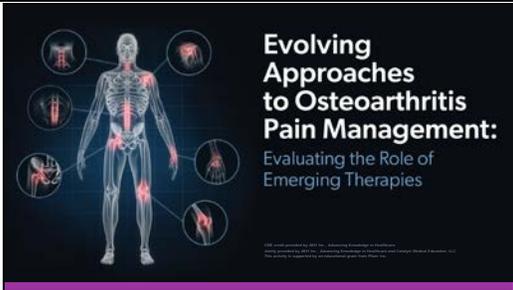
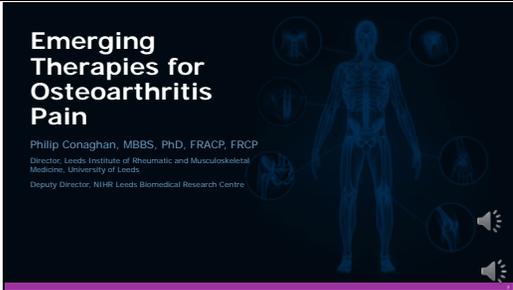
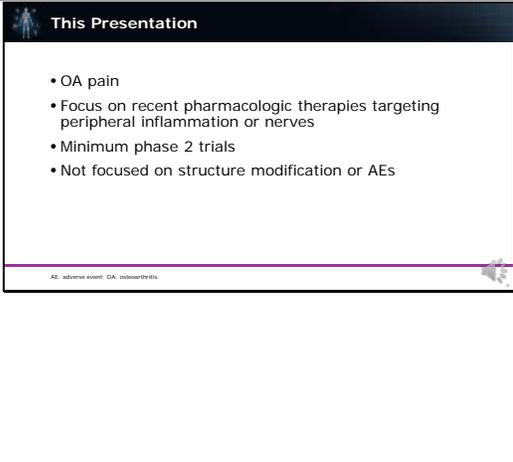
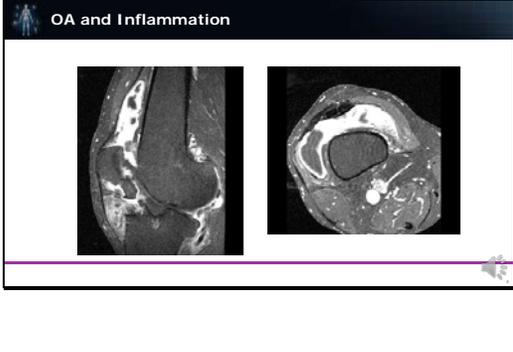
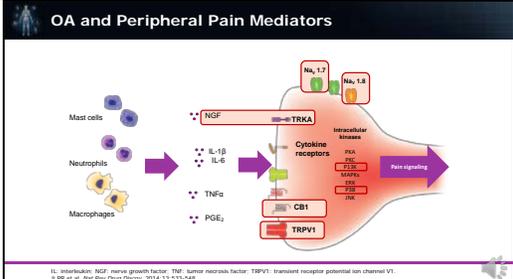


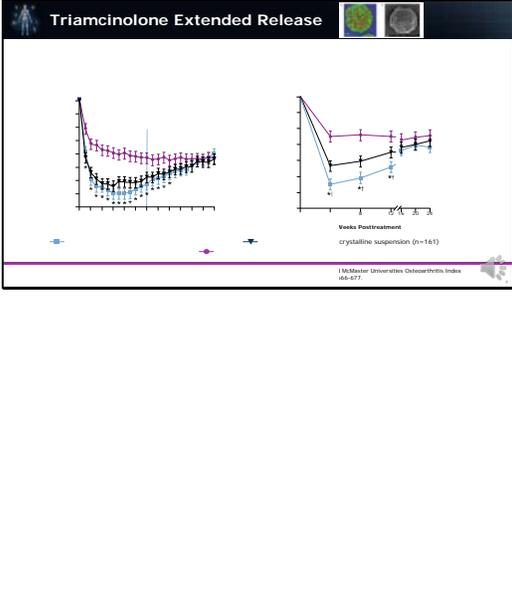
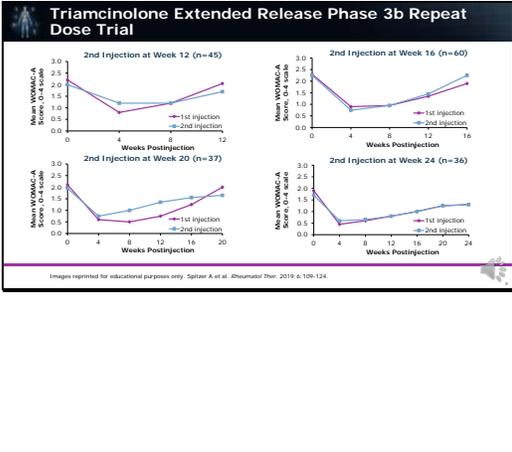
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|---|---|--|
| 1 |  | |
| 2 |  | <p>Salve. Mi chiamo Philip Conaghan. Sono reumatologo e accademico dell'Università di Leeds, nel nord dell'Inghilterra. Vi parlerò di alcune terapie in corso di sviluppo per la riduzione del dolore causato dall'osteoartrite.</p> |
| 3 |  | <p>Questa presentazione sarà incentrata sul dolore legato all'osteoartrite piuttosto che sulla modifica strutturale. Analizzerò la letteratura medica relativamente recente sulle terapie legate ai percorsi di sviluppo dei farmaci. I rimedi farmacologici tendono a concentrarsi sull'infiammazione o sui nervi.</p> <p>Ho inserito solo prove di fase II in questa discussione: dovrete quindi conoscere almeno quanto successo prima. A causa dello scarso tempo a disposizione, non potrò descrivere approfonditamente gli eventi avversi.</p> |
| 4 |  | <p>Per gran parte delle persone, la presenza diffusa dell'infiammazione nell'osteoartrite non rappresenta una sorpresa. A seconda della modalità di indagine utilizzata (ultrasuoni e risonanza magnetica regolare o con mezzo di contrasto), è possibile riscontrare un'infiammazione al ginocchio nell'80-95% dei pazienti. Sappiamo che la sinovite e il versamento sono fenomeni comuni nell'osteoartrite, soprattutto nelle malattie strutturali più avanzate.</p> |
| 5 |  | <p>Negli ultimi 10-15 anni abbiamo ottenuto nuove conoscenze sul dolore nocicettivo periferico e sui mediatori principali in questi percorsi del dolore, fra cui le citochine infiammatorie, che conosciamo bene, le prostaglandine e il fattore di crescita nervoso (FCN). Tornerò su questi aspetti in seguito.</p> |

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

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|---|---|---|
| | | <p>L'infiammazione e il dolore nocicettivo periferico sono strettamente collegati e ci stanno aiutando a comprendere il legame di questi fattori con i relativi recettori sui nervi periferici.</p> |
| 6 |  | <p>Cosa sta succedendo con il trattamento</p> |
| 7 |  | <p>dell'infiammazione? Per il trattamento del dolore da osteoartrite, pratichiamo iniezioni intrarticolari di steroidi da molto tempo. Alcuni studi recenti si basavano su una microsfera a lento rilascio di corticosteroidi, in questo caso triamcinolone, nell'ambiente articolare. Questo studio ha dimostrato la possibilità di ottenere, rispetto a una normale iniezione di triamcinolone o al placebo, un beneficio esteso oltre 12 settimane, sebbene 12 settimane rappresentasse l'endpoint primario. Quando abbiamo utilizzato la scala secondaria del dolore WOMAC-A o WOMAC, con cui molti di voi avranno familiarità, abbiamo assistito a una differenziazione rispetto al triamcinolone regolare grazie al rilascio controllato. Ciò è durato fino a 12 settimane. Parliamo di nuove formulazioni di vecchi farmaci.</p> |
| 8 |  | <p>Ho menzionato questo studio poiché ritengo sia interessante. Abbiamo tutti sentito parlare del problema della perdita di efficacia delle iniezioni con il passare del tempo. È difficile individuare l'intervallo di tempo dell'efficacia di questo trattamento. In questo studio a dose ripetuta, basato sull'utilizzo del triamcinolone a rilascio prolungato, è possibile verificare, basandosi sul fatto che la seconda iniezione sia stata effettuata alla settimana 12, 16, 20 o 24, che vi è stata una risposta analgesica equivalente. Per cui, dobbiamo studiare più approfonditamente il problema della perdita della risposta con il passare del tempo.</p> |

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

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|-----------|---|--|
