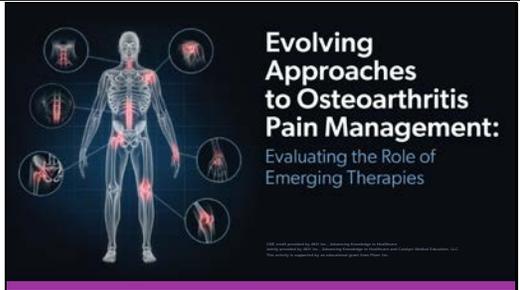
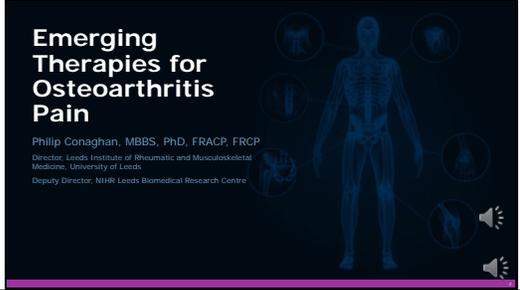
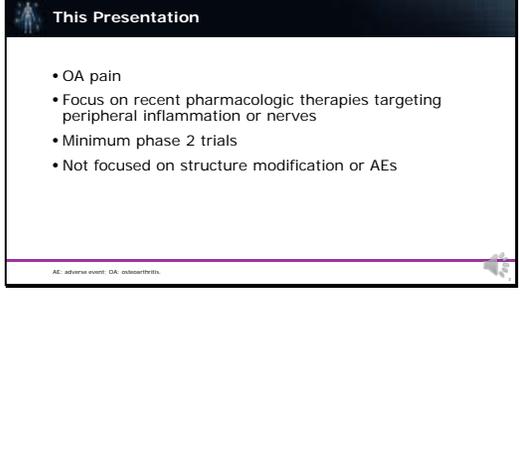
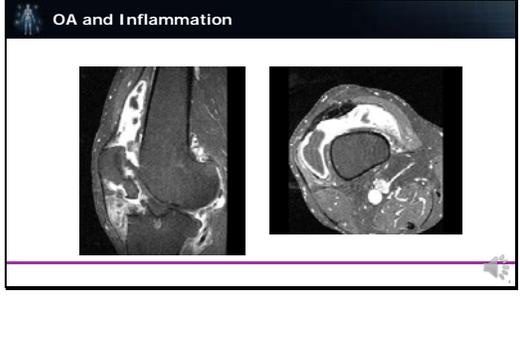
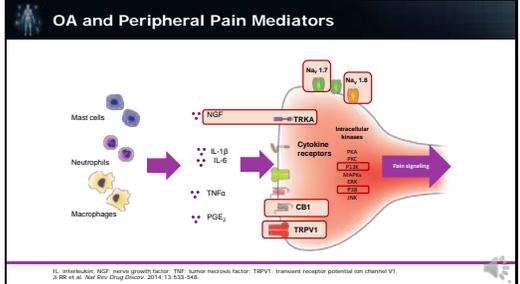
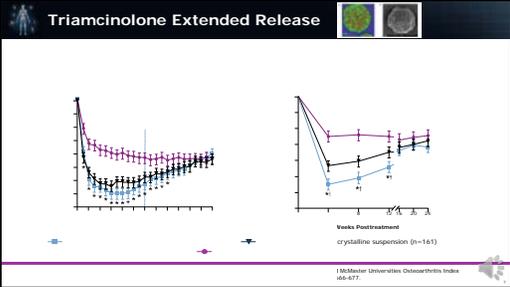
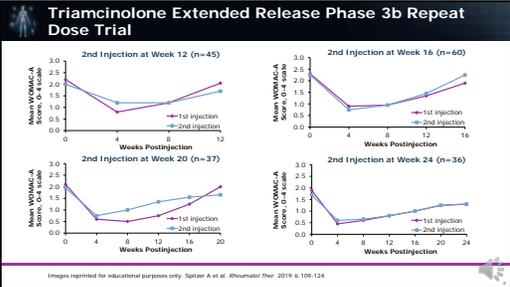


# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

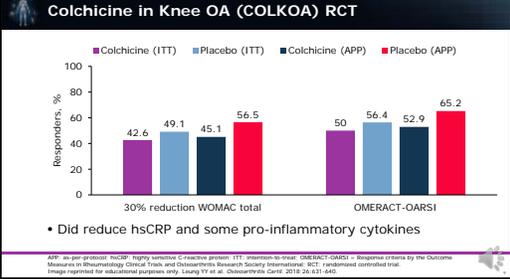
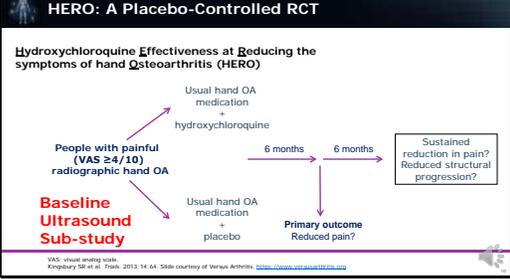
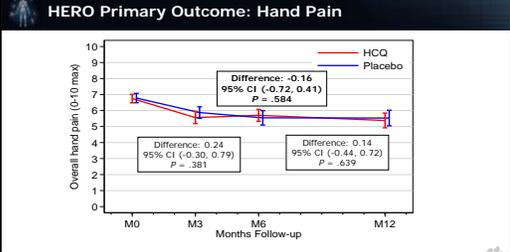
1		
2		<p>Bonjour, Je m'appelle Philip Conaghan.</p> <p>Je suis rhumatologue et professeur à l'Université de Leeds, dans le nord de l'Angleterre. Je vais vous présenter certaines thérapies en cours de développement ciblant les douleurs provoquées par l'arthrose.</p>
3		<p>Cette présentation est donc consacrée à la douleur liée à l'arthrose et ne concerne pas la modification structurelle. J'examinerai également la littérature relativement récente traitant des thérapies résultant des développements de médicaments. Et il s'avère que ces thérapies ont tendance à cibler l'inflammation ou les nerfs eux-mêmes.</p> <p>Aujourd'hui, j'évoquerai uniquement les essais en phase II. Il est donc nécessaire d'avoir atteint au moins cette étape. Je n'aborde que très peu les événements indésirables en raison du peu de temps dont nous disposons aujourd'hui.</p>
4		<p>Aujourd'hui, le fait que l'arthrose provoque des inflammations n'étonne plus grand monde. Et en fonction de la modalité d'imagerie sensible que vous utilisez, que ce soit l'échographie, l'IRM avec ou sans agent de contraste, vous constaterez une inflammation du genou dans 80 à 95 % des cas. Nous savons donc que les synovites et les épanchements sont très fréquemment associés à l'arthrose, en particulier en cas de maladie structurelle plus évoluée.</p>
5		<p>Cependant, au cours des 10 à 15 dernières années, nous avons également mieux appréhendé la douleur nociceptive périphérique ainsi que l'importance des médiateurs dans les voies nociceptives, principalement les cytokines inflammatoires que nous connaissons tous, les</p>

**Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies**  
 Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>prostacyclines, mais également le facteur de croissance nerveuse, ou NGF. J’y reviendrai plus tard.</p> <p>Ainsi, l’inflammation et la douleur nociceptive périphérique sont étroitement liées. Et elles nous permettent également de comprendre comment ces facteurs sont liés à leurs récepteurs sur les nerfs périphériques.</p>
6		<p>Et qu’en est-il des traitements...</p>
7		<p>... de l’inflammation ? Pour traiter la douleur provoquée par l’arthrose, nous avons depuis très longtemps recours à des injections intra-articulaires de stéroïdes. Certains essais plus récents ont porté sur une microsphère à libération prolongée de corticostéroïde, en l’occurrence de la triamcinolone, dans la zone articulaire. Cette étude a montré, par rapport à une injection classique de triamcinolone ou à un placebo, que la nouvelle thérapie était bénéfique au-delà de 12 semaines, bien que ce délai ait été retenu comme principal critère d’évaluation. Ensuite, lorsque nous avons utilisé l’indice WOMAC-A ou la sous-échelle de douleur WOMAC que beaucoup d’entre vous connaissent, nous avons constaté une différence entre l’utilisation classique de la triamcinolone et l’utilisation de la triamcinolone à libération prolongée. Et cela a été confirmé au-delà de 12 semaines. Il s’agit donc de nouvelles formulations d’anciens médicaments.</p>
8		<p>J’ai souhaité évoquer cet essai parce que j’estime qu’il est probablement intéressant. Nous avons tous entendu dire que les injections étaient de moins en moins efficaces avec le temps. Mais il est difficile de savoir au bout de combien de temps. Dans cette étude où les doses sont administrées à plusieurs reprises et la triamcinolone à libération prolongée est utilisée, vous pouvez constater qu’il y a eu une réponse analgésique équivalente, que la seconde injection ait été administrée pendant la</p>

# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>semaine 12, 16, 20 ou 24. Ainsi, il est nécessaire de pouvoir répondre à cette question qui se pose depuis longtemps concernant la perte de réponse chez les patients.</p>																														
<p>9</p>	 <p><b>Colchicine in Knee OA (COLKOA) RCT</b></p> <p>Legend: Colchicine (ITT), Placebo (ITT), Colchicine (APP), Placebo (APP)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Colchicine (ITT)</th> <th>Placebo (ITT)</th> <th>Colchicine (APP)</th> <th>Placebo (APP)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30% reduction WOMAC total</td> <td>42.6</td> <td>49.1</td> <td>45.1</td> <td>56.5</td> </tr> <tr> <td>OMERACT-OARSI</td> <td>50</td> <td>56.4</td> <td>52.9</td> <td>65.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>• Did reduce hsCRP and some pro-inflammatory cytokines</p> <p><small>APP = as per protocol; hsCRP = highly sensitive C-reactive protein; ITT = intention-to-treat; OMERACT-OARSI = Response criteria by the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials and Osteoarthritis Research Society International; RCT = randomized controlled trial. Image prepared for educational purposes only. Leung JY et al. Osteoarthritis Cartilage. 2018;26:623-640.</small></p>	Outcome	Colchicine (ITT)	Placebo (ITT)	Colchicine (APP)	Placebo (APP)	30% reduction WOMAC total	42.6	49.1	45.1	56.5	OMERACT-OARSI	50	56.4	52.9	65.2	<p>J'ai choisi de vous présenter cette étude sur la colchicine, car nous savons que des cristaux sont présents au plus tard à un stade ultérieur de la maladie. Par ailleurs, une étude allemande a démontré que des cristaux étaient présents dans le cartilage de presque 100 % des personnes à un stade avancé de la maladie. Il est donc intéressant d'avoir une thérapie susceptible de traiter l'inflammation provoquée par ces cristaux qui se serait avérée utile. Il s'agissait d'un essai randomisé pertinent conduit par un groupe à Singapour. Et il a concrètement démontré que la colchicine n'avait eu aucun effet bénéfique dans ce groupe de personnes sélectionnées atteintes d'une arthrose du genou. Le traitement n'a donc eu aucun effet bénéfique prouvé, bien qu'il ait présenté quelques avantages en réduisant les CRP très sensibles ainsi que certaines cytokines pro-inflammatoires.</p>															
Outcome	Colchicine (ITT)	Placebo (ITT)	Colchicine (APP)	Placebo (APP)																												
30% reduction WOMAC total	42.6	49.1	45.1	56.5																												
OMERACT-OARSI	50	56.4	52.9	65.2																												
<p>10</p>	 <p><b>HERO: A Placebo-Controlled RCT</b></p> <p><b>Hydroxychloroquine Effectiveness at Reducing the symptoms of hand Osteoarthritis (HERO)</b></p> <p>Flowchart: People with painful (VAS ≥4/10) radiographic hand OA → Baseline Ultrasound Sub-study → 6 months → Primary outcome Reduced pain? → 6 months → Sustained reduction in pain? Reduced structural progression?</p> <p>Arms: Usual hand OA medication + hydroxychloroquine vs Usual hand OA medication + placebo</p> <p><small>VAS, visual analog scale. Kingsbury SR et al. Trials. 2013;14:64. Slide courtesy of Verena Jellrich. <a href="https://www.trialsjournal.com/content/14/1/64">https://www.trialsjournal.com/content/14/1/64</a></small></p>	<p>À Leeds, nous avons dirigé un essai portant sur l'hydroxychloroquine qui est utilisée de manière anecdotique depuis de nombreuses années pour traiter les douleurs de l'arthrose de la main. Nous avons procédé à un large essai randomisé contrôlé à l'occasion duquel nous avons ajouté de l'hydroxychloroquine aux médicaments analgésiques utilisés habituellement par les patients. Nous avons obtenu des résultats primaires sur la douleur au bout de six mois, puis d'autres résultats six mois plus tard, au bout de 12 mois avec radiographie.</p>																														
<p>11</p>	 <p><b>HERO Primary Outcome: Hand Pain</b></p> <p>Line graph: Overall hand pain (0-10 max) vs Months Follow-up (M0, M3, M6, M12). Groups: HCO (red), Placebo (blue).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>HCO</th> <th>Placebo</th> <th>Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M0</td> <td>~6.5</td> <td>~6.5</td> <td>0.24</td> <td>(-0.30, 0.79)</td> <td>.381</td> </tr> <tr> <td>M3</td> <td>~6.0</td> <td>~6.0</td> <td>-0.16</td> <td>(-0.72, 0.41)</td> <td>.584</td> </tr> <tr> <td>M6</td> <td>~5.8</td> <td>~5.8</td> <td>0.14</td> <td>(-0.44, 0.72)</td> <td>.639</td> </tr> <tr> <td>M12</td> <td>~5.5</td> <td>~5.5</td> <td>0.14</td> <td>(-0.44, 0.72)</td> <td>.639</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	HCO	Placebo	Difference	95% CI	P-value	M0	~6.5	~6.5	0.24	(-0.30, 0.79)	.381	M3	~6.0	~6.0	-0.16	(-0.72, 0.41)	.584	M6	~5.8	~5.8	0.14	(-0.44, 0.72)	.639	M12	~5.5	~5.5	0.14	(-0.44, 0.72)	.639	<p>Malheureusement, dans cet essai également, aucune différence flagrante relative à la douleur n'est apparue au bout de six mois avec l'hydroxychloroquine, et aucun effet bénéfique n'a été constaté...</p>
Time Point	HCO	Placebo	Difference	95% CI	P-value																											
M0	~6.5	~6.5	0.24	(-0.30, 0.79)	.381																											
M3	~6.0	~6.0	-0.16	(-0.72, 0.41)	.584																											
M6	~5.8	~5.8	0.14	(-0.44, 0.72)	.639																											
M12	~5.5	~5.5	0.14	(-0.44, 0.72)	.639																											

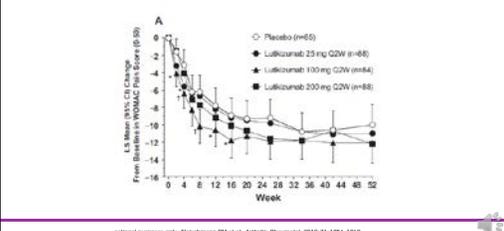
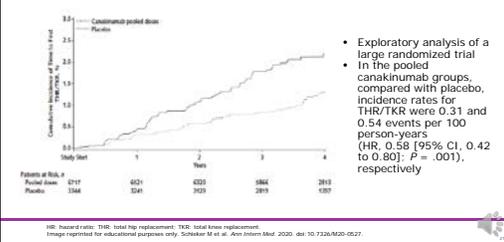
# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

