

Direzione: SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIO SANITARIA

Area: FARMACI E DISPOSITIVI

DETERMINAZIONE - GSA (con firma digitale)

N. G05713 del 29/04/2026

Proposta n. 14729 del 22/04/2026

Oggetto:

Linee di indirizzo per la prescrizione dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson nella Regione Lazio.

Proponente:

Estensore	TONTINI FRANCESCO	_____firma elettronica_____
Responsabile del procedimento	TONTINI FRANCESCO	_____firma elettronica_____
Responsabile dell' Area	M. MENSURATI	_____firma digitale_____
Direttore Regionale	A. URBANI	_____firma digitale_____

Firma di Concerto

OGGETTO: Linee di indirizzo per la prescrizione dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson nella Regione Lazio

**IL DIRETTORE REGIONALE
DIREZIONE SALUTE E INTEGRAZIONE SOCIOSANITARIA**

Su proposta del Dirigente dell'Area Farmaci e Dispositivi;

VISTA la Legge statutaria 11 novembre 2004, n. 1 “Nuovo Statuto della Regione Lazio”;

VISTA la Legge regionale n. 6 del 18 febbraio 2002, avente ad oggetto “Disciplina del sistema organizzativo della Giunta e del Consiglio e disposizioni relative alla dirigenza ed al personale regionale”, e successive modificazioni;

VISTO il Regolamento Regionale 6 settembre 2002, n. 1 (Regolamento di organizzazione degli uffici e dei servizi della Giunta Regionale) e successive modificazioni;

VISTA la Determinazione 2 ottobre 2018, n. G12275 concernente “Riorganizzazione delle strutture organizzative della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria - Recepimento della Direttiva del Segretario Generale del 3 agosto 2018, prot. n. 484710, come modificata dalla Direttiva del 27 settembre 2018, n. 590257”, come modificata dalle Determinazioni n. G12533 del 5 ottobre 2018, n. G13374 del 23 ottobre 2018, n. G13543 del 25 ottobre 2018, n. G02874 del 14 marzo 2019 e n. G09050 del 3 luglio 2019, con cui è stato definito l'assetto organizzativo della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria e approvate le declaratorie delle competenze delle Aree, degli Uffici e del Servizio;

VISTA la Deliberazione di Giunta Regionale n. 234 del 25.5.2023 con la quale viene conferito l'incarico di Direttore della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria al dott. Andrea Urbani ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

VISTA la Determinazione n. G16551 del 7.12.2023 con la quale viene conferito l'incarico di Dirigente Area Farmaci e Dispositivi della Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria alla dott.ssa Marzia MENSURATI ai sensi del regolamento di organizzazione 6 settembre 2002, n. 1;

VISTA la Legge 27 dicembre 1978, n. 833 e *s.m.i.* concernente “Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale”;

VISTO il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e *s.m.i.* concernente “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421 e successive modificazioni” e *s.m.i.*;

VISTO l'Atto di Organizzazione G10120 del 26/07/2024 con il quale è stata ricostituita la Commissione Regionale del Farmaco (Co.Re.Fa.) allo scopo di definire indirizzi tecnici sull'utilizzo appropriato dei farmaci in applicazione dei criteri di efficacia clinica ed efficienza economica;

VISTO l'Atto di Organizzazione G12932 del 02/10/2024 con cui è stata integrata la Commissione Regionale del Farmaco con i medici rappresentanti della medicina generale così da garantire la valutazione dell'attività prescrittiva nel contesto regionale in modo trasversale ai *setting* assistenziali;

RICHIAMATA la nota Regionale N°555902 del 23/05/2025 che aggiorna i centri prescrittori e pone l'erogazione diretta dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson di recente immissione in commercio;

RICHIAMATA la nota Regionale N°679406 del 30/06/2025 Rete della Regione Lazio per la prescrizione di farmaci per il Morbo di Parkinson, che definisce un gruppo di esperti per la produzione di un documento di rete per la prescrizione dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson;

PRESO ATTO del documento "Linee di indirizzo per la prescrizione dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson nella Regione Lazio" redatto dalla Co.Re.Fa. che individua i criteri necessari per la definizione dei centri di riferimento e stabilisce le casistiche di arruolamento differenziale ai diversi trattamenti disponibili nonché il form prescrittivo da utilizzare nel contesto regionale (allegato al presente atto come parte integrante e sostanziale);

RILEVATA la ricognizione dei centri effettuata con la nota Regionale 1219515 del 11/12/2025 23/05/2025 dei centri prescrittori dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson,

DETERMINA

Per quanto espresso in premessa che si intende integralmente riportato:

- di recepire le linee di indirizzo effettuate dal Gruppo di Lavoro ed approvate dal Co.Re.Fa. "Linee di indirizzo per la prescrizione dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson", allegato al presente atto come parte integrante e sostanziale;
- di definire i centri prescrittori delle terapie avanzate come di seguito riportati:

