

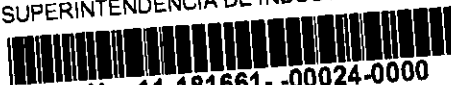
Doctor

Pablo Felipe Robledo Del Castillo

Superintendente de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-181661-00024-0000

Fecha: 2015-08-19 16:45:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 7

Asunto: Radicación No. 11-181661
Resolución No. 33176
Actuación: Memorial de alcance al Recurso
de Reposición

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderado de la sociedad **SEQUESSOME TECHNOLOGY HOLDINGS LIMITED**, solicitante del asunto, doy alcance al Recurso de Reposición interpuesto el pasado 13 de agosto de 2015 dentro del Expediente No. 11-181661, con el fin de allegar las traducciones al español de los Anexos A y B. Solicito respetuosamente tener en cuenta las traducciones aquí aportadas al momento de resolver el recurso.

Anexos:

1. Anexo A
2. Anexo B

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S. de la J.

Anexo A

Formulación X: resumen de los datos de eficacia clínica

1: Generalidades de los estudios clínicos con la Formulación X

En la actualidad se dispone de datos de un estudio de Fase II y de cinco estudios de Fase III aleatorizados y doble ciegos de la Formulación X para el dolor asociado con la OA de rodilla (Tabla 1).

Los Estudios CL-033-III-02, CL-033-III-03 y CL-033-III-06 evaluaron la eficacia y seguridad de la Formulación X aplicada por vía epicutánea (4,4 g o 2,2 g dos veces al día) o ketoprofeno en gel de Transfersome® (Diractin®) administrados durante 12 semanas. CL-033-III-03 fue un estudio controlado con comparador activo que comparó 12 semanas de la Formulación X (4,4 g o 2,2 g dos veces al día) con celecoxib (100 mg dos veces al día), placebo oral o ketoprofeno en gel de Transfersome®.

Los estudios CL-033-II-03, CL-033-III-04 y CL-033-III-05 proporcionaron datos de respaldo adicionales de eficacia y seguridad de regímenes combinados de la Formulación X. El estudio CL-033-II-03 evaluó el tratamiento durante 6 semanas con la Formulación X (4,8 g dos veces al día) combinada con celecoxib (100 mg dos veces al día) o placebo oral en comparación con ketoprofeno en gel de Transfersome® (Diractin®). El estudio CL-033-III-04 comparó el tratamiento durante 12 semanas con la Formulación X (4,95 g; 2,65 g y 1,45 g dos veces al día) combinada con naproxeno oral (500 mg dos veces al día) o placebo oral en comparación con ketoprofeno en gel de Transfersome® (Diractin®). CL-033-III-05 fue una extensión doble ciego del estudio CL-033-III-04 durante 52 semanas en la que los pacientes recibieron la Formulación X 4,95 g combinada con naproxeno oral (500 mg dos veces al día) en comparación con ketoprofeno en gel de Transfersome® (Diractin®) más placebo oral.

Los resultados de eficacia que se informan aquí se focalizan en los 943 pacientes que recibieron la Formulación X sola, mientras que los datos de seguridad se describen para la población total de seguridad de 1.675 pacientes que recibieron la Formulación X sola o combinada con un comparador activo o con placebo oral.

Tabla 1. Generalidades de los seis estudios clínicos clave de la Formulaci3n X.

