

Linee guida terapeutiche /8

Farmaci per la cura della malattia di Parkinson

*con particolare riferimento a
melevodopa/carbidopa, rasagilina, rotigotina,
tolcapone, apomorfina,
levodopa/carbidopa gel intestinale*

Aggiornamento Aprile 2016

**A cura del Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici
Regione Emilia-Romagna**

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

Gruppo di lavoro multidisciplinare sui Farmaci Neurologici

Alberghini L. (AUSL di Bologna)
Brianti R. (AOSP di Parma)
Casmiro M. (AUSL Romagna)
Cortelli P. (IRCSS di Neuroscienze, Bologna)
De Carolis P. (AUSL di Bologna)
Faccani G. (AUSL di Imola)
Fabbri G. (AUSL di Bologna)
Ferro S. (Servizio Assistenza Ospedaliera - Regione Emilia-Romagna)
Lunardelli M.L. (AOSP S.Orsola Malpighi di Bologna)
Sig.ra Masini G. (Associazione Unione Parkinsoniani, sede di Parma)
Montanari E. (AUSL di Parma)
Neri W. (AUSL di Forlì)
Ravasio A. (AUSL Romagna)
Sensi M.C. (AUSL di Ferrara)
Valzania F. (AUSL di Modena)
Sapigni E. (Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna)
Giroladini R. (Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna)

Metodologia e coordinamento

Nonino F. (Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna)
Marata A.M. (Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna)

La produzione degli indicatori di monitoraggio prescrittivo è stata realizzata in collaborazione con Aurora Puccini (Servizio Assistenza Territoriale - Regione Emilia-Romagna).

.....

Linee guida terapeutiche n.8 - aprile 2016

© Regione Emilia-Romagna 2016

Tutti i diritti riservati. La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Farmaco del Servizio Assistenza Territoriale.

Il presente documento va citato come: Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia-Romagna. Farmaci per la cura della Malattia di Parkinson. Linee guida terapeutiche n.8 - Direzione generale Cura della Persona, Salute e Welfare - Regione Emilia-Romagna, aggiornamento aprile 2016

I contenuti del documento sono aggiornati a: **aprile 2016**

Prossimo aggiornamento previsto: **aprile 2017** (o prima di tale data qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, o importanti cambiamenti degli aspetti normativi lo rendessero necessario)

Sintesi operativa

Scopo del presente documento è di puntualizzare il ruolo dei farmaci rasagilina, safinamide (valutata in occasione del presente aggiornamento), rotigotina (ai fini dell'aggiornamento del documento è stato puntualizzato il ruolo del farmaco anche nei pazienti con malattia avanzata/fluttuante, non preso in esame in occasione della prima stesura), tolcapone, melevodopa/carbidopa, apomorfina e L-dopa/carbidopa gel intestinale nella terapia della malattia di Parkinson (MdP) in rapporto ad altri trattamenti standard con uso consolidato, definendone gli usi appropriati secondo le evidenze disponibili e tenendo conto delle opportunità terapeutiche anche in rapporto ad una variabilità regionale attraverso raccomandazioni basate sulle evidenze e i relativi indicatori di monitoraggio.

Sono stati inoltre riesaminati i contenuti e la struttura del piano terapeutico regionale utilizzato per la prescrizione dei farmaci per la MdP, di cui si prevede a breve l'informatizzazione.

Il documento non considera gli aspetti diagnostici della MdP, né il ruolo in terapia di farmaci di uso già consolidato nella pratica clinica, o di trattamenti non farmacologici dei sintomi della malattia.

Le raccomandazioni sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Emilia Romagna che prescrivono farmaci per la MdP e sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare (GdL), composto da rappresentanti delle figure cliniche coinvolte nel percorso di cura della MdP.

Il GdL ha seguito il metodo GRADE, definendo a priori (attraverso discussione informale) una serie di quesiti le cui risposte sono costituite dalle raccomandazioni, in relazione a un elenco di esiti (outcome) la cui importanza relativa è stata definita mediante votazione.

Indice

Sintesi delle raccomandazioni - Criteri di eleggibilità	4
Introduzione	7
Metodo	9
Quesito 1 Quale è il ruolo di rasagilina in monoterapia nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante?	11
Quesito 2 Quale è il ruolo di safinamide nei pazienti con MdP avanzata/fluttuante?	14
Quesito 3 Quale è il ruolo di rotigotina nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante? Quale è il ruolo di rotigotina nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?	17
Quesito 4 Quale è il ruolo di tolcapone in associazione con L-dopa nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?	20
Quesito 5 Quale è il ruolo di melevodopa/carbidopa nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?	22
Quesito 6 Come attuare modalità di erogazione omogenee di apomorfina sottocute nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante in regione Emilia-Romagna, garantendo equità di accesso alle cure?	25
Quesito 7 Come attuare modalità di erogazione omogenee di L-dopa/carbidopa gel intestinale nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante in regione Emilia-Romagna, garantendo equità di accesso alle cure?	26
Bibliografia	28
Allegato 1. Rasagilina, safinamide, tolcapone, rotigotina, melevodopa/carbidopa, apomorfina e L-dopa/carbidopa gel intestinale: indicazioni registrate	30
Allegato 2. Metodologia	33

Sintesi delle raccomandazioni - Criteri di eleggibilità

Raccomandazione 1 - rasagilina

**Negativa
debole**

Nei pazienti con MdP in **stadio iniziale/non fluttuante**, rasagilina in monoterapia non dovrebbe essere utilizzata di norma, ma solo in pazienti di **età ≤ 70 anni** in alternativa alle altre terapie (L-dopa o dopaminoagonisti). Entro 6 mesi dall'introduzione bisogna valutare l'efficacia del trattamento, che va sospeso se si dimostra privo di benefici o se si associa a comparsa di reazioni avverse.

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità molto bassa



bilancio benefici/rischi incerto

Raccomandazione 2 - safinamide

**Negativa
debole**

Nei pazienti con MdP in **stadio avanzato/fluttuante**, safinamide in associazione con L-dopa potrebbe essere utilizzata nei pazienti candidati al trattamento con un farmaco appartenente alla classe degli iMAOB finalizzato a ridurre le fluttuazioni motorie, solamente nei casi in cui il medico ne ravvisi una indicazione specifica.

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità bassa



bilancio benefici/rischi incerto

Raccomandazione 3 - rotigotina transdermica

**Negativa
forte**

Nei pazienti con MdP rotigotina transdermica non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti in **stadio iniziale/non fluttuante**, se non nei casi in cui la terapia con altri farmaci dopamino-agonisti si è dimostrata priva di benefici o si è associata a comparsa di reazioni avverse.

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità bassa



bilancio benefici/rischi incerto

**Negativa
debole**

Nei pazienti con MdP rotigotina transdermica non dovrebbe essere utilizzato di norma, ma solo nei pazienti in **stadio avanzato/fluttuante** in terapia con L-Dopa nei quali si realizzi una delle seguenti condizioni:

- pazienti in cui la terapia con altri farmaci dopamino-agonisti si è dimostrata priva di benefici o si è associata a comparsa di reazioni avverse
- problemi di deglutizione che rendano impraticabile l'assunzione di farmaci per bocca

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità moderata



bilancio benefici/rischi favorevole

Raccomandazione 4 - tolcapone

Negativa forte

Nei pazienti con MdP in **stadio avanzato/fluttuante**, tolcapone in associazione con L-dopa NON deve essere utilizzato (se non in casi eccezionali previsti dalle indicazioni registrate).

Raccomandazione formulata sulla base di:

★☆☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi sfavorevole *

Raccomandazione 5 - melevodopa/carbidopa

Negativa forte

Nei pazienti con MdP melevodopa/carbidopa non deve essere utilizzato se non in casi eccezionali di pazienti in **stadio avanzato/fluttuante**.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★☆☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi incerto

Legenda

(per la spiegazione dei termini vedi Allegato 2 pag. xxx)

Qualità delle evidenze:

Alta



bassa



Moderata



Molto bassa



Valutazione benefici/rischi:



favorevole



incerto



sfavorevole

Terapia infusione sottocute con apomorfina

Criteria di eleggibilità

- Malattia di Parkinson Idiopatica, rispondente alla L-dopa
- Fluttuazioni motorie e/o discinesie (UPDRS IV item 39 ≥ 2 ; items 32, 33, 34 ≥ 2) non controllabili con diversi schemi terapeutici orali o con L-dopa/carbidopa gel intestinale
- Come alternativa all'intervento neurochirurgico (Deep Brain Stimulation) o alla terapia infusione con L-dopa/carbidopa gel intestinale
- Pazienti che necessitano di una terapia affidabile, motivati, con buon supporto familiare o esterno

Criteria di non eleggibilità

Problemi cognitivi severi (MMSE ≤ 20)
Ipotensione ortostatica sintomatica
Grave insufficienza renale e/o epatica
Pazienti con storia di psicosi indotta da altri dopaminomimetici

Criteria di sospensione

La terapia andrà sospesa in caso di:

- scarso effetto sulle fluttuazioni motorie (UPDRS IV)
- comparsa di effetti collaterali locali (reazione della cute nei punti di infusione) o sistemici (sonnolenza, ipotensione, psicosi, etc.), non controllabili.
- Dimostrazione di difficoltà da parte del paziente nella gestione del *device* che possa compromettere le finalità della terapia stessa

Controlli periodici

Una volta stabilizzata la terapia si consigliano almeno 3 controlli / anno per verificare gli effetti terapeutici e collaterali, il corretto funzionamento del sistema e la compliance del paziente.

Terapia infusione continua enterale con L-dopa/carbidopa gel intestinale

Criteria di eleggibilità

- Diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica da almeno 5 anni
- Stadio H&Y ≥ 3
- Documentata efficacia motoria alla terapia cronica con L-dopa
- Presenza di fluttuazioni motorie (UPDRS IV item 39 ≥ 2) e/o discinesie (UPDRS IV item 32,33,34 ≥ 2)
- Non efficacia nel trattare le complicanze motorie dopo ottimizzazione della terapia farmacologica
- Assenza di alternative chirurgiche

Criteria di non eleggibilità

- Deficit cognitivo grave (MMSE ≤ 20)
- Presenza di gravi malattie psichiatriche o disturbi del comportamento
- Presenza di controindicazioni generali all'utilizzo di L-dopa/carbidopa (glaucoma ad angolo chiuso, insufficienza epatica e renale grave, insufficienza cardiaca grave, aritmia cardiaca grave, ictus acuto, coagulopatie)
- Presenza di controindicazioni gastroenterologiche ed alla chirurgia addominale (gastrectomia, gastroenteroanastomosi)
- Assenza di caregiver affidabile e disponibile

Criteria di sospensione

- Grave demenza e/o grave psicosi, che rende impossibile al paziente la comprensione del trattamento e dei suoi effetti
- Mancanza di compliance da parte del paziente e mancanza di assistenza da parte di familiari o professionisti sanitari
- Comparsa di grave neuropatia periferica non correggibile con terapia sostitutiva
- Comparsa in qualsiasi momento del trattamento di complicanze generali e/o chirurgiche che ne controindichino la prosecuzione.

Controlli periodici

Controllo endoscopico e clinico il primo mese post impianto, poi ogni 6 mesi (clinico, endoscopico, esami biochimici ed EMG)
"On demand" in base alle urgenze cliniche ed endoscopiche

Criteria suggeriti per l'individuazione dei centri Parkinson RER autorizzati alla prescrizione di questa terapia. Vedi pagina 22.

Introduzione

La Malattia di Parkinson (MdP) è una malattia del Sistema Nervoso Centrale caratterizzata da una progressiva degenerazione di una popolazione di neuroni localizzati in una struttura del cervello detta "substantia nigra" situata nel mesencefalo, che controlla principalmente i movimenti del corpo. La MdP è una malattia degenerativa, che cioè comporta la morte di un particolare tipo di cellule cerebrali e che clinicamente si manifesta con una evoluzione lenta e progressiva. La lesione anatomica si traduce in disturbi motori (tremore, bradicinesia, rigidità muscolare, distonie ed instabilità posturale), ma anche non motori (deficit di memoria e delle capacità cognitive, ansia e depressione, confusione, dolore, disturbi del sonno e gastrointestinali). La MdP ha un considerevole impatto non solo sul piano strettamente funzionale, ma anche sul piano psicologico e sociale in quanto, limitando il paziente dal punto di vista motorio, ne compromette l'autonomia e determina una serie di importanti implicazioni psicologiche ed emotive (perdita di sicurezza nelle proprie capacità relazionali, lavorative, ecc.).

La MdP è una delle malattie neurologiche degenerative più diffuse, e rappresenta la forma tipica e più frequente di sindrome Parkinsoniana o Parkinsonismo, costituendone circa l'80% dei casi. La malattia colpisce in uguale misura maschi e femmine ed è più frequente nell'età adulta (70-80% dei casi) mentre è più rara prima dei 45 anni (5% dei casi). La prevalenza cresce in modo lineare con l'aumentare dell'età: in Italia è mediamente di circa un caso su 100.000 persone, ma sale a circa 250-300/100.000 sopra i 50 anni e sfiora i 1.000/100.000 nella fascia di età compresa tra 60 e 70 anni (de Rijk 2001). L'incidenza annuale è di circa 25-30/100.000. L'età media di inizio della malattia è circa 61 anni, questo significa che il maggior numero di persone a rischio è quello con età compresa tra i 50 e 70 anni. In Italia vengono diagnosticati ogni anno 15.000 nuovi casi di MdP, di cui almeno 1.000 in soggetti con età inferiore ai 45 anni (de Lau 2004). Sulla base dei dati epidemiologici disponibili, si stima che in Emilia-Romagna vi siano circa 18.000 persone affette da MdP.

