



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Hopledo

Parere positivo per il trattamento della malattia di Parkinson con
fluttuazioni motorie da moderate a gravi

Autore: Lanfranco Pellesi

Revisore: Vanessa Castelli

Luglio 2026

Il 25 giugno 2026, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Hopledo (levodopa/carbidopa) per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie da moderate a gravi che non siano stati sufficientemente stabilizzati con regimi terapeutici orali a base di levodopa in associazione a un inibitore della dopa-decarbossilasi (DDC).

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Hopledo è il nome commerciale di una nuova formulazione orale a rilascio modificato dell'associazione levodopa/carbidopa, già autorizzata negli Stati Uniti e ora raccomandata dal CHMP per l'immissione in commercio nell'Unione Europea. Il medicinale sarà disponibile come capsule rigide a rilascio modificato nei dosaggi di 140 mg/35 mg, 210 mg/52,5 mg, 280 mg/70 mg e 350 mg/87,5 mg di levodopa/carbidopa.

La levodopa e la carbidopa sono agenti dopaminergici da tempo utilizzati nel trattamento della malattia di Parkinson. La levodopa è il precursore metabolico della dopamina ed è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, dove viene convertita in dopamina esercitando l'effetto terapeutico che compensa il deficit dopaminergico caratteristico della malattia. La carbidopa è un inibitore periferico della dopa-decarbossilasi che, non attraversando la barriera ematoencefalica, riduce la conversione periferica della levodopa in dopamina, aumentandone così la biodisponibilità a livello centrale e limitando gli effetti avversi periferici, in particolare quelli gastrointestinali e cardiovascolari.

L'elemento distintivo di Hopledo risiede nella tecnologia di rilascio: ciascuna capsula rigida a rilascio modificato contiene granuli a rilascio immediato e microsfele (pellet) a rilascio prolungato. I granuli a rilascio immediato, costituiti da levodopa e carbidopa con un polimero disgregante, garantiscono una rapida dissoluzione e un pronto inizio dell'azione, mentre le microsfele a rilascio prolungato assicurano il mantenimento di concentrazioni plasmatiche terapeutiche di levodopa per un periodo di tempo più esteso. Questa combinazione consente di coniugare un rapido raggiungimento dell'effetto con una sua maggiore durata, riducendo il numero di somministrazioni giornaliere rispetto alle formulazioni a rilascio immediato. Il razionale della formulazione risponde ai principali limiti farmacocinetici della levodopa orale convenzionale, ossia l'emivita plasmatica breve e la finestra di assorbimento ristretta a livello del tratto prossimale dell'intestino tenue, in quanto l'assorbimento dipende dal trasportatore LAT1, espresso principalmente nel tratto prossimale, fattori che concorrono all'insorgenza delle fluttuazioni motorie nel corso della malattia.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa cronica e progressiva, tra le più diffuse a livello mondiale e, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la condizione neurologica in più rapida crescita. Nell'Unione Europea si stima che oltre un milione di persone conviva con la malattia. Essa è determinata dalla progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra, con conseguente deficit di dopamina a livello dei gangli della base. Clinicamente si manifesta con i segni motori cardinali di bradicinesia, rigidità, tremore a riposo e instabilità posturale, spesso accompagnati da sintomi non motori quali disturbi del sonno, alterazioni cognitive, depressione e disautonomia.

La levodopa, somministrata in associazione a un inibitore della dopa-decarbossilasi, rappresenta da decenni il cardine del trattamento sintomatico della malattia di Parkinson ed è il farmaco più efficace nel controllo dei sintomi motori. Tuttavia, con il progredire della malattia e il protrarsi della terapia, la finestra terapeutica della levodopa tende a restringersi e la maggior parte dei pazienti

sviluppa fluttuazioni motorie: oltre l'80% dei pazienti va incontro nel corso della malattia a fenomeni di questo tipo, quali il deterioramento di fine dose (*wearing-off*), le oscillazioni tra fasi di buon controllo motorio (ON) e fasi di ricomparsa dei sintomi (OFF) e le discinesie. Tali fluttuazioni sono strettamente correlate all'andamento delle concentrazioni plasmatiche di levodopa e alla sua breve emivita, che rende difficile mantenere una stimolazione dopaminergica stabile e continua.

Le opzioni disponibili per la gestione delle fluttuazioni motorie comprendono l'ottimizzazione della terapia orale con levodopa/carbidopa a rilascio immediato o a rilascio prolungato, l'aggiunta di inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT) o delle monoamino-ossidasi B (MAO-B), gli agonisti dopaminergici e, nelle fasi più avanzate, le terapie di infusione continua e la stimolazione cerebrale profonda.