N3 de estudio	T3tulo	Criterios de inclusi3n principales	Duraci3n del tratamiento	N3 total de pacientes en todas las ramas del estudio (poblaci3n ITT)	N3 de pacientes con la Formulaci3n X (poblaci3n ITT)	Volumen y frecuencia de aplicaci3n de la Formulaci3n X
Estudios de Fase III de la Formulaci3n X sola						
CL-033-III-02	Evaluaci3n doble ciego y controlada con placebo de la seguridad y eficacia relacionadas con la dosis de Diractin® (ketoprofeno en gel de Transfersome®) aplicado por v3a epicut3nea durante 3 meses de tratamiento de la osteoartritis de rodilla	Edad 18–75 a.; diagn3stico de OA cl3nica en ≥1 rodilla durante ≥6 m.; AINE oral/rectal ≥3 d. por semana durante 3 m. antes de la selecci3n o ≥25 de los 30 d. previos a la selecci3n pero con insatisfacci3n con el AINE actual; ≥2 de los siguientes: rigidez matinal <30 min.; crepitaci3n con el movimiento; edad ≥40 a.	12 semanas	828	190	1, 1; 2, 2 y 4, 4 g, dos veces al d3a
CL-033-III-03	Estudio multic3ntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo y con comparador activo de la seguridad y eficacia de dos dosificaciones de Diractin® (ketoprofeno en gel de Transfersome®) aplicado por v3a epicut3nea para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla	Edad >45 a. (para edades de 18–45, confirmaci3n radiol3gica del diagn3stico de OA de rodilla); diagn3stico primario de OA de rodilla en clase funcional I–III y criterios del ACR de OA de rodilla, definida como dolor de rodilla y ≥4 de los siguientes: edad >50 a.; rigidez matinal <30 min.; crepitaci3n con el movimiento activo; sensibilidad 3sea; crecimiento 3seo; sin calor sinovial palpable	12 semanas	1.395	238 (2, 2 g) 234 (4, 4 g)	2, 2 y 4, 4 g, dos veces al d3a
CL-033-III-06	Estudio multic3ntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de la seguridad y eficacia de Diractin® (ketoprofeno en gel de Transfersome®) aplicado por v3a epicut3nea para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla	Como en el estudio CL-033-III-03	12 semanas	555	281	4, 4 g, dos veces al d3a

Nº de estudio	Título	Criterios de inclusión principales	Duración del tratamiento	Nº total de pacientes en todas las ramas del estudio (población ITT)	Nº de pacientes con la Formulación X (población ITT)	Volumen y frecuencia de aplicación de la Formulación X
Estudios de Fase II/III de la Formulación X combinada con un comparador activo o placebo oral						
CL-033-II-03	Evaluación doble ciego y controlada con placebo de la seguridad y eficacia de Diractin® (ketoprofeno en gel de Transfersome®) aplicado por vía epicutánea en comparación con celecoxib oral para el tratamiento del dolor asociado a osteoartritis de rodilla	OA de la rodilla índice durante ≥6 m.; puntaje del paciente del dolor en la rodilla índice sin recibir AINE ≥3 usando una escala de Likert de 5 puntos; presencia de 2 de los 3 siguientes criterios: rigidez matinal <30 min., crepitación con el movimiento; edad ≥40 a. Uso de AINE orales ≥3 d. por semana durante 3 m. antes de la selección o >25 de 30 d. en dosis terapéutica durante ≥30 d. antes de la selección y cumplimiento de criterios de exacerbación de OA: evaluación del dolor de la rodilla índice al caminar ≥40 mm en la VAS de la visita basal; aumento del dolor de la rodilla índice al caminar ≥15 mm en la VAS de la visita basal en comparación con la selección; evaluación médica global de OA grado 3–5 y con aumento ≥1 grado desde la selección. Evidencia radiográfica de OA (<12 m. desde la selección). Análisis de laboratorio compatibles con OA	6 semanas	397	132 (junto con celecoxib) 127 (junto con placebo oral)	4,8 g, dos veces al día
CL-033-III-04	Evaluación doble ciego y controlada con placebo de la seguridad y eficacia de tres dosis de Diractin® (ketoprofeno en gel de Transfersome®) aplicado en forma tópica en comparación con naproxeno oral para el tratamiento de los signos y síntomas de osteoartritis de rodilla	OA de ambas rodillas durante ≥6 m. (puede basarse en los antecedentes del sujeto); puntaje del sujeto del dolor en la rodilla índice sin recibir AINE ≥2 usando una escala de Likert de 5 puntos; uso de AINE orales ≥3 d. por semana durante 3 m. antes de la selección o ≥25 de los 30 días antes de la selección; evidencia radiológica de OA (<6 m. desde la visita basal); puntaje de la subescala de dolor WOMAC (basado en una escala VAS normalizada de 0–100 mm) de ≥40 mm y ≥15 mm mayor que en la visita de selección	12 semanas	837	164	1,1 g; 2,2 g y 4,95 g, dos veces al día
CL-033-III-05	Evaluación doble ciego y a largo plazo de la seguridad de Diractin® (ketoprofeno en gel de Transfersome®) aplicado en forma tópica en comparación con naproxeno oral para el tratamiento de los signos y síntomas de osteoartritis de rodilla	Como en el estudio CL-033-III-04; finalización de 12 s. de este estudio o discontinuación por falta de eficacia	52 semanas	345	138 (junto con naproxeno)	4,4 g, dos veces al día

