

Eficacia y seguridad de tanezumab subcutáneo en pacientes con dolor por artrosis en España

Francisco J Blanco¹, Manuel Pombo Suarez², William Carey³, Isabel Lizarraga⁴, Javier Rejas⁴, Ed Whalen⁵

¹INIBC-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Grupo de Investigación en Reumatología, Servicio de Reumatología, La Coruña, España; ²Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Servicio de Reumatología, España;

³Pfizer Ltd., Tadworth, UK; ⁴Pfizer S.L.U., Alcobendas (Madrid), España; ⁵Pfizer, Groton, CT, EE. UU

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

- En 2016 se estimó que en España el 5,13 % de la población de 40 o más años padecía artrosis sintomática de cadera y un 13,83 % de rodilla¹.
- El control no satisfactorio del dolor² y el uso de opioides^{3,4} son comunes y, a pesar de la analgesia, la esperanza de vida saludable decae a consecuencia de la discapacidad⁵.
- Tanezumab es un anticuerpo monoclonal bloqueante del factor de crecimiento nervioso, de administración subcutánea. Se está investigando para el tratamiento del dolor causado por la artrosis.
- En un reciente ensayo clínico de fase III en el que participaron pacientes en Europa y Japón con artrosis de cadera o rodilla de moderada a grave para quienes los analgésicos estándar resultaron ser insuficientes o inadecuados (NCT02709486), la administración de 2,5 mg de tanezumab por vía subcutánea mejoró de manera estadísticamente significativa en la semana 24 en el Índice de artrosis de la Western Ontario y McMaster (WOMAC[®]). El dolor y la función física del índice WOMAC (aunque no en la evaluación global del paciente [PGA-OA]), y la administración de 5 mg de tanezumab fue estadísticamente significativa en los 3 criterios de valoración coprimarios⁶.
- El objetivo del análisis secundario de este estudio fue analizar la eficacia y seguridad de tanezumab en el subgrupo de pacientes reclutados en España.

MÉTODOS

Diseño del estudio

- Estudio de fase III aleatorizado de 48 semanas (NCT02709486).
 - Período de tratamiento con doble enmascaramiento de 24 semanas y seguimiento de seguridad de 24 semanas.
 - Los pacientes recibieron 3 dosis de placebo, 2,5 mg de tanezumab o 5 mg de tanezumab por vía subcutánea (al inicio del estudio, en la semana 8 y en la semana 16).
- Principales criterios de selección:
 - Artrosis de cadera o rodilla de moderada a grave^{7,8} confirmada mediante radiografía (grado Kellgren-Lawrence⁹ ≥2).
 - Los analgésicos estándar resultaron insuficientes o inadecuados.
- Articulación diana: la rodilla o cadera con mayor dolor en el momento del cribado que cumplía con los criterios de selección de dolor y radiográficos.

Evaluación de la eficacia

- 3 criterios de valoración coprimarios: cambio respecto al valor basal en la semana 24 en dolor y función física del índice WOMAC y PGA-OA.
 - Los cambios respecto al valor basal en las semanas 2, 4, 8, 12 y 16 fueron criterios de valoración secundarios.
- Otros criterios de valoración secundarios incluyeron pacientes que consiguieron una reducción del ≥30 %, ≥50 %, ≥70 % o ≥90 % en la puntuación de dolor del índice WOMAC en la semana 24.
 - Las reducciones del dolor ≥30 % y ≥50 % en un mismo paciente se consideraron como mejoras clínicamente importantes de magnitud moderada y sustancial, respectivamente¹⁰.

Evaluación de la seguridad

- La notificación de acontecimientos adversos (AA), la vigilancia de la seguridad de las articulaciones y las evaluaciones neurológicas continuaron durante las 48 semanas del estudio.
 - Los eventos posibles o probables de seguridad articular y los reemplazos articulares totales fueron adjudicados por un comité ciego externo para determinar un diagnóstico final (artrosis rápidamente progresiva [RPOA] tipo 1 o tipo 2, fractura por insuficiencia subcondral, osteonecrosis primaria, fractura patológica).
 - Análisis neurológicos estandarizados, consultas con neurólogos o cardiólogos en caso necesario.

