

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA EVITAR LA ADICCIÓN A OPIOIDES

CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se relaciona con el tratamiento, o prevención de la lumbalgia (LBP por su sigla en inglés *Low Back Pain*) en pacientes que tienen historia de alivio inadecuado del dolor, o intolerancia a las terapias analgésicas estándar. Más específicamente, la invención se relaciona con la administración de antagonistas NGF, en particular un anticuerpo del factor de crecimiento nervioso (NGF por su sigla en inglés *Nerve Growth Factor*), para reducir la lumbalgia crónica en un paciente que lo necesita.

ANTECEDENTES

[0002] Muchos pacientes con dolor agudo y crónico no reciben un adecuado alivio del dolor a pesar de la amplia variedad de medicamentos analgésicos que están actualmente disponibles, tanto porque los medicamentos no son efectivos en todos los pacientes, o porque su uso está limitado por toxicidad o intolerabilidad. Las limitaciones de las terapias analgésicas actualmente disponibles incluyen efectos adversos al sistema nervioso central, náusea y vómito, estreñimiento, sangrado y ulceraciones gastrointestinales, eventos cardiovascular, toxicidad renal, y potencial de abuso. El alivio inadecuado del dolor tiene un impacto profundo en la calidad de vida de millones de personas alrededor del mundo con un costo sustancial asociado a la sociedad, incluyendo costos de cuidado de la salud y pérdida en la productividad.

[0003] Las Neurotropinas son una familia de péptidos del factor del crecimiento que juegan un papel en el desarrollo, diferenciación, supervivencia y muerte de células neuronales y no-neuronales (Chao, M. *et al.*, (2006), ClinSci (Lond); 110:167). El factor de crecimiento nervioso (NGF) fue la primera neurotropina en ser identificada, y está bien caracterizado su papel en el desarrollo y supervivencia de tanto las neuronas periféricas y centrales durante el desarrollo del sistema nervioso (Smeyne, R.J., *et al.*, (1994), Nature 368:166-169; Crowley, C. *et al.*, (1994), 76:1001-1011). En el adulto, el NGF no se requiere como un factor de supervivencia pero actúa como mediador del dolor que sensibiliza las neuronas (Pezet, S. *et al.*, (2006), Ann Rev Neurosci 29:507-518). La actividad del factor de crecimiento nervioso es mediada a través de 2 receptores unidos a la membrana diferentes, la tirosina quinasa de alta afinidad tipo 1 (TrkA por su sigla en inglés *high-affinity tyrosine kinase*) y los receptores neurotropinas p75 de baja afinidad.

[0004] La administración de NGF ha mostrado que provoca dolor en tanto roedores (Lewin, G.R., *et al.*, (1994), Eur. J. Neurosci 6:1903-1912) y humanos (McArthur, J.C., *et al.*, (2000), Neurology 54:1080-1088), mientras los antagonistas NGF han mostrado que previenen hiperalgesia y alodinia en modelos de animales de neuropatía y dolor de inflamación crónica

(Ramer, M.S. *et al.*, Eur J Neurosci 11:837-846). Humanos con mutaciones en TrkA (neuropatía sensorial y autonómica hereditaria IV) o NGF (neuropatía sensorial y autonómica hereditaria V) han sido identificados con pérdida de la percepción del dolor profunda (Indo, Y. *et al.*, (1996), Nature Genetics, 13:485-488), Einarsdottir, E., *et al.*, (2004), Human Molecular Genetics 13:799-805). Adicionalmente, el NGF es conocido por estar elevado en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide y otros tipos de artritis (Aloe, L. *et al.*, (1992), Arthritis Rheum 35:351-355; Halliday, D.A., (1998), Neurochem Res. 23:919-922), y de estar regulado en tejido inflamado y herido en condiciones como cistitis, prostatitis, y dolor de cabeza crónico (Lowe, E.M., *et al.*, (1997), Br. J. Urol. 79:572-577; Miller, L.J., *et al.*, (2002), Urology 59:603-608; Sarchielli, P. *et al.*, (2001), Neurology 57:132-134).

[0005] Existe una necesidad no satisfecha de agentes que alivien el dolor en individuos que tienen una historia de alivio inadecuado del dolor, o que son intolerantes a terapias analgésicas estándar. El Fasinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano de alta afinidad dirigido contra el NGF. Por medio del bloqueo selectivo del NGF, el fasinumab tiene el potencial de ser efectivo en la modulación del dolor asociado con NGF sin algunos de los efectos secundarios adversos de otros medicamentos analgésicos, como opioides y medicamentos antiinflamatorios no esteroideo (AINE).

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Se divulga una composición farmacéutica para evitar la adicción a opioides en un paciente. La composición se puede usar para tratar a un paciente que sufre de lumbalgia (LBP) moderada a severa. La composición es útil con un paciente diagnosticado con lumbalgia, y comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo que se une específicamente al factor de crecimiento nervioso (NGF) o un fragmento de unión a antígeno del mismo; y se usa en ausencia de un opioide para aliviar el dolor, y evitar la adicción a los opioides en un paciente.

[0007] En un aspecto de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende tres secuencias de región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) (HCDR1, HCDR2, HCDR3) que comprenden las SEC ID NOs: 4, 6 y 8, respectivamente, y tres Secuencias determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDR) (LCDR1, LCDR2, LCDR3) que comprenden las SEC ID NO: 12, 14 y 16, respectivamente.

[0008] En otro aspecto de la invención, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende un par de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (HCVR)/ región variable de cadena ligera (LCVR) de SEC ID NOs: 2/10.

[0009] En otro aspecto más de la invención, al paciente se le diagnostica lumbalgia crónica no radicular.

[0010] Un aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica para tratar a un paciente que sufre de lumbalgia moderada a severa (LBP), en el que la lumbalgia se controla de manera inadecuada mediante una terapia analgésica estándar, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo que se une específicamente al factor de crecimiento nervioso (NGF) o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDRs), contenida dentro de un par de secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada (HCVR)/ región variable de cadena ligera (LCVR) de SEC ID NOs: 2/10.

[0011] En otro aspecto de la invención, el uso es en un paciente que padece lumbalgia, en el que la lumbalgia es un dolor crónico de espalda no radicular.

[0012] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que un paciente que presenta un historial de alivio inadecuado del dolor, o es resistente, no responde adecuadamente, o es intolerante a la terapia analgésica estándar.

[0013] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que un paciente no está dispuesto a tomar una terapia analgésica estándar, o no tiene acceso a una terapia analgésica estándar.

[0014] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que en una situación en la que la terapia analgésica estándar no es aconsejable para la administración al paciente debido a riesgos de seguridad y salud para el paciente y/o junto con una eficacia subóptima.

[0015] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que una situación en la que la terapia analgésica estándar no es aconsejable para la administración al paciente debido a una condición seleccionada del grupo que consiste en contraindicaciones médicas, hipersensibilidad a la terapia analgésica estándar, o excipientes, el uso de un medicamento concomitante prohibido con la terapia analgésica estándar, mayor riesgo de daño renal, mayor riesgo de daño hepático, mayor riesgo de sangrado gastrointestinal, mayor riesgo de una reacción alérgica y mayor riesgo de desarrollar dependencia farmacológica.

[0016] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la terapia analgésica estándar se selecciona del grupo que consiste en paracetamol/acetaminofén, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un opioide.

[0017] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el opioide se selecciona del grupo que consiste en hidrocodona, oxicodona, percocet, morfina, meperidina, hidromorfona, fentanilo y metadona.

[0018] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a NGF se administra al paciente en una dosis de aproximadamente 6 mg, o una dosis de aproximadamente 9 mg a una frecuencia de aproximadamente cada 4 semanas (Q4W), o cada 8 semanas (Q8W).

[0019] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a NGF se administra al paciente en una dosis de aproximadamente 6 mg a una frecuencia de aproximadamente cada 4 semanas (Q4W).

[0020] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a NGF se formula para dosificar en una dosis de aproximadamente 9 mg a una frecuencia de aproximadamente cada 8 semanas (Q8W).

[0021] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno se administra por vía subcutánea (SC) o por vía intravenosa (IV).

[0022] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo es fasinumab.

[0023] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo comprende tres secuencias de la región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) (HCDR1, HCDR2, HCDR3) que comprenden las SEC ID NO: 4, 6 y 8, respectivamente, y tres secuencias de determinación de complementariedad de cadena ligera (LCDR) (LCDR1, LCDR2, LCDR3) que comprenden las SEC ID NO: 12, 14 y 16, respectivamente.

[0024] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo comprende un HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2.

[0025] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo comprende un LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 10.

[0026] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los

que al paciente, después de la administración de la composición farmacéutica, se le diagnostica una mejora en uno o más parámetros asociados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en: (a) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la escala de Calificación Numérica (NRS por su sigla en inglés *Numerical Rating Scale*) de Intensidad de Dolor de Espalda Baja (LBPI por su sigla en inglés *Low Back Pain Intensity*) de promedio diario; (b) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación total del Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (RMDQ por su sigla en inglés *Roland Morris Disability Questionnaire*); (c) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la Evaluación Global del Paciente (PGA por su sigla en inglés *Patient Global Assessment*) del Dolor de Espalda Baja (LBP por su sigla en inglés *Low Back Pain*); y (d) un cambio desde el inicio en la semana 2, 4, 8 y 12 en el puntaje promedio diario de LBPI NRS.

[0027] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la mejora en un parámetro asociado con el dolor comprende además e) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que responden según lo definido por una reducción del 30% o una reducción del 50% en uno o más de los siguientes: i) puntaje promedio diario de LBPI NRS; ii) puntuación total de RMDQ; y iii) puntuación PGA de LBP.

[0028] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la mejora en un parámetro asociado con el dolor comprende además f) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la subescala del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOP por su sigla en inglés *Medical Outcomes Study*); g) un cambio desde el inicio en la semana 16 en las puntuaciones de la subescala de la encuesta de salud de forma corta (SF-36); h) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el EQ-5D-5L; y i) cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que usan medicamentos de rescate para LBP.

[0029] Un aspecto de la invención es el uso de una composición para mejorar uno o más parámetros asociados con dolor en un paciente que padece lumbalgia (LBP) moderada a grave, en el que el paciente se selecciona basándose en que el paciente muestre un historial de alivio inadecuado del dolor, o intolerancia a la terapia analgésica estándar, y/o cuando la terapia analgésica estándar no es aconsejable, en donde el uso incluye administrar secuencialmente al paciente una dosis inicial única de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo NGF que se une específicamente a NGF, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, seguido de una o más dosis secundarias de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo NGF, o fragmento de unión a antígeno, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDRs) y tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena ligera (LCDRs)

contenidas dentro de un par de secuencias de aminoácidos de una región variable de la cadena pesada (HCVR)/región variable de la cadena ligera (LCVR) de las SEC ID NO: 2/10.

[0030] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la lumbalgia es un dolor crónico de espalda no radicular.

[0031] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el paciente no está dispuesto a tomar una terapia analgésica estándar, o no tiene acceso a una terapia analgésica estándar.

[0032] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la terapia analgésica estándar no es aconsejable debido a los riesgos de seguridad y salud para el paciente y/o junto con una eficacia subóptima.

[0033] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la terapia analgésica estándar no es aconsejable debido a una condición seleccionada del grupo que consiste en contraindicaciones médicas, hipersensibilidad a la terapia analgésica estándar, o excipientes, uso de un medicamento concomitante prohibido con la terapia analgésica estándar, mayor riesgo de daño renal, mayor riesgo de daño hepático, mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal, mayor riesgo de una reacción alérgica y mayor riesgo de desarrollar dependencia farmacológica.

[0034] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la terapia analgésica estándar se selecciona del grupo que consiste en paracetamol/acetaminofén, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y un opioide.

[0035] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el opioide se selecciona del grupo que consiste de hidrocodona, oxicodona, percocet, morfina, meperidina, hidromorfona, fentanilo y metadona.

[0036] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo es fasinumab.

[0037] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo comprende tres secuencias de la región determinante de complementariedad de cadena pesada (HCDR) (HCDR1, HCDR2, HCDR3) que comprenden las SEC ID NO: 4, 6 y 8, respectivamente, y tres secuencias de determinación de complementariedad de cadena ligera (LCDR) (LCDR1, LCDR2, LCDR3) que comprenden las SEC ID NO: 12, 14 y 16, respectivamente.

[0038] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que el anticuerpo comprende un HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO:2.

[0039] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los

que el anticuerpo comprende un LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 10.

[0040] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la dosis inicial de la composición farmacéutica es una dosis equivalente a aproximadamente dos veces la dosis secundaria del anticuerpo anti-NGF administrado al paciente.

[0041] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la dosis inicial y la una o más dosis secundarias de la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo NGF comprenden cada una de aproximadamente 6,0 mg a aproximadamente 9,0 mg del anticuerpo NGF, en el que el anticuerpo NGF comprende una HCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 2 y una LCVR que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 10.

[0042] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que la dosis inicial y la una o más dosis secundarias se administran por vía subcutánea o intravenosa.

[0043] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que se administra una o más dosis secundarias del anticuerpo NGF cada cuatro semanas, cada ocho semanas o cada 12 semanas después de la dosis inicial.

[0044] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en los que se administran una o más dosis secundarias del antagonista de NGF cada cuatro semanas, o cada ocho semanas después de la dosis inicial.

[0045] En otro aspecto de la invención, el uso incluye cualquiera de los usos anteriores en el que el uno o más parámetros asociados con el dolor se seleccionan del grupo que consiste en: (a) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el promedio diario de la Puntuación de la escala de calificación numérica (NRS) de la intensidad del dolor de espalda baja (LBPI); (b) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación total del Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (RMDQ); (c) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la Evaluación Global del Paciente (PGA) de la puntuación LBP; y (d) un cambio desde el inicio en la semana 2, 4, 8 y 12 en el puntaje promedio diario de LBPI NRS; e) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que respondieron según lo definido por una reducción del 30% y una reducción del 50% en uno o más de los siguientes: (i) puntaje promedio diario de LBPI NRS; (ii) puntuación total de RMDQ; y (iii) puntuación PGA de LBP; f) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la subescala del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOP); g) un cambio desde el inicio en la semana 16 en las puntuaciones de la subescala de la encuesta de salud de forma corta (SF-36); h) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el EQ-

5D-5L; y i) cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que usan medicamentos de rescate para LBP.

[0046] Cada uno de los aspectos anteriores de la invención también se divulgan y describen en el presente documento como métodos de tratamiento correspondientes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0047] Figuras 1A, 1B, 1C y 1D: Proporciona un resumen del calendario de eventos durante el período de selección hasta la semana 16 del estudio descrito en el Ejemplo 2 del presente documento.

[0048] Figuras 2A y 2B: Proporciona un resumen del calendario de eventos durante el período de seguimiento desde la semana 20 hasta la semana 36 del estudio descrito en el Ejemplo 2 del presente documento.

[0049] Figura 3 es un resumen del calendario de eventos para seguimiento de pacientes que se someten a una cirugía de reemplazo articular total en el estudio descrito en el Ejemplo 2 del presente documento.

[0050] Figura 4 muestra resultados del estudio Fase 2/3 en pacientes que sufren dolor lumbar crónico: el cambio de la línea base en la puntuación NRS de intensidad del dolor lumbar (LBPI) (rango de puntuación: 0 a 10) por visita: Media de Mínimos Cuadrados (+/- SE) (MITT Conjunto de intención de tratar modificada por su sigla en inglés *Modified Intent To Treat*).

[0051] Figura 5 muestra los cambios de desde el inicio en la semana 16 en el puntaje total RMDQ por visita: Media de Mínimos Cuadrados (+/- SE) (MITT).

[0052] Figura 6 muestra los cambios de desde el inicio en la semana 16 en el PGA de LBP por visita: Media de Mínimos Cuadrados (+/- SE) (MITT).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0053] Antes de que se describa la presente invención, debe entenderse que esta invención no está limitada a los métodos particulares y a las condiciones experimentales descritas, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas.

[0054] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico descrito en particular,

significa que el valor puede variar del valor descrito en no más del 1%. Por ejemplo, como se usa en este documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y todos los valores intermedios (por ejemplo, 99.1, 99.2, 99.3, 99.4, etc.). Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratar", o similares, significan aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas ya sea de forma temporal o permanente, o prevenir o retardar la aparición de los síntomas del trastorno o condición mencionados.

[0055] Aunque cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las patentes, solicitudes y publicaciones no-patentes mencionadas en el presente documento se incorporan en su totalidad aquí como referencia.

Métodos para tratar la lumbalgia crónica en poblaciones seleccionadas de pacientes

[0056] La presente invención incluye métodos y composiciones para el tratamiento de pacientes con dolor lumbar no radicular crónico a moderado a severo que tienen antecedentes de intolerancia o alivio inadecuado del dolor con terapias estándar, incluyendo paracetamol/acetaminofén, AINEs orales y opioides. Este subconjunto de pacientes con LBP crónica representa una población de pacientes con una necesidad médica no satisfecha que puede beneficiarse del tratamiento con un antagonista de NGF como el fasinumab, que puede resultar eficaz y puede proporcionar un mejor perfil de seguridad que otras terapias estándar.

[0057] Como se describe aquí, la "lumbalgia", a veces también denominado "dolor lumbar", es un trastorno común que afecta a los músculos y huesos de la espalda y se caracteriza por el dolor, la tensión muscular, o la rigidez localizada debajo del margen costal y por encima de los pliegues de los glúteos inferiores. La lumbalgia se puede clasificar por duración como "agudo" (dolor que dura menos de 6 semanas), "subcrónico" (6 a 12 semanas) o "crónico" (más de 12 semanas). La lumbalgia "crónica" puede originarse a partir de una lesión, enfermedad o estrés en diferentes estructuras anatómicas del cuerpo, incluyendo los huesos, músculos, ligamentos, articulaciones, nervios o la médula espinal. El tipo de dolor puede variar mucho y se puede sentir como dolor en los huesos, dolor en los nervios o dolor muscular. La sensación de dolor también puede variar. Por ejemplo, el dolor puede ser doloroso, ardor, punzante u hormigueo, agudo o amortiguado, y bien definido o vago. La intensidad puede variar de leve a severa.