ACR, Colegio Americano de Reumatología; d., días; min., minutos; m., meses; ITT, intención de tratar; s., semanas; a., años.

2: Resumen de la eficacia de la Formulación X

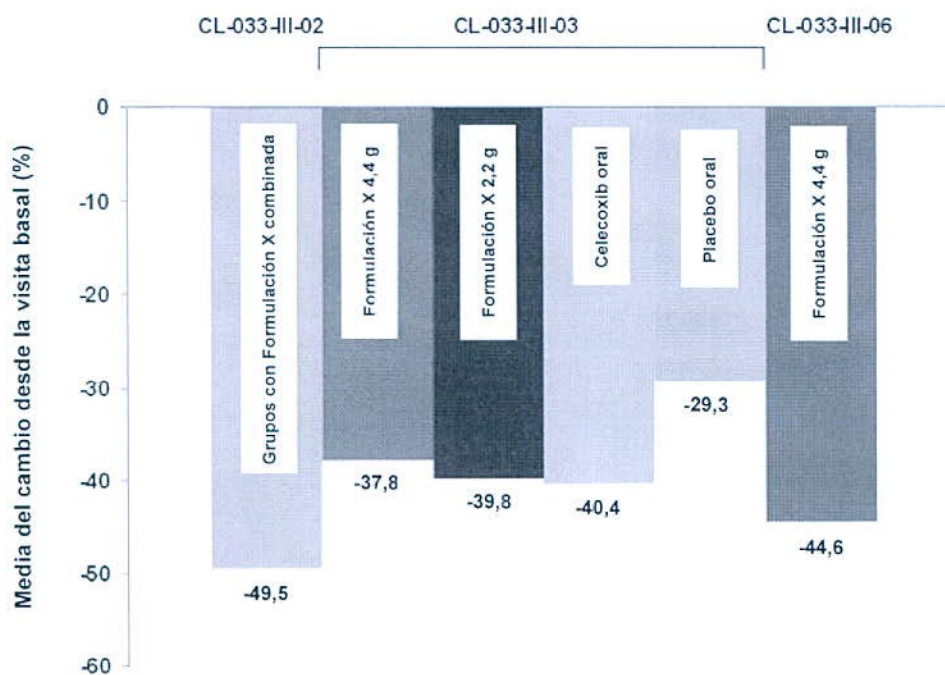
Esta sección resume los datos clínicos disponibles que respaldan la eficacia de la Formulación X en el tratamiento de la OA. Estos datos se basan en los estudios de la Formulación X en OA de rodilla.

2.1 Disminución del dolor de rodilla

La medida de eficacia primaria en los seis estudios clínicos de la Formulación X fue el cambio desde la visita basal hasta el final del estudio en la percepción de dolor del paciente medida en una escala visual análoga (VAS) o usando una escala de puntaje numérico (NRS) de 11 puntos sobre la subescala de dolor del Índice de Osteoartritis (versión 3.1) de las Universidades Occidental de Ontario y McMaster (WOMAC).

Al final del período de tratamiento de 3 meses en los tres estudios clínicos que evaluaron la Formulación X sola, el dolor disminuyó hasta un 49,5% en 943 pacientes (Figura 1) (CSR CL-033-III-02; Stucki & Rother 2007; Conaghan y col. 2012; Rother y col. 2012a). El efecto de la Formulación X sobre el dolor fue comparable con la del celecoxib oral en el estudio CL-033-III-03. Ambas dosis de la Formulación X demostraron la no inferioridad sobre el celecoxib oral y la superioridad sobre el placebo oral con una magnitud comparable al celecoxib (ver Tabla 2).

