

## KLINISCHE UNTERSUCHUNG

für Natrium Hyaluronat 60mg/3ml und Chondroitin Natrium Sulfat 90mg/3ml  
- OrthoFlex One® -

### SPONSOR:

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Romania, Ilfov, 75100, Otopeni, Str. Eroilor, nr. 1A  
Tel.: 021 350 46 40; 021 300 77 80; 021 300 77 81  
Fax: 021 350 46 41  
e-mail: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro)  
web: [www.rompharm.ro](http://www.rompharm.ro)

### HERSTELLER:

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Romania, Ilfov, 75100, Otopeni, Str. Eroilor, nr. 1A  
Tel.: 021 350 46 40; 021 300 77 80; 021 300 77 81  
Fax: 021 350 46 41  
e-mail: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro)  
web: [www.rompharm.ro](http://www.rompharm.ro)

Code: RA – 001

Code klinischer Plan: RA-CIP-001

Entspricht den Standard - SR EN ISO 14155:2011

Dr. Dima Augustin

05. Dezember 2014



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>6</b>
1.1	Titel der Untersuchung	6
1.2	Einführung	6
1.3	Demografische Daten	6
1.4	Resultate	6
1.5	Conclusio	7
<b>2</b>	<b>Einführung</b>	
<b>3</b>	<b>OrthoFlex One® - Materialien und Methoden</b>	
3.1	Beschreibung OrthoFlex One®	
3.2	Klinischer Untersuchungsplan	
3.3	Patientenkriterien	
3.4	Methodik	
3.5	Begleitende Behandlung/Medikation	
3.6	Nachuntersuchungsdauer	
3.7	Statistische Analyse	
<b>4</b>	<b>Resultate - Patienten und Materialien</b>	
4.1	Demografische Patientendaten	
4.2	Compliance mit klinischen Investigationsplan RA-CIP-001	
4.3	Analyse der Resultate	
4.4	Anamnese der Patienten	
4.5	Bluttyp	
4.6	Charakteristika der Osteoarthritis	
4.7	Schmerzintensität	
4.8	Verträglichkeit der Behandlung	
4.9	Datensicherheit der Ergebnisse	
4.10	Übersicht der unerwünschten Ereignisse („adverse events/effects“)	
4.11	Produktmängel	
4.12	Behandlung von verlorenen Daten und Abweichungen	
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	
5.1	Resultate: Sicherheit und Effizienz	
5.2	Klinische Relevanz der Daten und Resultate	
5.3	Besonderheiten	
<b>6</b>	<b>Abkürzungen und Definitionen</b>	
<b>7</b>	<b>Ethische Aspekte</b>	
<b>8</b>	<b>Struktur der Untersuchung und Studienärzte</b>	
8.1	Beschreibung	
8.2	Liste der Studienärzte	
8.3	Sponsor	
<b>9</b>	<b>Unterschriftenseite</b>	

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 Titel der Anwendungsbeobachtung

Verwendung von OrthoFlex One® in der Behandlung von Osteoarthritis in Kniegelenk

## 1.2 Einleitung

Ziel der Anwendungsbeobachtung ist die Sicherheit und Effizienz der intraartikuläre Injektion von OrthoFlex One® bei der symptomatische Behandlung von Osteoarthritis im Kniegelenk zu beurteilen. Weiterhin wurde die Akzeptanz der Behandlung von dem Arzt und vom Patienten geprüft.

## 1.3 Demographische Patientendaten

Es wurden 21 Patienten im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung behandelt. Bei allen Patienten wurden alle Untersuchungen/Nachuntersuchungen durchgeführt.

Die wichtigsten demographische Daten der mit OrthoFlex One® behandelten Patienten sind in der folgende Tabelle 1 erfasst.

DEMOGRAPHISCHE DATEN	
<b>Geschlecht:</b>	
Männlich	4 (19,05%)
Weiblich	17 (80,95%)
<b>Durchschnittsalter</b>	<b>61,81 Jahre</b>
<b>Domizil</b>	
Urban	11 (52,38%)
Ländlich	10 (47,62%)
<b>Beruf</b>	
Rentner	19 (90,48%)
Angestellt	1 (4,76%)
Arbeitslos	1 (4,76%)

Tabelle 1 – Demographische Patientendaten

Zur Beurteilung der Sicherheit und Effizienz der intraartikuläre Injektion von OrthoFlex One® in der Behandlung von Osteoarthritis wurden folgende Parameter erfasst – Bewegungsschmerz, Schmerzintensität, Gelenkmobilität und das Auftreten unerwünschte Ereignisse. Zur Beurteilung der Akzeptanz der Behandlung mit OrthoFlex One® wurde die Anwenderfreundlichkeit erfasst.

## 1.4 Resultate

Bei keinen der behandelten Patienten wurden Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse beobachtet – keine Schwellung des Gelenks, Wärmeempfindung oder Schmerzen.

Die einfache Handhabung und problemlose Applikation von OrthoFlex One® haben alle Anwender bestätigt.

3 Monate nach der Behandlung mit OrthoFlex One® war der durchschnittliche Schmerz Score 4.81; 6 Monate nach der Behandlung immer noch bei 5.24; in beiden Nachuntersuchungen war dieser Wert signifikant geringer als der Ausgangswert vor der Behandlung mit OrthoFlex One® von 7.48.. Sogar nur 6 Wochen nach der Behandlung mit OrthoFlex One® war der Wert bereits bei 5.86 und somit eine spürbare Verbesserung gegenüber den Ausgangswert. Die Schmerz- und Symptomlinderung war schnell und anhaltend.

Die Schmerzintensität wurde an Hand des Lequense Funktions-Score ermittelt und zeigt dass bei der mit OrthoFlex One® behandelten Patienten der hohe Ausgangswert vor der Behandlung auf einer schweren Osteoarthritis schließen lässt. 6 Wochen nach der Behandlung war der Score bereits 13,7% unter dem Ausgangswert; nach 3 Monate 38,73% geringer und nach 6 Monate immer noch 35,18% weniger als der Ausgangswert vor Behandlung mit OrthoFlex One®. Hiermit ist eine nachhaltige Reduktion der Symptome dokumentiert.

Der Lequense Ausgangswert von 17,48 bestätigt eine fortgeschrittene Osteoarthrose wo die Patienten nicht in der Lage waren normale tägliche Aktivitäten auszuüben. 6 Monate nach der Behandlung mit OrthoFlex One® lag der Wert bei 10,71 und nach 6 Monate bei 11,33. In beiden Fällen eine signifikante Verbesserung wobei die Patienten sich wieder problemlos tägliche Aktivitäten durchführen konnten und auf fremder Hilfe nicht mehr angewiesen waren.

Die Beweglichkeit des behandelten Gelenks (ROM) hat sich 6 Wochen nach der Behandlung um 17,8% verbessert, nach 3 Monate um 31,15% verbessert und nach 6 Monate um 35,61% verbessert. Hiermit hat die Behandlung mit OrthoFlex One® zu einer merkbaren Verbesserung der Lebensqualität der Patienten geführt.

