

## Weniger Wirkfluktuationen mit subkutaner Foslevodopa/Foscarbidopa-Infusion

Sabine M. Rüdeshcim, Frechen

**Foslevodopa/Foscarbidopa zur subkutanen Infusion bereichert seit Kurzem das Portfolio für die Therapie bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung. Die neue Darreichungsform ermöglicht konstante Levodopa-Plasmalevel über 24 Stunden ohne operativen Eingriff. Studien bestätigen bei guter Verträglichkeit die Wirksamkeit mit längeren On- und kürzeren Off-Phasen sowie weniger Morgenakinese. Bei einer Pressekonferenz der Firma AbbVie sprachen die Referenten sich für eine frühzeitige Umstellung bei gegebener Indikation aus.**

**M**orbus Parkinson ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung. Weltweit leben rund 10 Millionen Betroffene, und die Prävalenz steigt. Die Symptomatik belastet zunehmend und beeinflusst erheblich die Lebensqualität. Seit 50 Jahren ist die orale Gabe von Levodopa/Carbidopa mit nachgewiesener Wirksamkeit und Verträglichkeit der Goldstandard in der Parkinson-Therapie, allerdings sprechen die Patienten in späteren Krankheitsstadien oft nicht mehr ausreichend an. Dies äußert sich in schwankenden Wirkspiegeln, die mit On-Off-Phasen einhergehen. Im Krankheitsverlauf nehmen die Wirkfluktuationen zu und das therapeutische Fenster schließt sich immer mehr. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung werden meist nicht-orale Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen, um weitere Einbußen in der Lebensqualität zu vermeiden. Dazu gehören die Apomorphin-Pumpe mit einer subkutanen Verabreichung des Dopaminagonisten, die intestinale Pumpentherapie mit Levodopa-Carbidopa-Intestinalgel (LCIG) oder mit Levodopa-Entacapon-Carbidopa-Intestinalgel und die tiefe Hirnstimulation mit einem programmierbaren Impulsgenerator. Allerdings erfolgt die Umstellung auf eine nicht orale Folgetherapie oft erst spät. Als Hauptgrund für Ablehnung wird von 56 % der Patienten Angst vor einem operativen Eingriff

genannt. Die verzögerte Umstellung führt jedoch zu einer Verschlechterung der Lebensqualität.

### Foslevodopa/Foscarbidopa als nichtchirurgische Alternative

Abhilfe schaffen kann die subkutane Dauerinfusion von Foslevodopa/Foscarbidopa (Produodopa®). Dabei ist der nur gering invasive Weg der subkutanen Infusion mit flexibler Kanüle im Bauchraum, für die kein operativer Eingriff erforderlich ist, gegenüber den jejunalen Applikationsformen ein entscheidender Vorteil, und es kann gleichzeitig der Therapiegoldstandard eingesetzt werden.

Die phosphatierten Prodrugs von Levodopa und Carbidopa weisen eine sehr gute Löslichkeit bei physiologischem pH auf. Dies ermöglicht es, mit der subkutanen Infusion von Foslevodopa/Foscarbidopa eine Levodopa-Exposition zu erreichen, die mit der von LCIG vergleichbar ist. Der Steady-State wird innerhalb von zwei Stunden erreicht und während der gesamten Infusionsdauer aufrechterhalten [2].

Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Darreichungsform im Vergleich zu oralem Levodopa wurden in der 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, aktiv kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie M15-736 untersucht. Dabei zeigte sich unter Foslevodopa/Foscarbidopa eine signifikante Verbes-

serung der On- und Off-Zeiten bereits am Anfang der Therapie. Nach 12 Wochen wurden 2,72 vs. 0,97 Stunden mehr On- und 2,75 vs. 0,96 Stunden weniger Off-Zeit beobachtet. Zudem wurde durch den Einfluss auf die motorischen Symptome die Schlafqualität verbessert, was sich bereits nach 12 Wochen in einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität widerspiegelte [3].

Auch nach 52 Wochen verbrachten die Patienten unter der Infusionstherapie mit Foslevodopa/Foscarbidopa täglich im Durchschnitt 3,8 Stunden mehr Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien in der On-Phase und 3,5 Stunden weniger Zeit in der Off-Phase, wie die zulassungsrelevante, offene, multizentrische Phase-III-Studie M15-741 mit einem Behandlungsarm dokumentierte. Dabei verringerte sich der Anteil der Patienten mit morgendlicher Akinese von 77,7 % bei Baseline auf 27,8 %. Dies reflektieren auch die Verbesserungen der Schlafqualität (Abnahme des PDSS-2-Scores um insgesamt 7,5 Punkte) und der Lebensqualität (Abnahme des PDQ-39-Scores um 7,2 Punkte) [1].

Außerdem konnte auch bei subkutaner Applikation das bekannte Verträglichkeitsprofil von Levodopa bestätigt werden. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in den Foslevodopa/Foscarbidopa-Gruppen waren nicht-infektiöse unerwünschte Ereignisse an der Infusionsstelle wie Erythem bei 27 % (M15-736) bzw. 52,0 % (M15-741) der Patienten, Schmerzen bei 26 bzw. 15,6 %, Zellulitis bei 19 bzw. 23,0 % und Ödeme bei 12 bzw. 19,3 %. Zwar wiesen die meisten Nebenwirkungen lediglich einen leichten bis mittleren Schweregrad auf; trotzdem wird bei der Anwendung zu einem geeigneten Hautmanagement an der Infusionsstelle geraten.