Figura 1. Media del cambio porcentual desde la visita basal en los puntajes de la subescala de dolor WOMAC (con ajuste por analgésicos) luego de 3 meses de tratamiento (n=943, población ITT).



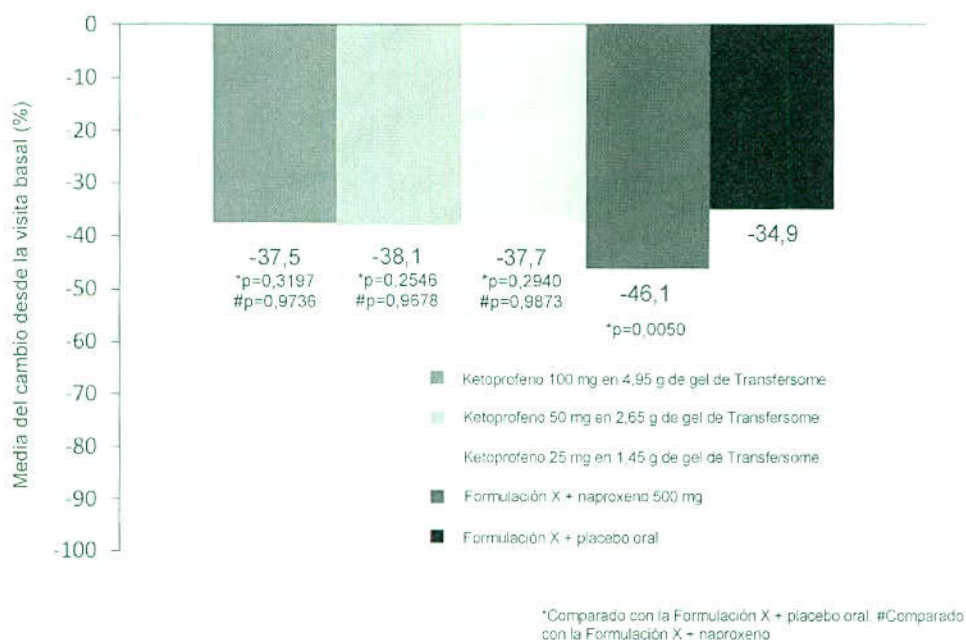
Fuente: Tabla 11.4-2, CSR CL-033-III-02; Conaghan y col. 2012; Rother y col. 2012a.

2.1.1 Datos de respaldo de los estudios de Fase II/III de la Formulación X combinada con un comparador activo o con placebo oral

En el estudio CL-033-II-03, la Formulación X con placebo oral o combinada con celecoxib, fue efectiva en la disminución del dolor al momento del criterio de valoración de 6 semanas del estudio (CSR CL-033-II-03). La media del cambio de los mínimos cuadrados (LS) del puntaje de la subescala de dolor de la VAS del WOMAC desde la visita basal fue de -9,9 para la Formulación X con placebo oral en comparación con -20,3 para la Formulación X combinada con celecoxib ($p=0,0004$) y de -18,2 para el ketoprofeno tópico en gel de Transfersome® ($p=0,0041$). La disminución del dolor en todos los grupos de tratamiento de este estudio fue menor que la observada en grupos de tratamiento similares en los estudios de Fase III; no es infrecuente para los estudios de Fase II con menos pacientes y duraciones de tratamiento más cortas demostrar menores efectos del tratamiento.

Además de demostrar eficacia en combinación con el placebo oral, el dolor disminuyó significativamente ($p=0,005$) cuando la Formulación X se combinó con naproxeno durante 12 semanas en el estudio CL-033-III-04 (46,1% comparado con el 34,9% para la Formulación X más placebo oral) (Rother y col. 2012b) (Figura 2). Este alivio del dolor se mantuvo durante las 52 semanas de tratamiento en el estudio CL-033-III-05 (25,3% comparado con el 9,2% para el ketoprofeno tópico en gel de Transfersome® [$p=0,22$]) (CSR CL-033-III-05), aunque a partir de este estudio pueden sacarse conclusiones limitadas sobre el alivio del dolor, ya que no hubo ramas de tratamiento con Formulación X sola ni con naproxeno solo.

