



Neue medikamentöse Optionen der Parkinsontherapie

8. Hiltruper Parkinsontag

24.05.23

Dr. Michael Ohms



Disclosure

Michael Ohms

- abbvie: Advisory board, Fortbildungen
- Teva: Fortbildungsveranstaltungen

Feste Kombination (alt)bekannter Wirkstoffe:

Rasagilin und Pramipexol

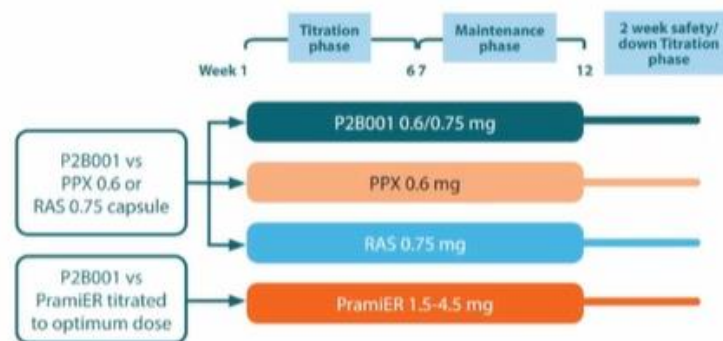
P2B001

- Neues Prüfpräparat bestehend aus einer fixen Kombination aus retardiertem Pramipexol in niedriger Dosis (0,6 mg) und Rasagilin (0,75 mg)
- Entwickelt zur einmal täglichen Einnahme gegen motorischen Symptome der Parkinsonerkrankung
- Daten aus einer Phase-2-Studie zeigten eine symptomatische Wirksamkeit von P2B001 bei ähnlich guter Verträglichkeit wie Plazebo
- Erste Daten aus einer Phase-3-Studie wurden nun im letzten Jahr auf den Kongressen der AAN und MDS präsentiert

Rasagilin und Pramipexol in einer Tablette

P2B001: Design der Phase-3 Studie

- 12-wöchige, multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, aktiv kontrollierte Studie mit 4 Parallelgruppen
- Einschlusskriterien:
 - Männlich oder weiblich, 35-80 Jahre
 - Diagnose nach UK Brain Bank Kriterien
 - Hoehn und Yahr Stadium <3
 - Zeit seit Diagnosestellung <3 Jahre
 - Keine Parkinsonmedikation



Olanow *et al.*, MDS Annual Meeting; Sept 15-18, 2022. Abstract 750.

Teilnehmer an der Studie

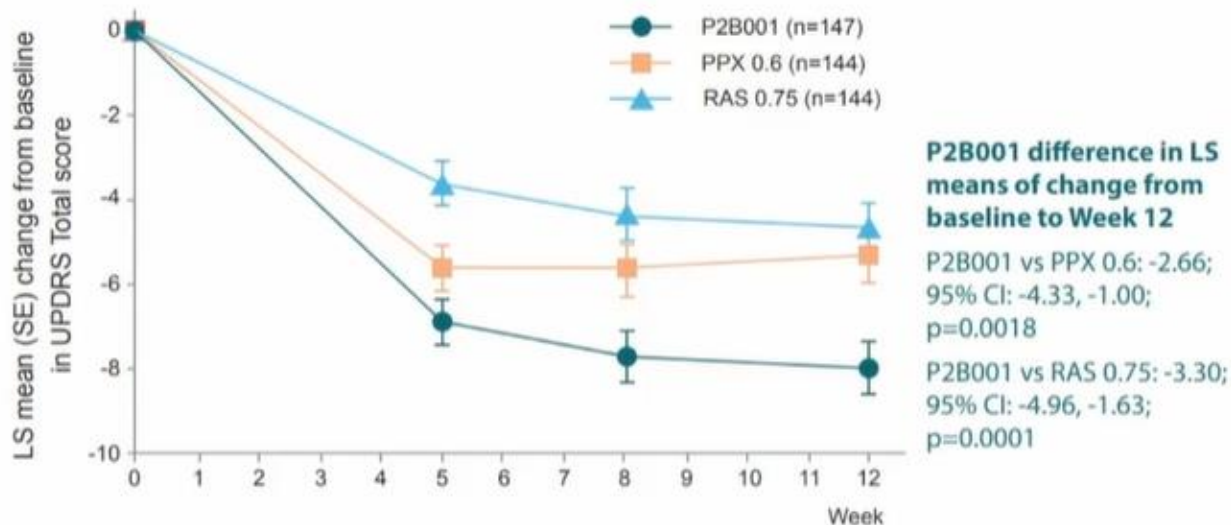
P2B001: Demographische Daten der Teilnehmer

	P2B001 (n=157)	PPX 0.6 (n=156)	RAS 0.75 (n=154)	PramiER (n=77)
Age, years (SD)	63.9 (9.4)	64.9 (8.4)	65.1 (9.5)	63.9 (8.8)
Male, n (%)	106 (67.5%)	104 (66.7%)	106 (68.8%)	53 (68.8%)
White, n (%)	150 (95.5%)	147 (94.2%)	145 (94.2%)	74 (96.1%)
Time since diagnosis, months (SD)	5.1 (7.6)	4.4 (5.8)	5.8 (7.9)	5.8 (8.2)
Hoehn & Yahr stage ≥ 2, n (%)	120 (76.4%)	123 (78.8%)	118 (76.6%)	59 (76.6%)
UPDRS Total score (SD)	30.7 (9.9)	31.3 (11.0)	31.3 (10.2)	28.8 (10.0)
ESS score (SD)	5.5 (4.0)	6.2 (4.0)	5.7 (4.3)	6.1 (4.1)

Olanow *et al.*, MDS Annual Meeting; Sept 15-18, 2022. Abstract 750.

Zwei sind besser als eins

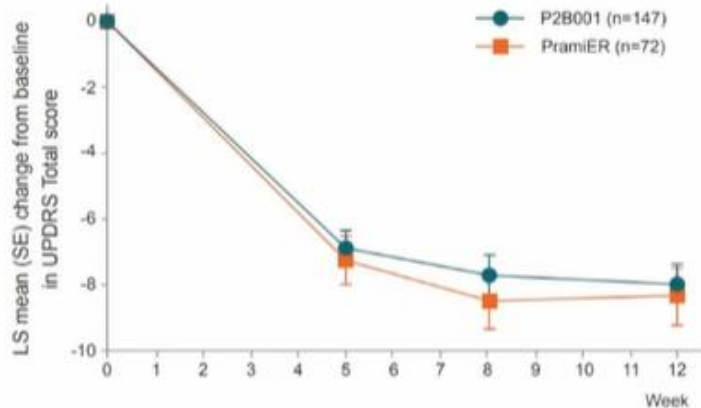
- P2B001 hatte eine bessere Wirksamkeit im UPDRS Total Score (Teil II+III) als seine Einzelkomponenten im Vergleich zu Baseline:



Olanow *et al.*, MDS Annual Meeting; Sept 15-18, 2022. Abstract 750.

