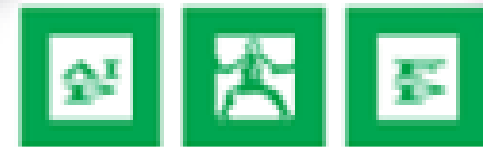


DR. ANNA ZECCHINELLI  
CENTRO PARKINSON E PARKINSONISMI  
ASST PINI CTO MILANO

# NUOVE TERAPIE FARMACOLOGICHE PER LA MALATTIA DI PARKINSON



# NUOVI FARMACI

- **OPICAPONE**
- **AMANTADINA RP**
- **LEVODOPA SOTTOCUTE**
- **I VACCINI**
- **IPX066 (NUMIENT-RYTARY)**
- **LA CANNABIS**
- *EXENATIDE, SALBUTAMOLO, PIOGLITAZONE, LIRAGLUTIDE*
- *ZONISAMIDE (APPROVATO IN GIAPPONE)*
- *ANTAGONISTI DEL RECETTORE 2 A DELL'ADENOSINA (PRELADENANT-ISTRADDEFILLINA)*
- *PIMAVANSERINA*



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini

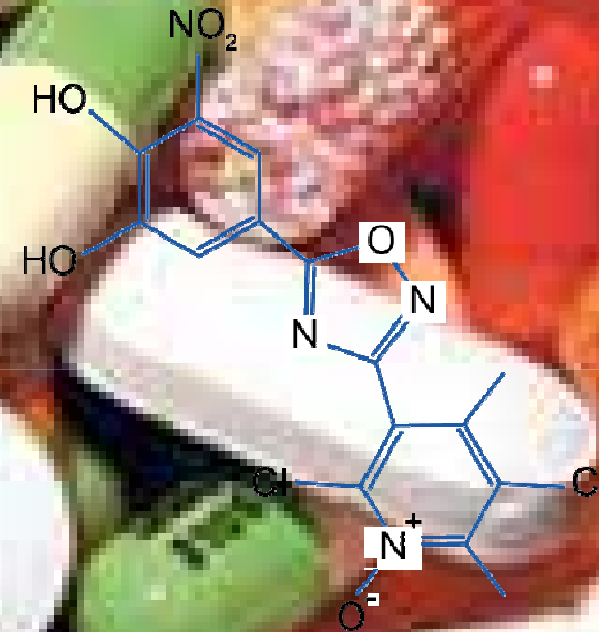




# Che cos'è opicapone?

- BIA 9-1067
  - Denominazione INN:  
opicapone
- Inibitore periferico selettivo della COMT
- Progettato specificamente per fornire un'elevata potenza di inibizione ed evitare la citotossicità
- Affinità di legame molto elevata che determina una bassa costante di dissociazione del complesso e una lunga durata d'azione in vivo
- Lunga durata d'azione che consente una monosomministrazione giornaliera