Figura 2. Media del cambio porcentual desde la visita basal en los puntajes de la subescala de dolor WOMAC luego de 3 meses de tratamiento en el estudio CL-033-III-04 (población ITT).



CL-033-111-04

Fuente: Tabla 72 y Figuras 59-65, CSR CL-033-III-04; Rother y col. 2012b.

2.1.2 Respuesta al tratamiento

Respuesta medida por los criterios OMERACT-OARSI

En varios estudios, la respuesta se definió de acuerdo a los criterios modificados de las Medidas de los Resultados en Estudios Clínicos de Reumatología-Índice Internacional de la Sociedad de Investigación en Osteoartritis (OMERACT-OARSI) (Pham y col. 2004)¹. En el estudio CL-033-III-02, el 77,5% de 190 pacientes respondió al tratamiento con la Formulación X dos veces al día al final del estudio (CSR CL-033-III-02). Tras 6 semanas de tratamiento en el estudio CL-033-III-03, las tasas de respuesta (OMERACT-OARSI) con la Formulación X y con Formulación X/celecoxib fueron comparables del 55,1% y 63,6%, respectivamente (Rother y col. 2007). La Formulación X combinada con naproxeno o con placebo en el estudio CL-033-III-04 produjo tasas de respuesta del 66,5% y 56,8%, respectivamente (OMERACT-OARSI) (CSR CL-033-III-04). En el estudio CL-033-III-05 se observó una tasa de respuesta del 81,2% (OMERACT-OARSI) solo en el subconjunto de pacientes enrolados previamente en el estudio CL-033-III-04, con un seguimiento de 52 semanas de tratamiento con la Formulación X/naproxeno (CSR CL-033-III-05).

Respuesta de acuerdo a la disminución del dolor (subescala de dolor WOMAC)

De los pacientes que recibieron la Formulación X en el estudio CL-033-III-03, el 40,6% (dosis de 4,4 g) y el 40,8% (dosis de 2,2 g) de los pacientes logró una disminución $\geq 50\%$ en el puntaje de la subescala de dolor WOMAC desde la visita basal, el 60,7% (dosis de 4,4 g) y el 66,0% (dosis de 2,2 g) tuvo una disminución $\geq 30\%$ en el puntaje de la subescala de dolor WOMAC desde la visita basal y el 12,8% (dosis de 4,4 g) y el 9,7% (dosis de 2,2 g) de los pacientes logró una disminución del dolor del 80% luego de 12 semanas de tratamiento (CSR CL-033-III-03). En el estudio CL-033-III-06, el 50,5% de los pacientes tratados con la Formulación X durante 12 semanas tuvo una disminución del puntaje de la subescala de dolor WOMAC $\geq 50\%$ desde la visita basal (CSR CL-033-III-06).