Terapia farmacologica della malattia di Parkinson

Non esiste un trattamento in grado di modificare la progressione di malattia. I trattamenti a dispo-

sizione sono sintomatici e prevalentemente efficaci sui sintomi motori. La risposta alla terapia viene misurata sulla base di diverse scale che valutano sintomi o gruppi di sintomi. La scala di valutazione più utilizzata è la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), che nelle prime tre sezioni indaga aspetti cognitivi, comportamentali e psichici, autonomia nelle attività della vita quotidiana, e disabilità motoria analizzando singolarmente i sintomi e segni caratteristici della malattia.

La scala Hoehn & Yahr (H&Y) è la più utilizzata per definire lo stadio di malattia, mentre la scala Schwab and England (S&E) fornisce una ulteriore definizione dell'autonomia quotidiana del paziente.

Il farmaco dotato di maggiore efficacia nei sintomi motori della malattia di Parkinson è la L-dopa. La principale limitazione della terapia con L-dopa è costituita dalla comparsa (mediamente dopo 4-5 anni di trattamento) di discinesie nella fase "on", unitamente a episodi "off" improvvisi e non prevedibili nell'arco della giornata. La riduzione della risposta al trattamento è in relazione a una progressiva degenerazione del sistema dopaminergico, mentre le fluttuazioni giornaliere della risposta sono legate alla emivita del farmaco e alle conseguenti variazioni delle concentrazioni plasmatiche, alla variazione della risposta dei recettori dopaminergici o all'alterazione dell'assorbimento intestinale della L-dopa.

La ridotta disponibilità del farmaco accentua la fase "off" (una spiacevole sensazione di "blocco" dei movimenti) che è fortemente disabilitante, mentre l'aumento di disponibilità di L-dopa può determinare una prolungata fase "on" disturbata da discinesie motorie spesso invalidanti.

Il contesto prescrittivo

I farmaci orali per il trattamento della MdP attualmente presenti in Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) sono:

- triesifenidile
- biperidene
- metixene
- orfenadrina
- L-dopa/benserazide
- L-dopa/carbidopa
- L-dopa/carbidopa/entacapone
- amantadina

- bromocriptina
- pergolide
- ropinirolo
- pramipexolo
- apomorfina
- rasagilina
- safinamide (inserita con la Determina n. 9658 del 20/06/2016)
- entacapone
- tolcapone

Tutti i farmaci orali per la terapia della MdP sono prescrivibili in RER da parte di specialisti dei centri ospedalieri e degli ambulatori di neurologia autorizzati per la terapia del MdP, mediante piano terapeutico cartaceo, che sarà a breve informatizzato.

Apomorfina sottocute e L-dopa/carbidopa gel intestinale

Entrambi questi farmaci trovano indicazione nei casi di MdP in stadio avanzato, quando il quadro clinico è dominato dalle discinesie e dalle fluttuazioni motorie conseguenti a un uso cronico di L-dopa.

Il razionale di utilizzo si basa:

- sulla necessità di contrastare le fluttuazioni motorie legate a una somministrazione orale di dosi ripetute di L-dopa che producono una stimolazione "pulsata" dei recettori dopaminergici superstiti a livello del putamen, che si traduce in periodi "off", alternati a periodi "on" caratterizzati da discinesie
- sulla frequente presenza di disfagia nelle fasi avanzate della malattia, con rischio di complicanze *ab ingestis*, che ostacola l'assunzione di terapie per bocca
- sulla necessità di semplificare gli schemi terapeutici orali che nelle fasi avanzate della MdP prevedono 5 o più somministrazioni nell'arco della giornata, con scarsa compliance dei pazienti, specie se in età avanzata.

Apomorfina appartiene alla classe degli agonisti non ergolinici della dopamina. Il farmaco viene somministrato in infusione continua sottocutanea mediante un ago infusore monouso che viene applicato al mattino e rimosso alla sera, collegato ad una pompa-siringa portatile di piccole dimensioni.

L-dopa/carbidopa gel intestinale viene somministrato in infusione intestinale continua con una pompa portatile che eroga il farmaco diretta-

mente nel duodeno o nel primo tratto del digiuno attraverso un sondino permanente posizionato mediante gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).

Il Gruppo di Lavoro (GdL) non ha sistematicamente esaminato la letteratura disponibile per questi farmaci, focalizzandosi sulle problematiche organizzative legate alla loro prescrizione ed erogazione da parte delle Aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna. Una analisi e condivisione informale tra i professionisti appartenenti a realtà differenti sul territorio regionale ha portato a definire una serie di criteri per la selezione dei pazienti candidabili a questi trattamenti e per il loro follow up durante la terapia. Il GdL ha, inoltre, condiviso alcuni requisiti essenziali che i centri specializzati devono possedere per la prescrizione di apomorfina sottocute e L-dopa/carbidopa gel intestinale.

Metodo

Le raccomandazioni sono state prodotte, secondo il metodo GRADE (Atkins 2004), a partire dalla condivisione in seno al GdL di alcune problematiche rilevanti, espresse in forma di quesiti, riguardo alle scelte terapeutiche nei pazienti con MdP.

Nel formulare le raccomandazioni il GdL ha tenuto in considerazione una serie di esiti clinici (*outcome*) rilevanti per le persone affette da MdP. Da un elenco di *outcome* potenzialmente rilevanti, il GdL ha formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come "critici" (cioè indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario), rispetto ai quali valutare efficacia e sicurezza dei farmaci considerati. Gli *outcome* devono considerare sia il potenziale beneficio sia il potenziale rischio dell'intervento di interesse.

Gli *outcome* con punteggio medio complessivo compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti" e quindi non considerati ulteriormente.

Per ciascuna raccomandazione sono stati messi a punto indicatori che consentiranno di monitorare nel tempo la prescrizione dei farmaci oggetto delle raccomandazioni nella Regione Emilia Romagna. La rilevazione degli indicatori verrà effettuata con cadenza annuale a partire dal 2014.

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono state formulate a partire dai quesiti elencati precedentemente, analizzando le prove scientifiche disponibili relativamente a ciascuno degli *outcome* di beneficio e di danno riportati in *tabella 1*.

Durante il processo di individuazione degli *outcome* il GdL ha rilevato la necessità di incorporare il livello di gravità della malattia, in quanto lo stesso *outcome* potrebbe avere una importanza relativa diversa in pazienti con MdP lieve o grave. La comparsa di discinesie associate all'uso cronico di L-dopa è un elemento dirimente nella storia della malattia e condiziona in modo sostanziale le scelte terapeutiche; il GdL ha pertanto operato una distinzione tra MdP in stadio "iniziale/non fluttuante" e "grave/fluttuante", caratterizzato rispettivamente dalla assenza o presenza di discinesie.

Tabella 1. Outcome giudicati di importanza critica (voto da 7 a 9) attraverso votazione da parte del gruppo di lavoro, relativamente a efficacia e sicurezza dei farmaci per la MdP.

Beneficio	Voto medio
Miglioramento della autonomia funzionale in pazienti con MdP avanzata (UPDRS VI-ADL)	8,3
Miglioramento della qualità di vita	8,1
Riduzione del rischio di cadute in pazienti con MdP avanzata	8,1
Miglioramento delle attività motorie quotidiane in pazienti con MdP avanzata (UPDRS II)	7,8
Aumento del tempo "on" senza discinesie in pazienti con MdP avanzata	7,8
Riduzione del tempo "off" in pazienti con MdP avanzata	7,7
Riduzione del carico assistenziale per il caregiver in pazienti con MdP avanzata	7,6
Miglioramento delle attività motorie quotidiane in pazienti con MdP iniziale (UPDRS II)	7,4
Miglioramento sintomi non motori (UPDRS I)	7,3
Riduzione delle discinesie in pazienti con MdP avanzata	6,8
Miglioramento della valutazione motoria in pazienti con MdP iniziale (UPDRS III)	6,7
Aumento del tempo "on" in pazienti con MdP avanzata	6,6
Miglioramento della autonomia funzionale in pazienti con MdP iniziale (UPDRS VI-ADL)	6,5
Miglioramento della valutazione motoria in pazienti con MdP avanzata (UPDRS III)	6,2
Riduzione del numero di ricoveri in pazienti con MdP avanzata	5,5
Riduzione della latenza "on" in pazienti con MdP avanzata	5,3
Danno	
Disturbi comportamentali (Impulse Control Disorders)	8,3
Peggioramento dello stato cognitivo (confusione) nell'anziano	8,3
Disturbi psichiatrici (allucinazioni, delirio)	8,1
Peggioramento della funzionalità epatica	7,8
Ipotensione ortostatica	7,7
Eventi cardiovascolari	7,4
Sedazione/sonnolenza	7,3
Reazioni avverse cutanee (rotigotina, apomorfina)	6,1
Aumento delle discinesie (safinamide)	6,0
Danno retinico (safinamide)	5,6

L'analisi qualitativa e la sintesi dei risultati della letteratura sui farmaci considerati nel presente documento sono state realizzate seguendo il metodo GRADE, e riportate in un inserto consultabile on-line sul Portale del Servizio Sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://www.saluter.it/documentazione/ptr>).

Per maggiori dettagli sulla metodologia seguita, vedi Allegato 2 (pag. 33).

Indicatori

Nel processo di produzione degli indicatori il GdL ha concordato le seguenti strategie:

- gli indicatori prescrittivi verranno rilevati a partire dal momento di implementazione delle raccomandazioni contenute nel presente documento, ignorando la prescrizione iniziata precedentemente;
- poiché le raccomandazioni sono state formulate tenendo conto della gravità clinica dei pazienti, si è deciso di individuare un indicatore "proxy" dei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante e uno dei pazienti in stadio avanzato/fluttuante:
 - **proxy di pazienti in stadio iniziale/non fluttuante:** coloro che non assumono farmaci per il MdP (classe ATC N04) nell'anno precedente a quello in cui avviene la rilevazione, o "anno indice" (pazienti *de novo*)
 - **proxy di pazienti in stadio avanzato/fluttuante:** coloro che stanno assumendo L-dopa/carbidopa o L-dopa/benserazide durante l'"anno indice" e da almeno 2 anni con Mean Possession Rate (MPR) $\geq 80\%$ in aggiunta a un agente dopaminergico, a un I-MAO o a entacapone [classi ATC: N04BA02+ (N04BC o N04BX01 o N04BX02 o N04BD01 o N04BD02 o N04BD03)].
- La popolazione su cui verrà monitorata la prescrizione è costituita dagli assistiti in carico alle ASL, e non dai residenti.

Quesito 1

Quale è il ruolo della **rasagilina** in monoterapia nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante?

Raccomandazione

Negativa debole

Nei pazienti con MdP in **stadio iniziale/non fluttuante**, rasagilina in monoterapia non dovrebbe essere utilizzata di norma, ma solo in pazienti di **età ≤ 70 anni** in alternativa alle altre terapie (L-dopa o dopaminoagonisti). Entro 6 mesi dall'introduzione bisogna valutare l'efficacia del trattamento, che va sospeso se si dimostra privo di benefici o se si associa a comparsa di reazioni avverse.

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità molto bassa



bilancio benefici/rischi incerto

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Rasagilina è un inibitore selettivo irreversibile della mono-amino ossidasi tipo B (IMAO-B), enzima che metabolizza serotonina e catecolamine, e viene utilizzato nella MdP con lo scopo di aumentare la disponibilità di dopamina a livello striatale. Sono state reperite 6 pubblicazioni sulla rasagilina in monoterapia che hanno incluso pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante (PSG 2002, PSG 2004, Olanow 2009, Lew 2013, Rascol 2011, Biglan 2006) relative a due studi clinici randomizzati controllati (RCT): lo studio TEMPO e lo studio ADAGIO. Un terzo RCT che confronta dosaggi diversi di rasagilina vs placebo non è stato considerato in quanto presenta importanti problemi metodologici (non è potenziato per rilevare differenze statisticamente significative tra rasagilina e placebo in termini di efficacia, tollerabilità o sicurezza, e il protocollo non prevede analisi quantitative) (Stern 2004).