Análisis estadístico

- Población de análisis primario: todos los pacientes aleatorizados que recibieron ≥1 dosis del tratamiento del estudio.
- No se realizaron pruebas de hipótesis para estos análisis. Los datos se presentan de forma descriptiva.

RESULTADOS

Características demográficas y basales

- El subgrupo de España estaba compuesto por 206 pacientes (**Tabla 1**):
 - Media de edad 63,7 a 67,4 años en los 3 grupos de tratamiento.
 - La articulación diana de la mayoría de los pacientes fue de grado Kellgren-Lawrence 3 o 4.

TABLA 1: Características demográficas y basales del subgrupo en España

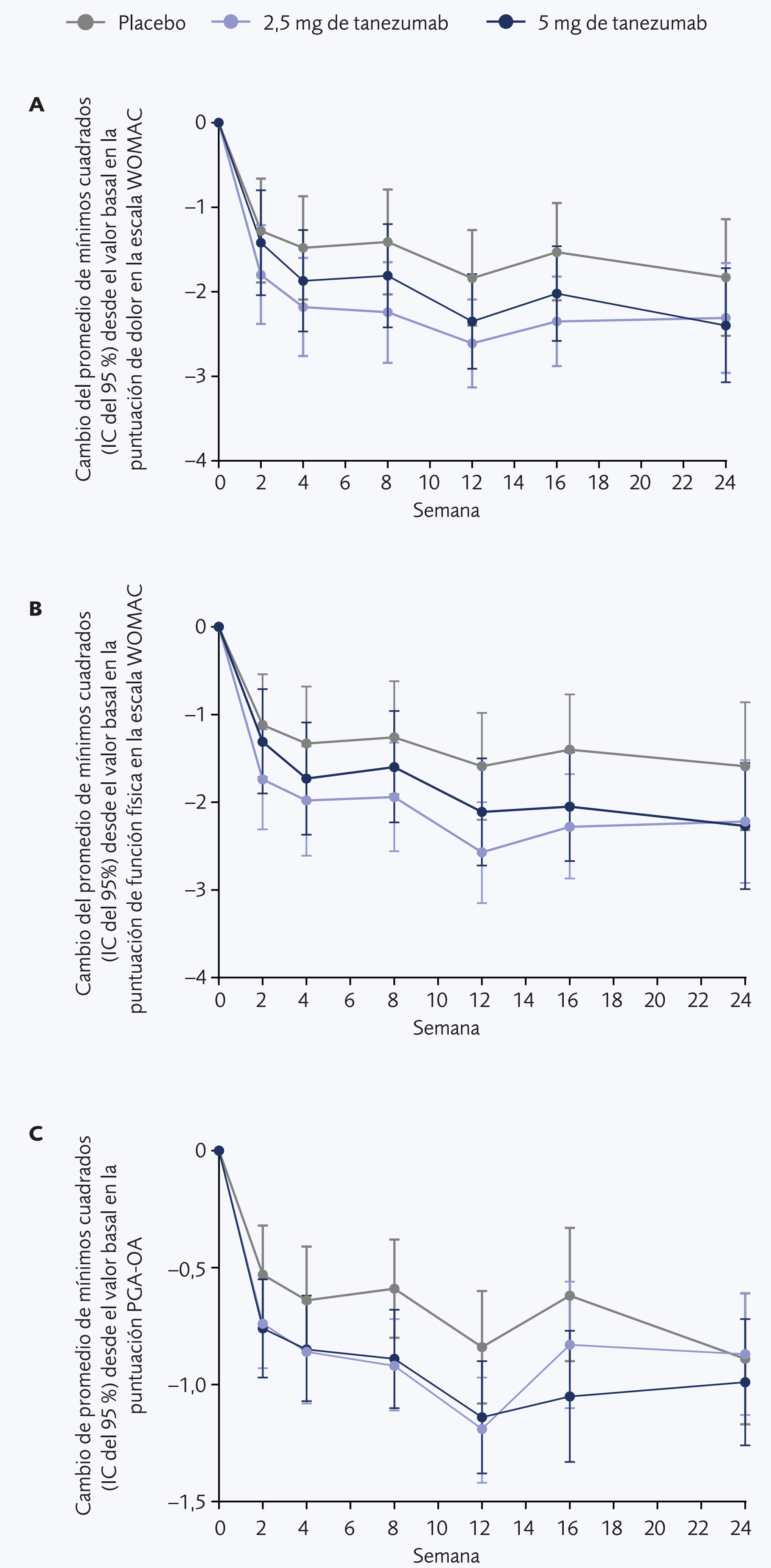
		Placebo (n=67)	2,5 mg de tanezumab (n=76)	5 mg de tanezumab (n=63)
Hombre/Mujer	n/n	17/50	18/58	18/45
Edad, años	Media (DE) Intervalo	67,4 (10,3) 40–86	65,3 (8,9) 41–83	63,7 (10,9) 32–84
Blanco/Negro o Afroamericano/Asiático/Otro	n/n/n/n	67/0/0/0	76/0/0/0	62/0/0/1
Índice de la articulación	Cadera/rodilla, n/n	7/60	9/67	8/55
Grado ^a de Kellgren-Lawrence del índice de la articulación, n (%)				
0		0	0	0
1		0	0	0
2		15 (22,4)	24 (31,6)	16 (25,4)
3		32 (47,8)	32 (42,1)	27 (42,9)
4		20 (29,9)	20 (26,3)	20 (31,7)
Puntuación de la subescala de dolor WOMAC al inicio del estudio	Media (DE)	6,77 (0,96)	6,62 (0,94)	6,77 (0,89)
Puntuación de la subescala de la función física WOMAC al inicio del estudio	Media (DE)	6,81 (0,85)	6,75 (0,75)	6,80 (0,83)
Puntuación PGA-OA al inicio del estudio	Media (DE)	3,69 (0,70)	3,79 (0,77)	3,59 (0,69)

