



Tanezumab vid höft- och knäledsartros

Tidig bedömningsrapport 2021-03-08

Läkemedlet	
Läkemedel (substans)	Tanezumab
Nyhetsbeskrivning	Ny substans, första substansen i en ny läkemedelsgrupp.
Klassificering	ATC-kod: N02 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Pfizer och Eli Lilly. Framtida samarbete i dagsläget inte helt klarlagt. [1]
Indikation, förväntad	Smärta vid artros i knä och höft.
Verkningsmekanism	Tanezumab är en humaniserad immunoglobulin G (IgG) 2 monoklonal antikropp som binder till NGF (nerve growth factor) och blockerar dess aktivitet. Nervtillväxtfaktor (NGF) är en neurotrofin som är involverad vid smärtsignalering och även genuttrycket för nociceptorer. NGF är uttryckt i det subkondrala benet hos patienter med artros (OA) och utgör en viktig modulator för smärtsignalering. Långvariga smärtor är ofta associerade med ökade halter av NGF. [2, 3, 4, 5]
Dosering, förväntad	I de pivotala studierna pågick behandling under 16 respektive 24 veckor med tanezumab i styrkorna 2,5 mg respektive 5 mg s.c. I den föreslagna SmPCn anges att patienten ska uppvisa effekt senast efter andra injektionen, annars ska behandlingen inte fortsätta. Hur det blir i klinik kan komma att styras vid godkännandet. [1, 3, 4, 5]
Administreringsätt	Ges som subkutan injektion av sjukvårdspersonal. En intravenös beredningsform har tidigare prövats.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020 april [1] Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021 kvartal 3 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelererad assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Antalet patienter med artros i Sverige är stort. Vilka som kommer att föremål för behandling med tanezumab är ännu oklart och det kommer att finnas ett behov av uppdaterade behandlingsriktlinjer för artrossjukdom. Patienter med artros sköts idag i primärvård och på sjukhus (reumatologi och ortopedi) och uppdaterade riktlinjer kommer att behöva rekommendera vilken specialitet som ska ansvara för behandling med tanezumab. Vid framtida och utökade indikationer för tanezumab tillkommer andra specialiteter.
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Pris/läkemedelskostnad	Pris i dagsläget är oklart och liknande läkemedel finns ej. Som för andra nya monoklonala antikroppar kan tanezumab förväntas bli kostsamt per patient och patientgruppen är stor.
Annan påverkan	Eventuella förändringar i vårdströmmar av artrospatienter beror på hur uppdaterade riktlinjer utformas. I de pivotala studierna har preparatet administrerats subkutant och i de publicerade artiklarna anges ej att behov av extra övervakning varit nödvändigt. Kostnaderna för administration av



	tanezumab ter sig i så fall bli låga. Något utbildningsbehov, förutom sedvanlig information om ett nytt läkemedel, förefaller ej föreligga.
Sjukdomen	
Förekomst	<p>Behandlas: vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Var fjärde vuxen över 45 år i Sverige har artros i någon led, vilket motsvarar ungefär 1 miljon människor. Data från Region Skåne visar att andelen i befolkningen 45 år och äldre som sökt vård för artros de senaste 13 åren i knä är 12 procent och i höft 5 procent. Motsvarande andel för personer 65 år eller äldre är 21 procent respektive 10 procent. Dessa tal omfattar bara dem som sökt läkarvård och fått sin artros diagnostiserad.</p> <p>Man beräknar att cirka 10 procent av männen och 18 procent av kvinnorna över 60 år har besvär relaterade till artros. Män yngre än 45 år drabbas oftare än kvinnor, medan kvinnor över 55 år oftare drabbas än män i samma ålder. Den ökande andelen äldre medför att artrosprevalensen i samhället kommer fortsätta att öka. Beräkningar visar att ytterligare 26 000 individer per en miljon invånare ≥45 år kommer att söka vård för artros år 2032 jämfört med 2012.</p> <p>Incidensen av artros förefaller inte öka efter cirka 75-80 års ålder. För kvinnor är den högsta incidensen i åldersgruppen 65-74 år (13,5 % per 1000 invånare och år). För män är den högsta incidensen i åldern ≥75 år (cirka 9 % per 1000 invånare och år)</p> <p>I Sverige är risken för sjukskrivning nästan dubblerad vid en artrosdiagnos. Av alla sjukskrivningsdagar i Sverige står artros för cirka två procent. [6, 7, 8, 9]</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Besvären vid artros går i skov. Perioder med intensiva besvär kan följas av perioder med symtomfrihet. Längden på skov varierar över tid och även från individ till individ. Livskvaliteten är ofta nedsatt. De vanligaste symtomen vid artros är smärta, ledstelhet och funktionsnedsättning. Prognosen för den enskilde går inte att förutse.</p> <p>Smärta Smärtan uppträder främst vid igångsättning och belastning. I senare skeden av sjukdomsförloppet är det vanligt med smärta även i vila och under nattlig värk. Vilovärk är något mer vanligt förekommande vid höftledsartros än övrig artros.</p> <p>Nedsatt rörelseomfång Nedsatt muskelstyrka i lårmuskulaturen förekommer ofta både vid knä- och höftartros, samt i abduktorerna vid höftartros. Personer med höft- och knäartros har nedsatt gångfunktion, ledrörlighet och kondition. I vardagen har de besvär med att lyfta och bära, gå i trappor (speciellt nedför), att sträcka ut i höft och knä och att komma igång efter varit stillasittande. Vid medial knäledsartros ställer sig knät i varus</p>



