

Topikal ACD440 Gel minskar smärta utlöst av övertrösklig temperaturstimulering hos patienter med perifer neuropatisk smärta med sensorisk överkänslighet

Adriana Miculescu¹, MD, PhD²
M. Halldin¹, MSc Pharm, PhD
Karin Ellström³, MSc Pharm
Rolf Karlsten², MD, PhD
Mårta Segerdahl^{1,4}, MD, PhD, Assoc Prof

1. AlzeCure Pharma AB, Huddinge, Sweden
2. Uppsala University Hospital, Sweden
3. SDS Life Sciences, Stockholm, Sweden
4. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Bakgrund och syfte

Nuvarande behandlingsalternativ vid neuropatisk smärta är tyvärr fortfarande otillräcklig för många patienter. Tidigare utvecklingsprogram av TRPV1-antagonister för smärtbehandling under tidigt 2000-tal har använt en oral administrering. Det finns inga publicerade data om undersökningar av TRPV1-antagonister som behandling av perifer neuropatisk smärta.

Alla studerade TRPV1-antagonister blockerade receptorn mycket effektivt, med tydliga effekter på både total värmekänslighet och temperaturkontroll, vilket ledde till att fortsatt utveckling avbröts. Med ACD440 Gel används en topikal administrering inriktad enbart på de smärtsamma områdena, avsedd som precisionsterapi för att reducera smärta hos patienter med perifer neuropatisk smärta med sensorisk överkänslighet.

Den aktuella studien föregicks av en studie på friska försökspersoner, där det påvisades att ACD440 Gel 14mg/g kunde nå de epidermala TRPV1-receptorer och avsevärt minska experimentell smärta inducerad av en CO₂-lasersignal. Utfallsmått i den tidigare studien var laserframkallade potentialer och smärtskattning på VAS 0-100 (Poster på IASP 2021).

Syftet med denna studie var att bekräfta att ACD440-gel kunde ha en relevant effekt på TRPV1-receptorer i huden hos patienter med perifer neuropatisk smärta med sensorisk överkänslighet, och att verkningmekanismen alltså är relevant även vid patofysiologiskt förändrade sensoriska nervändslut i huden.

Metoder

Manliga och kvinnliga patienter, 18-85 år, med perifer neuropatisk smärta med överkänslighet (irritabla nociceptorer), påvisat vid klinisk undersökning av sensorisk funktion inkluderades i denna randomiserade placebo-kontrollerade dubbelblinda crossoverstudie (Fig. 1). Inklusionskriterier inkluderade också att smärtan varat i 0,5-8 år, hade både spontan och framkallad smärtskattning på NRS 4-9, och som täckte en kroppsyta på 50-600 cm².

Figure 1. Study design



After a 2-14 days screening period, confirming sensory hypersensitivity profile, patients were randomized (RAND) to treatment sequence. Patients received 7 days of twice daily application of ACD440. After a 14-day washout period, patients entered their second treatment period, with a follow-up at 14 days after completed study treatment.

Figure 2. Bedside sensory assessments



Metal rods, 6°C and 37°C respectively, a Pin Prick with a force of 8 or 16 mN and a soft brush were used for assessing suprathermal evoked pain.

Patienterna kvarstod på en optimerad stabil dos av sin ordinarie medicinering. Primärt utfallsmått var minskning av evokerad smärtskattning i den mest känsliga sensoriska kvaliteten vid baslinjemätning av ett optimerat sensoriskt bedside-test.

Smärtskattningsskattningar vid smärta evokerad av övertrösklig stimulering gjordes med hjälp av ett validerat sensoriskt bedside-test (Fig. 2) (Reimer et al, 2020). För termal hyperalgesi innehöll testet två metallstavar, en kall (6 °C) och en varm (37 °C). Smärta vid lätt beröring (allodyni) testades med pensling med en mjuk borste (Somedic Sales AB, Sösdala, Sverige) och mekanisk överkänslighet testades med hjälp av en Pinprick-anordning med tryck på 8 eller 16mN (MRC Systems), motsvarande en belastning av 0,8 eller 1,6g. De applicerade stimuli låg klart utanför +2 SD för respektive kön, ålder och kroppsplats, dvs hade hög specificitet för kliniskt relevant hyperalgesi (Baron et al, 2017). Andra variabler inkluderade spontan smärta (NRS 0-10), Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) och Patient Global Impression of Change (PGIC).

ACD440 Gel 14mg/g och placebogel var identiska till färg, lukt och konsistens. Patienterna applicerade studieläkemedlet två gånger dagligen under 7 dagar, med minst två veckors washout mellan behandlingsperioderna (Fig. 1). Erforderligt antal patienter för studien beräknades baserat på den tidigare genomförda studien på friska försökspersoner, med en förväntad minskning av evokerad smärta med 30 %, en statistisk power på 0,8 och en 2-sidig signifikansnivå på 95 %. För den statistiska analysen utgjorde baslinjen för respektive behandlingsperiod grund för att beräkna förändring från baslinjen. Explorativa utfallsmått inkluderade förändring i sensorisk profil. Framkallad smärtskattning 4-10 ansågs utgöra kliniskt relevant hyperalgesi. Detta mått skulle kunna utgöra en grov övergripande uppskattning av den kliniska relevansen av den upplevda hyperalgesin.

Resultat

Efter godkännanden från Läkemedelsverket och Myndigheten för etikforskning ingick 14 patienter i studien. Alla patienter hade en sedan tidigare en verifierad diagnos av trolig neuropatisk smärta, med en intensitet av sin spontansmärta av 4-9 på NRS.

