

PROGRESSIVES ANSPRECHEN BEI MEHRFACHAPPLIKATION DES CAPSAICIN-PFLASTERS QUTENZA® (8 % w/w): Umfassende *Post-hoc*-Analyse

Diese Zusammenfassung enthält ausgewählte Informationen aus einer Originalpublikation und kann unter anderem bestimmte Interpretationen der publizierten Daten beinhalten. Für detaillierte Informationen wird deshalb auf die Originalpublikation verwiesen: Freynhagen R, Argoff C, Eerdekens M, Engelen S, Perrot S. Progressive response to repeat application of capsaicin 179 mg (8 % w/w) cutaneous patch in peripheral neuropathic pain: comprehensive new analysis and clinical implications. *Pain Med.* 2021;22(10):2324–2336.

-
- [1] Meyer-Rosberg, K et al. Peripheral neuropathic pain—a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5:379 – 89.
- [2] Colloca, L et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17002.
- [3] Anand, P & Bley, K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011;107:490 – 502.
- [4] Gibbons, CH et al. Capsaicin induces degeneration of cutaneous autonomic nerve fibers. *Ann Neurol* 2010;68:888 – 98.
- [5] Chiang, H et al. Physiological and pathological characterization of capsaicin-induced reversible nerve degeneration and hyperalgesia. *Eur J Pain* 2018;22:1043 – 56.
- [6] Mou, J et al. Efficacy of Qutenza® (capsaicin) 8% patch for neuropathic pain: a meta-analysis of the Qutenza® clinical trials database. *Pain* 2013;154:1632 – 9.
- [7] van Nooten, F et al. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:787 – 803.
- [8] Vinik, AI et al. Repeat treatment with capsaicin 8% patch (179mg capsaicin cutaneous patch): effects on pain, quality of life, and patient satisfaction in painful diabetic peripheral neuropathy: an open-label, randomized controlled clinical trial. *J Curr Med Res Opin* 2019;2:388 – 401.
- [9] Vinik, AI et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol* 2016;16:251.
- [10] Gálvez, R et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment in nondiabetic peripheral neuropathic pain: a 52-Week, open-label, single-arm, safety study. *Clin J Pain* 2017;33:921 – 31.
- [11] Anand, P et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res* 2019;12: 2039–2052

Fachpersonen können bei Grünenthal Pharma AG eine vollständige Kopie der zitierten Referenzen anfordern.



HINTERGRUND

Periphere neuropathische Schmerzen, die beispielsweise bei einer Diabetes-Erkrankung (diabetische Polyneuropathie, DPN), infolge einer Herpes-Zoster-Infektion (postherpetische Neuralgie, PHN) oder im Zuge einer Chemotherapie (Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie, CIPN) auftreten können, beeinträchtigen die Lebensqualität (QoL) der PatientInnen teilweise erheblich und führen häufig zu Schlafstörungen, Angst sowie Depression [1,2].

Die topische Anwendung von Capsaicin, einem potenten und hochselektiven Agonisten des *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1), in Form des Capsaicin-Pflasters Qutenza® (179mg) bewirkt eine langfristige Schmerzlinderung durch reversible Defunktionalisierung der hyperaktiven Nozizeptoren [3–5].

Das Capsaicin-Pflaster konnte in mehreren Phase-III-Studien bei peripheren Neuropathien verschiedener Ätiologie die Schmerzen reduzieren [6,7]. Daten verschiedener klinischer und *Real-World*-Studien deuten darauf hin, dass die wiederholte Anwendung des Capsaicin-Pflasters mit anhaltender Wirksamkeit bzw. sogar mit fortlaufender Verbesserung assoziiert ist. In der hier beschriebenen *Post-hoc*-Analyse der beiden multizentrischen klinischen Studien PACE [8,9] und STRIDE [10] mit über 600 PatientInnen wurde untersucht, ob die wiederholte Anwendung über 52 Wochen bei PatientInnen, die initial nicht ausreichend auf die Behandlung ansprachen, in den nachfolgenden Anwendungen eine Wirksamkeit zeigen kann und nach wie vielen Anwendungen eine Entscheidung über die Weiterbehandlung getroffen werden sollte.