	<p>(hjulbenthet) och vid lateral artros i valgus (kobenthet). Stelhet uppträder främst efter inaktivitet. Prognosen för den enskilde går inte att förutse.</p> <p>Mortalitet För patienter med artros leder symtomen till minskad aktivitet, vilket ökar risken för övervikt, fetma, diabetes och hjärtkärlsjukdom. Risken för kardiovaskulär överdödlighet ökar med varaktigheten av knä- och höftartros. De viktigaste bidragande faktorerna är kroniska, ischemiska hjärtsjukdomar och hjärtsvikt. [6, 7, 8, 9, 10, 11]</p>
Nuvarande behandling	<ul style="list-style-type: none">● Undvik faktorer som utlöser/försämrar artros: T ex övervikt, muskelsvaghet, repetitiv överbelastning och inaktivitet● Icke-farmakologisk behandling: Artrosskola och fysisk aktivitet, vid behov dietistremiss samt kirurgi● Farmakologisk behandling: COX-hämmare, paracetamol och opioider <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <ul style="list-style-type: none">● FYSS 2017: Fysisk aktivitet vid artros.● SoS: Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Remissversion 2020 [6, 7, 8, 10, 11, 12, 13]

Vetenskaplig dokumentation			
	Studie 1 - NCT02697773 Schnitzer [3]	Studie 2 - NCT02697773 Schnitzer [4]	Studie 3 - NCT02709486 Berenbaum [5]
Typ av studie	Fas III-studie. Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, parallellgrupp, dositrering.	Publikation baserad på samma data som studie 1.	Fas III-studie. Randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind, parallellgrupp, multicenter.
Status	Studien avslutades maj 2018	Se studie 1	Studien avslutades november 2018
Interventions-behandling	Tanezumab 2,5 mg dag 1 och vecka 8 subkutan injektion (s.c) (två doser) Tanezumab 2,5 mg dag 1 och 5 mg vecka 8 s.c (två doser) Studien delades in tre perioder: ≤37 dagars screening, 16 veckors behandling samt uppföljning i 24 veckor	Se studie 1	Tanezumab 2,5 mg var 8:e vecka (tre doser) s.c Tanezumab 5 mg var 8:e vecka (tre doser) s.c
Jämförelse-arm/-ar	Placebo dag 1 och vecka 8 s.c	Se studie 1	Placebo dag 1, vecka 8 och vecka 16 s.c
Antal patienter	Placebo (n=232) Tanezumab 2,5/2,5 mg (n=231) Tanezumab 2,5/5 mg (n=233) Åldersspann: 18-64 år Majoriteten var kvinnor (65,1 %) Index led – knä (85,3%)	Se studie 1	Placebo (n=282) Tanezumab 2,5 mg (n=283) Tanezumab 5 mg (n=284) Ålders variation 26-89 år Majoriteten var kvinnor (69,1 %)
Patient-population Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> •Vuxna >18 år med radiologiskt verifierad artros av grad ≥ 2 (enligt Kellgren-Lawrence radiologiskt graderingssystem) i höft eller knäled. 73,3 % höft-patienter grad 3 eller 4. •WOMAC smärtskala ≥ 5 (max 10), WOMAC funktionsskala ≥ 5 (max 10) i index led och vid baseline patientens allmänna skattning av artrossymtom (PGA-OA) som ganska bra, dåligt eller väldigt dåligt. •Index led: mest smärtsam höft- eller knäled under screeningen. •Dokumenterad användning av paracetamol, NSAID, tramadol eller opioider med otillräcklig effekt, intolerans, kontraindikation eller ovilja att ta opioider 	Se studie 1	<ul style="list-style-type: none"> •Vuxna >18 år med radiologiskt verifierad osteoartrit av grad ≥ 2 (enligt Kellgren-Lawrence, radiologiskt graderingssystem) i höft eller knäled. •Dokumenterad användning av paracetamol, COX-hämmare, tramadol eller opioider med otillräcklig effekt, intolerans, kontraindikation eller ovilja att ta opioider. •WOMAC smärtskala ≥ 5 (max 10), WOMAC funktionsskala ≥ 5 (max 10) och patientens allmänna skattning av artrossymtom (PGA-OA) som ganska bra, dåligt eller väldigt dåligt. •Radiologiskt verifierad annan led- eller skelettsjukdom •Andra led- och skelettsjukdomar