## 1.5 Conclusio

Die Daten die innerhalb der Anwendungsbeobachtung (bis zu 6 Monate nach der Behandlung) erfasst wurden belegen die Sicherheit und Effizienz der OrthoFlex One® Behandlung. Keine Patienten hatten lokale oder systemische Reaktionen oder sonstige unerwünschte Komplikationen.

Beginn der Anwendungsbeobachtung: 10.03.2014

Ende der Anwendungsbeobachtung: 07.11.2014

## 2. EINFÜHRUNG

OrthoFlex One® ist ein Medizinprodukt der Klasse 3 gemäß EU Direktive 93/42/EEC und 2007/47/EC.

Die Anwendungsbeobachtung wurde durchgeführt um die Sicherheit und Effizienz der Behandlung mit OrthoFlex One® möglichst exakt zu dokumentieren.

## 3. ORTHOFLEX ONE® - MATERIALIEN UND METHODEN

### 3.1 Beschreibung OrthoFlex One®

OrthoFlex One® ist eine sterile, viscoelastische Lösung mit Natrium Hyaluronat und Natrium Chondroitin Sulfat.

Inhalt – Natrium Hyaluronat (20mg/ml), Natrium Chondroitin Sulfat (30mg/ml), Natrium Chlorid, Natrium Dihydrogen Phosphat Monohydrat, Disodium Phosphat Dodecahydrat, Natrium Hydroxid und/oder Hydrochlor Säure (zur pH Einstellung), steriles Wasser

OrthoFlex One® ist für die symptomatische Behandlung von milde bis schwere Osteoarthritis indiziert

OrthoFlex One® mindert den Schmerz und erhöht die Mobilität bei Patienten mit traumatische oder degenerative Pathologien im Knie oder andere synovial Gelenke (Hüfte, Schulter, Sprunggelenk u.a.)

OrthoFlex One® supplementiert und ersetzt die natürliche Synovialflüssigkeit für eine gewisse Zeit

OrthoFlex One® mindert den Gelenksschmerz, erhöht die Mobilität und schützt den Gelenkknorpel gegen fortschreitende Degradation

OrthoFlex One® dient auch zur Minderung von post Arthroskopie Schmerzen

OrthoFlex One® ist kontraindiziert bei Kinder (unter 16 Jahre) und bei schwangere Frauen sowie Frauen die noch stillen.

### 3.2 Klinischer Untersuchungsplan

Ziel der Prüfung war die Beurteilung der Sicherheit und Effizienz von der intraartikuläre, symptomatische Behandlung von Osteoarthritis mit OrthoFlex One®

Die Prüfung war monozentrisch und nicht vergleichend. Die Prüfung wurde von der Ethik Kommission des Nationalen Instituts für Rehabilitation, Physiotherapie und Balneoclimatologie (Bukarest) genehmigt.

Der Hersteller hat das Qualitätsmonitoring für die Produkte durchgeführt und die Studie wurde von einem externen Monitor begleitet und die Dokumentation entsprechend geprüft.

### 3.3 Patientenkriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Anwendungsbeobachtung

- schriftliche Patientenzusage (RA-ICF-001)
- Alter zwischen 18 und 75 Jahre
- Männlich und Weiblich
- 2. oder 3. gradige Osteoarthritis
- Entspricht keiner der Ausschlusskriterien

## Ausschlusskriterien für die Teilnahme

- keine unterschriebene Patientenzusage (RA-ICF-001)
- Alter unter 18 Jahre
- Patienten mit :
  - septische Arthritis
  - Paget Krankheit, schwere Dysplasie, „gout“
  - Wilson's Krankheit, acromegalie,ochronosis,hemochromatosis, Ehlers-Danlos Syndrom, Charcot Arthropathie, hyperparathyroidismus, hypothyroidismus, aktive Synovitis
- Patienten mit rheumatische Arthritis
- Patienten mit einer Hauterkrankung an der Injektionsstelle
- Patienten mit einer traumatische Verletzung oder mit einem operativen Eingriff am zu behandelnden Gelenk in den vorherigen 12 Monaten
- Patienten die in den vorherigen 12 Monaten eine Arthroskopie hatten
- Patienten die in den vorherigen 6 Monaten eine intraartikuläre Injektion von Steroiden oder Hylaronsäure hatten
- Schwangere Frauen oder Frauen die stillen
- Mangelhafte „Compliance“ des Patienten
- Patienten die Teil einer besonderen Volksgruppe sind gemäß klinischer Investigationsplan (RA-CIP-001)
- Ein Ereignis der die Einschlusskriterien widerspricht.

Für die Inklusion von männliche oder weibliche Patienten bis zu 75 Jahre alt, wurde eine Änderung im klinischen Investigationsplan (RA-CIP-001) , Punkt 6.3 sowie 6.3.1. eingereicht womit das Einschlussalter von 70 auf 75 Jahre angehoben wurde (Amendment Nr. 1 zu RA-CIP-001 / 10.3. 2014.

21 Patienten wurden aufgenommen. Die Ethik Kommission wurde informiert dass sich hierdurch eine weitere Änderung im klinischen Investigationsplan (RA-CIP-001) erforderlich ist (Amendment Nr. 2 / 29.5.2014). Hiermit wurde die ursprünglich vorgesehene Patientenzahl von 30 auf 21 reduziert.

### 3.4 Vorbehandlungen der Patienten

Bei der Aufnahme in der Anwendungsbeobachtung wurde jeder Patient auf seinem allgemeinen Gesundheitszustand untersucht. Weiterhin wurden Bewegungsschmerz, Schmerzintensität, Berechnen des Lesquesne Funktionsindex und die Beweglichkeit des Gelenks dokumentiert.

Nach Unterschrift des Patienteneinwilligungsformular wurde der Patient mit einer Injektion von OrthoFlex One® behandelt.

Nachuntersuchungen wurden 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung durchgeführt. Parameter der Nachuntersuchung waren:

- Schmerzintensität
- Beweglichkeit des Gelenks
- Schmerz Score nach Lesquense
- Komplikationen oder unerwünschte Ereignisse

### 3.5 Begleitende Behandlungen

Die Patienten haben folgende begleitende Behandlung während der Studie erhalten:

BEGLEITENDE BEHANDLUNGEN/MEDIKATION	
Patient no./initials	Behandlung/Medikation
1. RM	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS)
2. VC	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Behandlung von Comorbiditäten
3. MI	Physiotherapie
4. HE	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Behandlung von Comorbiditäten, Electrotherapie
5. OM	Physiotherapie
6. ME	Behandlung von Comorbiditäten (Tertensiv, Prestarium, Aspenter)
7. BS	Paracetamol, Physiotherapie
8. GS	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Behandlung von Comorbiditäten
9. UM	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Behandlung von Comorbiditäten, Electrotherapie
10. AC	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Physiotherapie
11. SF	Physiotherapie
12. CI	Physiotherapie
13. MI	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS)
14. PM	Physiotherapie
15. GF	Physiotherapie
16. AT	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Physiotherapie
17. LN	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Physiotherapie
18. MV	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Physiotherapie
19. UE	Nicht steroidale, entzündungshemmende Medikation (AINS), Physiotherapie
20. GM	Physiotherapie
21. CD	Physiotherapie

Tabelle 2 – Begleitende Behandlung/Medikation

### 3.6 Dauer der Nachuntersuchungen

Alle Patienten wurden für 6 Monate nach der Behandlung mit OrthoFlex One® untersucht.



