

GIORNATA NAZIONALE
PARKINSON



in memoria del Dr. Giulio Riboldazzi

27 NOVEMBRE 2021



Un'iniziativa promossa da



con il Patrocinio di



PRO MUOVI AMO
la Ricerca.

**NUOVE TERAPIE FARMACOLOGICHE per
la MALATTIA di PARKINSON: un
AGGIORNAMENTO sugli STUDI CLINICI in
CORSO**

Manuela Contin

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna
AUSL di Bologna

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Alma Mater Studiorum- Università di Bologna

I “bisogni non corrisposti” nella terapia della Malattia di Parkinson

- Agenti efficaci che assicurino una risposta motoria stabile nel corso della giornata, non complicata da fluttuazioni motorie e movimenti indesiderati.
- Agenti efficaci nel trattamento di sintomi poco responsivi alle terapie attualmente disponibili (instabilità posturale, “freezing” della marcia).
- Terapie mirate anche alla gestione dei sintomi non motori che spesso accompagnano e addirittura precedono la sintomatologia motoria nei pazienti parkinsoniani.
- **Agenti in grado di prevenire, rallentare e/o arrestare la progressione dei sintomi.**

Strategie terapeutiche in fase di sviluppo per la Malattia di Parkinson

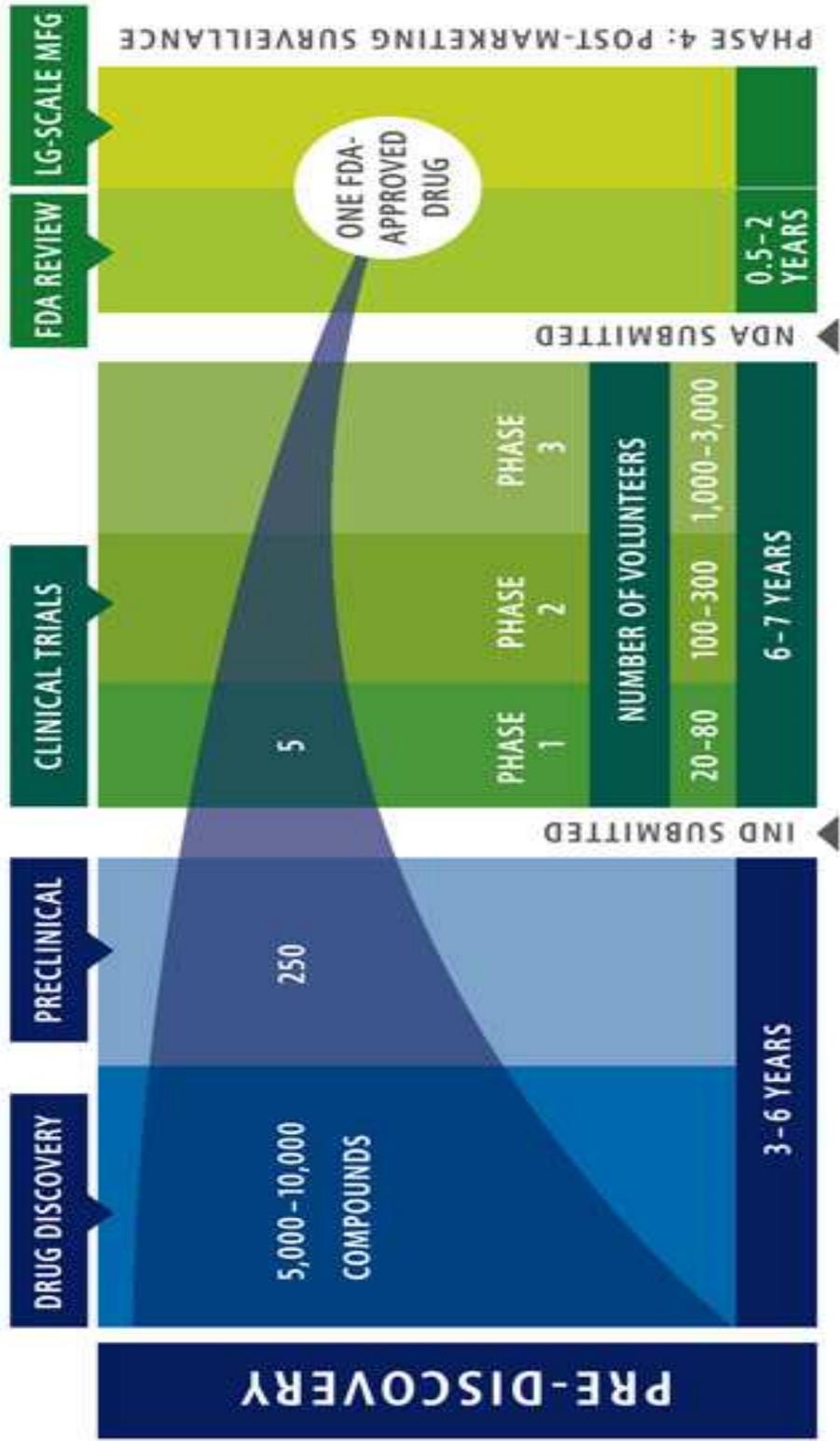
1. Terapie sintomatiche:

- sintomi motori
- sintomi non motori

2. Terapie in grado di modificare il decorso della malattia:

- approccio basato su osservazioni epidemiologiche
- approccio basato su meccanismi cellulari di neurodegenerazione

Drug Discovery and Development: A LONG, RISKY ROAD



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2021 Update

Kevin McFarthing^a, Gary Rafaloff^b, Marco A.S. Baptista^c, Richard K. Wyse^d and Simon R.W. Stott^{d,*}

^aParkinson's Research Advocate, Oxford, UK

^bParkinson's Research Advocate, Marlboro, NJ, USA

^cThe Michael J Fox Foundation, Grand Central Station, New York, USA

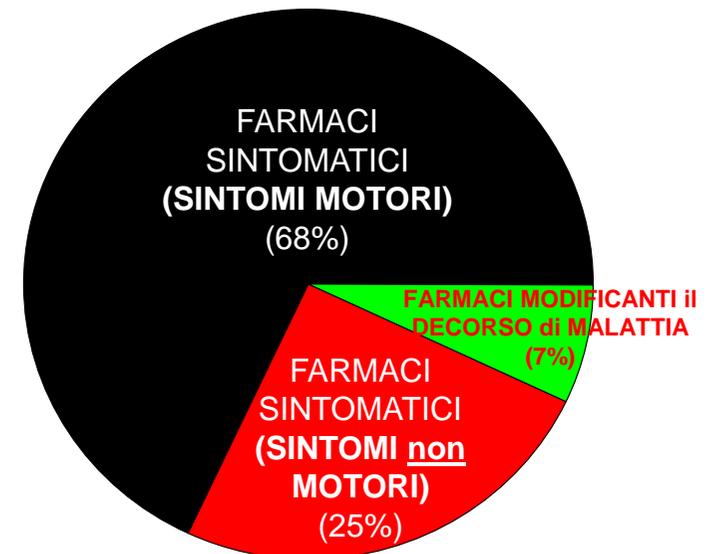
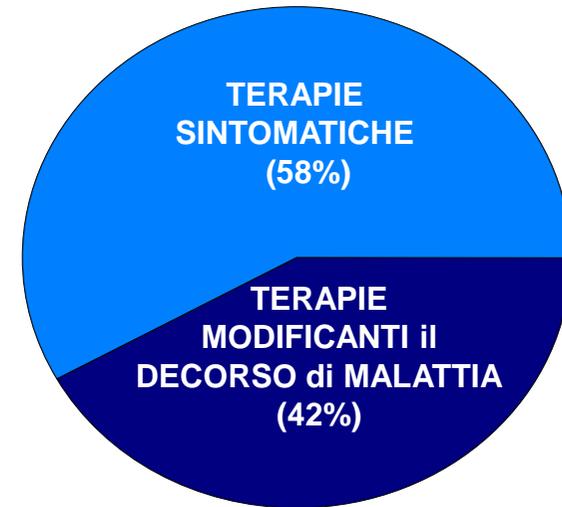
^dCure Parkinson's, London, UK

Journal of Parkinson's Disease 11 (2021) 891–903

Sono stati identificati 142 studi dal registro **ClinicalTrials.gov** e 14 dal registro **World Health Organization** che rispondevano ai criteri d'inclusione per l'analisi.

