MALATTIA DI PARKINSON
NOVITA' SULL' ARGOMENTO IN FATTO DI TERAPIE

G. Palermo

Unità di Neurologia,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Pisa

ROMA, 3° Congresso SIN Giovani, 2 Marzo 2019

In che direzione vanno le nuove terapie?

Nuovi farmaci dopaminergici

Terapie cellulari

Nuove formulazioni di farmaci già disponibili per il trattamento della MP

Farmaci diretti su target non dopaminergici

Farmaci con indicazione per altre patologie ma potenzialmente efficaci nella MP

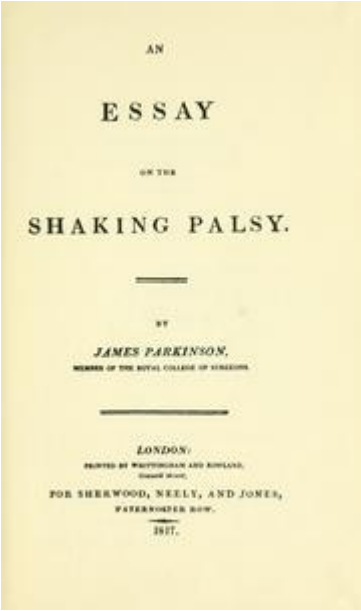
Farmaci già disponibili per la MP utilizzati per il trattamento di sintomi non motori

Terapia genica

Farmaci che agiscono sulla “neuroinfiammazione”

Farmaci disease-modifying

Il“miracolo” Levodopa



AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

JAMES PARKINSON,

MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:

PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,

Crown Court,

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,

PATERNOSTER ROW.

1817.

“There appears to be sufficient reason for hoping that some remedial process may ere long be discovered, by which, at least, the progress of the disease may be stopped”

(James Parkinson, 1817)

Hornikiewicz

“Before the 1960s the clinical features and basic neuropathology of the disorder had been established, anticholinergic drugs and stereotaxic surgery were popular, but the illness progressed relentlessly and was the cause of miserable disability”.

(David Marsden, 1990)

Ma…

Discinesie

Fluttuazioni motorie

Fluttuazioni non motorie

Sindrome da disregolazione dopaminergica

La LD non è il farmaco perfetto

Disturbo del controllo degli impulsi

Psicosi e Allucinazioni

Punding

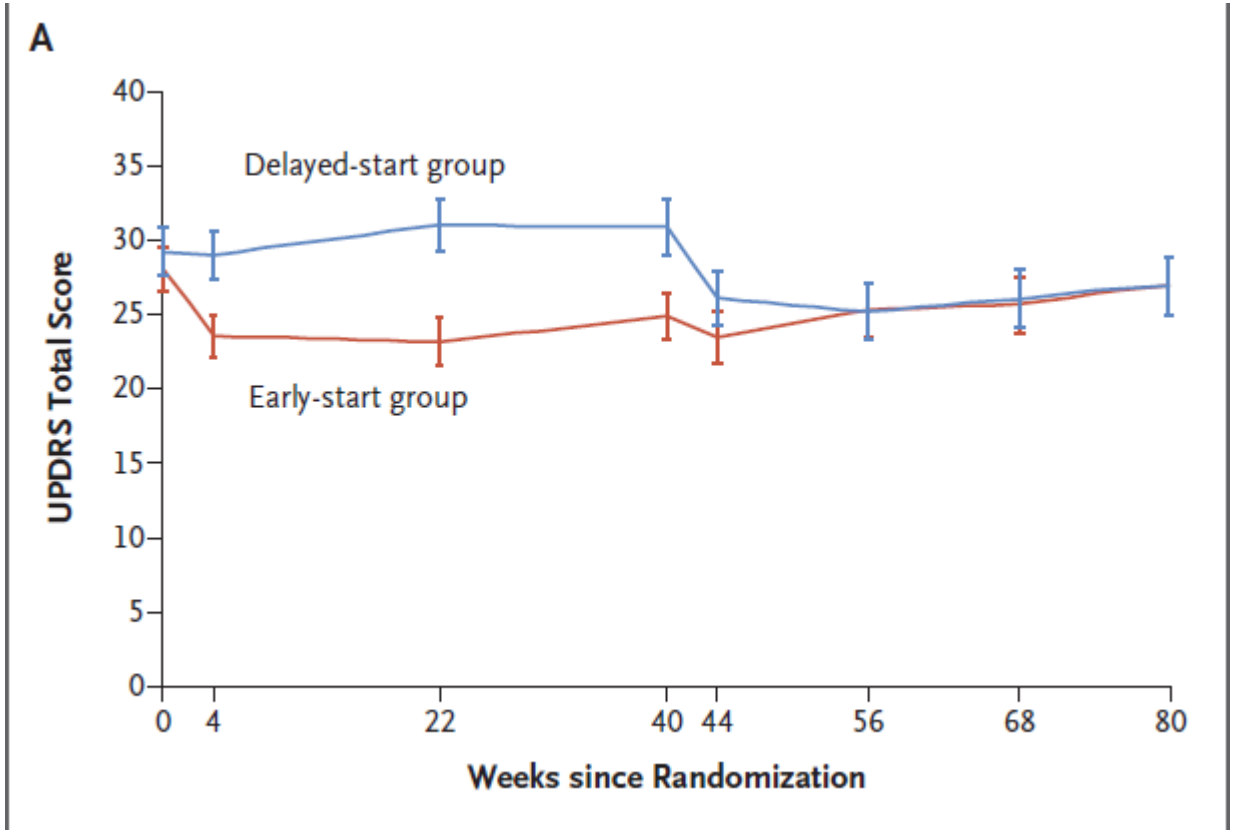
Ipomania/Mania

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 24, 2019 VOL. 380 NO. 4

Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease

C.V.M. Verschuur, S.R. Suwijn, J.A. Boel, B. Post, B.R. Bloem, J.J. van Hilten, T. van Laar, G. Tissingh, A.G. Munts, G. Deuschl, A.E. Lang, M.G.W. Dijkgraaf, R.J. de Haan, and R.M.A. de Bie, for the LEAP Study Group*