### 3.7 Statistische Analyse

Folgende Hypothesen wurden geprüft:

- H01** Schmerzempfinden des Patienten 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung, gemessen mit der Wong-Baker Skala (0= schmerzfrei, 2= geringer Schmerz, 4= mittlerer Schmerz, 6= merkbarer Schmerz, 8= starke Schmerzen, 10= unerträgliche Schmerzen) zugelassene Abweichung  $r_1$ = mittelmäßiger Schmerz.
- H02** Entwicklung des Lesquense Score zur Einstufung der Arthrose der unteren Extremitäten 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung. H02 = L0 (Ausgangswert vor der Behandlung) zugelassene Abweichung  $r_2$  = 1%
- H03** Entwicklung des Dreiser Score zur Einstufung der Arthrose der oberen Extremitäten 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung. H03 = D0 (Ausgangswert vor der Behandlung) zugelassene Abweichung  $r_3$  = 1%
- H04** Entwicklung der Gelenkbeweglichkeit 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung. H04 = M0 (Ausgangswert vor der Behandlung) zugelassene Abweichung  $r_4$ = 1%
- H05** Das Auftreten von lokalen oder systemischen unerwünschten Ereignissen. H05= 100% zugelassene Abweichung  $r_5$ =5%
- H06** Die einfache Applikation und Handhabung von OrthoFlex One®. H06 = schwierig

Folgende alternative Hypothesen wurden geprüft:

- H11** Schmerzempfinden des Patienten 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung, gemessen mit der Wong-Baker Skala (0= schmerzfrei, 2= geringer Schmerz, 4= mittlerer Schmerz, 6= merkbarer Schmerz, 8= starke Schmerzen, 10= unerträgliche Schmerzen) Signifikanzgrenze @1 = merkbar
- H12** Entwicklung des Lesquense Score zur Einstufung der Arthrose der unteren Extremitäten 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung. H02 = L0 (Ausgangswert vor der Behandlung) Signifikanzgrenze @2 =  $\frac{1}{4}$
- H13** Entwicklung des Dreiser Score zur Einstufung der Arthrose der oberen Extremitäten 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung. H03 = D0 (Ausgangswert vor der Behandlung) Signifikanzgrenze @3 =  $\frac{1}{4}$
- H14** Entwicklung der Gelenkbeweglichkeit 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach der Behandlung. H04 = M0 (Ausgangswert vor der Behandlung) Signifikanzgrenze @4 =  $\frac{1}{2}$
- H15** Das Auftreten von lokalen oder systemischen unerwünschten Ereignissen. Signifikanzgrenze @5 = 5%
- H16** Die einfache Applikation und Handhabung von OrthoFlex One®. Signifikanzgrenze @6 = einfach

Diese Hypothesen wurden an allen Patienten geprüft und die Ergebnisse aller 21 Patienten erfasst.

### 3.7.1 Bewegungsschmerz

Vor der Behandlung, nach 6 Wochen, nach 3 Monate und nach 6 Monate wurde den jeweiligen Mittelwert errechnet; die Resultate nach der Behandlung mit OrthoFlex One® sind in der Tabelle 6 erfasst, sowie in einer graphischen Darstellung (Abschnitt 4.2.4.)

Der verwendete Wong-Baker Score umfasst visuelle, numerische als auch symbolische Skalen.

Bei der jeweiligen Untersuchung wurde der Fragebogen dem Patient von dem Arzt dargestellt und die Zahlen und Symbole erklärt. Graphisch Darstellungen waren besonders für ältere Patienten hilfreich.

Nach der Erklärung wurde der Schmerz bei verschiedenen Bewegungen erfragt und dokumentiert. Hierbei wurde zügig gearbeitet und längere Ruhephasen zwischen den einzelnen Untersuchungen zu vermeiden.

### 3.7.2 Schmerzintensität

Vor der Behandlung, nach 6 Wochen, nach 3 Monate und nach 6 Monate wurde das Schmerzempfinden an Hand des Lesquense (bzw. Dreiser) Score dokumentiert. Die Resultate sind in Tabelle 7 erfasst (Abschnitt 4.2.5.)

Der Luquense Score erfasst die Schmerzen bei Osteoarthritis der unteren Extremitäten und basiert auf folgenden Fragen:

<b>A. Nachts</b>	
Keine Schmerzen	0
Nur bei Bewegungen	1
Dauerhaft	2
<b>B. Morgens beim Aufstehen</b>	
Unter 1 Minute	0
1 – 15 Minuten	1
Mehr als 15 Minuten	2
<b>C. Stehend oder sitzend für mehr als 30 Minuten</b>	
Nein	0
Ja	1
<b>D. Beim Gehen</b>	
Nein	0
Erst nach einer gewissen Strecke	1
Sofort beim Gehen mit ansteigender Intensität	2
<b>E. Beim Aufstehen vom Stuhl (ohne Hände)</b>	
Nein	0
Ja	1
Gesamt	0 - 8
<b>Maximale Gehstrecke</b>	<b>Punkte</b>

Unbegrenzt	0
Begrenzt aber mindestens 1 Kilometer	1
Etwa 1 Km ( 15 Minuten )	2
500 – 900 m (8 – 15 Minuten)	3
300 – 500 m	4
100 – 300 m	5
Unter 100 m	6
Nur mit einer Gehhilfe	+1
Nur mit zwei Gehhilfen	+2
Total	0 – 8
<b>Aktivitäten des täglichen Lebens</b>	<b>Punkte</b>
Treppen hinauf steigen	0 – 2
Treppen absteigen	0 – 2
Hocke	0 – 2
Gehen über unebenes Gelände	0 – 2
Gesamt	0 – 8
<b>SUMME</b>	<b>0 – 24</b>

Eine Punktezahl von + 13 entspricht eine massive Osteoarthritis  
 Eine Punktezahl von 11-13 entspricht eine sehr starke Osteoarthritis  
 Eine Punktezahl von 8-10 entspricht einer schweren Osteoarthritis  
 Eine Punktezahl von 5-7 entspricht eine mittlere Osteoarthritis  
 Eine Punktezahl von 1-4 entspricht eine minimale Osteoarthritis