12	<p><b>HERO: Response by Ultrasound Synovitis</b></p> <p>Positive Greyscale Synovitis (n=134)</p>	<p>... dans les résultats radiographiques obtenus au bout de 12 mois. Nous avons également cherché à savoir si l'étendue de l'inflammation présente au départ permettait de prédire la réponse chez les patients, et nous avons eu recours à des échographies pour un sous-ensemble de patients au cours</p> <p>de cet essai. Mais, ni l'échelle de gris ni le Doppler de puissance n'ont révélé une vascularisation accentuée de la synovite associée à la réponse. L'absence d'effet bénéfique de l'hydroxychloroquine a été une déception.</p>
13	<p><b>PROMOTE: Methotrexate in Knee OA RCT</b></p> <p>Multicenter (15 UK sites), randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p>	<p>Nous avons également procédé à un large essai randomisé de contrôle sur plusieurs sites du Royaume-Uni en utilisant du méthotrexate en plus des traitements habituels de l'arthrose du genou. Dans ce cas également, le but est de traiter l'inflammation pour réduire la douleur. Les résultats primaires sur la douleur ont été obtenus au bout de six mois. Nous avons également observé le volume synovial pour déterminer s'il s'agissait du mécanisme par lequel le méthotrexate pouvait affecter la douleur.</p>
14	<p><b>PROMOTE Primary Outcome: Overall Knee Pain</b></p>	<p>Nous avons pu montrer qu'il existait une différence significative au bout de six mois concernant la douleur ressentie dans le bras traité avec du méthotrexate. Nous avons utilisé l'échelle de douleur VIS – pardon, une échelle d'évaluation numérique de la douleur. Et la différence est probablement cliniquement significative.</p>
15	<p><b>PROMOTE: Secondary Outcomes</b></p>	<p>En ce qui concerne les résultats secondaires, l'indice de douleur WOMAC n'a pas confirmé les effets bénéfiques révélés par l'échelle numérique. Mais les sous-échelles de la rigidité et de la fonction ont montré des différences assez significatives au bout de six mois. Il apparaît donc que le méthotrexate présente un avantage, bien que les deux résultats sur la douleur ne soient pas uniformes dans cet essai.</p>

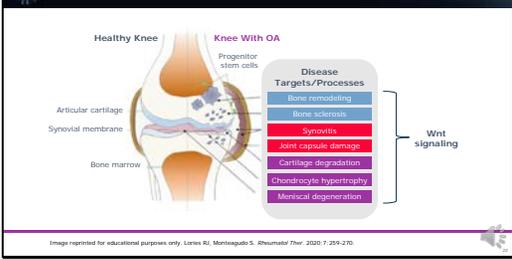
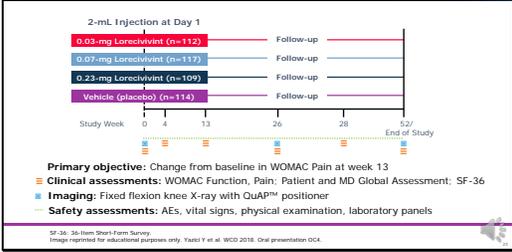
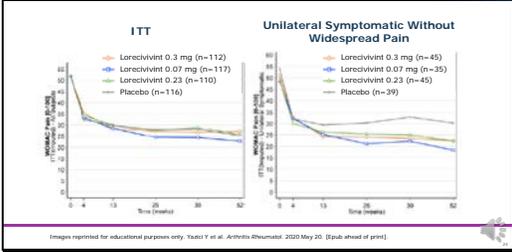


**Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies**  
**Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain**

		<p>Comme vous pouvez le voir, cet essai à dose croissante s'appuyait sur trois doses différentes de médicament, un nombre raisonnable de patients, des critères de jugement principaux conjoints de</p> <p>la douleur au bout de 16 semaines, ainsi que des critères de jugement principaux de l'inflammation basés sur l'IRM au bout de 20 semaines.</p>
<p>20</p>	<p><b>Anti-IL-1<math>\alpha</math> and -<math>\beta</math> With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Results: Pain</b></p>  <p><small>Editorial purposes only. Fleischman BM et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1056-1069.</small></p>	<p>Mais aucun bénéfice n'a pu être constaté sur la base des critères de jugement principaux de l'inflammation structurale.</p>
<p>21</p>	<p><b>Canakinumab and Joint Replacement</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exploratory analysis of a large randomized trial</li> <li>• In the pooled canakinumab groups, compared with placebo, incidence rates for THR/TKR were 0.31 and 0.54 events per 100 person-years (HR, 0.58 [95% CI, 0.42 to 0.80]; <math>P = .001</math>), respectively</li> </ul> <p><small>HR, hazard ratio; THR, total hip replacement; TKR, total knee replacement. Image reprinted for educational purposes only. Schellhan M et al. Ann Intern Med. 2020. doi:10.7326/M20-0927.</small></p>	<p>Cependant, récemment, nous avons présenté les données d'une large étude sur le canakinumab. Le canakinumab est un autre anticorps monoclonal anti-IL-1. Cet essai ne concernait pas principalement l'arthrose, mais il portait sur des patients sélectionnés en raison de risques cardiovasculaires, et ayant déjà eu un infarctus du myocarde ainsi que des CRP légèrement élevés, au moins très sensibles. Cet essai avait pour but de déterminer si les traitements avec le canakinumab pouvaient réduire les critères de jugement principaux cardiovasculaires.</p> <p>Cependant, lorsque nous avons étudié les événements secondaires et indésirables chez les personnes traitées avec du canakinumab, nous avons constaté que les taux d'incidence pour l'arthroplastie totale de la hanche et du genou ont été réduits jusqu'à 40 % pendant la durée de l'essai qui s'est déroulé sur trois ans et demi.</p> <p>Ces résultats sont très intéressants dans la mesure où les essais utilisant l'IL-1 n'avaient jusque-là montré aucun bénéfice. Dans cet essai reposant sur un groupe sélectionné en raison d'une composante inflammatoire systémique et un grand nombre de personnes traitées tous les trois mois sur une longue période, il semble qu'il existe un effet bénéfique. Cela nous amène donc à nous poser de nouvelles questions sur l'IL-1, son rôle</p>

# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>dans l'arthrose et celui qu'il peut jouer sur son inhibition.</p>
22	 <p><b>Wnt Signaling Pathway in OA</b></p> <p>Healthy Knee vs. Knee With OA</p> <p>Progenitor stem cells</p> <p>Disease Targets/Processes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bone remodeling</li> <li>Bone sclerosis</li> <li>Synovitis</li> <li>Joint capsule damage</li> <li>Cartilage degradation</li> <li>Chondrocyte hypertrophy</li> <li>Meniscal degeneration</li> </ul> <p>Wnt signaling</p> <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Lories R, Monteggia S. Rheumatol Ther. 2020;7:205-270.</small></p>	<p>La voie de signalisation Wnt joue également un rôle important pour garder l'articulation en bonne santé et préserver la structure osseuse du cartilage. La voie de signalisation Wnt joue ici un rôle pléiotropique. Et nous savons que lorsque la voie de signalisation Wnt est perturbée, il en résulte une dégradation du cartilage, un remodelage osseux et une inflammation.</p>
23	 <p><b>Lorecivivint: Phase 2a: Study Design</b></p> <p>2-mL Injection at Day 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0.03-mg Lorecivivint (n=112)</li> <li>0.07-mg Lorecivivint (n=117)</li> <li>0.23-mg Lorecivivint (n=109)</li> <li>Vehicle (placebo) (n=114)</li> </ul> <p>Follow-up at weeks 4, 13, 26, 32</p> <p>Study Week: 0, 4, 13, 26, 32, End of Study</p> <p><b>Primary objective:</b> Change from baseline in WOMAC Pain at week 13</p> <p><b>Clinical assessments:</b> WOMAC Function, Pain; Patient and MD Global Assessment: SF-36</p> <p><b>Imaging:</b> Fixed flexion knee X-ray with QuAP™ positioner</p> <p><b>Safety assessments:</b> AEs, vital signs, physical examination, laboratory panels</p> <p><small>SP-36: 36-Item Short-Form Survey. Image reprinted for educational purposes only. Yessierli Y et al. WJCD 2018. Oral presentation OCA.</small></p>	<p>Il existe aujourd'hui un inhibiteur à petites molécules de la voie Wnt appelé Lorecivivint. Ce dernier a été testé et fait actuellement l'objet d'un programme d'essai. Voici quelques données issues de la Phase 2A de l'étude, une étude utilisant des doses croissantes comme nous pouvions nous y attendre, et dont les résultats primaires se basent sur l'indice de douleur WOMAC. Le traitement a été administré par injection intra-articulaire dans le genou affecté par l'arthrose.</p>
24	 <p><b>Lorecivivint Phase 2a: WOMAC Pain</b></p> <p>ITT (Intention to Treat)</p> <p>Unilateral Symptomatic Without Widespread Pain</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lorecivivint 0.3 mg (n=112)</li> <li>Lorecivivint 0.07 mg (n=117)</li> <li>Lorecivivint 0.23 mg (n=110)</li> <li>Placebo (n=114)</li> </ul> <p><small>Images reprinted for educational purposes only. Yessierli Y et al. Arthritis Rheumatol. 2020 May 20. [Epub ahead of print].</small></p>	<p>Dans la cohorte analysée en intention de traiter, vous pouvez constater qu'aucune dose n'a eu d'effet bénéfique. Mais lorsqu'un groupe symptomatique unilatéral a été examiné en tant qu'indicateur de résultat prédéfini, ou dans un groupe symptomatique sans douleur généralisée, un bénéfice important pour la dose de 0,07 milligramme a été constaté.</p> <p>Cela nous montre que, au cours des dernières années, nous avons également commencé à mieux comprendre comment réaliser des essais sur la douleur provoquée par l'arthrose. En effet, l'un des principaux problèmes consiste à différencier une thérapie active d'un placebo étant donné que la réponse au placebo peut être assez élevée. Et nous savons que l'examen de groupes souffrant de douleurs unilatérales, en particulier lorsqu'il n'y a pas de douleur corporelle généralisée, améliore la réactivité de ces études. Ainsi, des signaux intéressants sur la douleur ressortent de cette étude en Phase 2</p>

# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>25</p>	<p><b>Lorecivint Phase 2b</b></p> <p>Pain NRS (FAS)      PGA (FAS)</p> <p>Time (hours): 0, 4, 8, 12, 16, 20, 24</p> <p>Legend: Lorecivint 0.07 mg, Lorecivint 0.17 mg, Lorecivint 0.37 mg, Lorecivint 0.77 mg, Placebo</p> <p><small>FAS: Full Analysis Set; PGA: Patient Global Assessment; Images reprinted for educational purposes only. Yano Y et al. ACR 2018; Poster L03.</small></p>	<p>Concernant la Phase 2B, nous constatons également des différences avec la dose de 0,07 milligramme dans les résultats de l'échelle numérique de mesure de la douleur, ainsi que les résultats globaux chez les patients. Il s'agit de signaux précoces intéressants. Le Lorecivint est désormais entré en Phase 3 du programme.</p>
<p>26</p>	<p><b>Nerves as a Target</b></p>	<p>Après avoir étudié les différentes parties de la voie inflammatoire, penchons-nous sur celles qui ciblent les nerfs.</p>
<p>27</p>	<p><b>NGF and Pain</b></p> <p>1. Peripheral injury results in increased levels of NGF from a variety of cell types.</p> <p>2. Short-term action on nociceptors: NGF binds to TrkA on peripheral sensory neurons, leading to increased activity of nociceptors. This leads to increased nociceptive signaling, resulting in pain.</p> <p>3. Long-term action on nociceptors: NGF binds to TrkA on peripheral sensory neurons, leading to increased activity of nociceptors. This leads to increased nociceptive signaling, resulting in pain.</p> <p>4. NGF induces release of inflammatory mediators, including prostaglandins, which enhance the activity of nociceptors. This leads to increased nociceptive signaling, resulting in pain.</p> <p>5. Increased nociceptive signaling leads to increased pain signaling through the dorsal horn and spinal structures.</p> <p><small>Images reprinted for educational purposes only. Schmidt W et al. Pain 2010; 160:2210-2220.</small></p>	<p>J'ai déjà évoqué le facteur de croissance nerveuse ainsi que le rôle important qu'il joue dans la douleur. Voici une étude du NICE sur le NGF et ses nombreux rôles dans cette voie de transmission. Il se lie au TrkA, c.-à-d. le récepteur de la tropomyosine kinase A, et stimule une cascade d'événements affectant le ganglion de la racine dorsale et la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui augmente la signalisation des nocicepteurs vers le cerveau.</p> <p>Il joue également un rôle dans la libération des médiateurs de l'inflammation au niveau local. Ainsi, le NGF joue un rôle relativement complexe dans les voies nociceptives.</p>
<p>28</p>	<p><b>Monoclonal Antibody to NGF: Tanezumab</b></p> <p>A. Patient's Assessment of Knee Pain while Walking</p> <p>Week: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28</p> <p>Legend: Placebo, Tanezumab 0.25mg, Tanezumab 0.5mg, Tanezumab 1mg, Tanezumab 2mg</p> <p>Mean Change from Baseline over Weeks 3-28</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo: -11.5 (95% CI: -12.5, -10.5)</li> <li>Tanezumab 0.25mg: -14.5 (95% CI: -15.5, -13.5)</li> <li>Tanezumab 0.5mg: -16.5 (95% CI: -17.5, -15.5)</li> <li>Tanezumab 1mg: -18.5 (95% CI: -19.5, -17.5)</li> <li>Tanezumab 2mg: -20.5 (95% CI: -21.5, -19.5)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 2 study</li> <li>Multiple doses of tanezumab</li> <li>Patients with knee OA</li> <li>450 patients randomized</li> </ul> <p><small>Images reprinted for educational purposes only. Lane N et al. N Engl J Med 2010; 363:1521-1531.</small></p>	<p>Je pense que tout le monde était très enthousiaste il y a 10 ans, lorsque Nancy Lane et ses collaborateurs ont publié dans le New England Journal of Medicine ces données relatives à une étude utilisant des doses croissantes de tanezumab, l'un des premiers anticorps monoclonaux contre le NGF, montrant une très forte réponse à la dose de NGF administrée par voie intraveineuse. Ainsi, ces données étaient particulièrement encourageantes. Mais ensuite, des problèmes d'arthrose à progression rapide en réaction à ces médicaments ont été observés, mais j'y reviendrai plus tard. Ensuite des problèmes de toxicité potentielle au niveau du système nerveux sympathique sont apparus bien qu'ils n'aient pas</p>

# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

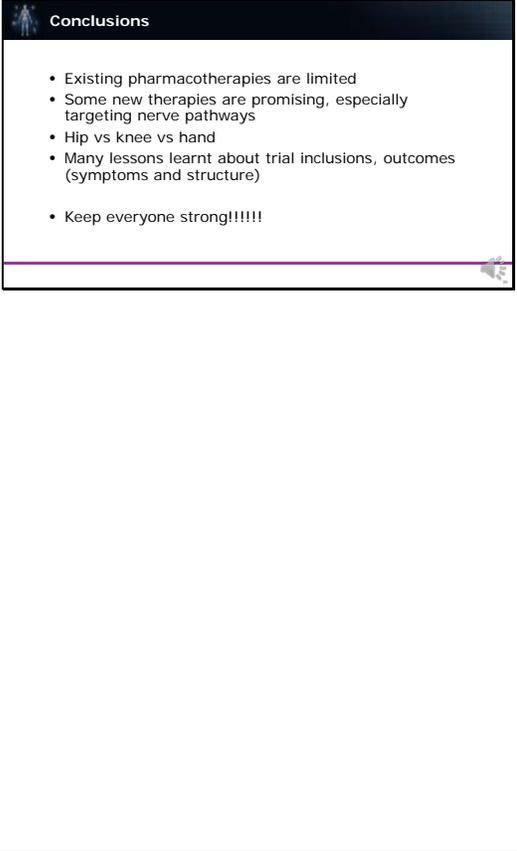
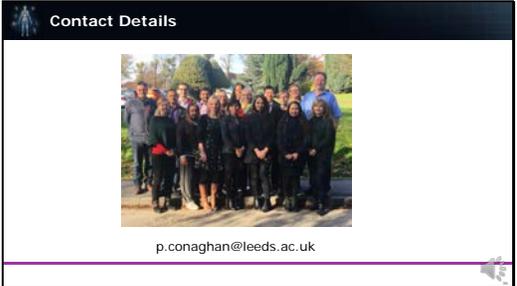
## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>été confirmés. Mais il en a résulté des failles dans le programme.</p> <p>Nous avons constaté que la Phase 3 du programme progressait bien.</p>																																								
29	<p><b>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA</b></p> <p><b>Co-primary Endpoints</b></p> <p>WOMAC Pain: Baseline = 7.3, 7.1, 7.3. Mean Change: Placebo (-2.6), Tanezumab 2.5 mg (-3.2*), Tanezumab 2.5/5 mg (-3.4)*.</p> <p>WOMAC Physical Function: Baseline = 7.4, 7.2, 7.4. Mean Change: Placebo (-2.6), Tanezumab 2.5 mg (-3.2*), Tanezumab 2.5/5 mg (-3.5)*.</p> <p>PGA of OA: Baseline = 3.5, 3.4, 3.5. Mean Change: Placebo (-0.65), Tanezumab 2.5 mg (-0.87*), Tanezumab 2.5/5 mg (-0.9)*.</p> <p>* P &lt; .05; ** P &lt; .01; *** P &lt; .001 vs placebo, ITT, multiple imputation. Image reprinted for educational purposes only. Schottenfeld et al. JAMA. 2019;322-37-48.</p>	<p>Les résultats de deux larges essais en Phase 3 ont été publiés. Voici l'un des de ces essais en Phase 3. Vous pouvez constater que les critères de ces essais ont été rehaussés puisque nous prenons en compte les critères de jugements principaux conjoints de la douleur, la fonction et l'évaluation globale de l'arthrose du patient. Dans ces études, la dose de 2,5 milligrammes de tanezumab est utilisée en injection sous-cutanée. L'injection est administrée à deux reprises sur une période de 16 semaines : une première injection de 2,5 milligrammes et une deuxième injection de 5 milligrammes au cours de la huitième semaine.</p> <p>Vous pouvez constater les bénéfices statistiquement significatifs du tanezumab pour les deux doses au bout de 16 semaines. Il existe donc des éléments probants à l'appui des effets positifs du médicament administré par voie sous-cutanée sur la diminution de la douleur, la fonction et l'évaluation globale des patients.</p>																																								
30	<p><b>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA (cont)</b></p> <p><b>Co-primary Endpoints</b></p> <p>WOMAC Pain: Baseline = 6.59, 6.7, 6.6. Mean Change: Placebo (-2.24), Tanezumab 2.5 mg (-2.7*), Tanezumab 5 mg (-2.85)*.</p> <p>WOMAC Physical Function: Baseline = 6.67, 6.77, 6.76. Mean Change: Placebo (-2.11), Tanezumab 2.5 mg (-2.7*), Tanezumab 5 mg (-2.82)*.</p> <p>PGA of OA: Baseline = 3.55, 3.61, 3.56. Mean Change: Placebo (-0.72), Tanezumab 2.5 mg (-0.82), Tanezumab 5 mg (-0.9)*.</p> <p>* P &lt; .05; ** P &lt; .01 vs placebo, ITT, multiple imputation. Image reprinted for educational purposes only. Benichou et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:800-810.</p>	<p>Voici le deuxième document sur la Phase 3 publié tout récemment. Ici aussi, le tanezumab est comparé au placebo. Le tanezumab a été administré en trois doses de 2,5 milligrammes ou en trois doses de 5 milligrammes. On constate également des effets positifs statistiquement importants concernant la douleur et la fonction, bien que la dose de 2,5 milligrammes n'apporte pas suffisamment de bénéfices globaux au patient, contrairement à la dose de 5 milligrammes. Il semble donc que nous puissions bientôt disposer d'une solution permettant de soulager la douleur...</p>																																								
31	<p><b>The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Trial</b></p> <p>Line graph showing Mean [SEM] Change From Baseline over 24 weeks for Placebo, Fasinumab 1 mg, Fasinumab 2 mg, and Fasinumab 4 mg. All groups show a decrease in pain over time, with the 4 mg group showing the most significant improvement.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time (Weeks)</th> <th>Placebo</th> <th>Fasinumab 1 mg</th> <th>Fasinumab 2 mg</th> <th>Fasinumab 4 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> <td>0.0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>-0.2</td> <td>-0.4</td> <td>-0.5</td> <td>-0.6</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>-0.3</td> <td>-0.5</td> <td>-0.6</td> <td>-0.7</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-0.4</td> <td>-0.6</td> <td>-0.7</td> <td>-0.8</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>-0.5</td> <td>-0.7</td> <td>-0.8</td> <td>-0.9</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>-0.6</td> <td>-0.8</td> <td>-0.9</td> <td>-1.0</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-0.7</td> <td>-0.9</td> <td>-1.0</td> <td>-1.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Image reprinted for educational purposes only. Dainoff et al. Arthritis Rheumatism. 2018;71(11):1824-1834.</p>	Time (Weeks)	Placebo	Fasinumab 1 mg	Fasinumab 2 mg	Fasinumab 4 mg	0	0.0	0.0	0.0	0.0	4	-0.2	-0.4	-0.5	-0.6	8	-0.3	-0.5	-0.6	-0.7	12	-0.4	-0.6	-0.7	-0.8	16	-0.5	-0.7	-0.8	-0.9	20	-0.6	-0.8	-0.9	-1.0	24	-0.7	-0.9	-1.0	-1.1	<p>...grâce à des anticorps dirigés contre les monoclonaux, pardon, je voulais dire des anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur de croissance des nerfs. Et il existe un autre anticorps monoclonal similaire. Il s'agit du fasinumab, un anticorps monoclonal IgG4 dirigé contre le NGF. Il s'agit de l'essai en Phase 2B. Comme vous pouvez le constater, il s'agit également d'un essai à dose</p>
Time (Weeks)	Placebo	Fasinumab 1 mg	Fasinumab 2 mg	Fasinumab 4 mg																																						
0	0.0	0.0	0.0	0.0																																						
4	-0.2	-0.4	-0.5	-0.6																																						
8	-0.3	-0.5	-0.6	-0.7																																						
12	-0.4	-0.6	-0.7	-0.8																																						
16	-0.5	-0.7	-0.8	-0.9																																						
20	-0.6	-0.8	-0.9	-1.0																																						
24	-0.7	-0.9	-1.0	-1.1																																						

# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

		<p>croissante. Le fasinumab a également des effets statistiquement significatifs, bien que nous n'ayons pas de réponse claire par rapport à la dose ni de réponse précise pour chacune des doses. Il semble donc que cette classe de médicaments soit très prometteuse pour le soulagement de la douleur, tout du moment, si l'on se base sur ces essais de courte durée.</p>
32	<p><b>Tanezumab: Rapid Progression of OA</b></p> <p>Time to Event Analysis of Rapid Progression of OA (Older Phase 3 Program)</p> <p>Percent of Patients</p> <p>Time (Days)</p> <p>Legend:      - tanezumab 2.5 mg      - tanezumab 5 mg      - tanezumab 10 mg      - tanezumab 2.5 mg + NSAID      - tanezumab 5 mg + NSAID      - tanezumab 10 mg + NSAID      - active comparator      - placebo</p> <p>Statistical significance:      - tanezumab 10 mg vs. active comparator p=0.022      - tanezumab 5 mg + NSAID vs. active comparator p=0.004      - tanezumab 2.5 mg + NSAID vs. active comparator p=0.004      - tanezumab 10 mg + NSAID vs. active comparator p=0.002</p> <p><small>AAC: non-steroidal anti-inflammatory drug. Image reprinted for educational purposes only. Hochberg MC et al. Arthritis Rheumatol. 2016; 68:382-391.</small></p>	<p>Cependant, nous ne pouvons pas négliger le problème potentiel de ce que l'on appelle l'arthrose à progression rapide. Les données publiées il y a quelques années d'un essai antérieur utilisant le tanezumab montrent qu'il semble y avoir une réponse à la dose de tanezumab au fil du temps. Cela pourrait également être lié à l'utilisation simultanée d'anti-inflammatoires. Il est certain qu'il ne serait pas prudent de les utiliser systématiquement compte tenu de ces données. Je pense qu'il reste beaucoup à comprendre sur l'arthrose à progression rapide puisqu'il semble en exister deux types. Le type 1 serait caractérisé par une progression de la perte d'espace articulaire, et le type 2, beaucoup plus rare, ressemblerait davantage à une arthropathie plus perturbatrice. Il nous reste donc beaucoup à comprendre sur la toxicité potentielle de ces médicaments, avant qu'ils ne soient autorisés.</p>
33	<p><b>TRPV1 Modulation: CNTX-4975 Phase 2 RCT</b></p> <p>Week 12 Daily WOMAC OA1 Score</p> <p>Week 24 Weekly WOMAC OA1 Score</p> <p>AUC for Change from Baseline vs. Placebo (LSMD) (95% CI)</p> <p>P = .01, P &lt; .0001, P = .19, P &lt; .001</p> <p>Legend:      - CNTX-4975 0.5 mg      - CNTX-4975 1.0 mg</p> <p><small>AUC: area under the curve; LSMD: LSM difference; OA1: pain with walking on a flat surface. Image reprinted for educational purposes only. Stevens SB et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1024-1033.</small></p>	<p>Il existe d'autres éléments ciblant le système nerveux, notamment le modulateur de TRPV1. Le TRPV1 porte un nom complexe, mais il est mieux connu sous le nom de récepteur de la capsaïcine. Il est administré par injection intra-articulaire. Et vous pouvez constater une diminution de l'indice de douleur WOMAC après une seule injection au cours de l'essai en Phase 2, au bout de 12 semaines et jusqu'à la 24ème semaine. Voici le score pour la première question de l'évaluation WOMAC. Encore une fois, il est possible que la modulation des nociceptifs de la douleur périphérique puisse avoir des résultats bénéfiques. Nous attendons donc les résultats de la Phase 3 pour ce médicament.</p>

34	 <p><b>Final Thoughts</b></p>	
35	 <p><b>Conclusions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Existing pharmacotherapies are limited</li> <li>• Some new therapies are promising, especially targeting nerve pathways</li> <li>• Hip vs knee vs hand</li> <li>• Many lessons learnt about trial inclusions, outcomes (symptoms and structure)</li> <li>• Keep everyone strong!!!!!!</li> </ul>	<p>En résumé, peu de pharmacothérapies pour lutter contre la douleur provoquée par l'arthrose sont actuellement en vue. Mais certaines d'entre elles sont prometteuses, en particulier celles qui ciblent les vo</p> <p>le traitement de l'arthrose de la hanche, du genou et de la main, car ces maladies ont des trajectoires différentes et doivent probablement être traitées par des sous-ensembles différents.</p> <p>Au cours des dix dernières années, nous avons beaucoup progressé dans le choix des personnes devant participer aux essais, en essayant d'exclure celles qui souffrent de nombreuses douleurs généralisées pour lesquelles il est difficile de voir des signaux. Et nous en apprenons toujours plus sur les symptômes et la structure. Parallèlement, comme l'ont mentionné certains des intervenants précédents de ce symposium, il est important de se concentrer sur ce qui aidera les patients, y compris le renforcement musculaire qui permet à tous les patients d'avoir moins de douleurs articulaires.</p>
36	 <p><b>Contact Details</b></p> <p><a href="mailto:p.conaghan@leeds.ac.uk">p.conaghan@leeds.ac.uk</a></p>	<p>C'est ainsi que je souhaitais conclure ma présentation. Merci beaucoup de m'avoir écouté aujourd'hui.</p>