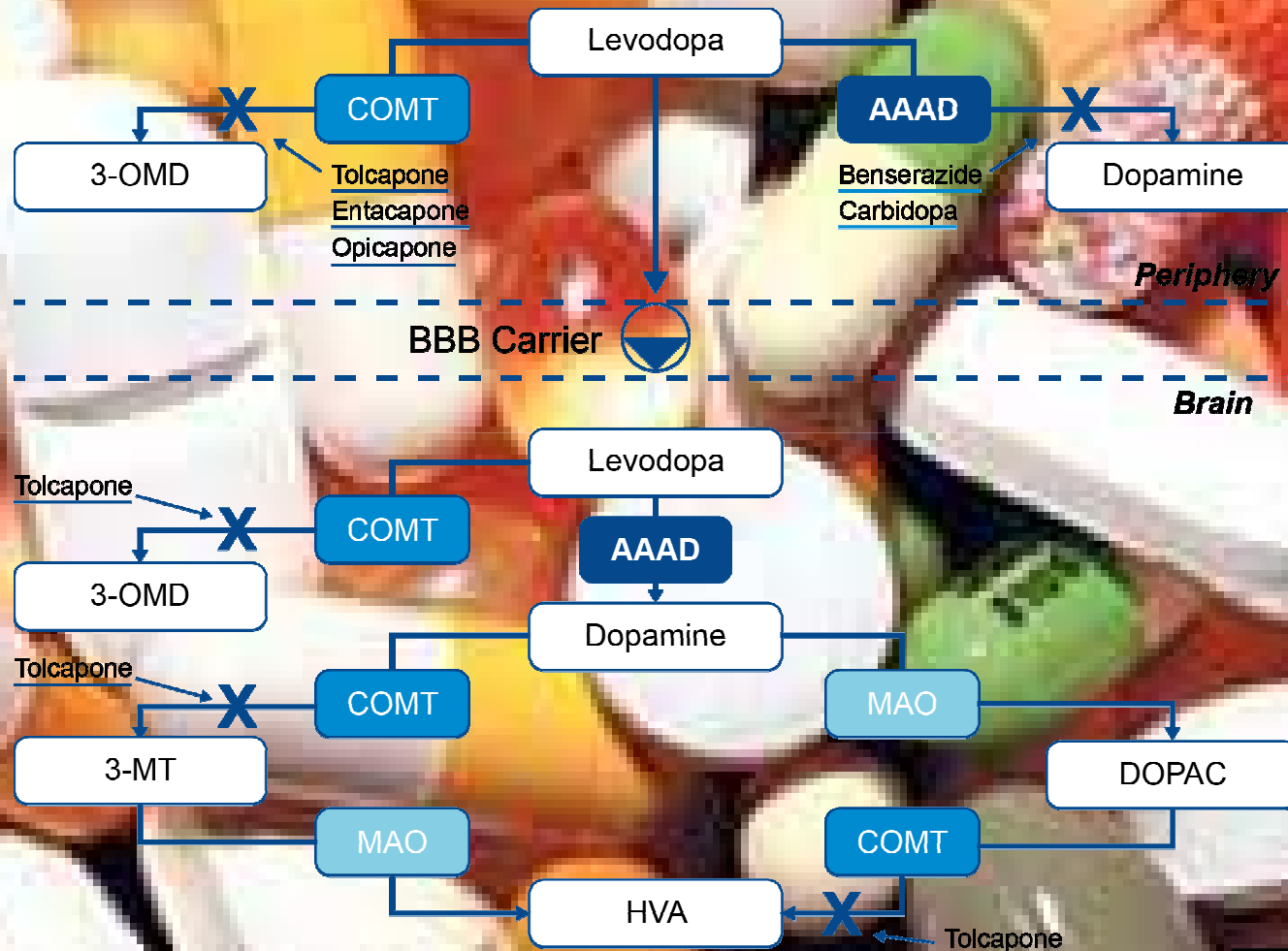
Opicapone



1. Rocha J et al. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 763–775.
2. Almeida L et al. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 139–151.
3. Kiss LE et al. *J Med Chem* 2010; 53: 3396–3411.



# Levodopa: metabolismo



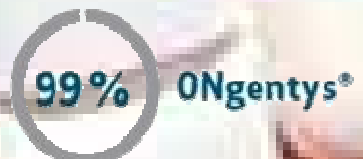
3-MT: 3-metossitiramina; 3-OMD: 3-O metildopa; AAAD: L-aminoacidi aromatici decarbossilasi; BBB: barriera ematoencefalica; COMT: catecol-O-metiltransferasi; DOPAC: acido 3,4-diidrossifenilacetico; HVA: acido omovanillico; MAO: monoamminossidasi.

1. Rederer P et al. *Parkinsonism Relat D* 2007; **13**: 465-479.
2. Connolly BS et al. *JAMA* 2014; **311**: 1670-1683.

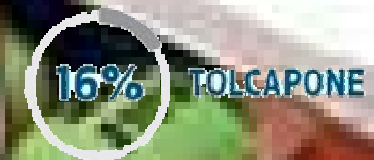
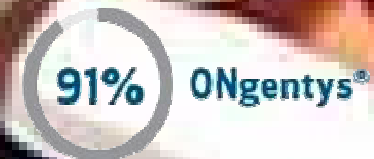
# Inibitori COMT a confronto

## INIBIZIONE POTENTE E DURATURA<sup>1</sup>

INIBIZIONE DELLE COMT 1 ORA DOPO LA SOMMINISTRAZIONE (STUDI IN VIVO)<sup>2</sup>



INIBIZIONE DELLE COMT 9 ORE DOPO LA SOMMINISTRAZIONE (STUDI IN VIVO)<sup>2</sup>



CONFERMATO DAGLI STUDI SULL'UOMO<sup>2\*</sup>

<sup>\*</sup>Studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, effettuato su soggetti sani.



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini



# Opicapone: indicazione e posologia

## • Indicazione

- Terapia aggiuntiva alle combinazioni di levodopa/DDCI negli adulti con PD e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzati con queste combinazioni

## • Posologia

- La dose raccomandata è di 50 mg
- Opicapone deve essere assunto una volta al giorno prima di andare a dormire, almeno un'ora prima o un'ora dopo le combinazioni a base di levodopa
- Se si dimentica una dose, la dose successiva deve essere assunta all'ora prevista
  - I pazienti non devono assumere una dose extra per compensare la dimenticanza della dose

DDCI: inibitore della DOPA-decarbossilasi; PD: malattia di Parkinson

1. BIAL. Riassunto delle caratteristiche del prodotto: Origentys 25 mg/50 mg capsule rigide (bocca). S. Mamede do Coronado. BIAL, 2016.