### 3.7.3 Gelenkbeweglichkeit

Mit einem Goniometer wurde die Gelenkbeweglichkeit quantitativ gemessen. Vor der Behandlung (Mom) für jeden Patient (M01 für Patient 1 bis M10 für Patient 10, dann MO11 für Patient 11 bis MO21 für Patient 21)  
 6 Wochen nach der Behandlung (M1m), 3 Monate nach der Behandlung (M2m) und 6 Monate nach der Behandlung (M3m)

Die durchschnittliche Mobilität dann entsprechend berechnet:

$$\text{Mom} = (\text{M01} + \text{M02} + \dots + \text{M021}) / i$$

$$\text{M1m} = (\text{M11} + \text{M12} + \dots + \text{M121}) / i$$

$$\text{M2m} = (\text{M21} + \text{M22} + \dots + \text{M221}) / i$$

$$\text{M3m} = (\text{M31} + \text{M32} + \dots + \text{M321}) / i$$

Wobei i = die Anzahl der Patienten ist.

Mit einem Goniometer wurden die Amplituden der Bewegung in allen Richtungen gemessen.

Der Patient wurde über die verschiedenen Bewegungen für die Untersuchung informiert und es wurde sicher gestellt dass der Patient entspannt und bequem die geforderten Bewegungen machen konnte um eine Stress/Angst bedingte Kontraktion zu vermeiden.

Für jedes Gelenk wurde die anatomische neutral/null Position festgestellt und die Amplituden der Bewegung ausgehend von dieser Nullstellung gemessen.

Das Goniometer wurde immer seitlich am Gelenk angebracht und korrespondierend mit dem Gelenkszentrum.

Die Resultate der Messung der Gelenkbeweglichkeit sind in Tabelle 8 erfasst und auch graphisch dargestellt.

Für jeden Patient wurde Veränderung der Gelenkbeweglichkeit wie folgt kalkuliert:

$$r_{\text{Min}(n-1)} = \frac{M_{ni}}{M(n-1)} - 1$$

Für das gesamte Patientenkollektiv wurde die Veränderung der Gelenkbeweglichkeit wie folgt errechnet:

$$r_{\text{Mmn}} = \frac{\text{SummerMin}}{i} \quad (\text{wobei } i = \text{die Anzahl der Patienten ist})$$

Die Werte für die Veränderung der Gelenkmobilität für jeden Patient sind in Tabelle 9 erfasst.

Als Kontrolle der Messungen wurde die Dispersion der Gelenkbeweglichkeit errechnet.

Die Dispersion erfasst die Abweichungen vom Mittelwert bei jeder Messung und wurde nach folgender Formel errechnet:

$$\sigma^2 = \frac{\text{Summe}(M_i - \bar{x})^2}{n}$$

Wobei  $M_i$  = der gemessene Wert

$\bar{x}$  = arithmetischer Mittelwert der Messungen  $M_i$  im Verhältnis zu der Anzahl der Messungen ( $\text{Summe } M_i/n$ )

$n$  = Anzahl der Messungen

Pearson's Koeffizient der Asymmetrie entsprechend folgender Formel:

$$CaM = \frac{(x_M - M_o)}{\sigma}$$

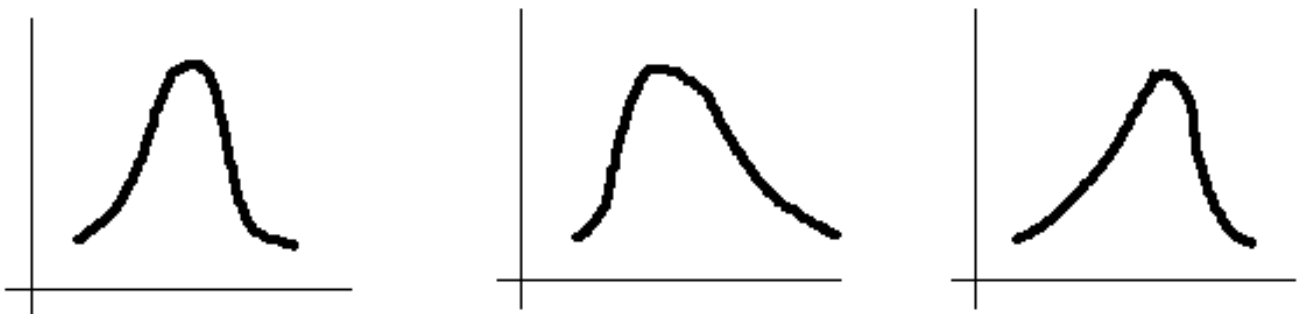
Wobei  $M_o$  = der dem häufigst gemessenen Wert entspricht.

Es gibt 3 Möglichkeiten:

$CaM = 0$  – perfekte Symmetry

$CaM > 0$  – linke positive Asymetry

$CaM < 0$  – rechte positive Asymetry



Wenn alle Messungen innerhalb ein Symmetrie-Muster fallen dann bestätigt dass die Richtigkeit der Messungen. Messungen die in mehrere Symmetrie-Muster fallen widerlegen die Messungen.

## 4. RESULTATE - PATIENTEN UND MATERIALIEN

Unerwünschte Ereignisse und Handhabung von OrthoFlex One®

Daten zu alle unerwünschte Ereignisse sowie zur Handhabung von OrthoFlex One® sind in Tabelle 6 erfasst.

### 4.1 Demographische Patientendaten

DEMOGRAPHISCHE DATEN	
<b>Geschlecht:</b>	
Männlich	4 (19,05%)
Weiblich	17 (80,95%)
<b>Durchschnittsalter</b>	<b>61,81 years</b>
<b>Domicil</b>	
Urban	11 (52,38%)
Ländlich	10 (47,62%)
<b>Beruf</b>	
Rentner	19 (90,48%)
Angestellt	1 (4,76%)
Arbeitslos	1 (4,76%)

Table 1 – Demographische Daten der Patienten

### 4.2 Compliance mit dem klinischen Investigatiosplan

Alle 21 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien für die Anwendungsbeobachtung.

### 4.3 Analyse der Resultate

Osteoarthritis is ein degenerativer Prozess der zur Abnutzung und Schädigung der Gelenkflächen führt. Die Erkrankung kann durch genetische Prädisposition, durch Alter, durch Durchblutungsstörungen, durch Verletzungen verursacht werden. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kniegelenk auf, aber auch in anderen Gelenken wie Sprunggelenk oder Schulter. Sehr oft gibt es einen vorausgehenden Faktor der zur Osteoarthritis führt, zum Beispiel ein Knochenbruch der zu einer Fehlstellung im Gelenk bzw. an den Gelenkflächen führt.