2

METHODEN

- Analyse der Wirkung von mehrfacher Qutenza®-Anwendung bei
 - schmerzhafter diabetischer Polyneuropathie (PDPN) in der PACE-Studie [8,9]¹ (N=313) mit bis zu 7 Behandlungen über 12 Monate,
 - verschiedenen schmerzhaften peripheren Neuropathien (u. a. PHN, HIV-assoziierte Neuropathie, postoperative und posttraumatische Nervenschädigungen) in der STRIDE-Studie [10]² (N=306) mit bis zu 6 Behandlungen über 12 Monate und
 - erwachsenen PatientInnen mit einem durchschnittlichen Schmerzscore von ≥ 4 bei Frage 5 des *Brief Pain Inventory* (BPI-Q5; Skala 0 [kein Schmerz] bis 10 [schlimmstmögliche Schmerzen] innerhalb der letzten 24 Stunden) [8,10].
- Qutenza®-Anwendung mit maximal vier Pflastern pro Termin (30 oder 60 min) im Abstand von mindestens 8 (PACE) bzw. 9–12 Wochen (STRIDE) [8–10].
- Evaluierung der Anzahl erhaltener Pflaster-Anwendungen, die für das Erreichen einer $\geq 30\%$ igen Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität gegenüber der *Baseline* (als Kriterium für ein Therapieansprechen) erforderlich waren (*Brief Pain Inventory*, BPI, Frage 5)³.
- Zusätzliche Erfassung von Schlafstörungen (BPI, Frage 9F), der (Gesamt-)Einschätzung der klinisch relevanten Veränderungen durch die PatientInnen (*Patient Global Impression of Change*, PGIC)⁴, der gesundheitsbezogenen QoL (gemäss *EuroQol 5 Dimension*, EQ-5D) sowie einer Selbstauskunft der PatientInnen zu Behandlungserfolg und Allgemeinzustand am Ende der Studie.

ERGEBNISSE

- In beiden Studien erfolgte eine kontinuierliche Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität nach wiederholter Capsaicin-Behandlung und eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (PGIC) sowie bei PACE eine Verbesserung der QoL (EQ-5D) [9,10].
- Ein Ansprechen auf die Therapie trotz unzureichender Schmerzreduktion ($< 30\%$) drei Monate nach Erstbehandlung konnte im Verlauf weiterer Behandlungen mit dem Capsaicin-Pflaster bei 23,3% bzw. 28,1% der PatientInnen nach sechs Monaten und bei $> 1/3$ der PatientInnen (33,9%; 45,7%) nach 12 Monaten dokumentiert werden (**Abbildung 1**).

¹Offene, randomisierte Phase-III-Studie bei 468 PatientInnen mit PDPN zur Langzeit-Sicherheit und Verträglichkeit bei wiederholter Applikation des Capsaicin-Pflasters mit bis zu 7 Behandlungen in Intervallen von ≥ 8 Wochen (30-minütige Applikation oder 60-minütige Applikation), n=313 zusätzlich zum *Standard of Care* (SOC) über 52 Wochen im Vergleich zum alleinigen SOC (n=155).

²Offene, einarmige Phase-IV-Sicherheitsstudie bei 306 PatientInnen mit PHN (n=107), posttraumatischer oder postoperativer Nervenschädigung (n=99), HIV-assoziierte Neuropathie (n=80) oder anderen peripheren neuropathischen Schmerzen (n=20) mit bis zu 6 Behandlungen mit dem Capsaicin-Pflaster in Intervallen von 9 bis 12 Wochen über 52 Wochen.

³Fragebogen zur Erfassung der Intensität der Schmerzen und der Beeinträchtigung der PatientInnen im Alltag durch Schmerzen; Frage 5: Durchschnittliche Schmerzintensität in den letzten 24 Stunden (0–10 Score); Frage 9F: Schlafstörungen (0–10 Score).

⁴Fragebogen zur subjektiven Gesamteinschätzung der Veränderung des allgemeinen Zustands der körperlichen und seelischen Verfassung seit Behandlungsbeginn durch PatientInnen. Der Grad der Zustandsänderung wird im Vergleich zum letzten Kontakt auf einer 7-teiligen Skala („stark verschlechtert“ bis „stark verbessert“) angegeben.

