



WEBINAR *per* malattia P K I N S O N

Mercoledì 9 Maggio

Seminario on-line dedicato alla Malattia di Parkinson

Argomento trattato:

Terapie Sperimentali

Partecipanti:

R. Ceravolo (Pisa)

G. Cossu (Cagliari)

Problematiche emergenti nell' approccio alle nuove terapie:

-Crescente numero di notizie mediche fornite dai media, spesso di difficile interpretazione da parte dei non addetti ai lavori con conseguenti fraintendimenti o allarmismo

R.it

Parkinson, testato un farmaco che potrebbe bloccarlo

Staminali contro il Parkinson, l'anno prossimo i test sull'uomo

CORRIERE DELLA SERA

Allarme Alzheimer e Parkinson, l'industria farmaceutica dà forfait. E le associazioni si mobilitano



Dalla cannella una soluzione naturale per combattere il morbo di Parkinson

Problematiche emergenti nell' approccio alle nuove terapie:

-Cambiamento del rapporto medico-paziente: spesso non è il medico a proporre la terapia sperimentale ma il paziente che sceglie un medico in grado di offrire uno specifico trattamento su cui si è informato e che vuole provare



- Crescente interesse per le cure “natural”, proposte spesso anche a costi elevati in assenza di trials clinici adeguati:

“...il morbo di Parkinson può giovare fortunatamente di varie terapie non convenzionali. Una tra queste è la cura con alte dosi di **vitamina D**... potente ormone immunoregolatore, che possiede anche la capacità di far riformare nuove fibre nervose. Oltre a questa ci sono altre **vitamine del gruppo B** che vengono utilizzate con successo, come la **B1, la B2, la B6 e la metilcobalamina**, che è una forma attiva della **B12**. Anche un' **alimentazione ricca di sostanze antiossidante e alcalinizzante** è fondamentale”

Es. estratto da un blog di medicina naturale



Nuove formulazioni di levodopa

Via di somministrazione orale:

IPX066 (LD/CD IR+ER): **approvato**

Accordion Pill (LD/CD): **in corso studi fase III** (Freitas, CNS Drugs 201

DM 1992 (LD/CD IR+ER): studi fase II interrotti

XP21279 (profarmaco, LD/CD ER): studi fase II interrotti

ODM-101 (LD/CD/E con maggiore dosaggio CD): unico studio fase II poi stop

Inalatoria

CVT301: fase III (Acorda)

Transdermica/transcutanea

ND0612: fase II (Neuroderm)

Altri farmaci dopaminergici

Apomorfina: nuove formulazioni
inalatoria
sublinguale
patch pump



Aspirair



F1P



 vectura

Farmaci in arrivo... Opicapone

THE LANCET
Neurology

Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial

Vol 15 February 2016

*Joaquim J Ferreira, Andrew Lees, José-Francisco Rocha, Werner Poewe, Olivier Rascol, Patrício Soares-da-Silva, for the Bi-Park 1 investigators**

Interpretation The addition of opicapone 50 mg to levodopa treatment in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations could enable a simplified drug regimen that allows physicians to individually tailor the existing levodopa daily regimen, by potentially reducing the total daily levodopa dose, increasing the dosing interval, and ultimately reducing the number of intakes, thereby maximising its benefit.

Opicapone 50 mg:

riduce il tempo di OFF e aumenta il tempo in ON senza causare discinesie fastidiose
non inferiore rispetto a Entacapone

Vantaggi:

monosomministrazione giornaliera

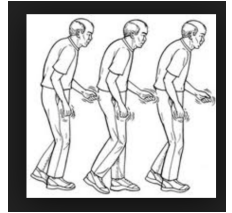
profilo di sicurezza soddisfacente (effetti collaterali più comuni discinesie, insonnia, stipsi)

Limiti:

Efficacia significativa ma limitata → riduzione media dell'OFF di 1 h in pazienti con in media 6,5 h/die di OFF

Non variazioni significative della qualità di vita o della limitazione funzionale motoria





Farmaci Non dopaminergici

- **Antagonisti dei recettori per Adenosina A2A :**
 - Istradefylline
 - Preladenant
 - Tozadenant
- **Antagonisti del recettore mGluR5 :**
AFQ056
- **Amantadina**
- **Miscellanea (Caffeina....)**