- a 222 MP → LD/CD 100/25 mg x 3 volte die per 80 settimane (early-start group)

- a 223 MP → Placebo per 3 volte die per le prime 40 settimane e passaggio successivo all'assunzione di LD/CD 100/25 mg x 3 volte die per le altre 40 settimane (delayed-start group)

Nuove formulazioni di farmaci già disponibili per il trattamento della MP

Nuove formulazioni di levodopa

Via di somministrazione orale:

- IPX066 (LD/CD IR+ER): **approvato** ma non ancora disponibile in Italia (APEX-PD, ADVANCE-PD and ASCEND-PD clinical trials).
- AP09004 (Accordion Pill LD/CD): **in corso studi fase III**

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
LD/CD Microtablets (MyFid)

Inalatoria

CVT301: fase III (Acorda)

Transdermica/transcutanea

ND0612: fase II (Neuroderm)

IPX066

approvato dall'FDA nel gennaio 2015 con il nome commerciale di RYTARY/Numient

Nuova formulazione di levodopa-carbidopa contenente sia la forma a rilascio immediato (IR) sia la forma a rilascio prolungato (ER), che si dissolvono con velocità diverse durante il loro passaggio nel tratto gastrointestinale

Effetto precoce ma più prolungato rispetto alla sola formulazione IR

Farmacodinamica: permette la riduzione del numero di somministrazioni
Somministrabile 3-5 volte/die, Dose massima 2450 mg/die
Conversione da Levodopa IR: +30%

Risultati positivi sia in fase precoce che tardiva di malattia:
EARLY-PD: migliora sintomi motori e attività quotidiane
PD AVANZATO: riduce l'OFF giornaliero senza aumentare le discinesie invalidanti

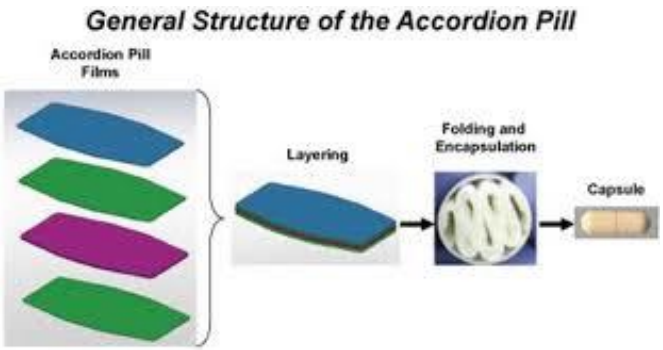
23.75 mg / 95 mg*

36.25 mg / 145 mg*

48.75 mg / 195 mg*

61.25 mg / 245 mg*

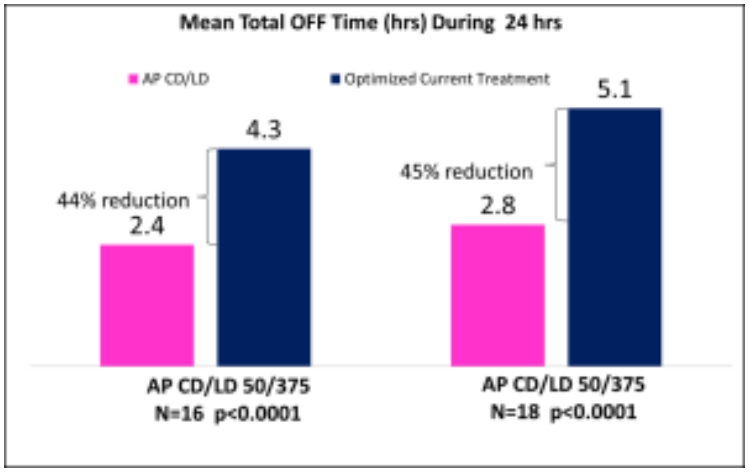
Accordion pill



Formulazione a rilascio prolungato: struttura planare a film multistrato biodegradabile, piegato a forma di fisarmonica e poi inserito in capsule di dimensioni standard

Si scioglie nello stomaco e vi dispiega gli strati consentendo una copertura fino a 12 ore

Studio di fase II (16 pazienti PD):
significativa riduzione dei periodi OFF totali rispetto alla terapia con levodopa standard (in media di 2.4.vs 4.3 ore, 44% di riduzione $p<0.0001$)

