Regione Emilia-Romagna

Linee guida terapeutiche /8

Farmaci per la cura della malattia di Parkinson

Inserto

ottobre 2014

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

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare

Bianchi S. *(AOSP di Ferrara)*
Brianti R. *(AOSP di Parma)*
Cortelli P. *(IRCSS di Bologna)*
De Carolis P. *(AUSL di Bologna)*
Faccani G. *(AUSL di Imola)*
Fabbri G. *(AUSL di Bologna)*
Ferro S. *(Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia-Romagna)*
Lunardelli M.L. *(AOSP S.Orsola Malpighi di Bologna)*
Montanari E. *(AUSL di Parma)*
Neri W. *(AUSL di Forlì)*
Rasi F. *(AUSL di Ravenna)*
Sensi Maria Chiara *(AUSL di Ferrara)*
Tola M.R. *(AUSL di Ferrara)*
Valzania F. *(AUSL di Modena)*
D'Alessandro R. *(Commissione Regionale del Farmaco - Regione Emilia-Romagna)*
Sapigni E. *(Servizio Politica del Farmaco RER - Regione Emilia-Romagna)*

Metodologia e coordinamento

Nonino F. *(Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia-Romagna)*
Marata A.M. *(Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia-Romagna)*

La produzione degli indicatori di monitoraggio prescrittivo è stata realizzata in collaborazione con Aurora Puccini (Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna) e Massimiliano Marino (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia-Romagna)

Linee guida terapeutiche n.8—Inserto (ottobre 2014)
© Regione Emilia-Romagna 2014
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 Sanità e Politiche Sociali 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 Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Impaginazione: Barbara Paltrinieri, *Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia-Romagna*

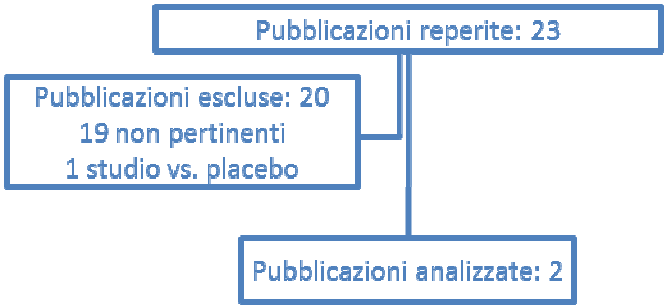
Il presente documento va citato come: Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia-Romagna. Farmaci per la cura della Malattia di Parkinson. Linee guida terapeutiche n.8 - Inserto - *Direzione generale Sanità e Politiche Sociali - Regione Emilia-Romagna, ottobre 2014*

I contenuti del documento sono aggiornati a: **ottobre 2014**
Prossimo aggiornamento previsto: **ottobre 2016** (o prima di tale data qualora importanti evidenze disponibili, anche relative a molecole di nuova introduzione sul mercato, lo rendessero necessario)

Melevodopa vs L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato/fluttuante

Strategia di ricerca: Melevodopa AND Parkinson*, Limits: Humans; Language English, Italian