Antagonisti dei recettori adenosinici 2A

✓Preladenant: stop per mancata efficacia

✓Tozadenant

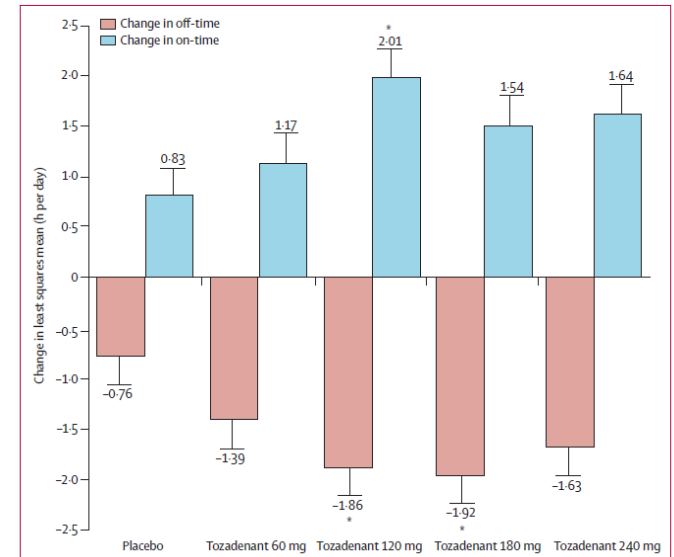
Trials di Fase II con risultati positivi

Tozadenant (SYN115) in patients with Parkinson's disease who have motor fluctuations on levodopa: a phase 2b, double-blind, randomised trial

Robert A Hauser, C Warren Olanow, Karl D Kieburtz, Emmanuelle Pourcher, Any Docu-Axelerad, Mark Lew, Olexandr Kozyolkin, Ann Neale, Chris Resburg, Uwe Meya, Christopher Kenney, Stephen Bandak



Tozadenant
120 o 180 mg 2 vv/die ben tollerato ed efficace
nel ridurre il tempo di OFF

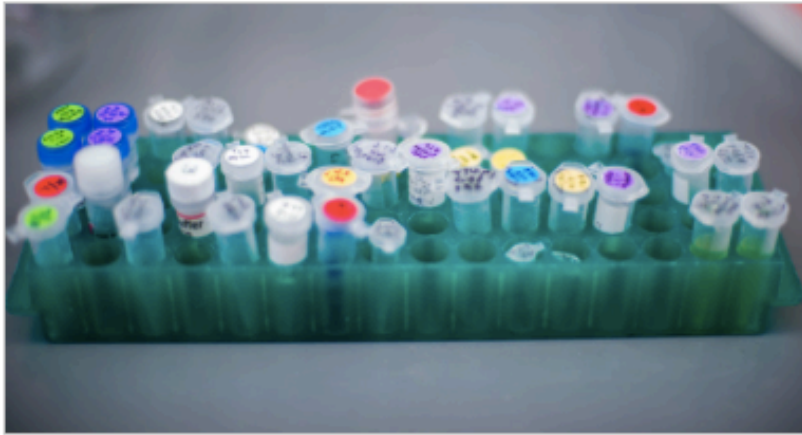


Tozadenant

FOXFEED BLOG

Parkinson's Tozadenant Trial Discontinued

Posted by **Rachel Dolhun, MD**, November 15, 2017



UPDATE: 11/20/2017 Acorda Therapeutics, Inc. today announced discontinuation of its tozadenant clinical development program based on information related to serious adverse events. The company will immediately cease dosing all enrolled participants. Acorda does, however, expect to report data next year on the over 90 percent of participants who completed the Phase III trial. [Read the full press release here.](#)

The Michael J. Fox Foundation's thoughts are with the families of individuals affected by cases of agranulocytosis – lack of infection-fighting white blood cells -- and sepsis (a severe infection) identified in seven individuals in Acorda Therapeutics, Inc.'s Phase III tozadenant trial. Five cases proved fatal. The company announced today that trial participants will undergo weekly blood cell count monitoring from now on.