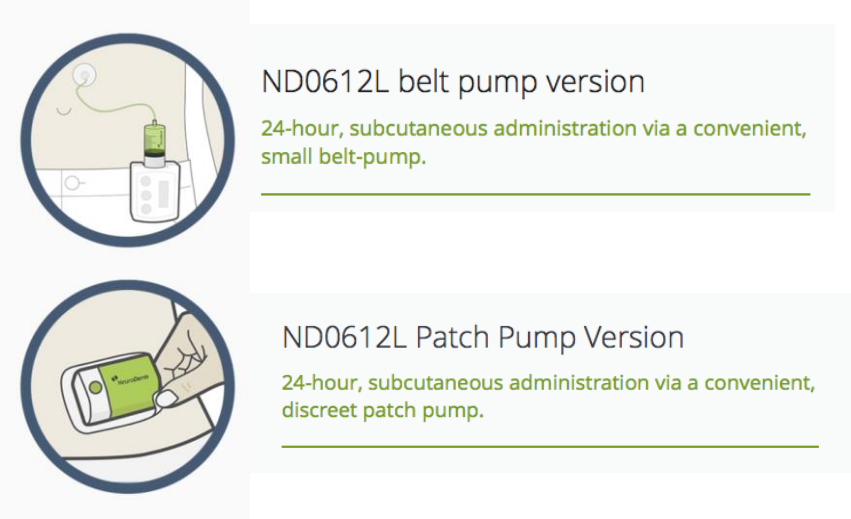


Fase III in corso: terminata fase "core"
IN 11 004, in corso estensione open label
NCT02615873

Le Witt Mov Disord 2014 Poster
http://intecpharma.com/pipleline/ap-cdld/

ND 0612

- ✓Formulazione liquida di LD/CD
- ✓Evita l'assorbimento GI
- ✓Infusione continua attraverso un micro infusore
- ✓Livelli di LD stabili
- ✓Fase I: conclusa (livelli di LD stabili e efficaci)
- ✓Studi di Fase II in corso



Neurology®
THE MOST WIDELY READ AND HIGHLY CITED PEER-REVIEWED NEUROLOGY JOURNAL
www.neurology.org

AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY.
www.aan.com

Giladi et al., 2015 Poster Session

Farmacocinetica e sicurezza di ND0612L (L-dopa/carbidopa per infusione sottocutanea): risultati da uno studio di fase II in soggetti con Malattia di Parkinson da moderata a severa

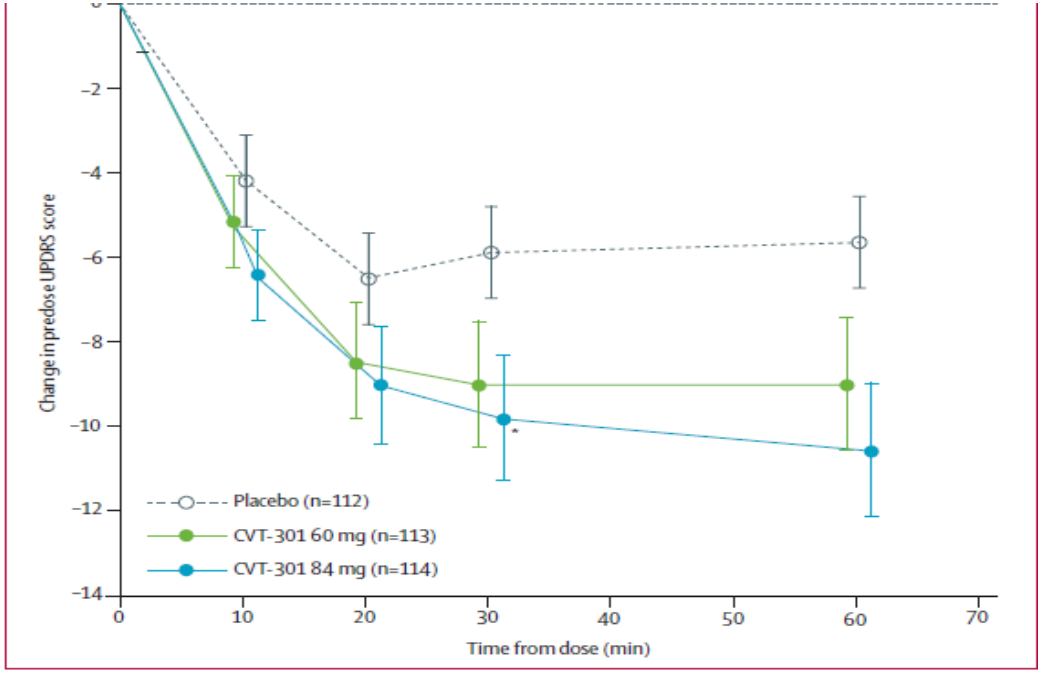
Fase 2, 30 MP, con fluttuazioni, trattati per 14 giorni, ND0612 vs placebo

Safety and efficacy of CVT-301 (levodopa inhalation powder) on motor function during off periods in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial

Lancet Neurol 2019; 18: 145–54

(LeWitt et al., 2019)

Articles



- ✓ Formulazione inalatoria di L-Dopa
- ✓ Evita l'assorbimento GI
- ✓ Assicura un assorbimento quasi immediato
- ✓ Può essere usato come farmaco "di salvataggio" per alleviare periodi OFF improvvisi e imprevedibili

J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2018 Jun;31(3):155-161. doi: 10.1089/jamp.2016.1354. Epub 2017 Nov 21.

Pulmonary Safety and Tolerability of Inhaled Levodopa (CVT-301) Administered to Patients with Parkinson's Disease.

LeWitt PA[1], Pahwa R[2], Sedkov A[3], Corbin A[3], Batycky R[3], Murck H[3].

CONCLUSION: Acute and longitudinal assessment of pulmonary function showed that CVT-301 treatment was not associated with acute airflow obstruction in this population. CVT-301 was generally safe and well tolerated.