^a grado de Kellgren-Lawrence para clasificar la gravedad de la artrosis, que va de 0 (sin artrosis) a 4 (artrosis grave).
PGA-OA, evaluación global de la artrosis del paciente; DE, desviación estándar; WOMAC, índice de artrosis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

Eficacia

- Durante el período de tratamiento de 24 semanas, la media de mínimos cuadrados (LS) del dolor WOMAC, la función física WOMAC y las puntuaciones PGA-OA mejoraron respecto al valor basal en los 3 grupos de tratamiento (**Figura 1**).
- Criterios de valoración coprimarios en la semana 24:
 - Las diferencias de promedio de cuadrados mínimos (frente a placebo), con 2,5 mg y 5 mg de tanezumab, respectivamente fueron –0,48 y –0,56 para el dolor WOMAC, –0,63 y –0,68 para la función física WOMAC y 0,02 y –0,10 para la PGA-O (para el IC del 95 % consulte la **Tabla 2**).
 - La **Figura 2** muestra los cambios medios respecto al valor basal (para saber el mínimo y el máximo, consulte la **Tabla 2**).
- Las mejoras en un mismo paciente respecto al dolor en la semana 24 (**Figura 3**):
 - El 49,3 % (placebo), el 61,8 % (2,5 mg de tanezumab) y el 63,5 % (5 mg de tanezumab) de los pacientes alcanzaron una reducción ≥30 % respecto al valor basal en la escala de dolor WOMAC.
 - El 22,4 % (placebo), el 39,5 % (2,5 mg de tanezumab) y el 38,1 % (5 mg de tanezumab) de los pacientes alcanzaron una reducción ≥50 % respecto al valor basal en la escala de dolor WOMAC.