Trial interrotto alcuni mesi fa per ragioni di sicurezza: agranulocitosi e sepsi

Istradefyllina

EXPERT
REVIEWS

The efficacy of oral adenosine A_{2A} antagonist istradefylline for the treatment of moderate to severe Parkinson's disease

Expert Rev. Neurother. 15(12), 1383–1390 (2015)

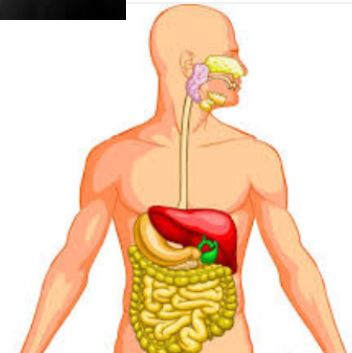
Appena terminato studio multicentrico fase 3 per registrazione in Europa e USA: a breve i risultati definitivi

Table 1. Published efficacy of istradefylline in PD patients with motor fluctuation. Changes are intended versus baseline value.

	Off time (hours)	UPDRS- III
LeWitt et al. <i>Ann Neurol</i> 2008 [4]		
Istradefylline 40 mg	-1.79 p = 0.006	-2.8 p = 0.838
Placebo	-0.64 p = 0.006	-2.9 p = 0.838
Hauser et al. <i>Mov Disord</i> 2008 [7]		
Istradefylline 20 mg	-1.6 p = 0.03	-3.2 p = 0.41
Placebo	-0.9 p = 0.03	-1.9 p = 0.41
Fernandez et al. <i>Park Rel Disord</i> 2010 [6]		
Istradefylline 40 mg		-0,74 p = 0.228
Placebo		0.36 p = 0.228
Pourcher et al. <i>Park Rel Disord</i> 2012 [23]		
Istradefylline 10 mg	-1.0 p = 0.529	-1.0
Istradefylline 20 mg	-1.1 p = 0.529	-0.8
Istradefylline 40 mg	-1.5 p = 0.529	-2.9 p = 0.043
Placebo	-1.3 p = 0.529	-0.8
Mizuno et al. <i>Mov Disord</i> 2013 [9]		
Istradefylline 20 mg	-0.99 p = 0.003	-3.7 p = 0.086
Istradefylline 40 mg	-0.96 p = 0.003	-4.9 p = 0.001
Placebo	-0.23	-2.8

(Vorovenci et al, 2015)

TRATTAMENTO SINTOMATICO



Sintomi non motori

Terapia dei sintomi non motori

Trattamento dei disturbi cognitivi: esperienze negative recenti

DONEPEZIL ad alte dosi

CUPID study
(NCT02415062)

- ✓ 24 settimane, fase III
- ✓ 23 mg/die vs 10 mg Donepezil
- ✓ pazienti PDD con MMSE 10-24
- ✓ misura di outcome primario Korean MMSE-2

non disponibili risultati

MUSTARDD-PD study
(NCT01014858)

- ✓ fase III: donepezil vs placebo
- ✓ soggetti con PDD lieve e PD-MCI (22 sites in UK)

Interrotto precocemente per problemi di arruolamento

Terapia dei sintomi non motori Trattamento dei disturbi cognitivi: esperienze recenti

RESEARCH ARTICLE

Rivastigmine for Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease: A Placebo-Controlled Study

Eugenia Mamikonyan, MS,¹ Sharon X. Xie, PhD,² Emilie Melvin,³ and Daniel Weintraub, MD^{1,4*}

2015

- ✓ Pazienti PD-MCI (28), 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, single-site study con cerotto transdermico di Rivastigmina (9.5 mg/24 h)
- ✓ outcome primario Alzheimer's Disease Cooperative Study—Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC) punteggio MCI
- ✓ la risposta in termini di punteggio CGIC mostra un trend a favore di rivastigmina ma non risulta statisticamente significativa
- ✓ Rivastigmina mostra un effetto significativo su Everyday Cognition Battery (ECB) e un trend positivo al Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8)