# BIPARK I e II: efficacia

Outcome	BIPARK I			BIPARK II	
	Placebo (n=120)	Entacapone 200 mg (n=120)	Opicapone 50 mg (n=115)	Placebo (n=135)	Opicapone 50 mg (n=147)
Endpoint primario					
Media LS della riduzione assoluta della fase OFF, min (SE)	-56,0 (13,4)	-96,3 (13,4) (p=0,014)	-116,8 (14,0)* (p=0,0015)	-64,5 (14,4)	-118,8 (13,8) (p=0,0084)
Endpoint secondari					
Percentuale di responder per una riduzione $\geq 1$ ora della fase OFF, n (%)	57 (47,5)	70 (58,3) (p=0,094)	80 (69,6) (p=0,001)	68 (50,4)	97 (66,0) (p=0,0088)
Percentuale di responder per un prolungamento $\geq 1$ ora della fase ON, n (%)	55 (45,8)	69 (57,5) (p=0,067)	75 (65,2) (p=0,003)	61 (45,1)	91 (61,9) (p=0,0061)
Media LS del totale della fase ON (somma di tutte le fasi ON), min (SE)	47,1 (13,6)	99,7 (13,6) (p=0,005)	119,0 (14,1) (p=0,0001)	58,7 (14,2)	111,3 (13,7) (p=0,0051)
Media LS della fase ON senza fastidiose discinesie, min (SE)	46,5 (14,2)	94,1 (14,3) (p=0,02)	109,1 (14,1) (p=0,002)	47,4 (18,4)	85,7 (17,8) (p=0,9721)
Media LS della fase ON con fastidiose discinesie, min (SE)	0,6 (6,0)	5,6 (6,0) (p=0,54)	9,9 (6,3) (p=0,26)	11,2 (8,7)	25,6 (8,3) (p=0,02060)

valori a rispetto al placebo se non diversamente specificato.

\* Non inferiorità di opicapone rispetto a entacapone (p=0,0051).

LS: minimi quadrati; SE: errore standard.

1. Ferreira J *et al.* *Lancet Neurol* 2016; **15**: 154–165.
2. BIAL. Dati in archivio: CSR BIA-91067-301 (BIPARK I).
3. BIAL. Dati in archivio: CSR BIA-91067-302 (BIPARK II).
4. Lees A *et al.* Poster presentato al XXI Congresso mondiale di neurologia, Vienna, Austria, 21–26 settembre 2013.





# BIPARK I e II: conclusioni sulla sicurezza

- Opicapone è risultato ben tollerato
- L'EA più frequentemente segnalato per opicapone è stato la discinesia
- Non sono stati osservati problemi di rilievo per la sicurezza epatica
- Durante il periodo in doppio cieco di BIPARK II (gruppo placebo) si è verificato un decesso conseguente a polmonite
- Non sono state osservate differenze in termini di interruzioni per opicapone rispetto al placebo

EA: evento avverso; SAE: evento avverso grave.

1. Ferreira J *et al.* *Lancet Neurol* 2016; **156**: 154–165.
2. Lees A *et al.* Poster presentato al XXI Congresso mondiale di neurologia, Vienna, Austria, 21-26 settembre 2013.
3. BIAL. *Riassunto delle caratteristiche del prodotto: Ongentys 25 mg capsule rigide (trozza)*. S. Mamede do Coronado: BIAL, 2016.
4. BIAL. Dati in archivio: CSR BIA-91067-301 (BIPARK I).
5. BIAL. Dati in archivio: CSR BIA-91067-302 (BIPARK II).OL.



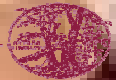
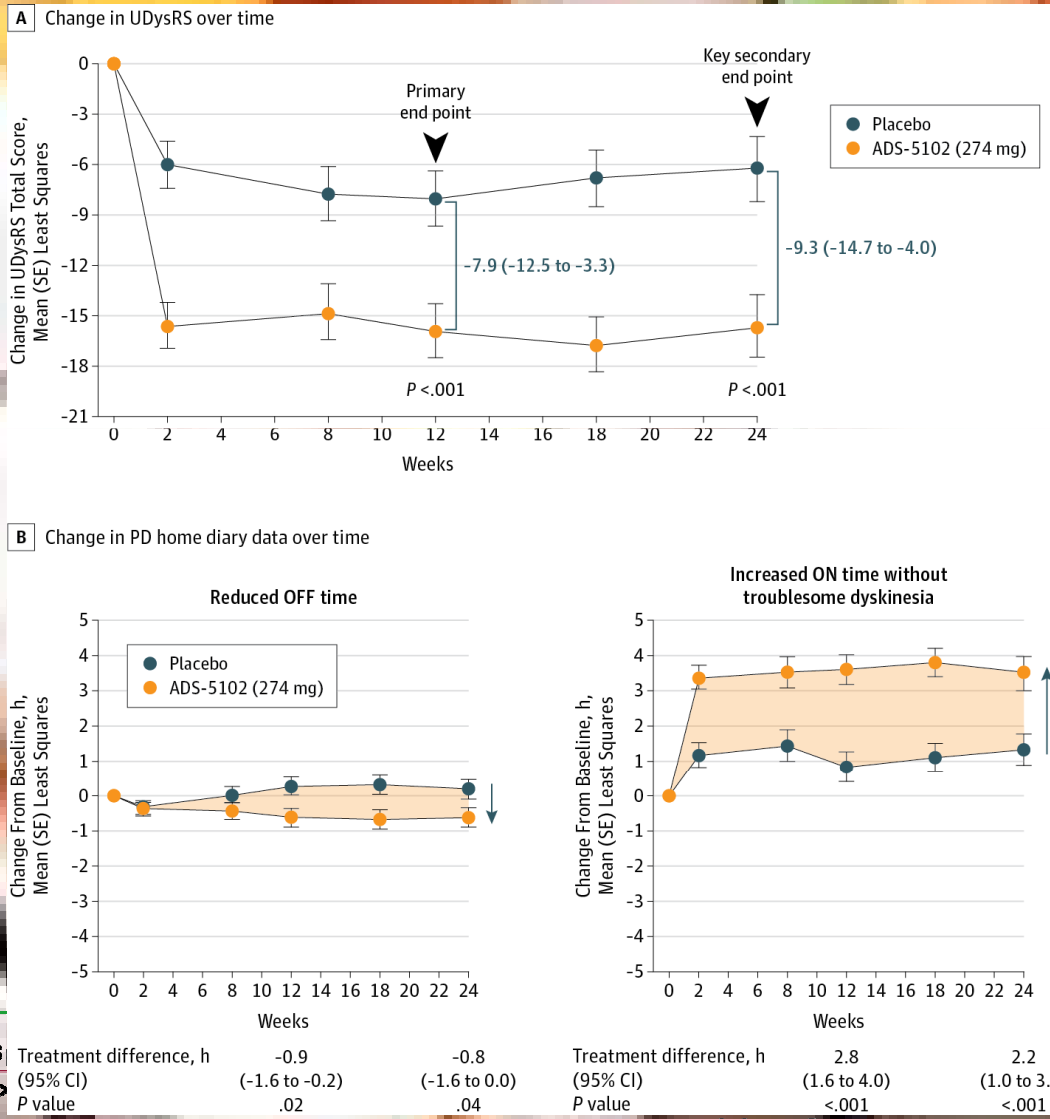
# ADS-5102 (Amantadine) Extended-Release Capsules for Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson Disease (EASE LID Study)