[0058] Según ciertas realizaciones de la invención, el paciente puede seleccionarse para el tratamiento con fasinumab basándose en la presentación con un diagnóstico clínico de LBP crónica, moderada a grave (no radiculopática) durante más de o igual a tres meses. En ciertas realizaciones, el dolor primario que sufre el paciente se encuentra entre la vértebra torácica

número 12 y el pliegue glúteo inferior. El paciente tanto en la visita de selección y aleatorización debe exhibir una puntuación de LBPI NRS mayor o igual a 4 en las 24 horas anteriores. En la visita de selección, el PGA de LBP debe ser justo, pobre o muy pobre.

[0059] De acuerdo con ciertas realizaciones, el paciente tiene un historial de medicamentos analgésicos regulares tales como AINEs, inhibidores de la COX-2, opioides, acetaminofén o una combinación de los mismos.

[0060] Según ciertas realizaciones, el paciente tiene un historial de alivio inadecuado del dolor o intolerancia a los analgésicos utilizados para la LBP crónica como se define por: intolerancia o alivio inadecuado del dolor con acetaminofén, y la intolerancia o alivio inadecuado del dolor de al menos un AINE oral, e intolerancia a, o alivio inadecuado del dolor de al menos un opioide, falta de voluntad para tomar terapia de opioides o falta de acceso a la terapia de opioides.

[0061] La lumbalgia se puede clasificar en función de los signos y síntomas. La lumbalgia acompañada de daño en la raíz del nervio espinal generalmente se asocia con signos o síntomas neurológicos y se describe como radiculopatía. Por lo general, hay evidencia patológica de compresión de la raíz del nervio espinal por disco o espuela artrítica, pero pueden estar presentes otras patologías intraespinales y, a menudo, son evidentes en una exploración de MRI de la columna lumbosacra. Por lo tanto, el dolor que se irradia hacia abajo de la pierna por debajo de la rodilla, se encuentra en un lado (en el caso de una hernia de disco), o en ambos lados (en la estenosis espinal), y los cambios en la gravedad en respuesta a ciertas posiciones o maniobras son "Radicular ", constituyendo el 7% de los casos (Manusov EG, (2012), Prim. Care 39 (3): 471–9).

[0062] El dolor difuso que no cambia en respuesta a movimientos particulares, y se localiza en la espalda inferior sin irradiar más allá de los glúteos se clasifica como "no específico" o "no radicular", la clasificación más común (Manusov EG, (2012), Prim. Care 39 (3): 471–9). La lumbalgia "No específica " o "no radicular " no está asociada con síntomas o signos neurológicos. En general, el dolor se localiza en la columna vertebral o en las regiones paraespinales (o en ambas) y no se irradia hacia la pierna. En general, la lumbalgia inespecífica no está asociada con la compresión de la raíz del nervio espinal. La lumbalgia inespecífica puede o no estar asociada con una patología significativa en la resonancia magnética (IRM) y suele ser el resultado de trastornos simples de los tejidos blandos, como la tensión, pero también puede ser causada por trastornos médicos graves que surgen en la columna vertebral, regiones parameníneas o retroperitoneales.

[0063] La presente invención incluye métodos, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una composición terapéutica que comprende un antagonista de NGF. Como se usa en el

presente documento, la expresión "un sujeto que lo necesita" significa un ser humano que presenta dolor lumbar. En ciertas realizaciones, "un sujeto que lo necesita" se refiere a un paciente que sufre de lumbalgia crónica no radicular. En ciertas realizaciones, "un sujeto que lo necesita" se refiere a un paciente que sufre de lumbalgia crónica, que tiene un historial de alivio inadecuado del dolor, o intolerancia a la terapia analgésica estándar. En ciertas realizaciones, los métodos de la presente invención se pueden usar para tratar pacientes que muestran niveles elevados de uno o más parámetros asociados con el dolor (descritos en otra parte en el presente documento).

[0064] En el contexto de la presente invención, "un sujeto que lo necesite" también puede incluir, por ejemplo, sujetos que, antes del tratamiento, exhiben (o han mostrado) uno o más parámetros asociados con el dolor, que se mejoran después del tratamiento con un anticuerpo anti-NGF de la presente invención.

[0065] En una modalidad, el paciente, después de la administración de una composición farmacéutica que comprende fasinumab, muestra una mejora en uno o más parámetros asociados con el dolor seleccionados del grupo que consiste en: (a) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el promedio diario de la puntuación de la Escala de Calificación Numérica (NRS) de la intensidad del dolor de espalda baja (LBPI); (b) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación total del Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (RMDQ); (c) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la Evaluación Global del Paciente (PGA) del dolor de espalda baja (LBP); (d) un cambio desde el inicio en la semana 2, 4, 8 y 12 en el puntaje promedio diario de LBPI NRS; e) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que respondieron según lo definido por una reducción del 30% y una reducción del 50% para (i) la puntuación media diaria de LBPI NRS; (ii) puntuación total de RMDQ; y (iii) puntuación PGA de LBP; f) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la subescala del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOP); g) un cambio desde el inicio en la semana 16 en las puntuaciones de la subescala de la encuesta de salud de forma corta (SF-36); h) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el EQ-5D-5L; y i) cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que usan medicamentos de rescate para LBP.

[0066] La gravedad del dolor se evalúa utilizando métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, utilizando métodos que incluyen los descritos en este documento, como el puntaje de la Escala de Calificación Numérica (NRS) de Intensidad de Dolor en la Espalda Baja (LBPI); el puntaje total del Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (RMDQ); o el puntaje de la Evaluación global del paciente (PGA) del dolor de espalda baja (LBP) (Ver Mannion, AF, *et al.* Nature Clinical Practice Rheumatology (2007) 3: 610-618.

[0067] Se han desarrollado diversos instrumentos para evaluar la intensidad del dolor (cuánto le duele a una persona) y cómo afecta el dolor (cuánto sufre una persona). Tradicionalmente, se han usado tres métodos para medir la intensidad del dolor: las escalas visuales analógicas (VASs por su sigla en inglés *visual analogue scales*), las escalas de calificación verbal (VRSs por su sigla en inglés *verbal rating scales*) y las escalas de calificación numérica (NRSs por su sigla en inglés *numerical rating scales*). Ver Von Korff M *et al.* (2000), *Spine* 25: 3140–3151; Zanolli G *et al.* (2000), *Spine* 25: 3178–3185; Haefeli M y Elfering A (2006), *Eur Spine J* 15 (Suppl 1): S17–S24; McGuire DB (1999), *Instruments for Health-Care Research* 528–561 (Eds Frank-Stromborg M y Olsen S) Boston: Jones y Bartlett; Ogon M *et al.* (1996), *Pain* 64: 425–428; Hägg O *et al.* (2003), *Eur Spine J* 12: 12–20; Jensen MP *et al.* (1986), *Pain* 27: 117–126).

[0068] La escala analógica visual (VASs) consiste en una línea, generalmente de 100 mm de largo, cuyos extremos se etiquetan como los extremos ("sin dolor" y "dolor tan malo como podría ser"); el resto de la línea está en blanco. Se le pide al paciente que ponga una marca en la línea que indique la intensidad del dolor (en el momento presente, durante la última semana o durante las últimas 2 semanas, etc.). La distancia entre esa marca y el origen se mide para obtener la puntuación del paciente. A veces, se proporcionan términos descriptivos, como 'suave', 'moderado' y 'severo', o números a lo largo de la escala para orientación, con "moderado" dentro del rango medio de la escala y la escala se denomina como escala gráfica de calificación.

[0069] Las escalas de calificación verbal (VRSs) consisten en una lista de adjetivos que describen diferentes niveles de intensidad del dolor. Un VRS para el dolor incluye adjetivos que reflejan los extremos (por ejemplo, 'sin dolor' a 'dolor tan malo como podría ser'), y suficientes adjetivos para capturar las gradaciones intermedias. Las VRS son con mayor frecuencia escalas de cinco o seis puntos. Se le pide al paciente que seleccione en un cuestionario o formule verbalmente el adjetivo que mejor describa su nivel de intensidad del dolor. En las escalas de calificación del comportamiento, los diferentes niveles de dolor se describen mediante oraciones que incluyen parámetros de comportamiento.

[0070] La escala de calificación numérica (NRS) implica pedir a los pacientes que califiquen su intensidad de dolor seleccionando un número en una escala de 0-10 (escala de 11 puntos), 0-20 (escala de 21 puntos) o 0-100 (Escala de 101 puntos) completando un cuestionario o estableciendo verbalmente un nivel numérico. Por ejemplo, un cero (0) significaría "sin dolor" y cien (100) significaría "tanto dolor como podría ser". Se le pide al paciente que escriba solo un número. Por ejemplo, al utilizar la NRS 0-10, un paciente que presenta "LBP moderada" puede ingresar un número entre 4-6 para "dolor moderado" y entre 7-10 para "dolor severo". Vea la tabla de ejemplo a continuación.

Puntaje	Nivel de dolor
0	Sin dolor
1 – 3	Dolor leve (persistente, molesto, que interfiere poco con la actividad de la vida diaria (ADLs por su sigla en inglés <i>activity of daily living</i>))
4 – 6	Dolor moderado (interfiere significativamente con las ADLs)
7 – 10	Dolor severo (incapacitante; incapaz de realizar ADLs)

[0071] También se puede decir que un paciente tiene lumbalgia de moderada a intensa cuando el paciente es resistente o reacio al tratamiento con analgésicos estándar, como el paracetamol o un AINE, o cualquier otro agente terapéutico de uso común conocido en la técnica para el tratamiento de la lumbalgia.

[0072] Como se señaló anteriormente, la presente invención incluye métodos para tratar la lumbalgia crónica en pacientes que presentan un historial de alivio inadecuado del dolor, o intolerancia a la terapia analgésica estándar, o que son resistentes, no responden o responden inadecuadamente al tratamiento con un analgésico estándar. El término "alivio inadecuado del dolor" se refiere a un nivel inaceptable de alivio del dolor experimentado por los sujetos después del tratamiento con un analgésico estándar, que puede encontrar que no pueden realizar actividades diarias normales debido al índice de nivel de dolor.

[0073] El término "intolerancia a la terapia analgésica estándar" se refiere a sujetos o pacientes que, por ejemplo, son alérgicos a un analgésico estándar, o que presentan un evento adverso después del tratamiento con el analgésico estándar. El término "resistente, no responde o no responde adecuadamente a un analgésico estándar", como se usa en este documento, se refiere a sujetos o pacientes con LBP que han sido tratados con, por ejemplo, un AINE, y en los que el AINE no tiene un efecto terapéutico. En algunas realizaciones, el término se refiere a un menor cumplimiento del paciente y/o toxicidad y efectos secundarios y/o ineficacia del analgésico administrado para reducir, mejorar o disminuir los síntomas de LBP. En algunas realizaciones, el término se refiere a pacientes que sufren de LBP de moderada a grave que son reacios al tratamiento con un analgésico estándar. En algunas realizaciones, los pacientes que son "resistentes, no responden o no responden adecuadamente a un analgésico estándar" pueden no mostrar mejoría en uno o más parámetros asociados con el dolor. Ejemplos de parámetros asociados con el dolor se describen en otra parte de este documento. Por ejemplo, el tratamiento con un analgésico estándar puede no producir ningún cambio en la puntuación de NRS de LBPI, o en la puntuación total del cuestionario de discapacidad de Roland Morris (RMDQ). En algunas realizaciones, la presente invención incluye métodos para tratar LBP de moderada a grave en

pacientes que han sido tratados anteriormente con un analgésico, por ejemplo, durante ≥ 1 mes y no muestran un cambio (por ejemplo, una disminución) en uno o más parámetros asociados con el dolor.

[0074] Aunque cualquier método y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento se pueden usar en la práctica de la presente invención, ahora se describen los métodos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan aquí como referencia para describir en su totalidad.

Métodos para Mejorar los Parámetros Asociados con el Dolor: Mediciones de la Eficacia Terapéutica

[0075] La presente invención incluye métodos para mejorar uno o más parámetros asociados con el dolor en un sujeto que lo necesita, en el que los métodos comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un antagonista de NGF, por ejemplo, un anticuerpo anti-NGF de la invención, al sujeto.

[0076] Ejemplos de "parámetros asociados con el dolor" incluyen: (a) la puntuación de la Escala de Calificación Numérica (NRS) de la intensidad del dolor de espalda baja (LBPI); (b) el puntaje total del Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (RMDQ); (c) la puntuación de la Evaluación global del paciente (PGA) del dolor de espalda baja (LBP); (d) la puntuación de la subescala del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOP); (e) los puntajes de la subescala de la encuesta de salud de forma corta (SF-36); (f) el EQ-5D-5L; y (g) el porcentaje de pacientes que usan medicamentos de rescate para LBP.

[0077] Una "mejora en un parámetro asociado con el dolor" significa un cambio significativo desde el inicio en uno o más de los siguientes: (a) un cambio el inicio en la semana 16 en la calificación numérica promedio diaria de Puntuación de la escala (NRS) de intensidad del dolor de espalda baja (LBPI); (b) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación total del Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (RMDQ); (c) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la Evaluación Global del Paciente (PGA) del dolor de espalda baja (LBP); o (d) un cambio desde el inicio en la semana 2, 4, 8 y 12 en el puntaje promedio diario NRS de LBPI. Además, una "mejora en un parámetro asociado con el dolor" significa un cambio significativo desde el inicio en uno o más de los siguientes: (e) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que responden según lo definido por un 30 % de reducción y una reducción del 50% para (i) puntaje promedio diario de LBPI NRS; (ii) puntuación total de RMDQ; y (iii) puntuación PGA de LBP; o (f) un cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la subescala del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOP); o (g) un cambio desde el inicio en la semana 16 en las puntuaciones de la subescala de la

encuesta de salud de forma corta (SF-36); o (h) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el EQ-5D-5L; o i) un cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que usan medicamentos de rescate para LBP.

[0078] Como se usa en este documento, el término "al inicio", con respecto a un parámetro asociado con el dolor, significa el valor numérico del parámetro asociado con el dolor para un sujeto antes o en el momento de la administración de una composición farmacéutica de la presente invención.

[0079] Para determinar si un parámetro asociado con el dolor ha "mejorado", el parámetro se cuantifica al inicio y en uno o más puntos de tiempo después de la administración de la composición farmacéutica de la presente invención. Por ejemplo, un parámetro asociado con el dolor puede medirse en varios puntos de tiempo después de la administración de fasinumab, por ejemplo, en el día 1, día 2, día 3, día 4, día 5, día 6, día 7, día 8, día 9, día 12, día 18, día 22, día 36, día 50, día 57, día 64, día 78, día 85, día 92, día 106, día 113, día 120; o al final de la semana 1, semana 2, semana 3, semana 4, semana 5, semana 6, semana 7, semana 8, semana 9, semana 10, semana 11, semana 12, semana 13, semana 14, semana 15, semana 16, o más, después del tratamiento inicial con una composición farmacéutica de la presente invención. La diferencia entre el valor del parámetro en un punto de tiempo particular después del inicio del tratamiento y el valor del parámetro al inicio se usa para establecer si ha habido una "mejora" (por ejemplo, una disminución) en el parámetro asociado con el dolor.

[0080] La Escala de Clasificación Numérica de Intensidad de Dolor en la Espalda Baja: La escala de calificación numérica (NRS) de intensidad de dolor en la espalda baja (LNBP) implica pedirle a los pacientes que califiquen su intensidad de dolor seleccionando un número en una escala de 0 - 10 (escala de 11 puntos), escala de 0 - 20 (escala de 21 puntos), o 0 - 100 (escala de 101 puntos) completando un cuestionario o indicando verbalmente un nivel numérico. Por ejemplo: "Por favor, indique en la línea debajo del número entre 0 y 100 que mejor describe su dolor. Un cero (0) significaría 'sin dolor' y cien (100) significaría 'dolor tan fuerte como podría ser'. Por favor escriba solo un número". Se proporciona una casilla o línea vacía para ingresar el número correspondiente. Una pequeña variación de la NRS es la escala del cuadro, en donde cada número (por ejemplo, 0 - 10) se escribe en un cuadro y se pregunta a los pacientes: "Si un cero (0) significa 'sin dolor' y un diez (10) significa 'dolor tan fuerte como podría ser', en esta escala de 0 a 10, ¿cuál es su nivel de dolor? Ponga una 'X' en ese número." De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un antagonista de NGF a un paciente da como resultado una disminución en la puntuación NRS de LBPI. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que resultan en una disminución desde el inicio

en la puntuación de NRS de LBPI de al menos aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más en la semana 2, 4, 8, 12 y 16, o más tarde después de la administración del antagonista de NGF (por ejemplo, después de la administración de aproximadamente 6 mg, o 9 mg de un anticuerpo anti-NGF o un fragmento de unión a antígeno del mismo)

[0081] El Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris: El RMDQ es una medida de estado de salud autoadministrada y ampliamente utilizada para LBP (Roland MO, Morris RW, Spine 1983; 8: 141-144). Mide el dolor y la función, utilizando 24 ítems que describen las limitaciones a la vida cotidiana que pueden ser causadas por LBP. El puntaje de RMDQ es el número total de elementos marcados, es decir, de un mínimo de 0 a un máximo de 24. El cuestionario de discapacidad de Roland-Morris se construye al elegir las declaraciones del perfil de impacto de la enfermedad (SIP por su sigla en inglés *sickness impact profile*), que es una medida de 136 puntos el estado de salud que cubre una variedad de aspectos de la vida diaria sobre la función física y mental. La escala consta de 24 elementos sí/no relacionados específicamente con las funciones físicas para evaluar específicamente la discapacidad de LBP. Las funciones físicas consideradas incluyen caminar, agacharse, sentarse, acostarse, vestirse, dormir, cuidarse y realizar las actividades diarias. Se pregunta a los pacientes si las declaraciones se aplican a ellos ese día (es decir, las últimas 24 h). En la escala, se da un punto por cada ítem. La puntuación RMDQ se puede obtener sumando la cantidad de elementos marcados. El puntaje final varía de 0 (sin discapacidad) a 24 (discapacidad grave). De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un antagonista de NGF a un paciente da como resultado una disminución en la puntuación de RMDQ. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que resultan en una disminución desde el inicio en la puntuación de RMDQ de al menos aproximadamente 2 a 5 puntos para una mejora moderada y más de 5 puntos para considerar una mejora grande o sustancial en la semana 2, 4, 8, 12 y 16, o más tarde después de la administración del antagonista de NGF (por ejemplo, después de la administración de aproximadamente 6 mg, o 9 mg de un anticuerpo anti-NGF o un fragmento de unión a antígeno del mismo).