- 1 Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma
- 2 Policlinico Umberto I, Roma
- 3 Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Torvergata, Roma
- 4 Policlinico A. Gemelli, Roma
- 5 Policlinico Campus Biomedico, Roma
- 6 ASL Roma 2- Ospedale Sant'Eugenio, Roma
- 7 ASL Frosinone - Polo Ospedaliero Spaziani
- 8 ASL Latina - Polo Ospedaliero Latina
- 9 ASL Latina - Ospedale Santa Maria Goretti
- 10 ASL Viterbo - Ospedale Santa Rosa
- 11 Unità Parkinson IRCCS San Raffaele, Roma
- 12 ASL Roma 1 - Ospedale San Filippo Neri
- 13 ASL Rieti – Ospedale S. Camillo De Lellis
- 14 IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma
- 15 Azienda Ospedaliera San Giovanni – Addolorata, Roma

- di adottare il form prescrittivo, allegato alle linee di indirizzo definite dal Co.Re.Fa, che evidenzia le valutazioni effettuate ed i criteri di arruolamento applicati dal centro così da attestare la conformità agli indirizzi di best practice definiti dal gruppo regionale;
- di stabilire l'erogazione diretta da parte del centro di riferimento che ha in carico il paziente per il primo ciclo di trattamento di 28 gg, compresi i device necessari alla somministrazione;

- di adottare la presa in carico da parte della farmacia del Servizio Farmaceutico Territoriale della ASL di residenza per la prosecuzione della terapia;
- di stabilire un sistema di gestione informatizzata della prescrizione attraverso il sistema regionale WEBCARE e nelle more della sua attivazione determinare che l'arruolamento sarà definito tramite l'emissione di un Piano Terapeutico cartaceo che per la prima prescrizione sarà redatto esclusivamente da parte di uno dei centri di prima prescrizione autorizzati;
- di stabilire per la prosecuzione della terapia la possibilità di prescrivere i successivi piani terapeutici da parte di strutture non comprese tra i centri di prima prescrizione, ma con obbligo di indicazione sul Piano Terapeutico del centro di provenienza e di notifica al centro stesso della nuova prescrizione;
- di disporre che i farmacisti del Servizio Farmaceutico Territoriale operino un controllo puntuale sui piani terapeutici cartacei da prendere in carico per la prosecuzione della terapia, assicurandosi che siano stati redatti da un centro di prima prescrizione o da esso validati e che vengano rispettati tutti i criteri di eleggibilità enunciati nel documento Co.Re.Fa.;
- di dare mandato ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie, delle Aziende Ospedaliere, dei Policlinici Universitari e degli IRCCS di assicurare l'attuazione di quanto indicato nel presente provvedimento;
- di disporre la pubblicazione dell'atto sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio e sul sito istituzionale regionale.

Il presente provvedimento sarà notificato tramite pubblicazione sul sito web istituzionale della Regione Lazio all'indirizzo e sul Bollettino Ufficiale della Regione Lazio.

Avverso il presente provvedimento è ammesso ricorso giurisdizionale innanzi al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio nel termine di giorni 60 (sessanta) ovvero ricorso straordinario al Capo dello Stato entro il termine di giorni 120 (centoventi) decorrenti dalla data di notifica.

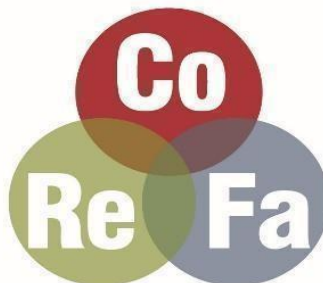
Il Direttore
Andrea Urbani



Linee di indirizzo per la prescrizione dei farmaci per la fase avanzata della malattia di Parkinson

Criteria di eleggibilità per le terapie infusionali

Documento del Gruppo di Lavoro
Preparato per la Commissione Regionale del Farmaco (CoReFa)
Regione Lazio



Marzo 2026

Gruppo di Lavoro

Coordinamento

Fausta Mazzuca, Marzia Mensurati,
Area Farmaci e Dispositivi Medici,
Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio, Roma

Fabrizio Stocchi

Unità Parkinson IRCCS San Raffaele, Roma

Carlo Tomino

IRCCS San Raffaele, Roma

Alessandro Stefani

Unità Parkinson Tor Vergata, Roma

Maria Concetta Altavista

Unità Parkinson, San Filippo Neri, Roma

Paolo Calabresi, Carla Piano

Neuroscienze Università Cattolica, Roma

Giovanni Fabbrini

Neuroscienze, Università La Sapienza, Roma

Fabio Cruciani, Ursula Kirchmayer, Nera Agabiti, Silvia Alessio, Antonio Addis
Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio, Roma

Nota.

A distanza di 6 mesi dalla pubblicazione delle presenti Linee di Indirizzo il Gruppo di lavoro si impegna a rivederle e aggiornarle anche sulla base dei dati e dell'esperienza maturata e coinvolgendo anche l'associazione dei pazienti.