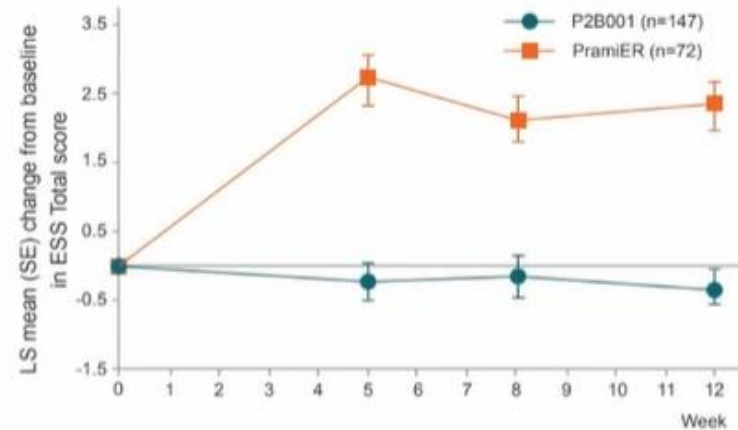
Besser als hohe Dosis Pramipexol allein?

- Gleiche Wirksamkeit wie retardiertes Pramipexol (mittl. Dosis: 3.2 mg/d):



Change from baseline UPDRS Total score (P2B001 vs PramipER):
 -7.98 ± 0.60 points vs -8.35 ± 0.86 ; $p=0.7197$

- Weniger Tagesmüdigkeit als bei retardiertem Pramipexol:



-2.66 point difference on ESS for P2B001 vs PramipER $p<0.0001$

Weniger NW als hoch dosiertes Pramipexol

- P2B001 verursachte weniger dopaminerge Nebenwirkungen als handelsübliches retardiertes Pramipexol:

MedDRA preferred term	P2B001 (n=150)	PPX 0.6 (n=148)	RAS 0.75 (n=147)	PramiER (n=74)
At least one TEAE	112 (74.7%)	109 (73.6%)	87 (59.2%)	64 (86.5%)
TEAEs occurring in ≥5% of patients in any treatment group				
Nausea	28 (18.7%)	24 (16.2%)	10 (6.8%)	17 (23.0%)
Fatigue	23 (15.3%)	22 (14.9%)	2 (1.4%)	13 (17.6%)
Somnolence	22 (14.7%)	27 (18.2%)	7 (4.8%)	23 (31.1%)
Dizziness	16 (10.7%)	14 (9.5%)	19 (12.9%)	7 (9.5%)
Insomnia	13 (8.7%)	9 (6.1%)	4 (2.7%)	7 (9.5%)
Headache	9 (6.0%)	14 (9.5%)	9 (6.1%)	5 (6.8%)
Constipation	6 (4.0%)	11 (7.4%)	9 (6.1%)	7 (9.5%)
Fall	6 (4.0%)	8 (5.4%)	5 (3.4%)	1 (1.4%)
Orthostatic hypotension	4 (2.7%)	5 (3.4%)	4 (2.7%)	9 (12.2%)
Decreased appetite	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	4 (5.4%)
Pain in extremity	2 (1.3%)	10 (6.8%)	2 (1.4%)	4 (5.4%)
Memory impairment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	4 (5.4%)

Olanow *et al.*, MDS Annual Meeting; Sept 15-18, 2022. Abstract 750.

- P2B001 verursachte weniger dopaminerge Nebenwirkungen als handelsübliches retardiertes Pramipexol:

MedDRA preferred term	P2B001 (n=150)	PPX 0.6 (n=148)	RAS 0.75 (n=147)	PramiER (n=74)
At least one TEAE	112 (74.7%)	109 (73.6%)	87 (59.2%)	64 (86.5%)
TEAEs occurring in ≥5% of patients in any treatment group				
Nausea	28 (18.7%)	24 (16.2%)	10 (6.8%)	17 (23.0%)
Fatigue	23 (15.3%)	22 (14.9%)	2 (1.4%)	13 (17.6%)
Somnolence	22 (14.7%)	27 (18.2%)	7 (4.8%)	23 (31.1%)
Dizziness	16 (10.7%)	14 (9.5%)	19 (12.9%)	7 (9.5%)
Insomnia	13 (8.7%)	9 (6.1%)	4 (2.7%)	7 (9.5%)
Headache	9 (6.0%)	14 (9.5%)	9 (6.1%)	5 (6.8%)
Constipation	6 (4.0%)	11 (7.4%)	9 (6.1%)	7 (9.5%)
Fall	6 (4.0%)	8 (5.4%)	5 (3.4%)	1 (1.4%)
Orthostatic hypotension	4 (2.7%)	5 (3.4%)	4 (2.7%)	2 (2.7%)
Decreased appetite	3 (2.0%)	2 (1.4%)	2 (1.4%)	2 (2.7%)
Pain in extremity	2 (1.3%)	10 (6.8%)	2 (1.4%)	2 (2.7%)
Memory impairment	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Olanow *et al.*, MDS Annual Meeting; Se

Fazit:
P2B001 verbessert Parkinsonsymptome ähnlich wie retardiertes Pramipexol, verursacht aber seltener orthostatische Hypotension und Tagesmüdigkeit.

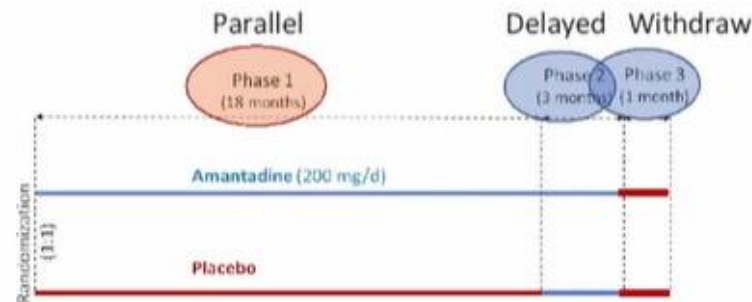
Mal wieder Amantadin...