Etiologisk orsak till den neuropatiska smärta varierade, inklusive postherpetisk neuralgi (PHN) (8), smärta efter amputation (2), perifer nervskada (3), neuropatisk smärta inducerad av kemoterapi (1). (Tabell 1). Alla patienter genomförde hela studien och alla studierelaterade undersökningar. Inga av de rapporterade biverkningarna bedömdes vara behandlingsrelaterade.

Ingen carryover-effekt kunde ses, men en tydlig och signifikant periodeffekt observerades. Därför genomfördes en separat analys som enbart innehöll data från behandlingsperiod 1, enligt förutbestämd rutin (tabell 2).

I enlighet med studiehypotesen minskade ACD440 Gel 14 mg/g signifikant den termalt evokerade smärtan (intensiteten av hyperalgesin), med cirka 50 % (p<0,0166) (tabell 3).

Som förväntat kunde man efter endast 7 dagars behandling och ett mycket begränsat antal studiedeltagare, inte uppmäta någon signifikant förändring av spontansmärtans intensitet eller PGIC (data visas inte).

Diskussion

Utvärderingskriterierna inbegrep att patienterna skulle skatta intensiteten av den evokerade smärtan vid övertrösklig stimulering inom det hyperalgetiska området till 4 eller mer (NRS 0-10). Vid baslinjen uppmättes alla 14 patienter sensorisk hyperalgesi i någon sensorisk kvalitet, 12 av 14 hade termalt framkallad hyperalgesi och 13 av 14 hade mekaniskt framkallad hyperalgesi. Detta indikerar en större överlappning mellan fenotyper när man jämför hyperalgesimönster vid bedside-test jämfört med klusteranalyser av huvudsakligen tröskelvärderna vid en fullständig QST-undersökning (Baron et al, 2017).

Vidare visade sig bedside-testet fungera väl som metod vid en klinisk prövning. Resultaten visar också risken för en betydande placeboeffekt, vilket hade en tydlig inverkan på resultaten. Anledningen till detta kan vara flera. Dessa kan inkludera täta besök på studiekliniken, interaktion mellan patient och studiepersonal, crossover-designen i sig, och att patientpopulationen i hög grad är behandlingsresistent. Effekten av att behandlingen är en lokal behandling kontra oral (tablett eller kapsel) är inte känd.

Storleken av placeboburet i prövningar av topikal behandling kan behöva studeras vidare i framtida studier.

Referenser

Baron R, et al, PAIN 2017;158(2):p 261-272, February 2017.
DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000753

Reimer M et al, Pain Reports PR9 5 (2020) e820
<http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000820>

Table 1.

Patient characteristics	
Sex	5 male, 9 female
Age, yrs (median[range])	70 (50-85)
Pain duration, yrs (median[range])	4.75 (0.7-7.5)
Etiologies	
Postherpetic Neuralgia	8
Post amputation	2
Peripheral nerve injury	3
Chemotherapy Induced neuropathic pain	1
Ongoing analgesics	
Gabapentinoid	9
Gabapentinoid	3
Amitriptylin	1
Opioids	2
Paracetamol	6
Size of body surface area with sensory hypersensitivity, cm ² , (mean (SD), range)	261 (147), 80-600

Table 3. Effects on thermal hyperalgesi.

Endpoint	Sample size	ACD440	Placebo	Difference	P-value
Suprathreshold temperature evoked pain (crossover analysis)*, mean (SD)	14	-1.29 (2.11)	0.25 (1.53)	-1.54 (2.13)	0.0166
Suprathreshold temperature evoked pain, period 1 only (parallel groups)#, mean (SD)	14 (7+7)	-2.07 (2.67)	0.79 (1.50)	-2.86	0.0064
Suprathreshold heat evoked pain (crossover analysis)*, mean (SD)	14	-1.8 (3.1)	0.4 (3.0)	-2.2 (2.9)	0.0117
Suprathreshold heat evoked pain, period 1 only (parallel groups)#, mean (SD)	14 (7+7)	-2.9 (3.8)	2.1 (2.5)	-4.0	0.0058
Average of all 4 sensory qualities suprathreshold evoked pain, period 1 only (parallel groups)#, mean (SD)	14 (7+7)	-2.07 (2.28)	-0.46 (1.40)	1.61	0.0670

*Wilcoxon signed rank test, #Wilcoxon Mann-Whitney test. One-sided testing.

Sammanfattning

ACD440 Gel minskade termalt evokerad smärta hos patienter med perifer neuropatisk smärta med sensorisk överkänslighet, i en statistiskt signifikant och kliniskt relevant utsträckning. Det förenklade bedside-testet var lätt att använda i en klinisk prövningsmiljö. Som den första kliniska prövningen som undersöker effekten av en TRPV1-antagonist i en patientpopulation av perifer neuropatisk smärta, så visar studieresultaten på target engagement och bekräftar att ACD440 Gel kan blockera TRPV1-receptorn i relevant utsträckning också hos patienter med långvarig perifer neuropatisk smärta, Behandling med ACD440 Gel var säker och väl tolerabel för patienter med neuropatisk smärta med överkänslighet (irritabla nociceptorer). Resultaten stödjer vidare klinisk utveckling. En efterföljande klinisk prövning skulle vara av en större provstorlek och en längre behandlingstid för att möjliggöra utvärdering av en effekt på spontan smärta.