Nello studio TEMPO (PSG 2002) 404 pazienti con MdP in stadio iniziale (stadio H&Y \leq III) sono stati randomizzati a tre bracci: rasagilina 1mg/die (N=134), rasagilina 2 mg/die (N=132) o placebo (N=138) e valutati dopo 26 settimane relativamente all'outcome primario costituito dal punteggio totale UPDRS. Altri outcome secondari comprendevano i domini "mental", "activities of daily living" (ADL) e "motor" della scala UPDRS, che figurano tra gli esiti giudicati come critici dal GdL. I risultati (differenze tra punteggi medi standardizzati relativi alla baseline e all'endpoint) mostrano che i pazienti trattati con rasagilina (indipendentemente dalla posologia) peggiorano più lentamente rispetto a quelli del braccio placebo. In una seconda fase dello studio (delayed-start) ai pazienti del braccio placebo è stata somministrata rasagilina 2 mg/die, mentre quelli degli altri due bracci hanno proseguito la terapia

con rasagilina a 1 e 2 mg/die iniziata nella prima fase. In questo modo i ricercatori hanno voluto rilevare eventuali differenze tra una terapia con rasagilina 1 o 2 mg/die iniziata precocemente rispetto a una strategia terapeutica con rasagilina 2 mg/die a inizio "ritardato", su un follow up complessivo di 52 settimane. I risultati suggerivano che iniziare una terapia con rasagilina precocemente (alla dose sia di 1 che di 2 mg/die) produceva una progressione dei sintomi minore rispetto a un inizio ritardato di 26 settimane, utilizzando come indicatore di esito il punteggio totale della scala UPDRS. Una differenza statisticamente significativa si osservava anche nella subscale ADL, che figura tra gli outcome giudicati importanti dal GdL (-0,96 punti, IC 95% da -1,64 a -0,29). Questo risultato faceva supporre che il farmaco potrebbe non possedere solo un'azione sintomatica, ma essere in grado di modificare l'evoluzione della malattia.

L'RCT ADAGIO (Olanow 2004) è stato progettato per verificare una eventuale azione "disease-modifying" del farmaco, confrontando due dosaggi diversi di rasagilina (1 o 2 mg/die) in due diverse strategie terapeutiche: inizio precoce e inizio ritardato di 36 settimane, per una durata complessiva del follow up di 52 settimane. Lo studio utilizza un articolato sistema di 3 outcome primari determinati per ciascun dosaggio (1 e 2 mg/die): 1) superiorità della strategia a inizio precoce dopo 12 settimane di terapia rispetto al placebo, 2) superiorità di un inizio precoce rispetto a quello ritardato tra baseline e 72° settimana, e 3) non-inferiorità di un inizio precoce rispetto a quello ritardato relativamente alla progressione di malattia nel periodo compreso tra la 48° e la 72° settimana. Questo ultimo confronto

in particolare aveva lo scopo di studiare un eventuale effetto "disease modifying" della rasagilina. Se infatti l'effetto del farmaco si fosse manifestato solo sui sintomi, nel tempo esso sarebbe diminuito, e quindi le differenze notate tra i due gruppi che iniziano la terapia in tempi diversi sarebbero state evidenti nelle prime settimane, per poi tendere a ridursi nel tempo. Se invece il farmaco fosse in grado di rallentare l'evoluzione della malattia, le differenze cliniche tra gruppi che iniziano il trattamento in momenti diversi si dovrebbero mantenere nel tempo. I risultati dello studio ADAGIO sono positivi (mostrano cioè che un inizio precoce dà un possibile beneficio duraturo rispetto a un inizio ritardato) alla posologia di 1 mg/die, mentre alla posologia di 2 mg/die ciò non è dimostrato, e di conseguenza non si possono trarre conclusioni definitive riguardo a un possibile effetto "disease modifying" della rasagilina. Gli outcome primari dello studio ADAGIO sono stati valutati relativamente al punteggio medio totale della scala UPDRS, che non figurava tra quelli giudicati critici dal GdL. Considerando gli outcome giudicati rilevanti dal GdL, l'unico in cui dopo 72 settimane si osservano differenze statisticamente significative a favore di chi inizia la terapia precocemente è il sub-score ADL della scala UPDRS alla posologia di 1 mg/die, (- 0,62 punti, SE 0,29). Anche con 2 mg/die la differenza è a favore del braccio "early start" (-0,23 punti, SE 0,25) ma la differenza non è statisticamente significativa (Rascol 2011). L'analisi degli studi sin qui descritti ha alimentato all'interno del GdL una discussione incentrata sia su aspetti metodologici relativi al disegno e alla conduzione, sia sulla interpretazione dei risultati, non sempre univoca. La sub-scale ADL (Activities of Daily Living) utilizzata negli studi TEMPO e ADAGIO ha un range di punteggio che varia da 0 a 52, con punteggi superiori indicanti un peggiorare stato funzionale. Questi punteggi rappresentano somme di singoli items relativamente ai quali - nella pratica - non si raggiunge mai il punteggio minimo o massimo, nemmeno nei pazienti rispettivamente più lievi o più gravi. E' quindi necessario relativizzare le differenze osservate, contestualizzando anche eventuali variazioni numericamente ridotte, come quelle riportate negli studi esaminati. Il fatto che negli studi non venga definito a priori a quale variazione di punteggio statisticamente significativa corrisponda un beneficio clinico rilevante per il paziente rende problematico tradurre stime e differenze numeriche (anche se statisticamente significative) in ricadute sulla salute del paziente.

Poiché tra gli outcome giudicati critici da parte del GdL figura anche la qualità della vita, è stato

considerato un ulteriore articolo scientifico che riporta una sottoanalisi post-hoc dello studio TEMPO (Biglan 2006), nel quale questo parametro è stato valutato mediante il questionario Parkinson's Disease Quality of Life (PDQUALIF). A 6 mesi i pazienti trattati con rasagilina mostrano un peggioramento della qualità di vita inferiore rispetto a quelli del braccio placebo con entrambe le posologie utilizzate (1 mg/die: -2,91 punti; 2 mg/die: -2,74 punti). Il GdL ha concordato che questi risultati vanno interpretati con cautela, sia perché sono il frutto di una analisi non pre-specificata nel protocollo, sia per la dubbia rilevanza clinica delle differenze osservate, anche se statisticamente significative (la scala PDQUALIF ha un range di punteggio che va da zero a 128 punti, con punteggi superiori indicanti una peggiore qualità di vita), sia infine perché - come sottolineano gli stessi autori - parte delle differenze osservate, relative al dominio "immagine di sé" della scala PDQUALIF, potrebbero essere spiegate da un effetto antidepressivo della rasagilina, determinato dalla azione inibitoria sulle MAO-B.

Un ulteriore problema rilevante sotto il profilo clinico riguarda il vantaggio che il farmaco può dare nel ritardare l'inizio di terapia con L-dopa. Esso è stato affrontato dal GdL anche se non compreso tra gli outcome votati come critici. Nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante l'utilizzo di terapia con dopaminoagonisti può favorire un controllo sintomatologico temporaneo che consente di ritardare l'inizio di terapia con L-dopa, farmaco che dopo 4-5 anni di utilizzo provoca inevitabilmente la comparsa di complicanze, come le discinesie e le fluttuazioni motorie. A questo proposito è stato analizzato uno studio (Lew 2010) segnalato da alcuni membri del GdL che, pur non essendo un RCT ma un follow up in aperto (fino a 6,5 anni) dello studio TEMPO, poteva fornire elementi di riflessione riguardo a questa problematica. Lo studio mostra che dopo 2 anni dall'inizio del follow up il 46% dei pazienti è ancora in monoterapia con rasagilina, e conclude che, anche in virtù di un buon profilo di sicurezza (il 14,7% delle interruzioni di trattamento è stato causato da eventi avversi), essa potrebbe rappresentare una opzione terapeutica nei pazienti candidati a una monoterapia con farmaci dopamino-agonisti. I risultati di questo studio hanno alimentato una discussione tra i membri del GdL alcuni dei quali hanno sottolineato che, poiché non è dimostrato che rasagilina possa condizionare l'evoluzione naturale della malattia, il valore aggiunto di tale presunto vantaggio non è quantificabile. Va tuttavia ricordato che tra i farmaci dopaminergici potenzialmente utilizzabili

come alternative terapeutiche alla rasagilina per ritardare l'inizio di terapia con L-dopa, nessuno è dotato di azione disease-modifying.

L'analisi della letteratura sulla rasagilina ha rilevato, oltre a quelli menzionati precedentemente in questo paragrafo, altri problemi metodologici di cui è disponibile on-line un inserto realizzato seguendo il metodo GRADE (www.saluter.it/documentazione/ptr).

Dopo ampia discussione delle tematiche fin qui descritte, il GdL ha definito il bilancio benefici-rischi di rasagilina nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante come "favorevole" e ha formulato una raccomandazione "negativa debole", in cui rasagilina non è raccomandato alla maggioranza dei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante, ma solamente in quelli con età ≤ 70 anni, candidabili a una monoterapia, come alternativa ad altri farmaci dopaminoagonisti o alla L-dopa. Il criterio di età è stato condiviso sulla base dei seguenti fattori:

- trasferibilità dei risultati degli studi disponibili (l'età media è di 60,5 anni nello studio TEMPO e 62 nello studio ADAGIO) (Olanow 2004, PSG 2002).
- importanza che nel singolo caso può avere un ritardo dell'inizio di un trattamento con L-dopa, in relazione all'evoluzione naturale della malattia e all'età del paziente.

Rischi

I rischi associati all'uso di rasagilina sono stati valutati in relazione agli outcome di rischio valutati come critici dal GdL (vedi tabella 1 pag.8), considerando in particolare gli effetti avversi tipici dei dopaminoagonisti, quali disturbi comportamentali (*Impulse Control Disorders*), peggioramento dello stato cognitivo (confusione) nell'anziano e disturbi psichiatrici (allucinazioni, delirio). Relativamente a questi eventi, gli studi esaminati riportano un frequenza sostanzialmente sovrapponibile al placebo e - nei confronti diretti - non superiore a quella osservata con le alte molecole di dopaminoagonisti, come ropinirolo e pramipexolo.

Indicatore di uso atteso

Sulla base della raccomandazione formulata sono stati individuati 2 indicatori prescrittivi.

Indicatore generale

Numeratore: pazienti in stadio iniziale/non flut-

tuante di età ≤ 70 anni che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto almeno una prescrizione di rasagilina in monoterapia (cioè senza associazione di L-dopa o dopaminoagonisti)

Denominatore: pazienti che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto almeno una prescrizione di rasagilina

Tasso prescrittivo atteso: <5%

Indicatore specifico

Numeratore: pazienti in stadio iniziale/non fluttuante di età ≥ 70 anni che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto almeno una prescrizione di rasagilina in monoterapia (cioè senza associazione di L-dopa o dopaminoagonisti)

Denominatore: pazienti che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto almeno una prescrizione di rasagilina

Tasso prescrittivo atteso: <1%

Quesito 2

Quale è il ruolo di **safinamide** nei pazienti con MdP avanzata/fluttuante?

Raccomandazione

Nella terapia farmacologica della MdP in stadio avanzato/fluttuante, l'uso degli inibitori delle MAO B (iMAO B) ha un razionale definito in quanto, producendo una inibizione dell'enzima che metabolizza serotonina e catecolamine, produce un aumento della disponibilità di dopamina a livello striatale. Nell'ambito della classe, il Gruppo di Lavoro (GdL) considera rasagilina e safinamide come i farmaci di riferimento.

I dati derivanti dagli studi registrativi di safinamide non sembrano indicare differenze rilevanti in termini di efficacia e sicurezza rispetto a rasagilina. Tuttavia, ad oggi rasagilina (utilizzata in ambito clinico dal 2006) presenta un numero maggiore di studi scientifici sul lungo termine. In considerazione della disponibilità attuale di farmaci iMAOB nella terapia del MdP in fase avanzata/fluttuante, il GdL propone di utilizzare safinamide come farmaco alternativo alla rasagilina nell'ambito della stessa classe.

Negativa debole

Nei pazienti con MdP in **stadio avanzato/fluttuante**, safinamide in associazione con L-dopa potrebbe essere utilizzata nei pazienti candidati al trattamento con un farmaco appartenente alla classe degli iMAOB finalizzato a ridurre le fluttuazioni motorie, solamente nei casi in cui il medico ne ravvisi una indicazione specifica.

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità bassa



bilancio benefici/rischi incerto

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Safinamide è un farmaco appartenente alla classe degli inibitori delle MAO B (iMAOB). Studi in vitro ne indicano un effetto anche sui canali del sodio e sul rilascio del glutammato. È autorizzato, secondo quanto riportato in scheda tecnica, per il trattamento di pazienti adulti affetti da MdP idiopatica fluttuante in fase da intermedia ad avanzata come terapia aggiuntiva a una dose stabile di L-dopa in monoterapia o in associazione ad altri farmaci, con lo scopo di abbreviare la latenza "on" e le fasi "off", aumentando la durata delle fasi "on" libere da discinesie.

Le evidenze scientifiche disponibili reperite consistono di 1 RCT di fase III (Studio 016) registrativo multicentrico, in doppio cieco (Borghain 2014a) durato 6 mesi e del relativo studio di estensione durato 18 mesi (Studio 018, Borghain 2014b) in cui safinamide in *add on* a L-dopa (con o senza altri farmaci per la MdP) è stata confrontata con placebo in pazienti con MdP intermedia/avanzata, con fluttuazioni motorie ed una durata complessiva del tempo "off" superiore a 1,5 ore/die.