FIGURA 1: Cambio desde el momento basal en (A) la puntuación de dolor WOMAC, (B) puntuación de la función física WOMAC y (C) puntuación PGA-OA durante el período de tratamiento de 24 semanas en el subgrupo de España



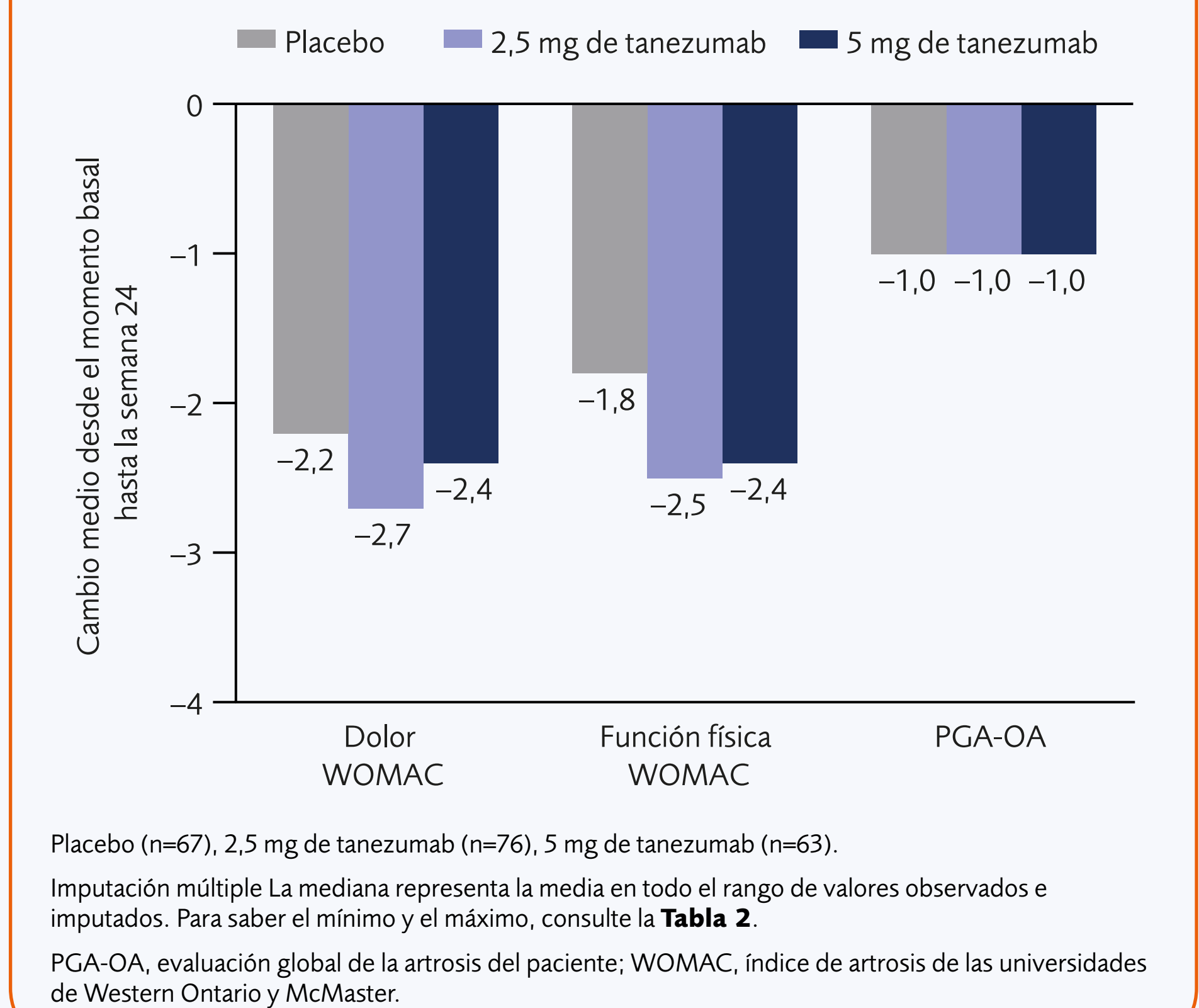
Placebo (n=67), 2,5 mg de tanezumab (n=76), 5 mg de tanezumab (n=63).
Una menor puntuación indica mejoría. Imputación múltiple de datos ausentes, dependiendo del motivo de los datos faltantes. Los resultados se toman de un análisis combinado de los resultados de ANCOVA del conjunto de datos imputados individuales. El modelo ANCOVA del conjunto de datos imputados incluye el tratamiento, las variables de estratificación de aleatorización (índice de articulación y grado más alto de Kellgren-Lawrence) como efectos fijos, puntuación y dolor basales medio diario como covariables, y centro participante como efecto aleatorio.
ANCOVA, análisis de covarianza; PGA-OA, evaluación global de la artrosis del paciente; WOMAC, índice de artrosis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

