

von Merz Pharmaceuticals im Rahmen des DGN-Kongresses, Berlin, 1. November 2018.

Literatur

1. Hill F, et al. Botulinum toxin for drooling in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:D012408.
2. Jost WH, et al. SLAXI: Efficacy and safety of xomin (incobotulinumtoxin A) for the treatment of sialorrhea in Parkinson's disease (PD) and other neurological conditions: Results of a phase III, placebo-controlled, randomized, double-blind study. *Neurology* 2018;90(Suppl): Abstract S2.0007, http://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/S2.007 (Zugriff am 09.11.2018).
3. Leitlinie „Hypersalivation“, AWMF-Registernummer 017/075.
4. Tahmassebi JF, Curzon ME. Prevalence of drooling in children with cerebral palsy attending special schools. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:613–7.
5. Tiigimäe-Saar J, Tet al. Does botulinum neurotoxin type A treatment for sialorrhea change oral health? *Clin Oral Investig* 2017;21:795–800.
6. US-amerikanische Fachinformation Xeomin®, Stand Juli 2018, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125360s073lbl.pdf (Zugriff am 09.11.2018).
7. Walshe M, et al. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD008624.

Ende des Patentschutzes

Adalimumab-Biosimilar mit ergonomisch optimiertem Fertigpen

Dr. Alexander Kretzschmar, München

Mit dem Auslaufen des EU-Patentschutzes für das Adalimumab-Originalpräparat (Humira®) in der EU ist jetzt das Adalimumab-Biosimilar GP2017 verfügbar. Die Zulassung entspricht allen Indikationen des Referenzpräparats. Die Ergebnisse der konfirmatorischen Vergleichsstudie bei Plaque-Psoriasis wurden auf der von Hexal veranstalteten Launch-Pressekonferenz im Oktober 2018 in München vorgestellt.

Mit GP2017 (Hyrimoz®) hat die Herstellerfirma Hexal ihr Biosimilar-Portfolio auf insgesamt sieben Substanzen ausgebaut, für ein achttes Biosimilar liegt ein positives Votum des CHMP der European Medicine Agency (EMA) vor. Die Entwicklung von GP2017 dauerte etwa sechs bis acht Jahre. Daraus wird die Komplexität der Entwicklung biosimilarer Antikörper deutlich. Biosimilars sind keine Generika, welche 1 : 1 dem Originalpräparat entsprechen. Sie sind vielmehr biotechnologisch hergestellte Folgepräparate von Biopharmazeutika, die laut EU-Zulassung innerhalb vordefinierter Abweichungen dem Originalpräparat

(Referenzpräparat) entsprechen müssen. Ein Biosimilar ist „essentially the same“ wie das Referenzpräparat, unterliegt aber als komplexes biologisches Arzneimittel ebenso wie das Referenzpräparat einer natürlichen, inhärenten Variabilität, erklärte Dr. Fritz Reiter, Holzkirchen. Im Gegensatz zur Entwicklung des Referenzpräparats fällt daher bei der Biosimilar-Entwicklung der meiste Aufwand für den Nachweis der Biosimilarität an – die exakte biologische und physikochemische Charakterisierung sowie Studien zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik zwischen GP2017 und dem EU-Referenzpräparat (EU-refADA)

sowie zwischen dem US-Referenzpräparat (US-refADA). Bei GP2017 wurden dafür mehr als 40 Analysemethoden benutzt. Den Abschluss als letzten Nachweis der Biosimilarität bildete die zur Zulassung geforderte konfirmatorische Phase-III-Vergleichsstudie ADACCESS mit 253 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis [1].

Vergleichsstudie bei Plaque-Psoriasis

Die Studie lief nicht nur über 16 Wochen bis zum Nachweis des primären Endpunkts (Verbesserung des adjustierten PASI-Score $\geq 75\%$ [PASI-75]) entsprechend der Original-Zulassungsstudie des ref/ADA, sondern mit einer Verlängerungsphase bis Woche 51. Die Verlängerungsphase enthielt ein innovatives 4-Fach-Crossover-Design zum Nachweis eines möglichen Wirkverlusts durch einen mehrfachen Switch zwischen dem ref/ADA und GP2017. Derartige Umstellungen erhöhen erfahrungsgemäß das Risiko der Bildung neutralisierender Antikörper, so Prof. Diamant Thaçi, Lübeck. Die Auswertung nach 51 Wochen bestätigte die Biosimilarität zwischen GP2017 und dem ref/ADA beim primären und allen sekundären Endpunkten einschließlich der Sicherheitsparameter.

Ergonomischer Fertipen

GP2017 wird mithilfe des SensoReady®-Fertipens appliziert. Das ergonomische Design wurde in Zusammenarbeit mit Patienten entwickelt und in einer Studie mit 200 Patienten und 100 therapieerfahrenen medizinischen Fachangestellten im Vergleich zu anderen Injektoren sehr positiv beurteilt.