Amantadin

- Substanz mit antiglutamerger und dopaminerger Wirkung
- Zugelassen für alle Stadien der Parkinsonkrankheit basierend auf Daten älterer, randomisierter Studien mit relativ schlechter Qualität
- Wirksamkeit von Amantadin gegen L-Dopa induzierte Dyskinesien in späten Stadien der Parkinsonkrankheit gut belegt
- Wenig bekannt über Wirksamkeit von Amantadin gegen motorische und nicht-motorische Symptome in der Frühphase der Parkinsonkrankheit
- Neue PREMANDYSK-Studie aus Frankreich untersucht, ob eine frühe Therapie mit Amantadin bei L-Dopa behandelten Parkinsonpatienten die Prävalenz von Dyskinesien reduziert

PREMANDYSK-Studie

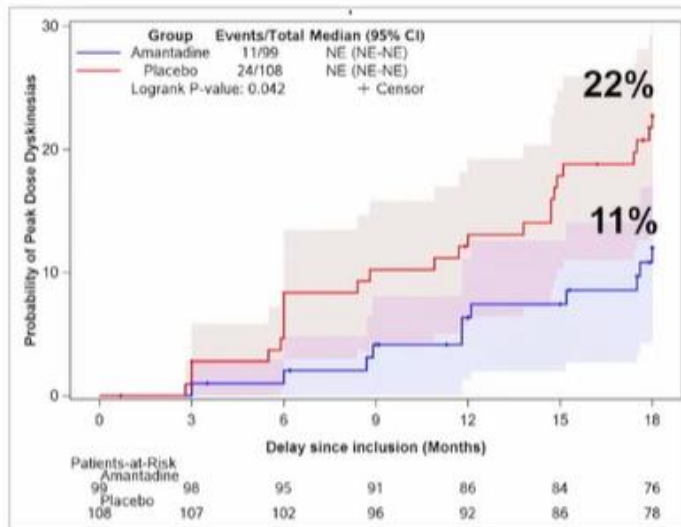
- Multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, 21-monatige randomisierte klinische Studie zur Bewertung der Wirkung einer frühen Behandlung mit Amantadin (200 mg/d) innerhalb des ersten Jahres der L-Dopa-Therapie
- Einschluss von 207 Parkinson-Patienten ohne motorische Komplikationen (mittl. Alter 62 Jahre; Krankheitsdauer 3 Jahre; L-Dopa-Therapie seit 8 Monaten [305 mg/d]; MDS-UPDRS Teil 3: 15 Punkte)



Rascol *et al.*, LBA-17; MDS Annual Meeting, 15-18. September 2022, Madrid. Abbildung zur Verfügung gestellt von Olivier Rascol.

Primärer Outcome-Parameter

- Signifikant geringere Häufigkeit von Dyskinesien unter Amantadin als unter Placebo nach 18 Monaten ($p=0.023$)



Rascol *et al.*, LBA-17; MDS Annual Meeting, 15-18.September 2022, Madrid

Explorative Outcome-Parameter

- Geringerer Anstieg der L-Dopa-Tagesdosis unter Amantadin (-54 mg/d, $p=0.005$)
- Geringere Progression unter Amantadin bei
 - Parkinson Fatigue Scale ($p=0.002$)
 - Freezing of Gait Scale ($p=0.03$)
 - PDQ-8 ($p=0.01$)
- Kein Unterschied hinsichtlich motorischer Komplikationen nach verzögertem Start von Amantadin in der Placebogruppe

Nebenwirkungen

- 10%
- 8%

Fazit:

Frühe Behandlung mit Amantadin reduziert das Auftreten von Dyskinesien unter L-Dopa, hat aber wahrscheinlich keine neuroprotektive Wirkung.

Notfallmedikamente I

Inbrija®

Oral inhaliertes Levodopa



Eine randomisierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit von CVT-301 (Levodopa-Inhalationspulver) bei Parkinson-Patienten mit OFF-Phänomen im Vergleich zu einer beobachtenden Kontrollgruppe

National
Coordinator:
Kassubek

	Observational cohort (n = 127)	CVT-301 84 mg (n = 271)
Any TEAEs		
Patients, n (%)	73 (57.5)	192 (70.8)
Events, n	214	654
Serious TEAEs		
Patients, n (%)	13 (10.2)	42 (15.5)
Events, n	18	61
Severe TEAEs		
Patients, n (%)	9 (7.1)	36 (13.3)
Events, n	14	57
Drug-related TEAEs		
Patients, n (%)	–	102 (37.6)
Events, n	–	209
TEAEs leading to study withdrawal		
Patients, n (%)	0	24 (8.9)
Events, n	0	35

TEAEs occurring in $\geq 3\%$ patients in any group, patients (%)

Cough	1 (0.8)	36 (13.3)
Fall	7 (5.5)	22 (8.1)
Nasopharyngitis	7 (5.5)	18 (6.6)
Dyskinesia	5 (3.9)	17 (6.3)
Upper respiratory tract infection	3 (2.4)	13 (4.8)
Back pain	4 (3.1)	12 (4.4)
Nausea	1 (0.8)	10 (3.7)
Hypertension	4 (3.1)	9 (3.3)
Sputum discolored	0	9 (3.3)
Throat irritation	0	9 (3.3)
Arthralgia	3 (2.4)	8 (3.0)
Parkinson's disease ^a	4 (3.1)	8 (3.0)
Vertigo	0	8 (3.0)
Bronchitis	4 (3.1)	7 (2.6)
Orthostatic hypotension	4 (3.1)	7 (2.6)
Influenza	4 (3.1)	4 (1.5)
Insomnia	5 (3.9)	3 (1.1)
Musculoskeletal pain	4 (3.1)	3 (1.1)

PD, Parkinson's disease; TEAEs, treatment-emergent adverse events.

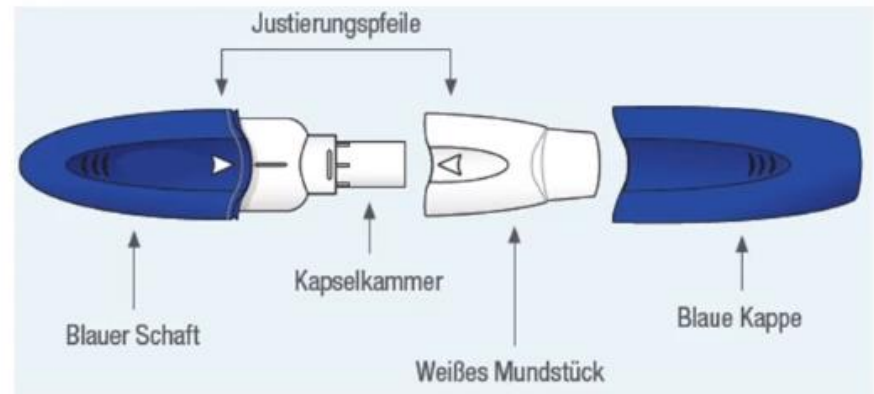
^a Worsening of PD symptoms.

⇒ Das Sicherheitsprofil von inhalativem Levodopa entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von Levodopa.