INDICE

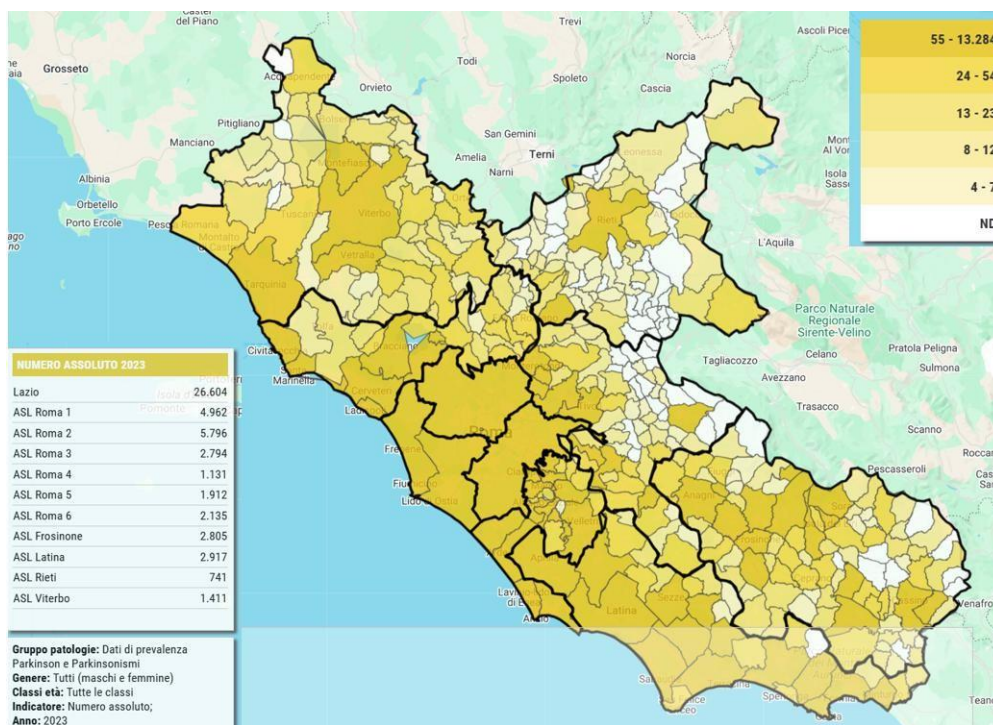
1. PREMESSA
2. DEFINIZIONE DELLE TERAPIE FARMACOLOGICHE PER LA FASE AVANZATA DELLA MALATTIA DI PARKINSON
3. CRITERI PER LA DEFINIZIONE DEI CENTRI PRESCRITTORI
4. CRITERI PER L'INDIVIDUAZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI AL TRATTAMENTO
5. INDICATORI DI MONITORAGGIO
 - 5.1 INDICATORI DI PROCESSO*
 - 5.2 APPROPRIATEZZA D'USO*
6. ATTIVITÀ DI FOLLOW –UP
7. BIBLIOGRAFIA
8. ALLEGATI

Copia

1. Premessa

La malattia di Parkinson è una patologia neurodegenerativa con un'incidenza in crescita a livello globale. Tra le patologie neurodegenerative è infatti seconda per prevalenza solo alla malattia di Alzheimer. Il notevole incremento di incidenza e prevalenza della malattia di Parkinson graverà notevolmente sul bilancio economico dei pazienti, delle famiglie e delle comunità in particolare dei paesi con un'elevata età media.

I dati relativi alla Regione Lazio estratti dal sito Open salute Lazio¹ mostrano una prevalenza (2023) di oltre 26.000 pazienti distribuiti sul territorio secondo quanto riportato nella figura qui sotto.



La seguente Tabella riporta i dati regionali distribuiti negli anni per ASL

AREA	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
LAZIO	26.309	26.772	27.466	27.912	27.283	26.988	26.604
ROMA	13.446	13.590	13.936	14.041	13.616	13.435	13.284
ASL Roma 1	4.970	5.031	5.175	5.212	4.977	5.009	4.962
ASL Roma 2	5.984	6.029	6.179	6.236	6.102	5.902	5.796
ASL Roma 3	2.728	2.772	2.831	2.859	2.808	2.785	2.794
ASL Roma 4	1.121	1.152	1.158	1.154	1.192	1.154	1.131
ASL Roma 5	1.787	1.913	1.965	2.002	1.976	1.948	1.912
ASL Roma 6	2.057	2.057	2.159	2.257	2.203	2.145	2.135
ASL Frosinone	2.684	2.746	2.852	2.862	2.851	2.854	2.805
ASL Latina	2.840	2.929	2.970	3.064	3.009	3.034	2.917
ASL Rieti	796	781	787	801	751	752	741
ASL Viterbo	1.342	1.362	1.390	1.465	1.414	1.405	1.411

I numeri che descrivono questa patologia non sono di semplice compilazione in quanto la diagnosi spesso si accompagna ad altre co-morbidità e i differenti esiti si sovrappongono facilmente con altre patologie.