| <p>9</p> | <p>Colchicine in Knee OA (COLKOA) RCT</p> <p>• Did reduce hsCRP and some pro-inflammatory cytokines</p> <p><small>APP = all patients; hsCRP = high 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 approved for educational purposes only. Leung Y et al. Osteoarthritis Cartilage. 2018;26:321-340.</small></p> | <p>Ho aggiunto questo studio sulla colchicina poiché siamo certi della presenza di cristalli, almeno nella fase avanzata dell'osteoartrite. Secondo uno studio tedesco, i cristalli sono presenti nella cartilagine di quasi il 100% delle persone in uno stadio avanzato della malattia. Quindi è interessante valutare l'utilità di una terapia per il trattamento dell'infiammazione indotta dai cristalli. Si tratta di un trial di controllo randomizzato, condotto da un team di Singapore, che ha dimostrato in modo efficace l'assenza di benefici della colchicina in questo gruppo di persone sofferenti di artrosi del ginocchio. Non è stato dimostrato alcun beneficio, anche se si è verificata una riduzione della PCR altamente sensibile e di alcune citochine pro-infiammatorie.</p> |
| <p>10</p> | <p>HERO: A Placebo-Controlled RCT</p> <p>Hydroxychloroquine Effectiveness at Reducing the symptoms of hand Osteoarthritis (HERO)</p> <p><small>VAS = visual analog scale. Kingsbury SR et al. Frail. 2013;14:64. Slide courtesy of Vericus Arthritis. https://www.vericusarthritis.com</small></p> | <p>Abbiamo condotto uno studio a Leeds, nel Regno Unito, incentrato sull'idrossiclorochina, utilizzata per molti anni per alleviare il dolore prodotto dall'artrosi della mano. Abbiamo condotto un ampio studio di controllo randomizzato, in cui l'idrossiclorochina è stata aggiunta ai consueti farmaci analgesici. Abbiamo individuato un esito primario del dolore di sei mesi e un esito radiografico di altri sei mesi, per un totale di 12 mesi.</p> |
| <p>11</p> | <p>HERO Primary Outcome: Hand Pain</p> | <p>Ancora una volta, purtroppo, non è stata riscontrata alcuna differenza evidente e alcun beneficio negli esiti della gestione del dolore con l'idrossiclorochina a sei mesi, così come</p> |
| <p>12</p> | <p>HERO: Response by Ultrasound Synovitis</p> <p>Positive Greyscale Synovitis (n = 134)</p> | <p>con i risultati dei raggi X a 12 mesi. Abbiamo anche cercato di capire se la quantità di infiammazione al basale consentisse di prevedere la risposta, e utilizzato gli ultrasuoni in un gruppo secondario di pazienti in questo studio. La sinovite in scala di grigi o il power Doppler positivo, che consentono di analizzare l'aspetto più vascolare della sinovite, non sono risultati associati alla risposta. L'assenza di benefici forniti dall'idrossiclorochina è stata una grossa delusione.</p> |

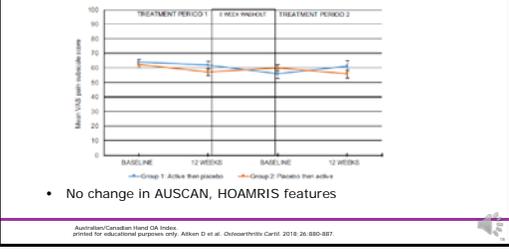
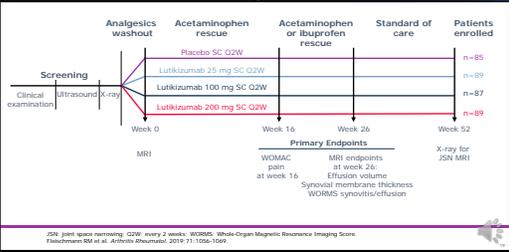
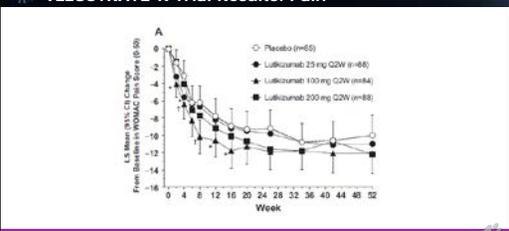
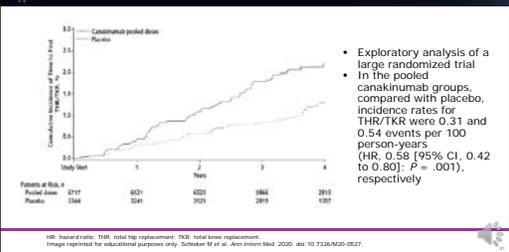
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|-----------|--|---|
| <p>13</p> | <p>PROMOTE: Methotrexate in Knee OA RCT</p> <p>Multicenter (15 UK sites), randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p> <p>160 people with symptomatic and radiographic knee OA</p> <p>Methotrexate + ongoing usual care</p> <p>Placebo + ongoing usual care</p> <p>6 months (24 weeks)</p> <p>6 months (24 weeks)</p> <p>Sustained reduction in pain?</p> <p>Primary outcome • Reduced pain?</p> <p>Secondary outcomes • Improved function? • Structural changes?</p> <p><small>MTX: methotrexate Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation. Slide courtesy of Versus Arthritis. https://www.versusarthritis.org</small></p> | <p>Abbiamo condotto anche un ampio studio di controllo randomizzato su più siti del Regno Unito utilizzando metotrexato oltre alla normale cura per l'artrosi del ginocchio. Anche in questo caso abbiamo cercato di trattare l'infiammazione per ridurre il dolore, e l'esito principale era</p> <p>rappresentato dal dolore a sei mesi. Abbiamo anche esaminato il volume sinoviale per scoprire se il meccanismo dell'influenza del metotrexato avesse effetto sul dolore.</p> |
| <p>14</p> | <p>PROMOTE Primary Outcome: Overall Knee Pain</p> <p>Overall Knee Pain over the last week (VAS)</p> <p>MTX Placebo</p> <p>MO M3 M6 M9 M12</p> <p>Diff: 0.48 95% CI: 0.17 to 0.87</p> <p>Diff: 0.83 95% CI: 0.39 to 1.35</p> <p>Diff: 0.71 95% CI: 0.27 to 1.15</p> <p>Diff: 0.18 95% CI: -0.27 to 0.62</p> <p><small>VAS: numerical rating scale Image reprinted for educational purposes only. Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation.</small></p> | <p>Abbiamo dimostrato la presenza di una differenza significativa nel dolore nel braccio trattato con metotrexato dopo sei mesi. È stata utilizzata la scala del dolore VIS, scusate volevo dire NRS. Probabilmente, la differenza è significativa dal punto di vista clinico.</p> |