Psicosi

Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial

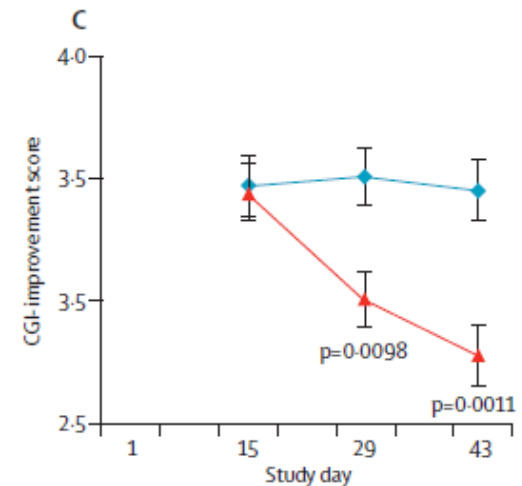
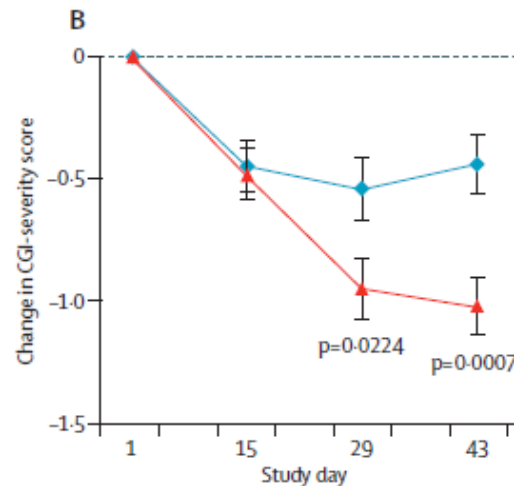
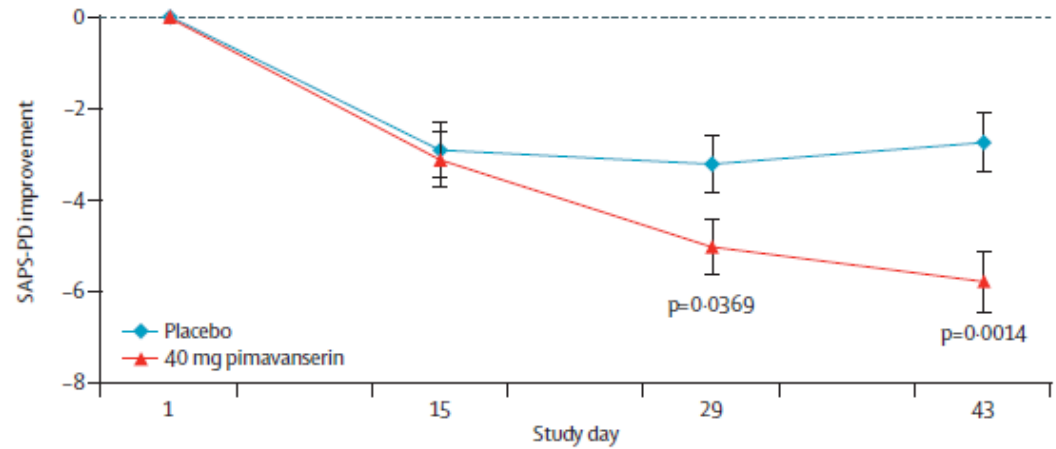


Jeffrey Cummings, Stuart Isaacson, Roger Mills, Hilde Williams, Kathy Chi-Burris, Anne Corbett, Rohit Dhall, Clive Ballard

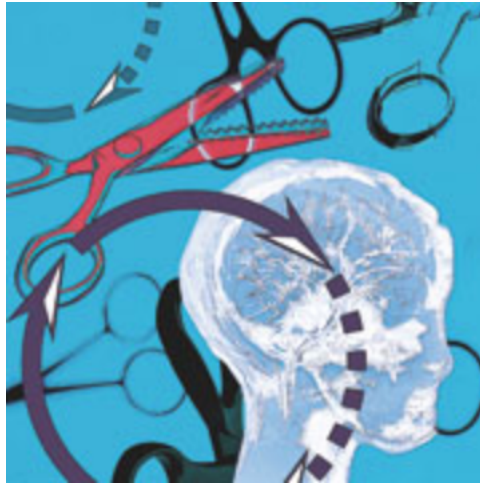
199 pazienti con psicosi
randomizzati (1:1)
95 pz pimavanserin 40 mg/die
90 pz placebo

Gruppo Pimavanserin
**-5,79 decremento della SAPS-PD
rispetto a -2,73 (gruppo placebo)**