Nello studio 016 (Borghain 2014a) 669 pazienti sono stati randomizzati a ricevere safinamide alla posologia di 50 mg/die (N=223) o di 100 mg/die (N=224) oppure placebo (N=222) per 24 settimane. L'esito primario, valutato a 6 mesi, era rappresentato dalla variazione della durata del tempo "on" giornaliero senza discinesie o con discinesie non disturbanti (outcome considerato "critico" dal GdL), mentre la variazione della durata giornaliera del tempo "off" a 6 mesi (altro outcome giudicato "critico" dal GdL nei pazienti con MdP avanzata/fluttuante) figurava tra gli outcome secondari. Safinamide (50mg e 100mg/die) è risultata superiore al placebo nel prolungare del tempo "on" giornaliero senza discinesie o con discinesie non disturbanti con una differenza assoluta rispetto al placebo di 30 minuti circa per entrambi i dosaggi. Safinamide (50mg e 100mg/die) è risultata, inoltre, superiore al placebo nel ridurre la durata del tempo "off", con una differenza assoluta di 36 minuti circa.

Nello studio 018 i pazienti hanno proseguito il trattamento a cui erano stati randomizzati per ulteriori 18 mesi. Sono stati esclusi dalla esten-

sione i pazienti che avevano interrotto il trattamento o che avevano presentato eventi avversi tali da determinare una riduzione della posologia del farmaco, ed i pazienti che avevano avuto un peggioramento clinicamente rilevante dei sintomi motori, cioè complessivamente il 19% circa dei pazienti inizialmente arruolati. Va notato che tale criterio di esclusione porta alla valutazione degli outcome dello studio solo sui pazienti che hanno dimostrato una migliore tolleranza e una risposta positiva al trattamento, annullando così il bilanciamento tra i bracci a cui è finalizzata la randomizzazione. Inoltre, lo studio di estensione 018 ha come outcome primario un esito (variazione del punteggio della scala Dyskinesia Rating Scale, DRS) diverso da quello adottato dallo studio 016 (variazione del tempo "on" senza discinesie o con discinesie non disturbanti). Lo studio 018 non ha dimostrato una superiorità di safinamide rispetto a placebo in termini di miglioramento del punteggio DRS a 2 anni. I risultati osservati a 6 mesi nello studio 016 relativi alla maggiore durata del tempo "on" e alla riduzione del tempo "off" giornaliero vengono mantenuti a 2 anni (Borghain 2014b).

La qualità metodologica delle prove disponibili è risultata "bassa" a causa di:

- scarsa trasferibilità dei risultati alla nostra realtà assistenziale: la maggior parte dei pazienti arruolati negli studi 016 e 018 proviene da contesti assistenziali diversi dal nostro (India 80,6% dei pazienti arruolati; Romania 15,8%; Italia 3,6%). In particolare, 37% dei pazienti inclusi negli studi assumeva farmaci anticolinergici in associazione a L-dopa e a safinamide: un atteggiamento prescrittivo che non riflette la pratica clinica nel nostro Paese;
- scelta del placebo come confronto, nonostante siano disponibili altri farmaci della stessa classe con analoghe indicazioni terapeutiche e di uso clinico consolidato;
- imprecisione nei risultati: l'intervallo di confidenza intorno alla stima puntuale dell'esito primario dello studio 016 misurato dopo 2 anni (differenza media tra trattamento e controllo nella durata di tempo "on" e tempo "off") è ampio (da 0,23 ore, corrispondenti a

circa 13 minuti, a 1,11 ore, corrispondenti a circa 1 ora e 6 minuti);

- emendamenti apportati al protocollo dello studio registrativo nella fase di estensione (criteri di inclusione/esclusione dallo studio; cambio dell'outcome primario) che introducono un rischio di bias.

Un altro aspetto considerato dal GdL è che il follow up dello studio 018 è di 2 anni, mentre nella pratica clinica abituale il farmaco è destinato ad un utilizzo più protratto nel tempo, in relazione alla storia naturale della malattia. Ciò limita ulteriormente la trasferibilità dei risultati dello studio alla pratica clinica.

In sintesi, rispetto a placebo, safinamide aumenta il tempo "on" giornaliero libero da discinesie di circa mezz'ora, un risultato giudicato clinicamente rilevante da parte del GdL, e che - nei pazienti che proseguono il trattamento per 2 anni - sembra mantenersi nel tempo.

Safinamide possiede un costo inferiore rispetto a rasagilina: considerando l'offerta commerciale presentata dalla Ditta che commercializza safinamide ed il prezzo a cui rasagilina viene attualmente acquisita dalle Aziende Sanitarie, il costo della terapia mensile con safinamide (euro 87,11) è circa 14% inferiore rispetto a quello della rasagilina (euro 101,97).*

Rischi

Relativamente alla tollerabilità, i tassi di abbandono a 18 mesi nello studio 018 non differivano in modo significativo da quello del braccio placebo. Gli outcome di rischio votati come "critici" da parte del GdL non comparivano tra gli esiti di sicurezza valutati negli studi 016 e 018. L'effetto avverso più comunemente osservato tra i pazienti trattati con safinamide è un aumento delle discinesie (31,2% nel braccio trattato con 50 mg, 27,8% in quello con 100 mg e 21,7% nel gruppo placebo) (Borghain 2014b). Poiché la finalità principale del farmaco è di aumentare le fasi "on" libere da discinesie, questo dato appare paradossale, a maggior ragione considerando che l'obiettivo primario dello studio di estensione (riduzione delle discinesie misurate con la DRS durante le fasi "on") non è stato raggiunto. Il GdL ha co-

*i costi sono aggiornati al 26 aprile 2016

munque concordato sul fatto che un aumento delle discinesie è prevedibile in associazione a farmaci che aumentano la disponibilità di dopamina a livello striatale, e che questo aspetto non modifica la rilevanza clinica dell'effetto ottenuto sulle fasi "on" con safinamide.

La degenerazione retinica è un evento finora osservato solo negli studi preclinici sugli animali esposti a trattamento con safinamide, ma non nell'uomo. Il rischio è quindi solo teorico ma non va sottovalutato, ed è comunque riportato in scheda tecnica nel paragrafo sulle controindicazioni.

Alla luce delle considerazioni precedenti il GdL ha definito il bilancio benefici/rischi di safinamide come "incerto" rispetto a rasagilina, anche in considerazione del fatto che rasagilina è stata maggiormente studiata sperimentalmente ed è impiegata da circa un decennio nella pratica clinica senza avere finora mostrato di esporre i pazienti a rischi clinicamente rilevanti.

La raccomandazione formulata (negativa debole) individua l'utilizzo di safinamide come alternativa terapeutica a rasagilina, limitatamente ai casi in cui il medico ne ravvisi la indicazione.

Indicatore di uso atteso

Numeratore: pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di safinamide.

Denominatore: pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rasagilina.

Tasso prescrittivo atteso: sulla base della forza e della direzione della raccomandazione si prevede una complessiva prevalenza prescrittiva di rasagilina rispetto a safinamide, e quindi un tasso prescrittivo < 50%. Tuttavia, il GdL ha segnalato la possibilità che nel corso dei primi mesi di monitoraggio si potrà verificare una prescrizione di safinamide prevalente rispetto a quella di rasagilina, a causa delle forti aspettative nei confronti di safinamide tra le persone con MdP. Il GdL ha pertanto concordato di non stabilire per il momento un indicatore numerico, proponendo una osservazione dell'andamento prescrittivo degli iMAO e un aggiornamento del documento a maggio 2017 (o prima di tale data qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, o importanti cambiamenti degli aspetti normativi lo rendessero necessario).

Quesito 3

Quale è il ruolo di **rotigotina** nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante?

Quale è il ruolo di **rotigotina** nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?

Raccomandazione

Negativa forte

Nei pazienti con MdP rotigotina transdermica non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti in **stadio iniziale/non fluttuante**, se non nei casi in cui la terapia con altri farmaci dopamino-agonisti si è dimostrata priva di benefici o si è associata a comparsa di reazioni avverse.

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★☆☆ **evidenze considerate di qualità bassa**



bilancio benefici/rischi incerto

Negativa debole

Nei pazienti con MdP rotigotina transdermica non dovrebbe essere utilizzato di norma, ma solo nei pazienti in **stadio avanzato/fluttuante** in terapia con L-dopa nei quali si realizzi una delle seguenti condizioni:

- pazienti in cui la terapia con altri farmaci dopamino-agonisti si è dimostrata priva di benefici o si è associata a comparsa di reazioni avverse
- problemi di deglutizione che rendano impraticabile l'assunzione di farmaci per bocca

Raccomandazione formulata sulla base di:

★★★☆☆ **evidenze considerate di qualità moderata**



bilancio benefici/rischi favorevole

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

La rotigotina è un dopamino-agonista non-ergolinico disponibile in preparato trans-dermico che, applicato sulla cute una volta al giorno, consente una stimolazione dopaminergica continua con una cessione costante di farmaco nell'arco delle 24 ore, offrendo una alternativa terapeutica nei pazienti con problematiche complesse (ad esempio difficoltà di deglutizione che ostacolano l'assunzione di farmaci per bocca).

Il GdL ha analizzato due RCT che hanno confrontato rotigotina transdermica con altri farmaci dopamino-agonisti: uno vs ropinirolo (Giladi 2007) e uno vs pramipexolo (Poewe 2007).

Il primo (Giladi 2007) ha confrontato rotigotina in monoterapia (N=215) con ropinirolo (N=228) e con placebo (N=118) in pazienti con MdP in stadio lieve-moderato (Hoehn-Yahr ≤ 3), con un follow up di 6 mesi. L'indicatore primario di esito era il "responder rate" (tasso di pazienti che tra la baseline e la fine dello studio presentavano una variazione $\geq 20\%$ del punteggio delle sub-scales UPDRS II e III, che esprimono rispettivamente le ADL e gli aspetti motori) ed era annoverato tra

quelli definiti come "importanti" da parte del GdL. Le dosi massime consentite di ropinirolo e di rotigotina erano rispettivamente di 24 e di 8 mg/die. L'analisi statistica era finalizzata a dimostrare una superiorità di rotigotina vs placebo e una non-inferiorità (margine del 15%) vs ropinirolo. Lo studio dimostra una superiorità di rotigotina (responder rate 52%) vs placebo (responder rate 30%), ma non dimostra una non-inferiorità rispetto a ropinirolo (responder rate 68%). Analogamente, le riduzioni medie tra baseline ed endpoint dei punteggi UPDRS II e III mostrano una maggiore efficacia rispetto al placebo, ma non una non-inferiorità di rotigotina vs ropinirolo (-7.2 vs -11.0, rispettivamente). Nella discussione che è seguita in seno al GdL è stato sottolineato che la rotigotina (come segnalato dagli stessi autori dello studio) è stata sotto-dosata rispetto al ropinirolo, il che può spiegare i risultati negativi del confronto diretto tra i due farmaci.

Il secondo RCT (studio Cleopatra-PD) (Poewe 2007) ha incluso pazienti affetti da MdP avanzato in trattamento con L-dopa da almeno 4 settimane prima dell'arruolamento e con fluttuazioni motorie

(2-5 ore al giorno in fase "off"), randomizzati a rotigotina (N=204), pramipexolo (N=201) o placebo (N=101), con follow up di 24 settimane. Le dosi massime giornaliere consentite di rotigotina e pramipexolo erano rispettivamente di 24 mg e 4,5g. Gli indicatori primari di esito erano la variazione media assoluta del tempo "off" rispetto alla baseline e il "responder rate", definendo come "responder" un paziente che mostrava una riduzione di almeno 30% del tempo "off" rispetto al basale, mentre tra gli outcome secondari vi era la variazione del tempo "on" libero da discinesie. Tali indicatori figuravano tra quelli definiti come "critici" da parte del GdL.

L'analisi statistica era finalizzata a dimostrare una superiorità di rotigotina vs placebo e una non-inferiorità vs pramipexolo (margine di non-inferiorità del 15% per quanto riguarda il "responder rate" e di 1,2 ore per quanto riguarda la riduzione del tempo "off").

I risultati mostrano che rotigotina è significativamente più efficace del placebo relativamente a tutti gli outcome individuati come critici da parte del GdL. La non-inferiorità di rotigotina vs pramipexolo è invece dimostrata solo per quanto concerne la riduzione media assoluta del tempo "off" rispetto alla baseline (-2,5 e -2,8 ore rispettivamente), ma non relativamente all'altro outcome primario, cioè il "responder rate" (59,7% con rotigotina e 67% con pramipexolo).

La discussione del GdL ha riguardato sia gli aspetti metodologici relativi a disegno e conduzione degli studi, sia le implicazioni cliniche dei risultati, tenendo presente che la scelta di utilizzare rotigotina deve considerare come alternative terapeutiche gli altri farmaci dopaminoagonisti disponibili. Per questo motivo il GdL ha ritenuto appropriato considerare—nell'ambito della letteratura disponibile—solo gli studi di confronto diretto, e non quelli vs placebo.