| <p>15</p> | <p>PROMOTE: Secondary Outcomes</p> <p>WOMAC Pain over the last week (0-100)</p> <p>WOMAC Function over the last week (0-100)</p> <p>WOMAC Stiffness over the last week (0-100)</p> <p>MTX Placebo</p> <p>MO M3 M6 M9 M12</p> <p><small>Images reprinted for educational purposes only. Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation.</small></p> | <p>In termini di risultati secondari, il dolore WOMAC non ha offerto il beneficio riscontrato nella scala di valutazione numerica del dolore. Tuttavia, la rigidità e le sottoscale funzionali WOMAC hanno evidenziato differenze piuttosto significative dopo sei mesi. Quindi, sembra sussistere un certo beneficio offerto dal metotrexato, anche se non coerente tra i due risultati del dolore.</p> |
| <p>16</p> | <p>PROMOTE: Imaging Substudy</p> <p>Low Synovitis (n=112, n=48)</p> <p>High Synovitis (n=113-406, n=48)</p> <p>Synovial Volume (mm³)</p> <p>MTX Placebo</p> <p>MO M3 M6 M9 M12</p> <ul style="list-style-type: none"> 96 patients (62%) had analyzable MRI data at baseline and 80 patients (52%) at 6 months No change in total synovial volume observed Baseline synovitis group not linked to MTX effectiveness ($P = .565$) <p><small>MRI: magnetic resonance imaging Images reprinted for educational purposes only. Conaghan PG et al. OARSI 2019. Oral presentation.</small></p> | <p>Nei sei mesi dello studio, non si è verificata alcuna differenza fra il volume sinoviale delle due braccia. Anche un grado basso o alto di sinovite al basale non è stato in grado di prevedere la risposta. Quindi, l'effetto del metotrexato non sembrava correlato alla riduzione del volume sinoviale. Esistono numerosi altri effetti sui marker infiammatori che potremmo non aver misurato con il solo volume sinoviale.</p> |
| <p>17</p> | <p>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial</p> <ul style="list-style-type: none"> American College of Rheumatology criteria for hand OA Hand pain $\geq 5/10$ ≥ 1 x-ray erosive joint, synovitis on MRI Randomized to placebo (25 patients) or adalimumab 40 mg SC (18 patients) twice weekly for 12 weeks, 8-week washout crossover design, follow for 12 weeks Primary outcome: change in VAS hand pain over 12 weeks Structural outcomes: HOAMRIS synovitis, bone marrow lesions <p><small>HUMORIS: Hand OA MRI score SC: subcutaneous Ailken D et al. Osteoarthritis Cartil. 2018;26:880-887.</small></p> | <p>Sono stati condotti numerosi studi sul ruolo degli inibitori del TNF, che hanno ottenuto un notevole successo nella riduzione del volume sinoviale per l'artrite reumatoide. Gran parte di questi studi ha avuto esito negativo. Questo è uno studio recente sull'osteoartrosi della mano, che prevedeva un design incrociato in doppio cieco con dilavamento intermedio e trattamento dei pazienti per 12 settimane in ciascun componente del trial. Il risultato principale era legato alla variazione del</p> |

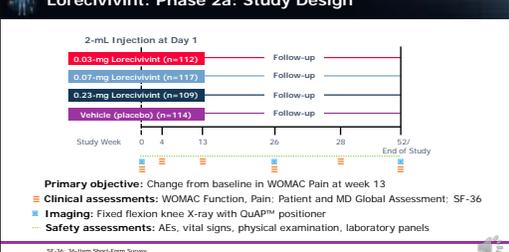
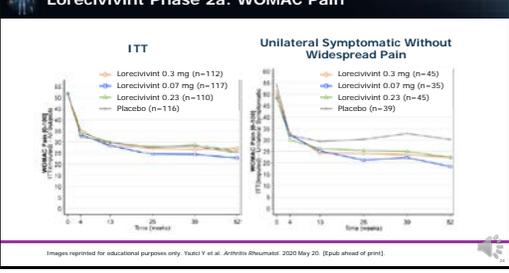
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|----|--|---|
| | | <p>dolore alla mano, con un punteggio analogico e visivo in un periodo di tre mesi.</p> |
| 18 | <p>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial (cont)</p>  <ul style="list-style-type: none"> No change in AUSCAN, HOAMRIS features <p><small>Australian/Canadian Hand OA Index printed for educational purposes only. Aikawa D et al. Osteoarthritis Cartil. 2019; 26: 880-887.</small></p> | <p>Anche in questo caso non si è verificato alcun cambiamento nell'AUSCAN, risultato che indica dolore e problemi funzionali del paziente, né nel punteggio HOAMRIS MRI per le caratteristiche. L'endpoint primario, ossia il dolore VAS, ha evidenziato l'assenza di benefici. Quindi, come per altri studi TNF, gli inibitori del TNF non stanno offrendo alcun beneficio in termini di dolore prodotto dall'osteoartrite.</p> |
| 19 | <p>Anti-IL-1α and -β With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Design</p>  <p><small>20k joint space narrowing; Q2W: every 2 weeks; WOMAC: Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score; Fleischman RM et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1056-1068</small></p> | <p>Di recente sono stati condotti altri studi sui benefici potenziali dell'antagonismo dell'interleuchina-1. Sappiamo che l'interleuchina-1 è parte integrante di molti processi patologici in corso nelle articolazioni affette da osteoartrite. Si trattava di un ampio studio randomizzato di una molecola che inibiva l'IL-1 alfa e beta, denominata Lutikizumab. Lo studio era denominato "ILLUSTRATE-K Trial".</p> <p>Come è possibile apprezzare qui, in questo studio a dose crescente sono state fornite tre diverse somministrazioni di farmaco a un numero ragionevole di pazienti, definendo end-point clinici co-primari di dolore alla settimana 16 e MRI infiammatori alla settimana 20.</p> |