### Fazit

Die kontinuierliche, subkutane Infusion von Foslevodopa/Foscarbidopa verspricht einen gleichbleibenden Levodopa-Plasmaspiegel mit weniger unvorhersehbaren Wirkfluktuationen

im Alltag. Die motorische Kontrolle ist auch in der Nacht gewährleistet. Dadurch wird die Schlafqualität verbessert und die Morgenakinese vermindert. Ein weiterer Vorteil ist die Umgehung des Gastrointestinaltrakts: Die Patienten sind nicht mehr davon abhängig, wie schnell die Substanz dort aufgenommen wird, und können das Präparat unabhängig von den Mahlzeiten applizieren.

#### Quelle

Prof. Dr. med. Jan Kassubek, Ulm, Dr. Carsten Holland, Wiesbaden, Pressegespräch „Produodopa® – Die subkutane Levodopa-Innovation bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson“, Frankfurt am Main, 18. September 2023, veranstaltet von AbbVie.

#### Literatur

1. Aldred J, et al. Continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa in Parkinson's disease: Safety and efficacy results from a 12-month, single-arm, open-label, phase 3 Study. *Neurol Ther.* 2023; doi: 10.1007/s40120-023-00533-1.

2. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;97:68–72.
3. Soileau MJ, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2022;21:1099–109.

## Morbus Parkinson

### IPX203 ist Levodopa-Formulierungen mit sofortiger Freisetzung überlegen

Annika Harsch, Stuttgart

**In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der neuartigen oralen Levodopa-Carbidopa-Formulierung IPX203 untersucht, die die Absorption von Levodopa verlängern soll. Die Ergebnisse zeigen, dass die Einnahme von IPX203 zu einer längeren täglichen On-Phase bei Patienten mit Morbus Parkinson führt, verglichen mit einer schnell verfügbaren Carbidopa-Levodopa-Formulierung.**

**O**bwohl Levodopa (LD) als die effektivste orale Therapie zur Behandlung der Parkinson-Krankheit gilt, erleiden Patienten nach einer zu Beginn hohen Wirksamkeit mit der Zeit wieder verstärkt motorische Einschränkungen [1]. Die Ursachen für diese erneut auftretenden Fluktuationen sind nicht vollständig erforscht; unter anderem wird jedoch vermutet, dass die geringe Plasma-Halbwertszeit des sofort-freigesetzten LD eine wichtige Rolle spielt. Um die Absorption von Levodopa zu verlängern, wurde eine neue oral-verfügbare Carbidopa-Levodopa(CD-LD)-Formulierung namens IPX203 entwickelt. Die Kapsel enthält neben schnell löslichem CD-LD-Granulat auch LD-Kügelchen. Letztere sind mehrfach beschichtet: Auf ein Retard-Polymer (innen) folgen ein mukoadhäsives und ein magensaftresistentes Polymer [2]. Dies hat zur Folge, dass

der Wirkstoff verlangsamt freigesetzt wird, die Adsorption der Kügelchen an der Aufnahmestelle im Dünndarm verlängert wird und zudem ein geringerer Anteil des Wirkstoffs bereits im Magen zersetzt wird. CD und LD werden in der Kapsel im Verhältnis 1:4 eingesetzt. In der Studie RISE-PD wurde nun die Wirksamkeit und Sicherheit von IPX203 im Vergleich zu einer CD-LD-Formulierung mit rascher Wirkstofffreisetzung (immediate release, IR) untersucht.

#### Studiendesign

RISE-PD war eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, Doppel-Dummy-Studie der Phase III, die über 20 Wochen an 105 Standorten in den USA und in Europa durchgeführt wurde. Für die Studie wurden 630 Patienten rekrutiert, die eine tägliche Dosis von mindestens 400 mg Levodopa erhielten und

eine durchschnittliche tägliche Off-Phase von mindestens zweieinhalb Stunden erlebten. Die Studie begann mit einer dreiwöchigen Open-Label-Phase, bei der zuerst die Dosis der IR-CD-LD-Formulierung patientenspezifisch angepasst wurde, gefolgt von einer Umstellung auf IPX203 für vier Wochen. Anschließend erfolgte die 13-wöchige doppelblinde Behandlung mit den beiden Interventionen, basierend auf dem zuvor angepassten Dosierungsschema. Hierbei wurden insgesamt 506 Patienten eingeschlossen, die 1:1 randomisiert wurden.

Als primärer Endpunkt der Studie galt die mittlere Veränderung der täglichen On-Phase im Vergleich zum Beginn der Studie. Dabei war die tägliche On-Phase definiert als die Summe der Zeit ohne Auftreten von Dyskinesien oder unproblematischen Dyskinesien und wurde in Stunden gemessen. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die mittlere Veränderung der Off-Phase pro Tag.

#### Ergebnisse

Der primäre Endpunkt der Studie konnte signifikant verbessert werden (Differenz der Least Square [LS]-Mittelwerte 0,53 Stunden; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,09 bis 0,97;  $p=0,02$ ). Auch für die Änderung der Off-Phase zeigte sich eine signifikante Verringerung bei der IPX203-Behandlung verglichen mit der IR-CD-LD-Behandlung (Differenz der LS-Mittelwerte -0,48 Stunden; 95%-KI -0,90 bis -0,06;  $p=0,03$ ).