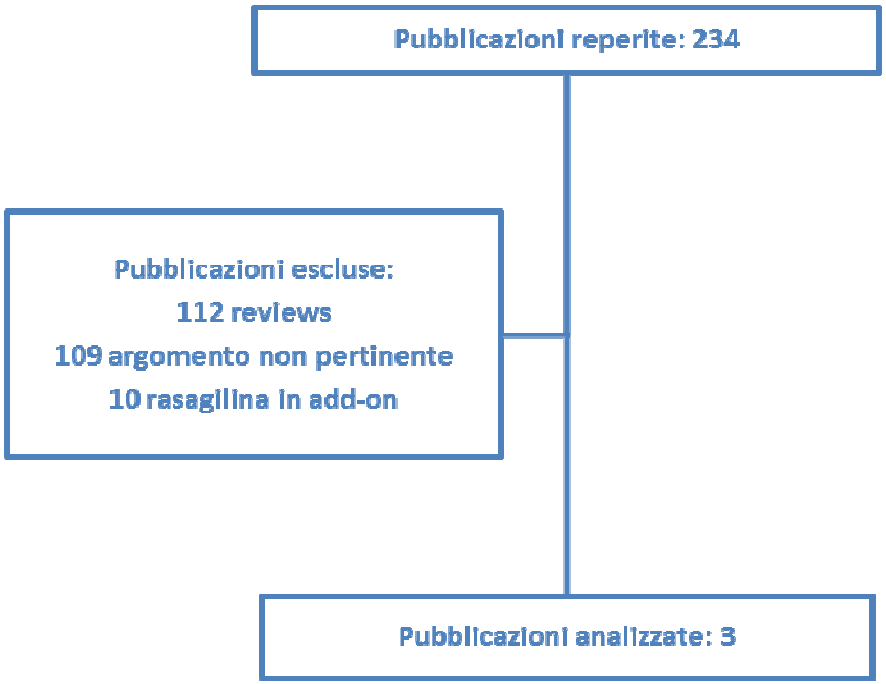
Tipologia di studio valutato: RCT



Rasagilina in monoterapia vs placebo o confronto attivo in pazienti con malattia di Parkinson in stadio iniziale/non fluttuante

Strategia di ricerca: Rasagiline AND Parkinson*, Limits: Humans; Language English, Italian

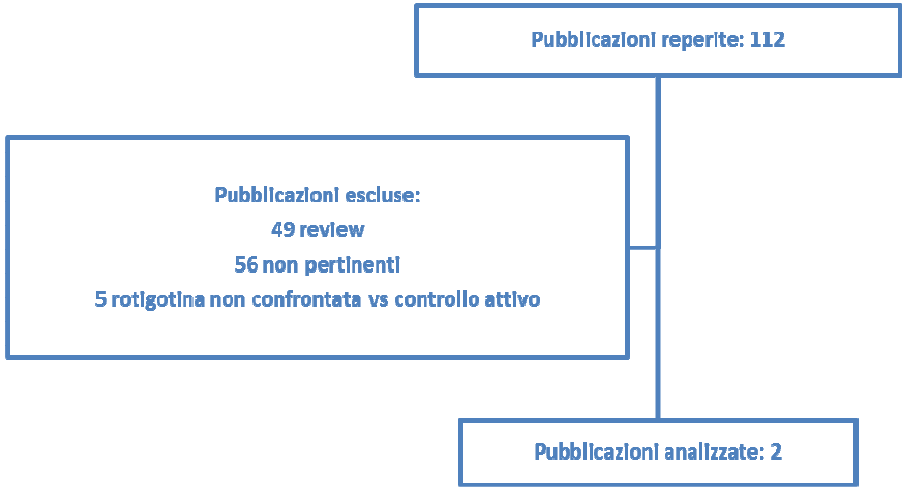
Tipologia di studio valutato: RCT



Rotigotina transdermica in associazione con L-dopa vs confronto attivo in pazienti con malattia di Parkinson

Strategia di ricerca: Rotigotine AND Parkinson*, Limits: Humans; Language English, Italian

Tipologia di studio valutato: RCT



Tolcapone vs entacapone in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato/fluttuante

Strategia di ricerca: Tolcapone AND Parkinson*, Limits: Humans; Language English, Italian

Tipologia di studio valutato: RCT

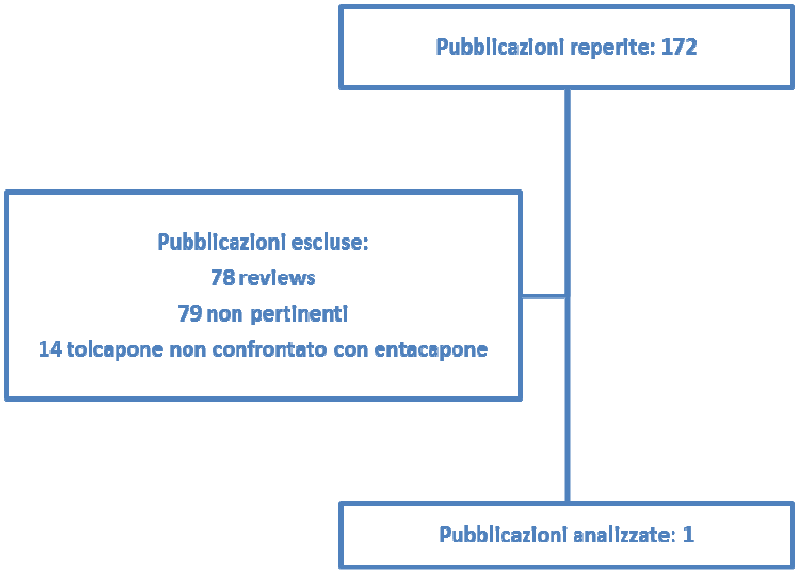


Tabelle delle evidenze - Metodo GRADE

Melevodopa vs L-dopa in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato/fluttuante

