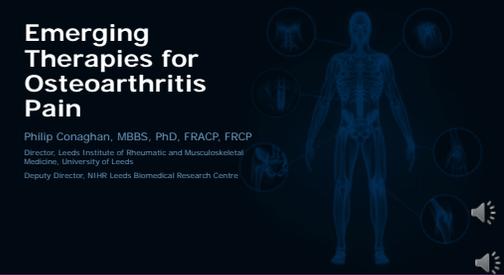
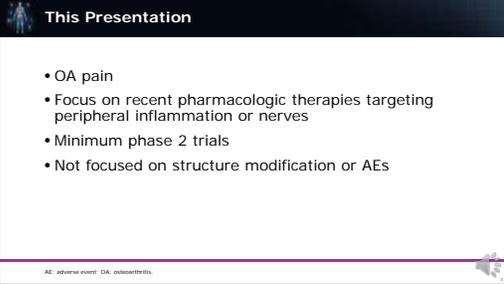
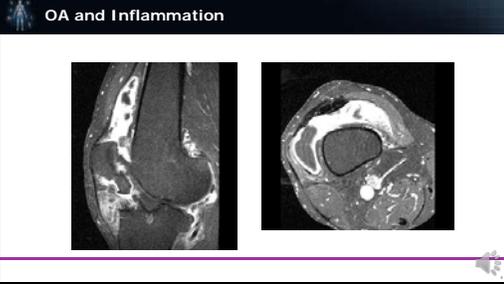


**Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies**  
Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

1		
2		<p>Hola. Me llamo Philip Conaghan.</p> <p>Soy reumatólogo y académico de la Universidad de Leeds en el norte de Inglaterra. Voy a hablar de algunas terapias que se están desarrollando para el dolor de la osteoartritis.</p>
3		<p>Esta presentación se centrará, como he dicho, en el dolor de la osteoartritis, más que en la modificación de la estructura. Voy a tener en cuenta la literatura relativamente reciente sobre terapias que llegan a través de vías de desarrollo de fármacos. Lo que sucede es que tienden a centrarse en la inflamación o en los propios nervios.</p> <p>Solo he incluido en esta discusión de hoy la fase II de los ensayos. Así que es preciso haber llegado al menos hasta ahí. Además, no he hablado mucho sobre los eventos adversos, porque hoy enemos tiempo limitado.</p>
4		<p>En la actualidad, a la mayoría de la gente no le sorprende el hecho de que la inflamación sea muy común en la osteoartritis. Dependiendo de la modalidad de sensibilidad que se utilice, bien sea ultrasonido, resonancia magnética o resonancia magnética con agente de contraste, se puede ver inflamación en la rodilla, en cualquier punto entre el 80 y el 95 por ciento de los pacientes. Así, sabemos que la sinovitis y el derrame son muy comunes en la osteoartritis, especialmente en enfermedades estructurales más avanzadas.</p>