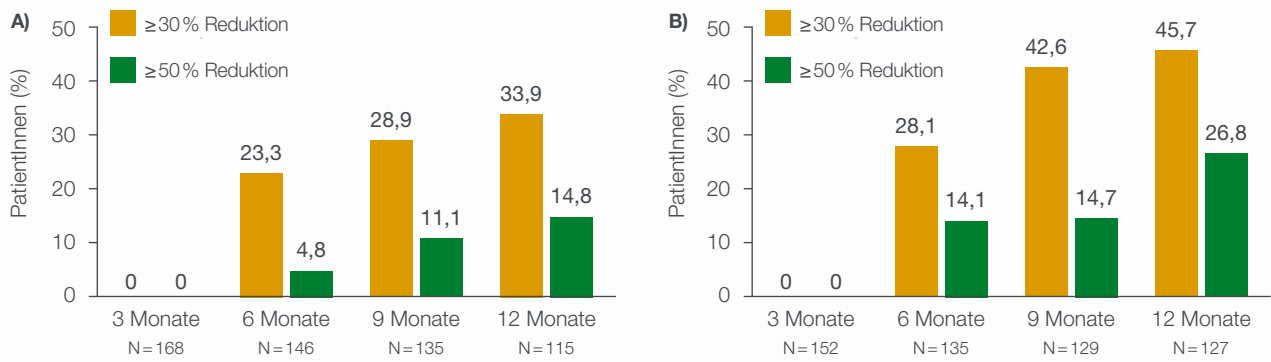
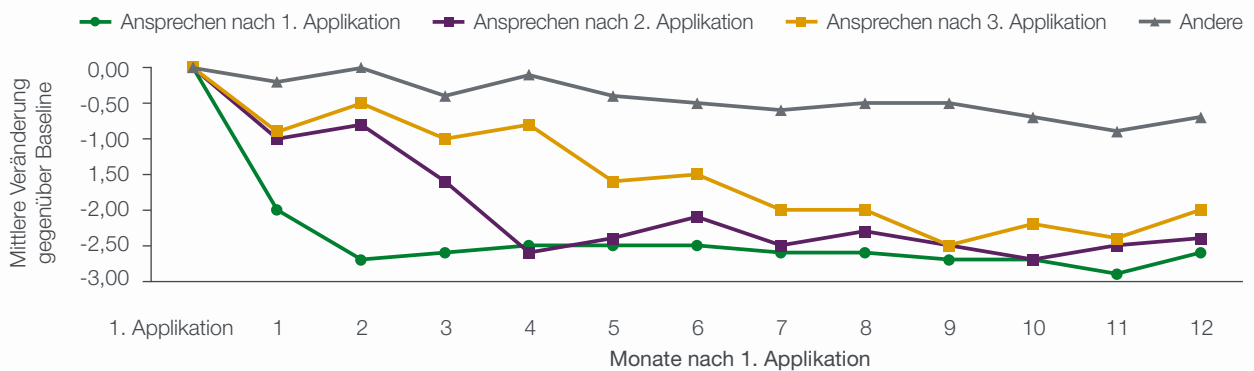


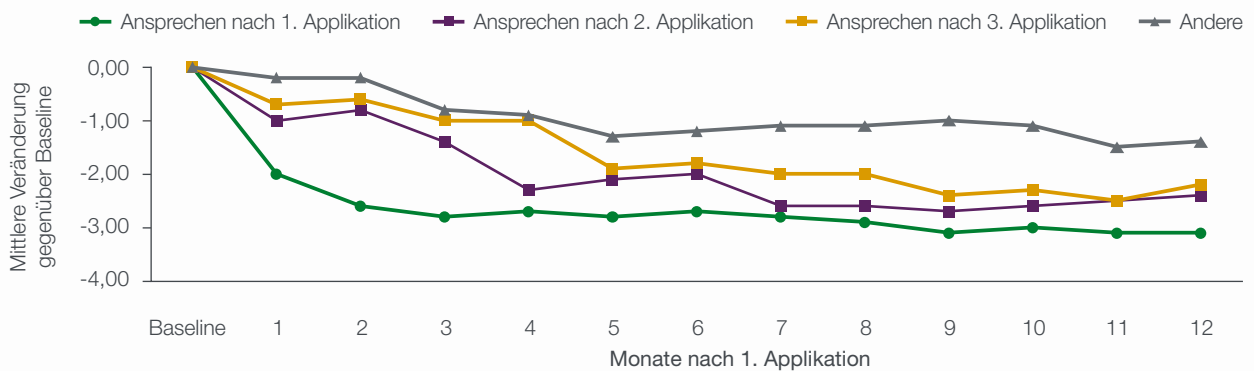
Abbildung 1: Ansprechraten von initialen Nicht-Respondern im Verlauf mehrerer Qutenza®-Applikationen A) in STRIDE und B) in PACE. Die Abbildung zeigt den Anteil der PatientInnen, die eine $\geq 30\%$ ige oder $\geq 50\%$ ige Reduktion der Schmerzintensität erreichten, nach Ausbleiben eines $\geq 30\%$ igen Ansprechens nach 3 Monaten.