Novantuno studi (58%) erano ricompresi nell'ambito delle terapie sintomatiche, 65 (42%) fra le terapie in grado di modificare il decorso di malattia, distribuiti complessivamente come segue:

- 34% studi di fase 1,
- 46% fase 2
- **20% fase 3.**



TRATTAMENTI SINTOMATICI: SINTOMI MOTORI

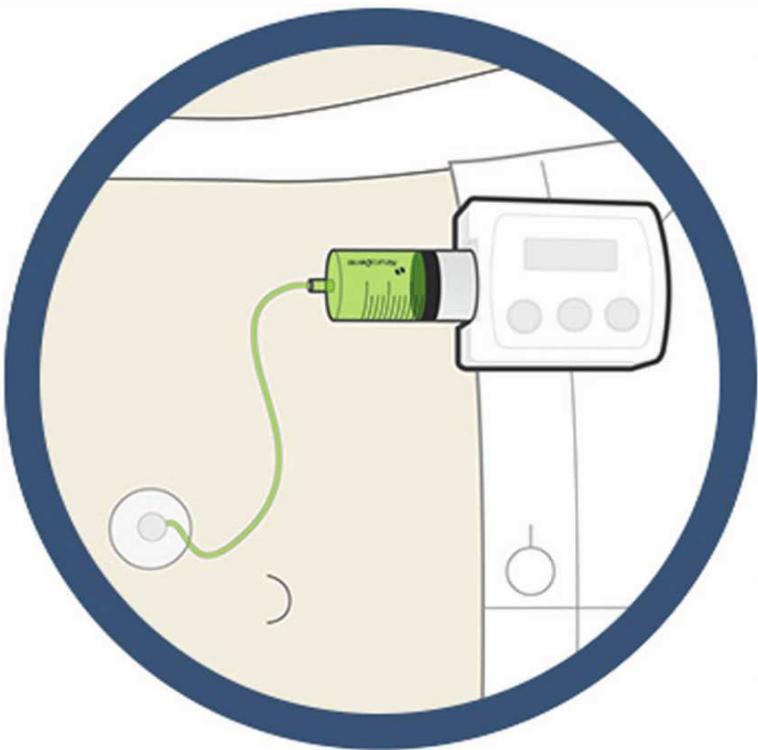
STRATEGIE DOPAMINERGICHE

RAZIONALE

- Ottimizzazione della farmacocinetica della **levodopa**: ottenere dei profili di concentrazione plasmatica e della relativa risposta motoria più stabili nel corso della giornata.
- Mettere a punto formulazioni di **levodopa e/o agonisti dopaminergici** che possano essere utilizzate con praticità come «terapia di salvataggio» nel caso di blocchi motori.

NUOVE STRATEGIE DOPAMINERGICHE IN CORSO DI SVILUPPO (Fase 3)

TIPOLOGIA	FARMACO	MECCANISMO
NUOVE FORMULAZIONI DI LEVODOPA (LD)	IPX203	LD+ carbidopa (CD) a rilascio "misto", immediato e prolungato
	ND0612	LD+CD per via sottocutanea
	ABBV-951	LD+CD per via sottocutanea
NUOVA FORMULAZIONE DI ROTIGOTINA	LY03003	Microsfere a rilascio prolungato per somministrazione intramuscolo
NUOVA FORMULAZIONE DI APOMORFINA	APL-130277	Apomorfina in film per somministrazione sublinguale
FORMULAZIONE COMBINATA DI PRAMIPEXOLO RP + RASAGILINA	P2B001	Associazione di due agenti con meccanismi diversi: agonista dopaminergico (pramipexolo), inibitore enzima MAO-B (rasagilina)
NUOVO AGONISTA DOPAMINERGICO	CVL-751 (tavapadon)	Agonista dopaminergico attivo a livello dei recettori D1/D5



ND0612H

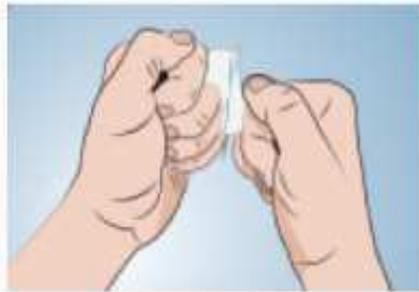
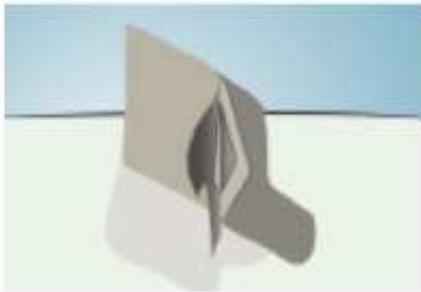


ND0612L



APL-130277

Apomorfina film sublinguale



TERAPIE con SPECIFICHE INDICAZIONI PER i SINTOMI NON MOTORI nella MALATTIA di PARKINSON

COGNITIVI e NEUROPSICHIATRICI



RIVASTIGMINA

Trattamento sintomatico della **demenza** da lieve a moderatamente grave in pazienti con malattia di Parkinson idiopatica.