[0082] Evaluación global del paciente con dolor lumbar: La PGA de LBP es una evaluación calificada por el paciente de su estado actual de la enfermedad en una escala Likert de 5 puntos (1 = muy bien; 2 = bien; 3 = regular; 4 = deficiente y 5 = muy pobre). De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un antagonista de NGF a un paciente da como resultado una disminución en la PGA de la puntuación de LBP. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que resultan en una disminución del inicio en la PGA de la puntuación de LBP de al menos aproximadamente 1 punto, o 2 puntos, o 3 puntos o

más en la semana 2, 4, 8, 12 y 16, o más tarde después de la administración del antagonista de NGF (por ejemplo, después de la administración de aproximadamente 6 mg, o 9 mg de un anticuerpo anti-NGF o un fragmento de unión a antígeno del mismo).

[0083] Encuesta de salud de forma corta (36): El SF-36 es una encuesta autoadministrada de salud general. Mide 8 dominios de la salud: funcionamiento físico, limitaciones de rol debido a la salud física, dolor corporal, percepciones de salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones de rol debido a problemas emocionales y salud mental. Produce puntuaciones de escala para cada uno de estos 8 dominios de salud y 2 medidas de resumen de salud física y mental: el resumen del componente físico y el resumen del componente mental. Cada escala se transforma directamente en una escala de 0 - 100 suponiendo que cada pregunta tiene el mismo peso. Cuanto menor sea la puntuación más discapacidad. Cuanto más alto es el puntaje, menor es la discapacidad, es decir, un puntaje de cero es equivalente a la máxima discapacidad y un puntaje de 100 es equivalente a la no discapacidad. Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un antagonista de NGF a un paciente da como resultado un aumento en la puntuación de SF-36. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que resultan en un aumento desde el inicio en la puntuación SF-36 de al menos aproximadamente el 10%, 20%, 30%, 40%, 50% o más en la semana 2, 4, 8, 12 y 16, o más tarde después de la administración del antagonista de NGF (por ejemplo, después de la administración de aproximadamente 6 mg, o 9 mg de un anticuerpo anti-NGF o un fragmento de unión a antígeno del mismo).

[0084] Encuesta sobre el sueño en el estudio de resultados médicos: La encuesta sobre el sueño MOS es una encuesta autoadministrada de 12 preguntas sobre hábitos de sueño (Hays RD, Stewart AL (1992). Medidas para el sueño. En A.L. Stewart & J.E. Ware (eds.), *Midiendo el funcionamiento y bienestar: El enfoque del Estudio de Resultados Médicos* (pp235-259), Durham, NC: Duke University Press). Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un antagonista de NGF a un paciente da como resultado una mejora en la encuesta de sueño MOS desde el inicio. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que resultan en un cambio desde el inicio en la encuesta de sueño MOS en la semana 2, 4, 8, 12 y 16, o más tarde después de la administración del antagonista de NGF (por ejemplo, después de la administración de aproximadamente 6 mg, o 9 mg de un anticuerpo anti-NGF o un fragmento de unión a antígeno del mismo).

[0085] EQ-5D-5L: El EQ-5D-5L es una medida estandarizada del estado de salud desarrollada por el Grupo EuroQol para proporcionar una medida simple y genérica de salud para la evaluación clínica y económica. El EQ-5D-5L, como una medida de la calidad de vida

relacionada con la salud, define la salud en términos de 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar, ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene 3 niveles ordinales de gravedad: "no hay problema" (1), "algunos problemas" (2), "problemas graves" (3). El estado general de salud se define como un número de 5 dígitos. Los estados de salud definidos por la clasificación dimensional 5 se pueden convertir en puntajes de índice correspondientes que cuantifican el estado de salud, donde -0.594 representa "problemas graves" y 1 representa "ningún problema". Según ciertas realizaciones de la presente invención, la administración de un antagonista de NGF para un paciente resulta en una mejora en el EQ-5D-5L desde el inicio. Por ejemplo, la presente invención incluye métodos terapéuticos que resultan en un cambio desde el inicio en el EQ-5D-5L en la semana 2, 4, 8, 12 y 16, o más tarde después de la administración del antagonista de NGF (por ejemplo, después de la administración de aproximadamente 6 mg, o 9 mg de un anticuerpo anti-NGF o un fragmento de unión a antígeno del mismo).

Antagonistas NGF

[0086] Como se describe en detalle anteriormente, la presente invención incluye métodos, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite, una composición terapéutica que comprende un antagonista de NGF. Como se usa en este documento, un "antagonista de NGF" es cualquier agente, que se une o interactúa con NGF e inhibe la función biológica normal de NGF cuando el NGF se expresa en una célula *in vitro* o *in vivo*. Los ejemplos no limitativos de categorías de antagonistas de NGF incluyen antagonistas de NGF de molécula pequeña, aptámeros anti-NGF, antagonistas de NGF basados en péptidos (por ejemplo, moléculas de "peptidocuerpo") y anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a NGF humano.

[0087] Los términos "NGF", "hNGF", y similares, como se usan en este documento, pretenden referirse al factor de crecimiento nervioso y, en particular, al factor de crecimiento nervioso humano, cuya secuencia de aminoácidos se muestra como SEC. ID NO: 18 y que está codificada por la secuencia de ácido nucleico mostrada como SEC ID NO: 17. A menos que se designe específicamente como proveniente de una especie no humana, el término "NGF", como se usa en el presente documento, se entenderá que significa NGF humano.

[0088] El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros del mismo (por ejemplo, IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena

pesada (abreviada en este documento como HCVR o V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en este documento como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de la cadena ligera comprende un dominio (C_{L1}). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse aún más en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de complementariedad (CDRs), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR por su sigla en inglés *framework regions*). Cada V_H y V_L está compuesto por tres CDRs y cuatro FRs, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FRs del anticuerpo anti-NGF (o parte de unión a antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden modificarse natural o artificialmente. Una secuencia de consenso de aminoácidos se puede definir en base a un análisis en paralelo de dos o más CDRs.

[0089] El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión a antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Los términos "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo, y similares, como se usan en este documento, incluyen cualquier polipéptido o glicoproteína de origen natural, obtenible de manera enzimática, sintético, o genéticamente modificado que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo se pueden derivar, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas utilizando cualquier técnica estándar adecuada, como la digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que involucren la manipulación y expresión de ADN que codifica variables de anticuerpos y, opcionalmente, dominios constantes. Dicho ADN es conocido y/o está fácilmente disponible en, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (que incluyen, por ejemplo, bibliotecas de fagos-anticuerpos), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o mediante el uso de técnicas de biología molecular, por ejemplo, para organizar uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear residuos de cisteína, modificar, agregar o eliminar aminoácidos, etc.

[0090] Los ejemplos no limitativos de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos $F(ab')_2$; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas de cadena única Fv (scFv); (vi) fragmentos de dAb; y (vii) unidades mínimas de reconocimiento que consisten en los residuos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo

(por ejemplo, una región determinante de complementariedad aislada (CDR), como un péptido CDR3), o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas diseñadas, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de dominio único, anticuerpos eliminados de dominio, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados a CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), inmunofármacos modulares pequeños (SMIPs por su sigla en inglés *small modular immunopharmaceuticals*) y los dominios IgNAR variables de tiburón, también están incluidos dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno", como se usa en el presente documento.

[0091] Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo típicamente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR, que es adyacente o en marco con una o más secuencias marco. En los fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L , los dominios V_H y V_L pueden estar situados uno con relación al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener dímeros V_H - V_H , V_H - V_L o V_L - V_L . Alternativamente, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

[0092] En ciertas realizaciones, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Las configuraciones no limitativas, a modo de ejemplo, de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención incluyen: (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ; y (xiv) V_L - C_L . En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones ejemplares enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar directamente vinculados entre sí o pueden estar vinculados por una región de enlace o articulación completa o parcial. Una región de enlace puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos, que dan como resultado un enlace flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una sola molécula polipeptídica. Además, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio constante y variable enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (por ejemplo, mediante enlace(s) disulfuro).

[0093] Un fragmento de unión a antígeno multiespecífico de un anticuerpo típicamente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítipo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico se puede adaptar para uso en el contexto de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas de rutina disponibles en la técnica.

[0094] La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de la célula. Por lo tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse sobre la base de si es deseable para que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

[0095] El término "anticuerpo humano", como se usa en este documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. No obstante, los anticuerpos humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDRs y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en los que las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, como un ratón, se hayan injertado en secuencias marco humanas.

[0096] El término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos humanos no naturales. El término incluye anticuerpos que se producen de forma recombinante en un mamífero no humano, o en células de un mamífero no humano. El término no pretende incluir anticuerpos aislados de o generados en un sujeto humano.

[0097] El término "anticuerpo humano recombinante", como se usa en este documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, como los anticuerpos expresados utilizando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula huésped (descritos más adelante), anticuerpos aislados de una biblioteca de anticuerpos humanos combinatorios recombinantes (descritos más adelante), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para los genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el empalme de secuencias de genes de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Tales anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes

derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, en ciertas realizaciones, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se utiliza un transgénico para secuencias de Ig humanas, mutagénesis somática *in vivo*) y, por lo tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de secuencias de V_H y V_L de la línea germinal humana y están relacionadas con ellas, pueden no existir naturalmente en el repertorio de la línea germinal del anticuerpo humano *in vivo*.

[0098] Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la unión. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen unidos por un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están unidos a través de enlaces disulfuro inter-cadena y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada (medio anticuerpo) unida covalentemente. Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de la purificación por afinidad.

[0099] La frecuencia de aparición de la segunda forma en varios isotipos de IgG intactos se debe, pero no se limita a, las diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región de unión del anticuerpo. Una única sustitución de aminoácidos en la región de unión de la unión de IgG4 humana puede reducir significativamente la apariencia de la segunda forma (Angal *et al.* (1993) *Molecular Immunology* 30: 105) a niveles típicamente observados utilizando una unión de IgG1 humana. La presente invención abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región de unión, C_H2 o C_H3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

[0100] Un "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o eliminado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula en la que el anticuerpo existe naturalmente o se produce naturalmente, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente invención. Un anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido a al menos una etapa de purificación o aislamiento. Según ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otros materiales celulares y/o químicos.

[0101] El término "se une específicamente" o similar, significa que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en

condiciones fisiológicas. Los métodos para determinar si un anticuerpo se une específicamente a un antígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis de equilibrio, resonancia de plasmón de superficie y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente" a NGF, como se usa en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen a NGF o una porción del mismo con una K_D de menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 90 nM, menos de aproximadamente 80 nM, menos de aproximadamente 70 nM, menos de aproximadamente 60 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 40 nM, menos de aproximadamente 30 nM, menos de aproximadamente 20 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 4 nM, menos de aproximadamente 3 nM, menos de aproximadamente 2 nM, menos de aproximadamente 1 nM, menos de aproximadamente 0.5 nM, menos de 0.1 nM, menos de 1.0 pM o menos de 0.5 pM, según se mide en un ensayo de resonancia de plasmón de superficie. Sin embargo, un anticuerpo aislado que se une específicamente al NGF humano puede tener reactividad cruzada con otros antígenos, como las moléculas de NGF de otras especies (no humanas).

[0102] Los anticuerpos anti-NGF útiles para los métodos de la presente invención pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o eliminaciones de aminoácidos en las regiones marco y/o CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes de las cuales se derivaron los anticuerpos. Dichas mutaciones pueden determinarse fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento con las secuencias de la línea germinal disponibles, por ejemplo, en bases de datos públicas de secuencias de anticuerpos. La presente invención incluye métodos que implican el uso de anticuerpos, y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se derivan de cualquiera de las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco y/o CDR están mutados a el (los) residuo(s) correspondiente(s) de la secuencia de la línea germinal de la cual se derivó el anticuerpo, o el (los) residuo(s) correspondiente(s) de otra secuencia de la línea germinal humana, o una sustitución conservadora de aminoácidos del (los) residuo(s) de la línea germinal correspondiente (tales cambios de secuencia se denominan aquí colectivamente como "mutaciones de la línea germinal"). Una persona con experiencia ordinaria en la técnica, comenzando con las secuencias de la región variable de la cadena pesada y ligera descritas en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a

antígeno que comprenden una o más mutaciones individuales de la línea germinal o combinaciones de las mismas. En ciertas realizaciones, todos los residuos del marco y/o CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L se vuelven a mutar a los residuos encontrados en la secuencia de la línea germinal original de la que se derivó el anticuerpo. En otras realizaciones, solo ciertos residuos se vuelven a mutar a la secuencia original de la línea germinal, por ejemplo, solo los residuos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o solo los residuos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En otras realizaciones, uno o más de los marcos y/o residuos de CDR se mutan al (los) residuo(s) correspondiente(s) de una secuencia diferente de la línea germinal (es decir, una secuencia de la línea germinal que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la cual el anticuerpo fue originalmente derivado). Además, los anticuerpos de la presente invención pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro del marco y/o las regiones CDR, por ejemplo, en donde ciertos residuos individuales se mutan al resto correspondiente de una secuencia particular de la línea germinal mientras que otros residuos diferentes difieren a partir de la secuencia original de la línea germinal se mantienen o se mutan al resto correspondiente de una secuencia diferente de la línea germinal. Una vez obtenidos, los anticuerpos y los fragmentos de unión a antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal pueden probarse fácilmente para una o más propiedades deseadas, tales como, especificidad de unión mejorada, afinidad de unión aumentada, propiedades biológicas agonistas o antagonistas mejoradas o perfeccionadas (según sea el caso), inmunogenicidad reducida, etc. El uso de anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno obtenidos de esta manera general se incluye dentro de la presente invención.

[0103] La presente invención también incluye métodos que implican el uso de anticuerpos anti-NGF que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR descritas en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, la presente invención incluye el uso de anticuerpos anti-NGF que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR con, por ejemplo, 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc. las sustituciones conservativas de aminoácido en relación con cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR descritas en este documento.

[0104] El término "resonancia de plasmón superficial", como se usa en este documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de las interacciones en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas dentro de una matriz biosensora, por ejemplo, utilizando el sistema BIAcore™ (Biacore División de ciencias de la vida de GE

Healthcare, Piscataway, NJ).

[0105] El término "KD", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación en equilibrio de una interacción particular anticuerpo-antígeno.

[0106] El término "epítopo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como paratopo. Un solo antígeno puede tener más de un epítopo. Por lo tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas en un antígeno y pueden tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional es producido por aminoácidos yuxtapuestos espacialmente de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítopo lineal es uno producido por residuos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, un epítopo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

Preparación de Anticuerpos Humanos

[0107] Los métodos para generar anticuerpos humanos en ratones transgénicos son conocidos en la técnica. Cualquiera de tales métodos conocidos se puede usar en el contexto de la presente invención para hacer anticuerpos humanos que se unen específicamente al NGF humano.

[0108] Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ (ver, por ejemplo, US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals) o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, se aíslan inicialmente los anticuerpos quiméricos de alta afinidad al NGF teniendo una región variable humana y una región constante de ratón. La tecnología VELOCIMMUNE® implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de cadena pesada y ligera humanas operativamente unidas a loci de región constante de ratón endógeno de modo que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y está unido operativamente al ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada y ligera humanas. El ADN se expresa luego en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano.

[0109] Generalmente, un ratón VELOCIMMUNE® se desafía con el antígeno de interés, y las células linfáticas (como las células B) se recuperan de los ratones que expresan anticuerpos. Las células linfáticas pueden fusionarse con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y dichas líneas celulares de hibridoma se analizan y seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos

para el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera puede aislarse y unirse a regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y la cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Alternativamente, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos del antígeno o los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas pueden aislarse directamente de los linfocitos específicos del antígeno.

[0110] Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Los anticuerpos se caracterizan y seleccionan según las características deseables, que incluyen afinidad, selectividad, epítipo, etc., utilizando procedimientos estándar conocidos por los expertos en la materia. Las regiones constantes del ratón se reemplazan con una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo, IgG1 o IgG4 de tipo salvaje o modificado. Si bien la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad objetivo residen en la región variable.

[0111] En general, los anticuerpos que pueden usarse en los métodos de la presente invención poseen altas afinidades, como se describió anteriormente, cuando se miden mediante la unión a un antígeno inmovilizado tanto en fase sólida o en fase de solución. Las regiones constantes del ratón se reemplazan con regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos completamente humanos de la invención. Si bien la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad objetivo residen en la región variable.

[0112] Los ejemplos específicos de anticuerpos humanos o fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a NGF que pueden usarse en el contexto de los métodos de la presente invención incluyen cualquier anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende las tres CDR de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidos en una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la SEC ID NO: 2. El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno pueden comprender las tres CDR de cadena ligera (LCVR1, LCVR2, LCVR3) contenidas dentro de una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos que consiste en la SEC ID NO: 10. Los métodos y técnicas para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR son bien conocidos en la técnica y se pueden usar para identificar CDRs dentro de la secuencia de aminoácidos específica de HCVR y/o LCVR descritas en el presente documento. Las convenciones de ejemplo que se

pueden usar para identificar los límites de las CDRs incluyen, por ejemplo, la definición de Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de la secuencia, la definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucle estructural, y la definición de AbM es un compromiso entre los enfoques de Kabat y Chothia. *Ver, por ejemplo*, Kabat, "Secuencias de proteínas de interés inmunológico", Instituto Nacional de Salud, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); y Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989). Las bases de datos públicas también están disponibles para identificar secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.