Hyaluron Säure (HA) ist ein Bestandteil der Gelenkflüssigkeit und dem Gelenkknorpel; seine viscoelastische und rheologische Eigenschaften erhöhen die Schmier- und Gleitfähigkeit der Gelenksflüssigkeit und dienen als ein Stossdämpfer zwischen den Gelenkflächen. HA hat auch analgetische, entzündungshemmende, antioxidante und knorpelschützende Fähigkeiten, weiterhin regt HA die proteoglycan Synthese an.

Chondroitin Sulfat erhöht die Flüssigkeitsaufnahme Fähigkeit des Gelenkknorpels und erhält die strukturelle Integrität des Gewebes. CS wird häufig als Nahrungsergänzung empfohlen um das Fortschreiten der Osteoarthritis entgegenzuwirken und stimuliert die Gelenkknorpel Produktion.

#### 4.4 Medizinische Anamnese der Patienten

MEDIZINISCHE ANAMNESE	
<b>Cardiologisch</b>	
HBP (Blut Hochdruck)	12 (57,14%)
IHD (ischemische Herzerkrankung)	11 (52,38%)
Heart failure (erhöhtes BNP)	1 (4,76%)
CVI (chronische venöse insuffizienz)	5 (23,80%)
Linke fasciculare Blockade	1 (4,76%)
<b>Diabetes</b>	1 (4,76%)
<b>Raucher</b>	2 (9,52%)
<b>Andere</b>	<b>24</b>
Cervicale spondylosis	5 (23,81%)
Fettleibig Grade I and II	6 (28,57%)
Lumbare discopathie IV	4 (19,05%)
Gonarthrose	4 (19,05%)
Coxarthrose	1 (4,76%)
Osteoporose	1 (4,76%)
Depressionen	1 (4,76%)
Scapulohumerale periarthrit	1 (4,76%)
Hepatische steatose	1 (4,76%)

#### 4.5 Blut-Typ

BLUT-TYP	
<b>A</b>	12 (57,14%)
<b>B</b>	3 (14,29%)
<b>AB</b>	1 (4,76%)
<b>0</b>	5 (23,81%)

Tabelle 4 – Blut Typ der Patienten

#### 4.6 Charakteristika der Osteoarthrose

CHARAKTERISTIKA DER OA	
<b>Symptome</b>	
- Schmerzen	21 (100,00%)
- Eingeschränkte Mobilität	11 (52,38%)
- Verändertes Gangbild	10 (47,62%)
- Gelenksknirschen	14 (66,66%)
<b>Symptom Dauer [Jahre]</b>	<b>7,90 years</b>
<b>Etiologie</b>	
- Primär progressiv	20 (95,24%)
- Unspezifiziert	1 (4,76%)
<b>Localisation</b>	
- Knie	19 (90,48%)
- Bilaterale coxarthrose	1 (4,76%)
- Sprunggelenk	1 (4,76%)

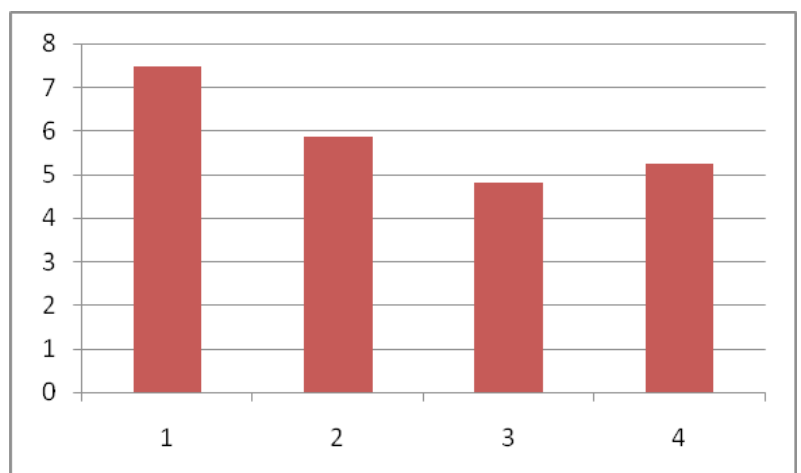
Tabelle 5 – Charakteristika der OA

## 4.7 Schmerzintensität

SCHMERZINTENSITÄT BEI BEWEGUNG					
No. of subject/ the initials	Untersuchungszeitpunkt				Durchschnittswert der Schmerzintensität (nach Injektion)
	Vor der Injektion	6 Wochen nach Injektion	3 Monate nach Injektion	6 Monate nach Injektion	
1. RM	8	6	5	6	5,67
2. VC	8	6	5	6	5,67
3. MI	8	7	5	6	6,00
4. NE	8	5	3	5	4,33
5. OM	6	5	3	5	4,33
6. ME	6	5	5	6	5,33
7. BS	6	5	4	5	4,67
8. GS	7	6	5	6	5,67
9. UM	8	6	5	5	5,33
10. AC	8	6	6	6	6,00
11. SF	7	6	5	5	5,33
12. CI	6	5	5	5	5,00
13. MI	8	6	5	5	5,33
14. PM	7	6	5	5	5,33
15. GF	9	7	6	5	6,00
16. AT	9	6	5	5	5,33
17. LN	8	6	5	5	5,33
18. MV	8	6	5	5	5,33
19. UE	8	7	5	5	5,67
20. GM	6	5	4	4	4,33
21. CD	8	6	5	5	5,33
Durchschnittliche Schmerzintensität	7,48	5,86	4,81	5,24	5,30

Tabelle 6 –Schmerzintensität

Die Entwicklung der Schmerzintensität vor und nach der Behandlung mit OrthoFlex One ist in der nebenstehenden Grafik zusammengefasst:



Die Entwicklung Schmerzintensität nach der Behandlung (6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate) zeigt eine signifikante Reduktion ( $p < 0.001$ ) gegenüber der Schmerzintensität vor der Behandlung.

3 Monate nach der Behandlung mit OrthoFlex One® lag die Schmerzintensität bei 4,81; nach 6 Monate noch bei 5,24 im Vergleich zu dem Wert vor der Behandlung von 7,48. Sogar nur 6 Wochen nach der Behandlung war ein Wert von 5,86 gemessen – also eine frühzeitige merkbare Reduktion der Schmerzen.