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-03-10
Question: Should melevodopa/carbidopa vs levodopa/carbidopa be used for PD avanzato/fluttuante?
Settings: outpatients
Bibliography: Stocchi MovDis 2010;12:1881-87 Stocchi Clin Neuropharmacol 2007;30:18-24

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Melevodopa/carbidopa	Levodopa/carbidopa	Relative (95% CI)	Absolute		
1) Aumento tempo "ON" senza discinesie in pazienti con PD avanzato (follow-up 12 weeks; measured with: diario dei pazienti ; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	140	62	-	mean 0 higher (0 to 0 higher)[3]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
2) Riduzione tempo "OFF" (follow-up 12 weeks; measured with: diario pazienti; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	140	62[5]	-	mean 0 higher (0 to 0 higher)[6]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
latenza ON a 4 settimane (follow-up 4 weeks; measured with: UPDRS III; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[7]	no serious inconsistency	no serious indirectness[8]	serious[9]	none	37	37	-	LSM 11.8 lower (23.3 to 0.3 lower)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] Gli autori definiscono l'analisi impropriamente "ITT"; in realtà non è ITT perchè rispettivamente 10/150 e 9/71 pazienti nei gruppi M/C e L/C sono stati esclusi dall'analisi dopo la randomizzazione.

[2] I dati sul periodo medio ON libero da discinesie e i relativi IC non vengono forniti, viene fornito solo il valore di P, che indica l'assenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi (nè intra-gruppo tra baseline e endpoint, nè tra un gruppo e l'altro).

[3] Non specificati nè i valori percentuali nè i numeri assoluti, ma solo il P

[4] I dati sulle variazioni dei periodi OFF vengono forniti come variazioni medie in minuti tra la baseline e la fine del follow up in ciascun gruppo. Gli IC sono molto ampi, indice di imprecisione dei risultati.

[5] Analisi impropriamente definita ITT: gruppo M/C randomizzati 150, analizzati 140; gruppo L/C randomizati 71, analizzati 62.

[6] L'outcome primario di efficacia dello studio è la varaiazione media del tempo OFF tra la baseline e la fine del follow up, espresso in minuti. Nel gruppo di intervento si osserva una riduzione di -39.4 minuti (IC 95% -67.08 a -11.73); nel gruppo di controllo si osserva una variazione in aumento di + 3.5 minuti (IC95% -36.19 a +43.26). Gli IC sono ampi e largamente sovrapposti. Non vi sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi, nè alla ITT nè nell'analisi PP.

[7] Percentuali sostanziali e sbilanciate nei due gruppi non hanno competato lo studio a 4 settimane: 5/37 (13%) braccio L-dopa; 9/37 (24%) braccio Melevodopa.

[8] Non è chiara la implicazione clinica delle differenze osservate

[9] Latenza ON media con variabilità molto ampia, Non espressa la significatività statistica e gli IC delle differenze osservate tra i due gruppi in termini assoluti.

Rasagilina in monoterapia vs placebo o confronto attivo in pazienti con malattia di Parkinson in stadio iniziale/non fluttuante