I risultati dello studio di rotigotina vs ropinirolo sono di difficile interpretazione sul piano clinico, dato che le dosi di rotigotina utilizzate non rispecchiano le abituali scelte posologiche nel paziente con MdP (il dosaggio massimo di rotigotina consentito nello studio era di 8 mg/die, mentre in scheda tecnica viene riportato che è possibile raggiungere dosaggi fino a 16 mg/die; per contro, le dosi di ropinirolo utilizzate nello studio erano insolitamente elevate, in quanto il 24% dei pazienti alla fine dello studio riceveva il massimo dosaggio giornaliero consentito, cioè 24 mg/die). Questo difetto nel disegno dello studio potrebbe spiegare la non dimostrata non-inferiorità di rotigotina vs ropinirolo (Giladi 2007).

Il secondo studio (Poewe 2007) dimostra una non-inferiorità (se pur solo per uno degli outco-

me identificati come critici dal GdL) nei confronti di pramipexolo. Sulla base di questi risultati il GdL ha considerato l'efficacia di rotigotina sovrapponibile a quella di altri dopaminoagonisti.

Rischi

I rischi associati all'uso di rotigotina transdermica sono stati valutati in relazione agli outcome di rischio valutati come critici dal GdL (vedi tabella 1 pag.8).

Nello studio di Poewe la frequenza di allucinazioni è stata maggiore nel braccio pramipexolo rispetto al braccio rotigotina (7% vs 5% rispettivamente). I pazienti nei quali questo sintomo ha causato interruzione del trattamento sono stati 4 nel braccio pramipexolo e nessuno nel braccio rotigotina. La sonnolenza si è verificata con la stessa frequenza (12%) in entrambi i bracci di trattamento farmacologico, mentre ipotensione ortostatica si è verificata nel 3% (N=7/204) e nel 5% (N=10/201) dei pazienti trattati rispettivamente con rotigotina e pramipexolo. Le reazioni cutanee (eritema, prurito) in sede di applicazione del sistema transdermico sono state considerate dal GdL come esito di rischio "importante" ma non "critico", e nel braccio rotigotina la loro frequenza è stata del 9% (18 pazienti, 6 dei quali hanno interrotto il trattamento per questa causa) (Poewe 2007).

Nello studio di Giladi et al. la frequenza di questo ultimo evento avverso associato all'uso di rotigotina è stata più alta (18%, N=38/215 vs 3%, N=7/228 nel braccio ropinirolo). La sonnolenza associata a uso di rotigotina si è verificata con frequenza minore sia rispetto al braccio ropinirolo che al braccio placebo. La frequenza di abbandoni a causa di reazioni avverse, non accompagnata da una descrizione delle cause, risulta sostanzialmente sovrapponibile nei 3 bracci dello studio (Giladi 2007).

Rotigotina possiede indicazioni sia in pazienti con MdP in stadio iniziale (in monoterapia), sia in pazienti con stadi clinici più avanzati (in associazione con L-dopa) e il GdL ha ritenuto opportuno formulare due distinte raccomandazioni d'uso per ciascun tipo di situazione clinica, basate essenzialmente sui due studi sopra descritti, che costituiscono l'unica fonte di dati di confronto diretto.

Nei pazienti con **MdP in stadio iniziale/non fluttuante** rotigotina non è raccomandata (**raccomandazione negativa forte**) se non nei casi in cui la terapia con altri dopaminoagonisti sia stata inefficace o gravata da effetti avversi. La raccomandazione è stata formulata sulla base di evidenze di qualità bassa e su un bilancio be-

nefici/rischi incerto.

Indicatore di uso atteso

Numeratore: *pazienti in stadio iniziale/non fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rotigotina in monoterapia (pazienti de novo, che cioè non hanno ricevuto prescrizioni di farmaci di classe ATC N04 nei 6 mesi precedenti).*

Denominatore: *pazienti che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rotigotina*

Tasso prescrittivo atteso: < 1%

Nella **MdP in stadio avanzato** con fluttuazioni motorie secondarie all'uso cronico di L-dopa, rotigotina è raccomandata come alternativa nei pazienti in cui il trattamento con altri dopaminoagonisti è risultato privo di benefici o associato a reazioni avverse, oppure qualora l'assunzione di farmaci per bocca sia ostacolata da problemi di deglutizione (**raccomandazione negativa debole**). La raccomandazione è stata formulata sulla base di prove scientifiche di qualità moderata e di un bilancio benefici/rischi favorevole.

Indicatore di uso atteso

Indicatore generale

Numeratore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rotigotina.*

Denominatore: *pazienti che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rotigotina*

Tasso prescrittivo atteso: 59%

Indicatore specifico

Numeratore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rotigotina e che nell'anno precedente non hanno ricevuto un dopaminoagonista (utilizzo "non appropriato").*

Denominatore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di rotigotina e che nell'anno precedente hanno ricevuto un dopaminoagonista (utilizzo "appropriato").*

Tasso prescrittivo atteso: < 10%

Quesito 4

Quale è il ruolo del **tolcapone** in associazione con L-dopa nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?

Raccomandazione

Negativa forte

Nei pazienti con MdP in **stadio avanzato/fluttuante**, tolcapone in associazione con L-dopa non deve essere utilizzato (se non in casi eccezionali previsti dalle indicazioni registrate).

Raccomandazione formulata sulla base di:



evidenze considerate di qualità molto bassa



bilancio benefici/rischi sfavorevole

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Tolcapone ed entacapone sono inibitori delle Catecol-O-Metil Transferasi (COMT) utilizzabili in associazione con L-dopa/carbidopa o benserazide nei pazienti affetti da MdP in stadio avanzato/fluttuante con lo scopo di ridurre frequenza e gravità delle fluttuazioni motorie associate all'uso di L-dopa. Entacapone è già presente in PTR, quindi la revisione della letteratura effettuata si è incentrata sulla ricerca di studi di confronto diretto entacapone-tolcapone. E' stato reperito e analizzato un RCT in doppio cieco (ETSS 2007) che ha incluso 150 pazienti con almeno 3 ore di tempo "off" al giorno nonostante fossero già stabilmente in terapia con entacapone + L-dopa. La randomizzazione veniva effettuata tra prosecuzione della terapia con entacapone o sostituzione di entacapone con tolcapone. L'outcome primario era la proporzione di pazienti con un incremento medio del tempo "on" libero da discinesie di almeno un'ora al giorno, con un follow up di 3 settimane. Lo studio è negativo, in quanto le differenze rilevate - se pure in favore di tolcapone - non hanno raggiunto la significatività statistica.

Il GdL ha giudicato queste prove di qualità molto bassa soprattutto in considerazione:

- della scarsa numerosità campionaria e dell'assenza di differenze statisticamente significative (che ne è forse una conseguenza), che non consentono di tirare alcuna conclusione in favore o contro il farmaco;
- della consistente perdita di pazienti durante il follow up a causa di violazioni del protocollo (circa 20% in ciascun braccio);
- della brevità del follow up in relazione alla prevedibile durata del trattamento nella pratica clinica.

Il GdL ha esaminato le principali linee guida sulla terapia del MdP (vedi Allegato 2, pag. 27), riscontrando una convergenza delle raccomandazioni che definiscono tolcapone come farmaco di seconda scelta rispetto a entacapone a causa del rischio di effetti avversi epatici (outcome di danno considerato come "critico" da parte del GdL). Tolcapone, infatti, era stato ritirato dal commercio pochi mesi dopo l'introduzione sul mercato a causa di alcuni casi di insufficienza epatica acuta e il suo utilizzo prevede un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Rischi

I rischi associati all'uso di tolcapone sono stati valutati in relazione agli outcome di rischio valutati come critici dal GdL (vedi tabella 1 pag.8), considerando il peggioramento della funzionalità epatica. Nello studio esaminato si è verificata una elevazione delle transaminasi oltre i limiti di norma nel 9% dei pazienti trattati con tolcapone (N=7/75) vs il 3% (N=2/75) di quelli trattati con entacapone (ETSS 2007).

Alla luce di queste considerazioni, il GdL ha giudicato il bilancio benefici/rischi di tolcapone come "sfavorevole", sebbene in modo non unanime (3 membri su 11 si sono pronunciati per un bilancio incerto e 2 per un bilancio favorevole).

La raccomandazione formulata (negativa forte) individua l'utilizzo di tolcapone solo in casi eccezionali in linea con le indicazioni registrate (vedi Allegato 1, pag. 25).

Indicatori di uso atteso

Indicatore generale

Numeratore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di tolcapone*

Denominatore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante*

Tasso prescrittivo atteso: < 1%

Indicatore specifico

Numeratore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di tolcapone e che nell'anno precedente non avevano ricevuto almeno una prescrizione di entacapone (utilizzo "inappropriato")*

Denominatore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di tolcapone e che nell'anno precedente avevano ricevuto almeno una prescrizione di entacapone (utilizzo "appropriato")*

Tasso prescrittivo atteso: < 10%

Quesito 5

Quale è il ruolo di **melevodopa/carbidopa** nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?

Raccomandazione

Negativa forte

Nei pazienti con MdP melevodopa/carbidopa non deve essere utilizzato se non in casi eccezionali opportunamente documentati di pazienti in **stadio avanzato/fluttuante**.

Raccomandazione formulata sulla base di:

☆☆☆☆ **evidenze considerate di qualità molto bassa**



bilancio benefici/rischi incerto

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Melevodopa è un profarmaco della L-dopa con caratteristiche che ne favoriscono assorbimento e biodisponibilità. Il suo utilizzo è raccomandato in scheda tecnica per pazienti con fluttuazioni motorie (acinesie al risveglio, pomeridiane, di fine dose), con lo scopo di abbreviare la latenza "on" e le fasi "off", aumentando la durata delle fasi "on" libere da discinesie.

Le evidenze scientifiche disponibili reperite consistono di 3 studi (Stocchi 1994, 2007, 2010) in due dei quali, analizzati dal GdL, (Stocchi 2007, 2010) melevodopa/carbidopa (M/C) è stata confrontata con L-dopa/carbidopa (L/C).

Nel primo RCT in doppio cieco (Stocchi 2007) 74 pazienti sono stati randomizzati a M/C (N=37) o a L/C (N=37) e seguiti per 12 settimane. L'outcome primario era la latenza *on* a 4 settimane misurata come differenza in minuti tra il tempo medio giornaliero alla *baseline* e all'*endpoint* nei due gruppi (outcome giudicato come "importante ma non critico" dal GdL), mentre la durata della fase "on" (outcome giudicato come "critico" dal GdL nei pazienti con MdP avanzata) figurava tra gli outcome secondari. I risultati mostrano che nel gruppo M/C la latenza *on* media è di 8,8 minuti più breve rispetto al gruppo L/C (-11,8 minuti quando espressa in minimi quadrati, con raggiungimento della significatività statistica $p=0,045$). La durata della fase *on* non ha invece mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Il secondo RCT valutato da parte del GdL prevedeva la randomizzazione di 221 pazienti con MdP avanzata a M/C (N=150) o L/C (N=71) con follow up di 12 settimane. (Stocchi 2010) L'outcome primario era la variazione del tempo "off" medio giornaliero (differenza *baseline-endpoint* in ciascun gruppo e differenze tra i due gruppi) mentre tra gli outcome secondari figurava la va-

riazione del tempo "on" giornaliero libero da discinesie. Il GdL aveva definito come "critici" entrambi gli outcome in pazienti con MdP avanzata. Sebbene l'analisi intra-gruppo mostri una riduzione media del tempo "off" significativa nel braccio M/C e non significativa nel braccio L/C, i confronti tra un braccio e l'altro di trattamento non mostrano differenze significative né alla analisi *Intention To Treat* né in quella *Per Protocol*.

La qualità metodologica delle prove disponibili è risultata "molto bassa" a causa della:

- imprecisione dei risultati (assenza di differenze significative tra M/C e L/C) relativamente agli outcome "critici" nel secondo studio; (Stocchi 2010)
- difficile interpretabilità in termini clinici delle differenze osservate nel primo studio, che descrivono una abbreviazione della latenza *on* in gruppi con ampie variazioni, sia alla *baseline* che all'*endpoint* (alla *baseline* M/C=68,5 +/-22,2 minuti vs L/C=66,7 +/-25,5 minuti; all'*endpoint* M/C=58,0 +/-39,8 minuti vs L/C=47,4 +/-25,4 minuti) (Stocchi 2007).

Il GdL ha definito il bilancio benefici/rischi di M/C come "incerto" soprattutto per la assenza di prove di superiorità in termini di efficacia rispetto a L/C a fronte di un costo superiore, e raccomanda di non utilizzare M/C (raccomandazione negativa forte) nei pazienti affetti da MdP, se non in casi eccezionali con malattia in stadio avanzato/fluttuante.

Rischi

I rischi associati all'uso di M/C sono stati valutati in relazione agli outcome di rischio valutati come critici dal GdL (vedi tabella 1 pag.8). Allucinazio-

ni e confusione mentale si sono verificate maggiormente tra i pazienti trattati con M/C rispetto a quelli in terapia con L/C, ma comunque con una frequenza inferiore al 3% (Stocchi 2010).

un tasso atteso, in quanto ci si riserva di verificare la applicabilità e la interpretabilità.