Ben tollerato



Farmaci neuroprotettivi



Exenatide

Meccanismo d'azione: agonista dei recettori glucagone-like peptide 1 (GLP-1), passa la barriera ematoencefalica

Analogo sintetico dell'Exendina 4 (peptide di 39 aminoacidi isolato dalla lucertola Gila Monster), è un ***incretino-mimetico***

INCRETINE

peptidi di origine intestinale secreti in risposta all'ingestione di un pasto (stimolano il 60-70% della secrezione insulinica in risposta a un pasto)

Due peptidi sono responsabili all'80% dell'effetto incretina, riversati in circolo dopo un pasto rispettivamente dalle cellule K e L dell'intestino:

-**Glucose-mediated Insulinotropic Peptide (GIP)**

-**Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)**

Mostra una considerevole sovrapposizione di aminoacidi con GLP-1 nativo (circa 53%) ed è in grado di esercitare attività glicoregolatoria simile



Exenatide

Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Athauda 2017

62 pz

Exenatide 2 mg sc versus placebo

1 volta/settimana per 48 settimane + 12 settimane di wash out

Add on rispetto alla normale terapia

Outcome primario: punteggio MDS-UPDRS parte III in OFF

Anche outcome cognitivo (Mattis Dementia rating scale) e non motorio

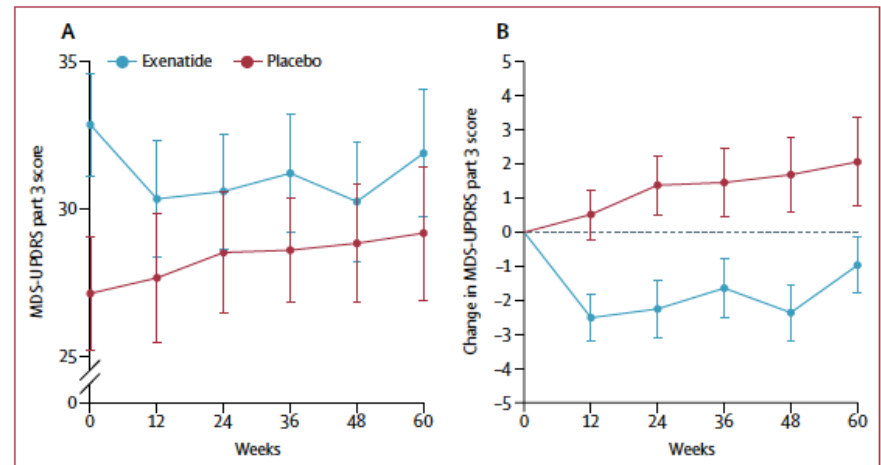
DATSCAN pre e post trattamento

Prelievi ematici e liquorali: passa la BEE ed è rilevabile nel CSF

MDS-UPDRS III: differenza media -3,5 (p=0,03)

Nessuna differenza sugli score I-IV in ON,
né sui sintomi cognitivi o non motori, né sulla QOL

Effetto sintomatico o disease-modifying?



Farmaci con ipotetico effetto sulla neuroinfiammazione

- Antidiabetici

- Statine

Es. Simvastatina, Lovastatina

Simvastatin as a Neuroprotective Treatment for Moderate Parkinson's Disease (PD STAT)

Lovastatin as a Neuroprotective Treatment for Early Stage Parkinson's Disease

- Inibitori delle fosfodiesterasi

Es. ITI-214: in corso trial fase 1-2

- Calcio antagonisti

- Cannabinoidi

- Chelanti: es. deferiprone

Farmaci con ipotetico effetto sulla neuroinfiammazione: Antidiabetici

Altri farmaci agonisti del GLP-1

studi preclinici con evidenza di effetto neuroprotettivo e anti-infiammatorio comune a tutta la classe

Studi sia su modelli animali di AD, con riduzione del carico di beta amiloide, che di PD con inibizione della cascata pro-apoptotica infiammatoria