TABLA 2: Cambio desde el momento basal hasta la semana 24 en los criterios de valoración coprimarios de eficacia en el subgrupo de España

Cambio desde el momento basal hasta la semana 24	Placebo (n=67)	2,5 mg de tanezumab (n=76)	5 mg de tanezumab (n=63)
Promedio (mín., máx.)	–2,2 (–8,2; 4,2)	–2,7 (–7,6; 3,8)	–2,4 (–8,4; 4,0)
Dolor WOMAC	Promedio de cuadrados mínimos (IC de 95 %) Diferencia de promedio de cuadrados mínimos (IC del 95 %) frente a placebo	–1,83 (–2,52; –1,14) –0,48 (–1,09; 0,14)	–2,31 (–2,96; –1,66) –0,56 (–1,20; 0,08)
Promedio (mín., máx.)	–1,8 (–7,0; 3,8)	–2,5 (–7,8; 3,6)	–2,4 (–8,1; 3,8)
Función física WOMAC	Promedio de cuadrados mínimos (IC de 95 %) Diferencia de promedio de cuadrados mínimos (IC del 95 %) frente a placebo	–1,59 (–2,32; –0,86) –0,63 (–1,23; –0,04)	–2,22 (–2,92; –1,52) –0,68 (–1,29; –0,07)
Promedio (mín., máx.)	–1,0 (–3,0; 2,0)	–1,0 (–4,0; 2,0)	–1,0 (–4,0; 2,0)
PGA-OA	Promedio de cuadrados mínimos (IC de 95 %) Diferencia de promedio de cuadrados mínimos (IC del 95 %) frente a placebo	–0,89 (–1,17; –0,61) 0,02 (–0,23; 0,28)	–0,87 (–1,13; –0,61) –0,10 (–0,37; 0,16)