Altre formulazioni di dopamino-agonisti: apomorfina sublinguale

RESEARCH ARTICLE

Sublingual Apomorphine (APL-130277) for the Acute Conversion of OFF to ON in Parkinson's Disease

(Hauser, MDS 2016)

Studio fase 2
Dose da 10 fino a 30 mg in base alla risposta
19 pazienti
15 pazienti (78.9%) raggiungono l'ON

Tutti entro 30 min, di questi 6 pazienti entro 15 min (40%)
Durata media dell'ON 50 min
9 pazienti (60.0%) con ON ≥90 min

Effetti collaterali più comuni

- **Confusione (36.8%)**
- **Sonnolenza (31.6%)**
- **Nausea (21.1%)**
- **Irritazione mucosa orale**

In corso studi di fase 3

Una nuova formulazione di rotigotina

NCT03589066
An Open-label, Randomized, Parallel-group Trial to Evaluate the Pharmacokinetics of Two Formulations of LY03003 After a Single Intramuscular Injection Administered to Patients With Parkinson's Disease

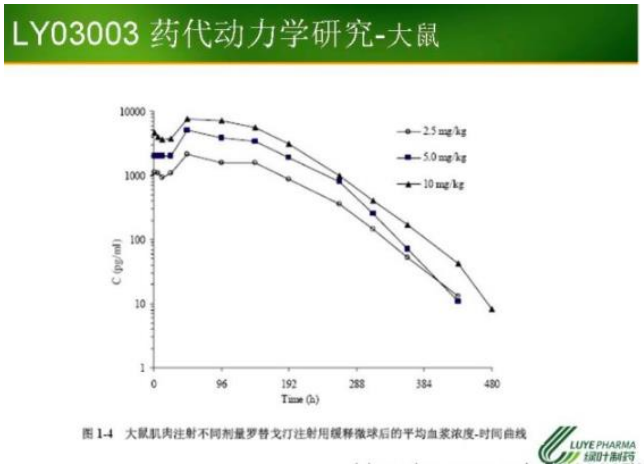
Fase 1, 20 partecipanti
Unica somministrazione di LY03003 28 mg in 2 diverse formulazioni

LY03003 è una formulazione di rotigotina in microsfere a rilascio modificato
Somministrazione intramuscolare, una volta a settimana

Negli USA la molecola è stata approvata e dispensata da ulteriori studi di fase 2 (ne sarà testata la biodisponibiiltà in rapporto alla Rotigotina transdermica)
In Cina è stato invece autorizzato l'inizio di uno studio di fase 3

Non sono disponibili dati pubblicati…

Luye Pharma Group



Nuovi farmaci dopaminergici

Concluso studio di fase 2
NCT03185481 **Safety and Tolerability of PF-06649751 in Parkinson's Disease Patients With Motor Fluctuations**

Purtroppo rappresentano la minoranza delle nuove strategie terapeutiche per la difficoltà nell'identificazione di nuove molecole potenzialmente efficaci

In partenza….
NCT03665454 **in Subjects With Advanced Stage Parkinson's Disease**
Studio di fase Ib, randomizzato, crossover, previsti 8 pazienti
Nuovo dopaminoagonista, sponsor Pfizer
PF 06412562 20-25 mg vs levodopa/carbidopa

Nuove formulazioni di farmaci noti

Amantadina a rilascio prolungato

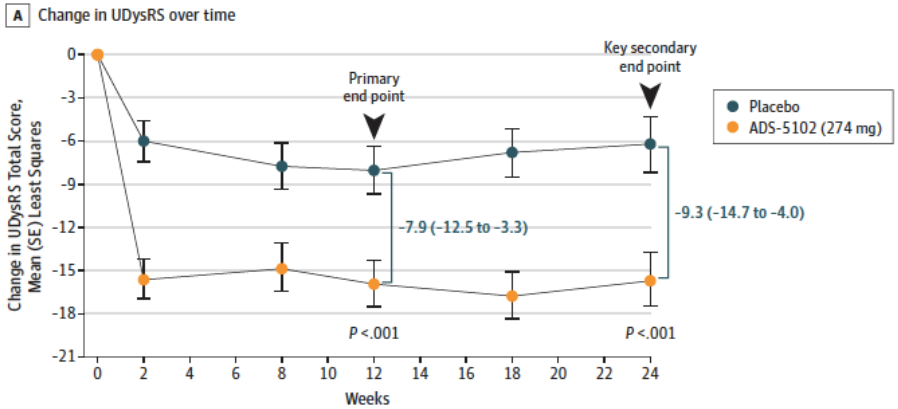
JAMA Neurology | Original Investigation | CLINICAL TRIAL

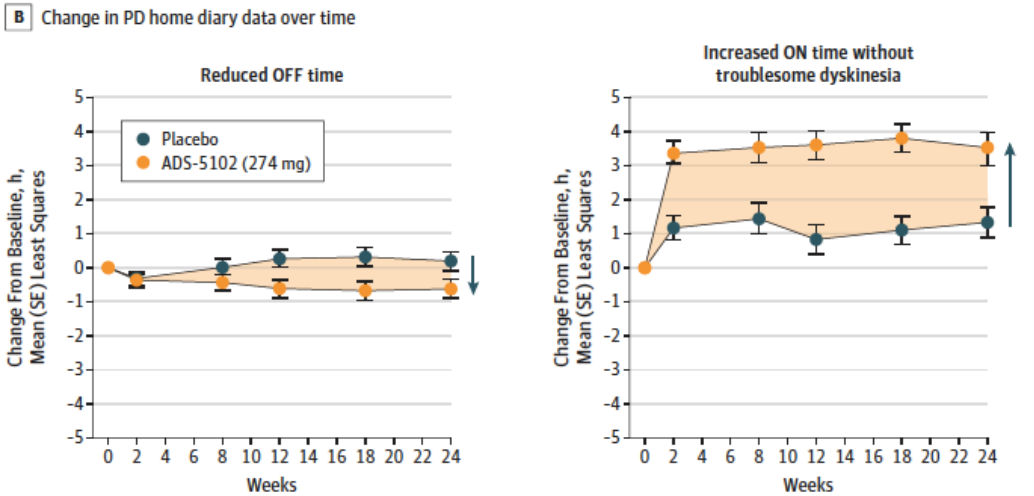
ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study)