Evaluación de los pacientes del tratamiento

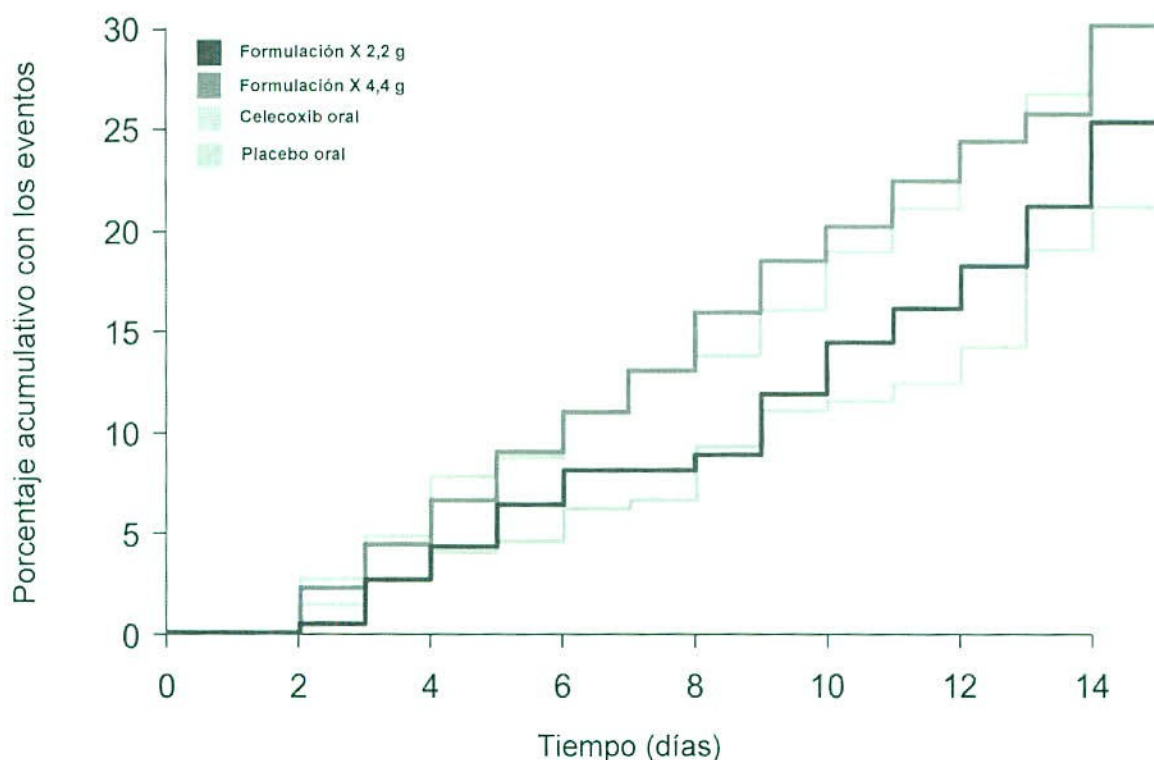
La evaluación global de los pacientes de la respuesta al tratamiento se calificó como 'buena/excelente' por aproximadamente el 60% de los pacientes que recibieron la Formulación X/naproxeno en los estudios CL-033-III-04 and CL-033-III-05 y en los pacientes que recibieron la Formulación X sola en el estudio CL-033-III-06 (Rother y col. 2012b; CSR CL-033-III-05; Rother y col. 2012a).

2.1.3 Comienzo del alivio perdurable del dolor

Con la Formulación X se logró un alivio significativamente perdurable del dolor, definido como el tiempo transcurrido hasta una mejoría de 2 puntos en una escala de dolor NRS de 11 puntos, con una mejoría perdurable ≥ 2 puntos hasta el Día 14, luego de 2 días (el punto temporal medido más prematuramente). Estos datos son comparables con el alivio del dolor proporcionado con otros tratamientos de OA, incluyendo celecoxib (Figura 3) (CSR CL-033-III-03; CSR CL-033-III-06).

¹ Definidos como una mejoría del dolor o de la función $\geq 50\%$ más una mejoría absoluta de 50 mm o al menos dos de los siguientes: mejoría del dolor $\geq 20\%$ junto con una mejoría absoluta ≥ 10 mm; mejoría de la función $\geq 20\%$ junto con un cambio absoluto de 10 mm; respuesta 'buena' o 'excelente' en la Evaluación Global del Paciente de la Respuesta al Tratamiento

Figura 3. Tiempo transcurrido hasta el comienzo del alivio significativamente perdurable del dolor con la Formulación X y celecoxib en el estudio CL-033-III-03 (población ITT). La relevancia clínica de las diferencias de los tratamientos se evaluó según los criterios de Hasselblad-Hedges para las razones de probabilidad (*odds ratios*).



Fuente: Figura 71, CSR CL-033-III-03.

2.1.4 Resultados de la comparación del dolor

Al final del período de tratamiento de 3 meses del estudio CL-033-III-03, la Formulación X se asoció a disminuciones del dolor articular (de hasta el 39,8%) que fueron comparables con los efectos del celecoxib oral (40,4%) (CSR CL-033-III-03; Conaghan y col. 2012). Las disminuciones del dolor logradas con la Formulación X fueron estadística y significativamente no inferiores al celecoxib oral y superiores al placebo oral con una magnitud similar a la del celecoxib (Tabla 2). Estas tasas de respuesta para la Formulación X se comparan favorablemente con las informadas para los pacientes que recibieron tratamiento con celecoxib oral durante 12 semanas (disminución porcentual del dolor según el instrumento WOMAC de aproximadamente el 30% [datos estimativos]) en un gran estudio doble ciego y controlado con placebo de Bensen y col. (1999). Esto demuestra una concordancia entre los datos de eficacia de la Formulación X en el estudio CL-033-III-03 y los datos publicados sobre celecoxib.

