

Nella Giornata mondiale del Parkinson, Zambon annuncia i risultati dello studio Synapses su pazienti con Parkinson in contesti real-world

Lo studio real-world Synapses conferma la sicurezza e la tollerabilità dell'uso di safinamide come terapia aggiuntiva in pazienti con fluttuazioni motorie principalmente in età avanzata, con comorbidità o disturbi psichiatrici.

In occasione della **Giornata mondiale del Parkinson**, celebratasi ieri, Zambon ha ufficialmente presentato i risultati del suo **studio SYNAPSES** teso a indagare l'uso di safinamide in contesto reale in sei paesi europei.

Safinamide è un farmaco multimodale con un duplice meccanismo d'azione, dopaminergico (inibizione reversibile delle monoamino ossidasi-B) e non dopaminergico (modulazione del rilascio anomalo di glutammato), **che offre un approccio innovativo nella gestione dei sintomi motori e non motori e delle complicanze motorie**¹.

Disegno dello studio

SYNAPSES (European multicenter retrospective-prospective cohort **StudY** to observe **safiNAMide** safety profile and pattern of use in clinical **Practice** during the **firSt** post-commErcialization pha**Se**) è uno studio osservazionale di coorte retrospettivo/prospettico, internazionale, multicentrico, condotto su 1.610 pazienti seguiti per un periodo fino a 12 mesi. L'osservazione prospettica è stata scelta poiché in molti paesi ci si aspettava che l'inizio dello studio coincidesse con la commercializzazione del farmaco, mentre la parte retrospettiva è stata condotta per includere anche i pazienti che avevano iniziato il trattamento prima dell'inizio dello studio.

Lo studio è stato concepito per includere potenzialmente tutti i pazienti trattati con safinamide secondo la pratica clinica² e indagare l'uso di safinamide in contesto reale in sei paesi europei in particolare in popolazioni di pazienti non ben rappresentate nelle sperimentazioni cliniche, come i **pazienti di età superiore a 75 anni, con malattie psichiatriche o con comorbidità rilevanti**. I paesi interessati sono stati Belgio, Germania, Italia, Spagna, Svizzera e Regno Unito e lo studio è stato condotto in 128 centri di neurologia e geriatria specializzati nel trattamento della PD².

Obiettivi primari e secondari dello studio

L'obiettivo primario era valutare l'insorgenza di **eventi avversi nei pazienti** trattati con safinamide **in condizioni reali per 1 anno** nella prima fase post-commercializzazione come segnalati dagli sperimentatori, seguito da un'analisi condotta nella popolazione complessiva e in alcuni sottogruppi di interesse, nella fattispecie nei **pazienti con età superiore a 75 anni** e in quelli **con comorbidità rilevanti**.

Gli obiettivi secondari includevano la descrizione delle caratteristiche dei pazienti trattati con safinamide secondo la pratica clinica e la descrizione dei regimi terapeutici con safinamide in contesto reale, nonché le valutazioni motorie come misurate in base alla scala UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale)².

Sicurezza

Durante l'osservazione, il 45,8% dei pazienti ha manifestato eventi avversi (AE), il 27,7% ha manifestato reazioni avverse al farmaco e il 9,2% ha manifestato eventi avversi seri (SAE). Gli eventi avversi osservati sono stati quelli descritti nel foglietto illustrativo di safinamide. **La maggioranza degli AE è stata di grado lieve o moderato e si è risolta completamente senza rilevare differenze tra i sottogruppi di pazienti** (ovvero pazienti anziani, con disturbi psichiatrici o comorbidità rilevanti). Sono stati osservati miglioramenti clinicamente significativi nel punteggio UPDRS motorio e nel punteggio UPDRS totale nel $\geq 40\%$ dei pazienti². La percentuale di pazienti che ha manifestato AE in un anno di trattamento con safinamide in condizioni reali è risultata **inferiore del 30% rispetto alla percentuale osservata negli studi cardine della durata di sei mesi**^{3,4}. Il tasso di incidenza mensile di AE è risultato molto basso, 0,07 AE per paziente al mese.

¹ Müller T, Foley P (2017) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide. Clin Pharmacokinet 56, 251-261.

²G. Abruzzese et al. /Safinamide in Routine Clinical Practice.

³ Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, Stocchi F, Lucini V, Giuliani R, Forrest E, Rice P, Anand R; Study 016 Investigators (2014) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. Mov Disord 29, 229-237.

⁴ Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, Kulisevsky J, Pahwa R, Poewe W, Anand R (2017) Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. A randomized clinical trial. JAMA Neurol 74, 216-224.

Pur essendo stata l'AE segnalato con maggiore frequenza, nello studio SYNAPSES la discinesia si è manifestata con una frequenza inferiore che nei precedenti studi cardine (13,7% vs 18%)².

Il prof. Giovanni Abbruzzese, del dipartimento DINOGMI dell'Università di Genova, Italia, ha dichiarato: *“Questo studio in contesto reale conferma la sicurezza e la tollerabilità dell'uso di safinamide come terapia aggiuntiva in pazienti con fluttuazioni e suggerisce che safinamide può essere un'opzione efficace e sicura anche in sottogruppi di pazienti critici, ovvero i pazienti anziani e quelli con comorbidità e disturbi psichiatrici.”*

Fluttuazioni motorie

È stato dimostrato che safinamide **riduce le fluttuazioni motorie del 40-50% con efficacia visibile già a 4 mesi, in particolare sull'effetto di “wearing-off” (fine dose) e sulle fluttuazioni del primo mattino²** che colpiscono la maggioranza dei pazienti con PD. Il trattamento farmacologico delle fluttuazioni motorie è difficile e rimane una reale esigenza insoddisfatta⁵. Questo effetto rapido e significativo di safinamide può essere spiegato dal suo duplice meccanismo d'azione, dopaminergico e glutammatergico. C'è un'importante correlazione tra fluttuazioni motorie e costi annuali della PD: le spese medie dei pazienti con fluttuazioni motorie sono generalmente due-tre volte superiori rispetto a quelle dei pazienti senza fluttuazioni⁶.