A Randomized Clinical Trial

Pahwa 2017

274 mg
Monosomministrazione serale: farmacocinetica lenta garantisce picco ematico mattutino e diurno superiore rispetto alla IR





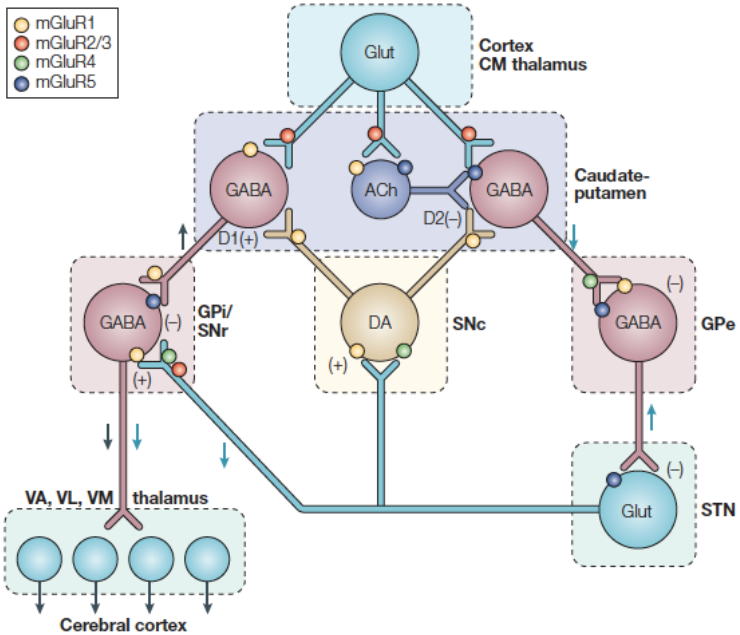
Efficace su LID (-7,9 punteggio UDyRS) con riduzione anche del tempo di OFF (-0,9 h)

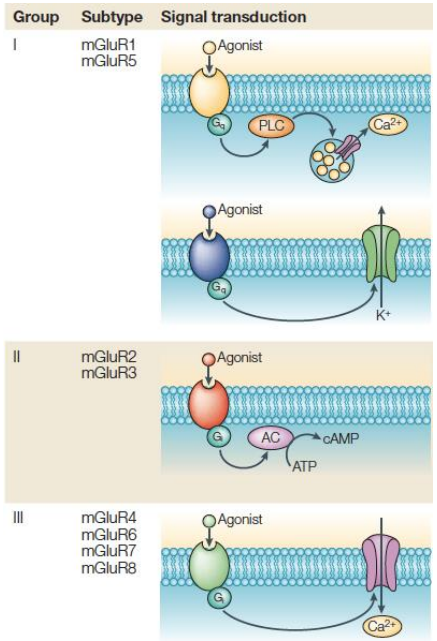
Farmaci con target non dopaminergico

Target recettoriali non dopaminergici: recettori metabotropi del glutammato

mGluR5: RCT negativi per efficacia anti-discinetica del Mavoglurant (Trenkwalder, MDS 2016)

mGluR5: promettenti i dati dello studio di fase 2a sul Dipraglurant (Addex Therapeutics) in 76 PD pts con discinesie (Tison, MDS, 2016), per cui siamo in attesa che partano studi di fase 2b e 3





mGluR4:

- appartiene al gruppo recettoriale III
- localizzazione presinaptica sulle fibre striatopallidali
- Ridotta inibizione dei neuroni del GPe

(Conn, Nat Rev Neurosci 2005)

In corso *NCT03162874*
Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of PXT002331 (Foliglurax) in Reducing Motor Complications of Levodopa Therapy in Parkinson Disease's Patients (AMBLED)

Antagonisti dei recettori adenosinici 2A

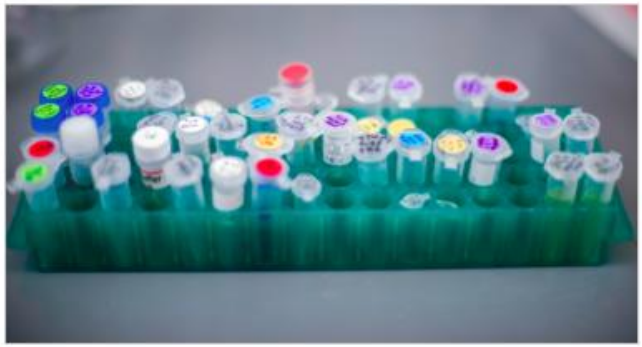
✓Preladenant: stop per mancata efficacia

✓**Tozadenant:** Trials di Fase II con risultati positivi ma…

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 poco tempo fa per ragioni di sicurezza: agranulocitosi e sepsi

Istradefillina

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)

Approvata in Giappone dal 2013 per il trattamento delle fluttuazioni motorie

Dosaggio 20 o 40 mg/die, mono somministrazione giornaliera

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. *Ann Neurol* 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. *Mov Disord* 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. *Park Rel Disord* 2010 [6]		
Istradefylline 40 mg		−0,74 p = 0.228
Placebo		0.36 p = 0.228
Pourcher et al. *Park Rel Disord* 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. *Mov Disord* 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)