Indicatore di uso atteso

Nel processo di produzione dell'indicatore di monitoraggio della prescrizione di M/C il GdL ha ritenuto opportuno non ignorare un utilizzo nella pratica clinica che, pur in assenza di evidenze scientifiche, appare consolidato. Esso consiste nella aggiunta di basse dosi di M/C come farmaco add-on alla terapia con L-dopa in pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante (ad esempio come "start-up" nei casi di fase off al risveglio mattutino). Conseguentemente, il GdL ha ritenuto di incorporare nel concetto di appropriatezza prescrittiva l'utilizzo di M/C:

- solamente in associazione a L-dopa
- in dosi ridotte, relativamente al dosaggio utilizzato di L-dopa.

Indicatore generale

Numeratore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di M/C*

Denominatore: *pazienti che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di farmaci di classe ATC N04*

Tasso prescrittivo atteso: < 1%

Indicatore specifico 1

Numeratore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di M/C e non hanno ricevuto almeno una prescrizione di L-dopa (utilizzo "inappropriato")*

Denominatore: *pazienti che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di M/C e hanno ricevuto almeno una prescrizione di L-dopa (utilizzo "appropriato")*

Tasso prescrittivo atteso: < 10 %

Indicatore specifico 2

Numeratore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di M/C con DDD >1/4 della dose di L-dopa associata (utilizzo "inappropriato")*

Denominatore: *pazienti in stadio avanzato/fluttuante che nel corso dell'anno indice hanno ricevuto una prima prescrizione di M/C con DDD <1/4 della dose di L-dopa associata (utilizzo "appropriato")*

Riguardo a questo indicatore non viene precisato

Nota ai quesiti 6 e 7

In risposta ai quesiti 6 e 7 il GdL **non ha formulato raccomandazioni** in quanto:

- *le problematiche regionali riguardanti questi farmaci sono prevalentemente legate alla necessità di garantire ai pazienti equità di accesso alle cure e di adottare criteri comuni e condivisi su tutto il territorio della Regione Emilia-Romagna nella identificazione delle persone candidabili al trattamento e nel follow up di coloro che lo assumono. Questo aspetto è particolarmente importante per la L-dopa gel intestinale, la cui somministrazione (con pompa portatile mediante sondino a permanenza (PEJ) posizionato attraverso gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)) richiede l'intervento di un team multidisciplinare di operatori sanitari;*
- *i farmaci in oggetto vengono utilizzati in pazienti con MdP avanzata/fluttuante, quando le altre terapie hanno perso la propria efficacia e la gravità della malattia compromette la deglutizione al punto da rendere difficoltosa e rischiosa l'assunzione di terapie per os. Spesso in queste situazioni non vi sono alternative terapeutiche, per cui diventa necessario definire chiaramente criteri di eleggibilità al trattamento, anche in relazione al costo elevato della terapia, che contribuisce a rendere importante strutturare percorsi di cura ben definiti e omogenei su tutto il territorio regionale.*

Quesito 6

Come attuare modalità di erogazione omogenee di **apomorfina sottocute** nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante in regione Emilia-Romagna, garantendo equità di accesso alle cure?

Terapia infusione sottocute con apomorfina

Criteri di eleggibilità

- Malattia di Parkinson Idiopatica, rispondente alla L-dopa
- Fluttuazioni motorie e/o discinesie (UPDRS IV item 39 \geq 2; items 32, 33, 34 \geq 2) non controllabili con diversi schemi terapeutici orali o con L-dopa/carbidopa gel intestinale
- Come alternativa all'intervento neurochirurgico (Deep Brain Stimulation) o alla terapia infusione con L-dopa/carbidopa gel intestinale
- Pazienti che necessitano di una terapia affidabile, motivati, con buon supporto familiare o esterno

Criteri di non eleggibilità

Problemi cognitivi severi (MMSE \leq 20)
Ipotensione ortostatica sintomatica
Grave insufficienza renale e/o epatica
Pazienti con storia di psicosi indotta da altri dopaminomimetici

Criteri di sospensione

La terapia andrà sospesa in caso di:

- scarso effetto sulle fluttuazioni motorie (UPDRS IV)
- comparsa di effetti collaterali locali (reazione della cute nei punti di infusione) o sistemici (sonnolenza, ipotensione, psicosi, ecc.), non controllabili.
- Dimostrazione di difficoltà da parte del paziente nella gestione del *device* che possa compromettere le finalità della terapia stessa

Controlli periodici

Una volta stabilizzata la terapia si consigliano almeno 3 controlli / anno per verificare gli effetti terapeutici e collaterali, il corretto funzionamento del sistema e la compliance del paziente.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il GdL ha redatto i criteri sopra riportati per la terapia con apomorfina in infusione sottocutanea in sintonia con i contenuti della scheda tecnica del farmaco e, per quanto concerne le prove scientifiche disponibili, con particolare riferimento a una recente revisione evidence-based che sintetizza l'ampia letteratura sull'argomento (Volkman 2013).

Il trattamento, per la sua invasività (peraltro modesta), per la necessità di istruire il paziente e il caregiver e di monitorare direttamente effetti clinici ed eventuali effetti collaterali, richiede di essere avviato in regime di ricovero ordinario o Day Hospital per un periodo di 5-10 gg. Le professionalità necessarie all'avvio e al mantenimento del trattamento sono un neurologo esperto in MdP e personale infermieristico di supporto specificamente formato.

Sulla base dei dati storici è ragionevole attendersi circa 20 nuovi impianti/anno in Emilia-Romagna, pertanto si può ipotizzare di individuare preliminarmente 3-4 Centri.

Il GdL suggerisce di identificare i Centri sulla base di criteri geografici e di volume di lavoro/esperienza, considerando che i Centri che attualmente hanno iniziato il maggior numero di trattamenti sono la Clinica Neurologica della AUSL di Modena, la U.O. di Neurologia dell'Ospedale S. Anna della AUSL di Ferrara e la UO di Neurologia di Fidenza.

Il GdL auspica inoltre:

- la costituzione di un database regionale dei trattamenti con apomorfina SC
- la istituzione di corsi di formazione/aggiornamento indirizzati ai neurologi ed IP di Neurologia della Regione Emilia-Romagna sulle problematiche alla terapia infusione con apomorfina

Indicatore di uso atteso

Sulla base dei dati storici ed epidemiologici l'utilizzo atteso per apomorfina sottocute è **di circa 20 nuovi casi/anno**.

Quesito 7

Come attuare modalità di erogazione omogenee di **L-dopa/carbidopa gel intestinale** nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante in regione Emilia-Romagna, garantendo equità di accesso alle cure?

Terapia infusionale continua enterale con L-dopa/carbidopa gel intestinale

Criteria di eleggibilità

- Diagnosi di Malattia di Parkinson idiopatica da almeno 5 anni
- Stadio H&Y ≥ 3
- Documentata efficacia motoria alla terapia cronica con L-dopa
- Presenza di fluttuazioni motorie (UPDRS IV item 39 ≥ 2) e/o discinesie (UPDRS IV item 32,33,34 ≥ 2)
- Non efficacia nel trattare le complicanze motorie dopo ottimizzazione della terapia farmacologica
- Assenza di alternative chirurgiche

Criteria di non eleggibilità

- Deficit cognitivo grave (MMSE ≤ 20)
- Presenza di gravi malattie psichiatriche o disturbi del comportamento
- Presenza di controindicazioni generali all'utilizzo di L-dopa/carbidopa (glaucoma ad angolo chiuso, insufficienza epatica e renale grave, insufficienza cardiaca grave, aritmia cardiaca grave, ictus acuto, coagulopatie)
- Presenza di controindicazioni gastroenterologiche ed alla chirurgia addominale (gastrectomia, gastroenteroanastomosi)
- Assenza di caregiver affidabile e disponibile

Criteria di sospensione

- Grave demenza e/o grave psicosi, che rende impossibile al paziente la comprensione del trattamento e dei suoi effetti
- Mancanza di compliance da parte del paziente e mancanza di assistenza da parte di familiari o professionisti sanitari
- Comparsa di grave neuropatia periferica non correggibile con terapia sostitutiva
- Comparsa in qualsiasi momento del trattamento di complicanze generali e/o chirurgiche che ne controindichino la prosecuzione.

Controlli periodici

Controllo endoscopico e clinico il primo mese post impianto, poi ogni 6 mesi (clinico, endoscopico, esami biochimici ed EMG)

"On demand" in base alle urgenze cliniche ed endoscopiche

Criteria suggeriti per l'individuazione dei centri Parkinson RER autorizzati alla prescrizione

Requisiti essenziali:

- U.O. Neurologia con letti di degenza e staff medico-infermieristico esperto
- Ambulatorio dedicato ai Disturbi del movimento con frequenza plurisettimanale e centro esperto in terapie complesse della Malattia di Parkinson in stadio avanzato per la corretta selezione del paziente, gestione durante la fase di ricovero e nel follow-up post intervento.
- Presenza di team multidisciplinare-multiprofessionale: pronta reperibilità di neurologi esperti in terapie complesse dello stadio avanzato della MdP e di gastroenterologi endoscopisti; fisiatra, nutrizionista, psicologo, anestesista, infermieri esperti in terapie complesse dello stadio avanzato della MdP
- Almeno 5-8 impianti anno in quanto un flusso costante di pazienti secondo una logica hub-spoke è critico per ottimizzare il lavoro del team multidisciplinare e per sviluppare una efficace ed efficiente esperienza pratica ed organizzativa
- Neurologo e gastroenterologo endoscopista attivabili con pronta disponibilità per la gestione delle complicanze e malfunzionamenti della PEG-J.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L-dopa/carbidopa (L/C) gel intestinale è un preparato somministrato in infusione intestinale continua con una pompa portatile che eroga il farmaco direttamente nel duodeno o nel primo tratto del digiuno attraverso un sondino permanente (PEJ) posizionato mediante gastrostomia endoscopica percutanea (PEG).

Il GdL non ha sistematicamente esaminato la letteratura disponibile su L/C gel intestinale, focalizzandosi sulle problematiche organizzative legate alla loro prescrizione ed erogazione da parte delle aziende sanitarie della Regione Emilia-Romagna, ma ha comunque considerato i risultati dell'unico RCT ad oggi pubblicato (Olanow 2014). In questo RCT doppio cieco, double-dummy, 71 pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante stabilmente in terapia da almeno 4 settimane con L/C, associata a un dopaminoagonista e a un inibitore delle MAO o delle COMT, sono stati randomizzati a L/C gel intestinale (N=37) o placebo (N=34), e seguiti per 12 settimane. I pazienti nel braccio L/C gel intestinale hanno mostrato una riduzione del tempo "off" (outcome primario) e un aumento del tempo "on" libero da discinesie (outcome secondario) rispetto alla baseline, con differenze statisticamente significative rispetto ai pazienti trattati con L/C orale.

I criteri di eleggibilità e di non-eleggibilità di pazienti con MdP per la terapia con L/C gel intestinale sono stati redatti in sintonia con quanto riportato nella scheda tecnica del farmaco, con i risultati dell'unico RCT in doppio cieco disponibile, sopra citato, e con il contributo dei professionisti operanti nei Centri regionali con la maggiore esperienza in questo ambito.

I criteri suggeriti per la individuazione dei Centri Parkinson della Regione Emilia-Romagna autorizzati alla prescrizione di terapia infusione continua enterale con L/C gel intestinale sono stati redatti considerando:

- le indicazioni dalla letteratura internazionale con particolare riferimento alle realtà maggiormente vicine alla nostra in termini di modalità organizzative dell'assistenza sanitaria pubblica ;(Pedersen 2012)
- l'esperienza maturata dai Centri specialistici già operanti sul territorio regionale;
- le caratteristiche organizzative e logistiche comuni ai Centri che nel sistema sanitario della nostra regione sono candidabili a erogare questo intervento terapeutico.

- Le caratteristiche geografiche regionali in relazione alla incidenza attesa di pazienti candidabili al trattamento con L/C gel intestinale.

Questi elementi hanno guidato una discussione al termine della quale vi è stata ampio consenso riguardo ai criteri sopra riportati.

Sulla base dei dati storici degli ultimi anni, nella regione Emilia-Romagna è ragionevole attendersi circa 20 nuovi trattamenti all'anno, pertanto si può ipotizzare di individuare preliminarmente 3-4 Centri. Indicazioni più documentate e precise sul fabbisogno assistenziale relativo alla terapia infusione con L-dopa/carbidopa gel intestinale si potranno avere dopo la messa a regime di un PDTA regionale per la MdP previsto tra le attività future del Servizio Presidi Ospedalieri della Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali.

Il GdL suggerisce di identificare i Centri sulla base di criteri geografici e di volume di lavoro/esperienza, considerando che i Centri che attualmente hanno iniziato il maggior numero di trattamenti sono la U.O. di Neurologia dell'Ospedale S. Anna della AUSL di Ferrara e l'IRCSS di Neuroscienze della AUSL di Bologna.

Il gruppo di lavoro auspica inoltre:

- la costituzione di un database regionale dei trattamenti con L-dopa/carbidopa gel intestinale;
- la istituzione di corsi di formazione/aggiornamento indirizzati ai gastroenterologi della Regione Emilia-Romagna sulle problematiche relative al posizionamento di PEG—PEJ per la terapia infusione con L-dopa/carbidopa gel intestinale.