<p>Exklusion, urval</p>	<p>Exklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Radiologiskt verifierad annan led- eller skelettsjukdom. •Andra led- och skelettsjukdomar som kunde försvåra tolkning av symptom i höft/knäled. •Trauma eller operation i höft/knä eller axelled senaste året. Planerad operation under pågående studie. •Intraartikulär injektion av kortikosteroid eller hyaluronsyra i höft eller knäled senaste månaden •Känd neurologisk sjukdom •Score av autonoma symptom >7 under screeningen. 		<ul style="list-style-type: none"> •Symptomgivande karpaltunnelsyndrom senaste året •Dokumenterad neurologisk eller psykiatrisk diagnos •Exponering för peroral eller intramuskulär kortikosteroid senaste 30 dagarna eller intraartikulär (höft, knä) kortikosteroid eller hyaluronsyra senaste 12 veckorna respektive 30 dagarna. Eller senaste 18 veckorna om långverkande hyaluronsyra administrerats.
<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • WOMAC smärtskala uppmättes vid baseline för tanezumab 2,5 mg till 7,1, för 2,5/5 mg till 7,3 och för placebo till 7,3. Vid 16 veckor var värdena 3,6, 3,6 respektive 4,4 (alla värden genomsnittsvärden) • WOMAC funktionskala uppmättes vid baseline för tanezumab 2,5 mg till 7,2, för 2,5/5 mg till 7,4 och för placebo till 7,4. Vid 16 veckor var värdena 3,7, 3,6 respektive 4,5. (alla värden genomsnittsvärden) • PGA-OA skala (Patient´s Global Assessment of Osteoarthritis) uppmättes vid baseline för tanezumab 2,5 mg till 3,4, för 2,5/5 mg till 3,5 och för placebo till 3,5. Vid 16 veckor var värdena 2,4, 2,4 respektive 2,7. (alla värden genomsnittsvärden) <p><i>Resultat</i></p> <p>Alla tre primära variabler hade således förbättrats och utföll statistiskt signifikanta v. 16 (från baseline) i bägge tanezumab grupper jmf med placebo.</p> <p>1) Behandlingsrespons: proportion av patienter med $\geq 50\%$ minskning av score av WOMAC smärtskala v. 16 jmf med baseline. Högre andel av patienter i bägge tanezumab-grupperna (2,5 mg; 2,5/5 mg) rapporterade $\geq 50\%$ minskning av score av WOMAC smärta v. 16 jmf med placebo (54,5 %, 57,1 % respektive 37,9 %, $P=0,001$ för tanezumab, 2,5 mg, vs placebo; $P<0,001$ för tanezumab, 2,5/5 mg, vs placebo).</p>	<p>1) Tanezumab resulterade i minskning av genomsnittlig daglig smärtintensitet i index led redan under vecka 1 (dag 3-5) och effekt kvarstod fram till v. 16.</p> <p>2) Bägge tanezumabgrupperna demonstrerade statistiskt signifikant förbättring jmf med placebo i score av WOMAC smärta och WOMAC funktion redan vecka 2 (dvs den första WOMAC skattning efter post-randomisering) och effekten kvarstod fram till vecka 16.</p> <p>3) Högre andel av tanezumab-behandlade patienter jmf med placebo grupp rapporterade $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ och $\geq 70\%$ (men inte $\geq 90\%$) minskning av score av WOMAC smärta vecka 2. Effekten bestod fram till vecka 16. Resultat presenteras bara för $\geq 70\%$</p> <p>4) Tanezumab 5 mg gav bara ringa tilläggs effekt vecka 12 jmf med tanezumab 2,5 mg hos de patienter som var non-responders vecka 8 (dvs $<30\%$ minskning i score av WOMAC smärta vecka 8, resultat presenteras inte här).</p>	<p>Primära utfallsvariabler:</p> <p>Alla 3 primära variabler: scores av 1) WOMAC smärtskala, 2) WOMAC funktionskala samt 3) PGA-OA skala hade förbättrats och utfallit statistiskt signifikant vecka 24 (från baseline) i gruppen med tanezumab 5 mg jmf med placebo.</p> <p>Gruppen med tanezumab 2,5 mg var statistiskt signifikant bättre för WOMAC smärtskala och WOMAC funktionskala jmf med placebo medan PGA-OA (Patient´s Global Assessment of Osteoarthritis) utföll inte statistiskt signifikant v24 (från baseline) jämfört med placebo.</p> <p>Alla tre sekundära variabler 1) Behandlingsrespons $\geq 50\%$ minskning av score av WOMAC smärtskala vecka 24, 2) Förändring av score av WOMAC smärtskala från baseline till vecka 2 samt 3) förändring av genomsnittlig smärtscore från baseline till v1 i index led utföll statistiskt signifikanta i tanezumab 5 mg och 2,5 mg grupp jmf med placebo.</p>