Il prof. Alessandro Stefani, UOSD Parkinson, Università Policlinico Tor Vergata, Roma, ha affermato: *“La maggior parte dei pazienti trattati con levodopa soffre, dopo anni, di fluttuazioni motorie che comportano un peggioramento significativo della loro qualità di vita. Lo studio Synapses ha dimostrato come safinamide sia in grado di ridurre le fluttuazioni motorie ed il wearing-off, senza aumentare le discinesie, migliorando di conseguenza la qualità di vita e potenzialmente riducendo l'impatto economico della malattia”.*

Lo studio Synapses ha confermato la sicurezza e la tollerabilità di safinamide come terapia aggiuntiva in pazienti con fluttuazioni e in gruppi speciali di soggetti. Età, comorbidità o disturbi psichiatrici concomitanti sembrano non avere alcun effetto rilevante sul suo profilo di sicurezza. Le complicanze motorie e i punteggi motori sono migliorati, con risultati clinicamente significativi sulla scala UPDRS mantenuti nel lungo periodo. Questi risultati suggeriscono che safinamide può essere un'opzione efficace e sicura per la gestione delle fluttuazioni motorie nei pazienti trattati con levodopa.

Paola Castellani, Global Chief Medical Officer e Patient Access Head di Zambon, ha concluso: *“Ascoltando i medici che trattano la PD abbiamo appreso quanto sia importante offrire a medici e pazienti una scelta di opzioni terapeutiche, soprattutto nell'area della PD in cui le esigenze di ogni paziente sono altamente specifiche e vanno individuate con precisione per gestire i sintomi sia motori che non motori. In Zambon forniamo approcci terapeutici innovativi per contribuire a tenere sotto controllo diversi sintomi associati alla PD e il nostro obiettivo è e sarà sempre sostenere la comunità medica e scientifica attraverso studi, formazione ed eventi scientifici e aiutare le persone affette da PD collaborando con le loro associazioni a livello globale al fine di meglio comprendere le esigenze insoddisfatte dei pazienti e migliorare la loro qualità di vita.”*

Malattia di Parkinson e trattamenti correnti

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa che colpisce le cellule nervose del cervello che controllano il movimento⁷. È la seconda malattia neurodegenerativa più comune, attualmente colpisce circa 1,2 milioni di persone in tutta Europa e si prevede che questo numero raddoppierà nei prossimi 10 anni⁸. Si tratta di una condizione disabilitante con un forte impatto sulla qualità di vita di pazienti e caregiver¹, essendo associata a sintomi motori, come tremore a riposo, bradicinesia e rigidità, e a sintomi non motori, come depressione, apatia, disturbi del sonno, dolore o disturbi gastrointestinali⁹. La gestione farmacologica corrente è basata principalmente su farmaci sintomatici. Le terapie farmacologiche tradizionali per la PD puntano a ripristinare i livelli di dopamina nel cervello, ma sono limitate dalle complicanze a lungo termine, come fluttuazioni motorie e discinesia. Inoltre, i farmaci attualmente disponibili solitamente non alleviano i sintomi non motori¹⁰. Si ritiene che altri neurotrasmettitori, oltre alla dopamina, in particolare il glutammato, svolgano ruoli importanti nella patogenesi di sintomi primari, fluttuazioni motorie, discinesia e

⁵ Olanow CW, Watts RL, Koller WC (2001) An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. *Neurology* 56, S1-S86.

⁶ Keränen T, Kaakkola S, Sotaniemi K, Laulumaa V, Haapaniemi T, Jolma T, Kola H, Ylikoski A, Satomaa O, Kovanen J, Taimela E, Haapaniemi H, Turunen H, Takala A (2003) Economic burden and quality of life impairment increase with severity of PD. *Parkinsonism Rel Disord* 9, 163-168.

⁷ www.parkinson.it/morbo-di-parkinson.html

⁸ de Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2004) Incidence of parkinsonism and Parkinson's Disease in a general population: The Rotterdam Study. *Neurology* 63, 1240-1244.

⁹ Chaudhuri KR, Shapira AH (2009) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 8, 464-474.

¹⁰ Hauser RA (2009) Levodopa: Past, present and future. *Eur Neurol* 62, 1-8.

potenzialmente nella perdita di cellule neuronali¹¹. Safinamide è un farmaco multimodale un con duplice meccanismo d'azione, dopaminergico (inibizione reversibile delle monoamino ossidasi-B) e non dopaminergico (modulazione del rilascio anomalo di glutammato), che offre un **approccio innovativo nella gestione dei sintomi motori e non motori e delle complicanze motorie**.¹

Contatti per i media

Zambon

Cabiria Reina – Email: cabiria.reina@zambongroup.com – Ph. +39 348 0404321

McCann Health Italia

Dania Copertino - E-mail: danialcopertino@mccannhealth.it - Ph. +39 348 298 6209

Elia Celotto - E-mail: elia.celotto@mccannhealth.it - Ph. +39 335 7812 286

¹¹ Chase TN, Bibbiani F, Oh JD (2003) Striatal glutamatergic mechanisms and extrapyramidal movement disorders. Neurotox Res 5, 139-146.