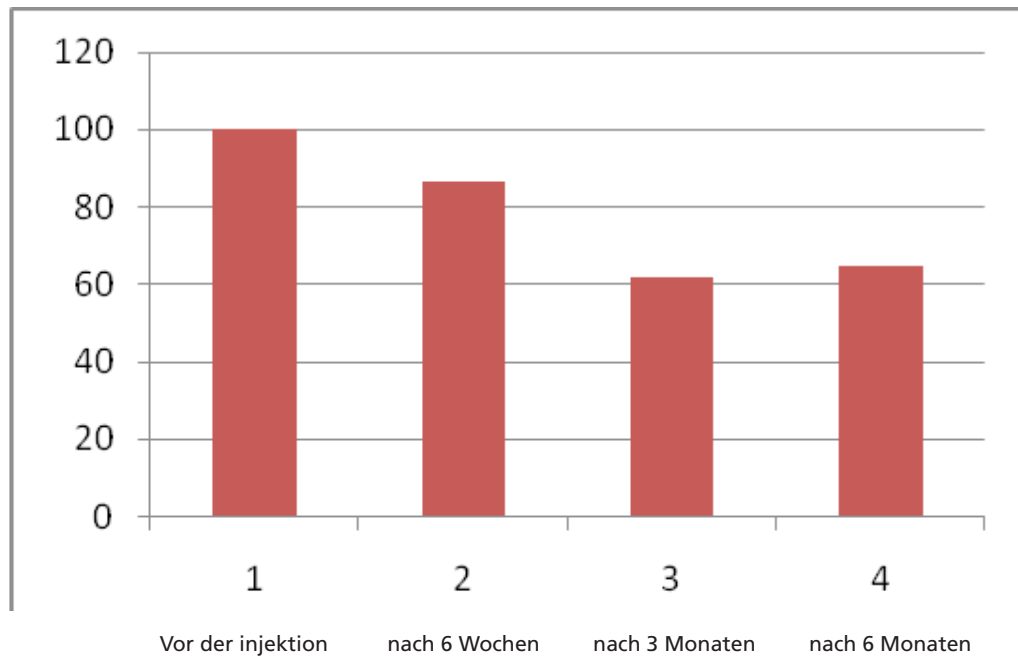
#### 4.8 Schmerzintensität

Schmerzen				
No. subjects/ initials	Lequesne Score			
	Vor der injection	6 Wochen nach der injection	3 Monate anach der injection	6 Monate nach der injection
1. RM	17	13	10	13
2. VC	19	12	10	12
3. MI	17	12	11	14
4. NE	14	7	7	11
5.OM	12	8	8	10
6. ME	20	13	12	14
7. BS	15	10	9	10
8. GS	17	14	10	11
9. UM	15	17	10	10
10. AC	17	12	10	10
11. SF	21	16	12	12
12.CI	16	13	11	12
13. MI	21	16	14	12
14. PM	16	12	12	12
15. GF	19	14	12	11
16. AT	20	13	12	12
17. LN	18	12	11	11
18. MV	18	14	11	10
19. UE	21	15	13	12
20. GM	17	12	9	8
21. CD	17	13	11	11
Average Lequesne index	17,48	12,76	10,71	11,33
Percentage	100%	86,33	61,73	64,82

Table no. 7– Schmerz Lequesne Score



Hier die graphische Zusammenfassung:



Die Ausgangswerte zeigen dass die Patienten alle unter sehr hochgradiger Osteoarthrose litten und trotzdem von der OrthoFlex One® Behandlung signifikante Schmerzminderung erfuhren.

Alle Nachbehandlungswerte (6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate) zeigten eine signifikante Reduktion der Lequesne Score ( $p < 0.001$ )

Die Ergebnisse zeigen nach Behandlung mit OrthoFlex One® eine 13,7% Reduktion nach 6 Wochen, eine 38,73% Reduktion nach 3 Monate und eine 35,18% Reduktion nach 6 Monate.

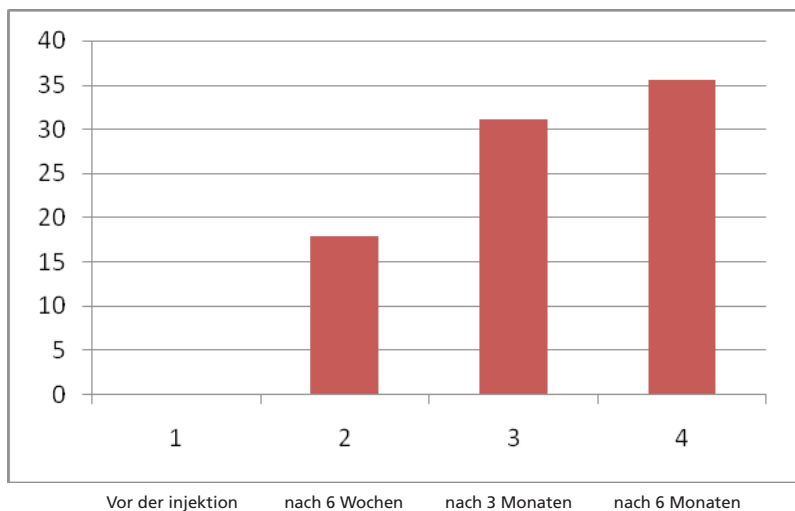
Der Lequesne Ausgangswert von 17,48 weist eine hochgradige Osteoarthrose nach. Eine Reduktion auf 12,76 nach 6 Wochen, von 10,71 nach 3 Monate und von 11,33 nach 6 Monate zeigt eine signifikante Verbesserung.

### 4.8.1 Gelenkbeweglichkeit

Gelenkbeweglichkeit [grad]				
Subject no./initials	M <sub>0i</sub> Vor injection	M <sub>1i</sub> 6 Wochen nach injection	M <sub>2i</sub> 3 Monate nach injection	M <sub>3i</sub> 6 Monate nach injection
1. RM	80°	100°	100°	100°
2. VC	80°	100°	110°	110°
3. MI	80°	90°	100°	100°
4. HE	80°	100°	140°	140°
5. OM	90°	110°	120°	120°
6. ME	70°	90°	100°	100°
7. BS	85°	100°	120°	120°
8. GS	75°	100°	110°	110°
9. UM	90°	100°	110	110°
10. AC	60°	80°	90°	90°
11. SF	80°	95°	100°	105°
12. CI	85°	100°	120°	120°
13. MI	100°	100°	110°	120°
14. PM	85°	100°	110°	120°
15. GF	20°	20°	30°	30°
16. AT	80°	90°	100°	100°
17. LN	90°	100°	110°	120°
18. MV	75°	90°	100°	110°
19. UE	80°	90°	100°	110°
20. GM	100°	120°	110°	130°
21. CD	100°	110°	120°	120°
Durchschnittliche Gelenkbeweglichkeit	M <sub>0m</sub>	M <sub>1m</sub>	M <sub>2m</sub>	M <sub>3m</sub>
	80.24 = 100%	94.52 = 117,80	105.24 =131.15%	108.81 = 135.61%

Tabelle 8 – Gelenkbeweglichkeit

Die Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit nach Behandlung mit OrthoFlex One ist in nebenstehender Grafik zusammengefasst:



Bei allen Nachuntersuchungen (6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate) wurde eine signifikante Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt ( $p < 0.001$ ). 6 Wochen nach Behandlung mit OrthoFlex One® war die Gelenkbeweglichkeit um 17,8% verbessert, nach 3 Monate um 31,15% und nach 6 Monate um 35,61%. Damit waren die Patienten in der Lage alltäglich Aktivitäten eigenständig zu bewältigen womit sich Ihrer Lebensqualität verbesserte und die Abhängigkeit von Hilfsmittel oder Hilfspersonen wurde reduziert.