Indicatore di uso atteso

Sulla base dei dati prescrittivi storici ed epidemiologici regionali il numero atteso di pazienti candidabili al trattamento con melevodopa/carbidopa gel intestinale è **di circa 20 nuovi casi/anno**.

Bibliografia

- [Atkins 2004] Atkins D et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490
- [Biglan 2006] Biglan K et al. Rasagiline Improves Quality of Life in Patients With Early Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2006;21:616-623
- [Borghain 2014a] Borghain R et al, Study 016 Investigators. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord* 2014;29(2):229-37
- [Borghain 2014b] Borghain R et al, Study 018 Investigators. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord* 2014;29(10):1273-80
- [de Lau 2004] de Lau LM et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology* (7):1240-4
- [de Rijk 2001] de Rijk MC, Breteler MMB. Parkinson's disease. In: Hofman Q, Mayeux R, editors. *Investigating Neurological disease: epidemiology for clinical neurology*. Vol. 13. Cambridge University Press; New York 2001 pp.174-95
- [Determina CRF 148/2011] Determina Commissione Regionale del Farmaco Emilia-Romagna n.148/2011, rotigotina. www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/148_rotigotina.pdf (ultimo accesso 29/09/2014)
- [Determina CRF 43/2006] Determina Commissione Regionale del Farmaco Emilia-Romagna n.43/2006, rasagilina. www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/43-rasagilina/view (ultimo accesso 29/09/2014)
- [Determina CRF 46/2007] Determina Commissione Regionale del Farmaco Emilia-Romagna n.46/2007, tolcapone. www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/46-tolcapone/view (ultimo accesso 29/09/2014)
- [Determina CRF 47/2007] Determina Commissione Regionale del Farmaco Emilia-Romagna n.47/2007, piano terapeutico per la prescrizione di entacapone, entacapone-levodopa-carbidopa, rasagilina. www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/47-piano-terapeutico-entacapone/view (ultimo accesso 29/9/2014)
- [ETSS 2007] Entacapone to Tolcapone Switch Study Investigators. Entacapone to tolcapone switch: Multicenter double-blind, randomized, active-controlled trial in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(1):14-9
- [Giladi 2007] Giladi N et al. SP513 investigators. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. *Mov Disord* 2007;16:2398-404
- [ISS 2013] ISS, Istituto Superiore di Sanità. Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson, 2013. http://www.snlg-iss.it/cms/files/LGParkinson-web-agosto2013_0.pdf (ultimo accesso 23/10/2014)
- [Lew 2010] Lew MF et al. Long-term efficacy of rasagiline in early Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 2010;120(6):404-8
- [NICE 2011] NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease: Diagnosis and management in primary and secondary care. CG 35, 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg35> (accesso 23/10/2014)
- [Olanow 2009] Olanow C et al. A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson's Disease (ADAGIO). *NEJM* 2009;361:1268-78
- [Olanow 2014] Olanow CW et al. LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014;13(2):141-9
- [Pahwa 2006] Pahwa R et al. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:983-95
- [Pedersen 2012] Pedersen SW, Clausen J, Gregerslund MM. Practical Guidance on How to Handle Levodopa/Carbidopa Intestinal Gel Therapy of Advanced PD in a Movement Disorder Clinic. *Open Neurol J* 2012;6:37-50
- [Poewe 2007] Poewe WH et al.; SP 515 Investigators. Efficacy of pramipexole and transdermal rotigotine in advanced Parkinson's disease: a double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6:513-20
- [Rascol 2011] Rascol O et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol* 2011;10(5):415-23
- [SIGN 2010] SIGN, Scottish Intercollegiate Guideline Network. Diagnosis and pharmacological management of Parkinson's disease. Guideline n. 113, 2010. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign113.pdf> (accesso 23/10/2014)
- [Stern 2004] Stern M et al. Double-Blind, Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as Monotherapy in Early Parkinson's Disease Patients *Movement Disorders* 2004;19:916-23
- [Stocchi 1994] Stocchi F et al. The clinical efficacy of a single afternoon dose of levodopa methyl ester: a double-blind cross-over study versus placebo. *Funct Neurol* 1994;9(5):259-64
- [Stocchi 2007] Stocchi F et al. Clinical efficacy of a single afternoon dose of effervescent levodopa-carbidopa preparation (CHF 1512) in fluctuating Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(1):18-24
- [Stocchi 2010] Stocchi F et al.; Melevodopa Plus Carbidopa Study Group. Melevodopa/carbidopa effervescent formulation in the treatment of motor fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(12):1881-7
- [PSG 2002] The Parkinson Study Group. A controlled trial of Rasagiline in early Parkinson disease (TEMPO). *Arch Neurol* 2002;59:1937-43
- [PSG 2004] The Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed start study of Rasagiline in early Parkinson disease (TEMPO). *Arch Neurol* 2004;61:561-6

- [Volkman 2013] Volkman J et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol* 2013;260:2701-14
- [Zesiewicz 2010] Zesiewicz et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924-931

ALLEGATO 1

Rasagilina, safinamide, tolcapone, rotigotina, melevodopa/carbidopa, apomorfina e levodopa/carbidopa gel intestinale: indicazioni registrate

ATC4: N04BD - Inibitori della monoaminoossidasi di tipo B	
Molecola	Rasagilina (ATC5: N04BD02)
Formulazioni	28 compresse da 1 mg
Indicazioni registrate ¹ <small>¹Fonte: EMA — www.ema.europa.eu [ultimo accesso: giugno 2014]</small>	Rasagilina è indicata nel trattamento della malattia di Parkinson sia in monoterapia (senza levodopa) sia come terapia in associazione (con levodopa) nei pazienti con fluttuazioni di fine dose.

Molecola	Safinamide (ATC5: N04BD03)
Formulazioni	30 compresse rivestite da 50 mg 30 compresse rivestite da 100 mg
Indicazioni registrate ¹ <small>¹Fonte: EMA — www.ema.europa.eu [ultimo accesso: aprile 2016]</small>	Safinamide è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Parkinson idiopatica come terapia aggiuntiva a una dose stabile di levodopa (L-dopa) in monoterapia o in associazione ad altri medicinali per la malattia di Parkinson in pazienti fluttuanti in fase da intermedia ad avanzata.

ATC4: N04BX - Altre sostanze dopaminergiche	
Molecola	Tolcapone (ATC5: N04BX01)
Formulazioni	100 compresse rivestite con film da 100 mg
Indicazioni registrate ¹ <small>¹Fonte: EMA — www.ema.europa.eu [ultimo accesso: giugno 2014]</small>	<p><i>L'uso di Tolcapone è indicato in associazione con levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa nei pazienti con malattia di Parkinson idiopatico responsivo alla levodopa e con fluttuazioni motorie, che non abbiano risposto o che non tollerino altri catecolo-O-metiltransferasi inibitori delle COMT .</i></p> <p><i>A causa del rischio di lesioni epatiche acute, potenzialmente fatali, Tolcapone non deve essere considerato un trattamento di prima linea in aggiunta a levodopa/benserazide o a levodopa/carbidopa.</i></p> <p><i>Poiché Tolcapone si deve utilizzare solo in associazione a levodopa/benserazide e levodopa/carbidopa, le informazioni relative alla prescrizione di queste preparazioni contenenti levodopa sono valide anche quando sono utilizzate insieme a Tolcapone.</i></p>

ATC4: N04BA - Dopa e suoi derivati

Molecola	Melevodopa / carbidopa (ATC5: N04BA05)
Formulazioni	30 compresse effervescenti da 12,5 mg di carbidopa + 125 mg di levodopa (carbidopa idrata 13.5 mg equivalente a 12.5 mg di carbidopa anidra + melevodopa cloridrato 157 mg equivalente a 125 mg di levodopa) 30 compresse effervescenti da 25 mg + 100 mg (carbidopa idrata 27 mg equivalente a 25 mg di carbidopa anidra + melevodopa cloridrato 125.6 mg equivalente a 100 mg di levodopa)
Indicazioni registrate ²	Terapia della malattia di Parkinson. Il trattamento con melevodopa+carbidopa è particolarmente indicato nei pazienti con fluttuazioni motorie (acinesie al risveglio, pomeridiane, di fine dose).
² Fonte: Banca dati Farmadati [ultimo accesso: giugno 2014]	

ATC4: N04BC - Agonisti della dopamina

Molecola	Rotigotina (ATC5: N04BC09)
Formulazioni	28 cerotti 2MG/24H* 28 cerotti 4MG/24H 28 cerotti 6MG/24H 28 cerotti 8MG/24H 7 cerotti 2MG/24H* 7 cerotti 4MG/24H 7 cerotti 6MG/24H 7 cerotti 8MG/24H
Indicazioni registrate ¹	Malattia di Parkinson Rotigotina è indicata per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, in fase iniziale come monoterapia (cioè senza levodopa) o in combinazione con levodopa, ovvero nel corso della malattia, incluse le fasi tardive, quando l'efficacia della levodopa si riduce o diventa discontinua e compaiono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (effetto fine dose o fenomeni "on/off").
¹ Fonte: EMA — www.ema.europa.eu [ultimo accesso: giugno 2014]	
* In corsivo sono riportate le indicazioni non oggetto del presente documento e non inserite attualmente in PTR	* <i>Sindrome delle gambe senza riposo</i> Rotigotina è indicata per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave negli adulti.

ATC4: N04BC - Agonisti della dopamina

Molecola	Apomorfina (ATC5: N04BC07)
Formulazioni	5 fiale da 5 ml contenenti 50 mg di apomorfina cloruro sc (50MG/5ML)
Indicazioni registrate ²	Trattamento per via infusiva sottocutanea delle fluttuazioni motorie severe, pluriquotidiane resistenti alla terapia con Levodopa e dopamino-agonisti orali, parzialmente rispondenti alle iniezioni sottocutanee di apomorfina 'al bisogno' o quando si debba ricorrere a frequenti iniezioni giornaliere per controllare la sintomatologia motoria in pazienti affetti da M. di Parkinson avanzato.
² Fonte: Banca dati Farmadati [ultimo accesso: giugno 2014]	

ATC4: N04BA - Dopa e suoi derivati

Molecola	Levodopa / carbidopa (ATC5: N04BA02)
Formulazioni	7 gel intestinali contenenti 2.000 mg di Levodopa e 500 mg di carbidopa idrata in 100 ml (100ML20MG/ML+5MG/ML)
Indicazioni registrate ² <i>²Fonte: Banca dati Farmadati [ultimo accesso: giugno 2014]</i>	Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti. È richiesto un esito positivo del test della risposta clinica a Duodopa, somministrata attraverso un sondino naso-duodenale provvisorio, prima dell'inserimento di un sondino permanente.

ALLEGATO 2

Metodologia

Le raccomandazioni contenute nel presente documento sono state prodotte seguendo il metodo GRADE (Atkins 2004) le cui fasi metodologiche essenziali sono qui di seguito sintetizzate.

Definizione del problema, ricerca e valutazione delle prove di efficacia e sviluppo delle raccomandazioni (metodo GRADE)

Il metodo GRADE (Atkins 2004) ha lo scopo di rendere esplicito il processo di formulazione di raccomandazioni per l'attuazione di interventi sanitari attraverso una valutazione sistematica della qualità metodologica delle prove di efficacia, e un bilancio benefici/rischi di tali interventi. Il metodo prevede le seguenti fasi operative:

- definizione del problema;
- definizione della importanza relativa degli *outcome*;
- ricerca sistematica delle prove;
- sintesi delle prove di efficacia e danno degli interventi per ciascun *outcome*;
- valutazione della qualità delle prove per ciascun *outcome*;
- bilancio dei benefici e rischi associati a ciascun intervento;
- definizione della forza delle raccomandazioni.

La definizione del problema si è realizzata attraverso una libera discussione nel corso della quale il gruppo di lavoro multidisciplinare ha innanzitutto individuato, nell'ambito dei nuovi farmaci incretino-mimetici per la cura del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto, alcuni aspetti particolarmente rilevanti, formulando specifici **quesiti**:

- *Quale è il ruolo di rasagilina in monoterapia nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante?*
- *Quale è il ruolo di safinamide nei pazienti con MdP avanzata/fluttuante?*
- *Quale è il ruolo di rotigotina nei pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante? Quale è il ruolo di rotigotina nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?*
- *Quale è il ruolo di tolcapone in associazione con L-dopa nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?*
- *Quale è il ruolo di melevodopa/carbidopa nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante?*
- *Come attuare modalità di erogazione omogenee di apomorfina sottocute nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante in regione Emilia-Romagna, garantendo equità di accesso alle cure?*

nee di apomorfina sottocute nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante in regione Emilia-Romagna, garantendo equità di accesso alle cure?