Tabla 2. Análisis confirmatorio del tamaño del efecto (estimador de Mann-Whitney) para el dolor según el instrumento WOMAC luego de 3 meses de tratamiento con la Formulación X en el estudio CL-033-III-03. El punto de referencia preespecificado para la superioridad fue un MW >0,5. La no inferioridad con respecto al dolor en comparación con celecoxib se evaluó en análisis exploratorios y *post hoc* usando un margen preespecificado menor de equivalencia de MW = 0,4.

	2,2 g de Formulación X (n=238)	4,4 g de Formulación X (n=234)	Celecoxib oral 100 mg b.i.d. (n=233)	Placebo oral y celecoxib equivalente (n=227)
Puntaje de la subescala de dolor WOMAC				
Tamaño del efecto en comparación con placebo oral	MW=0,6006 LB: 0,5404 *p=0,0001	MW=0,5779 LB: 0,5176 *p=0,0019	MW=0,5873 LB: 0,5268 *p=0,0006	—
Tamaño del efecto en comparación con celecoxib oral	MW=0,5101 LB: 0,4506 **p=0,3526	MW=0,4897 LB: 0,4299 **p=0,6504	—	—

LB, límite inferior del intervalo de confianza; MW, estimador de Mann-Whitney; SD, desvío estándar; WOMAC, Universidades Occidental de Ontario y McMaster.

*Valores de p calculados usando la prueba U de Wilcoxon-Mann-Whitney basada en intervalos de confianza unilaterales del 98,75%.

**Los valores de p representan a la prueba de superioridad.

Referencias:

1. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1095–105.
2. Conaghan P, Dickson JD, Bolten W, Cevc G, Rother M. A large randomised, controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome® gel with oral celecoxib for osteoarthritis knee pain. Annual EULAR Congress 2012 Abstract no. EULAR12-3366.
3. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12(5):389–399.
4. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, Lehnhardt K, Seidel EJ, Mazgareanu S. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome® (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2007 66(9):1178–1183.

- 6
5. Rother M, Lipetz R, Dunmyer S. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of epicutaneously applied ketoprofen in Transfersome® gel for the treatment of pain associated with osteoarthritis (OA) of the knee. Annual EULAR Congress 2012a Abstract no. EULAR12-3378.
 6. Rother M, Yeoman G, Ekman E. Double-blind, placebo-controlled trial comparing the safety and efficacy of epicutaneously applied ketoprofen in Transfersome® gel with naproxen for the treatment of pain associated with osteoarthritis (OA) of the knee. Annual EULAR Congress 2012b Abstract no. EULAR12-3375.
 7. Stucki G, Rother M. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of epicutaneously applied IDEA-033 (Ketoprofen in Transfersome®) in patients with osteoarthritis of the knee [abstract]. Ann Rheum Dis. 2007;66(Suppl II):510.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un metanálisis de los estudios clínicos de Fase III que investigaban el efecto de la Formulación X en el dolor por osteoartritis de rodilla.

Transfersome son vesículas fosfolipídicas ultradeformables que se desarrollaron originariamente para administrar altas concentraciones de un fármaco (por ej. AINE) por vía transdérmica. En grandes estudios de intervención en osteoartritis (OA) de rodilla se compararon las vesículas de Transfersome que contienen ketoprofeno (Formulación Y) con las del vehículo sin fármacos (vesículas de Sequeosome, Formulación X) con resultados contradictorios para la Formulación Y [1,2,3]. Sin embargo, todos los estudios mostraron marcados efectos del tratamiento del propio vehículo (Formulación X) que, en un estudio [4], fueron no inferiores al celecoxib 200 mg por día y fueron estadística y significativamente superiores al placebo oral [4]. Para investigar cómo se comparan los efectos del tratamiento observados con la Formulación X con los resultados informados para la rama con placebo de otros estudios de intervención en OA [5], usamos un enfoque metanalítico.