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

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>5</p>	<p>OA and Peripheral Pain Mediators</p> <p>Mast cells, Neutrophils, Macrophages, NGF, Histamine (H1, H2, H4), IL-1β, IL-6, TNFα, PGE<sub>2</sub>, TRKA, TRPV1, CB1, Cytokine receptors, Intracellular kinases (PI3K, JAK, ERK, MAPK), Pain signaling.</p> <p><small>© International League of Associations of Rheumatologists. NGF: nerve growth factor; TNF: tumor necrosis factor; TRPV1: transient receptor potential ion channel V1. J. Biol. Chem. 2014; 289: 5333-5340.</small></p>	<p>En los últimos 10 o 15 años, sin embargo, también hemos aprendido más sobre el dolor nociceptivo periférico, y sobre los mediadores que son importantes en estas vías de dolor, de los cuales quizás sean más frecuentes las citoquinas inflamatorias, sobre todo, con las que estamos familiarizados, las prostaciclina, pero también el factor de crecimiento nervioso, o NGF, por sus siglas en inglés. Volveré con esto más tarde.</p> <p>Por tanto, la inflamación y el dolor nociceptivo periférico están íntimamente conectados. También nos ofrecen las claves de cómo estos factores se unen a sus receptores en los nervios periféricos.</p>
<p>6</p>	<p>Treating Inflammation</p>	<p>Entonces, ¿qué ha pasado con el tratamiento...</p>
<p>7</p>	<p>Triamcinolone Extended Release</p> <p>WOMAC-A Pain Subscale (0-100)</p> <p>Weeks Postinjection (0-151)</p> <p>Crystaline suspension (n=151)</p> <p>Extended release formulation</p> <p><small>© McMaster University Osteoarthritis Index 100-077</small></p>	<p>...de la inflamación? Hemos suministrado inyecciones de esteroides intraarticulares durante mucho tiempo para el tratamiento del dolor de la osteoarthritis. Algunos ensayos más recientes involucraron una microesfera de liberación lenta que emite corticoesteroides, en este caso triamcinolona, lentamente en el entorno de la articulación. Este estudio demostró, al compararlo con una inyección normal de triamcinolona, o con un placebo, que había un beneficio de la nueva terapia más allá de las 12 semanas, aunque 12 semanas era el criterio de valoración primario. Después, cuando usamos la WOMAC-A o la subescala de dolor de la WOMAC que conocen muchos de ustedes, hubo una diferenciación de la triamcinolona normal al usar la liberación prolongada. Esto se mantuvo hasta las 12 semanas. Nuevas formulaciones de los viejos fármacos.</p>

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

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>8</p>	<p><b>Triamcinolone Extended Release Phase 3b Repeat Dose Trial</b></p> <p>Images reprinted for educational purposes only. Spitzer A et al. <i>Rheumatol Ther</i>. 2015; 6:109-124.</p>	<p>He incluido este ensayo, porque creo que puede ser interesante. Todos hemos escuchado que las inyecciones pierden su eficacia con el tiempo. Es difícil saber en qué momento pierden su eficacia. Pero en este estudio de dosis repetidas, usando la triamcinolona de liberación prolongada se puede ver si la segunda inyección tuvo una respuesta analgésica equivalente en la semana 12, 16, 20, o 24. Por tanto, necesitamos saber más sobre este problema de si la gente pierde respuesta con el tiempo.</p>																				