## A Randomized Clinical Trial

Rajesh Pahwa, MD; Caroline M. Tanner, MD, PhD; Robert A. Hauser, MD, MBA; Stuart H. Isaacson, MD; Paul A. Nausieda, MD; Daniel D. Truong, MD; Pinky Agarwal, MD; Keith L. Hull, MD; Kelly E. Lyons, PhD; Reed Johnson, BS; Mary Jean Stempien, MD

# AMANTADINA RP GOCOVRI®

FDA AUG 2017



Centro S  
Gaetano

ASST Gaetano Pini



# POMPE PER LEVODOPA SOTTOCUTE



NeuroDerm's ND0612 Mini-Pump Delivery System Successfully Used by Parkinson's Disease Patients in Home Setting

- Data Presented at 4th World Parkinson Congress -

1. N. Giladi, Y. Caraco, T. Gurevich et al, 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Late-Breaking Abstracts, Stable levodopa plasma levels with ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in Parkinson's Disease (PD) patients with motor fluctuations.
2. N. Giladi, Y. Caraco, T. Gurevich, et al. Presentation: O2114 -Pharmacokinetic profile of ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in Parkinson's Disease (PD) patients with motor fluctuations: results of a Phase IIa dose finding study , Eur J Neurol. 2015 Jun; 22 Suppl 1: p.66.



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini



NeuroDerm Ltd.

*Open Up the Future*

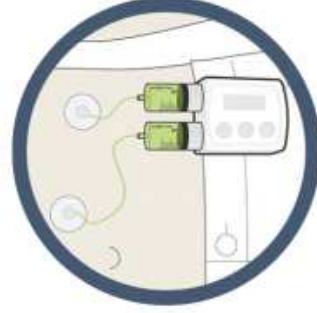
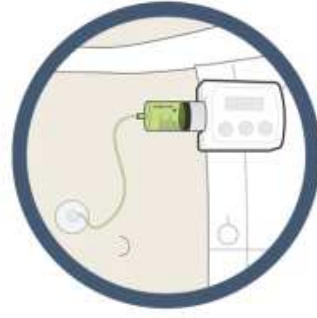
## Pipeline Products



- ◆ NeuroDerm has developed patented liquid formulations that, for the first time, enable 24-hour, day and night, continuous subcutaneous administration of levodopa and carbidopa to overcome major deficiencies of current treatments, maintain steady therapeutic levodopa levels and offer patients an improved quality of life

Products	Generic Name	Expected Indication	Stage	Target Launch
ND0612	Levodopa / Carbidopa Continuous SC pump / patch pump	Advanced Parkinson's disease	P3	FY2019
ND0701	Apomorphine Continuous SC pump	Severe Parkinson's disease	P2	-
ND0801	Nicotine and Opipramol, Transdermal	CNS disease Cognition disorders	P2	-

ND0612 pump



ND0612 patch pump  
(Device in development)



Source: NeuroDerm Investor Day (April 21, 2017) 7



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO



Regione  
Lombardia  
ASST Gaetano Pini

Sistema Socio Sanitario



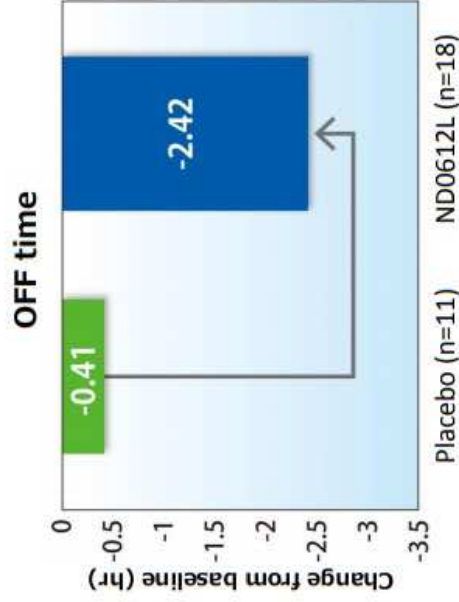
NeuroDerm Ltd.