2. DEFINIZIONE DELLE NUOVE TERAPIE FARMACOLOGICHE PER LA FASE AVANZATA DELLA MALATTIA DI PARKINSON.

Tra le terapie della fase avanzata rivestono un ruolo chiave le terapie infusionali: levodopa/carbidopa o levodopa/carbidopa/entacapone gel intestinale o infusione sottocutanea di levodopa/carbidopa, foslevodopa/foscarbidopa o apomorfina. La figura 1 è stata modificata allo scopo di illustrare sinteticamente i trattamenti considerati nel presente documento.²

Levodopa/carbidopa gel intestinale è una formulazione autorizzata come farmaco orfano tramite la procedura di mutuo riconoscimento il 18 Novembre 2005 e rimborsata da AIFA nel giugno 2006, clinical trials: NCT00660387, NCT00357994, NCT00335153 e NCT00360568 - fase 3.³⁻⁵ Nel novembre 2015, questa formulazione è stata rimossa dall'elenco EMA dei farmaci orfani. Successivamente, come estensione della precedente autorizzazione in commercio, a luglio 2022, la formulazione foslevodopa/foscarbidopa (profarmaco di levodopa/carbidopa) è stata autorizzata tramite procedura decentrata (Reference Member State: Svezia) e, a febbraio 2024, AIFA ha approvato la rimborsabilità per questa formulazione per pazienti con Parkinson in stato avanzato. Gli studi per valutare l'efficacia e la sicurezza della formulazione foslevodopa/foscarbidopa infusione sottocutanea sono principalmente due: M15-741 (NCT03781167)⁶ e una sua estensione, lo studio M15-737 (NCT04379050),⁷ un ulteriore studio randomizzato controllato riporta i dati di sicurezza ed efficacia (NCT04380142).⁸ Per quanto riguarda la combinazione levodopa/carbidopa infusione sottocutanea, è in fase di approvazione un nuovo farmaco ND0612, clinical trials: NCT02726386, NCT01883505, NCT02577523-fase 2;⁹⁻¹¹ NCT04006210-fase 3.¹² Recentemente, il 26/02/2026, questo farmaco ha ricevuto parere positivo dal CHMP dell'EMA per il trattamento delle fluttuazioni motorie in pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato non controllati sufficientemente da medicinali per uso orale. L'apomorfina per infusione sottocutanea è stata autorizzata tramite procedura nazionale, per la prima volta, l'11/10/1999. Sono stati condotti diversi studi a sostegno della sicurezza e efficacia di questo farmaco nella malattia di Parkinson come NCT02006121¹³ e NCT02339064¹⁴, entrambi di fase 3. Infine, la combinazione levodopa/carbidopa/entacapone gel intestinale è stata autorizzata in Europa tramite la procedura di mutuo riconoscimento e rimborsata in Italia con la determina n. 6/2025 del 23 gennaio 2025. Per questo farmaco gli studi sono ancora limitati e in fase iniziale come il clinical trial NCT02448914 (fase 1)¹⁵ mentre altri studi, come NCT05043103¹⁶, sono ancora in corso (tabella 1).

I trattamenti fin ad oggi approvati possono rappresentare opzioni terapeutiche avanzate in grado di fornire una stimolazione dopaminergica più stabile e continua e mirano a ridurre le ore di "OFF" (quando i sintomi del Parkinson — motori e/o non motori — ricompaiono tra una dose di farmaci e l'altra), migliorare le ore di "ON" senza discinesie invalidanti (quando i farmaci per il Parkinson sono efficaci e i sintomi motori e non motori sono sotto controllo) e migliorare la qualità di vita complessiva. Queste terapie sono state approvate per il "trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti". Pertanto, è importante selezionare i candidati per la specifica terapia di secondo livello per massimizzare il beneficio e ridurre il rischio di fallimento terapeutico.

Tabella 1. Terapie per il trattamento della Malattia di Parkinson in fase avanzata

PRINCIPIO ATTIVO	ATC	FORMA FARMACEUTICA	STUDI REGISTRATIVI	INDICAZIONE TERAPEUTICA	REGIME DI FORNITURA E CLASSE DI RIMORSABILITA'
Levodopa/ Carbidopa	N04BA02	Gel Intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ● NCT00660387 ● NCT00357994 ● NCT00335153 ● NCT00360568 	Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.	RRL; classe H*
Foslevodopa/ Foscarbidopa	N04BA07	Soluzione per infusione sottocutanea	<ul style="list-style-type: none"> ● NCT03781167 ● NCT04379050 ● NCT04380142 	Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.	RRL; classe H*
Levodopa/ Carbidopa (in fase di approvazione EMA)	N04BA02	Soluzione per infusione sottocutanea	<ul style="list-style-type: none"> ● NCT02726386 ● NCT01883505 ● NCT02577523 ● NCT04006210 	Trattamento delle fluttuazioni motorie in pazienti affetti da malattia di Parkinson in stadio avanzato che non sono sufficientemente controllati da medicinali anti-Parkinson per uso orale.	-----
Apomorfina	N04BC07	Soluzione per infusione sottocutanea	<ul style="list-style-type: none"> ● NCT02006121 ● NCT02339064 	Trattamento delle fluttuazioni motorie (fenomeni "on-off") in pazienti affetti da malattia di Parkinson che non sono sufficientemente controllati da medicinali anti-Parkinson per uso orale.	RNRL; classe H*
Levodopa/ Carbidopa/ Entacapone	N04BA03	Gel intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ● NCT02448914 	Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni orali disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.	RRL; classe H*