CLOZAPINA

Nei **disturbi psicotici** in corso di Malattia di Parkinson, dopo il fallimento di una gestione terapeutica classica.

TRATTAMENTI SINTOMATICI: SINTOMI **non** MOTORI

AGENTE	MECCANISMO d'AZIONE	INDICAZIONE
Ampreloxetina	Inibitore del reuptake di noradrenalina	Ipotensione ortostatica neurogena sintomatica in soggetti con insufficienza autonoma primaria
Nabilone	Cannabinoide, analogo sintetico del tetraidrocannabinolo, agonista parziale recettori CB1 e CB2	Cambiamenti nella sonnolenza, fatica, dolore, ansietà, comportamento impulsivo-compulsivo
Escitalopram Nortriptilina	Confronto dell'efficacia clinica e rapporto costo-efficacia dell'inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (escitalopram) e dell'antidepressivo triciclico (nortriptilina), rispetto al placebo	Depressione
Solifenacina succinato	Antispastico delle vie urinarie	Vescica iperattiva

Trattamenti in grado di rallentare la progressione dei sintomi

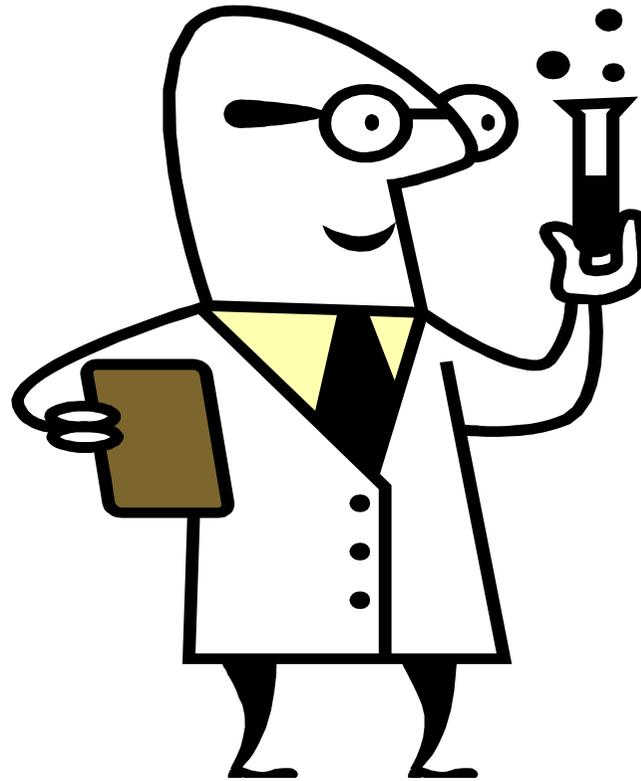
COMPOSTO	MECCANISMO	INDICAZIONE ATTUALE
Exenatide	Agonista recettori GLP-1 (glucagon-like peptide 1)	Trattamento del diabete mellito di tipo 2
Memantina	Antagonista non competitivo dei recettori NMDA. <i>Inibizione del trasferimento da cellula a cellula di alfa-sinucleina ?</i>	Trattamento di pazienti adulti con malattia di Alzheimer da moderata a grave

Problematiche delle sperimentazioni cliniche di agenti sintomatici nella malattia di Parkinson

- ❑ Limiti dei modelli sperimentali animali di malattia di Parkinson, che solo in parte riproducono la progressiva neurodegenerazione e la lunga fase presintomatica che caratterizza la malattia.
- ❑ Sperimentazioni basate su meccanismi fisiopatologici non completamente chiariti (vedi stimolazione continua dopaminergica).
- ❑ Scarsa attenzione alle caratteristiche farmacocinetiche degli agenti oggetto di sperimentazione, inappropriata scelta delle dosi, trattamenti di breve durata, non predittivi della risposta terapeutica a lungo termine.
- ❑ Marcato apporto dell'effetto placebo nelle sperimentazioni cliniche

Problematiche delle sperimentazioni cliniche di agenti “neuroprotettivi” nella malattia di Parkinson

- ❑ Assenza di biomarcatori, preclinici e clinici, di malattia.
- ❑ Come misurare la “neuroprotezione”, quale variabile di esito scegliere?
- ❑ Come distinguere gli effetti neuroprotettivi da quelli sintomatici?
- ❑ Quali soggetti includere nei trial clinici?
Persone a rischio di sviluppare la malattia che non hanno ancora manifestato la sintomatologia clinica?



GRAZIE per l'ATTENZIONE