[0113] En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los seis CDRs (HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de los pares de secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera (HCVR/LCVR) de SEC ID NOs: 2/10.

[0114] En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende los seis CDRs (HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3) que tiene las secuencias de aminoácido que consisten de SEC ID NOs: 4/6/8/12/14/16.

[0115] En ciertas realizaciones de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende HCVR/LCVR de pares de secuencias de aminoácidos que consisten en SEC ID NOs: 2/10.

Composiciones Farmacéuticas

[0116] La presente invención incluye métodos, que comprenden administrar un antagonista de NGF a un paciente, en el que el antagonista de NGF está contenido dentro de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan transferencia, administración, tolerancia y similares adecuados. Se puede encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, jaleas, ceras, aceites, lípidos, lípidos (catiónicos o aniónicos) que contienen vesículas (como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidra, emulsiones aceite en agua y agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen carbowax. *Ver también* Powell *et al.* "Compendio de excipientes para formulaciones parenterales" PDA (1998)

[0117] La dosis de anticuerpo administrada a un paciente de acuerdo con los métodos de la presente invención puede variar dependiendo de la edad y el tamaño del paciente, los síntomas, las condiciones, la vía de administración y similares. La dosis se calcula típicamente según el peso corporal o el área de la superficie corporal. Dependiendo de la gravedad de la condición, la frecuencia y la duración del tratamiento se pueden ajustar. Las dosis y programas efectivos para administrar composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos anti-NGF pueden determinarse empíricamente; por ejemplo, el progreso del paciente se puede monitorear mediante una evaluación periódica, y la dosis se ajusta en consecuencia. Además, el escalamiento de dosis entre especies se puede realizar usando métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, Mordenti *et al.*, 1991, *Pharmaceut. Res.* 8: 1351). Las dosis de ejemplo específicas de anticuerpos anti-IL4R, y los regímenes de administración que involucran a los mismos, que se pueden usar en el contexto de la presente invención se describen en otra parte en este documento.

[0118] Se conocen varios sistemas de administración y se pueden usar para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu *et al.*, 1987, *J. Biol. Chem.* 262: 4429-4432). Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, las rutas intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección de bolos, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos.

[0119] Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa con una aguja y jeringa estándar. Además, con respecto al suministro subcutáneo, un dispositivo de suministro tipo bolígrafo tiene listas aplicaciones en el suministro de una composición farmacéutica de la presente invención. Dicho dispositivo de entrega tipo bolígrafos puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de suministro tipo bolígrafo reutilizable generalmente utiliza un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede ser fácilmente desechado y reemplazado por un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de suministro tipo bolígrafo puede ser reutilizado. En un dispositivo de suministro tipo bolígrafo

desechable, no hay un cartucho reemplazable. Más bien, el dispositivo de suministro tipo bolígrafo desechable viene precargado con la composición farmacéutica contenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que el depósito se vacía de la composición farmacéutica, se descarta todo el dispositivo.

[0120] Numerosos dispositivos de administración reutilizables de pluma y autoinyector tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), bolígrafo DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland), bolígrafo HUMALOG MIX 75/25™, bolígrafo HUMALOG™, bolígrafo HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), bolígrafo BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), solo para nombrar algunos. Los ejemplos de dispositivos de administración tipo bolígrafos desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a el bolígrafo SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), el FLEXPEN™ (Novo Nordisk), y el KWIKPEN™ (Eli Lilly), el SURECLICK™ Autoinyector (Amgen, Thousand Oaks, CA), el PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany), el EPIPEN (Dey, L.P.), y el bolígrafo HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), solo para nombrar algunos.

[0121] En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba (ver Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). En otra realización, se pueden usar materiales poliméricos; ver, Aplicaciones médicas de liberación controlada, Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Ratón, Florida. En otra realización más, se puede colocar un sistema de liberación controlada en la proximidad del objetivo de la composición, por lo que se requiere solo una fracción de la dosis sistémica (ver, por ejemplo, Goodson, 1984, en Aplicaciones médicas de liberación controlada, supra, volumen 2, pp. 115-138). Otros sistemas de liberación controlada se discuten en la revisión de Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

[0122] Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un

medio aceitoso utilizado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, hay, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado, como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un surfactante no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso, se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante como el benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se puede rellenar en una ampolla apropiada.

[0123] Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria adecuada para ajustarse a una dosis de los ingredientes activos. Dichas formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc.

[0124] Las composiciones farmacéuticas de ejemplo que comprenden un anticuerpo anti-NGF que se pueden usar en el contexto de la presente invención se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. N° 2012/0097565.

Dosificación

[0125] La cantidad de antagonista de NGF (por ejemplo, anticuerpo anti-NGF) administrada a un sujeto de acuerdo con los métodos de la presente invención es, en general, una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se usa en el presente documento, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de antagonista de NGF que da como resultado uno o más de: (a) una mejora en uno o más parámetros asociados con el dolor (como se define en otra parte del presente documento); y/o (b) una mejora detectable en uno o más síntomas o signos de dolor. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" también incluye una cantidad de antagonista de NGF que inhibe, previene, disminuye o retrasa la progresión del dolor en un sujeto.

[0126] En el caso de un anticuerpo anti-NGF, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 600 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 6,0 mg, aproximadamente 9,0 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg,

aproximadamente 70 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 410 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 550 mg , aproximadamente 560 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 590 mg, o aproximadamente 600 mg, del anticuerpo anti-NGF. En ciertas realizaciones, se administran 6 mg o 9 mg de un anticuerpo anti-NGF a un sujeto.

[0127] La cantidad de antagonista de NGF contenida dentro de las dosis individuales puede expresarse en términos de miligramos de anticuerpo por kilogramo de peso corporal del paciente (es decir, mg/kg). Por ejemplo, el antagonista de NGF puede administrarse a un paciente en una dosis de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente.

Terapias Combinadas

[0128] Los métodos de la presente invención, de acuerdo con ciertas modalidades, comprenden administrar al sujeto uno o más agentes terapéuticos adicionales en combinación con el antagonista de NGF. Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación con" significa que los agentes terapéuticos adicionales se administran antes, después o al mismo tiempo que la composición farmacéutica que comprende el antagonista de NGF. El término "en combinación con" también incluye la administración secuencial o concomitante de antagonistas de NGF y un segundo agente terapéutico

[0129] Por ejemplo, cuando se administra "antes" la composición farmacéutica que

comprende el antagonista de NGF, el agente terapéutico adicional puede administrarse durante aproximadamente 72 horas, aproximadamente 60 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos o aproximadamente 10 minutos antes de la administración de la composición farmacéutica que comprende el antagonista de NGF. Cuando se administra "después" de la composición farmacéutica que comprende el antagonista de NGF, el agente terapéutico adicional puede administrarse aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 36 horas, aproximadamente 48 horas, aproximadamente 60 horas o aproximadamente 72 horas después de la administración de la composición farmacéutica que comprende el antagonista de NGF. Administración "concurrente" o con la composición farmacéutica que comprende el antagonista de NGF significa que el agente terapéutico adicional se administra al sujeto en una forma de dosificación separada en menos de 5 minutos (antes, después o al mismo tiempo) de la administración de la composición farmacéutica que comprende el antagonista de NGF, o administrada al sujeto como una formulación de dosificación combinada única que comprende tanto el agente terapéutico adicional como el antagonista de NGF.

[0130] El agente terapéutico adicional puede ser, por ejemplo, otro antagonista de NGF (por ejemplo, ver los anticuerpos contra NGF descritos en US 7449616 (tanezumab); US7569364; US7655232; US8088384; WO2011049758 (fulranumab)), un antagonista de IL-1 (incluido, por ejemplo, un antagonista de IL-1 como se indica en el documento US 6.927.044), un antagonista de IL-6, un antagonista de IL-6R (incluido, por ejemplo, un anticuerpo anti-IL-6R como se indica en el documento US 7.582.298), un opioide, acetaminofén, un anestésico local, un modulador de NMDA, un agonista del receptor de cannabinoides, un modulador de la familia P2X, un antagonista de VR1, un antagonista de la sustancia P, un antagonista de Nav1.7, un antagonista de citoquina o de receptor de citoquinas, un fármaco antiepiléptico, un esteroide, otros inhibidores de la inflamación como inhibidores de caspasa-1, p38, IKK1 / 2, CTLA-4Ig y un corticosteroide.

Regímenes de administración

[0131] La presente invención incluye métodos que comprenden administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende un antagonista de NGF a una frecuencia de dosificación de aproximadamente cuatro veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez. cada cuatro semanas, una vez cada cinco semanas, una vez cada seis semanas, una vez cada ocho semanas, una vez cada doce semanas, o con menos frecuencia siempre que se logre una respuesta terapéutica. En ciertas modalidades que implican la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-NGF, tal como fasinumab, puede emplearse una dosis cada 4 semanas en una cantidad de aproximadamente 3, 6 o 9 mg. En ciertas modalidades que implican la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-NGF, tal como fasinumab, puede emplearse una dosis cada 8 semanas en una cantidad de aproximadamente 3, 6 o 9 mg. En ciertas realizaciones que implican la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-NGF, como fasinumab, se puede emplear una dosis cada 12 semanas en una cantidad de aproximadamente 3, 6 o 9 mg.

[0132] De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, pueden administrarse múltiples dosis de un antagonista de NGF a un sujeto durante un período de tiempo definido. Los métodos de acuerdo con este aspecto de la invención comprenden la administración secuencial a un sujeto de múltiples dosis de un antagonista de NGF. Como se usa en este documento, "administración secuencial" significa que cada dosis de antagonista de NGF se administra al sujeto en un momento diferente, por ejemplo, en diferentes días separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). La presente invención incluye métodos que comprenden administrar secuencialmente al paciente una dosis inicial única de un antagonista de NGF, seguido de una o más dosis secundarias del antagonista de NGF, y opcionalmente seguido de una o más dosis terciarias del antagonista de NGF.

[0133] Los términos "dosis inicial", "dosis secundarias" y "dosis terciarias" se refieren a la secuencia temporal de administración del antagonista de NGF. Por lo tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al comienzo del régimen de tratamiento (también conocida como la "dosis inicial"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran después de la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran después de las dosis secundarias. Las dosis iniciales, secundarias y terciarias pueden contener la misma cantidad de antagonistas de NGF, pero en general pueden diferir entre sí en términos de frecuencia de administración. Sin embargo, en ciertas realizaciones, la cantidad de antagonista de NGF contenida en las dosis iniciales, secundarias y/o terciarias varía entre sí (por ejemplo, ajustada hacia arriba o hacia abajo

según sea apropiado) durante el curso del tratamiento. En ciertas modalidades, una o más dosis (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) se administran al comienzo del régimen de tratamiento como "dosis de carga" seguidas de dosis posteriores que se administran de forma menos frecuente (por ejemplo, "dosis de mantenimiento"). Por ejemplo, se puede administrar un antagonista de NGF a un paciente con dolor lumbar en una dosis de carga equivalente a 2 veces la dosis de mantenimiento. Por consiguiente, si la dosis de mantenimiento es de 3 mg, la dosis de carga será de 6 mg. Si la dosis de mantenimiento es de 6 mg, la dosis de carga es de 12 mg. Si la dosis de mantenimiento es de 9 mg, la dosis de carga es de 18 mg. Por consiguiente, se prevé que una dosis de carga de aproximadamente 6 mg, 12 mg o 18 mg, seguida de una, dos o más dosis de mantenimiento de aproximadamente 3 mg, 6 mg o 9 mg respectivamente, puede ser suficiente para lograr un cambio desde la línea de base en al menos un parámetro de dolor como se indica aquí.

[0134] En una realización ejemplar de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra de 1 a 16 (por ejemplo, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½), 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16 o más) semanas después de la dosis inmediatamente anterior. En una realización ejemplar de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra cada 4, 8 o 12 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. La frase "la dosis inmediatamente anterior", como se usa en este documento, significa, en una secuencia de administraciones múltiples, la dosis de antagonista de NGF, que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

[0135] Los métodos de acuerdo con este aspecto de la invención pueden comprender administrar a un paciente cualquier número de dosis secundarias y/o terciarias de un antagonista de NGF. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, solo se administra una dosis secundaria única al paciente. En otras realizaciones, se administran al paciente dos o más dosis secundarias (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más). Del mismo modo, en ciertas realizaciones, solo se administra una única dosis terciaria al paciente. En otras realizaciones, se administran dos o más dosis terciarias (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) al paciente.

[0136] En realizaciones que implican dosis secundarias múltiples, cada dosis secundaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria se puede administrar al paciente de 1 a 2 semanas después de la dosis inmediatamente anterior, o de 4 a 8 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. De manera similar, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria se puede administrar a la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis

terciaria se puede administrar al paciente 2 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. Alternativamente, la frecuencia con la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar durante el curso del régimen de tratamiento. La frecuencia de la administración también puede ajustarse durante el curso del tratamiento por un médico, según las necesidades del paciente individual después del examen clínico.

[0137] La presente invención incluye métodos que comprenden la administración secuencial de un antagonista de NGF y un segundo agente terapéutico, a un paciente para tratar el dolor crónico de espalda baja. En algunas modalidades, los presentes métodos comprenden administrar una o más dosis de un antagonista de NGF seguido de una o más dosis de un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, se pueden administrar una o más dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg del antagonista de NGF, después de lo cual una o más dosis de un segundo agente terapéutico (por ejemplo, acetaminofén o un opioide o cualquier otro agente terapéutico, como se describe en este documento) puede administrarse para tratar, aliviar, reducir o mejorar uno o más síntomas de dolor lumbar crónico. En algunas modalidades, el antagonista de NGF se administra en una o más dosis dando como resultado una mejora en uno o más parámetros asociados con el dolor, seguido de la administración de un segundo agente terapéutico para prevenir la recurrencia de al menos un síntoma de dolor lumbar. Realizaciones alternativas de la invención se refieren a la administración concomitante de un antagonista de NGF y un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, se administran una o más dosis de un antagonista de NGF y se administra un segundo agente terapéutico en una dosis separada a una frecuencia similar o diferente con respecto al antagonista de NGF. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico se administra antes, después o al mismo tiempo que el antagonista de NGF.

EJEMPLOS

[0138] Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo realizar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión está en o cerca de la atmósfera.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra NGF humano

[0139] Los anticuerpos humanos anti-NGF se generaron como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 7.988.967. El antagonista de NGF ejemplar utilizado en el siguiente Ejemplo es el anticuerpo humano anti-NGF designado "REGN475", también conocido como "fasinumab". Fasinumab tiene las siguientes características de secuencia de aminoácidos: una región variable de cadena pesada (HCVR) que comprende la SEC ID NO: 2 y un dominio variable de cadena ligera (LCVR) que comprende la SEC ID NO: 10; una región 1 determinante de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR1) que comprende la SEC ID NO: 4, una HCDR2 que comprende la SEC ID NO: 6, una HCDR3 que comprende la SEC ID NO: 8, una región determinante de la complementariedad de la cadena ligera 1 (LCDR1) que comprende la SEC ID NO: 12, una LCDR2 que comprende la SEC ID NO: 14 y una LCDR3 que comprende la SEC ID NO: 16. Ver Tabla 1A. Los ácidos nucleicos que codifican la HCVR, LCVR, HCDRs y LCDRs de fasinumab se ejemplifican mediante los identificadores de secuencia que se muestran en la Tabla 1B.

Tabla 1A

Designación de anticuerpos	ID DE SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS							
	HC VR	HCDR 1	HCDR 2	HCDR 3	LC VR	LCDR 1	LCDR 2	LCDR 3
Fasinumab	2	4	6	8	10	12	14	16

Tabla 1B

Designación de anticuerpos	ID DE SECUENCIA DE ACIDOS NUCLEICOS:							
	HC VR	HCDR 1	HCDR 2	HCDR 3	LC VR	LCDR 1	LCDR 2	LCDR 3
Fasinumab	1	3	5	7	9	11	13	15

Ejemplo 2: Un estudio de fase 2/3 aleatorizado, ciego doble, con dosis múltiples, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Fasinumab en pacientes con dolor lumbar crónico moderado a severo (LBP)

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

[0140] El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de fasinumab en comparación con el placebo para reducir la LBP, según lo medido por el cambio desde el inicio

en la semana 16 en el promedio diario de la Puntuación Numérica (NRS) de intensidad de dolor de espalda baja (LBPI, por sus siglas en inglés).

[0141] Los objetivos secundarios del estudio fueron evaluar la eficacia de fasinumab en comparación con el placebo en el tratamiento de la LBP medida por: (a) Cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación total de RMDQ; (b) Cambio desde el inicio en la semana 16 en el PGA de la puntuación LBP; (c) Cambio desde el inicio en la semana 2, 4, 8 y 12 en el puntaje promedio diario de LBPI NRS.

[0142] Los objetivos de seguridad del estudio fueron: (a) evaluar la seguridad y la tolerabilidad de fasinumab en comparación con el placebo en pacientes con LBP mediante la evaluación de: (i) el porcentaje de pacientes que informaron TEAE; (ii) el porcentaje de pacientes que experimentan cambios clínicamente significativos en los signos vitales, exámenes físicos, pruebas de seguridad de laboratorio y electrocardiogramas (ECGs); (iii) para evaluar la incidencia de la formación de anticuerpos anti-fasinumab.

[0143] Otros objetivos exploratorios del estudio incluyeron: (a) evaluación de la eficacia de fasinumab en comparación con placebo, medido por el porcentaje de pacientes que respondieron definidos por una reducción del 30% y una reducción del 50% desde el inicio hasta la semana 16 para: (i) la puntuación media diaria de LBPI NRS; (ii) la puntuación total de RMDQ; (iii) la puntuación PGA de LBP.