Open Up the Future

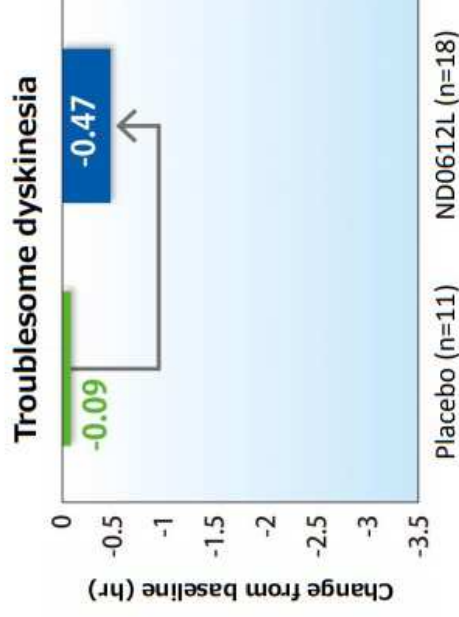
ND0612 Efficacy

Mitsubishi Tanabe Pharma

## ND0612 improves motor fluctuations without “paying the penalty” of troublesome dyskinesia



2 Hours reduction in OFF time



Reduction in troublesome dyskinesia

Placebo: Standard treatment

Source: Joffe et al. 2017 Global Healthcare Conference, June 6-9, 2017

10



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO



Sistema Socio Sanitario  
Regione Lombardia  
ASST Gaetano Pini

BRAIN AND  
MALNUTRITION  
Chronic Diseases Association ONLUS



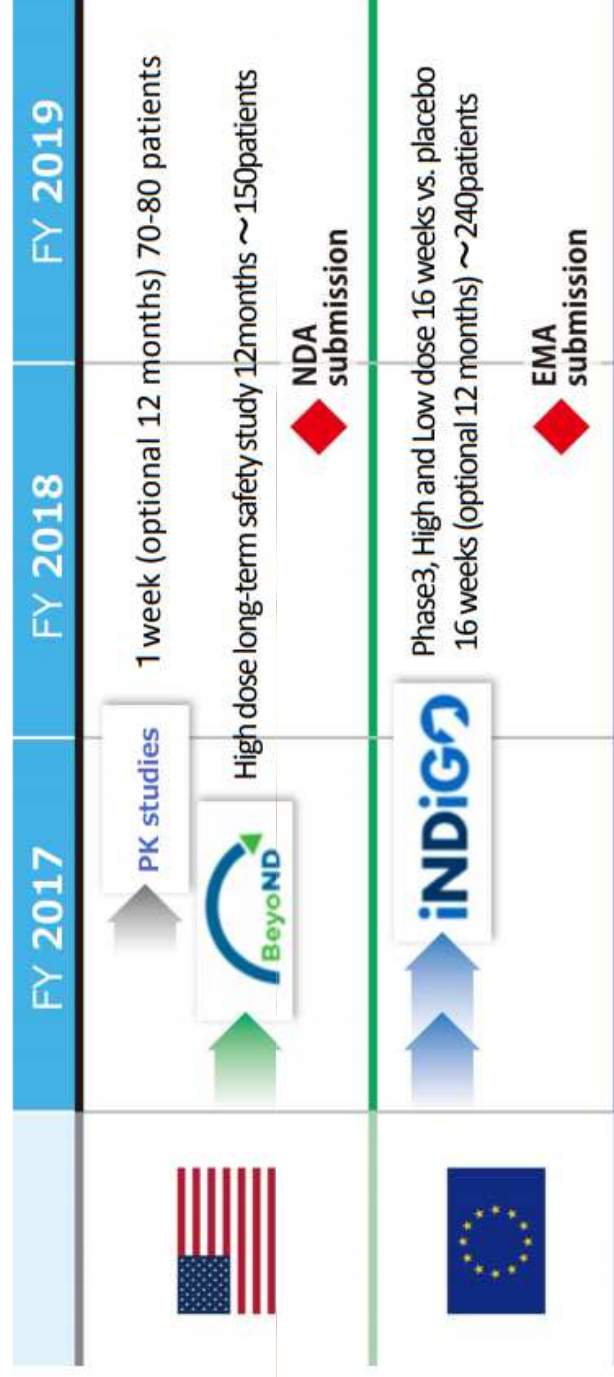
NeuroDerm Ltd.