*: medicinale ospedaliero; RRL: ricetta ripetibile limitativa; RNRL: ricetta non ripetibile limitativa

Terapie infusionali: ottenere una stimolazione dopaminergica, continua bypassare i problemi legati all'irregolare e spesso imprevedibile assorbimento intestinale della levodopa orale, influenzando significativamente la sua biodisponibilità può anche fornire un miglioramento maggiore rispetto ai farmaci orali nei pazienti con PD avanzato (APD) con scarso controllo dei sintomi

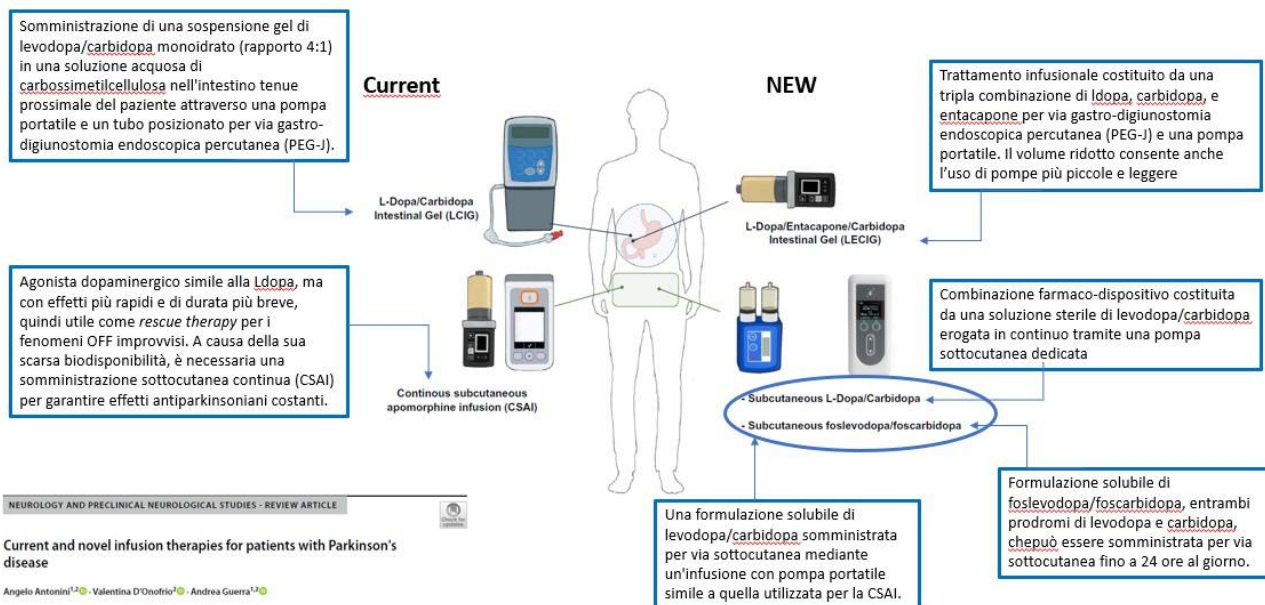


Figura 1. Terapie infusionali. Immagine modificata da: Antonini, A., D'Onofrio, V., & Guerra, A. (2023). Current and novel infusion therapies for patients with Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 130(11), 1349–1358. <https://doi.org/10.1007/s00702-023-02693-8>

3. CRITERI PER LA DEFINIZIONE DEI CENTRI PRESCRITTORI

La Regione Lazio ha individuato un panel di esperti che ha individuato attraverso un metodo di consenso i seguenti criteri utili a definire le caratteristiche dei centri di prima prescrizione considerando alcuni di questi come criteri necessari (1-4) ed altri auspicabili (5-7).

Caratteristiche e Descrizione di un Centro Prescrittore di prima prescrizione:

1. Struttura sanitaria (ospedale, IRCCS, policlinico universitario);
2. Personale specializzato, ovvero medici neurologi con competenze specifiche su Malattia di Parkinson e parkinsonismi in grado di effettuare le valutazioni cliniche necessarie;
3. Personale specializzato con esperienza su terapie avanzate nell'ambito della Malattia di Parkinson (es. infusioni sottocutanee e intradigiunali);
4. Ambulatorio dedicato dove afferiscano i pazienti con Malattia di Parkinson (almeno due volte/settimana) con spazio dedicato ai pazienti in terapia avanzata

Ulteriori caratteristiche auspicabili:

5. Personale infermieristico in grado di prestare l'adeguata assistenza a pazienti con terapie avanzate
6. Far parte della Rete Nazionale Ospedale Virtuale Parkinson;
7. Personale medico coinvolto in ricerche sulla Malattia di Parkinson e parkinsonismi o facente parte di panel di esperti per la stesura di raccomandazioni clinico-terapeutiche.

Sulla base dei criteri sopra citati, l'Area Farmaci e Dispositivi Medici, Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria della Regione Lazio, ha eseguito una ricognizione dei centri di prima prescrizione come mostrato nella tabella qui di seguito.