[0144] Los objetivos exploratorios adicionales del estudio incluyeron: (a) la evaluación de la eficacia de fasinumab en comparación con el placebo, medida por el cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la sub-escala del sueño del Estudio de Resultados Médicos (MOS); (b) la evaluación de la eficacia de fasinumab en comparación con el placebo, medida por el cambio desde el inicio en la semana 16 en las puntuaciones de la sub-escala del Cuestionario de Salud (36) (SF-36); (c) la evaluación de la eficacia de fasinumab en comparación con el placebo, medida por el cambio desde el inicio en la semana 16 en el cuestionario EuroQol 5 Dimensiones 5 Niveles (EQ 5D 5L); (d) la evaluación de la eficacia de fasinumab en comparación con el placebo, medida por el porcentaje de pacientes que usan medicamentos de rescate para LBP en la semana 16; (e) la caracterización del perfil PK de fasinumab.

DISEÑO DEL ESTUDIO

[0145] Este estudio fue un estudio aleatorizado, ciego doble, de dosis múltiple, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de fasinumab en pacientes con LBP no radicular crónica moderada a grave que tienen antecedentes de intolerancia o alivio inadecuado

del dolor de analgésicos estándar, como paracetamol/acetaminofén, AINE orales y terapia con opioides.

[0146] El estudio consistió en un período de selección de hasta 30 días (día -37 a día -8), un período de pre aleatorización de 7 días (día -7 a día -1), un período de 16 semanas aleatorizado, ciego doble, período de tratamiento controlado con placebo (hasta el día 113) y un período de seguimiento de 20 semanas. Aproximadamente 563 pacientes fueron asignados al azar en una proporción 1:1:1:1 a uno de los siguientes 4 grupos de tratamiento: (a) Fasinumab 6 mg SC cada 4 semanas (Q4W) y placebo 9 mg IV cada 8 semanas (Q8W); (b) Fasinumab 9 mg SC Q4W y placebo 9 mg IV Q8W; (c) Fasinumab 9 mg IV Q8W y placebo 9 mg SC Q4W; (d) Placebo 6 mg o 9 mg SC Q4W y placebo 9 mg IV Q8W.

[0147] La aleatorización se estratificó por la puntuación de LBPI NRS al inicio (<7 , ≥ 7), la duración del dolor de espalda crónico (<5 años, ≥ 5 años) y la puntuación máxima de Kellgren-Lawrence (KL) (≤ 2 , > 2) en cualquier articulación de la rodilla o cadera en la proyección.

[0148] Período de evaluación (hasta 30 días antes de la visita previa a la asignación aleatoria): después de que se firmó el consentimiento informado, los pacientes fueron evaluados para determinar su elegibilidad para la inscripción según los criterios de elegibilidad del estudio. Durante el período de selección, los pacientes pueden continuar tomando su régimen de tratamiento actual para la LBP.

[0149] Período previo a la asignación al azar (7 días antes de la asignación al azar/visita de referencia [día 1]): los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad iniciales, según se evaluaron durante el período de selección, recibieron instrucciones sobre el uso del diario electrónico (EDiary) para Registro del uso diario de medicación de rescate y puntuación LBPI utilizando el NRS.

[0150] Se instruyó a los pacientes para que dejaran de usar todos los medicamentos prohibidos en la visita previa a la aleatorización. Los pacientes recibieron paracetamol/acetaminofén para ser usado como medicación de rescate provista por el estudio. En el caso de un alivio inadecuado de la LBP, se tomó paracetamol/acetaminofén según fue necesario, de acuerdo con el estándar de atención local, hasta una dosis máxima total de 2600 mg por día, comenzando en la visita previa a la aleatorización hasta la semana 16.

[0151] Los pacientes tuvieron una puntuación media diaria de LBPI NRS ≥ 4 durante el período previo a la aleatorización, para ser elegibles para la participación en el estudio. Los pacientes no debían usar paracetamol/acetaminofén durante las 48 horas previas al inicio de una visita de estudio programada o durante una visita de estudio, para minimizar los efectos de confusión de la medicación de rescate en las medidas de eficacia.

[0152] La confirmación de que no hubo hallazgos excluyentes en la IRM lumbar o en cualquier IRM de cadera o rodilla o articulaciones con una puntuación K-L > 3 debe haberse recibido antes de que el paciente fuera asignado al azar.

[0153] Período de tratamiento (del día 1 a la semana 16): el período de tratamiento comenzó en la visita de asignación al azar (inicio/día 1) y continuó durante la visita de la semana 16. Los pacientes que cumplieron con los criterios de ingreso al estudio fueron asignados al azar y tuvieron evaluaciones de referencia en la visita del día 1. Para los pacientes asignados al azar a la administración de SC, se administró una dosis de carga equivalente a 2 veces la dosis de mantenimiento el día 1.

[0154] Los pacientes asignados al azar a 6 mg o 9 mg de fasinumab SC Q4W y placebo IV 9 mg Q8W recibieron 4 inyecciones SC de fasinumab (en el día 1 [dosis de carga SC]) y en las semanas 4, 8 y 12) y 2 dosis de placebo correspondiente IV (día 1 y semana 8).

[0155] Los pacientes asignados al azar a 9 mg de fasinumab IV Q8W y placebo 9 mg SC Q4W recibieron 2 infusiones de fasinumab (día 1 y semana 8) y 4 dosis de placebo correspondiente a fasinumab SC (día 1 [dosis de carga SC]) y semanas 4, 8, y 12).

[0156] Los pacientes asignados al azar a placebo 6 mg o 9 mg SC Q4W y placebo 9 mg IV Q8W recibieron 4 dosis de placebo correspondiente con fasinumab SC (día 1 [dosis de carga SC] y semanas 4, 8 y 12) y 2 dosis de placebo correspondiente IV (día 1 y semana 8).

[0157] El fármaco del estudio (fasinumab o placebo) se administró en el sitio del estudio. Se observó a los pacientes en la clínica durante aproximadamente 2 horas después de la administración IV del fármaco del estudio y durante 1 hora después de la administración de SC para detectar una reacción de hipersensibilidad.

[0158] El paracetamol/acetaminofén se tomó como medicación de rescate en el caso de un alivio inadecuado de la LBP, como se describió anteriormente. Se prohibió el uso de paracetamol/acetaminofén por 48 horas antes del inicio de cada visita programada del estudio para minimizar los efectos de confusión de la medicación de rescate en las medidas del estudio.

[0159] Todos los días, los pacientes informaron sus puntuaciones de LBPI utilizando el NRS y su uso diario de medicación de rescate para la LBP en el EDiary.

[0160] Las evaluaciones de eficacia y seguridad se realizaron tal como se describe. Los eventos potenciales de artropatía destructiva se monitorizaron mediante signos clínicos y síntomas de empeoramiento del dolor articular durante el estudio (por ejemplo, utilizando el cuestionario de dolor articular y la obtención de imágenes). Los eventos potenciales de disfunción del sistema nervioso simpático se monitorearon a lo largo del estudio a través de la Encuesta de Síntomas Autonómicos.

[0161] Período de seguimiento (de la semana 20 a la semana 36 visitas): El período de seguimiento comenzó después de la visita de la semana 16 y continuó hasta la visita de la semana 36.

[0162] Durante el período de seguimiento, se realizaron evaluaciones de seguridad y eficacia. Los eventos potenciales de artropatía destructiva y disfunción nerviosa simpática fueron monitoreados como se describió anteriormente.

[0163] Se implementó un enfoque integral de gestión de riesgos para 2 eventos adversos de interés especial (AESI por su sigla en inglés *adverse events of special interest*), artropatía destructiva y disfunción del sistema nervioso simpático.

[0164] Para monitorear los resultados de los posibles casos de artropatía destructiva, si un paciente debe someterse a una cirugía de reemplazo articular total (RAT) durante el estudio, se les pidió completar una visita de terminación temprana antes de la cirugía, si es posible y Regresar para seguimiento postoperatorio.

SELECCIÓN DE PACIENTES

[0165] El estudio incluyó a aproximadamente 141 pacientes en cada uno de los 4 grupos de tratamiento, para un total de aproximadamente 563 pacientes asignados aleatoriamente en sitios en los Estados Unidos, Canadá y Europa.

[0166] Los pacientes elegibles para este estudio fueron hombres y mujeres ≥ 35 años de edad con LBP crónica que tenían un historial de alivio del dolor inadecuado o intolerancia a la terapia analgésica actual.

[0167] Criterios de inclusión: Un paciente debe haber cumplido con los siguientes criterios para ser elegible para su inclusión en el estudio: (1) Hombre o mujer ≥ 35 años de edad en la visita de selección; (2) Proporcionar consentimiento informado firmado; (3) Índice de masa corporal ≤ 39 ; (4) Diagnóstico clínico de LBP crónica moderada a grave (no radiculopática) durante ≥ 3 meses (antes de la visita de selección) según lo evaluado por (a) Categoría 1 grupo de trabajo de Quebec (dolor sin radiación) o categoría 2 (dolor con radiación proximal por encima de la rodilla), (b) Ubicación del dolor primario entre la vértebra torácica número 12 y el pliegue glúteo inferior (c) En la visita de selección y la asignación aleatoria, una puntuación de LBPI NRS de ≥ 4 durante las 24 horas previas, (d) Durante el período de pre-aleatorización, puntaje promedio diario de LBPI de ≥ 4 , (e) En la visita de selección, PGA de LBP de regular, pobre o muy pobre; (5) Antecedentes de medicación analgésica regular, como AINEs, inhibidores de la COX-2, opioides, paracetamol/acetaminofén, o una combinación de los mismos e incluye (a) tomar medicamentos > 4 días por semana en el mes anterior al examen de detección, (b)

dispuestos a interrumpir los medicamentos opioides actuales para el dolor que comienzan en la visita previa a la aleatorización hasta la visita de estudio de la semana 16, (c) dispuestos a interrumpir los medicamentos actuales contra el dolor con AINE (oral o tópico) a partir de la visita previa a la aleatorización hasta las 16 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio, 6) Antecedentes de alivio inadecuado del dolor o intolerancia a los analgésicos utilizados para la LBP crónica según lo definido por: (a) Intolerancia o alivio inadecuado del dolor del paracetamol/acetaminofén, y (b) Intolerancia o alivio inadecuado del dolor de al menos 1 AINE oral, y (c) Intolerancia o alivio inadecuado del dolor de al menos 1 opioide, falta de disposición para tomar la terapia con opioides o falta de acceso a la terapia con opioides; (7) Dispuestos y capaces de cumplir con las visitas clínicas y los procedimientos relacionados con el estudio; (8) Capaz de entender y completar cuestionarios relacionados con el estudio.

[0168] Criterios de exclusión: Un paciente que cumplió con alguno de los siguientes criterios fue excluido del estudio: (1) Omitieron cuatro o más entradas de datos LBPI NRS consecutivas durante el período de pre aleatorización; (2) Historia de grupo de trabajo de Quebec categoría > 2 (dolor con radiación proximal por encima de la rodilla) radiculopatía lumbosacra en los últimos 2 años antes de la visita de selección; (3) Evidencia desde la línea base de imagen de resonancia magnética (IRM) de la columna lumbar (o Radiografía columna lumbar, si se solicita) de estenosis espinal de moderada a grave, hernia de disco con invasión neural sustancial, fractura vertebral reciente, un proceso destructivo activo o marcada inestabilidad segmentaria (como lo indica el edema de la médula ósea o el cambio de Modic tipo I, respectivamente); (4) Historial de trauma mayor, o cirugía de espalda en los últimos 6 meses antes de la visita de selección; (5) Antecedentes de artritis reumatoide, esclerosis múltiple, espondiloartropatía seronegativa, enfermedad de Paget de la columna vertebral, pelvis, o fémur, fibromialgia, o tumores o infecciones de la médula espinal; (6) Uso de opioides de liberación prolongada u opioides de acción prolongada, como la liberación controlada con oxicodona, la liberación prolongada con oximorfona, la hidromorfona, el fentanilo transdérmico, o la metadona dentro de los 3 meses anteriores a la visita de selección; (7) Uso de un inhibidor de la recaptación de monoaminas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina para el tratamiento del dolor dentro de las 4 semanas previas a la visita de selección; (8) Corticosteroides sistémicos (es decir, orales o intramusculares) o inyecciones intraarticulares de corticosteroides dentro de los 30 días anteriores a la visita de selección; (9) Inyecciones epidurales de esteroides dentro de los 3 meses anteriores a la visita de selección; (10) Inyecciones de Botox para LBP dentro de los 6 meses anteriores a la visita de selección; (11) Historia o presencia de fractura por insuficiencia

subcondral u otra evidencia de artropatía destructiva en rayos X o MRI; (12) Está programado para una cirugía de reemplazo articular durante el período de estudio; (13) Historia o presencia en la visita de selección de neuropatía autonómica, neuropatía diabética, u otra neuropatía periférica; (14) Evidencia de neuropatía autonómica en la visita de selección, según se define en la Encuesta de Síntomas Autonómicos; (15) Diabetes mal controlada ($HbA1c > 9.0\%$) en la visita de selección; (16) Historial conocido de infección por el virus de inmunodeficiencia humana; (17) Frecuencia cardíaca en reposo de <50 latidos por minuto (lpm) en las visitas de selección, pre aleatorización o aleatorización; (18) Historia o presencia de bloqueo cardíaco de 2º o 3º grado, bloqueo cardíaco de 1º grado con QRS anormal o bloqueo bifascicular por ECG en la visita de selección; (19) Historia o presencia de síndrome piriforme; (20) Historia o presencia de hipotensión ortostática en el examen de detección o en la visita de referencia; (21) Hipertensión mal controlada: (a) Presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg en la visita de selección; (b) Presión arterial sistólica de 160 mm Hg a 179 mm Hg o presión arterial diastólica de 100 mm Hg a 109 mm Hg en la visita de selección, Y un historial de daño en el órgano terminal (incluido un historial de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca, angina, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), enfermedad arterial periférica y retinopatía de moderada a avanzada [hemorragias o exudados, papiledema]); (22) Insuficiencia cardíaca congestiva con la clasificación de corazón NY de la etapa 3 o 4; (23) Infarto de miocardio, síndromes coronarios agudos, AIT, o accidente cerebrovascular en los últimos 12 meses previos a la visita de selección; (24) Enfermedad concomitante significativa que incluye, entre otras, enfermedades psiquiátricas, cardíacas, renales, hepáticas, neurológicas, endocrinológicas, metabólicas, o linfáticas que, en opinión del investigador, podrían afectar negativamente la participación del paciente en el estudio; (25) Nueva enfermedad grave diagnosticada dentro de los 2 meses anteriores a la visita de selección; (26) Historial conocido de infección por el virus de la hepatitis B. Los pacientes con antecedentes de hepatitis B eran elegibles si existía documentación de una prueba negativa para el antígeno de superficie de la hepatitis B y una prueba positiva de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; (27) Historial conocido de infección por el virus de la hepatitis C. Los pacientes con antecedentes de hepatitis C eran elegibles si existía documentación de una prueba de ARN del virus de la hepatitis C negativa; (28) Historial o presencia de neoplasia maligna en los últimos 5 años antes del examen de detección, excepto en pacientes que fueron tratados exitosamente sin recurrencia durante > 1 año de carcinoma de células basales o de células escamosas de la piel o cáncer cervical in-situ; (29) Alergia conocida o sensibilidad a la doxiciclina o compuestos relacionados, o anticuerpos monoclonales; (30) Historial de (dentro de

los 5 años anteriores a la visita de selección) alcoholismo actual, abuso de alcohol, abuso de sustancias o abuso de medicamentos recetados para el dolor; (31) Historial de consumo de cannabis para el tratamiento del dolor en los últimos 6 meses previos a la visita de selección; (32) Historial de ingreso hospitalario por depresión o intento de suicidio dentro de los 5 años o activo, depresión mayor severa en la evaluación; (33) Compensación laboral, litigios, incapacidad, o cualquier otro acuerdo monetario actual o pendiente del trabajador relacionado con LBP; (34) Participación actual en un estudio de investigación clínica que evalúa otro medicamento en investigación o que ha recibido otro producto en investigación dentro de los 30 días o 5 vidas medias, lo que sea más prolongado; (35) Exposición a un anticuerpo anti-NGF dentro de los 6 meses anteriores a la visita de selección o sensibilidad conocida o intolerancia a los anticuerpos anti-NGF; (36) Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; (37) Mujeres en edad fértil que tuvieron un resultado positivo en la prueba de embarazo o que no tuvieron el resultado de su prueba de embarazo al inicio del estudio; (38) Mujeres en edad fértil que no estaban dispuestas a usar métodos anticonceptivos aceptables durante el estudio y durante las 20 semanas posteriores a la última dosis del medicamento del estudio. Los métodos anticonceptivos aceptables incluyen la anticoncepción hormonal combinada (que contiene estrógeno y progesterona) asociada con la inhibición de la ovulación (oral, intravaginal o transdérmica); anticoncepción hormonal sólo de progesterona asociada con la inhibición de la ovulación (oral, inyectable o implantable); dispositivo intrauterino; sistema de liberación de hormonas intrauterinas; oclusión tubárica bilateral; pareja vasectomizada; abstinencia sexual; o condón en combinación con capuchón, diafragma, o esponja con espermicida (anticoncepción de doble barrera).

TRATAMIENTOS DE ESTUDIO

[0169] Los pacientes fueron aleatorizados a 1 de los siguientes 4 grupos de tratamiento: (a) Fasinumab 6 mg SC Q4W (cada 4 semanas) y placebo 9 mg IV Q8W (cada 8 semanas); (b) Fasinumab 9 mg SC Q4W y placebo 9 mg IV Q8W; (c) Fasinumab 9 mg IV Q8W y placebo 9 mg SC Q4W; (d) Placebo 6 mg o 9 mg SC Q4W y placebo 9 mg IV Q8W.

[0170] Los pacientes aleatorizados a los grupos de tratamiento 1 o 2 (6 mg o 9 mg de fasinumab) recibieron inyecciones SC de fasinumab el día 1, y en las semanas 4, 8 y 12 para un total de 4 dosis. Estos pacientes también recibieron un placebo IV correspondiente en el día 1 y en la semana 8. Para los pacientes aleatorizados a la administración de SC, se administró una dosis de carga equivalente a 2 veces la dosis SC de mantenimiento administrada en el día 1.