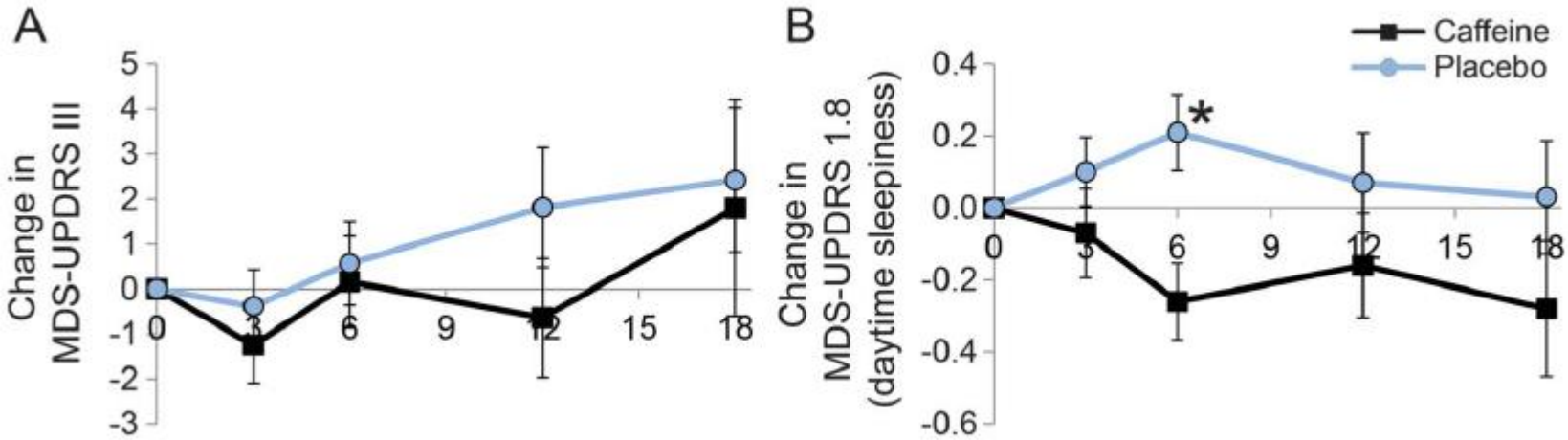
Neurology® 2017;89:1-9

Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD)

A randomized trial

121 pz con PD
Durata media di malattia 1-8 anni
H&Y 1-3
Randomizzati a ricevere capsule di caffeina (200 mg) o placebo 2 volte al giorno per un periodo di 6-18 mesi

No miglioramento dell'UPDRS (outcome primario)



Crescente interesse per il ruolo del sistema serotoninergico

5-HT2A inverse agonists (per il trattamento della Psicosi)

❖ **PIMAVANSERINA (Nuplazid),** approvata dalla FDA nel 2016

❖ **Nelotanserina,** *NCT02640729* (terminato studio di fase 2 in pazienti con AV e LBDs, ma risultati non ancora pubblicati)

5-HT1A receptor partial agonists (per il trattamento delle discinesie)

❖ **Eltoprazine** (agonist of serotonin 5-HT1A and 5-HT1B receptors, but an antagonist of 5-HT2C receptors)
NCT02439125, che risulta terminato ma risultati non disponibili

❖ **Buspirone -Buspirone Treatment of Iatrogenic Dyskinesias in Advanced Parkinson' Disease (BUSPARK)**
NCT02617017 Fase 3 -- Buspirone 10 mg x 3 vv/die vs placebo come terapia add on

❖ SEP-363856 (per il trattamento della Psicosi)
Nuova molecola, agonista 5HT1A → In corso *NCT02969369*

Trattamento dei disturbi cognitivi

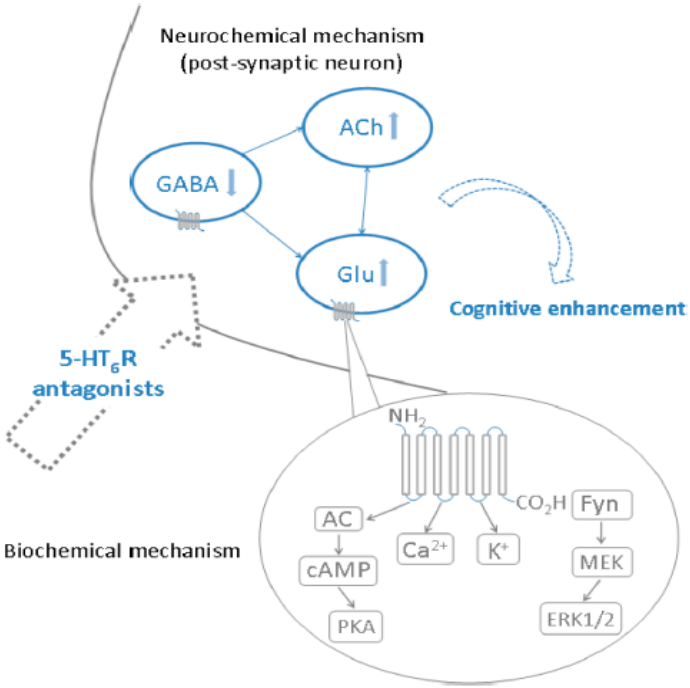
Terminato…ma risultati ancora non disponibili

NCT02258152
SYN120 a Dual 5-HT6/5-HT2A Antagonist Proof of Concept Study to Evaluate Its Safety, Tolerability and Efficacy in Parkinson's Disease Dementia (SYNAPSE)

Antagonista 5-HT6/5-HT2A

80 Pazienti PDD in trattamento con dose stabile di inibitori delle colinesterasi

→Outcome primario:
Cognitive Drug Research (CDR) Computerized Cognition Battery Continuity of Attention



Biotie Therapies Inc.