Tabella 2. Risultati della ricognizione dei centri prescrittori di prima prescrizione, Marzo 2026 Regione Lazio

STRUTTURA SANITARIA / CRITERIO	1	2	3	4	5	6	7
Az. Osp Sant'Andrea Roma	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
Pol Umberto I Roma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Policl. Torvergata Roma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Policl. Gemelli Roma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Campus Biomedico Roma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Osp. Sant'Eugenio Roma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Polo Osp Latina	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
Polo Osp Frosinone	✓	✓	✓	✓	X	X	X
Osp. Santa Rosa Viterbo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
IRCCS San Raffaele Roma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Osp. San Filippo Neri	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓
Osp S. Camillo DE Lellis Rieti	✓	✓	✓	✓	✓	X	X
IRCCS Santa Lucia Roma	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Osp San Giovanni Addolorata Roma	✓	✓	✓	✓	X	X	✓
Osp Gemelli Isola	✓	✓	X	X	X	X	✓

Sulla base delle rilevazioni sopra riportate sono stati individuati i seguenti centri di prima prescrizione

- Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma
- Policlinico Umberto I, Roma
- Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata, Roma
- Policlinico A. Gemelli, Roma
- Policlinico Campus Biomedico, Roma
- ASL Roma 2 - Ospedale Sant'Eugenio, Roma
- ASL Latina - Polo Ospedaliero di Latina

- ASL Frosinone - Polo Ospedaliero di Frosinone
- ASL Viterbo - Ospedale Santa Rosa (ex Belcolle)
- Unità Parkinson IRCCS San Raffaele, Roma
- ASL Roma 1 – Unità Parkinson, San Filippo Neri, Roma
- ASL Rieti – Ospedale San Camillo de Lellis
- IRCCS Santa Lucia, Roma
- Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

4. CRITERI PER L'INDIVIDUAZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI AL TRATTAMENTO

Ad oggi non esiste una terapia in grado di arrestare il decorso della malattia, pertanto, nel corso dell'evoluzione della malattia la risposta alla terapia per via orale o transcutanea diventa insoddisfacente e le persone affette sviluppano una serie di complicanze motorie e non motorie molto invalidanti che inficiano notevolmente la qualità di vita. Le complicanze motorie più frequenti sono i blocchi motori ovvero la comparsa di bradicinesia di grado elevato che può essere prevedibile (tra una somministrazione e la successiva di levodopa) o imprevedibile. Spesso i blocchi sono legati alla scarsa efficacia della terapia orale o, ancora più frequentemente, alla riduzione della durata dell'effetto della levodopa. Tra le altre complicanze motorie ci sono le discinesie invalidanti, ovvero dei movimenti involontari che possono essere assiali o interessare gli arti e che possono ulteriormente compromettere l'equilibrio, la deambulazione e l'esecuzione di movimenti semplici. Oltre alle complicanze motorie possono esserci anche una serie di complicanze non motorie; tra le più invalidanti vi sono l'ansia, gli attacchi di panico, dolori, depressione, debolezza o disturbi dis-autonomici. Infine, anche l'impatto della malattia nelle attività della vita quotidiana (ADL) ha il suo peso nel corretto monitoraggio sull'evoluzione della malattia.

L'insorgere di queste complicanze è un indicatore importante della progressione di malattia e configura la cosiddetta "*fase avanzata di malattia*" che può necessitare di terapie di secondo livello e/o di aggiustamenti complessi della terapia orale personalizzati sul singolo individuo.

L'indicazione terapeutica registrata per i farmaci oggetto della presente Linea di indirizzo, pur individuando una sottopopolazione specifica di pazienti con malattia di Parkinson, lascia alcuni elementi da chiarire a livello locale per una corretta individuazione del paziente più idoneo rispetto alle prove di efficacia ad oggi disponibili.

In particolare l'indicazione terapeutica riporta:

Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato e rispondente a levodopa con gravi fluttuazioni e ipercinesie o discinesie, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.

Dal momento che non esistono dei criteri internazionali per identificare in modo oggettivo alcuni di tali elementi (per es. la fase avanzata di malattia di Parkinson), convenzionalmente si utilizzano alcuni elementi chiave che sono che sono indicazioni estrapolate da studi clinici in letteratura e dal consenso di esperti.

Per tale ragione la Regione Lazio ha individuato un panel di esperti che ha definito in forma di consensus e sulla base della letteratura scientifica i **criteri di inclusione e di esclusione** che devono essere rispettati al fine di garantire l'accesso a tali terapie farmacologiche. A seguito di una riunione di consenso, gli esperti selezionati dalla Regione Lazio hanno identificato i seguenti criteri per l'individuazione dei pazienti candidati al trattamento con levodopa/carbidopa o levodopa/carbidopa/entacapone come gel intestinale o infusione sottocutanea di apomorfina, levodopa/carbidopa, o foslevodopa/foscarbidopa (Tab. 1 e Fig.1).