[0171] Los pacientes aleatorizados a los grupos de tratamiento 3 o 4 recibieron un placebo correspondiente a fasinumab SC, incluida la dosis de carga del día 1.

[0172] Los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento 3 recibieron infusiones IV de fasinumab (9 mg) el día 1 y la semana 8) para un total de 2 dosis. Los pacientes aleatorizados a los grupos de tratamiento 1, 2 o 4 recibieron un placebo correspondiente a fasinumab IV.

[0173] El fármaco del estudio (fasinumab o placebo) se administró en el sitio del estudio después de que se completaron todos los procedimientos de visita del estudio. Todas las inyecciones de SC se realizaron en el abdomen o en el muslo. En las visitas del día 1 y de la semana 8, los pacientes recibieron la inyección SC primero, seguida de la infusión IV. Después de la administración intravenosa del fármaco del estudio, se observó a los pacientes en la clínica durante aproximadamente 2 horas para detectar una reacción de hipersensibilidad y durante 1 hora después de la administración de SC. Las instrucciones para la administración del fármaco del estudio se proporcionaron en el manual de la farmacia. Las dosis del fármaco del estudio se administraron dentro de los ± 7 días posteriores a la fecha de la dosis programada. Si se perdió la fecha programada, no se administró la dosis. La siguiente dosis se administró en la siguiente fecha de dosificación programada.

[0174] Tratamiento de rescate: El paracetamol / acetaminofén proporcionado por el estudio fue la única medicación de rescate permitida para la LBP durante el estudio desde la visita previa a la aleatorización hasta el final del tratamiento (semana 16).

ASIGNACIÓN DEL MÉTODO DE TRATAMIENTO

[0175] Aproximadamente 563 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1: 1: 1 a 1 de los 4 grupos de tratamiento de acuerdo con un esquema de aleatorización central predeterminado generado y proporcionado al personal del sitio de estudio por el sistema de respuesta de voz interactivo (IVRS por su sigla en inglés *Interactive Voice Response System*). La aleatorización se estratificó según la puntuación inicial de LBPI NRS, la duración de la LBP crónica y la puntuación máxima de K-L en cualquier articulación de rodilla o cadera en el momento de la selección.

[0176] Los pacientes del estudio, los investigadores principales y el personal del sitio del estudio permanecieron cegados a todas las asignaciones aleatorias a lo largo del estudio, a menos que fuera necesario divulgar la asignación debido a una emergencia médica, o debido a cualquier otro evento médico significativo (por ejemplo, embarazo).

POBLACIÓN DE ANÁLISIS

[0177] El conjunto de intención de tratar modificado (MITT por su sigla en inglés *Modified Intent-To Treat*) incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron algún

fármaco del estudio. El análisis basado en el MITT incluye datos hasta 5 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio para los pacientes incluidos en el conjunto de análisis. Los puntos finales de eficacia se analizaron utilizando el conjunto MITT.

[0178] El conjunto de análisis completo (FAS por su sigla en inglés *Full Analysis Set*) incluye a todos los pacientes aleatorizados y se basa en el tratamiento asignado (como aleatorizado). Los puntos finales de eficacia también se analizaron utilizando el FAS.

[0179] El conjunto de análisis de seguridad (SAF por su sigla en inglés *Safety Analysis Set*) incluye a todos los pacientes aleatorizados que recibieron algún fármaco del estudio; se basa en el tratamiento recibido (según lo tratado). El cumplimiento / administración del tratamiento y todas las variables de seguridad clínica se analizaron mediante SAF.

TERAPIA CONCOMITANTE

[0180] Cualquier tratamiento administrado desde la selección hasta el final del estudio (semana 36) se consideró como medicación concomitante. Esto incluyó medicamentos que se iniciaron antes del estudio y continuaron durante el estudio.

[0181] Terapia permitida: Los pacientes que reciben terapia de medicación crónica deben haber recibido una dosis estable de dicha medicación durante al menos 30 días anteriores a la visita de selección. Se permitieron inhibidores de la recaptación de monoaminas para el tratamiento no relacionado con el dolor, al igual que los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Los pacientes deben haber estado en terapia durante al menos 8 semanas consecutivas y en una dosis estable durante al menos 4 semanas antes de la visita de selección y durante toda la duración prevista de la participación del paciente en el estudio.

[0182] También se permitió la aspirina en dosis bajas (hasta 100 mg / día) para la profilaxis cardíaca. También se permitió el paracetamol / acetaminofén tomado en forma aguda para el tratamiento de personas que no tienen LBP. Paracetamol / acetaminofén tomado para alivio de condiciones no LBP se reportó como medicación concomitante. Otros medicamentos permitidos fueron la glucosamina, el sulfato de condroitina y los medicamentos de rescate. Esteroides tópicos y analgésicos no AINE tópicos también fueron permitidos.

[0183] Se permitió la terapia física y la terapia quiropráctica o alternativa (como la acupuntura) si su uso fue estable durante el mes anterior a la visita de selección y se esperaba que permaneciera estable durante la duración del estudio.

[0184] Terapia prohibida: Se pidió a los pacientes que cumplieran con los criterios de elegibilidad iniciales en la visita de selección que suspendieran su AINE actual (oral o tópico;

excepto hasta 100 mg / día de aspirina, que estaba permitido para la profilaxis cardíaca) y medicamentos analgésicos opioides, a partir de la visita previa a la asignación aleatoria.

[0185] Los medicamentos analgésicos opioides (incluido el tramadol) se prohibieron durante la visita de estudio de la semana 16. Se indicó a los pacientes que no tomaran medicamentos concomitantes que contenían AINE (orales o tópicos, excepto hasta 100 mg / día de aspirina, lo que estaba permitido para la profilaxis cardíaca) hasta al menos 16 semanas después de la última dosis del fármaco del estudio. Se proporcionó una lista de medicamentos que contienen AINE en el manual de referencia del estudio.

[0186] Otros fármacos excluidos fueron: cualquier otro agente de investigación; ciclosporina; azatioprina; marihuana medicinal; antagonistas del factor de necrosis tumoral; corticosteroides (se permiten formulaciones tópicas e inhaladas); tocilizumab; abatacept; ciclobenzaprina, carisoprodol, orfenadrina, tizanidina; relajantes musculares.

PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO

[0187] Las evaluaciones y procedimientos de estudio se presentan por período de estudio y visita en las Figuras 1 y 2. En la Figura 3 se muestra un calendario para el seguimiento de la cirugía RAT durante el estudio. Procedimientos realizados solo en la visita de selección, en la visita previa a la aleatorización, o en la visita inicial/de aleatorización se muestran a continuación.

[0188] Consentimiento informado: Todos los pacientes debían haber firmado y fechado un Formulario de Consentimiento Informado (FCI) aprobado por el Comité de Ética (CE) o aprobado por la Junta de Revisión Institucional (JRI) antes de que se realizara cualquier procedimiento de estudio.

[0189] Historial médico: El investigador o la persona designada tomaron un historial médico completo que incluía información sobre afecciones médicas concurrentes y la gravedad de cada afección que no se había resuelto.

[0190] Historial de medicamentos: El investigador o la persona designada consultó a los pacientes sobre el (los) medicamento(s) que tomaron (historial de medicamentos), incluida la información sobre su capacidad para tolerar la medicación, y registró la información en un FERC para este fin.

[0191] Evaluación de la edad fértil: Se evaluó la edad fértil de cada paciente femenino. Las mujeres se consideraron en edad fértil a menos que: fueran posmenopáusicas o tuvieran una ligadura de trompas, una ooforectomía bilateral, salpingectomía bilateral o histerectomía. En mujeres ≥ 59 años de edad, la posmenopausia se define como al menos 12 meses continuos de

amenorrea espontánea. En mujeres ≤ 59 años de edad, la posmenopausia se define como al menos 12 meses continuos de amenorrea espontánea, con niveles séricos de hormona estimulante del folículo (FSH) > 40 UI / L y niveles séricos de estradiol < 5 ng / dL.

[0192] Entrenamiento EDiary: Cuando se determinó la elegibilidad inicial del paciente durante el período de selección, los pacientes regresaron al sitio para una visita previa a la aleatorización. En esta visita, se instruyó a los pacientes sobre el uso del NRS para evaluar su dolor de LBP, y se les capacitó en el EDiary para informar su puntaje de LBP NRS y su uso diario de paracetamol / acetaminofén para el dolor de LB.

[0193] Evaluación del dolor periférico frente al dolor central: Los pacientes completaron la evaluación del dolor periférico frente al dolor central, una encuesta autoreportada, para evaluar la naturaleza periférica frente a la naturaleza central de su dolor en determinados momentos.

[0194] Evaluación del dolor neuropático frente al dolor nociceptivo: Los pacientes completaron el cuestionario de detección de dolor *painDETECT* para evaluar la naturaleza neuropática versus la naturaleza nociceptiva de su dolor en los momentos indicados. El cuestionario fue autoadministrado y consistió en 7 preguntas que abordaron la calidad de los síntomas de dolor neuropático. Las primeras 5 preguntas fueron acerca de la gradación del dolor en una escala Likert de 6 puntos (0 = nunca; 1 = apenas notado; 2 = ligeramente; 3 = moderadamente; 4 = fuertemente; 5 = muy fuertemente). La pregunta 6 se refería al patrón de curso del dolor (puntuación de -1 a 2), y la pregunta 7 se refería al dolor radiante, se respondió "sí" o "no" (se calificó como 0 o 2, respectivamente).

PROCEDIMIENTOS DE EFICACIA

[0195] Puntuación numérica diaria de la intensidad del dolor en la parte baja de la espalda (LBPI NRS): En la visita de selección y en la visita previa a la aleatorización, el investigador o persona designada ingresó la puntuación de la LBPI NRS que indica el dolor durante las últimas 24 horas en el formulario electrónico de reporte de caso (FERC) basado en el informe del paciente. Una vez que se confirmó la elegibilidad inicial, desde la visita previa a la aleatorización a la visita de estudio de la semana 16, el paciente informó los puntajes de LBPI NRS en el EDiary todos los días aproximadamente a las 6 p.m. Se proporcionó una copia de la evaluación en el manual de referencia del estudio.

[0196] Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (RMDQ): El RMDQ es una medida de estado de salud autoadministrada y ampliamente utilizada para LBP (Roland, M.O. *et al.*, (1983), *Spine* 8: 141-144). Mide el dolor y el funcionamiento, utilizando 24 ítems que describen las limitaciones a la vida cotidiana que pueden ser causadas por LBP. La puntuación

de la RMDQ es el número total de elementos verificados, es decir, de un mínimo de 0 a un máximo de 24. Los pacientes completaron el cuestionario en los momentos indicados.

[0197] Evaluación global del paciente con dolor de espalda baja (PGA de LBP): La PGA de LBP es una evaluación clasificada por el paciente del estado actual de su enfermedad en una escala de Likert de 5 puntos (1 = muy bien; 2 = bien; 3 = moderado; 4 = pobre; y 5 = muy pobre). Los pacientes completaron la escala de evaluación en los momentos indicados.

[0198] Encuesta de salud de forma corta (36) (SF-36): La SF-36 es una encuesta autoadministrada de salud general. Mide 8 dominios de la salud: funcionamiento físico, limitaciones de rol debido a la salud física, dolor corporal, percepciones de salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones de rol debido a problemas emocionales y salud mental. Produce puntuaciones de escala para cada uno de estos 8 dominios de salud y 2 medidas de resumen de salud física y mental: el resumen del componente físico y el resumen del componente mental. Los pacientes completaron la encuesta en los momentos indicados.

[0199] Encuesta sobre el sueño en el estudio de resultados médicos (MOS): La encuesta sobre el sueño en el estudio de resultados medidos (MOS por su sigla en inglés *Medical Outcomes Study*) es una encuesta autoadministrada de 12 preguntas sobre los hábitos del sueño (Hays, RD (1992), *Sleep Measures*. En AL Stewart y JE Ware (eds.), *Medición del funcionamiento y el bienestar: el enfoque del Estudio de Resultados Médicos* (pp235-259), Durham, NC: Duke University Press). Los pacientes completaron el cuestionario en los momentos indicados.

[0200] EQ-5D-5L: El EQ-5D-5L es una medida estandarizada del estado de salud desarrollada por el Grupo EuroQol para proporcionar una medida simple y genérica de salud para la evaluación clínica y económica. El EQ-5D-5L, como una medida de la calidad de vida relacionada con la salud, define la salud en términos de 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor/malestar, ansiedad/depresión. Cada dimensión tiene 3 niveles ordinales de gravedad: "no hay problema" (1), "algunos problemas" (2), "problemas graves" (3). El estado general de salud se define como un número de 5 dígitos. Los estados de salud definidos por la clasificación de 5 dimensiones se pueden convertir en puntajes de índice correspondientes que cuantifican el estado de salud, donde -0.594 representa "problemas graves" y 1 representa "no hay problema". Los pacientes completaron el cuestionario en los momentos indicados.

PROCEDIMIENTOS DE SEGURIDAD

[0201] Examen físico: Los pacientes se sometieron a un examen físico completo y minucioso, incluyendo un examen de las rodillas, las caderas y los hombros en los puntos indicados. Se tuvo cuidado de examinar y evaluar cualquier anomalía que pudiera estar presente, según lo indicado por el historial médico del paciente. Las mediciones de la altura y el peso del paciente se registraron en los puntos de tiempo indicados.

[0202] Signos vitales: Los signos vitales, incluyendo la temperatura, la presión arterial en posición sentada, el pulso y la respiración, se recolectaron en los momentos indicados. El pulso se midió durante un período de 1 minuto. En las visitas en las que se administró el fármaco del estudio, se midieron los signos vitales antes de la administración del fármaco del estudio. Si el pulso era inferior a 45 lpm, se obtuvo un ECG con una banda de ritmo para confirmar la frecuencia y el ritmo cardíaco.

[0203] Electrocardiograma: Se realizó un ECG estándar de 12 derivaciones en los puntos de tiempo indicados. La frecuencia cardíaca se registró a partir de la frecuencia ventricular y se registraron los intervalos PR, QRS y QT, QTc. Los datos de ECG fueron leídos por un centro de lectura central.

[0204] Cuestionario de dolor articular: El paciente completó un cuestionario de dolor articular en los momentos indicados. Para cada articulación de rodilla, cadera y hombro, se le pidió al paciente que indicara si había experimentado dolor.

[0205] Encuesta de síntomas autonómicos: El investigador evaluó los signos y síntomas de disfunción autonómica en los puntos de tiempo indicados.

[0206] Evaluación de la presión sanguínea ortostática: Se realizó una evaluación de la presión sanguínea ortostática en los puntos de tiempo indicados. La hipotensión ortostática se define como una disminución de la presión arterial sistólica de 20 mm Hg o una disminución de la presión arterial diastólica de 10 mm Hg dentro de los 3 minutos de reposo en comparación con la presión arterial desde la posición supina (Kaufmann, H. (1996), Clin Auton Res 6125-6126).

[0207] Evaluación neurológica: Se realizó un examen neurológico completo o breve en los puntos de tiempo indicados. Los hallazgos neurológicos al inicio del estudio que no fueron excluyentes se registraron en la historia clínica. Los hallazgos en las visitas subsiguientes fueron evaluados por el investigador para determinar si estos deben registrarse como un EA. El examen neurológico cubrió los siguientes dominios: motor, sensorial, nervios craneales, reflejos y coordinación / equilibrio y fue realizado por cualquier médico en el sitio calificado para hacerlo. Siempre que fue posible, el mismo médico que realizó el examen neurológico de referencia continuó realizando los exámenes en un paciente determinado. El investigador remitió a

pacientes con síntomas neurológicos persistentes o que empeoran a una consulta neurológica, si se indicó clínicamente.

[0208] Imágenes: Las radiografías de las articulaciones grandes (rodillas, caderas y hombros) se tomaron utilizando un enfoque estándar en los puntos de tiempo indicados. Se realizó una IRM de cualquier articulación de cadera o rodilla con una puntuación de K-L de ≥ 3 en la prueba de detección. Además, se realizaron radiografías y/o una resonancia magnética de cualquier articulación después de un informe de empeoramiento o exacerbación clínicamente significativo del dolor en esa articulación.

[0209] Radiografías: Se realizaron radiografías anteriores y posteriores con soporte de peso (de pie) de ambas rodillas en la posición semiflexionada, y radiografías anterior y posterior de ambas caderas y ambos hombros. Las radiografías de las rodillas, las caderas y los hombros se enviaron a un lector central y se evaluaron para confirmar que no hay evidencia de artropatía destructiva, fractura por insuficiencia subcondral u osteonecrosis.

[0210] Resonancia magnética: Se tomó una IRM de la columna lumbar utilizando Secuencias de Adquisición estándar en el momento indicado para evaluar la evidencia de lo siguiente: degeneración o hernia discal, pérdida de señal y altura del disco, cambios en la placa terminal Modic, edema de médula ósea, estenosis subarticular central o foraminal, espondilolistesis, espondilolisis y artropatía de la articulación facetaria. Si la RM sugirió un proceso espinal destructivo o inestable, se solicitaron radiografías de flexión / extensión. Se adquirió una IRM de cualquier articulación de cadera o rodilla con una puntuación K-L de línea base ≥ 3 en los momentos indicados. Antes de la asignación aleatoria de los sujetos, las IRM se enviaron a un lector central y se evaluaron para confirmar que no hay evidencia de artropatía destructiva u otras características excluyentes.

Procedimientos que se llevan a cabo solo en caso de una cirugía de reemplazo articular total (RAT)

[0211] En el caso de que un paciente tuviera que someterse a una cirugía RAT durante el estudio, el paciente completó la visita de terminación temprana (evaluaciones de la semana 16 o la semana 36 según se describe y los procedimientos descritos en el calendario de eventos para el seguimiento de la cirugía RAT). La visita de terminación temprana debía completarse antes de la cirugía RAT, de ser posible. Todos los resultados informados por los pacientes con dolor deberían haberse completado antes del examen físico.