Open Up the Future



## ND0612 Development Timelines

- ◆ Simultaneous NDA and EMA submission in FY2018. Target Launch in FY2019
- ◆ Target early application in US by PK\* study with existing drugs



\* PK: Pharmacokinetics



# I “VACCINI”



- $\alpha$ -sinucleina ha un ruolo patogenetico nella malattia di Parkinson e nelle sinucleinopatie (MSA e DLB) caratterizzate da deposito intracellulare di  $\alpha$ -sinucleina “misfolded” (aggregata)
- Il suo accumulo nelle cellule limitrofe seguirebbe un meccanismo di tipo similprionico, mediato dagli chaperoni intracellulari e da un gene di attivazione linfocitaria (G LA3)(Nature 2017) con un meccanismo di tipo autoimmune



# I “VACCINI”

$\alpha$ -sinucleina ha il suo ruolo fisiologico a livello presinaptico (sarebbe implicata nella trasmissione sinaptica, ha una struttura primaria ad elica)

Il suo accumulo in forma aggregata comporta:

- Disfunzione nel trasporto assonale
- Disfunzione nel reticolo endoplasmico
- Disfunzione a livello mitocondriale e lisosomiale

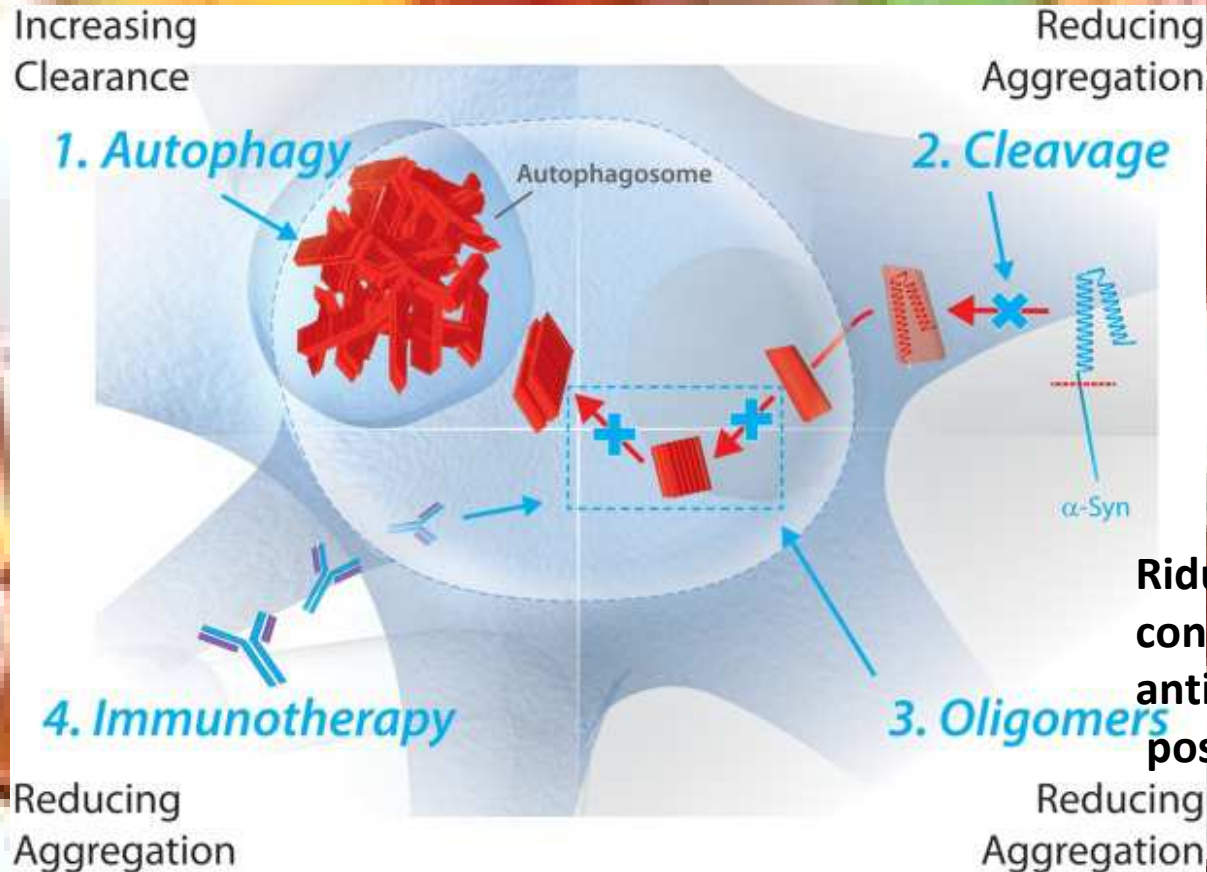




# Strategie per combattere la tossicità di $\alpha$ -sinucleina

ridurre la sintesi, anche riducendo la trascrizione

bloccare la diffusione



ridurre l'accumulo attivando meccanismi di autofagia e proteasomici

Ridurre l'aggregazione con antiaggreganti antiossidanti, approcci postranslazionali



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini



# AFFITOPE

- Modello murino di MSA (MBP- $\alpha$ -syn tg) che esprime  $\alpha$ -syn negli oligodendrociti.
- La vaccinazione con AFF-1 (peptidi immunogenici che inducono risposta anticorpale attiva verso  $\alpha$ -syn patologica) comporta la produzione a lungo termine di anticorpi che passano la BEE. Si evidenzia una riduzione dei depositi di  $\alpha$ -syn, ridotte demielinizzazione e neurodegenerazione, ridotta diffusione alle cellule astrogliali