Criteri di inclusione

- Paziente con malattia di Parkinson idiopatica in fase avanzata con fluttuazioni motorie:
 - fase "OFF" ≥ 3 ore/giorno con sintomi che impattano sulla qualità della vita
 - discinesie invalidanti in fase "ON"
 - acinesia notturna o "early morning OFF" non gestibili con terapia orale
- Fallimento della terapia orale ottimizzata nonostante l'uso combinato anche non contemporaneo di COMT inibitori, MAOB inibitori, agonisti dopaminergici.*
- Almeno 5 dosi di levodopa durante le ore di veglia
- Punteggio scala Hoehn & Yahr ≥ 3 in fase "OFF"
- Positiva persistente risposta alla levodopa valutata all'anamnesi e/o alla valutazione clinica
- Durata della malattia ≥ 5 anni
- Disponibilità di un caregiver valido per supportare il trattamento e gestione della terapia

NB: i dati della letteratura relativi ad efficacia e sicurezza si riferiscono alla popolazione con età minima di 30 anni.

Criteri di esclusione

- Deterioramento cognitivo significativo che possa inficiare la gestione del device
- Presenza patologie cutanee anche anamnestiche o riferita intolleranza a pregressi trattamenti per via sottocutanea per le terapie sottocute
- Psicosi attive o disturbi comportamentali gravi (allucinazioni, deliri, impulsività, compulsività) non controllati.
- Per le terapie sottocutanee BMI $< 18,5$ o > 35 kg/m² associato a complicanze nutrizionali o chirurgiche

L'importanza di identificare i pazienti in fase avanzata di malattia consiste nell'indirizzare al momento giusto verso il miglior trattamento, migliorare la loro qualità di vita e ridurre i rischi di complicanze.

I criteri proposti sono in linea con lo strumento denominato *Making Informed Decisions to Aid Timely Management of Parkinson's Disease (MANAGE-PD)*, elaborato da esperti a livello internazionale. In particolare lo strumento si basa su un solido consenso multinazionale per l'identificazione degli indicatori di avanzamento della malattia di Parkinson, MANAGE-PD è uno strumento clinico progettato per facilitare l'identificazione e la gestione tempestiva dei pazienti con avanzamento del morbo di Parkinson con controllo dei sintomi non ottimale con il loro attuale regime terapeutico e che potrebbero necessitare di un rinvio a terapie assistite da dispositivi. Lo strumento MANAGE-PD valuta i sintomi motori, non motori e l'impatto funzionale per classificare i pazienti in 3 categorie:

- 1) controllati con l'attuale regime terapeutico,
- 2) controllati in modo inadeguato con l'attuale regime terapeutico, ma che potrebbero potenzialmente trarre beneficio da un'ulteriore ottimizzazione del trattamento non assistito da dispositivi,
- 3) controllati in modo inadeguato con l'attuale regime terapeutico e che potrebbero trarre beneficio da una terapia assistita da dispositivi.^{17,18}

* Questo non implica la somministrazione simultanea di tutti i farmaci disponibili, ma piuttosto che la storia clinica del paziente documenti tentativi terapeutici sistematici con le diverse classi di farmaci orali e le loro combinazioni

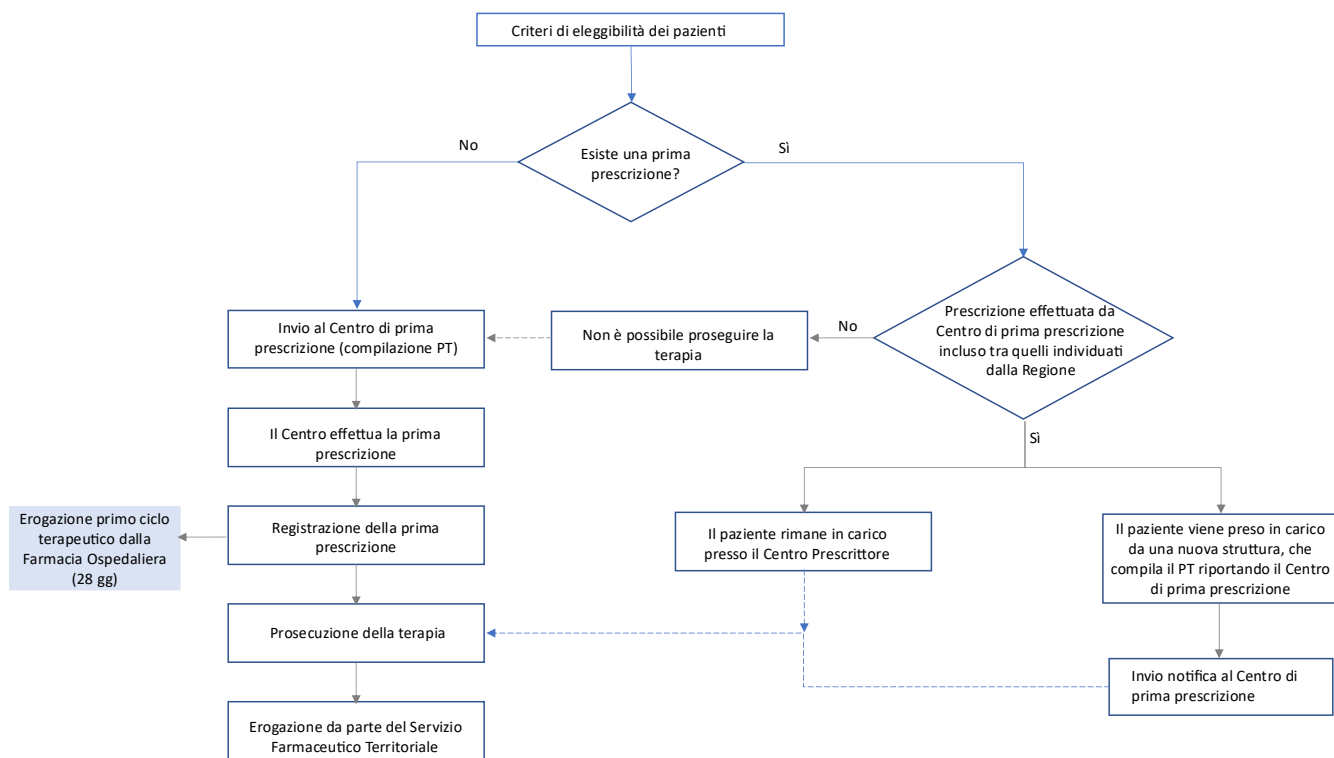
Tenendo conto dei criteri sopra esposti è stato definito un **Piano Terapeutico** (PT- Allegato), da adottare uniformemente presso i centri individuati e di tutti prescrittori, con l'obiettivo di standardizzare la prescrizione regionale dei farmaci infusionali per il trattamento della malattia di Parkinson in fase avanzata. Questo rappresenta il primo passo verso un processo di informatizzazione regionale, finalizzato a migliorare l'efficienza, la tracciabilità e l'appropriatezza delle prescrizioni di farmaci infusionali.