	Anzahl PatientInnen												
Anspr. auf 1. Appl.	96	93	95	91	92	89	91	87	88	84	86	78	83
Anspr. auf 2. Appl.	68	66	68	66	66	61	66	58	63	57	57	57	57
Anspr. auf 3. Appl.	43	41	43	41	43	41	42	41	41	43	43	39	42
Andere	106	93	95	83	81	76	69	73	75	63	69	65	68

Abbildung 2: Veränderung der Schmerzintensität nach Ansprech-Kategorie ($\geq 30\%$ ige Schmerzreduktion nach der 1., 2. oder 3. Qutenza®-Applikation) im Vergleich zum Ausgangswert in PACE. Andere, d. h. diejenigen, die auf eine erste oder zweite Applikation nicht angesprochen haben und denen keine weiteren Applikationen angeboten wurden, sowie diejenigen, die auf eine dritte Applikation nicht angesprochen haben.

- Bei Ansprechen auf die zweite und dritte Anwendung zeigte sich zunächst eine langsamere Reduktion der Schmerzintensität, ab dem 7.–9. Monat jedoch letztlich mit vergleichbarem therapeutischem Erfolg wie bei PatientInnen mit initialem Ansprechen (**Abbildung 2, PACE**); eine analoge Beobachtung zeigte sich bezüglich der Verbesserung der Schlafqualität (**Abbildung 3, PACE**).



	Anzahl PatientInnen												
Anspr. auf 1. Appl.	96	93	95	91	92	89	91	87	88	83	86	78	83
Anspr. auf 2. Appl.	68	66	68	66	66	61	66	56	63	57	57	57	57
Anspr. auf 3. Appl.	43	41	43	41	42	41	42	41	41	43	43	38	42
Andere	106	93	95	83	81	76	68	73	75	63	69	65	68

Abbildung 3: Veränderung des „Störung des Schlafes“-Scores nach Ansprech-Kategorie ($\geq 30\%$ ige Schmerzreduktion nach der 1., 2. oder 3. Qutenza®-Applikation) im Vergleich zum Ausgangswert in PACE.

- Nach 2 Monaten gaben 23,7 % der PatientInnen mit Ansprechen bereits nach der ersten Anwendung eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (PGIC) an (PACE). Bei einem Ansprechen nach zwei bzw. drei Anwendungen waren es zu diesem Zeitpunkt 9,1 % bzw. 2,3 % der PatientInnen; nach 12 Monaten war der Anteil an PatientInnen, die eine Verbesserung gemäss PGIC erreichten, in allen drei Ansprech-Kategorien mit durchschnittlich 29,3 % vergleichbar gut.
- Die Zufriedenheit der PatientInnen mit der Capsaicin-Therapie am Ende der Studien war vergleichbar gut, unabhängig davon, ob eine, zwei oder drei Anwendungen für ein Ansprechen erforderlich waren.
- Ähnliche Ergebnisse zeigten sich jeweils bei der Analyse der Daten aus der STRIDE-Studie.
- Die Daten deuten nicht darauf hin, dass zusätzliche Schmerzmedikamente den Zeitpunkt des Ansprechens auf das Capsaicin-Pflaster beeinflusst hätten, da
 - Gabapentinoide häufiger abgesetzt als neu eingesetzt wurden und
 - es keine deutlichen Unterschiede beim Wechsel zu Opioiden bei PatientInnen gab, die nach der 1., 2., oder 3. Applikation auf die Therapie mit dem Capsaicin-Pflaster ansprachen.