Notfallmedikamente

Markteinführung Deutschland 2022: oral inhaliertes Levodopa

- 1 Dosis (84 mg = 2 x 42 mg) besteht aus 2 Levodopa-Kapseln
 - Jede Kapsel enthält 42 mg Levodopa
 - Jede Kapsel gibt 33 mg Levodopa ab
- Bis zu 5 mal pro Tag

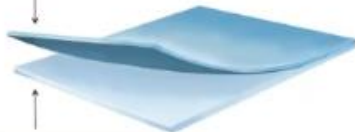


Notfallmedikament II

KYNMOBI®

Apomorphin-Sublingualfilm (APL) – Formulierung und Applikation

pH modifier, flavoring agent
& permeation enhancer



apomorphine,
stabilisers &
plasticisers

- Startdosis: **10 mg**
- Titration in **5 mg Schritten (bis zu 30 mg)** bis eine wirksame und verträgliche Dosis erreicht ist



Anleitung³

1. Trinken Sie Wasser (hilft, dass sich der Film leichter auflöst.)
 2. Lassen Sie den Film **unter Ihrer Zunge**, bis er sich vollständig aufgelöst hat.
 3. Kauen oder schlucken Sie den Film nicht; Versuchen Sie, Ihren Speichel nicht zu schlucken;
- Nehmen Sie bis zu **5 Dosen pro Tag im Abstand von mindestens 2 Stunden** ein

Dieses Medikament ist in Deutschland nicht zugelassen.*

1. Borkar N et al. Asian Journal of Pharmaceuticals Sciences 2018 Nov; 13(6) 507-17; 2. Hauser R et al. Mov Disord 2016 Sep;31(9)13 66-72, 3. Adaptiert nach: KYNMOBI® (apomorphine hydrochloride) sublingual film [Prescribing information]. Marlborough, MA, USA: Sunovion Pharmaceuticals Inc.; 2020.

Wann eingreifende Therapieverfahren?

„5 – 2 – 1“ (Experten-Konsensus)



5

5 Einnahmen von
oralem Levodopa
pro Tag



2

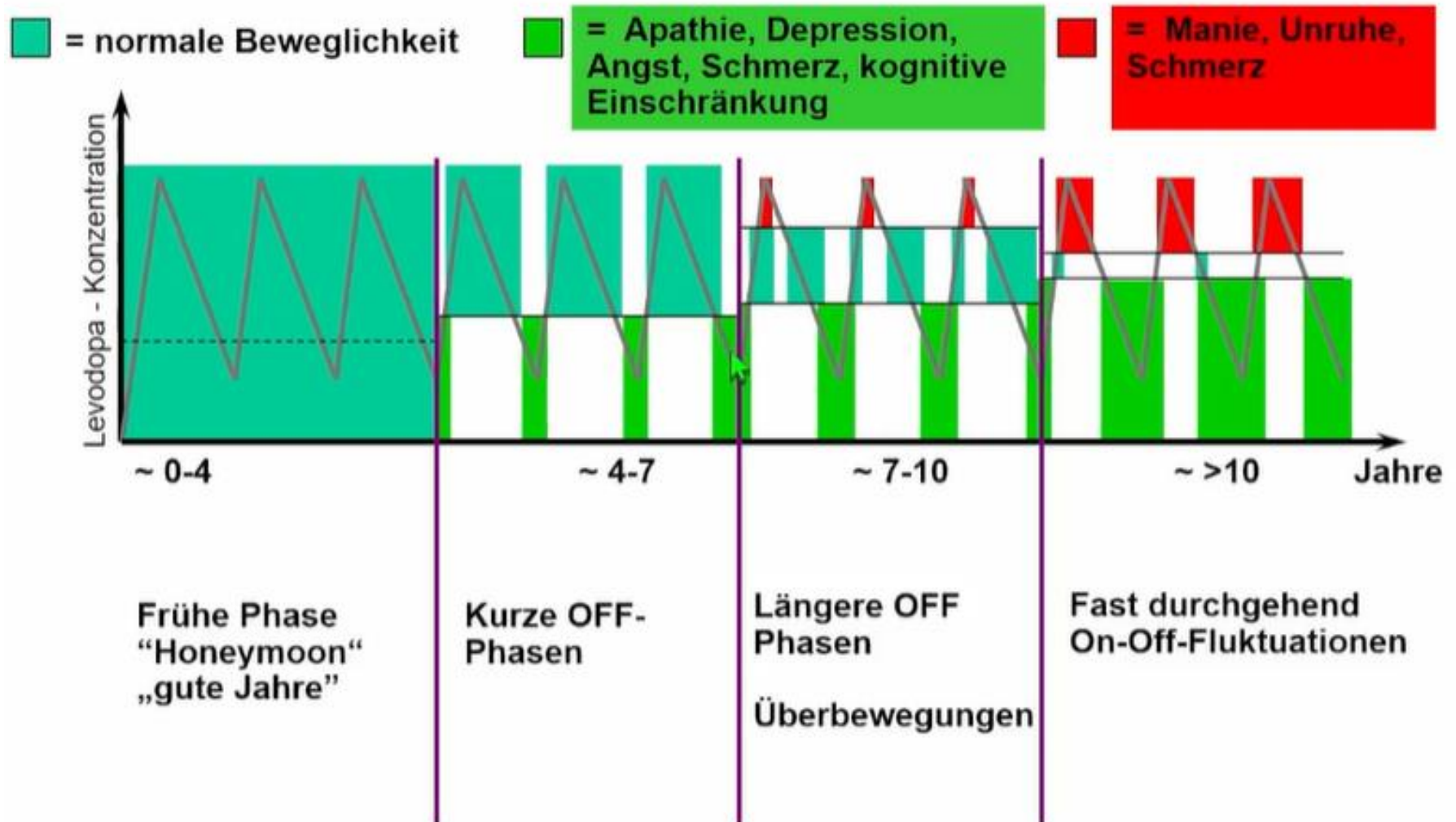
Mindestens
2 Stunden
OFF pro Tag



1

Mindestens
1 Stunde störende
Dyskinesien pro Tag

Verlauf der Parkinson-Erkrankung



Nicht-motorische Fluktuationen – MDS-NMS

Ergebnis

99.7% aller IPS Patienten hatten mindestens 1 nicht-motorisches Symptom, Zunahme mit H&Y Stadium

Häufigstes nicht-motorisches Symptom: Muskel-, Gelenk- Rückenschmerzen (67.4%)

Seltenstes nicht-motorisches Symptom: Dopamin Dysregulationssymptom (2.2%).