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-02-06
Question: Should rasagiline early start vs rasagiline delayed start be used for early PD?
Settings: outpatients
Bibliography: 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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rasagiline early start	Rasagiline delayed start	Relative (95% CI)	Absolute		
ADL rasagilina 1 mg early vs delayed start (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS VI; range of scores: 0-52; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	288	300	-	-0.62 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
ADL rasagilina 2 mg early vs delayed start (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS VI; range of scores: 0-52; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	293	295	-	-0.23 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
valutazione motoria rasagilina 1 mg early vs dealyed start (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS III subscale; range of scores: 0-108; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	288	300	-	-0.76 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
valutazione motoria rasagilina 2 mg early vs delayed start (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS III subscale; range of scores: 0-108; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	293	295	-	-0.36 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Mental subscale rasagilina 1 mg early vs delayed start (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS I subscale; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	288	300	-	-0.12 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Mental subscale rasagilina 2 mg early vs delayed start (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS I subscale; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	293	295	-	-0.15 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] rasagilina vs placebo: 36 settimane; rasagilina delayed vs early start: 72 settimane
[2] Dati mancanti analizzati con LOCF, che espone al rischio di bias.
[3] Lo studio, relativamente ai vantaggi di un early start rispetto a un delayed start, ha dato risultati contrastanti: alla dose di 1 mg raggiunge tutti e 3 gli endpoint primari predefiniti che suggeriscono una azione "disease modifying", alla dose di 2 mg invece no.
[4] Il significato clinico delle variazioni di punteggio osservate non è chiaro
[5] Il ricalcolo della stima dell'effetto non è possibile in quanto non vengono forniti i numeri assoluti, ma solo le differenze medie nei punteggi UPDRS ADL. Non vengono fornite le SD ma gli SE.

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-02-05
Question: Should rasagiline 1-2mg vs placebo be used for early PD?
Settings: outpatients
Bibliography: 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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rasagiline 1-2mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
ADL rasagilina 1mg vs placebo (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS VI; range of scores: 0-52; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	288	300	-	-0.86 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
ADL rasagilina 2mg vs placebo (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS VI; range of scores: 0-52; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	293	295	-	-0.88 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
valutazione motoria rasagilina 1 mg vs placebo (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS III subscale; range of scores: 0-108; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	288	300	-	-1.88 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
valutazione motoria rasagilina 2 mg vs placebo (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS III subscale; range of scores: 0-108; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	293	295	-	-2.18 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Mental subscale rasagilina 1 mg vs placebo (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS I subscale; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	288	300	-	-0.22 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Mental subscale rasagilina 2 mg vs placebo (follow-up 36 weeks[1]; measured with: UPDRS I subscale; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3]	serious[4]	no serious imprecision	none	293	295	-	-0.06 0 higher (0 to 0 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] rasagilina vs placebo: 36 settimane; rasagilina delayed vs early start: 72 settimane
[2] Dati mancanti analizzati con LOCF, che espone al rischio di bias.
[3] Lo studio, relativamente ai vantaggi di un early start rispetto a un delayed start, ha dato risultati contrastanti: alla dose di 1 mg raggiunge tutti e 3 gli endpoint primari predefiniti che suggeriscono una azione "disease modifying", alla dose di 2 mg invece no.
[4] Il significato clinico delle variazioni di punteggio osservate non è chiaro
[5] Il ricalcolo della stima dell'effetto non è possibile in quanto non vengono forniti i numeri assoluti, ma solo le differenze medie nei punteggi UPDRS ADL. Non vengono fornite le SD ma gli SE.

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-02-03
Question: Should rasagiline 1-2 mg vs placebo be used for Early PD?
Settings: outpatients
Bibliography: Biglan et al. Rasagiline improves Quality of life in patients with early PD. Mov Dis 2006(5):616-23

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rasagiline 1-2 mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Quality of life 1mg vs placebo (follow-up 26 weeks; measured with: PDQUALIF; range of scores: 0-128; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	266	138	-	diff.aggiustate nei punteggi medi 2.91 lower (5.19 to 0.64 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Quality of life 2mg vs placebo (follow-up mean 26 weeks; measured with: PDQUALIF; range of scores: 0-128; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	serious[2]	no serious imprecision	none	266	138	-	diff.aggiustate nei punteggi medi 2.74 lower (5.02 to 0.45 lower)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Analisi su un outcome secondario dello studio TEMPO. Dati mancanti analizzati con LOCF, che espone al rischio di bias.

[2] Le differenze assolute osservate vs placebo sono di - 2,91 punti (1mg) e -2,74 punti (2mg) a 26 settimane. Il punteggio PDQUALIF varia d 0 a 128 punti (punteggi più alti identificano una peggiore qualità di vita). Non è chiaro quale sia il significato clinico di queste variazioni.