NCT02953665

Liraglutide

In corso studio fase 2 vs placebo

Fine arruolamento prevista per settembre 2019

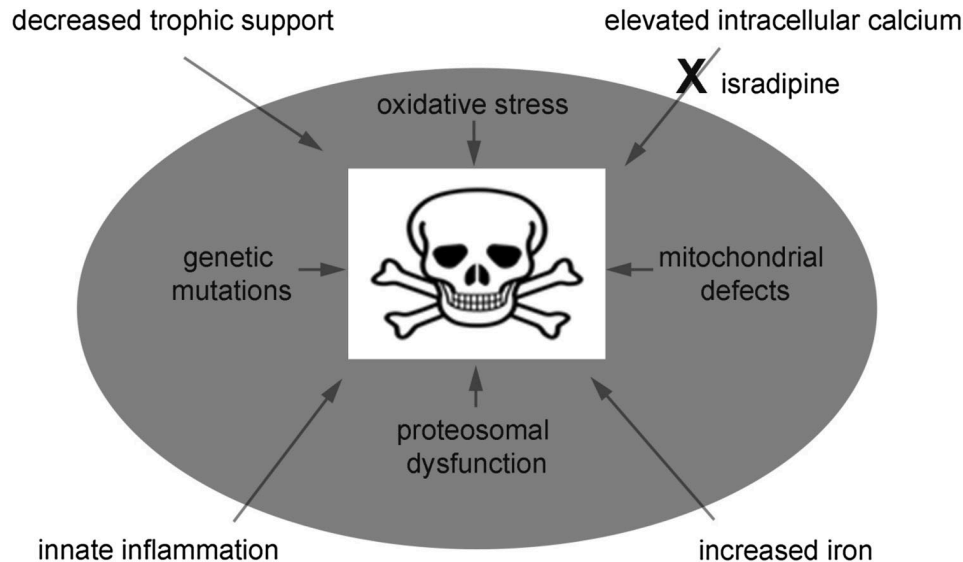
Outcome motorio, non motorio, cognitivo

Monosomministrazione giornaliera

Dose 1,2-1,8 mg

Farmaci con ipotetico effetto sulla neuroinfiammazione: Calcio-antagonisti

Calcium Channel Antagonists as Disease-Modifying Therapy for Parkinson's Disease: Therapeutic Rationale and Current Status



Swart, CNS Drugs 2016

Isradipina e MP

Phase II Safety, Tolerability, and Dose Selection Study of Isradipine as
a Potential Disease-Modifying Intervention in Early Parkinson's Disease
(STEADY-PD)

PSG, Mov Disord 2013

Fase II completata, in corso trial fase III ma al momento reclutamento interrotto

Cannabinoidi

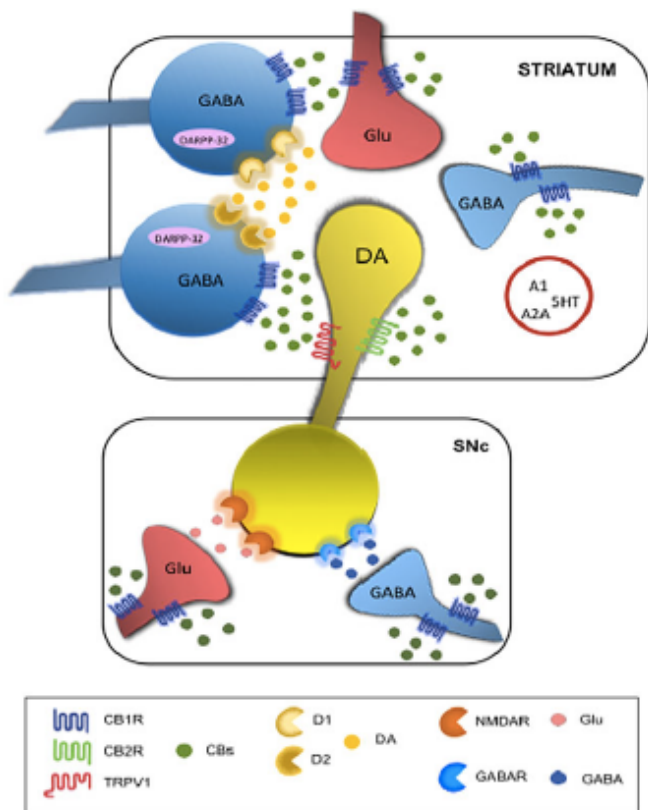
Distribuzione dei recettori

Possibile effetto:

- ✓ Disease modifying?
- ✓ Sintomatico?

sintomi motori e non motori, in particolare LID per modulazione del rilascio di glutammato