[0212] En el caso de que la visita de terminación temprana no se realizara antes de la operación, se obtuvieron imágenes preoperatorias de cuidado estándar de la articulación con

RAT y se enviaron al proveedor central de imágenes. Las imágenes de todas las demás articulaciones por procedimientos de visita de terminación temprana se realizaron después de la operación en la primera visita de estudio de seguimiento de RAT si no se realizan antes de la cirugía.

[0213] Escala Knee Society Score: La escala Knee Society Score es un cuestionario completado por un investigador que se utiliza para medir objetivamente la capacidad de un paciente para moverse antes y después de una artroplastia total de rodilla (Insall, JN *et al.*, (1989) Clin Ortho Relat Res Nov (24 *): 13-14.

[0214] Escala Harris Hip Score: La escala Harris Hip Score es un cuestionario completado por un investigador que se utiliza para medir objetivamente la capacidad de un paciente para moverse antes y después de una artroplastia total de cadera (Harris, WH, *et al.*, (1969), J Bone Joint Surg Soy junio; 51 (4): 737-755).

[0215] Pruebas de laboratorio: El laboratorio central analizó todas las muestras de laboratorio de detección y en estudio para la química de la sangre, hematología, HbA1c, análisis de orina y embarazo en suero. Las pruebas de embarazo en orina se realizaron en el sitio utilizando kits proporcionados por el laboratorio central.

[0216] Otras pruebas de laboratorio: Se tomaron muestras de suero y orina para pruebas de embarazo de mujeres en edad fértil. En las visitas de estudio de dosificación, se realizaron pruebas de embarazo en orina antes de administrar el fármaco del estudio. En el caso de un resultado positivo en la prueba de embarazo en orina, el paciente tendría una prueba de embarazo en suero con un resultado negativo para continuar con la participación en el estudio.

[0217] Para evaluar el estado posmenopáusico en mujeres ≤ 59 años de edad, se recolectaron muestras de suero para analizar los niveles de FSH y los niveles de estradiol para su análisis en el laboratorio central.

[0218] Valores anormales de laboratorio y eventos adversos de laboratorio: Todos los valores de laboratorio fueron revisados por el investigador o su representante autorizado. Se repitieron pruebas significativamente anormales para confirmar la naturaleza y el grado de la anomalía.

[0219] La importancia clínica de un valor de prueba anormal, dentro del contexto de la enfermedad en estudio, fue determinada por el investigador

Procedimientos de farmacocinética y de anticuerpos.

[0220] Concentración de fármaco y mediciones de anticuerpos antidrogas: Se recogieron muestras de suero y plasma para medir la concentración de fármaco y se emplearon muestras no

usadas para medir la concentración de fármaco para la investigación de biomarcadores exploratorios o para investigar EAs inesperados. Las muestras fueron analizadas para mediciones de anticuerpos antidrogas.

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

[0221] La seguridad se evaluó a lo largo del estudio mediante el seguimiento de los eventos adversos (EA) y los eventos adversos graves (EAG).

[0222] Un Evento Adverso es cualquier evento médico adverso en un paciente que recibe un fármaco de estudio, que puede o no tener una relación causal con el fármaco de estudio. Por lo tanto, una EA puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un fármaco del estudio, ya sea que se considere o no relacionado con el fármaco del estudio.

[0223] Los EAs también incluyen: cualquier empeoramiento (es decir, cualquier cambio clínicamente significativo en la frecuencia y/o la intensidad) de una condición preexistente que se asocia temporalmente con el uso del medicamento del estudio.

[0224] Un Evento Adverso Grave es cualquier evento médico adverso que a cualquier dosis resulta en la muerte; es potencialmente mortal; requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente; resulta en incapacidad / discapacidad persistente o significativa; es una anomalía congénita / defecto de nacimiento; o es un evento médico importante. Todos los EAGs se informaron al patrocinador dentro de un tiempo de 24 horas.

[0225] Además, se midieron las variables de seguridad de laboratorio, las variables de signos vitales, las variables de electrocardiografía (ECG) de 12 derivaciones y las variables de examen físico a lo largo del estudio. Estas mediciones se han mencionado anteriormente.

Seguimiento de eventos adversos de especial interés.

[0226] Artropatía destructiva: Los eventos potenciales de artropatía destructiva se monitorearon mediante signos y síntomas clínicos de dolor articular nuevo o que empeoró durante el curso del estudio (por ejemplo, aplicando el cuestionario de dolor articular, el examen físico y las imágenes). El dolor articular nuevo o empeorado significativo clínicamente durante el curso de este estudio se define como el empeoramiento del dolor en cualquier articulación a pesar del tratamiento con analgésicos y que dura al menos 2 semanas (o menos a discreción del investigador). Si un paciente reportó tal aumento del dolor en cualquier articulación, se retuvo la administración del fármaco del estudio y el investigador principal evaluó al paciente. Se realizaron imágenes de la articulación afectada, así como cualquier imagen adicional que se

considere apropiada para comprender la causa del empeoramiento del dolor. A los pacientes con hallazgos que sugieren artropatía destructiva se les discontinuó su dosificación y fueron remitidos a consulta ortopédica.

[0227] Disfunción del sistema nervioso simpático: La disfunción nerviosa simpática se monitoreó durante todo el estudio a través de la Encuesta de Síntomas Autonómicos. El investigador evaluó la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de disfunción autonómica. En los casos donde los síntomas nuevos o que empeoraron fueron de moderados a severos o fueron clínicamente significativos y no se resolvieron o volvieron al inicio en 2 semanas (o menos a criterio del investigador), se retuvo el fármaco del estudio y el paciente fue remitido a un especialista. El fármaco del estudio se suspendió permanentemente por cualquiera de los siguientes motivos: (a) Evidencia de disfunción simpática en opinión del especialista; (b) Una frecuencia cardíaca confirmada por debajo de 45 lpm; (c) Nuevo bloqueo cardíaco de inicio; (d) Síncope donde no hay etiología obvia; (e) Hipotensión ortostática.

VARIABLES DE ESTUDIO

[0228] Las características iniciales incluyeron demografía estándar (Por ejemplo, Edad, raza, peso, talla, etc.), características de la enfermedad que incluyen la puntuación LRS NRS de la línea de base, la duración del dolor de espalda crónico, la puntuación máxima de KL en cualquier articulación de la rodilla o cadera en la evaluación, el uso de paracetamol / acetaminofén como medicamento de rescate durante el período previo a la aleatorización, el historial médico y el historial de medicamentos de cada paciente.

[0229] Puntos finales primarios y secundarios: El punto final primario en el estudio fue el cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación promedio diaria de LBPI NRS.

[0230] Puntos finales secundarios: Los puntos finales secundarios fueron (1) Cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación total de RMDQ; (2) Cambio desde el inicio en la semana 16 en el PGA de la puntuación LBP; (3) Cambio desde la línea de base en las semanas 2, 4, 8 y 12 en la puntuación de LBPI NRS.

[0231] Puntos finales de seguridad: (1) Porcentaje de pacientes que informaron EAETs; (2) La incidencia de la formación de anticuerpos anti-fasimumab.

[0232] Puntos finales exploratorios: El cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que respondieron, definido por una reducción del 30% y una reducción del 50% para: (1) puntaje promedio diario de LBPI NRS; (2) puntuación total de RMDQ; (3) PGA de la puntuación LBP; (4) Cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación de la subescala de sueño de MOS; (5) Cambio desde el inicio en la semana 16 en las puntuaciones de

la subescala SF-36; (6) Cambio desde el inicio en la semana 16 en el EQ-5D-5L; (7) Cambio desde el inicio en la semana 16 en el porcentaje de pacientes que usan medicamentos de rescate de LBP.

[0233] Variables farmacocinéticas: Las variables PK pueden incluir, pero no se limitan a, la concentración sérica de fasinumab en los puntos temporales programados.

[0234] Variables de anticuerpos antidrogas: Se recogieron muestras para la evaluación de AAD al inicio del estudio y en las visitas de estudio subsiguientes.

ANÁLISIS DE EFICACIA

[0235] Análisis de eficacia primaria: Las pruebas estadísticas se realizaron a 2 caras en el nivel de significancia de 0.05. Las principales variables de eficacia se analizaron utilizando un enfoque de medidas repetidas del modelo de efectos mixtos (MMRM por su sigla en inglés *Mixed-Effect Model Repeated Measure*). El modelo incluyó los estratos de aleatorización, la línea de base relevante, el tratamiento, la visita y la interacción tratamiento por visita. El MMRM proporcionó las estimaciones de las medias de mínimos cuadrados para el cambio medio desde el inicio hasta la semana 16, así como las diferencias de las estimaciones entre las dosis de fasinumab y el placebo, con sus correspondientes errores estándar, valores de p e intervalos de confianza asociados del 95%. Los análisis de sensibilidad se realizaron de la misma manera para los puntos finales primarios y secundarios seleccionados utilizando el PPS.

[0236] Análisis de eficacia secundaria: Las pruebas se realizaron en el nivel de significancia de 5% a 2 caras, sin ajuste de multiplicidad. Para el análisis de variables continuas en puntos finales secundarios, el método de análisis fue el mismo que para las variables primarias. Para el análisis de las variables categóricas en los puntos finales secundarios, se utilizó el enfoque de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado por los estratos de aleatorización.

ANÁLISIS DE SEGURIDAD

[0237] El análisis de seguridad se basó en los EAs informados, las evaluaciones de laboratorio clínico y los signos vitales. El intervalo de tiempo para detectar cualquier evento o anomalía fue entre la infusión del fármaco del estudio y el final de dicho estudio. Los datos recopilados fuera de este intervalo se excluyeron del cálculo de estadísticas descriptivas y la identificación de anomalías para las evaluaciones de laboratorio y los signos vitales.

[0238] Eventos adversos: Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAETs) se definen como aquellos que no están presentes en el inicio o que representan la exacerbación de una condición preexistente durante el período de tratamiento. Todos los EAs informados en este

estudio se codificaron utilizando la versión actualmente disponible del Diccionario Médico para Actividades Reglamentarias (MedDRA® por su sigla en inglés *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). La codificación se realizó en los términos de nivel más bajo. Se incluyeron el texto literal, el término preferido (TP) y la clase de órgano del sistema primario (COS).

[0239] Signos vitales: (temperatura, pulso, presión arterial y frecuencia respiratoria) se resumieron por línea de base y cambio desde la línea de base a cada tiempo de evaluación programado con estadísticas descriptivas.

[0240] Resultados de las pruebas de laboratorio: Se resumieron por línea de base y el cambio de la línea de base a cada tiempo de evaluación programado con estadísticas descriptivas.

RESULTADOS

Responsabilidad del sujeto

[0241] La Tabla 2 resume los conjuntos de datos que fueron analizados. Cinco pacientes asignados al azar no recibieron ningún fármaco del estudio y se excluyeron del análisis de seguridad y del análisis de eficacia utilizando el conjunto de análisis MITT.

Tabla 2: Conjuntos de datos analizados

Población de pacientes	Placebo	6 mg SC	9 mg SC	9 mg IV	Todos R475	Total
Conjunto de análisis completo (FAS)	141	141	140	141	422	563
Conjunto de análisis modificado de intención de tratar (MITT)	140	139	139	140	418	558
Conjunto de análisis de seguridad (SAF por su sigla en inglés <i>Safety Analysis Set</i>)	140	139	139	140	418	558

Disposición del estudio

[0242] Aproximadamente el 30% (166/563) de los pacientes asignados al azar habían completado la última visita en la fase de tratamiento (visita de la semana 16) en el momento de este análisis. Entre estos, 6 pacientes habían interrumpido prematuramente el tratamiento del estudio debido a un evento adverso (3 pacientes), decisión del médico (2 pacientes) y retiro del sujeto (1 paciente). La tabla 3 resume la disposición del sujeto.

Tabla 3: Resumen de la disposición del sujeto - FAS

Fasinumab						
	Placebo (N=141)	6mg SC Q4W (N=141)	9mg SC Q4W (N=140)	9mg IV Q8W (N=141)	Conjunto (N=422)	Total (N=563)
Pacientes aleatorizados	141	141	140	141	422	563
Pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la medicación del estudio	140 (99.3%)	139 (98.6%)	139 (99.3%)	140 (99.3%)	418 (99.1%)	558 (99.1%)
Pacientes asignados al azar que completaron la visita de la semana 16 antes de la espera de la FDA	39 (27.7%)	40 (28.4%)	42 (30.0%)	45 (31.9%)	127 (30.1%)	166 (29.5%)
¿Tratamiento discontinuado temprano?						
No	38 (27.0%)	39 (27.7%)	40 (28.6%)	43 (30.5%)	122 (28.9%)	160 (28.4%)
Si	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	5 (1.2%)	6 (1.1%)
Razón principal para la interrupción del tratamiento						
Acontecimiento adverso	0	0	2 (1.4%)	1 (0.7%)	3 (0.7%)	3 (0.5%)
Decisión del médico	0	1 (0.7%)	0	1 (0.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)
Retiro por paciente	1 (0.7%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
Pacientes asignados al azar que no completaron la visita de la semana 16 antes de la FDA.	102 (72.3%)	101 (71.6%)	98 (70.0%)	96 (68.1%)	295 (69.9%)	397 (70.5%)
¿Descontinuado el estudio temprano?						
No	60 (42.6%)	68 (48.2%)	76 (54.3%)	73 (51.8%)	217 (51.4%)	277 (49.2%)

Si	42 (29.8%)	33 (23.4%)	22 (15.7%)	23 (16.3%)	78 (18.5%)	120 (21.3%)
Razón principal para la terminación temprana del estudio						
Acontecimiento adverso	8 (5.7%)	4 (2.8%)	3 (2.1%)	4 (2.8%)	11 (2.6%)	19 (3.4%)
Muerte	0	1 (0.7%)	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Perdido para el seguimiento	4 (2.8%)	7 (5.0%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)	12 (2.8%)	16 (2.8%)
Decisión del médico	7 (5.0%)	3 (2.1%)	3 (2.1%)	4 (2.8%)	10 (2.4%)	17 (3.0%)
Desviación del protocolo	4 (2.8%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	4 (0.9%)	8 (1.4%)
Retiro por paciente	19 (13.5%)	16 (11.3%)	14 (10.0%)	10 (7.1%)	40 (9.5%)	59 (10.5%)

Dosis y duración

[0243] La tabla 4 resume la duración de la exposición tanto a la administración del fármaco del estudio SC como a la administración intravenosa del fármaco.

Tabla 4: Resumen de la duración del tratamiento-FAS

		Fasinumab				
	Placebo (N=140)	6mg SC Q4W (N=139)	9mg SC Q4W (N=139)	9mg IV Q8W (N=140)	Conjunto (N=418)	Total (N=558)
Estudio SC Inyección de drogas						
Duración del tratamiento (días)						
n	140	139	139	140	418	558
Media (SD)	75.0 (33.95)	75.0 (33.77)	76.9 (34.55)	76.9 (34.77)	76.3 (34.30)	76.0 (34.18)
Mediana	82.0	83.0	83.0	84.0	83.0	83.0
Q1 : Q3	49.5 : 110.0	49.0 : 111.0	49.0 : 111.0	49.0 : 112.0	49.0 : 112.0	49.0 : 112.0
Mínimo máximo	28 : 124	28 : 122	28 : 119	28 : 120	28 : 122	28 : 124
Duración del tratamiento por categoría, n(%)						
>=1 día a <29 días	33 (23.6%)	32 (23.0%)	33 (23.7%)	34 (24.3%)	99 (23.7%)	132 (23.7%)
> = 29 días a <57 días	21 (15.0%)	29 (20.9%)	18 (12.9%)	20 (14.3%)	67 (16.0%)	88 (15.8%)

Tabla 4: Resumen de la duración del tratamiento-FAS

		Fasinumab				
	Placebo (N=140)	6mg SC Q4W (N=139)	9mg SC Q4W (N=139)	9mg IV Q8W (N=140)	Conjunto (N=418)	Total (N=558)
>=57 días a <85 días	26 (18.6%)	18 (12.9%)	26 (18.7%)	19 (13.6%)	63 (15.1%)	89 (15.9%)
>=85 días	60 (42.9%)	60 (43.2%)	62 (44.6%)	67 (47.9%)	189 (45.2%)	249 (44.6%)
Número de inyecciones SC						
1	33 (23.6%)	32 (23.0%)	33 (23.7%)	34 (24.3%)	99 (23.7%)	132 (23.7%)
2	33 (23.6%)	32 (23.0%)	28 (20.1%)	28 (20.0%)	88 (21.1%)	121 (21.7%)
3	23 (16.4%)	26 (18.7%)	19 (13.7%)	22 (15.7%)	67 (16.0%)	90 (16.1%)
4	51 (36.4%)	49 (35.3%)	59 (42.4%)	56 (40.0%)	164 (39.2%)	215 (38.5%)
IV estudio de infusión de drogas						
Duración del tratamiento (días)						
n	140	138	139	140	417	557
Media (SD)	84.5 (27.96)	85.0 (28.38)	87.3 (27.90)	86.4 (28.13)	86.3 (28.09)	85.8 (28.04)
Mediana	105.0	105.0	107.0	106.0	106.0	105.0
Q1 : Q3	56.0 : 112.0	56.0 : 112.0	56.0 : 112.0	56.0 : 112.0	56.0 : 112.0	56.0 : 112.0
Mínimo máximo	56 : 119	56 : 119	56 : 119	56 : 120	56 : 120	56 : 120
Duración del tratamiento por categoría, n(%)						
>=1 día a <29 días	0	0	0	0	0	0
>=29 días a <57 días	68 (48.6%)	67 (48.2%)	61 (43.9%)	64 (45.7%)	192 (45.9%)	260 (46.6%)
>=57 días a <85 días	0	0	0	0	0	0
>=85 días	72 (51.4%)	71 (51.1%)	78 (56.1%)	76 (54.3%)	225 (53.8%)	297 (53.2%)
Número de inyecciones intravenosas						
1	68 (48.6%)	67 (48.2%)	61 (43.9%)	64 (45.7%)	192 (45.9%)	260 (46.6%)
2	72 (51.4%)	71 (51.1%)	78 (56.1%)	76 (54.3%)	225 (53.8%)	297 (53.2%)
Desaparecido	0	1	0	0	1	1

[0244] La duración de la exposición tanto a la administración del fármaco SC como a la administración intravenosa del fármaco fue similar entre el grupo placebo y los grupos tratados con fasinumab.