<p>9</p>	<p><b>Colchicine in Knee OA (COLKOA) RCT</b></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>APP = 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 Chondrocrisis Research Society International; RCT = randomized controlled trial; Image reprinted for educational purposes only. Leung YF et al. <i>Osteoarthritis Cartil</i>. 2018; 26:631-640.</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>He realizado este estudio sobre la colchicina, porque sabemos que al menos en la osteoartritis hay cristales presentes. Además, un estudio alemán demostró la presencia de cristales en el cartilago en casi la totalidad de las personas con enfermedad en etapa avanzada. Es interesante ahora tener una terapia que podría tratar la inflamación inducida por los cristales. Fue un buen ensayo de control aleatorio que hizo un grupo en Singapur. Demostraron, efectivamente, que no había ningún beneficio de la colchicina en este grupo seleccionado para la osteoartritis en la rodilla. Lamentablemente, no se halló ninguna ventaja, aunque sí hubo algún beneficio en la reducción de la CRP de alta sensibilidad y de algunas citoquinas proinflamatorias.</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>VAS, visual analog scale; Kingmaury SP et al. <i>Pain</i>. 2013; 154:154. Slide courtesy of Versus Arthritis. <a href="http://www.versusarthritis.com">http://www.versusarthritis.com</a></p>	<p>Llevamos a cabo un ensayo en Leeds, en el que se analizó la hidroxiclороquina que, curiosamente, se ha utilizado para el dolor de la artrosis de la mano durante muchos años. Hicimos también un gran ensayo de control aleatorio en el que añadimos hidroxiclороquina a los medicamentos analgésicos habituales de la gente. Tuvimos un resultado primario de dolor de seis meses, y un resultado de seis meses más, o 12 meses de rayos X.</p>																				
<p>11</p>	<p><b>HERO Primary Outcome: Hand Pain</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>HCO - Placebo Difference</th> <th>95% CI</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>M0</td> <td>0.24</td> <td>(-0.30, 0.79)</td> <td>0.381</td> </tr> <tr> <td>M3</td> <td>-0.16</td> <td>(-0.72, 0.41)</td> <td>0.584</td> </tr> <tr> <td>M6</td> <td>0.14</td> <td>(-0.44, 0.72)</td> <td>0.639</td> </tr> <tr> <td>M12</td> <td>0.14</td> <td>(-0.44, 0.72)</td> <td>0.639</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	HCO - Placebo Difference	95% CI	P-value	M0	0.24	(-0.30, 0.79)	0.381	M3	-0.16	(-0.72, 0.41)	0.584	M6	0.14	(-0.44, 0.72)	0.639	M12	0.14	(-0.44, 0.72)	0.639	<p>De nuevo, desafortunadamente, no hay una diferencia clara en los resultados del dolor a los seis meses con la hidroxiclороquina, y tampoco hay beneficios...</p>
Time Point	HCO - Placebo Difference	95% CI	P-value																			
M0	0.24	(-0.30, 0.79)	0.381																			
M3	-0.16	(-0.72, 0.41)	0.584																			
M6	0.14	(-0.44, 0.72)	0.639																			
M12	0.14	(-0.44, 0.72)	0.639																			