Nonostante l'ampio armamentario terapeutico, il controllo delle fluttuazioni motorie rimane spesso subottimale e la necessità di somministrazioni orali frequenti può compromettere l'aderenza al trattamento. Permane, pertanto, un rilevante bisogno clinico di formulazioni orali in grado di prolungare e stabilizzare l'effetto della levodopa riducendo il numero di dosi giornaliere.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della nuova indicazione

L'autorizzazione di Hopledo è supportata principalmente dai risultati dello studio registrativo di fase III RISE-PD (NCT03670953), uno studio randomizzato, in doppio cieco, con doppio placebo (*double-dummy*), controllo attivo e a gruppi paralleli, condotto in 105 centri accademici e clinici negli Stati Uniti e in Europa. Lo studio ha valutato efficacia e sicurezza di Hopledo rispetto alla formulazione di levodopa/carbidopa a rilascio immediato in pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di malattia di Parkinson posta a partire dai 40 anni di età, in trattamento con una dose giornaliera totale di levodopa pari o superiore a 400 mg e con almeno 2,5 ore di tempo OFF quotidiano. Complessivamente sono stati arruolati 630 pazienti. Dopo una fase in aperto di ottimizzazione della terapia a rilascio immediato e successiva conversione a Hopledo, 506 pazienti sono stati randomizzati alla fase di mantenimento in doppio cieco a ricevere Hopledo (n = 256) o levodopa/carbidopa a rilascio immediato (n = 250).

L'*endpoint* primario era rappresentato dalla variazione del tempo di "Good ON" giornaliero, definito come la somma del tempo ON senza discinesie e del tempo ON con discinesie non fastidiose. Al termine dello studio, Hopledo ha determinato un incremento statisticamente significativo del tempo di Good ON giornaliero rispetto alla formulazione a rilascio immediato (differenza media stimata di 0,53 ore), pur essendo somministrato con una frequenza media di 3 volte al giorno rispetto alle 5 somministrazioni giornaliere della levodopa/carbidopa a rilascio immediato.

In un'analisi secondaria predefinita, il tempo di Good ON per singola dose è risultato aumentato di 1,55 ore a favore di Hopledo, a fronte di una riduzione del tempo OFF giornaliero. I benefici osservati si sono mantenuti nel corso dello studio di estensione in aperto della durata di circa 9 mesi, nel quale Hopledo ha mostrato un'efficacia sostenuta e un profilo di sicurezza favorevole.

Il profilo di sicurezza di Hopledo è risultato complessivamente sovrapponibile a quello della levodopa/carbidopa a rilascio immediato e coerente con il profilo noto della classe. La maggior parte degli eventi avversi è stata di intensità lieve o moderata. Nella fase in doppio cieco le reazioni avverse più frequentemente riportate con Hopledo rispetto al comparatore sono state la nausea (4.3% contro 0.8%) e l'ansia (2.7% contro 0.0%), in linea con gli effetti attesi per la terapia dopaminergica. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza.

Tra i principali limiti delle evidenze si segnalano la durata relativamente breve della fase in doppio cieco e il confronto condotto rispetto alla sola formulazione a rilascio immediato. Il CHMP ha comunque ritenuto favorevole il rapporto beneficio/rischio, anche in considerazione della riduzione

del numero di somministrazioni giornaliere nella popolazione di pazienti con fluttuazioni motorie non adeguatamente controllate dalle terapie orali convenzionali.

Bibliografia

- [Zambon and Amneal Announce Positive CHMP Opinion for Hopledo® \(IPX203\) for Adults with Parkinson's Disease and Moderate to Severe Motor Fluctuations. Comunicato stampa, 29 giugno 2026.](#)
- [European Medicines Agency. Hopledo \(levodopa/carbidopa\) - CHMP summary of opinion.](#)
- [European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\) 22-25 June 2026.](#)
- [A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IPX203 in Parkinson's Disease Participants With Motor Fluctuations \(RISE-PD\) \(NCT03670953\)](#)
- Hauser RA, Espay AJ, Ellenbogen AL, et al. IPX203 vs Immediate-Release Carbidopa-Levodopa for the Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson Disease: The RISE-PD Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2023;80(10):1062-1069.
- Espay AJ, Hauser RA, Ellenbogen AL, et al. Safety and Efficacy of IPX203 in Parkinson's Disease: The RISE-PD Open-Label Extension Study. Mov Disord. 2024;39(3):595-604.