| 20 | <p>Anti-IL-1α and -β With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Results: Pain</p>  <p><small>clinical purposes only. Fleischman RM et al. Arthritis Rheumatol. 2019; 71:1056-1068</small></p> | <p>Tuttavia, non è stato ottenuto alcun vantaggio in termini di endpoint infiammatori e strutturali.</p> |
| 21 | <p>Canakinumab and Joint Replacement</p>  <ul style="list-style-type: none"> Exploratory analysis of a large randomized trial 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]; P = .001), respectively <p><small>HR, hazard ratio; THR, total hip replacement; TKR, total knee replacement. Image reprinted for educational purposes only. Scheller M et al. Ann Intern Med. 2020; doi:10.7326/M20-0527</small></p> | <p>Tuttavia, di recente abbiamo ottenuto i dati di un ampio studio sul canakinumab, un altro anticorpo monoclonale anti IL 1. Questo studio non era incentrato sull'osteoartrite, ma su pazienti selezionati in termini di rischio cardiovascolare che avevano sofferto di infarto miocardico ed evidenziavano una PCR leggermente elevata e altamente sensibile. Questo studio intendeva dimostrare la possibilità, per il trattamento con canakinumab, di ridurre gli end-point cardiovascolari.</p> |

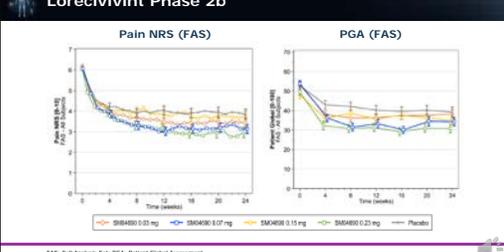
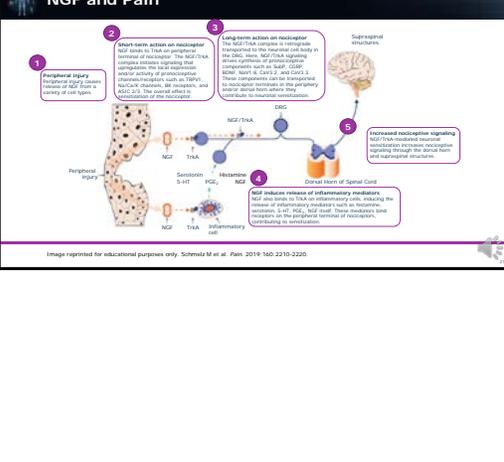
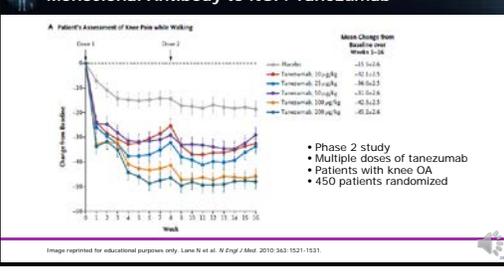
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|----|---|---|
| | | <p>Tuttavia, durante l'esame degli eventi secondari e di quelli avversi, nei pazienti trattati con canakinumab abbiamo riscontrato la riduzione fino al 40% dei tassi di incidenza della</p> <p>sostituzione totale dell'anca e del ginocchio nell'arco di tre anni e mezzo circa dalla conclusione dello studio.</p> <p>Si tratta di un risultato molto interessante, poiché in precedenza gli studi sull'IL 1 non hanno evidenziato alcun beneficio. In questo gruppo, selezionato in base a una componente infiammatoria sistemica, sembra possibile ottenere un beneficio per un ampio numero di trattamenti trimestrali molto estesi nel tempo. Ciò apre nuove domande sull'IL 1 e sul ruolo di questa molecola nell'inibizione dell'osteoartrite.</p> |
| 22 |  <p>Wnt Signaling Pathway in OA</p> <p>Healthy Knee vs. Knee With OA</p> <p>Articular cartilage, Synovial membrane, Bone marrow, Progenitor stem cells</p> <p>Disease Targets/Processes: Bone remodeling, Bone sclerosis, Synovitis, Joint capsule damage, Cartilage degradation, Chondrocyte hypertrophy, Meniscal degeneration</p> <p>Wnt signaling</p> <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Lories R, Montecinos S. Rheumatol Ther. 2020;7:209-270.</small></p> | <p>La segnalazione Wnt è un'altra parte molto importante del mantenimento strutturale di un buono stato di articolazioni e cartilagini. Il percorso Wnt ricopre un ruolo pleiotropico in questo caso. Sappiamo che, in presenza di una segnalazione Wnt disordinata, è possibile riscontrare degrado visibile della cartilagine, rimodellamento osseo e infiammazione.</p> |
| 23 |  <p>Lorecivint: Phase 2a: Study Design</p> <p>2-mL Injection at Day 1</p> <ul style="list-style-type: none"> 0.03-mg Lorecivint (n=112) 0.07-mg Lorecivint (n=117) 0.23-mg Lorecivint (n=109) Vehicle (placebo) (n=114) <p>Study Week: 0, 4, 13, 26, 28, 32 (End of Study)</p> <p>Primary objective: Change from baseline in WOMAC Pain at week 13</p> <p>Clinical assessments: WOMAC Function, Pain; Patient and MD Global Assessment: SF-36</p> <p>Imaging: Fixed flexion knee X-ray with QuAP™ positioner</p> <p>Safety assessments: AEs, vital signs, physical examination, laboratory panels</p> <p><small>SP-36: 36-Item Short-Form Survey. Image reprinted for educational purposes only. Yazici Y et al. WCO 2018. Oral presentation O04.</small></p> | <p>Quindi, abbiamo una piccola molecola inibitore Wnt, denominata Lorecivint, attualmente sottoposta a studi. Questi sono alcuni dati dello studio di fase 2, a dose crescente, con esito primario del dolore WOMAC, che si basa sull'iniezione intrarticolare in caso di osteoartrosi del ginocchio.</p> |