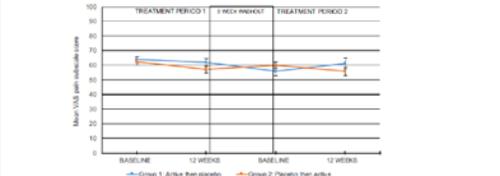
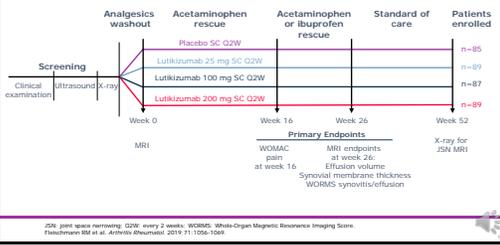
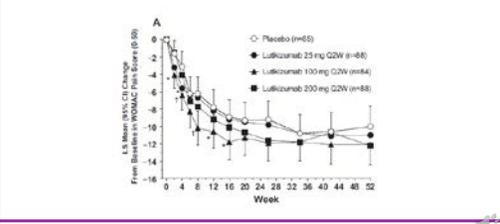
# Evolving Approaches to Osteoarthritis Pain Management: Evaluating the Role of Emerging Therapies

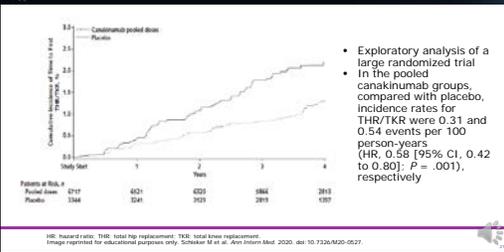
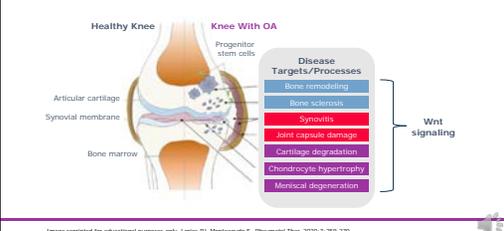
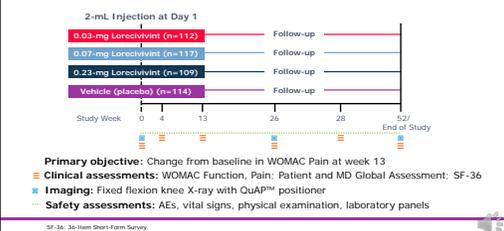
## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>12</p>	<p><b>HERO: Response by Ultrasound Synovitis</b></p> <p>Positive Greyscale Synovitis (n=134)</p>	<p>...con los resultados de los rayos X a los 12 meses. También buscamos para ver si la cantidad de inflamación en la línea base predecía su respuesta, y usamos el ultrasonido en un subconjunto de pacientes en este estudio. Pero ni la sinovitis en escala de grises, ni el Doppler de potencia positivo ofrecen un mayor aspecto vascular de la sinovitis, se asociaron a la respuesta. Una falta de ventajas de la hidroxicloroquina muy decepcionante.</p>
<p>13</p>	<p><b>PROMOTE: Methotrexate in Knee OA RCT</b></p> <p>Multicenter (15 UK sites), randomized, double-blind, placebo-controlled trial</p>	<p>También hemos llevado a cabo un gran ensayo de control aleatorio en múltiples lugares del Reino Unido usando metotrexato añadido al tratamiento habitual para la osteoartritis de la rodilla. De nuevo, la idea es tratar la inflamación para reducir el dolor. El resultado primario fue el dolor a los seis meses. También observamos el volumen sinovial para ver si ese era el mecanismo por el cual el metotrexato puede afectar al dolor.</p>
<p>14</p>	<p><b>PROMOTE Primary Outcome: Overall Knee Pain</b></p>	<p>Lo que vimos a los seis meses fue una diferencia significativa en el dolor del brazo tratado con metotrexato. En este caso, se estaba usando la escala de dolor VIS, perdón, una escala de dolor NRS. Además, es probable que la diferencia sea clínicamente significativa.</p>
<p>15</p>	<p><b>PROMOTE: Secondary Outcomes</b></p>	<p>En cuanto a los resultados secundarios, el dolor según WOMAC no reflejó las ventajas que vimos en el dolor de la escala de clasificación numérica. Pero las subescalas de rigidez y función del WOMAC mostraron diferencias bastante significativas a los seis meses. Parece haber un beneficio derivado del metotrexato, aunque aquí no fue coherente en los dos resultados de dolor.</p>
<p>16</p>	<p><b>PROMOTE: Imaging Substudy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>96 patients (62%) had analyzable MRI data at baseline and 80 patients (52%) at 6 months</li> <li>No change in total synovial volume observed</li> <li>Baseline synovitis group not linked to MTX effectiveness (<math>P = .565</math>)</li> </ul>	<p>El volumen sinovial no fue diferente a lo largo de los seis meses del estudio entre los dos brazos. Cuando observamos si teníamos un grado bajo o alto de sinovitis en la línea base, eso tampoco predijo la respuesta. Por lo tanto, el efecto del metotrexato no parece estar relacionado al menos con la reducción del volumen sinovial. Por supuesto, hay muchos otros efectos sobre los marcadores inflamatorios que tal vez no hayamos medido solo con el volumen sinovial.</p>