Active immunization against alpha-synuclein ameliorates the degenerative pathology and prevents demyelination in a model of multiple system atrophy

Markus Mandler<sup>1†</sup>, Elvira Valera<sup>2†</sup>, Edward Rockenstein<sup>2</sup>, Michael Mante<sup>2</sup>, Harald Weninger<sup>1</sup>, Christina Patrick<sup>2</sup>, Anthony Adame<sup>2</sup>, Sabine Schmidhuber<sup>1</sup>, Radmila Santic<sup>1</sup>, Achim Schmeberger<sup>1</sup>, Walter Schmidt<sup>1</sup>, Frank Mattner<sup>1</sup> and Eliezer Masliah<sup>2,3\*</sup>

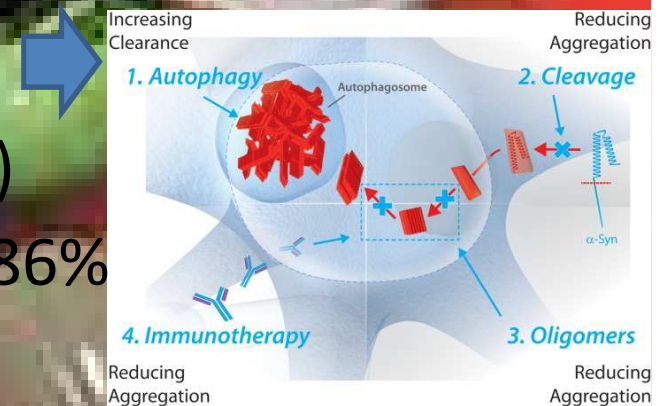


# AFFITOPE PD01A

- Presentati i risultati di uno studio in fase I su pazienti affetti da MSA in doppio cieco randomizzato
- Studio su 36 pazienti parkinsoniani lievi (SYMPATH) in doppio cieco randomizzato

seguiti per 36 settimane e trattati con 5 somministrazioni (Poewe, MDS XXI meeting Vancouver)

Valutata la risposta immune (anche CSF) che al secondo booster è presente nell'86% dei trattati



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini



# Immunizzazione passiva

Home > Search Results > Study Record Detail

## Single Ascending Dose Study of MEDI1341 in Healthy Volunteers

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our disclaimer for details.](#)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03272165

Recruitment Status: Recruiting  
First Posted: September 5, 2017  
Last Update Posted: March 30, 2018  
[See Contacts and Locations](#)

Sponsor:  
AstraZeneca



Jul 5, 2017

[Previous Release](#) | [Next Release](#)

## Prothena Announces Initiation of Phase 2 PASADENA Study of PRX002/RG7935 in Patients with Early Parkinson's Disease

- First potentially disease-modifying anti-alpha-synuclein antibody to be evaluated for efficacy in patients with Parkinson's disease
- Prothena to receive \$30 million milestone payment under collaboration agreement with Roche

**Risultato fase Ib: Incremento della concentrazione di PRX002 nel CSF, riduzione della concentrazione di  $\alpha$ -syn nel siero dose e tempo dipendente-**

**Fase II: anche i pazienti del braccio placebo riceveranno il Principo attivo-End Point primario la variazione di UPDRS**



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini





# Levodopa retard:IPX066 Rytary (USA) Numient (EU)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINES. HEALTH.

Site-wide search GO  
Advanced document search

Home Find medicine Human regulatory Veterinary regulatory Committees News & events Partners & networks About us

Human medicines  
European public assessment reports  
Patient safety  
Pending EC decisions  
Withdrawn applications  
Paediatrics  
Rare disease designations  
Medicines under evaluation  
Medicines for use outside the EU  
Referrals  
Periodic safety update report single

Home Find medicine Human medicines

Numient  
levodopa / carbidopa

Email Print Help Share

ABOUT AUTHORISATION DETAILS PRODUCT INFORMATION ASSESSMENT HISTORY

next tab

This is a summary of the European public assessment report (EPAR) for Numient. It explains how the Agency assessed the medicine to recommend its authorisation in the EU and its conditions of use. It is not intended to provide practical advice on how to use Numient.

For practical information about using Numient, patients should read the package leaflet or contact their doctor or pharmacist.

Expand all items in this list

- What is Numient and what is it used for?
- How is Numient used?

**AUTHORISED**  
This medicine is approved for use in the European Union

Numient RSS feed

News  
Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 21-24 September 2015 (25/09/2015)

- RYTARY APPROVATO NEL 2015 DALLA FDA
- NUMIENT APPROVATO DA EMA NEL 2015
- L'indicazione approvata è "trattamento sintomatico di pazienti adulti affetti da malattia di Parkinson"
- I dosaggi approvati sono: 95 mg/23.75 mg, 145 mg /36.25 mg, 195 mg /48.75 mg e 245 mg/61.25 mg
- tre studi clinici:
- APEX-D, che ha dimostrato la superiorità di Numient rispetto al **placebo** nel migliorare i punteggi UPDRS,
- ADVANCE-PD che ha dimostrato la superiorità di Numient rispetto alla **levodopa tradizionale** nel ridurre il tempo in OFF e nel prolungare il tempo in ON senza movimenti involontari e
- ASCEND-PD, che ha dimostrato la superiorità di Numient rispetto alla **levodopa tradizionale + entacapone** nel ridurre il tempo in OFF.