<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>2) Behandlingsrespons: proportion av patienter med $\geq 30\%$, $\geq 70\%$ eller $\geq 90\%$ minskning av score av WOMAC smärtskala v. 16 från baseline. Högre andel av patienter i bägge tanezumab-grupperna (2,5 mg; 2,5/5 mg) rapporterade $\geq 30\%$ och 70% (men inte $\geq 90\%$) minskning av score av WOMAC smärta v. 16 jmf med placebo (resultaten presenteras inte här).</p>		
<p>Säkerhet</p>	<p>Snabbt progredierande OA observerades i bägge tanezumab-grupperna (2,5 mg: n=5, 2,2 %; 2,5/5 mg: n=1, 0,4 %) men inte placebo-gruppen. Frekvens av total ledplastik var 8 (3,5 %), 16 (6,9 %) och 4 (1,7 %) i tanezumab 2,5 mg; tanezumab 2,5/5 mg; respektive placebo-grupp.</p>	<p>Se studie 1</p>	<p>Snabbt progredierande OA observerades hos 1,4 % (4/283) och 2,8 % (8/284) i tanezumab 2,5 mg respektive 5 mg grupp men inte i placebo-gruppen. Ingen skillnad i behov av total ledplastik i höft- och/eller knäled observerades mellan alla tre grupper (6,7–7,8 %). Bägge tanezumab-grupperna hade mer symtom på parestesi (5 mg) och hypoestesi (5 och 2,5 mg) jmf med placebo, men inga patienter hade allvarliga besvär.</p>