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

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

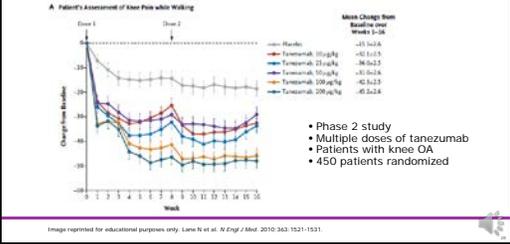
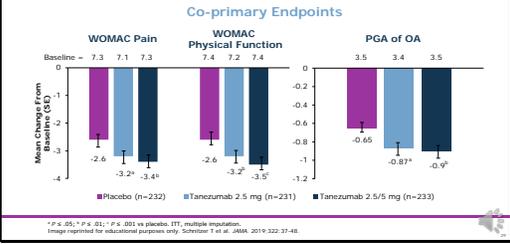
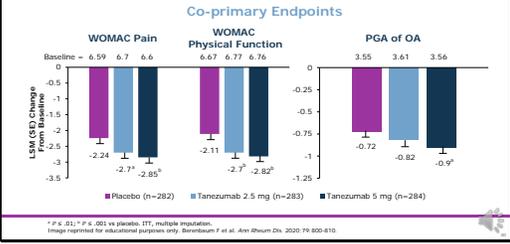
<p>17</p>	<p><b>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>American College of Rheumatology criteria for hand OA</li> <li>Hand pain <math>\geq 5/10</math></li> <li><math>\geq 1</math> x-ray erosive joint, synovitis on MRI</li> <li>Randomized to placebo (25 patients) or adalimumab 40 mg SC (18 patients) twice weekly for 12 weeks, 8-week washout crossover design, follow for 12 weeks</li> <li>Primary outcome: change in VAS hand pain over 12 weeks</li> <li>Structural outcomes: HOAMRIS synovitis, bone marrow lesions</li> </ul> <p><small>HOAMRIS: hand OA MRI score, SC, subcutaneous. Aikkin D et al. Osteoarthritis Cartil. 2018;26:880-887.</small></p>	<p>Se han realizado varios ensayos sobre el papel de los inhibidores del FNT, que han tenido un gran éxito en la reducción del volumen sinovial en la artritis reumatoide. La mayoría de esos ensayos han sido negativos. Este es un ensayo más reciente sobre la osteoartritis de la mano, que involucró un diseño cruzado doble ciego con lavado en el medio, y pacientes tratados durante 12 semanas en cada componente del ensayo. El resultado primario fue el cambio en una puntuación analógica visual del dolor de mano durante un período de tres meses.</p>
<p>18</p>	<p><b>Adalimumab in Hand OA: HUMOR Trial (cont)</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>No change in AUSCAN, HOAMRIS features</li> </ul> <p><small>Adalimumab/Placebo Hand OA Study. printed for educational purposes only. Aikkin D et al. Osteoarthritis Cartil. 2018;26:880-887.</small></p>	<p>Lo que esto mostró, desafortunadamente de nuevo, fue que no hubo cambio en el AUSCAN, un resultado de dolor y función notificado por el paciente, ni en la puntuación de características en la resonancia magnética HOAMRIS. Así que lo que vemos en el dolor EAV, el criterio de valoración primario, es que no hubo beneficio. Así que, al igual que con otros ensayos del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), no vemos un beneficio de los inhibidores del TNF en el dolor de la osteoartritis.</p>
<p>19</p>	<p><b>Anti-IL-1<math>\alpha</math> and -<math>\beta</math> With Lutikizumab: ILLUSTRATE-K Trial Design</b></p>  <p><small>25k joint space narrowing, Q2W, every 2 weeks, WORMS, Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score. Fleischmann RM et al. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1056-1069.</small></p>	<p>Más recientemente, la gente volvió a estudiar el beneficio, los posibles beneficios del antagonismo de la interleucina-1. Sabemos que la interleucina-1 es muy importante para muchos de los procesos patológicos que se producen en la articulación de la osteoartritis. Este fue un gran ensayo aleatorio de una molécula que inhibía la IL-1 alfa y beta, llamada Lutikizumab. El estudio se denominó ensayo ILLUSTRATE-K.</p> <p>Como pueden ver aquí, en este ensayo de dosis creciente, hubo tres dosis diferentes de fármaco, un número razonable de pacientes, y criterios de valoración del dolor en la semana 16, con criterios de resonancia magnética inflamatoria en la semana 20.</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>copyright purposes only. Fleischmann RM et al. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1056-1069.</small></p>	<p>Pero tampoco se benefician, en cuanto a los criterios finales inflamatorios estructurales.</p>