Frauen häufiger Depression als Männer (65.1% vs. 55.0%)

Nicht-motorische Fluktuationen

41% der IPS Patienten, am häufigsten Fluktuationen der Fatigue (68.5%) und Angst (62.4%)



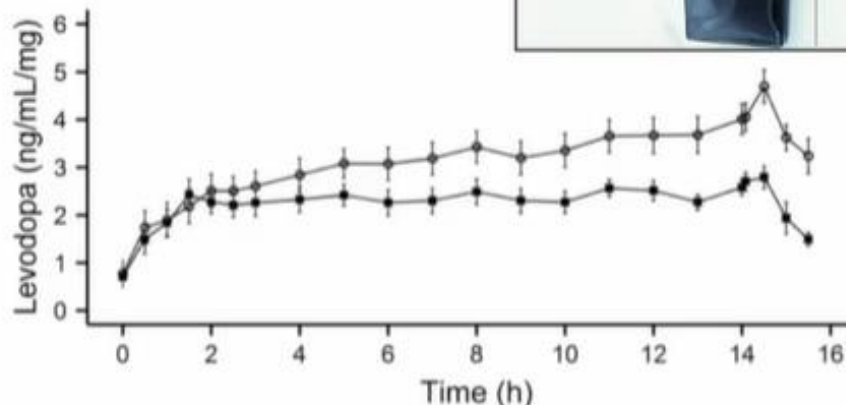
LECIG -Pumpe

Levodopa-Entacapon-Carbidopa-Intestinalgel



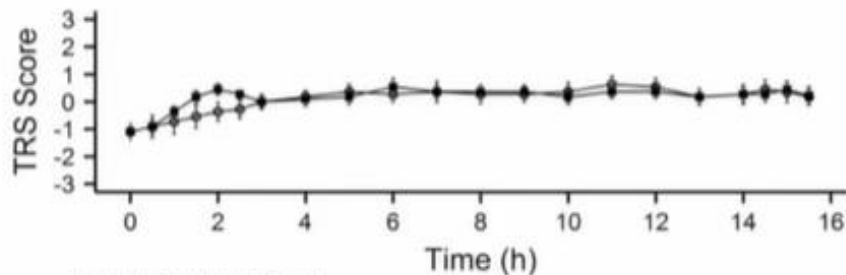
LECIG Pumpe ist

- kleiner (152mmx55mm),
- leichter (230g)
- mit einer kleineren Patrone (47ml)



In 1ml Gel:

20mg Levodopa/
20mg Entacapone/
5mg Carbidopa



Treatment Response Score:
7 Punkt Score: -3: schwerer PD, 0 ON + 3 schwere Dyskinesien;

Levodopa Konzentrationen
LCIG vs. LECIG: 35%
Dosisreduktion

Vergleichbare, klinische
Antwort

LECIG-Pumpe

Erfahrungen über mehr als 300 Tage

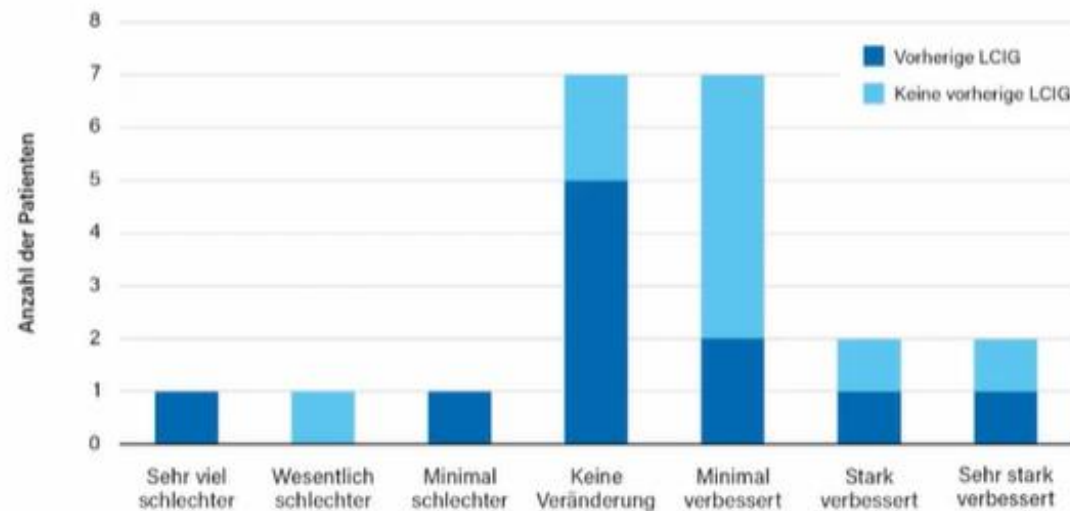
Beobachtungsstudie 24 Patienten, 12 von LCIG umgestellt

Durchschnittsalter 71,5 Jahre, mediane Krankheitsdauer 15,5 Jahre

Mittlere Dosen: Morgendosis 7,0 ml (2 – 12,5), Infusionsrate 2,5 ml/h (1,05 – 5), Extradosis 1,0 ml (0,5 – 2,6), 6 Patienten nutzten variable Flussraten

Drop out → 3 Durchfall, 1 Halluzinationen und 3 verstorben

**Von Patienten wahrgenommene Wirksamkeit
von LECIG auf PD-Symptome (n=21)**



Kontinuierliche L-Dopagabe subcutan

Pro-Duodopa
ABBV-951
AbbVie

Leitfaden für die sichere Anwendung – Patientinnen/Patienten*

Bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation
zu PRODUODOPA®

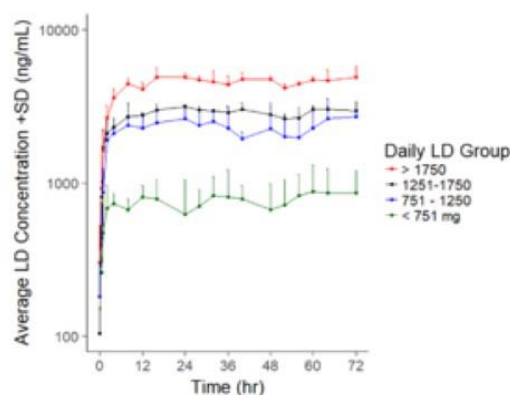
PRODUODOPA®
(Foslevodopa/Foscarbidopa)



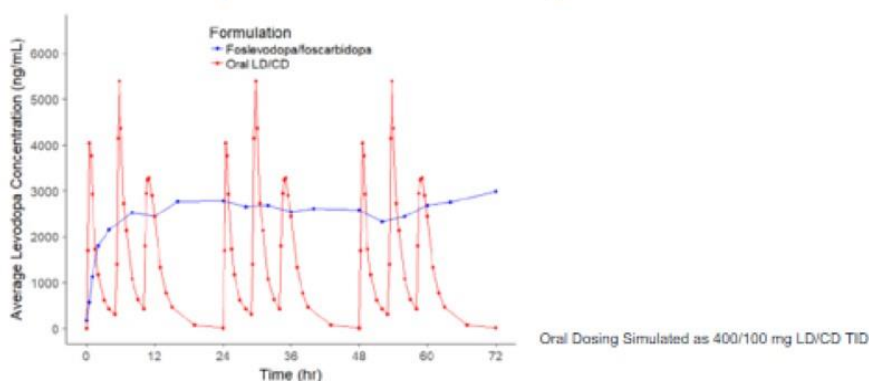
ABBV-951 führt bei PD-Patienten nach s.c. Infusion zu einer stabilen LD/CD-PK