La eficacia del gel de la Formulación X se evaluó en estudios aleatorizados, doble ciegos, de grupos paralelos y multicéntricos de Fase III de la Formulación Y en OA de rodilla, que incluyó a la Formulación X como grupo de control en vesículas sin fármacos. Este metanálisis combina los resultados de las subescalas de dolor WOMAC de los estudios con un máximo de 12 semanas de tratamiento, estandarizados en una escala de 0–100. El resultado del tamaño del efecto (ES) previo y posterior resultante es la diferencia estandarizada (Cohen [6]) de los cambios desde la visita basal del puntaje de la subescala de dolor WOMAC (basada en el desvío estándar de los cambios del grupo con la Formulación X correspondiente). Para representar tamaños de efecto pequeños, medianos y grandes se usan, respectivamente, ES de 0,2; 0,5 y 0,8 [6]. Los resultados del metanálisis se presentan como pruebas bilaterales con intervalos de confianza (IC; g de Hedges) bilaterales del 95,0%. Estos resultados se comparan con los de un metanálisis de las respuestas con placebo de otros estudios de OA convencionales publicados por Zhang y col. [5]. Están realizándose otros análisis y análisis de subgrupos.

El ES calculado para un total de 1061 pacientes con OA de rodilla tratados con el gel de la Formulación X en la semana 12 fue de 1,15 (IC: 1,09–1,21). Los valores respectivos para los estudios individuales fueron de 1,33 (IC: 1,18–1,47; [1]), 1,12 (IC: 1,03–1,21; [2]), 1,05 (IC: 0,87–1,24; [3]) y 1,12 (IC: 1,00–1,24; [4]). Los resultados fueron comparables independientemente de si se usó el gel de la Formulación X de 2,2 g o de 4,4 g (ES 2,2 g: 1,17 (IC: 1,07–1,28); ES 4,4 g: 1,12 (IC: 1,04–1,20)). Esto se compara con un ES de 0,54 (IC: 0,49–0,60) informado para todas las aplicaciones de placebo en los estudios de OA de rodilla y con un ES de 0,63 (IC: 0,47–0,80) para la rama con placebo tópico investigada con formulaciones tópicas de todos los estudios de OA en el metanálisis de Zhang y col. [6].

En estudios comparativos, aleatorizados y doble ciegos en OA dolorosa de rodilla en más de 1000 pacientes, se informó una disminución del dolor significativamente mayor con la Formulación X que la informada en la rama con placebo tópico de otros estudios con intervenciones. La magnitud de la diferencia indica que es improbable que este efecto se deba solo a la respuesta al placebo. Están realizándose otros análisis que incluyen otros estudios de la Formulación X y comparaciones por severidad basal del dolor y diversos aspectos de diseños de estudio.

Tabla 1: Diferencia estandarizada (tamaño del efecto) de 4 estudios individuales y sus metanálisis. Dolor según el instrumento WOMAC tras 12 semanas de tratamiento con la Formulación X (análisis ITT)

	Diferencia estándar	Intervalo de confianza del 95%	N
Estudio individual			
CL-033-III-02	1,33	1,18-1,47	190
CL-033-III-03	1,12	1,03-1,21	472
CL-033-III-04	1,05	0,87-1,24	118
CL-033-III-06	1,12	1,00-1,24	281
Metanálisis con la Formulación X	1,15	1,09-1,21	1061
Metanálisis de Zhang y col. ⁵			
Todos con placebo	0,54	0,49-0,6	
Placebo tópico	0,63	0,47-0,8	

Referencias:

1. Stucki G, et al. Ann Rheum Dis 2007;66 (Suppl. II):510.
2. Rother M, et al. EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2012. Abstract no. EULAR12-3375.
3. Rother M, et al. EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2012. Abstract no. EULAR12-3378.
4. Conaghan P, et al. EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2012. Abstract no. EULAR12-3366.
5. Zhang W, et al. Ann Rheum Dis 2008 doi:10.1136/ard2008.092015.
6. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioural sciences (2nd ed). Lawrence Erlbaum Associate Publishers: Hillsdale, NJ (1988).