<p>21</p>	<p><b>Canakinumab and Joint Replacement</b></p>  <p>• 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>	<p>Sin embargo, recientemente, hemos informado de datos de un gran estudio sobre el Canakinumab. Ahora el canakinumab es otro anticuerpo monoclonal anti-IL-1. Este ensayo no era principalmente un ensayo de osteoartritis, sino un ensayo en pacientes seleccionados por su riesgo cardiovascular, personas que habían tenido un infarto de miocardio previo, y un CRP levemente elevado, al menos altamente sensible. Este ensayo trataba de discernir si el tratamiento con canakinumab reduciría los puntos criterios finales cardiovasculares.</p> <p>Sin embargo, cuando observamos los eventos secundarios y adversos aquí, lo que vimos fue, en los pacientes tratados con canakinumab, que las tasas de incidentes para el reemplazo total de cadera y el reemplazo total de rodilla se redujeron hasta un 40 por ciento en los aproximadamente tres años y medio que duró este ensayo.</p> <p>Así que esto es muy interesante, porque anteriormente, las pruebas de IL-1 no mostraron beneficios. Sin embargo aquí, en un grupo seleccionado por un componente inflamatorio sistémico, con grandes cantidades tratadas cada tres meses, durante un largo período de tiempo, parece obtenerse un beneficio. De manera que esto nos abre nuevas preguntas sobre el IL-1 y su papel en la osteoartritis, y el papel potencial de inhibirlo.</p>
<p>22</p>	<p><b>Wnt Signaling Pathway in OA</b></p>  <p>Progenitor stem cells</p> <p>Articular cartilage</p> <p>Synovial membrane</p> <p>Bone marrow</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>La señalización Wnt es otra parte integral del mantenimiento estructural de las articulaciones y cartílagos. Y la vía Wnt desempeña un papel pleiotrópico aquí. Además, sabemos que cuando la señalización Wnt está desordenada, podemos ver la degradación del cartílago, la remodelación del hueso y la inflamación.</p>
<p>23</p>	<p><b>Loxecivint: Phase 2a: Study Design</b></p>  <p>2-mL Injection at Day 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>0.03-mg Lorcivint (n=112)</li> <li>0.07-mg Lorcivint (n=112)</li> <li>0.23-mg Lorcivint (n=109)</li> <li>Vehicle (placebo) (n=114)</li> </ul> <p>Follow-up</p> <p>Study Week: 0, 4, 13, 26, 52/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 QuAPM positioner</p> <p>Safety assessments: AEs, vital signs, physical examination, laboratory panels</p>	<p>Ahora hay una pequeña molécula inhibidora de Wnt llamada Lorcivint. Esta molécula Lorcivint se ha ensayado y está en un programa de pruebas en la actualidad. Y estos son algunos datos del estudio de la fase 2A, como era de esperar, un estudio de dosis ascendentes, con un resultado primario de dolor WOMAC. Esto es</p>

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

<p>24</p>	<p><b>Loxecivint Phase 2a: WOMAC Pain</b></p> <p>Images reprinted for educational purposes only. Yusef Y et al. Arthritis Rheumatol. 2020 May 20. [Epub ahead of print].</p>	<p>por inyección intraarticular en la osteoartritis de la rodilla.</p> <p>Como puede verse aquí en la intención de tratar a la cohorte, no hubo un claro beneficio de ninguna dosis. Pero cuando miraron a un grupo sintomático unilateral, y ese era un resultado predefinido, o en un grupo sintomático unilateral que no tenía dolor generalizado, hubo, de hecho, un beneficio significativo para la dosis de 0,07 miligramos.</p> <p>Esto nos muestra que, en los últimos años, también hemos empezado a entender más sobre cómo hacer pruebas de dolor de la osteoartritis. Porque uno de los grandes problemas es diferenciar cualquier terapia activa de un placebo, porque la respuesta al placebo puede ser bastante alta. Además, sabemos que mirar a los grupos con dolor unilateral, especialmente sin dolor corporal generalizado, mejora la capacidad de respuesta de estos estudios. Interesante señal sobre el dolor procedente de ese estudio de fase 2A.</p>
<p>25</p>	<p><b>Loxecivint Phase 2b</b></p> <p>FAS: Full Analysis Set; FAS: Patient Global Assessment. Images reprinted for educational purposes only. Yusef Y et al. ACR 2018. Poster 102.</p>	<p>En el estudio de la Fase 2B, también vemos cierta separación para 0,07 mg para el resultado de la escala de calificación numérica del dolor, y también para el resultado global del paciente. Señales tempranas muy interesantes. Ahora, Lorcivivint se ha trasladado a un programa de fase 3.</p>
<p>26</p>	<p><b>Nerves as a Target</b></p>	<p>En el estudio de la Fase 2B, también vemos cierta separación para 0,07 mg para el resultado de la escala de calificación numérica del dolor, y también para el resultado global del paciente. Señales tempranas muy interesantes. Ahora, Lorcivivint se ha trasladado a un programa de fase 3.</p>
<p>27</p>	<p><b>NGF and Pain</b></p> <p>Image reprinted for educational purposes only. Schwedt M et al. Pain 2019; 160: 2210-2220.</p>	<p>Así que he mencionado el factor de crecimiento del nervio y su importante papel en el dolor. Esto precede de una revisión del NICE, observando el NGF y sus múltiples papeles en este camino. Se une al TrkA o al receptor de tropomiosina quinasa A, y estimula una cascada de eventos que involucran al ganglio de la raíz dorsal y al cuerno dorsal de la médula espinal, aumentando la señalización nociceptora al cerebro.</p>