#### 4.8.2 Asymmetrische Variationsanalyse

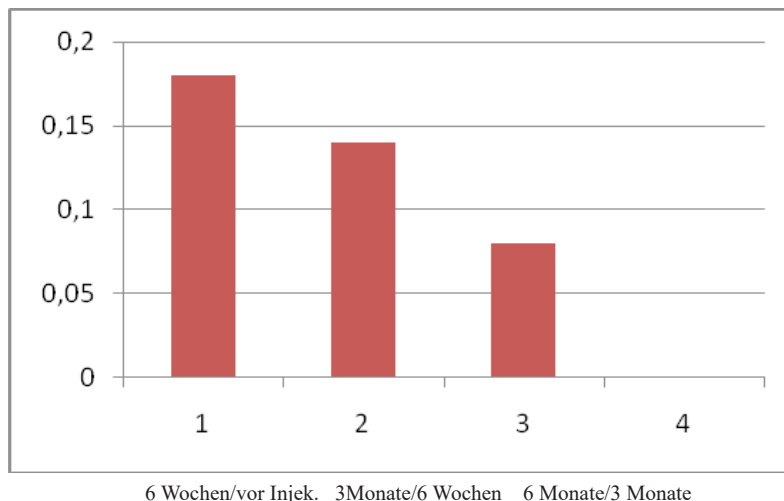
Die Resultate der asymmetrische Variationsanalyse sind in folgender Tabelle dargestellt:

Subject no./initials	rMi <sub>1/0</sub>	rMi <sub>2/1</sub>	rMi <sub>3/2</sub>
1. RM	0.25	0.00	0.00
2. VC	0.25	0.10	0.00
3. MI	0.13	0.11	0.00
4.HE	0.25	0.40	0.00
5.OM	0.22	0.09	0.00
6.ME	0.29	0.11	0.00
7. BS	0.18	0.20	0.00
8. GS	0.33	0.10	0.00
9. UM	0.11	0.10	0.00
10. AC	0.33	0.13	0.00
11. SF	0.19	0.05	0.05
12.CI	0.18	0.20	0.00
13. MI	0.00	0.10	0.09
14. PM	0.18	0.10	0.09
15. GF	0.00	0.50	0.00
16. AT	0.13	0.11	0.00
17. LN	0.11	0.10	0.09
18. MV	0.20	0.11	0.10
19. UE	0.13	0.10	0.10
20. GM	0.20	- 0.08	0.18
21. CD	0.10	0.09	0.00
Durchschnittliche Variation	rmM1/0	rmM2/1	rmM3/2
	0.18	0.13	0.08

Tabelle 9 – Asymmetrische Variationsanalyse

Die Variationsanalyse zeigt Werte gleich oder höher als 0 und zeigt damit die Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit nach Behandlung mit OrthoFlex One®.

Die Resultate sind nebenstehend grafisch dargestellt:



#### 4.9 Kompatibilität und Akzeptanz von OrthoFlex One®

Anbei die Daten zu unerwünschte Ereignisse als auch zur Handhabung von OrthoFlex One®

ORTHOFLEX ONE® – KOMPATIBILITÄT UND AKZEPTANZ		
SUBJECT	Kompatibilität	Akzeptanz
	Unerwünschtes Ereignis Ja/Nein	Handhabung [sehr einfach/einfach/schwierig/sehr schwierig
1. RM	Nein	Einfach
2. VC	Nein	Sehr einfach
3. MI	Nein	Sehr einfach
4. HE	Nein	Einfach
5. OM	Nein	Sehr einfach
6. ME	Nein	Sehr einfach
7. BS	Nein	Einfach
8. GS	Nein	Sehr einfach
9. UM	Nein	Einfach
10. AC	Nein	Einfach
11. SF	Nein	Sehr einfach
12. CI	Nein	Sehr einfach
13. MI	Nein	Sehr einfach
14. PM	Nein	Einfach
15. GF	Nein	Einfach
16. AT	Nein	Sehr einfach
17. LN	Nein	Sehr einfach
18. MV	Nein	Sehr einfach
19. UE	Nein	Sehr einfach
20. GM	Nein	Sehr einfach
21. CD	Nein	Sehr einfach

Tabelle 10

Es traten während der gesamten Dauer der Anwendungsbeobachtung keine unerwünschte Ereignisse bei keinem Patient auf. Alle Anwendungen von OrthoFlex One® wurden als einfach (33,33%) oder sehr einfach (66,67%) von den behandelnden Arzt beurteilt.

#### **4.10 Verifizierung der Daten**

Sowohl die Dispersionsanalyse als auch der Pearson's asymmetrie Koeffizient wurden berechnet und bestätigen die erfassten Daten zu OrthoFlex One® die im Rahmen dieser Anwendungsbeobachtung gemessen wurden.

#### **4.11 Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse**

Während der gesamten Dauer der Studie traten keine unerwünschten Ereignisse bei keinem Patient auf. Damit ist auszugehen dass OrthoFlex One® sehr gut verträglich ist und keine Nebenwirkungen hat.

#### **4.12 OrthoFlex One® Produkt**

Es wurden keine Mängel bei den OrthoFlex One® Produkte während der Studie festgestellt.

#### **4.13 Verlorene oder unvollständige Daten**

- a) Alle Patienten haben alle Nachuntersuchungen erhalten. Keine Daten oder Messungen wurden verloren. Der Ablauf entsprach dem klinischen Investigationsplan. Alle Patienten haben bei alle Befragungen kooperiert (hohe Compliance)
- b) Kein Patient ist während der Studie von der Studie zurückgetreten.

## 5. DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG

### 5.1. Resultate zu Sicherheit und Effizienz

Diese Untersuchung zeigt dass OrthoFlex One® sicher für Patient und Arzt ist. Keine unerwünschten Ereignisse sind während der Untersuchung aufgetreten. OrthoFlex One® ist sicher und effizient in der Behandlung von Osteoarthritis.

Die Effizienz der OrthoFlex One® Behandlung wurde durch die signifikante Reduktion der Gelenkschmerzen (Wong-Baker Score) von 7,48 auf 5,86 (nach 6 Wochen), 4,81 (nach 3 Monate) und 5,24 (nach 6 Monate) bestätigt. Die Reduktion erfolgte schnell und nachhaltig.

Auch die Schmerzintensität (Lequense Score) zeigte eine erhebliche Verbesserung – von einem Wert vor der Behandlung von 17,48 auf 10,71 (nach 3 Monate) und 11,33 (nach 6 Monate). Der Ausgangswert belegt dass alle Patienten unter einer extremen Osteoarthritis litten.