FAZIT

Die vorliegende Studie zeigt, dass durch die wiederholte Behandlung mit dem Capsaicin-Pflaster Qutenza® (179 mg) auch PatientInnen mit initial unzureichendem Ansprechen von der Therapie profitieren, da bei mehr als 1/3 der PatientInnen über die Studiendauer zwei oder drei Anwendungen notwendig sind, bis eine 30%ige Reduktion der Schmerzintensität einsetzt. Dabei kann bei PatientInnen mit späterem Ansprechen nicht nur eine ähnlich gute Schmerzreduktion, sondern auch eine mit einem frühen Ansprechen vergleichbare Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität erreicht werden. Insofern sollte die Entscheidung über eine Weiterbehandlung möglicherweise erst nach der zweiten oder dritten Anwendung getroffen werden.

Eine denkbare Erklärung für das progressive Ansprechmuster mit mehreren benötigten Anwendungen liefern Studiendaten von Anand et al., die darauf hindeuten, dass das Capsaicin-Pflaster durch *Pruning* („Rückschnitt“) abnormaler Nervenfasern die Nervenregeneration fördert und über eine sukzessive Funktionswiederherstellung einen krankheitsmodifizierenden Effekt haben könnte [11]. Diese graduelle Nervenregeneration könnte individuell unterschiedliche Zeitspannen in Anspruch nehmen und dafür verantwortlich sein, dass die PatientInnen mitunter mehrere Qutenza®-Anwendungen benötigen, bis eine mindestens 30%ige Reduktion der Schmerzintensität erzielt wird.

Fachinformation QUTENZA®

Z: Kutanes Pflaster (280 cm²) mit 179 mg Capsaicin (8 % w/w). I: Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen bei Erwachsenen, als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Schmerzen. **D/A:** QUTENZA® muss von einem Arzt oder einer medizinischen Fachkraft unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden. QUTENZA® sollte auf die schmerzhaftesten Hautareale (max. 4 Pflaster) aufgebracht werden. Vor dem Aufkleben des Pflasters kann das Behandlungsareal mit einem topischen Anästhetikum behandelt oder dem Patienten kann ein orales Analgetikum verabreicht werden. QUTENZA® kann auf die Grösse und Form der zu behandelnden Stelle zugeschnitten werden und soll an den Füssen 30 Minuten und an anderen Stellen 60 Minuten aufgeklebt bleiben. Die Behandlung mit QUTENZA® kann alle 90 Tage wiederholt werden. Erneute Behandlung nach weniger als 90 Tagen nur nach sorgfältiger Beurteilung durch den Arzt. Zwischen den Behandlungen ist ein Mindestintervall von 60 Tagen einzuhalten. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels oder Bestandteile des Reinigungsgels. **VM:** Beim Umgang mit den Pflastern und der Reinigung der Behandlungsstellen müssen Nitrilhandschuhe getragen werden. Der Gebrauch von Schutzmasken und Schutzbrillen wird empfohlen. Es empfiehlt sich, die Behandlung mit QUTENZA® in einem gut belüfteten Raum durchzuführen. QUTENZA® darf nur auf trockener, unversehrter Haut und nicht im Gesicht, über dem Haaransatz der Kopfhaut und/oder in der Nähe von Schleimhäuten angewendet werden. Ein unbeabsichtigter Kontakt mit den Pflastern oder anderen Materialien, die mit den behandelten Hautarealen in Kontakt waren, muss vermieden werden. **UW:** Die Nebenwirkungen treten nur vorübergehend auf, klingen von selbst wieder ab und sind gewöhnlich von leichter bis mässiger Intensität. Am häufigsten traten vorübergehendes lokales Brennen, Schmerzen (39,2 %), Erythem (32,8 %) und Pruritus an der Anwendungsstelle auf. Weitere häufige Nebenwirkungen: Hypertonie, Husten, Übelkeit, Schmerzen in Extremität, Muskelkrämpfe, Papeln, Bläschen, Ödem, Schwellung, Trockenheit, peripheres Ödem. **P:** QUTENZA® ist in einer Packung mit 1 oder 2 Pflaster und einer Tube Reinigungsgel (50 g) erhältlich. Abgabekategorie A. Ausführliche Angaben siehe www.swissmedicinfo.ch. M-QZA-CH-05-21-0001

Grünenthal Pharma AG, Sändli 2, 8756 Mittlödli, +41 (0)55 647 31 31 | info.ch@grunenthal.com | www.grunenthal.ch