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

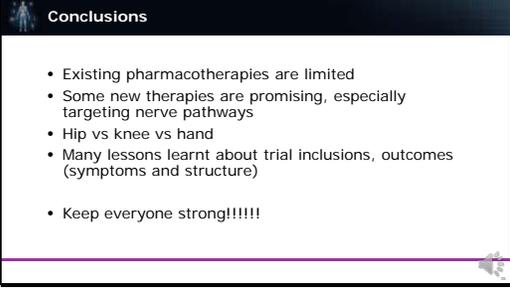
		<p>También está involucrado en la liberación de mediadores inflamatorios, localmente. Así que el NGF tiene un papel bastante complejo en la vía del dolor.</p>
<p>28</p>	<p><b>Monoclonal Antibody to NGF: Tanezumab</b></p>  <p>Phase 2 study          • Multiple doses of tanezumab          • Patients with knee OA          • 450 patients randomized</p> <p><small>Image reprinted for educational purposes only. Lane N et al. N Engl J Med. 2010;363:1521-1531.</small></p>	<p>Creo que todo el mundo estaba muy entusiasmado hace diez años, cuando Nancy Lane y sus colegas publicaron estos datos en el New England Journal of Medicine, en un estudio de dosis ascendente de tanezumab, uno de los primeros anticuerpos monoclonales contra el NGF, y mostrando una gran respuesta de dosis al NGF, administrado por vía intravenosa. Así que estos datos fueron muy emocionantes. Pero posteriormente, hubo problemas de artrosis rápidamente progresiva, y volveré a ese tema, con estos medicamentos. Después, problemas de potencial toxicidad del nervio simpático, que de hecho no resultó ser un problema. Pero estas cosas fueron la causa de fallos en el programa.</p>
<p>29</p>	<p><b>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA</b></p>  <p><small>** P &lt; .05; * P &lt; .01; † P &lt; .001 vs placebo; ITT, multiple imputation. Image reprinted for educational purposes only. Schellhan T et al. JAMA. 2019;322:37-48.</small></p>	<p>Hemos visto que el programa de la Fase 3 va bien. Se han publicado los resultados de dos grandes ensayos de fase 3. Este es uno de esos ensayos de fase 3. Ahora pueden ver que el listón en estos ensayos se ha elevado en que estamos buscando criterios de valoración coprimarios de dolor, función y evaluación global del paciente de la osteoartritis. En estos estudios, el tanezumab a 2,5 miligramos en inyección subcutánea. Esto se hizo dos veces, en un período de 16 semanas, o 2,5 miligramos en la primera inyección, aumentando a cinco miligramos a las ocho semanas. Se pueden ver los beneficios estadísticamente significativos del tanezumab para ambas dosis a las 16 semanas. Hay buenas pruebas de que el fármaco subcutáneo está mostrando beneficios positivos en el dolor, la función y la evaluación global de las personas.</p>
<p>30</p>	<p><b>Tanezumab: Phase 3 in Knee and Hip OA (cont)</b></p>  <p><small>** P &lt; .01; * P &lt; .05 vs placebo; ITT, multiple imputation. Image reprinted for educational purposes only. Bernhardt T et al. Ann Rheum Dis. 2020;79:800-810.</small></p>	<p>Este fue el segundo trabajo de la Fase 3 publicado recientemente. De nuevo, aquí vemos el tanezumab contra el placebo. El tanezumab se administra en tres dosis de 2,5 miligramos, o tres dosis de cinco miligramos. Vemos, una vez más, beneficios estadísticamente significativos para el dolor y la función, aunque el tanezumab de 2,5 miligramos no logró el beneficio global del paciente, aunque la dosis de cinco miligramos sí lo</p>