(Cannabis and cannabinoid research 2017)



Survey on Cannabis Use in Parkinson's Disease: Subjective Improvement of Motor Symptoms

Kateřina Venderov, PharmD, PhD,¹
 Evžen Ruřicka, MD, DSc,^{2*} Viktor Vořřek, PharmD,³
 and Peter Viřnovsk, MD, PhD¹

339 pts PD, questionario anonimo
 85 uso di spontaneo di cannabis (decotto)

- 45,9% miglioramento della sintomatologia in generale
- 30,6% del tremore
- 44,7% della bradicinesia
- 37,7% della rigidit muscolare
- 14,1% riferisce miglioramento delle discinesie

Cannabinoidi

Cannabinoids in Parkinson's Disease

Mario Stampanoni Bassi,^{1,2} Andrea Sancesario,¹ Roberta Morace,¹ Diego Centonze,^{1,2,*} and Ennio Iezzi¹

Table 1. Clinical Studies Examining Whether Cannabinoids Improve Motor and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease

(Cannabis and cannabinoid research 2017)

Study design	Number of patients	Cannabinoids	Results	Authors
Patient survey	84	Smoked cannabis	Forty-six percent of patients described some benefit; 31% reported improvement of rest tremor, 45% of bradykinesia and 14% of LID	Venderová et al. ⁸⁸
Patient survey	9	Cannabis	Seven patients (78%) reported improvement of mood and sleep, two patients reported improved motor symptoms, not specifically dyskinesias	Finseth et al. ⁸⁹
Case series	5	Smoked cannabis, 1 g cannabis (2–9% THC)	No benefit for tremor following single administration	Frankel et al. ⁹⁰
Open-label	22	Smoked cannabis, 0.5 g cannabis	Thirty minutes after smoking cannabis, patients reported improvement in tremor, rigidity, bradykinesia, pain, and sleep	Lotan et al. ⁹¹
Four-week open-label	6	CBD up to 400 mg/day	Improvements on the Brief Psychiatric Rating Scale and Parkinson Psychosis Questionnaire	Zuardi et al. ⁹²
Case series	4	CBD 75 or 300 mg/day	Benefits for rapid eye movement sleep behavior disorder	Chagas et al. ⁹³
Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover	5	Nabilone	Significant reduction of the Rush Dyskinesia Disability Scale and total LID time; two patients reported improvement in painful off-dystonia	Sieradzan et al. ⁹⁴
Four-week randomized, double-blind, placebo-controlled crossover	17	Cannador (1.25 mg CBD and 2.5 mg THC)	No improvement of LIDs on multiple outcomes. No significant changes for motor symptoms (UPDRS-III), quality of life (PDQ-39) or sleep	Carroll et al. ⁹⁵
Randomized, double-blind, placebo-controlled	8	Rimonabant	No effect on motor symptoms or LID (UPDRS and standardized videotape)	Mesnage et al. ⁹⁶
Randomized, double-blind, placebo-controlled	21	CBD 75 or 300 mg/day	No changes for total UPDRS or any subscales. Improvement for total PDQ-39 score and activities of daily living subscores for the CBD 300 mg/day group	Chagas et al. ⁹⁷

Risultati molto controversi, RCT non supportano al momento l'utilizzo

SPECIAL ARTICLE



Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders
Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology

Koppel, 2014



Linee guida: Estratti della cannabis probabilmente inefficaci sulle LID

Terapia chelante come strategia disease-modifying: deferiprone

In corso...

NCT02655315

Conservative Iron Chelation as a Disease-modifying Strategy in Parkinson's Disease (FAIRPARKII)

Fase 2

Deferiprone 15-30 mg/kg vs placebo

Outcome motorio, non motorio, qualità della vita, effetto neuroprotettivo

NCT02728843

Study of Parkinson's Early Stage With Deferiprone (SKY)

Fase 2

Deferiprone 600-2400 mg cps vs placebo

Outcome primario MDS-UPDRS

Outcome secondari comprendono misure di stress ossidativo e biomarkers di infiammazione