| 24 |  <p>Lorecivint Phase 2a: WOMAC Pain</p> <p>ITT (Intention to Treat)</p> <p>Unilateral Symptomatic Without Widespread Pain</p> <p>WOMAC Pain (0-100) vs. Time (Weeks)</p> <p><small>Images reprinted for educational purposes only. Yazici Y et al. Arthritis Rheumatol. 2020 May 20. [Epub ahead of print].</small></p> | <p>Come si può apprezzare qui, nessuna dose ha prodotto un chiaro beneficio nella coorte di intenzione al trattamento. Nell'esaminare un gruppo sintomatico unilaterale, un risultato clinico predefinito, o un gruppo sintomatico unilaterale privo di dolore diffuso è stato ottenuto un vantaggio significativo con una dose di 0,07 milligrammi.</p> <p>Ciò dimostra che, negli ultimi anni, abbiamo iniziato a comprendere il modo in cui eseguire gli studi sul dolore dovuto all'osteoartrosi. Uno dei principali problemi in tal senso è legato alla</p> |

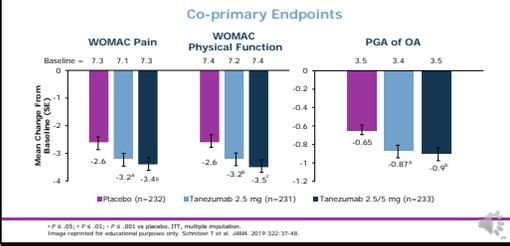
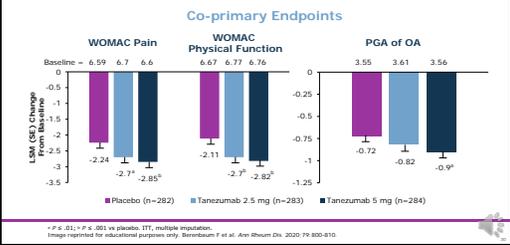
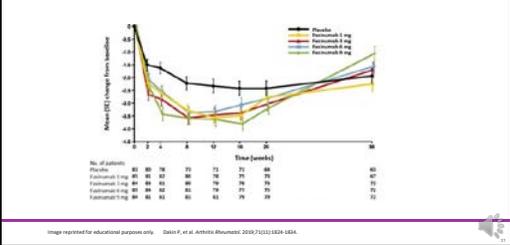
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|----|---|---|
| | | <p>differenziazione delle terapie attive dal placebo, poiché la risposta al placebo può essere piuttosto alta. Sappiamo che l'analisi dei gruppi sofferenti di dolore unilaterale, specialmente se privi di dolore corporeo diffuso, consente di migliorare la reattività di questi studi. Quindi possiamo dire che un segnale interessante sul dolore è stato prodotto dallo studio di fase 2A.</p> |
| 25 |  <p>Lorecivint Phase 2b</p> <p>Pain NRS (FAS) and PGA (FAS) graphs showing pain reduction over 24 weeks for various doses of Lorecivint compared to placebo.</p> <p>Legend: 0.03 mg, 0.07 mg, 0.15 mg, 0.21 mg, Placebo.</p> <p>FAO: Full Analysis Set; FAS: Patient Global Assessment. Images registered for educational purposes only. Yoon Y et al. ACR 2018; Poster 103.</p> | <p>Nello studio di fase 2B si nota una certa separazione degli 0,07 milligrammi in termini di risultato clinico della scala di valutazione numerica del dolore e anche per il risultato globale del paziente. Si tratta di segnali iniziali ma molto interessanti. Il lorecivint è adesso in un programma di fase 3.</p> |
| 26 |  <p>Nerves as a Target</p> <p>Diagram illustrating the role of nerves in pain perception, showing the pathway from peripheral injury to the central nervous system.</p> | <p>Quindi, abbandonando un attimo il trattamento di diverse parti del percorso dell'infiammazione, cosa è possibile affermare sugli aspetti che prendono di mira i nervi?</p> |
| 27 |  <p>NGF and Pain</p> <p>Diagram illustrating the role of NGF in pain perception and its interaction with TrkA and TrkB receptors.</p> | <p>Ho menzionato il fattore di crescita dei nervi e il ruolo importante di questo elemento per il dolore. Queste informazioni provengono da uno studio NICE che prende in esame il FCN e i molteplici ruoli da esso ricoperti in questo percorso. Esso si lega al TrkA o al recettore della tropomiosina chinasi A e stimola una cascata di eventi che coinvolgono il ganglio della radice dorsale e il corno dorsale del midollo spinale, aumentando la segnalazione dei nocicettori al cervello.</p> <p>È coinvolto anche nel rilascio di mediatori infiammatori a livello locale, ricoprendo un ruolo piuttosto complesso nel percorso del dolore.</p> |
| 28 |  <p>Monoclonal Antibody to NGF: Tanezumab</p> <p>Graph showing Mean Change from Baseline over 24 weeks for various doses of tanezumab compared to placebo.</p> <p>Legend: Placebo, Tanezumab 100µg/qw, Tanezumab 25µg/qw, Tanezumab 50µg/qw, Tanezumab 100µg/2w, Tanezumab 200µg/2w.</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2 study Multiple doses of tanezumab Patients with knee OA 450 patients randomized <p>Image registered for educational purposes only. Lane N et al. N Engl J Med 2010;363:1521-1531.</p> | <p>Dieci anni fa insorse un certo entusiasmo quando Nancy Lane e i suoi colleghi pubblicarono questi dati nel New England Journal of Medicine, in uno studio con aumento della dose di tanezumab, uno dei primi anticorpi monoclonali contro l'FCN, che evidenziava una risposta delle dosi al FGN se somministrato per via endovenosa. Si trattava di dati entusiasmanti.</p> |

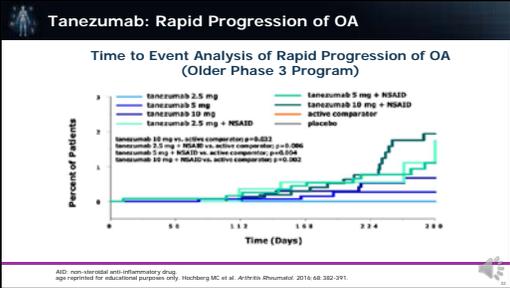
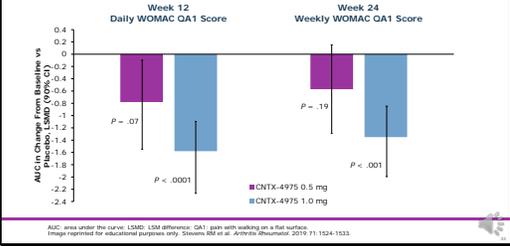
Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | <p>Successivamente, questi farmaci hanno causato problemi di artrosi rapidamente progressiva, aspetto su cui tornerò in seguito, insieme a una potenziale tossicità per il nervo simpatico, fortunatamente poco rilevante. Questi aspetti erano la causa delle lacune del programma.</p> <p>Adesso abbiamo riscontrato un avanzamento convincente del programma alla fase 3.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|--|--------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|------|-------|-------|--------|-------------------------|------|-------|-------|--------|-----------|------|-------|--------|-------|--|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|----|------|------|------|------|------|--|
| 29 | <p>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA</p>  <p>Co-primary Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Baseline</th> <th>Placebo (n=232)</th> <th>Tanezumab 2.5 mg (n=231)</th> <th>Tanezumab 2.5/5 mg (n=233)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WOMAC Pain</td> <td>7.3</td> <td>-2.6</td> <td>-3.2*</td> <td>-3.4*</td> </tr> <tr> <td>WOMAC Physical Function</td> <td>7.4</td> <td>-2.6</td> <td>-3.2*</td> <td>-3.5*</td> </tr> <tr> <td>PGA of OA</td> <td>3.5</td> <td>-0.65</td> <td>-0.87*</td> <td>-0.9*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* P < .05; † P < .01; ‡ P < .001 vs placebo, ITT, multiple imputation. Image registered for educational purposes only. Schreier J et al. JAMA. 2019;322:37-48.</p> | Endpoint | Baseline | Placebo (n=232) | Tanezumab 2.5 mg (n=231) | Tanezumab 2.5/5 mg (n=233) | WOMAC Pain | 7.3 | -2.6 | -3.2* | -3.4* | WOMAC Physical Function | 7.4 | -2.6 | -3.2* | -3.5* | PGA of OA | 3.5 | -0.65 | -0.87* | -0.9* | <p>Sono stati pubblicati i risultati di due studi estesi di fase 3, e questo è uno dei trial di fase 3. Come si evince, il livello in questi studi era elevato, grazie all'analisi degli end-point co-primari del dolore, della funzione e della valutazione globale del paziente affetto da osteoartrite. In questi studi è stato usato il tanezumab 2,5 mg in iniezione sottocutanea. La somministrazione è stata eseguita due volte per un periodo di 16 settimane, oppure 2,5 mg alla prima iniezione e 5 mg dopo otto settimane.</p> <p>Dopo 16 settimane, è possibile apprezzare benefici statisticamente significativi del tanezumab per entrambe le dosi. Ciò dimostra i benefici del farmaco sottocutaneo sul dolore, sulla funzione e sulla valutazione globale delle persone.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endpoint | Baseline | Placebo (n=232) | Tanezumab 2.5 mg (n=231) | Tanezumab 2.5/5 mg (n=233) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WOMAC Pain | 7.3 | -2.6 | -3.2* | -3.4* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WOMAC Physical Function | 7.4 | -2.6 | -3.2* | -3.5* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PGA of OA | 3.5 | -0.65 | -0.87* | -0.9* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 30 | <p>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA (cont)</p>  <p>Co-primary Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Baseline</th> <th>Placebo (n=282)</th> <th>Tanezumab 2.5 mg (n=283)</th> <th>Tanezumab 5 mg (n=284)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WOMAC Pain</td> <td>6.59</td> <td>-2.24</td> <td>-2.7*</td> <td>-2.85*</td> </tr> <tr> <td>WOMAC Physical Function</td> <td>6.67</td> <td>-2.11</td> <td>-2.7*</td> <td>-2.82*</td> </tr> <tr> <td>PGA of OA</td> <td>3.55</td> <td>-0.72</td> <td>-0.82</td> <td>-0.9*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* P < .05; † P < .001 vs placebo, ITT, multiple imputation. Image registered for educational purposes only. Benichou J et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:800-810.</p> | Endpoint | Baseline | Placebo (n=282) | Tanezumab 2.5 mg (n=283) | Tanezumab 5 mg (n=284) | WOMAC Pain | 6.59 | -2.24 | -2.7* | -2.85* | WOMAC Physical Function | 6.67 | -2.11 | -2.7* | -2.82* | PGA of OA | 3.55 | -0.72 | -0.82 | -0.9* | <p>Questo è il secondo documento di fase 3 pubblicato di recente. Anche in questo caso assistiamo a un confronto fra placebo e tanezumab somministrato in tre dosi da 2,5 o da 5 mg. Ancora una volta riscontriamo benefici significativi in termini di dolore e funzione, anche se il tanezumab da 2,5 mg non ha offerto un beneficio globale al paziente, condizione raggiunta invece dalla dose da 5 mg. Sembra esista una soluzione imminente per il sollievo dal dolore...