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-01-31
Question: Should rasagilina 1 o 2 mg vs placebo be used for early PD ?
Settings:
Bibliography: The Parkinson Study Group. A controlled trial of Rasagiline in early Parkinson disease (TEMPO). Arch Neurol 2002;59:1937-43

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rasagilina 1 o 2 mg	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Mental subscale rasagilina 1 mg vs placebo (follow-up 26 weeks[1]; measured with: UPDRS I; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	134	138	-	mean 0.14 lower (0.44 lower to 0.15 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Mental subscale rasagilina 2 mg vs placebo (follow-up 26 weeks[1]; measured with: UPDRS I; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	132	138	-	-0.26 0 higher (0.56 lower to 0.04 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
ADL rasagilina 1 mg vs placebo (follow-up 26 weeks[1]; measured with: UPDRS ADL subscale; range of scores: 0-52; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	134	138	-	-1.04 0 higher (1.6 to 0.48 lower)[5]	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
ADL rasagilina 2 mg vs placebo (follow-up 26 weeks[1]; measured with: UPDRS ADL subscale; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious	none	132	138	-	-1.22 0 higher (1.78 to 0.65 lower)[5]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT

[1] Fase vs placebo: 26 sett.; fase di trattamento attivo: 26-52 sett
[2] Dati mancanti analizzati con LOCF, che espone al rischio di bias.
[3] Il significato clinico delle variazioni di punteggio osservate non è chiaro
[4] I punteggi UPDRS relativi a sintomi non motori non mostrano differenze significative nel confronto 1mg vs placebo e 2 mg vs placebo a 26 settimane
[5] Il rischio non può essere ricalcolato perchè espresso come differenze di punteggio medio UPDRS "mental subscale" tra braccio di intervento (1mg e 2mg) e placebo a 26 settimane, senza specificare i numeri assoluti.

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-02-04
Question: Should rasagiline early start vs rasagiline delayed start be used for early PD?
Settings: outpatients
Bibliography: The Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed start study of Rasagiline in early Parkinson disease (TEMPO). Arch Neurol 2004;61:561-6

Quality assessment							No of patients		Effect			
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rasagiline early start	Rasagiline delayed start	Relative (95% CI)	Absolute	Quality	Importance
Mental subscale rasagilina 1mg early vs 2mg delayed (follow-up 52 weeks[1]; measured with: UPDRS I; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	134	132	-	0.16 0 higher (0.09 lower to 0.42 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Mental subscale rasagilina 2mg early vs 2mg delayed (follow-up 52 weeks[1]; measured with: UPDRS I; range of scores: 0-48; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	132	132	-	-0.07 0 higher (0.33 lower to 0.19 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
ADL rasagilina 1mg early vs 2mg delayed (follow-up 52 weeks[1]; measured with: UPDRS ADL subscale; range of scores: 0-52; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	no serious imprecision	none	134	132	-	-0.48 0 higher (1.15 lower to 0.19 higher)[5]	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
ADL rasagilina 2mg early vs 2mg delayed (follow-up 52 weeks[1]; measured with: UPDRS ADL subscale; range of scores: 0-52; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]		none	132	132	-	-0.96 0 higher (1.64 to 0.29 lower)		IMPORTANT
valutazione motoria rasagilina 1mg early vs 2mg delayed (follow-up 52 weeks[1]; measured with: UPDRS III subscale; range of scores: 0-108; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious	no serious imprecision	none	134	132	-	-1.06 0 higher (2.47 lower to 0.34 higher)[5]	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
valutazione motoria rasagilina 2mg early vs 2mg delayed (follow-up 52 weeks[1]; measured with: UPDRS III subscale; range of scores: 0-108; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	none	132	132	-	-0.99 0 higher (2.39 lower to 0.41 higher)[5]	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT

[1] Fase vs placebo: 26 sett.; fase di trattamento attivo: 26-52 sett
[2] Dati mancanti analizzati con LOCF, che espone al rischio di bias.
[3] Il significato clinico delle variazioni di punteggio osservate non è chiaro
[4] I punteggi UPDRS relativi alla subscale "motor" non mostrano differenze significative nel confronto 2mg early vs 2mg delayed a 52 settimane
[5] Il rischio non può essere ricalcolato perchè espresso come differenze di punteggio medio UPDRS "mental subscale" tra braccio di intervento (1mg e 2mg) e placebo a 26 settimane, senza specificare i numeri assoluti.