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Sedvanligt studieupplägg för RCT vid fas 3-studier, placebo-kontrollerade, dock ingen jämförande aktiv substans. Oklart om behandlingstiden (16 veckor respektive 24 veckor) är en begränsning för evaluering av preparatets effektivitet på sikt, då uppgift om behandlingstidens längd i klinik ännu inte är fastställd. Även ur hälsoekonomisk synpunkt blir behandlingslängden en viktig faktor att fastställa.</p> <p>Positivt utfall i bägge studierna för både 5 mg och 2,5 mg jämfört med placebo avseende WOMAC smärtskala och WOMAC funktionskala medan PGA-OA (Patient's Global Assessment of Osteoarthritis) uppmättes signifikant bättre i bägge studierna utom för 2,5 mg-doseringen i Berenbaum-studien. Ytterligare data är önskvärt för att utröna risken för snabbt progredierande OA vid behandling och även eventuell risk för mer uttalade perifera parestesier vid längre tids behandling med tanezumab.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fasinumab, publicerat; NCT02447276. "The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial". [14] • Fasinumab, pågående: NCT03161093 (fas 3-studie). "A Study to Determine the Safety and the Efficacy of Fasinumab Compared to Placebo and Naproxen for Treatment of Adults With Pain From Osteoarthritis of the Knee or Hip (FACT OA1)". [15]
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cancersmärta p.g.a. benmetastaser. NCT02609828 är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, parallellgrupp fas 3-studie på cancerpatienter som kräver behandling med opioider för smärtor p.g.a. benmetastaser. [16] • Tanezumab har även tidigare studerats på denna indikation, då administrerat via infusion. [17]
<p>Övrigt</p>	
<p>-</p>	
<p>Författare</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Anders Mellén, specialist i klinisk farmakologi • Daina Lasaitiene, ST-läkare klinisk farmakologi, specialist i reumatologi och internmedicin <p>Läkemedelsenheten, Klinisk farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset</p> <p>Författarna har lämnat jävsdeklaration.</p>	



Referenser

1. Personlig kontakt Pfizer: Karin Hygge Blakeman, Medical Advisor, Pain.
karin.hyggeblakeman@pfizer.com.
2. Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy.
Aloe L, Rocco ML, Balzamino BO.
Current Neuropharmacology, 2015, 13, 294-303.
3. Effect of Tanezumab on Joint Pain, Physical Function, and Patient Global Assessment of Osteoarthritis Among Patients With Osteoarthritis of the Hip or Knee.
Schnitzer T, Easton R, Pang S.
JAMA. 2019;322(1):37-48.
4. Onset and maintenance of efficacy of subcutaneous tanezumab in patients with moderate to severe osteoarthritis of the knee or hip: A 16-week dose-titration study.
Schnitzer T, Khan A, Bessette L.
Seminars in Arthritis and Rheumatism 00 (2020) 1-7
5. Subcutaneous tanezumab for osteoarthritis of the hip or knee: efficacy and safety results from a 24-week randomised phase III study with a 24-week follow-up period.
Berenbaum F, Blanco F, Guermazi A.
Ann Rheum Dis 2020;0:1–11.
6. Artros allt vanligare folksjukdom.
Englund M, Turkiewicz.
Läkartidningen. 2014;111:CSDU.
7. SoS: Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Remissversion 2020.
www.socialstyrelsen.se/regler-och-riktlinjer/nationella-riktlinjer/publicerade-riktlinjer/rorelseorganens-sjukdomar/.
8. Artros.
Dahlberg L.
Netdoktor Pro 2015. www.netdoktorpro.se/ortopedi/medicinska-oversikter/artros/
9. FYSS-kapitel ARTROS.
Roos E, Lund H, Juhl C.
FYSS 2017. www.fyss.se
10. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints.
Turkiewicz A, Kiadaliri A.A, Englund M.
Osteoarthritis and Cartilage 27 (2019) 848-854.
11. Artros, icke-kirurgisk behandling.
Internetmedicin. www.internetmedicin.se.
12. Höft- och knäledsartros - kliniska riktlinjer. Region Uppsala.
Bernhoff K. 2018-04-04.



13. Internetmedicin knäledsartros, gonartros.
Lindblom P, Stålman A.
www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/geriatrik/knaledsartros-gonartros/
14. The Efficacy, Tolerability, and Joint Safety of Fasinumab in Osteoarthritis Pain: A Phase IIb/III Double- Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial.
Dakin P, DeMartino S, Gao H.
Arthritis & Rheumatology Vol. 71, No. 11.
15. A Study to Determine the Safety and the Efficacy of Fasinumab Compared to Placebo and Naproxen for Treatment of Adults With Pain From Osteoarthritis of the Knee or Hip (FACT OA1).
clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03161093
16. Phase 3 Study on the Efficacy and Safety of Tanezumab in Patients With Cancer Pain Due to Bone Metastasis Who Are Taking Background Opioid Therapy.
clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02609828
17. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of pain from bone metastases.
Sopata M, Katz N, Carey W.
Pain 2015 Sep;156(9):1703-13

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.