</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Endpoint | Baseline | Placebo (n=282) | Tanezumab 2.5 mg (n=283) | Tanezumab 5 mg (n=284) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WOMAC Pain | 6.59 | -2.24 | -2.7* | -2.85* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| WOMAC Physical Function | 6.67 | -2.11 | -2.7* | -2.82* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PGA of OA | 3.55 | -0.72 | -0.82 | -0.9* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 31 | <p>The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Trial</p>  <p>Time (weeks)</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> <th>Fasinumab 8 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> <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> <td>-0.7</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>-0.3</td> <td>-0.5</td> <td>-0.6</td> <td>-0.7</td> <td>-0.8</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>-0.4</td> <td>-0.6</td> <td>-0.7</td> <td>-0.8</td> <td>-0.9</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>-0.5</td> <td>-0.7</td> <td>-0.8</td> <td>-0.9</td> <td>-1.0</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>-0.6</td> <td>-0.8</td> <td>-0.9</td> <td>-1.0</td> <td>-1.1</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>-0.7</td> <td>-0.9</td> <td>-1.0</td> <td>-1.1</td> <td>-1.2</td> </tr> <tr> <td>28</td> <td>-0.8</td> <td>-1.0</td> <td>-1.1</td> <td>-1.2</td> <td>-1.3</td> </tr> <tr> <td>32</td> <td>-0.9</td> <td>-1.1</td> <td>-1.2</td> <td>-1.3</td> <td>-1.4</td> </tr> <tr> <td>36</td> <td>-1.0</td> <td>-1.2</td> <td>-1.3</td> <td>-1.4</td> <td>-1.5</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>-1.1</td> <td>-1.3</td> <td>-1.4</td> <td>-1.5</td> <td>-1.6</td> </tr> <tr> <td>44</td> <td>-1.2</td> <td>-1.4</td> <td>-1.5</td> <td>-1.6</td> <td>-1.7</td> </tr> <tr> <td>48</td> <td>-1.3</td> <td>-1.5</td> <td>-1.6</td> <td>-1.7</td> <td>-1.8</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>-1.4</td> <td>-1.6</td> <td>-1.7</td> <td>-1.8</td> <td>-1.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>No. of patients: Placebo 88, Fasinumab 1 mg 88, Fasinumab 2 mg 88, Fasinumab 4 mg 88, Fasinumab 8 mg 88. Image registered for educational purposes only. Dalen F, et al. Arthritis Rheumatism. 2018;70(11):1824-1834.</p> | Time (weeks) | Placebo | Fasinumab 1 mg | Fasinumab 2 mg | Fasinumab 4 mg | Fasinumab 8 mg | 0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 4 | -0.2 | -0.4 | -0.5 | -0.6 | -0.7 | 8 | -0.3 | -0.5 | -0.6 | -0.7 | -0.8 | 12 | -0.4 | -0.6 | -0.7 | -0.8 | -0.9 | 16 | -0.5 | -0.7 | -0.8 | -0.9 | -1.0 | 20 | -0.6 | -0.8 | -0.9 | -1.0 | -1.1 | 24 | -0.7 | -0.9 | -1.0 | -1.1 | -1.2 | 28 | -0.8 | -1.0 | -1.1 | -1.2 | -1.3 | 32 | -0.9 | -1.1 | -1.2 | -1.3 | -1.4 | 36 | -1.0 | -1.2 | -1.3 | -1.4 | -1.5 | 40 | -1.1 | -1.3 | -1.4 | -1.5 | -1.6 | 44 | -1.2 | -1.4 | -1.5 | -1.6 | -1.7 | 48 | -1.3 | -1.5 | -1.6 | -1.7 | -1.8 | 52 | -1.4 | -1.6 | -1.7 | -1.8 | -1.9 | <p>utilizzando anticorpi monoclonali per il contrasto del fattore di crescita nervoso. Esistono anche altri anticorpi monoclonali simili, ad esempio il fasinumab, un IgG4, per il contrasto del FCN. Si trattava di una sperimentazione di fase 2B, con aumento della dose. Di nuovo, si possono osservare benefici statisticamente significativi del fasinumab, anche se non costituiscono una chiara risposta alla dose indicata, con una risposta a tutti i dosaggi. Sembra esista una classe di farmaci</p> |
| Time (weeks) | Placebo | Fasinumab 1 mg | Fasinumab 2 mg | Fasinumab 4 mg | Fasinumab 8 mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | -0.2 | -0.4 | -0.5 | -0.6 | -0.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | -0.3 | -0.5 | -0.6 | -0.7 | -0.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | -0.4 | -0.6 | -0.7 | -0.8 | -0.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 16 | -0.5 | -0.7 | -0.8 | -0.9 | -1.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | -0.6 | -0.8 | -0.9 | -1.0 | -1.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | -0.7 | -0.9 | -1.0 | -1.1 | -1.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 28 | -0.8 | -1.0 | -1.1 | -1.2 | -1.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 32 | -0.9 | -1.1 | -1.2 | -1.3 | -1.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 36 | -1.0 | -1.2 | -1.3 | -1.4 | -1.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 | -1.1 | -1.3 | -1.4 | -1.5 | -1.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 44 | -1.2 | -1.4 | -1.5 | -1.6 | -1.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 48 | -1.3 | -1.5 | -1.6 | -1.7 | -1.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 52 | -1.4 | -1.6 | -1.7 | -1.8 | -1.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