Características desde la línea base

[0245] Los pacientes tenían una duración media de lumbalgia crónica de 13 años y una puntuación de clasificación numérica de intensidad de lumbalgia de referencia de 6,53. La mayoría de los pacientes tenían puntuaciones máximas de Kellgren-Lawrence de 1 o 2. Los factores de estratificación de la aleatorización y las características basales de la enfermedad en general estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. Un resumen de las características desde la línea base se muestra en la Tabla 5

Tabla 5 Resumen de las características basales - FAS

		Fasinumab				
	Placebo (N=141)	6mg SC Q4W (N=141)	9mg SC Q4W (N=140)	9mg IV Q8W (N=141)	Conjunto (N=422)	Total (N=563)
Puntuación de referencia de LBPI NRS						
n	140	139	140	141	420	560
Media (SD)	6.50 (1.297)	6.49 (1.281)	6.66 (1.300)	6.45 (1.191)	6.53 (1.258)	6.53 (1.267)
Mediana	6.60	6.50	6.60	6.60	6.60	6.60
Q1 : Q3	5.60 : 7.40	5.60 : 7.40	5.80 : 7.50	5.60 : 7.40	5.71 : 7.40	5.60 : 7.40
Mínimo máximo	3.8 : 9.8	3.2 : 10.0	3.6 : 9.8	3.4 : 9.6	3.2 : 10.0	3.2 : 10.0
LBPI estratos de puntuación de referencia NRSn (%)						
< 7	63 (44.7%)	63 (44.7%)	62 (44.3%)	64 (45.4%)	189 (44.8%)	252 (44.8%)
>= 7	78 (55.3%)	78 (55.3%)	78 (55.7%)	77 (54.6%)	233 (55.2%)	311 (55.2%)
Duración del dolor crónico de espalda al inicio del estudio (años)						
n	126	131	135	134	400	526
Media (DAKOTA DEL SUR)	11.835 (10.1768)	13.645 (12.1044)	13.688 (13.0152)	12.680 (10.6728)	13.336 (11.9505)	12.977 (11.5589)
	8.665	9.730	10.300	8.590	9.565	9.330

Mediana						
Q1 : Q3	4.210 : 16.460	4.420 : 20.670	4.690 : 18.450	4.780 : 18.540	4.690 : 20.015	4.630 : 17.690
Mínimo máximo	0.51 : 46.34	0.45 : 53.63	0.28 : 72.74	0.59 : 52.40	0.28 : 72.74	0.28 : 72.74
Duración de los estratos basales del dolor de espalda crónico n (%)						
< 5 años	41 (29.1%)	41 (29.1%)	39 (27.9%)	40 (28.4%)	120 (28.4%)	161 (28.6%)
>= 5 años	100 (70.9%)	100 (70.9%)	101 (72.1%)	101 (71.6%)	302 (71.6%)	402 (71.4%)
Puntaje máximo de Kellgren-Lawrence en cualquier articulación de rodilla o cadera en la evaluación, n (%)						
0	25 (17.7%)	16 (11.3%)	35 (25.0%)	25 (17.7%)	76 (18.0%)	101 (17.9%)
1	51 (36.2%)	49 (34.8%)	35 (25.0%)	43 (30.5%)	127 (30.1%)	178 (31.6%)
2	40 (28.4%)	52 (36.9%)	42 (30.0%)	50 (35.5%)	144 (34.1%)	184 (32.7%)
3	21 (14.9%)	21 (14.9%)	23 (16.4%)	18 (12.8%)	62 (14.7%)	83 (14.7%)
4	4 (2.8%)	3 (2.1%)	5 (3.6%)	5 (3.5%)	13 (3.1%)	17 (3.0%)
Uso de medicación de rescate durante el período previo a la asignación al azar (paracetamol / acetaminofén), n (%)						
Si	16 (11.3%)	22 (15.6%)	22 (15.7%)	21 (14.9%)	65 (15.4%)	81 (14.4%)
No	125 (88.7%)	119 (84.4%)	118 (84.3%)	120 (85.1%)	357 (84.6%)	482 (85.6%)
Presencia de un componente neuropático del dolor, n (%)						
Positivo	18 (12.8%)	20 (14.2%)	24 (17.1%)	22 (15.6%)	66 (15.6%)	84 (14.9%)
Poco claro	31 (22.0%)	29 (20.6%)	18 (12.9%)	30 (21.3%)	77 (18.2%)	108 (19.2%)
Negativo	92 (65.2%)	91 (64.5%)	98 (70.0%)	89 (63.1%)	278 (65.9%)	370 (65.7%)

RESULTADOS DE EFICACIA

Punto final de eficacia primaria

[0246] La tabla 6 resume los resultados del criterio de valoración principal de eficacia.

Los resultados del punto final primario también se muestran en la Figura 4

Tabla 6: Resumen del cambio desde el inicio hasta la Semana 8 y 16 en la puntuación de LBPI NRS (rango de puntuación: 0 a 10) - MITT (Conjunto de intención de tratar modificada)

		Fasinumab		
Semana				
Puntuación media diaria de LBPI NRS				
Cambio desde el inicio	Placebo (N=140)	6mg SC Q4W (N=139)	9mg SC Q4W (N=139)	9mg IV Q8W (N=140)
Base				
Puntuación media diaria de LBPI NRS				
n	139	137	139	140
Media (SD)	6.52 (1.287)	6.48 (1.288)	6.67 (1.297)	6.44 (1.184)
Mediana	6.60	6.40	6.60	6.50
Q1 : Q3	5.60 : 7.40	5.60 : 7.40	5.80 : 7.50	5.60 : 7.33
Mínimo máximo	3.8 : 9.8	3.2 : 10.0	3.6 : 9.8	3.4 : 9.6
Semana 8				
Puntuación media diaria de LBPI NRS				
n	96	99	105	103
Media (SD)	5.33 (2.092)	4.67 (1.985)	4.26 (2.379)	4.10 (2.343)
Mediana	5.38	4.86	4.29	4.14
Q1 : Q3	4.00 : 7.00	3.14 : 6.29	2.43 : 6.14	2.14 : 6.00
Mínimo máximo	0.1 : 9.0	0.4 : 9.0	0.0 : 9.3	0.0 : 9.3
Cambio desde el inicio hasta la semana 8.				
n	95	98	105	103
Media (SD)	-1.26 (1.795)	-1.86 (1.923)	-2.42 (2.172)	-2.26 (2.240)
Mediana	-1.06	-1.41	-2.11	-2.00
Q1 : Q3	-2.00 : -0.11	-3.40 : -0.33	-4.11 : -0.80	-4.00 : -0.46
Mínimo máximo	-6.0 : 3.9	-7.4 : 1.2	-7.5 : 2.7	-8.4 : 2.4
Media LS (SE)	-1.2 (0.19)	-1.8 (0.19)	-2.3 (0.19)	-2.2 (0.19)
95% CI	(-1.61 , -0.84)	(-2.15 , -1.39)	(-2.66 , -1.91)	(-2.58 , -1.83)
Diferencia vs. Placebo		-0.5 (0.26)	-1.1 (0.26)	-1.0 (0.26)
Media LS (SE)				
95% CI		(-1.06 , -0.03)	(-1.57 , -0.55)	(-1.48 , -0.47)
Semana 16				
Puntuación media diaria de LBPI NRS				

		Fasinumab		
Semana				
Puntuación media diaria de LBPI NRS				
Cambio desde el inicio	Placebo (N=140)	6mg SC Q4W (N=139)	9mg SC Q4W (N=139)	9mg IV Q8W (N=140)
n	50	48	55	56
Media (SD)	4.66 (2.045)	4.31 (1.864)	4.21 (2.273)	3.92 (2.426)
Median	5.00	4.42	4.00	3.86
Q1 : Q3	3.50 : 6.00	3.00 : 5.24	2.00 : 5.83	2.00 : 5.50
Mínimo máximo	0.0 : 8.2	1.0 : 9.5	0.0 : 8.8	0.0 : 9.8
Cambio desde el inicio hasta la semana 16				
n	49	48	55	56
Media (SD)	-1.85 (2.130)	-2.14 (1.912)	-2.61 (1.975)	-2.52 (2.219)
Mediana	-1.23	-2.06	-2.60	-2.75
Q1 : Q3	-3.60 : -0.20	-3.55 : -0.58	-4.06 : -1.06	-3.98 : -0.66
Mínimo máximo	-7.1 : 1.6	-7.3 : 1.5	-7.0 : 1.8	-6.7 : 2.2
Media LS (SE)	-1.7 (0.23)	-2.0 (0.23)	-2.5 (0.22)	-2.4 (0.22)
95% CI	(-2.19 , -1.29)	(-2.46 , -1.56)	(-2.90 , -2.03)	(-2.83 , -1.97)
Diferencia vs. Placebo Media LS (SE)		-0.3 (0.31)	-0.7 (0.30)	-0.7 (0.30)
95% CI		(-0.88 , 0.34)	(-1.32 , -0.12)	(-1.26 , -0.07)
SC = Subcutánea; IV = Intravenosos; Q4W = cada 4 semanas; Q8W = cada 8 semanas.				
N = Número de pacientes en el conjunto de intención modificada para tratar; n = número de pacientes dentro de una categoría específica.				
SD = Desviación estándar; Mínimo = Mínimo; Max = Máximo; Q1 = primer cuartil; Q3 = Tercer cuartil.				
LS Media = Media cuadrática; SE = Error estándar de la media LS; CI = Intervalo de confianza.				
Los análisis se basan en el modelo de MMRM con estratos de aleatorización de referencia, $\neg$ puntuación de referencia, $\neg$ tratamiento, $\neg$ visita, $\neg$ e interacción tratamiento por visita.				
LBPI NRS = Escala de calificación numérica de intensidad del dolor en la parte baja de la espalda.				

Puntos finales de eficacia secundaria

[0247] Los puntos finales de eficacia secundarios basados en el cuestionario de discapacidad de Roland Morris (RMDQ) y las puntuaciones de la Evaluación global del paciente (PGA) se resumen a continuación en las Tablas 7 y 8 y en las Figuras 5 y 6, respectivamente. Se observó un mejor incremento en la puntuación total de RMDQ en la semana 16 para todas las dosis de fasinumab en comparación con el placebo. Se observó una mejoría mayor en comparación con el placebo tan pronto como en la Semana 2 para todas las dosis y la diferencia de tratamiento se mantuvo durante el período de tratamiento de 16 semanas. Se observaron

resultados similares para la PGA en todos los puntos de tiempo para todas las dosis en comparación con el placebo.

Tabla 7: Resumen del cambio desde el inicio en la semana 16 en la puntuación total de RMDQ por visita - (MITT)

		Fasinumab			
Semana					
Puntaje Total RMDQ					
Cambio desde la línea de base	Placebo (N=140)	6mg SC Q4W (N=139)	9mg SC Q4W (N=139)	9mg IV Q8W (N=140)	
Base					
Puntaje Total RMDQ					
n	132	135	136	136	
Media (SD)	10.87 (5.295)	10.83 (5.157)	10.73 (5.690)	11.65 (5.257)	
Mediana	11.00	11.00	10.00	11.00	
Q1 : Q3	7.00 : 15.00	7.00 : 14.00	6.00 : 15.00	8.00 : 15.00	
Mínimo máximo	1.0 : 23.0	1.0 : 23.0	1.0 : 24.0	2.0 : 23.0	
Semana 16					
Puntaje Total RMDQ					
n	50	48	55	57	
Media (SD)	6.58 (5.599)	5.08 (4.907)	4.82 (4.583)	5.04 (5.237)	
Mediana	4.50	4.00	4.00	3.00	
Q1 : Q3	2.00 : 11.00	1.00 : 8.00	2.00 : 7.00	1.00 : 8.00	
Mínimo máximo	0.0 : 19.0	0.0 : 17.0	0.0 : 24.0	0.0 : 21.0	
Cambio desde el inicio hasta la semana 16					
n	46	46	55	55	
Media (SD)	-3.80 (4.465)	-6.04 (5.692)	-6.22 (4.740)	-6.64 (5.635)	
Mediana	-3.00	-5.50	-6.00	-6.00	
Q1 : Q3	-6.00 : -1.00	-10.00 : -2.00	-9.00 : -2.00	-11.00 : -2.00	
Mínimo máximo	-13.0 : 5.0	-18.0 : 9.0	-19.0 : 0.0	-17.0 : 3.0	
Media LS (SE)	-3.8 (0.54)	-6.0 (0.54)	-5.8 (0.51)	-6.3 (0.51)	
95% CI	(-4.88 , -2.76)	(-7.09 , -4.97)	(-6.78 , -4.76)	(-7.30 , -5.28)	
Diferencia vs. Placebo		-2.2 (0.73)	-2.0 (0.72)	-2.5 (0.72)	
Media LS (SE)					
95% CI		(-3.65 , -0.77)	(-3.36 , -0.54)	(-3.88 , -1.06)	

Tabla 8: Resumen del cambio desde el inicio a la semana 16 en el PGA de LBP por visita - (MITT)

	Fasinumab
--	-----------

Semana Evaluación global del paciente Cambio desde la línea de base	Placebo (N=140)	6mg SC Q4W (N=139)	9mg SC Q4W (N=139)	9mg IV Q8W (N=140)
Base Evaluación global del paciente				
n	140	139	139	140
Media (SD)	3.53 (0.734)	3.47 (0.684)	3.35 (0.796)	3.42 (0.669)
Mediana	4.00	3.00	3.00	3.00
Q1 : Q3	3.00 : 4.00	3.00 : 4.00	3.00 : 4.00	3.00 : 4.00
Mínimo máximo	1.0 : 5.0	2.0 : 5.0	1.0 : 5.0	1.0 : 5.0
Semana 16 Evaluación global del paciente				
n	50	48	55	57
Media (SD)	2.80 (0.756)	2.50 (0.899)	2.53 (0.940)	2.33 (0.951)
Mediana	3.00	3.00	3.00	2.00
Q1 : Q3	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00	2.00 : 3.00
Mínimo máximo	1.0 : 4.0	1.0 : 4.0	1.0 : 4.0	1.0 : 4.0
Cambio desde el inicio hasta la semana 16				
n	50	48	55	57
Media (SD)	-0.66 (0.848)	-0.90 (1.057)	-0.84 (0.996)	-1.02 (0.855)
Mediana	-1.00	-1.00	-1.00	-1.00
Q1 : Q3	-1.00 : 0.00	-1.50 : 0.00	-1.00 : 0.00	-2.00 : 0.00
Mínimo máximo	-3.0 : 1.0	-3.0 : 2.0	-4.0 : 1.0	-3.0 : 1.0
Media LS (SE)	-0.7 (0.10)	-0.9 (0.10)	-0.8 (0.10)	-1.0 (0.09)
95% CI	(-0.88 , -0.49)	(-1.08 , -0.69)	(-1.03 , -0.65)	(-1.20 , -0.83)
Diferencia vs. Placebo Media LS (SE)		-0.2 (0.14)	-0.1 (0.13)	-0.3 (0.13)
95% CI		(-0.46 , 0.07)	(-0.41 , 0.11)	(-0.59 , -0.07)

Puntos finales de eficacia exploratoria

[0248] La tabla 9 resume las tasas de respuesta utilizando diversos criterios de respuesta por grupos de tratamiento. En general, los pacientes en los grupos de fasinumab tenían más probabilidades de responder que el placebo.

Tabla 9: Resumen de las tasas de respuesta en la semana 16 – FAS

	Fasinumab
--	-----------

Variable	Placebo (N=141)	6mg SC Q4W (N=141)	9mg SC Q4W (N=140)	9mg IV Q8W (N=141)
RMDQ Puntaje total				
>= 30% reducción desde el inicio hasta la semana 16	48 (34.0%)	74 (52.5%)	83 (59.3%)	71 (50.4%)
OR		2.125	2.905	1.999
95% CI		(1.315 , 3.434)	(1.769 , 4.769)	(1.223 , 3.266)
> = Reducción del 50% desde el inicio hasta la semana 16	32 (22.7%)	55 (39.0%)	66 (47.1%)	61 (43.3%)
Puntaje Total RMDQ				
OR		2.159	3.110	2.663
95% CI		(1.284 , 3.631)	(1.835 , 5.271)	(1.568 , 4.522)
PGA de la puntuación LBP				
> = Reducción del 30% desde el inicio hasta la semana 16	24 (17.0%)	43 (30.5%)	42 (30.0%)	45 (31.9%)
OR		2.159	2.125	2.367
95% CI		(1.223 , 3.812)	(1.197 , 3.775)	(1.327 , 4.223)
> = Reducción del 50% desde el inicio hasta la semana 16	10 (7.1%)	18 (12.8%)	20 (14.3%)	23 (16.3%)
OR		1.934	2.255	2.738
95% CI		(0.861 , 4.347)	(1.004 , 5.065)	(1.221 , 6.137)

Resumen y Conclusiones

[0249] En la semana 16, la mejora en la puntuación de LBPI NRS con todas las dosis de fasinumab fue mayor en comparación con el placebo. Los resultados fueron similares a los resultados del análisis provisional no planificado.

[0250] Se observó una mejoría mayor en la puntuación de LBPI NRS para todas las dosis de fasinumab en comparación con el placebo desde la semana 2 hasta la semana 16.

[0251] Se observaron mejoras mayores en la RMDQ y la PGA para todas las dosis de fasinumab en comparación con el placebo desde la semana 2 y se mantuvieron durante todo el período de tratamiento de 16 semanas.

[0252] Los TEAEs más comunes en los grupos de fasinumab ($\geq 3\%$ en cualquier grupo de dosis de fasinumab) durante el período de tratamiento de 16 semanas fueron artralgia, nasofaringitis, cefalea, parestesia, mareo e hipoestesia.

[0253] No hubo SAEs emergentes del tratamiento en más de un paciente. Tampoco se observó dependencia de la dosis en la incidencia de SAEs emergentes del tratamiento.