- Design: Phase 1, 4 Dosierungsgruppen, PD-Patienten, s.c. Infusion über 72 Stunden
- Dosierungsgruppen: 1=< 750mg, 2=751-1250mg, 3=1251-1750mg, 4=>1750mg
- Ergebnisse:

LD-PK nach Foslevodopa/Foscarbidopa-Infusion bei PD-Patienten



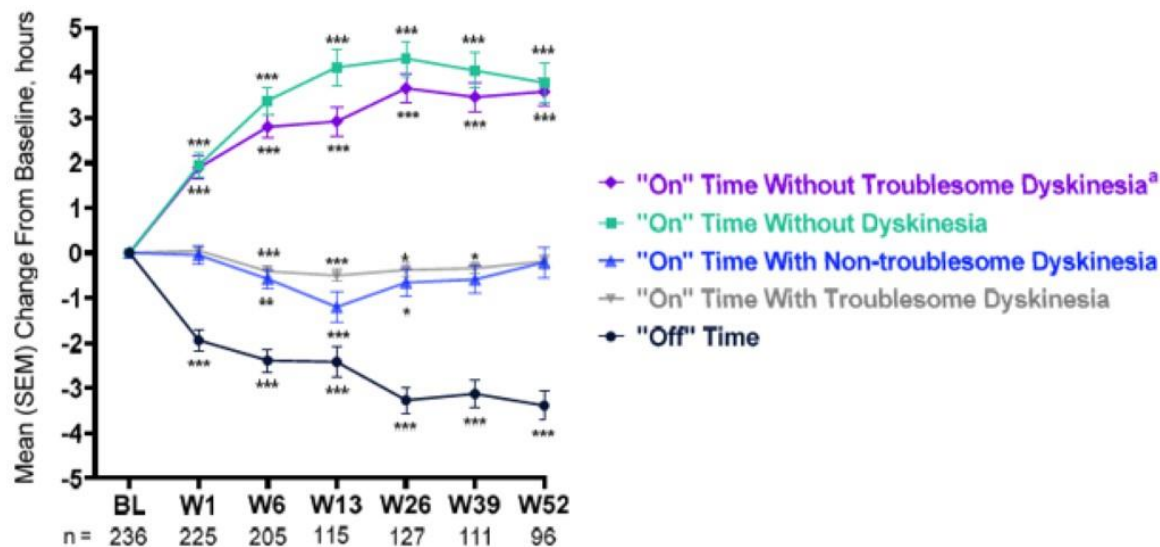
LD-PK nach Foslevodopa/Foscarbidopa-Infusion bei PD-Patienten im Vergleich zur oralen LD/CD-Dosierung



- Schlussfolgerung: s.c. Foslevodopa/Foscarbidopa bietet bei PD-Patienten über 72 Stunden eine stabile LD/CD-PK mit geringer Schwankung über einen weiten Bereich klinisch relevanter Dosierungen.

Schnelle und anhaltende Verbesserung der ON-Zeit ohne beeinträchtigende Dyskinesien

Ergebnisse zu motorischen Fluktuationen (ON- / OFF-Zeiten):



*** $P < .001$; ** $P < .01$; * $P < .05$. No multiplicity adjustment was made as efficacy was not a primary endpoint, therefore, P values are nominal. ^a"On" time without troublesome dyskinesia is the sum of "On" time without dyskinesia and "On" time with non-troublesome dyskinesia. BL, baseline; PD, Parkinson's disease; W, week.

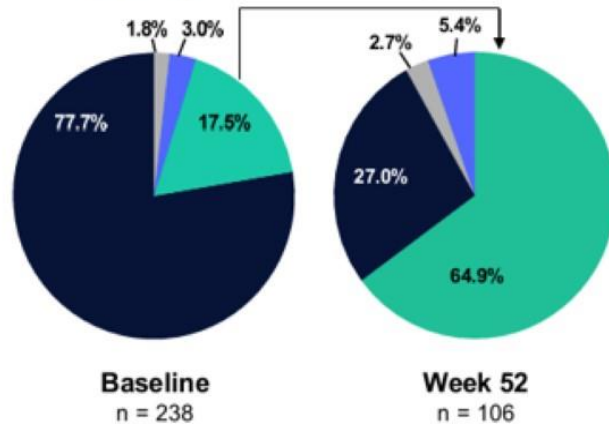


70,3% der Patienten erwachen morgens im ON-Zustand ohne beeinträchtigende Dyskinesien auf



Distribution of First Motor State Reported at PD Diary upon Awakening

47.4% increase in the proportion of patients awakening in "On" time without any dyskinesia



- **Verbesserung morgendliche Akinese** von 77,7% bei Baseline auf **27% in Woche 52**
- **Verbesserung von Schlaf** (PDSS-2 total score) um **-7 Punkte** Baseline vs. Woche 52 (MCID: - 3,44 Punkte)

"On" Time Without Dyskinesia

"On" Time With Non-troublesome Dyskinesia

"On" Time With Troublesome Dyskinesia

"Off" Time

MCID=Minimal clinically important difference

Die häufigsten Nebenwirkungen betrafen die Infusionsstelle und waren leicht bis moderat

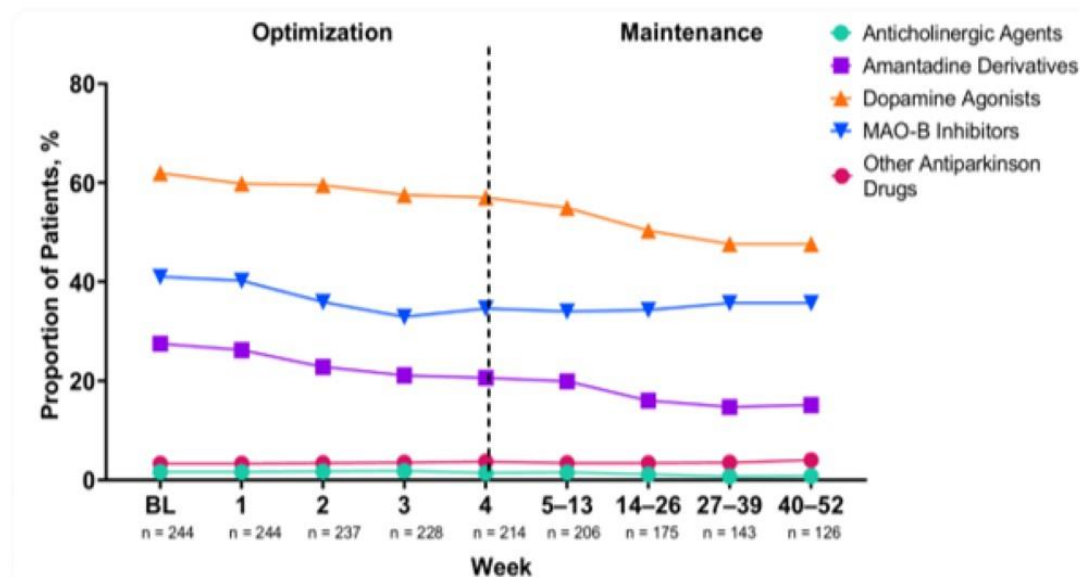
- Mehrheit der Nebenwirkungen wurde als nicht schwerwiegend und leicht bis moderat in der Schwere bewertet und bildeten sich selbständig zurück