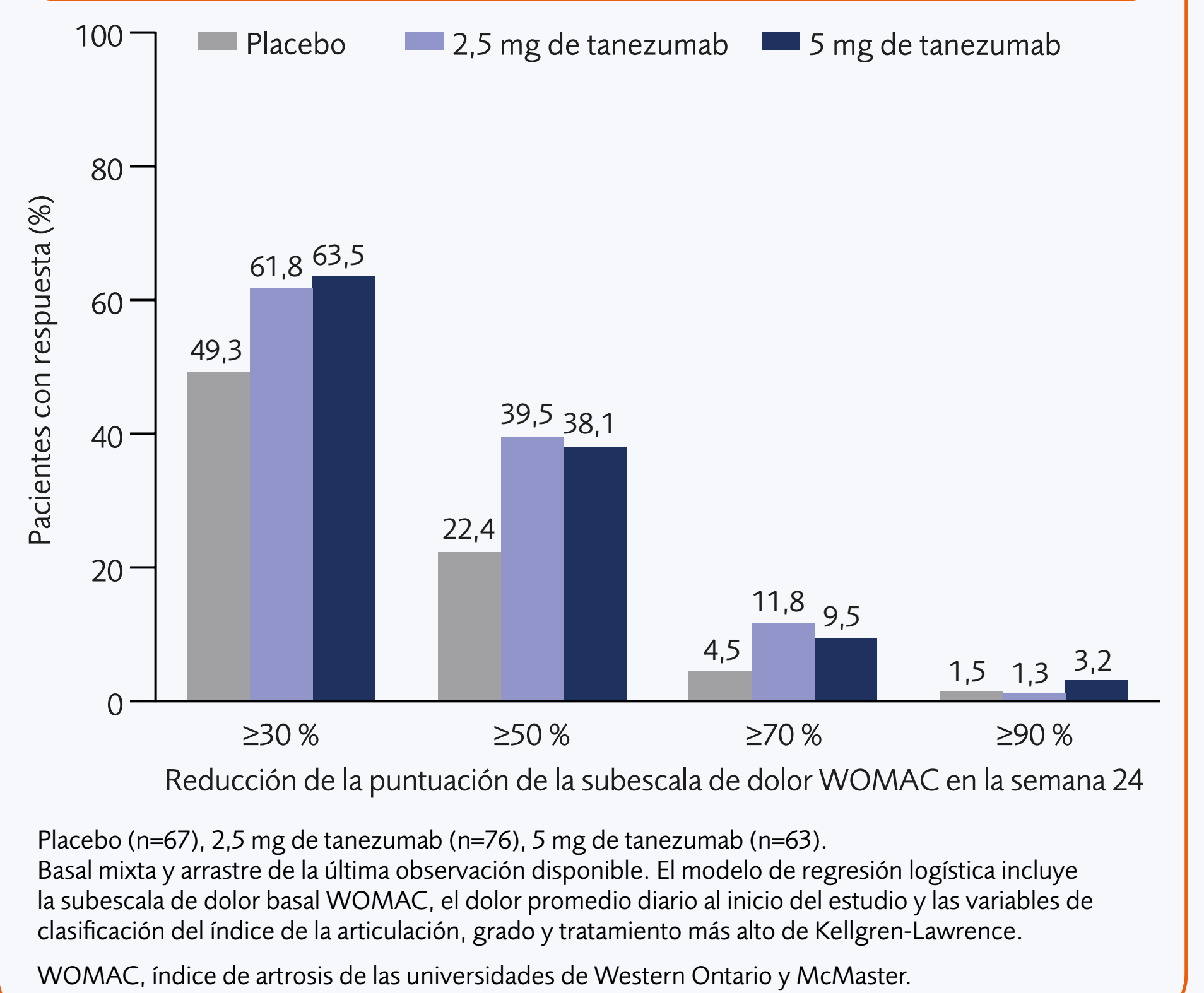
Una menor puntuación indica mejoría. Imputación múltiple de datos ausentes, dependiendo del motivo de los datos faltantes. La mediana, el mín. y el máx. representan la mediana, el mínimo y el máximo de todo el rango de valores observados e imputados. Mediana de cambio respecto al valor basal en los criterios de valoración coprimarios de eficacia en la semana 24 en el subgrupo reclutado en España. El modelo ANCOVA del conjunto de datos imputados incluye el tratamiento, las variables de estratificación de aleatorización (índice de articulación y grado más alto de Kellgren-Lawrence) como covariables, y centro participante como efecto aleatorio.
ANCOVA, análisis de covarianza; máx., máximo; mín., mínimo; PGA-OA, evaluación global de la artrosis del paciente; WOMAC, índice de artrosis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

FIGURA 2: Cambios medios respecto al valor basal en los criterios de valoración coprimarios de eficacia en la semana 24 en el subgrupo de España



Placebo (n=67), 2,5 mg de tanezumab (n=76), 5 mg de tanezumab (n=63).
Imputación múltiple La mediana representa la media en todo el rango de valores observados e imputados. Para saber el mínimo y el máximo, consulte la **Tabla 2**.
PGA-OA, evaluación global de la artrosis del paciente; WOMAC, índice de artrosis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

FIGURA 3: Las mejoras en un mismo paciente respecto al dolor en la semana 24 en el subgrupo de España



Placebo (n=67), 2,5 mg de tanezumab (n=76), 5 mg de tanezumab (n=63).
Basal mixta y arrastre de la última observación disponible. El modelo de regresión logística incluye la subescala de dolor basal WOMAC, el dolor promedio diario al inicio del estudio y las variables de clasificación del índice de la articulación, grado y tratamiento más alto de Kellgren-Lawrence.
WOMAC, índice de artrosis de las universidades de Western Ontario y McMaster.

