiva a profesionales e instituciones sanitarias



1

JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.
JOSE M. POTTIER DE LIMA E AMORIM
APODERADO

GABRIEL SERVIDIO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 12.957 M.P. 12.851
JOHNSON & JOHNSON MEDICAL S.A.