Adverse Events, n (%)	Total Patients (N = 244)	TEAEs (> 10% Overall) by Preferred Term, n (%)	Total Patients (N = 244)	TEAEs Leading to Discontinuation
Any TEAE	230 (94.3)	Infusion site erythema	125 (51.2)	9 (3.7)
Considered associated with foslevodopa/foscarbidopa	224 (91.8)	Infusion site nodule	68 (27.9)	4 (1.6)
TEAE leading to discontinuation	62 (25.4)	Infusion site cellulitis	56 (23.0)	9 (3.7)
Any severe TEAE	62 (25.4)	Infusion site oedema	47 (19.3)	4 (1.6)
Any serious TEAE	61 (25.0)	Hallucination	41 (16.8)	10 (4.1)
Treatment-emergent deaths ^a	3 (1.2)	Fall	39 (16.0)	0
		Infusion site pain	38 (15.6)	1 (0.4)
		Infusion site reaction	31 (12.7)	3 (1.2)
		Anxiety	28 (11.5)	2 (0.8)
		Infusion site abscess	26 (10.7)	3 (1.2)
		Dizziness	25 (10.2)	0

^aIncludes cardiorespiratory arrest, subdural hematoma, cerebral mass effect, and cerebrovascular accident.
AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Durch die Therapie mit ABBV-951 konnten Dopamin Agonisten und Amantadinderivate teils abgesetzt werden



BL, baseline; COMT, catechol-O-methyltransferase; LD, levodopa; MAO, monoamine oxidase.

Concomitant medication classes do not include oral LD or COMT inhibitors; per protocol, oral LD was only permitted as loading dose, rescue therapy or during temporary dose interruption, and COMT inhibitors were not permitted during the treatment period.

Wie könnte das praktisch gehen?

Praxisrelevante Ergebnisse



- Wechsel von Tabletteneinnahme von Levodopa/Carbidopa auf Foslevodopa/Foscarbidopa in einem Termin durchführbar, genaue Einstellung in 2,4 Terminen im Schnitt
- Sehr große Therapiebreite zwischen 600 mg Foslevodopa bis 4250 mg Foslevodopa pro 24h
- Die Dosisanpassung kann in sehr kleinen Schritten durchgeführt werden. Dies ermöglicht eine sehr feine Einstellung.

Vorteile von Produodopa®:

- Weniger Zeit im OFF und Verbesserung der Phasen im ON ohne störende Überbewegungen
- Hohe Dosierungen möglich, Absetzen anderer Parkinsonmedikamente möglich (Monotherapie)
- Am besten untersuchte subkutane Levodopa-Therapie

Nachteile von Produodopa®:

- Hautreaktionen



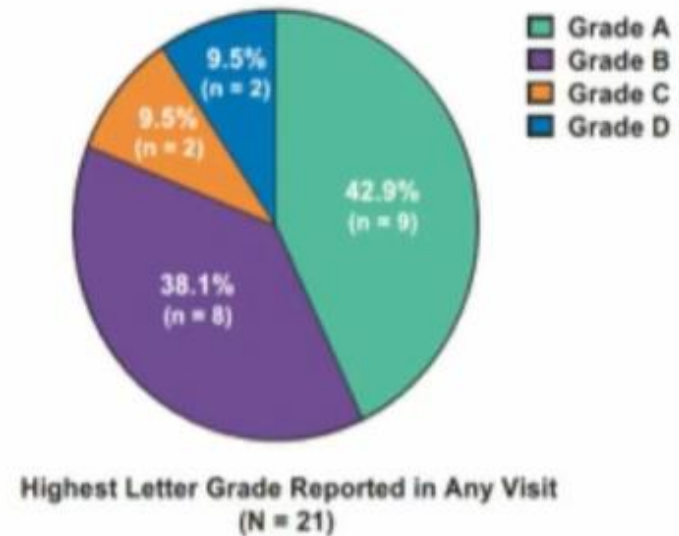
Herzlichen Dank.
Fragen Sie gerne nach.

Phase Ib, 21 PD Patienten, single-arm, open-label, 24h/Tag, 28 Tage

Letter Grading (Part 2)

Grade Description

A	No finding
B	Slight glazed appearance
C	Marked glazing
D	Glazing with peeling and cracking
E	Glazing with fissures
F	Film of dried serous exudates covering all or portion of the patch site
G	Small petechial erosions and/or scabs