Quelle

Prof. Dr. med. Diamant Thaçi, Lübeck, Dr. med. Nikolaos Andriopoulos, München; Pressekonferenz „Adalimumab – weiteres Biologikum komplettiert Immunologie-Portfolio von Hexal“, München, 17. Oktober 2018, veranstaltet von Hexal.

Literatur

1. Blauvelt A, et al. Br J Dermatol 2018;179:623–31.

Therapiekosten

- Hyrimoz® (Hexal) 560 Euro/
Fertipen (40 mg Adalimumab)
 - Humira® (AbbVie) 887 Euro/
Fertipen (40 mg Adalimumab)
- [Apothekenverkaufspreis Lauer-Taxe Stand 15.01.2019]

Dekompensierte Lebererkrankungen

Mit Antibiotikum Komplikationen während der Wartezeit auf ein Spenderorgan reduzieren

Dr. Beate Fessler, München

Die Wartezeit auf eine lebensrettende Lebertransplantation ist meist lang. In dieser kritischen Phase kann mit dem darmselektiven Antibiotikum Rifaximin-α das Risiko für bedrohliche Komplikationen gesenkt werden.

Bei dekompensierten Lebererkrankungen, die konservativ nicht mehr zu beherrschen sind, bleibt als Ultima ratio oft nur die Lebertransplantation. Während der Wartezeit steigt durch die anhaltend eingeschränkte Leberfunktion allerdings das Risiko für Varizenblutungen, Aszites und hepatische Enzephalopathie kontinuierlich weiter. Ziel in dieser schwierigen Phase ist deshalb nicht nur die Behandlung der Grunderkrankung. Auch Komplikationen während der Wartezeit müssen vermieden und dafür Sorge getragen werden, dass der Patient die Zeit bis zur Transplantation des rettenden Organs bestmöglich übersteht. Gerade eine hepatische Enzephalopathie ist für schwerstkranke Patienten ein ernsthaftes Problem. Mit jeder weiteren Episode drohen kumulative Effekte und nicht-reversible Schädigungen des zentralen Nervensystems. Unbehandelt könne sich der Zustand so weit verschlechtern, dass

die Patienten ins Leberkoma fallen und eine Lebertransplantation dann im Einzelfall nicht mehr möglich sein könne. Aber auch Aszites, Sepsen und Varizenblutungen können die Chance auf eine Transplantation ungünstig beeinflussen.

Weniger Hospitalisierungen und Sepsen

Zur Vermeidung von Rezidiven einer hepatischen Enzephalopathie wird das darmselektive Antibiotikum Rifaximin-α (Xifaxan® 550 mg) erfolgreich eingesetzt. Rifaximin-α reduziert das Risiko für weitere Episoden hepatischer Enzephalopathie um relative 58 % im Vergleich zu Placebo (22,1 % vs. 45,9 %), bei guter Verträglichkeit [1] (91 % der Patienten erhielten in beiden Behandlungsarmen Lactulose als Begleitmedikation). Eine aktuelle Studie aus England zeigte nun, wie Patienten auch auf der Transplantationsliste zusätzlich von der

Enzephalopathie-Prophylaxe profitieren. Dazu wurden Daten von 101 Patienten mit hepatischer Enzephalopathie auf der Transplantationsliste über einen Zeitraum von zwei Jahren retrospektiv analysiert. Rifaximin-α reduzierte die Krankenhausaufenthalte signifikant um 56 % (1,8/Jahr vs. 0,8/Jahr) ($p < 0,01$). Das Risiko einer Sepsis, einschließlich einer akuten bakteriellen Peritonitis, ging zurück ($p < 0,016$) und Varizenblutungen waren seltener [2]. In dieser englischen Studie wurden die elektronischen Aufzeichnungen von Patienten, die zwischen Januar 2014 und Januar 2016 für eine Lebertransplantation gelistet wurden, retrospektiv ausgewertet. Von den insgesamt 622 gelisteten Patienten konnte bei 101 die *Diagnose hepatische Enzephalopathie* gestellt werden. 66 davon wurden mit Rifaximin behandelt, 35 waren Rifaximin-naiv.

Quelle

Prof. Dr. Hartmut Schmidt, Münster; Pressegespräch „Warten auf die LTX: Komplikationen vermeiden – Leben retten“, veranstaltet von Norgine GmbH, München, 14. September 2018.

Literatur

1. Bass NM et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med 2010; 362:1071–81.
2. Salehi S et al. „Rifaximin reduces the incidence of sepsis and all-cause-admission whilst on the liver transplant waiting list“; EASL 2018 [Poster]