Rotigotina transdermica in associazione con L-dopa vs confronto attivo in pazienti con malattia di Parkinson

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-05-08
Question: Should rotigotina <=16mg + LDopa vs pramipexolo <= 4.5 mg be used in pazienti con PD avanzato/fluttuante?
Settings: outpatients
Bibliography: 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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rotigotina <=16mg + LDopa	Pramipexolo <= 4.5 mg	Relative (95% CI)	Absolute		
tempo off responder rate (follow-up mean 24 weeks; assessed with: responder rate[1])												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	120/201 (59.7%)	134/200 (67%)	RR 1.12 (0 to 0)[3,4]	8 fewer per 100 (from 67 more to 67 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
tempo off differenza assoluta (follow-up mean 24 weeks; measured with: differenza assoluta (ore); Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	204	201	-	mean 0.35 higher (0.21 lower to 0.92 higher)[4]	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Percentuale dei responders baseline/fine studio. Responder: riduzione >= 30% del tempo off tra baseline e fine studio.
[2] Dati mancanti analizzati con LOCF, che espone al rischio di bias.
[3] Non fornita stima dell'associazione.
[4] Risultato a favore del controllo. Analisi su popolazione ITT

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-04-30
Question: Should rotigotina transdermica (<=8mg) vs ropinirolo (<=12mg) be used in PD iniziale/non fluttuante?
Settings: outpatients
Bibliography: Giladi N, Boroojerdi B, Korczyn AD, Burn DJ, Clarke CE, Schapira AH; SP513 investigators. Rotigotine transdermal patch in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, controlled study versus placebo and ropinirole. Mov Disord. 2007 Dec;22(16):2398-404

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Rotigotina transdermica (<=8mg)	Ropinirolo (<=12mg)	Relative (95% CI)	Absolute		
UPDRS II+III (responder rate) (follow-up mean 37 weeks; assessed with: responder rate[1])												
1	randomised trials	serious[2]	serious[3,4]	no serious indirectness	no serious imprecision[5]	none	111/213 (52.1%)	154/227 (67.8%)	RR 1.3 (0 to 0)[3]	20 fewer per 100 (from 68 more to 68 more)	⊕⊕OO LOW	
								0%		-		
UPDRS II+III (mean score) (follow-up mean 37 weeks; measured with: mean score; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1,2]	serious[3,4]	no serious indirectness	no serious imprecision[5]	none	215	228	-	mean 3.8 higher (0 to 0 higher)[7]	⊕⊕OO LOW	CRITICAL[6]

[1] Percentuale dei responders baseline/fine studio. Responder: riduzione >= 20% del puneggio UPDRS II+III tra baseline e fine studio. Non vengono fornite stime separate di UPDRS II e UPDRS III. Tra gli Outcome secondari ci sono anche le varaizioni medie assolute dei punteggi cumulati UPDRS II+III tra baseline e fine studio.
[2] Dati mancanti analizzati con LOCF, che espone al rischio di bias.
[3] Risultato a favore del controllo. Non fornita stima dell'associazione.
[4] Anche nell'outcome secondario, che valuta le differenze medie assoulte tra rotigotina e ropinirolo, il rislutato è a favore del ropinirolo (-7.2 e -11.0 rispettivamente)
[5] confronto rotigotina-ropinirolo: non-inferiorità (testa a una coda con margine 15%)
[6] Nello studio questo è un outcome SECONDARIO
[7] Risultato a favore del ropinirolo. Non vengono forniti CI , ma solo il p che è statisticamente significativo. Analisi su popolazione ITT

Tolcapone vs entacapone in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato/fluttuante

Author(s): Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia- Romagna
Date: 2014-02-06
Question: Should tolcapone 100mgx3/die vs entacapone be used for PD avanzato/fluttuante?
Settings: outpatients
Bibliography: Entacapone to Tolcapone Switch Study, Mov Dis 2007;22:14-19

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tolcapone 100mgx3/die	Entacapone	Relative (95% CI)	Absolute		
Aumento tempo "ON" libero da discinesie (follow-up 3 weeks; assessed with: diario pazienti)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	40/75 (53.3%)	32/75 (42.7%)	-	10 fewer per 100 (from 0 more to 0 more)[3]	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] dati mancanti gestiti con LOCF, che espone al rischio di bias, specie se la proporzione dei dati mancanti è alta (in questo caso 20% per ciascun braccio)
[2] Campione poco numeroso con rilevante perdita al follow up. Non consente di trarre conclusioni.
[3] IC 95% non riportati