Daten zur Gelenkbeweglichkeit nach Behandlung mit OrthoFlex One® zeigten nach 6 Wochen eine 17,8% Verbesserung, nach 3 Monate 31,15% und nach 6 Monate eine 35,61% Verbesserung der Gelenkmobilität im Vergleich zum Ausgangswert vor der Behandlung. Diese verbesserte Beweglichkeit erlaubt den Patienten mehr tägliche Aktivitäten ohne fremde Hilfe auszuüben.

### 5.2 Klinische Relevanz

Osteoarthritis ist ein degenerativer Prozess der zur Abnutzung und Schädigung der Gelenkflächen führt. Die Erkrankung kann durch genetische Prädisposition, durch Alter, durch Durchblutungsstörungen, durch Verletzungen verursacht werden. Die Erkrankung tritt am häufigsten im Kniegelenk auf, aber auch in anderen Gelenken wie Sprunggelenk oder Schulter. Sehr oft gibt es einen vorausgehenden Faktor der zur Osteoarthritis führt, zum Beispiel ein Knochenbruch der zu einer Fehlstellung im Gelenk bzw. an den Gelenkflächen führt.

Hyaluron Säure (HA) ist ein Bestandteil der Gelenksflüssigkeit und dem Gelenksknorpel; seine viscoelastische und rheologische Eigenschaften erhöhen die Schmier- und Gleitfähigkeit der Gelenksflüssigkeit und dienen als ein Stossdämpfer zwischen den Gelenkflächen. HA hat auch analgetische, entzündungshemmende, antioxidante und knorpelschützende Fähigkeiten, weiterhin regt HA die proteoglycan Synthese an.

Chondroitin Sulfat erhöht die Flüssigkeitsaufnahme Fähigkeit des Gelenksknorpels und erhält die strukturelle Integrität des Gewebes. CS wird häufig als Nahrungsergänzung empfohlen um das Fortschreiten der Osteoarthritis entgegenzuwirken und stimuliert die Gelenksknorpel Produktion.

Bei Osteoarthritis ist die Menge und Qualität der Hylaronsäure in der Synovialflüssigkeit sehr niedrig da deren Synthese durch die synovial Zellen und dem Knorpel gestört sind. Damit ist die Schutzfunktion der Synovialflüssigkeit komprimiert und der Knorpel Zerstörung durch Friktion und Kompression ausgesetzt ist.

Die medizinische Vorteile der Behandlung mit OrthoFlex One® überwiegen eventuelle Nachteile der Behandlung. Die Hauptvorteile sind Schmerzminderung und erhöhte Gelenkbeweglichkeit – beides wichtige Faktoren der Lebensqualität.

### 5.3 Zusammenfassung

Die durch die Studie belegten Vorteile der OrthoFlex One® Behandlung sind:

- eine signifikante Reduktion der Schmerzen und deren Intensität (Wong-Baker Score) sowie die Entwicklung dieser Faktoren (Lequense Score); erhöhte Lebensqualität der behandelnden Patienten wurde hierdurch erzielt.
- Eine signifikante Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit; erhöhte eigenständige Tätigkeit im Alltagsleben war für die Patienten ein besonderer Vorteil.
- Es sind keine besondere Vorkehrungen für die Behandlung nötig ausser der Patient weist eine Allergie gegen Bestandteile der Injektion auf.

Es wurde keine Analyse von Subgruppen von Patienten durchgeführt sodas hierzu keine Aussage möglich ist.

### 5.4 Begrenzungen der Anwendungsbeobachtung

Diese Untersuchung der OrthoFlex One® Behandlung hat keine Vergleich verschiedene Subgruppen von Patienten oder verschiedene OA Aethiologien angestrebt.

## 6. ABKÜRZUNGEN UND DEFINITIONEN

OA – Osteoarthrose

HBP – Bluthochdruck

IHD – ischemische Herzerkrankung

CVI – chronische venöse Insuffizienz

SPOA – Spinale und periphere Osteoarthrose

SHP – Scapulohumerale Periarthrose

CVA – Cerebrovaskuläres Ereignis

HA – Hyaluronsäure

Entspricht den Richtlinien - SR EN ISO 14155, SR EN ISO 13485 and SR EN ISO 14971.

## 7. ETHISCHE ASPEKTE

Der klinische Investigationsplan wurde der Ethik Kommission der National Institute of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneoclimatology am 4.3.2014 vorgelegt und nach entsprechender Beratung genehmigt.

Die Ethik Kommission wurde auch über die 2 Änderungen am klinischen Investigationsplan (Amendment 1 und Amendment 2) entsprechend schriftlich informiert am 10.3.2014 sowie am 29.5.2014.

## 8. INVESTIGATOREN UND ADMINISTRATION

### 8.1 Kurzbeschreibung der Prüforganisation

Die klinische Untersuchung wurde vom National Institute of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneoclimatology bei 21 (ursprünglicher Prüfplan 30) Patienten durchgeführt. Die Lokalisation der OA wurde nicht eingeschränkt.

### 8.2 Prüfarzte

1. Principal clinical investigator: Doctor Dima Augustin, Board Certified Physician in Physiokinesitherapy and Balneology, National Institute of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneoclimatology, Bucharest.
2. Clinical investigator: Reader Cinteza Delia, PhD, Board Certified Physician in Physiokinesitherapy and Balneology, National Institute of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneoclimatology, Bucharest, Lecturer of Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Doctor of Medical Science.
3. Clinical investigator: Dr. Alexandru Cristea, Board Certified Physician in Physiokinesitherapy and Balneology, National Institute of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneoclimatology, Bucharest.

### 8.3 Sponsor und Anschrift

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Romania, Ilfov, 75100, Otopeni, Str. Eroilor, nr. 1A  
Phone: 021 350 46 40; 021 300 77 80; 021 300 77 81  
Fax: 021 350 46 41  
e-mail: [office@rompharm.ro](mailto:office@rompharm.ro)  
web: [www.rompharm.ro](http://www.rompharm.ro)



## 9. UNTERSCHRIFTEN

Ich habe diesen Bericht gelesen und bestätige dass dieser genau die Daten und Resultate dieser Untersuchung wiedergeben.

Sponsor S.C. Rompharm Company S.R.L.	Managing Director S.C. Rompharm Company S.R.L. Atanasov Rossen	Datum und Unterschrift
Principal Clinical Investigator National Institute of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneoclimatology, Bucharest	Doctor Dima Augustin Board Certified Physician in Physiokinetotherapy and Balneology	Datum, Unterschrift und Siegel
Monitor S.C. Rompharm Company S.R.L.	Pharm. Georgiana Marinică	Datum und Unterschrift

**TRIMEDICALES**  
OPERATIVE LÖSUNGEN

**Trimedicales GmbH**

Goethering 34  
63303 Dreieich-Götzenhain

Telefon: 0 61 03 - 486 28 80

Fax: 0 61 03 - 486 28 88

E-Mail: [info@trimedicales.de](mailto:info@trimedicales.de)

Internet: [www.trimedicales.de](http://www.trimedicales.de)