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

## Emerging Therapies for Osteoarthritis Pain

<p>31</p>	<p><b>The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Trial</b></p> <p>Image registered for educational purposes only. Choi J, et al. Arthritis Rheumatism 2019;71:1024-1033.</p>	<p>hizo. Así que parece que tenemos algo que podría llegar pronto, en términos de alivio del dolor...</p> <p>...usando anticuerpos a los anticuerpos monoclonales, perdón, anticuerpos monoclonales al factor de crecimiento nervioso. Y hay otros anticuerpos monoclonales. Esto es fasinumab, un anticuerpo monoclonal IgG4 del NGF. Y este fue un ensayo de fase 2B. Puede verse un ensayo de dosis ascendente. De nuevo, los beneficios estadísticamente significativos del fasinumab, aunque tal vez no una clara respuesta a la dosis, respuesta definitiva a través de todas las dosis. Así que parece un tipo de medicamentos muy prometedor para el alivio del dolor, al menos en ensayos cortos.</p>
<p>32</p>	<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>AIC: non-steroidal anti-inflammatory drug. Image registered for educational purposes only. Horberg MC, et al. Arthritis Rheumatism 2016;68:302-311.</p>	<p>Sin embargo, no podemos ignorar el problema potencial de lo que se ha llamado osteoartritis de progresión rápida. Y estos son datos de ensayos anteriores de tanezumab publicados hace unos años, que muestran que parece haber una respuesta a la dosis de tanezumab con el tiempo. Y eso parece estar relacionado, también, con el uso concomitante de antiinflamatorios. Y, ciertamente, usarlos todo el tiempo no sería prudente, dados estos datos.</p> <p>Creo que todavía tenemos mucho que entender sobre la OA de rápida progresión, porque parece haber dos tipos. Parece haber un tipo 1, en el que hay una progresión de la pérdida de espacio articular, y luego el tipo 2, que es mucho más raro, que parece ser una artropatía más perturbadora. Mucho más para que entendamos la potencial toxicidad de estos fármacos, y antes de que tengan licencia.</p>
<p>33</p>	<p><b>TRPV1 Modulation: CNTX-4975 Phase 2 RCT</b></p> <p>AUC: area under the curve; LSMD: LSM difference; OA1: pain with walking on a flat surface. Image registered for educational purposes only. Stevens SB, et al. Arthritis Rheumatism 2019;71:1024-1033.</p>	<p>Hay otros elementos que apuntan a los nervios, como el modulador TRPV1, que tiene un nombre largo, pero probablemente sea más conocido como el receptor de capsaicina. Esta es una inyección intraarticular. Aquí puede verse que, después de una única inyección en un estudio de fase 2, en la semana 12 y manteniéndola hasta la semana 24, hay una reducción significativa del dolor según WOMAC. Esa es la puntuación de la primera pregunta WOMAC. De nuevo, el potencial que tiene la modulación de los nociceptivos del dolor periférico puede tener resultados</p>

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

		<p>beneficiosos. Así que estamos esperando los datos de la fase 3 de este medicamento.</p>
<p>34</p>		
<p>35</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>Reuniéndolo todo, tenemos realmente pocas farmacoterapias en ciernes para la osteoartritis. Pero algunas de ellas parecen prometedoras, tal vez más que las que apuntan a las vías nerviosas. Creo que debemos tener cuidado de generalizar todos estos productos a la osteoartritis de cadera, rodilla y mano, ya que esas enfermedades tienen diferentes trayectorias y es más probable que necesiten diferentes subconjuntos para ser tratadas.</p> <p>En la última década, hemos aprendido mucho sobre a quiénes debemos incluir en las pruebas de dolor, tratando de eliminar a las personas que tienen mucho dolor generalizado, ya que es difícil ver las señales. Además, estamos aprendiendo más sobre los síntomas y la estructura. Mientras tanto, como han mencionado algunos de los anteriores ponentes de este simposio, es importante centrarse en lo que ayude a los pacientes, incluido el fortalecimiento de los músculos, que ayuda a todo el mundo a reducir su dolor articular.</p>
<p>36</p>	 <p>p.conaghan@leeds.ac.uk</p>	<p>Y termino con esto. Muchas gracias por escucharme en esta jornada.</p>