| | | |
|----|---|--|
| 32 |  <p>Tanezumab: Rapid Progression of OA</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:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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>Statistical significance (p-values):</p> <ul style="list-style-type: none"> tanezumab 10 mg vs. active comparator: $p=0.022$ tanezumab 5 mg + NSAID vs. active comparator: $p=0.006$ tanezumab 5 mg vs. NSAID vs. active comparator: $p=0.004$ tanezumab 10 mg + NSAID vs. active comparator: $p=0.002$ <p>Source: ASD, non-steroidal anti-inflammatory drug. Copyrighted for educational purposes only. Hoernig MC, et al. Arthritis Rheumatism. 2016;68:352-361.</p> | <p>promettenti per alleviare il dolore, almeno secondo gli studi di breve durata.</p> <p>Tuttavia, non possiamo ignorare il problema dell'osteoartrosi rapidamente progressiva. Questi dati provengono da studi sul tanezumab pubblicati alcuni anni fa e indicano una certa risposta alla dose di tanezumab con il tempo. Ciò sembra correlato anche all'uso concomitante di antinfiammatori. Alla luce di questi dati non è consigliabile usarli in modo continuo.</p> <p>Dobbiamo ancora capire molto sull'OA rapidamente progressiva, poiché sembrano esistere due tipi di questa patologia: un tipo 1, con progressione della perdita di spazio articolare, e un tipo 2, molto più raro e simile a un'artropatia più dirompente. C'è molto altro da comprendere sulla potenziale tossicità di questi farmaci prima che vengano concessi in licenza.</p> |
| 33 |  <p>TRPV1 Modulation: CNTX-4975 Phase 2 RCT</p> <p>Week 12 Daily WOMAC OA1 Score</p> <p>Week 24 Weekly WOMAC OA1 Score</p> <p>AMC in Change From Baseline vs Placebo, LSMD (95% CI)</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> CNTX-4975 0.5 mg CNTX-4975 1.0 mg <p>Statistical significance (p-values):</p> <ul style="list-style-type: none"> Week 12: $P = .07$ (0.5 mg), $P < .0001$ (1.0 mg) Week 24: $P = .19$ (0.5 mg), $P < .001$ (1.0 mg) <p>Source: ASD, once under the curve; LSMD, LSM difference; OA1, pain with walking on a flat surface. Copyrighted for educational purposes only. Stevens RM et al. Arthritis Rheumatism. 2019;71:1524-1533.</p> | <p>Esistono altri aspetti che prendono di mira i nervi, incluso il modulatore TRPV1, dotato di un nome lungo, ma noto anche come recettore della capsaicina. Questa è un'iniezione intrarticolare. Come si evince qui, dopo una singola iniezione in uno studio di fase 2, alla settimana 12, e fino alla 24, è presente una significativa riduzione del dolore WOMAC. Questo è il punteggio della prima domanda WOMAC. Inoltre, la modulazione dei nocicettivi del dolore periferico potrebbe offrire risultati positivi. Stiamo aspettando i dati della fase 3 per questo farmaco.</p> |
| 34 |  <p>Final Thoughts</p> | |
| 35 | <p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> Existing pharmacotherapies are limited Some new therapies are promising, especially targeting nerve pathways Hip vs knee vs hand Many lessons learnt about trial inclusions, outcomes (symptoms and structure) Keep everyone strong!!!!!! | <p>Riepilogando, disponiamo di farmacoterapie del dolore per l'artrosi ancora molto limitate, alcune delle quali sembrano promettenti, soprattutto se prendono di mira le vie nervose. Penso occorra evitare la generalizzazione di tutti questi prodotti per l'osteoartrosi dell'anca, del ginocchio e della mano, poiché queste patologie utilizzano</p> |

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

| | | |
|----|--|--|
| | | <p>traiettorie diverse e probabilmente richiederanno diversi sottogruppi di trattamento.</p> <p>Nell'ultimo decennio abbiamo imparato molto sulle persone da sottoporre agli studi sul dolore, cercando di scartare quelle che soffrono di dolore diffuso, essendo molto difficile individuarne i segnali. Stiamo imparando molto sui sintomi e sulla struttura della patologia. Nel frattempo, come indicato da alcuni precedenti relatori di questo simposio, è importante dedicarsi agli aspetti in grado di aiutare i pazienti, fra cui il rafforzamento muscolare per la riduzione del dolore articolare.</p> |
| 36 | <p>Contact Details</p>  <p>p.conaghan@leeds.ac.uk</p> | <p>Con questo ho concluso. Grazie per la vostra attenzione.</p> |