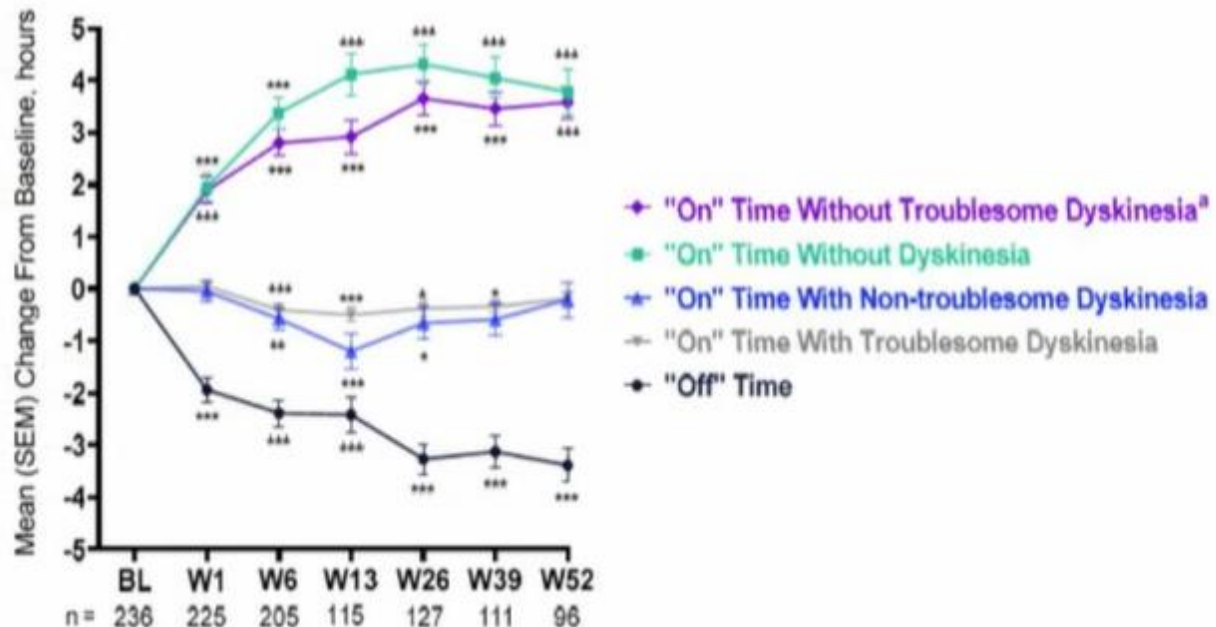


Subkutane L-Dopa Pumpe: Langzeiteffizienz über 1 Jahr

Nr. 29

Phase 3 Studie Soileau et al, Lancet Neurology 2022
Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie über 3 Monate

Ergebnisse zu motorischen Fluktuationen (ON- / OFF-Zeiten):



***P < .001; **P < .01; *P < .05. No multiplicity adjustment was made as efficacy was not a primary endpoint, therefore, P values are nominal. ^a"On" time without troublesome sum of "On" time without dyskinesia and "On" time with non-troublesome dyskinesia. BL, baseline; PD, Parkinson's disease; W, week.

Früher Einsatz? Early STIM oder Early LCIG/APO/LECIG?

► Symposium InS-02 001 Daniel Weiß: L-Dopa Pumpen im späten Krankheitsstadium, starten wir zu spät?

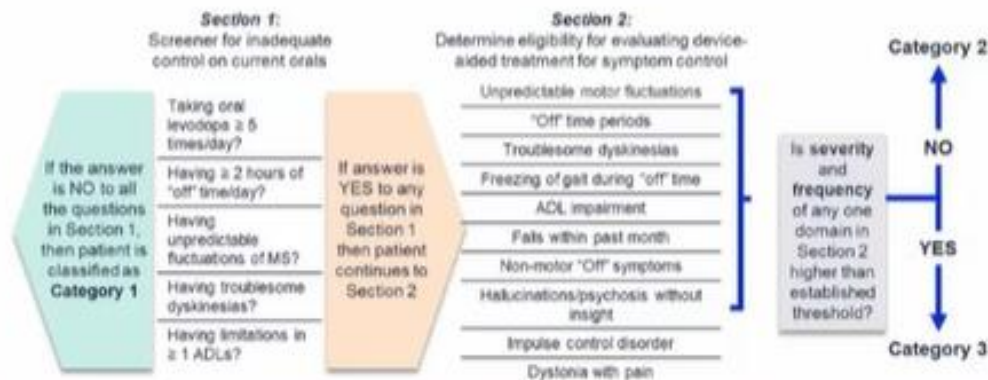
OBSERVE PD Studie: "5-2-1"

5 orale Dosen Levodopa/Tag- >2h off-Symptome/Tag- >1h Dyskinesien/Tag

Allerdings in DUOGLOBE Studie mit LCIG nur 20% der PD Patienten mit allen drei erfüllten Kriterien, meist nur 1 Kriterium erfüllt.

Manage- PD: Online Tool: Evaluierung 10 Domänen (5-2-1 sind drei Domänen)

Antonini et al. PRD 2022

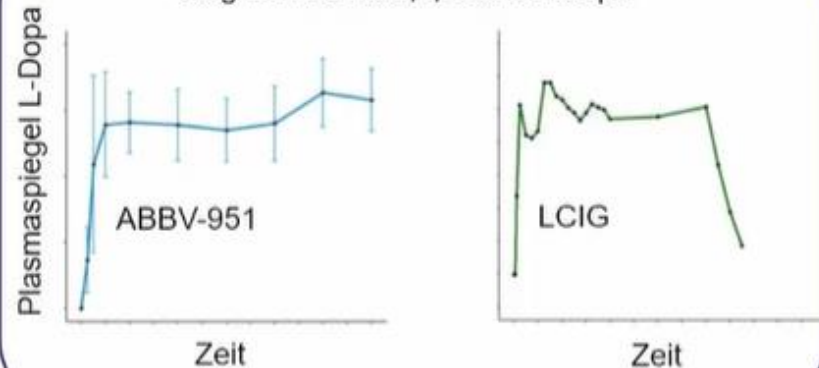


Quelle: Leta....Chaudhuri JPerMed 2021

Subkutane Pumpen
Neuroderm und
Abbvie (ABBV-951)

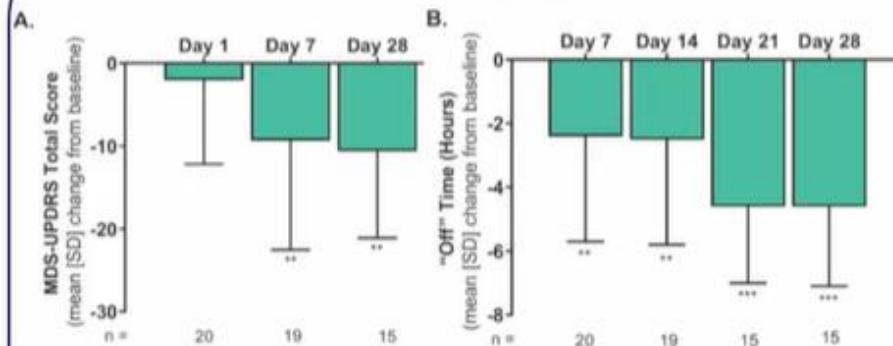


s.c. ABBV-951- 24h Pharmakokinetik (8 Patienten) -
Vergleich zu intrajejunal Duodopa



Rosebraugh et al. 2019 Poster European Academy of Neurology, Oslo

ABBV-951- Phase 1B Studie in 21 PD Patienten über 4 Wochen



Shrager et al. 2019 Poster MDS, Nizza

Neuroderm:

2 Phase IIa
(Kurzzeiteffekte)
abgeschlossen
Phase II
(Langzeiteffekte)
Phase III aktiv

Abbvie:

Phase II
abgeschlossen,
Phase III
abgeschlossen



Parkinson und Schluckstörungen

Julia Schwarze und Michael Ohms
Hiltruper Parkinsontag 2023