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini



# E PER FINIRE, LA CANNABIS



## INDICAZIONI DM 9/11/2015

- l'analgesia in patologie che implicano spasticità associata a dolore (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistente alle terapie convenzionali;
- l'analgesia nel dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) in cui il trattamento con antinfiammatori non steroidei o con farmaci cortisonici o oppioidi si sia rivelato inefficace;
- l'effetto anticinetosico ed antiemetico nella nausea e vomito, causati da chemioterapia, radioterapia, terapie per HIV, che non può essere ottenuto con trattamenti tradizionali;
- l'effetto stimolante dell'appetito nella cachessia, anoressia, perdita dell'appetito in pazienti oncologici o affetti da AIDS e nell'anoressia nervosa, che non può essere ottenuto con trattamenti standard;
- l'effetto ipotensivo nel glaucoma resistente alle terapie convenzionali;
- la riduzione dei movimenti involontari del corpo e facciali nella sindrome di Gilles de la Tourette che non può essere ottenuta con trattamenti standard.



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini



# Cannabis terapeutica FM2

- Prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico militare dal 2017:
- Contenuto di THC (tetraidrocannabinolo) 5-8%, CBD(cannabidiolo) 7.5-12% (Bedrocan olandese THC 22%, CBD 1%)
- TCH agonista dei recettori CB1 (SNC-SNP) e CB2 (sistema immunitario-astrociti), è responsabile dell'effetto psicoattivo ed antidolorifico
- CBD non si lega ai recettori, ha però un effetto antiinfiammatorio, analgesico, antiemetico, ansiolitico

(Documento del Ministero della salute-febbraio 2017)



Olio CBD: non contiene THC, è vendibile in farmacia  
parafarmaco, senza ricetta, contiene CBD e terpeni



Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico  
Gaetano Pini-CTO

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

ASST Gaetano Pini





# CANNABIS TERAPEUTICA E PARKINSON

attività terapeutica mediata dai recettori CB1 nel SNC, endotelio, cuore

recettori CB2 nel sistema immunitario ed ematopoietico, controllano il release delle citochine, gli agonisti CB2 riducono infiammazione e dolore

l'attivazione dei CB1 influenza umore, memoria, ansia, la percezione visuospatiale

L'attivazione del sistema degli endocannabinoidi modula la trasmissione sinaptica con un meccanismo di feedback, riducendo l'inibizione gabaergica e l'eccitazione glutamatergica, meccanismo che spiegherebbe l'azione antidiscinetica nonostante il sistema nigrostriatale sembri non esprimere il recettore CB1

Mary Ann Liebert, Inc. publishers  
**Cannabis and Cannabinoid Research**

*Cannabis Cannabinoid Res.* 2017; 2(1): 21-29.  
Published online 2017 Feb 1. doi: 10.1089/can.2017.0002

PMCID: PMC5436333  
PMID: 28561502

**Cannabinoids in Parkinson's Disease**

Mario Stampar, F. Bossi,<sup>1,2</sup> Andrea Sancese,<sup>1</sup> Roberta Morace,<sup>1</sup> Diego Centonze,<sup>1,2,\*</sup> and Ennio Leza,<sup>1</sup>



**Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico**  
**Gaetano Pini-CTO**

Neurological Disorders in Medical Use of Cannabis: An Update

Author(s): Renata Solimini\*, Maria Concetta Rotolo, Simona Pichini, Roberta Pacifici.

Journal Name: CNS & Neurological Disorders - Drug Targets

Volume 16 , Issue 5 , 2017

DOI : 10.2174/1871527316666170413105  
421



**Lombardia**  
**ASST Gaetano Pini**

**BRAIN AND MALNUTRITION**  
Chronic Diseases Association ONLUS

## Survey on cannabis use in Parkinson's disease: Subjective improvement of motor symptoms

Kateřina Venderov PharmD, PhD, Evžen Rzıčka MD, DSc, Viktor Vořšek PharmD,  
Peter Viřnovsk MD, PhD

First published: 21 April 2004 | <https://doi.org/10.1002/mds.20111> | Cited by: 55

# CANNABIS E PARKINSON

- Gli studi sono controversi, molti di piccole dimensioni, un effetto terapeutico che verrebbe evidenziato in studi in aperto  sulle discinesie levodopa indotte (Venderov 2004 - Sierradzan 2001-Zuardi 2009-Lotan 2014)
- 4 studi randomizzati (Carrol 2004-Mesnager 2004-Sieradzan 2001-Chagas 2014) non confermano il dato



# CONCLUSIONI

- Benchè l'impiego della cannabis sia rapidamente cresciuto negli ultimi anni, la sua validità nel trattamento della malattia di Parkinson è ancora da documentare, anche alla luce dei potenziali effetti collaterali.