- *Come attuare modalità di erogazione omogenee di L-dopa/carbidopa gel intestinale nei pazienti con MdP in stadio avanzato/fluttuante in regione Emilia-Romagna, garantendo equità di accesso alle cure?*

Valutazione degli outcome più rilevanti

Da un elenco di *outcome* potenzialmente rilevanti, il gruppo di lavoro multidisciplinare ha formalmente selezionato, attraverso votazione, quelli definiti come "critici" (cioè indispensabili per giudicare la rilevanza di un intervento sanitario) rispetto ai quali valutare efficacia e sicurezza dei farmaci considerati. Gli *outcome* devono considerare sia il potenziale beneficio sia il potenziale rischio dell'intervento di interesse. In dettaglio, il GdL ha stilato un elenco preliminare degli *outcome* ritenuti potenzialmente rilevanti per ciascuno dei quesiti. Ogni membro del gruppo ha poi assegnato - attraverso votazione - un punteggio da 1 a 9 a ciascun *outcome*. Gli *outcome* con punteggio medio compreso tra 7 e 9 sono stati definiti "critici"; quelli con punteggio medio tra 4 e 6 "importanti ma non critici"; quelli con punteggio medio minore di 4 "non importanti". Sono state ottenute risposte dalla totalità dei partecipanti. La tabella 1 a pag.8 mostra i punteggi medi relativi agli *outcome* votati come "critici", che sono stati utilizzati nel processo di valutazione di efficacia degli interventi previsti dai quesiti.

Prove di efficacia

Le prove di efficacia sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura. Tra tutti i lavori reperiti, sono stati selezionati quelli di argomento pertinente ai quesiti, in relazione agli *outcome* definiti come "critici" dal gruppo. Le prove sono quindi state sintetizzate in tabelle sinottiche (pubblicate in un inserto, consultabile e scaricabile on-line sul sito <http://www.saluter.it/documentazione/ptr>) che riassumono le caratteristiche della qualità metodologica e i risultati degli studi.

La valutazione qualitativa delle evidenze disponibili prevede l'attribuzione ad ogni studio di un livello di qualità "alto", "moderato", "basso" o "molto basso", esplicitamente definito considerando diversi aspetti metodologici (disegno dello

Tabella 2. Metodo GRADE: tabella di valutazione della qualità degli studi

Qualità delle prove	Disegno di studio	↓ Diminuire la categoria di attribuzione se:	↑ Aumentare la categoria di attribuzione se:
ALTA	Studio randomizzato (RCT)	Validità dello studio (rischio di bias): - 1 Limitazioni gravi - 2 Limitazioni molto gravi	Associazione intervento-outcome: + 1 Associazione forte (se RR* >2 o RRR* 50% sulla base di prove concordanti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile) + 2 Associazione molto forte (RRR* 80% o RR* 5-10)
MODERATA		Incoerenza (Inconsistency): - 1 Grave incoerenza dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito - 2 Incoerenza molto grave dei risultati di studi diversi sullo stesso quesito	
BASSA	Studio osservazionale	Trasferibilità dei risultati (Directness): - 1 Alcune incertezze - 2 Importanti incertezze	+ 1 Evidenza di gradiente dose-risposta
MOLTO BASSA		Imprecisione o dati insufficienti (Sparse data) - 1 Imprecisione grave - 2 Imprecisione molto grave Pubblicazione selettiva dei dati (Publication and reporting bias): - 1 Fortemente sospettabile - 2 Molto fortemente sospettabile	+ 1 Tutti i possibili fattori di confondimento e bias avrebbero ridotto l'effetto osservato (o avrebbero suggerito un effetto spurio se non si fosse osservato alcun effetto)

studio, presenza/ assenza di difetti di conduzione, eterogeneità, trasferibilità e precisione dei risultati, ecc.) (tabella 2).

Il livello di qualità complessivo delle prove relative a ognuno dei quesiti viene assegnato considerando lo studio con livello qualitativo più basso.

Forza delle raccomandazioni

La forza delle raccomandazioni è stata espressa dal gruppo di lavoro multidisciplinare in sessione plenaria dopo valutazione delle prove di efficacia. Secondo il metodo GRADE, la forza con cui raccomandare o non raccomandare un intervento deve tener conto di:

1. qualità complessiva delle prove di efficacia così come emerse dalle sintesi
2. bilancio tra il beneficio prodotto dall'intervento ed il danno, in termini di effetti negativi.

Le raccomandazioni possono essere formulate come segue:

- **Raccomandazione "forte"** (fortemente positiva o fortemente negativa):
 - l'intervento "è raccomandato" / "è fortemente raccomandato"
 - l'intervento "non è raccomandato" oppure "non deve essere utilizzato".
- **Raccomandazione "debole"** (debolmente positiva o debolmente negativa):
 - l'intervento "dovrebbe essere considerato" oppure "potrebbe essere utilizzato"
 - il trattamento "non dovrebbe essere conside-

rato" oppure "non dovrebbe essere utilizzato".

Indicatori

Per ciascuna raccomandazione sono stati definiti, partendo da dati di prescrizione storici, specifici indicatori che consentiranno di monitorare la appropriatezza prescrittiva e il grado di applicazione delle raccomandazioni formulate.

La revisione di questo documento è prevista per marzo 2015 (o prima di tale data, qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, lo rendessero necessario).

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Pubblicazioni scientifiche selezionate

La letteratura è stata analizzata mediante una ricerca sistematica sul database bibliografico MEDLINE focalizzata sugli **studi clinici randomizzati controllati (RCT)**. Poiché è stato reperito un numero limitato di studi, la cui analisi accurata era compatibile con le risorse del GdL, si è deciso di non estendere la ricerca alle revisioni sistematiche/metanalisi. A richiesta dei membri del GdL, come integrazione bibliografica, sono stati altresì considerati lavori integrativi, anche di disegno diverso dallo RCT, e raccomandazioni di alcune delle principali **linee guida** internazionali su diagnosi e terapia del MdP (ISS 2013, NICE 2011, SIGN 2010, Pahwa 2006, Zesiewicz 2010).

Tra le prove scientifiche reperite sono state con-

Tabella 3. Studi clinici reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e considerati in questo documento. In rosso gli outcome giudicati come "critici" dal GdL; in verde gli outcome giudicati come importanti ma non critici dal GdL.

Farmaco	Autore/studio, anno	Disegno di studio (durata)	Intervento (N)	Controllo (N)	Stadio di malattia	Outcome primari	Outcome secondari
Rasagilina	TEMPO, 2002	RCT (26 sett.)	Rasagilina 1 mg/die (134) Rasagilina 2 mg/die (132)	Placebo (138)	Iniziale	UPDRS totale	UPDRS <i>sub-scales mental, ADL, motor</i>
	TEMPO, 2004	RCT delayed start §	Rasagilina 2 mg/die <i>delayed start</i> (132)	Rasagilina 1 mg/die <i>early start</i> (124) Rasagilina 2 mg/die <i>early start</i> (124)	Iniziale	UPDRS totale	UPDRS <i>sub-scales mental, ADL, motor</i>
	ADAGIO, Olanow 2004	RCT delayed start (36 sett.)	Rasagilina <i>early start</i> 1 mg (288) Rasagilina <i>early start</i> 2 mg (293)	Placebo + Rasagilina <i>delayed start</i> 1mg (300) Placebo + Rasagilina <i>delayed start</i> 2 mg (295)	Iniziale	Per ciascun dosaggio (1-2 mg/die): 1) superiorità <i>early start</i> vs placebo a 12 sett.; 2) superiorità <i>early</i> vs <i>delayed start</i> a 72 sett.; 3) non inferiorità <i>early</i> vs <i>delayed start</i> sulla progressione di malattia tra 48° e 72° sett. Misura di esito: UPDRS totale	Differenza UPDRS totale baseline - 36° sett.
Rotigotina	Giladi, 2007	RCT (24 sett.)	Rotigotina ≤ 8mg/die (215)	Ropinirolo ≤ 24 mg/die (228) Placebo (118)	Iniziale	Responder rate # vs placebo	<i>Variatione assoluta UPDRS subscores ADL e motor, non inferiorità vs ropinirolo</i>
	Poewe, 2007	RCT (24 sett.)	Rotigotina ≤ 24mg/die(204)	Pramipexolo ≤ 4,5 g/die (201) Placebo (101)	Avanzato	<i>Variatione media assoluta tempo off, Responder rate †</i>	<i>Variatione del tempo on libero da discinesie</i>
Tolcapone	ETSS, 2007	RCT	Tolcapone (75)		Avanzato	<i>Tempo on senza discinesie</i>	Miglioramento globale
Melevodopa/carbidopa	Stocchi, 2007	RCT (4 sett.)	M/C (35)	L/C (37)	Avanzato	<i>Latenza on a 4 settimane</i>	Durata della fase on; UPDRS totale e subscales
	Stocchi, 2010	RCT (12 sett.)	M/C (150)	L/C (71)	Avanzato	<i>Variatione tempo off medio giornaliero</i>	Tempo on senza discinesie; n° periodi off giornalieri; responder rate*; UPDRS totale e subscores

ETSS= Entacapone to Tolcapone Switch Study;

M/C = malevodopa/carbidopa;

L/C=levodopa/carbidopa;

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale;

tasso di pazienti con ≥ 20% di riduzione di UPDRS subscores ADL e "motor";

† tasso di pazienti con riduzione ≥ 30%del tempo off;

* percentuale di pazienti con ≥ 20% di riduzione del tempo off totale;

§ prosecuzione a 52 settimane dei pazienti randomizzati nello studio TEMPO.

Tabella 4. Ulteriori studi clinici suggeriti da membri del GdL e considerati in questo documento. In **rosso** gli outcome giudicati come "critici" dal GdL; in **verde** gli outcome giudicati come importanti ma non critici dal GdL.

Farmaco	Autore, anno	Disegno di studio (durata)	Intervento (N)	Controllo (N)	Stadio di malattia	Outcome
Rasagilina	Biglan 2006	Analisi post-hoc studio TEMPO	Rasagilina 2 mg/die <i>de-layed start</i> (132)	Rasagilina 1 mg/die <i>early start</i> (124) Rasagilina 2 mg/die <i>early start</i> (124)	Iniziale	Qualità di vita (questionario PDQUALIF)
	Lew 2010	Osservazionale in aperto studio TEMPO ($\leq 6,5$ anni)	Rasagilina 1-2 mg/die (398)	-	Iniziale	Tasso di persistenza in monoterapia con rasagilina
	Rascol 2011	Analisi post-hoc studio ADAGIO	Rasagilina <i>early start</i> 1 mg (288) Rasagilina <i>early start</i> 2 mg (293)	Placebo + Rasagilina <i>delayed start</i> 1mg (300) Placebo + Rasagilina <i>delayed start</i> 2 mg (295)	Iniziale	Necessità di terapie add-on; variazioni UPDRS subscales tra baseline e 36-72 settimane* ; variazione a 36 sett. <i>Parkinson Fatigue Scale</i> e UPDRS parte 1; tasso peggioramento UPDRS totale.

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale;
* Outcome giudicato "importante" dal GdL: subscale ADL.

Tabella 5. Studi clinici su safinamide e rasagilina nella MdP avanzata/fluttuante reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e considerati in questo documento. In **rosso** gli outcome giudicati come "critici" dal GdL; in **verde** gli outcome giudicati come importanti ma non critici dal GdL.

Farmaco	Autore/studio, anno	Disegno di studio (durata)	Intervento (N)	Controllo (N)	Stadio di malattia	Outcome
Safinamide	Borghain 2014 (Studio 016)	RCT (24 sett.)	Safinamide 50 mg QD (223) Safinamide 100 mg QD (224)	Placebo (222)	avanzato/fluttuante	Tempo totale in fase on, senza discinesia o con discinesia non problematica
	Borghain 2014 (Studio 018)	Estensione di RCT precedente (18 mesi)	Safinamide 50 mg QD (189) Safinamide 100 mg QD (180)	Placebo (175)	avanzato/fluttuante	Variazione del punteggio sulla scala Diskinesia Rating Scale (DRS) durante la fase on vs baseline
Rasagilina	PRESTO Parkinson Study Group 2005	RCT	Rasagilina 0.5 mg QD (164) Rasagilina 1.0 mg QD (149)	Placebo (159)	avanzato/fluttuante	Variazione del tempo medio totale giornaliero in fase off vs baseline (diario)
	LARGO Rascol 2005	RCT	Rasagilina 1.0 mg QD (231) Entacapone 200mg ogni dose di L-dopa (227)	Placebo (229)	avanzato/fluttuante	Variazione del tempo medio totale giornaliero in fase off vs baseline (diario)

siderate solo quelle che soddisfacevano i seguenti criteri pre-definiti:

- Studi clinici randomizzati controllati di pertinenza con l'argomento di interesse (confronti vs placebo o vs confronto attivo, in relazione al livello di gravità della malattia: rasagilina in monoterapia vs placebo o confronto attivo in pazienti con MdP in stadio iniziale/non fluttuante; rotigotina transdermica in associazione

con L-dopa vs confronto attivo in pazienti con MdP; tolcapone vs entacapone in associazione con L-dopa nei pazienti con MdP avanzata/fluttuante; melevodopa/carbidopa vs L-dopa in pazienti con MdP avanzata/fluttuante)

- lingua italiana o inglese
- presenza di almeno uno degli *outcome* votati dal GdL tra gli *outcome* primari o secondari dello studio.