In che direzione vanno le nuove terapie?

Farmaci diretti su target non dopaminergici

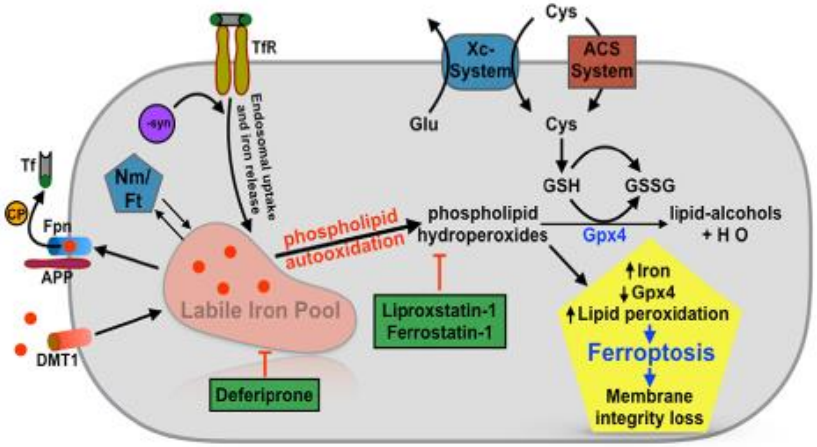
Farmaci con indicazione per altre patologie ma potenzialmente efficaci nella MP

Farmaci che agiscono sulla "neuroinfiammazione"

Farmaci disease-modifying

Spesso il meccanismo d'azione non è ancora ben definito….

Terapia chelante : 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

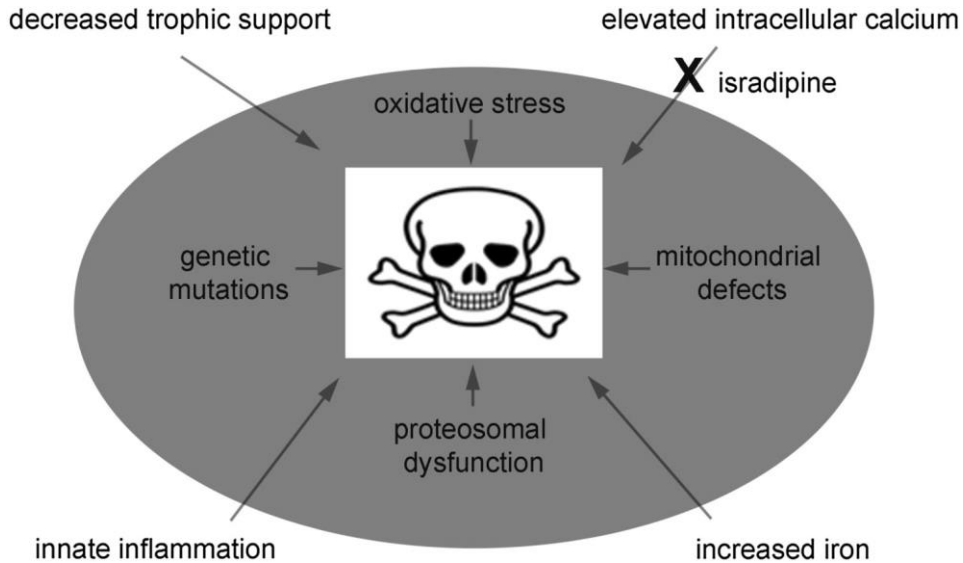
Deferiprone 600-2400 mg cps vs placebo

Outcome primario MDS-UPDRS

Outcome secondari comprendono misure di stress ossidativo e biomarkers di infiammazione

Calcio-antagonisti e neuroinfiammazione

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 di 36 mesi (STEADY-PD III, 336 PD denovo)
ma al momento reclutamento interrotto
(attesi risultati per l'inverno 2019)

In che direzione vanno le nuove terapie?

Farmaci con indicazione per altre patologie ma potenzialmente efficaci nella MP

Farmaci e molecole che agiscono sulla "neuroinfiammazione"

Farmaci disease-modifying

- Farmaci che agiscono sull'attivazione microgliale (es. agonisti GLP1R come l'exenatide, la liraglutide e la lixisenatide)
- Farmaci che modulano la via JAK/STAT (inibitori di JAK 1/2, es. AZD1480)
- Tacrolimus
- Glitazoni (Pioglitazone, Rosiglitazone)
- Statine (Simvastatina → PD-STAT, Lovastatina)
- Nurr1 agonist SA00025, CNI-1493 (semapimod), TGF-ß
- AZD3241 (inibitore della mieloperossidasi)
- Sargramostim
- Grelina, N-Acetilcisteina, Antibiotici e Polifenoli, Sfingosina-chinasi e Fingolimod

Exenatide

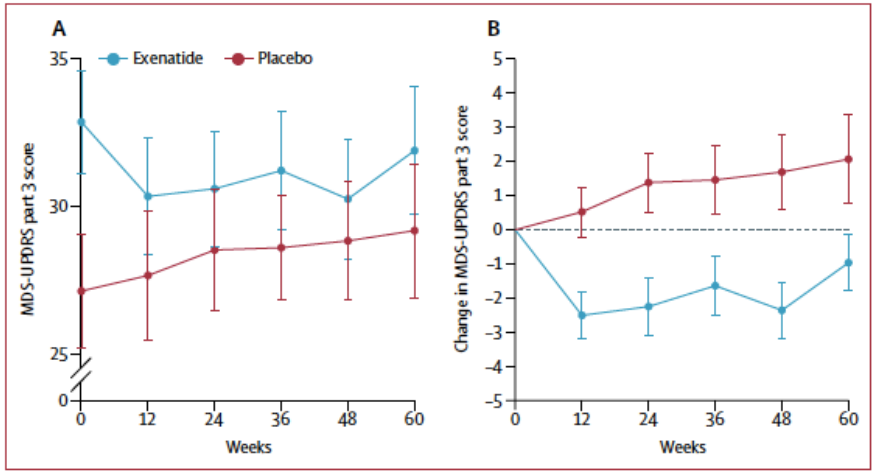
Athauda et al., , Lancet Neurol 2017

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

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 dopaminergica
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
Perdita di peso e turbe gastrointestinali I possibili effetti collaterali