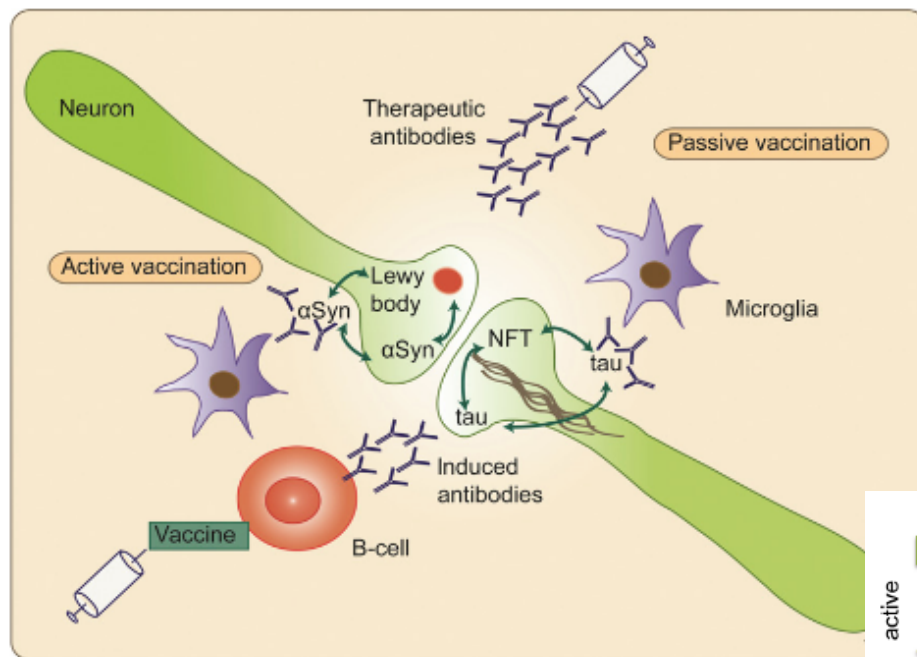
Trials clinici in corso di reclutamento: target alfa-sinucleina

Journal of
Neurochemistry

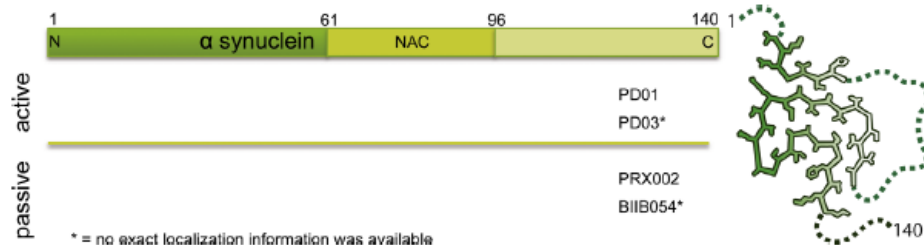


Vaccination strategies in tauopathies and
synucleinopathies

(Braczynski 2017)



Immunizzazione
attiva-passiva



Principali trials clinici con target alfa sinucleina

FARMACO	AZIONE	PZ	FASE	BRAND
AFFITOPE® PD01A s.c. injection	<u>Immunizzazione attiva</u> Peptide che mima l'estremità C-terminale di α -syn	MP MP fase precoce MSA fase precoce MP-GBA	I/Ib	AFFIRIS
AFFITOPE® PD03A s.c. injection	<u>Immunizzazione attiva</u> Peptide analogo	MP e MSA fase precoce	I	AFFIRIS
PRX002	<u>Immunizzazione passiva</u> anticorpo monoclonale anti- α -syn	HC MP	I	PROTHENA-ROCHE
BIIB054	<u>Immunizzazione passiva</u> anticorpo monoclonale anti- α -syn	HC MP fase precoce	I	BIOGEN

**Trials clinici in corso di reclutamento:
anticorpi anti-alfasinucleina**

**In corso fase 2 per PRX002 e BIIB054
Fine arruolamento previsto in entrambi i casi per il 2021
Diversi dosaggi di infusione vs placebo**

NCT03100149

**A Study to Evaluate the Efficacy of RO7046015 in Participants
With Early Parkinson's Disease (PASADENA)**

NCT03318523

**Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics
of BIIB054 in Participants With Parkinson's Disease (SPARK).**



WEBINAR *pacienti* 2018

P
K
I
N
S
O
N

MAGGIO:

31 Maggio, ore 15.00

Informare i familiari per una migliore gestione delle persone con malattia di Parkinson a domicilio