Seguridad

- Hasta el final del estudio, no se produjo ningún evento cardiovascular adverso grave (MACE) relacionado con el tratamiento en ningún grupo.
- Eventos de seguridad articular hasta el final del estudio:
 - Placebo: ninguno.
 - 2,5 mg de tanezumab: RPOA tipo 1 (n=1).
 - 5 mg de tanezumab: RPOA tipo 2 (n=1), osteonecrosis primaria (n=1).
- Durante el período de tratamiento (grupos que recibieron placebo/ 2,5 mg de tanezumab/5 mg de tanezumab), se produjeron acontecimientos adversos de sensación periférica anómala:
 - Disminución del sentido vibratorio (1/0/0).
 - Hipoestesia (1/1/2).
 - Neuralgia (0/0/1).
 - Parestesia (1/1/3).
 - Ciática (1/0/1).

CONCLUSIONES

- Más de la mitad de los pacientes tratados con 2,5 o 5 mg de tanezumab (cualquiera de las dosis) observaron reducciones del dolor con relevancia clínica.
- No se produjo ningún evento de seguridad articular en el grupo tratado con placebo, y el grupo que recibió 5 mg de tanezumab se relacionó con más eventos de seguridad articular que el que recibió 2,5 mg de tanezumab.
- El número de AA posterior a la primera dosis del tratamiento en el que se produjo hipoestesia, neuralgia y parestesia fue mayor para el grupo que recibió 5 mg de tanezumab que para el que recibió 2,5 mg de tanezumab o placebo.
- La eficacia y seguridad de tanezumab en el subgrupo de pacientes en España está en línea con la de la población total^{6,11}.
 - El subgrupo de España comprendía el 24,3 % (206/849) de la población total.

Escanee este código QR con la aplicación de su teléfono inteligente para ver la versión electrónica de este póster. Si no tiene un teléfono inteligente, acceda al póster a través de Internet en: <https://scientificpubs.congressposter.com/p/n0oqvwyjzmx7v5t>
©1996 Nicholas Bellamy. WOMAC® es una marca registrada de Nicholas Bellamy (CDN, UE, EE. UU).



BIBLIOGRAFÍA

- Blanco FJ, et al. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2020;Apr 28;51699-258X(20)30023-1. doi: 10.1016/j.reuma.2020.01.008. Online ahead of print.
- Castro-Domínguez F, et al. *Rheumatol Ther* 2021;Jun 9. doi: 10.1007/s40744-021-00327-7. Online ahead of print.
- Sicras-Mainar A, et al. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720x20942000.
- Rejas-Gutiérrez J, et al. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021;13:1759720x211010599.
- Uopart-Carles N, et al. *Aging Clin Exp Res* 2021;33(5):1285-95.
- Berenbaum F, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):800-10.
- Altman R, et al. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
- Altman R, et al. *Arthritis Rheum* 1991;34:505-14.
- Kellgren JH, Lawrence JS. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.
- Dworkin RH, et al. *J Pain* 2008;9(2):105-21.
- Berenbaum F, et al. *Eur J Pain* 2021;Mar 16. doi: 10.1002/ejp.1764. Online ahead of print.

AGRADECIMIENTOS

El estudio fue patrocinado por Pfizer y Eli Lilly and Company. Kim Russell, PhD, de Engage Scientific Solutions ha colaborado en la redacción del texto médico, financiado por Pfizer y Eli Lilly and Company.
Copyright © 2021

COMUNICACIONES

FIB: subvenciones y honorarios personales de Pfizer, y subvenciones de Abbvie, UCB, Bristol-Myers Squibb, Roche, Servier, Bioiberica, Sanofi, Grünenthal, GlaxoSmithKline, Lilly, Janssen, Regeneron, Amgen y TRB Chemedica, al margen del trabajo presentado. MPS: honorarios de los ponentes y la investigación de Janssen, Lilly, MSD y Sanofi. WC, IL, JR y EW: empleados de Pfizer con acciones u opciones sobre acciones.