Agonista dei recettori glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

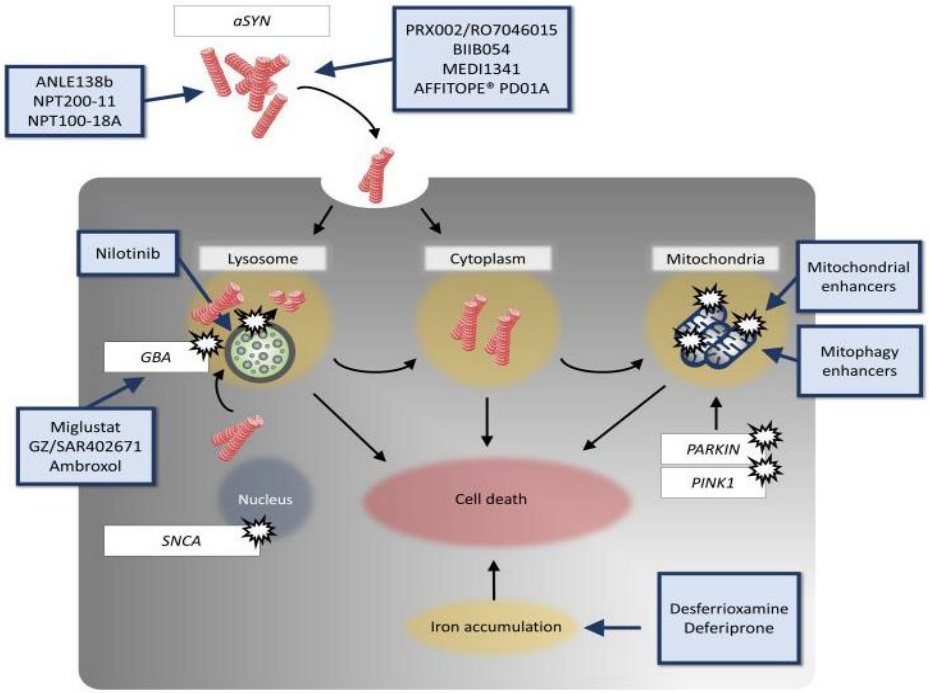
MDS-UPDRS III: differenza media -3,5 (p=0,03)
Nessuna differenza sugli score I-IV in ON,
né sui sintomi cognitivi o non motori, né sulla QOL



Effetto sintomatico o disease-modifying?

- azione neurotrofica?
- anti-intifiammatoria?
- azione sulla neurogenesi?
- stimola attività mitocondriale?

Trials clinici in corso di reclutamento: target alfa sinucleina



Farmaci con indicazione per altre patologie ma potenzialmente efficaci nella MP

- Modulazione dell'aggregazione dell'α-sinucleina (es. ANLE138b, NPT100-18A NPT200-11 → *NCT02606682*)
- Potenziamento dell'autofagia dell' α-sinucleina (inibitori delle PDE, beclin-1, Nilotinib, NPT088)
- Immunoterapia passiva ed attiva contro l' α sinucleina

Farmaci disease-modifying

Nilotinib Effects in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies (Pagan, JPD 2016)

NCT03205488

Nilotinib in Parkinson's Disease (NILO-PD)

Fase 2

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIa, Parallel Group, Two Cohort Study to Define the Safety, Tolerability, Clinical and Exploratory Biological Activity of the Chronic Administration of Nilotinib in Participants With **Parkinson's Disease**

Ottobre 2017 → Ottobre 2020

Nilotinib 150 mg o 300 mg vs Placebo

Farmaco già approvato ed in uso per il trattamento della leucemia mieloide cronica (600-800 mg/die)

Inibitore della tirosin chinasi

Nilotinib reverses loss of dopamine neurons and improves motor behavior via autophagic degradation of α-synuclein in Parkinson's disease models

Hebron, Hum Mol genetics 2013

Trials clinici in corso di reclutamento: anticorpi anti-alfasinucleina

JAMA Neurology | Original Investigation JAMA Neurology Published online June 18, 2018

Safety and Tolerability of Multiple Ascending Doses of PRX002/RG7935, an Anti-α-Synuclein Monoclonal Antibody, in Patients With Parkinson Disease

A Randomized Clinical Trial

In corso fase 2 per PRX002/RO7046015 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).

Nuovi target

RESEARCH ARTICLE SUMMARY

NEURODEGENERATION

Kam *et al.*, *Science* **362**, 557 (2018) 2 November 2018

Poly(ADP-ribose) drives pathologic α-synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

Elizabeth G. Phimister, Ph.D., *Editor*

PARP Inhibitors and Parkinson's Disease

Abby L. Olsen, M.D., Ph.D., and Mel B. Feany, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 380;5 NEJM.ORG JANUARY 31, 2019

“Non esiste vento favorevole per il marinaio che non sa dove andare”

Seneca