Ogni PT per la prescrizione dei farmaci infusionali per la malattia di Parkinson avanzata deve contenere le seguenti informazioni, sulla base dei criteri sopra elencati:

- indicazione del centro di prima prescrizione di provenienza
- dati anagrafici, codice fiscale, ASL di residenza e recapiti dell'assistito;
- indicazione terapeutica: trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando la terapia ottimizzata con le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.
- definizione di fluttuazioni motorie;
- definizione della risposta terapeutica;
- informazioni aggiuntive;
- tipo di farmaco e somministrazione;
- tipo di prescrizione;
- durata del trattamento e data inizio;
- data del controllo successivo.

Prosecuzione della terapia.

Avere per ogni paziente un piano terapeutico compilato da parte del centro di prima prescrizione è la condizione necessaria per avviare e proseguire la terapia: la prima prescrizione può essere effettuata esclusivamente dal centro di prima prescrizione, il quale deve inoltre verificare che, per ciascun paziente, venga effettuato il primo ciclo terapeutico. Qui di seguito viene riportato il flusso per la prima prescrizione e la continuità della terapia (figura 2).

Figura 2. Percorso di Gestione della Prima Prescrizione e della Continuità Terapeutica

Quando il processo di informatizzazione regionale sarà completato i dati contenuti nel PT forniranno ulteriori dati utili per rendere più specifici gli indicatori di monitoraggio elencati qui sotto e permetteranno un follow-up più adeguato della popolazione esposta a questi trattamenti.

5. INDICATORI DI MONITORAGGIO

Nella Regione Lazio sono disponibili i dati dei sistemi informativi sanitari (SIS) relativamente all'assistenza ai cittadini, e in particolare di mortalità, ricoveri ospedalieri, accessi in pronto soccorso, assistenza specialistica ambulatoriale, prescrizioni di farmaci e dispositivi medici a livello territoriale e ospedaliero (outpatient) ed esenzione per patologia. Le metodologie per l'uso integrato di questi dati a scopi epidemiologici e di valutazione sono consolidate (es. <https://www.opensalutelazio.it/salute/>).

Di seguito vengono proposti alcuni possibili indicatori basati sui dati dei SIS per valutare l'uso e l'appropriatezza d'uso dei dispositivi impiantabili e farmaci in infusione per le terapie avanzate della Malattia di Parkinson nella regione Lazio. Sono indicate le definizioni e il livello di analisi e di confronto tra aree geografiche e periodi temporali, mentre la realizzazione ed il calcolo delle misure richiede la stesura di protocolli operativi specifici per ogni indicatore.

5.1 Indicatori di processo.

Uptake dei dispositivi impiantabili e farmaci in infusione:

- Numero di pazienti trattati con dispositivi impiantabili e farmaci in infusione per la malattia di Parkinson.
 - Stratificazione per farmaco e confronto tra centri prescrittori, aree geografiche (ASL, distretti)

e trend temporali.

Copia

- Proporzioni dei pazienti affetti da malattia di Parkinson e trattati con dispositivi impiantabili e farmaci in infusione (numeratore) rispetto ai pazienti affetti da malattia di Parkinson (denominatore)
 - Stratificazione per farmaco e confronto tra centri prescrittori, aree geografiche (ASL, distretti) e trend temporali

5.2 Appropriatazza d'uso.

- Numero dei pazienti con prescrizione di dispositivi impiantabili e farmaci in infusione che non corrispondono ai criteri (tracciabili nei SIS) di inclusione ed esclusione.
 - Stratificazione per farmaco e confronto tra centri prescrittori, aree geografiche (ASL, distretti) e trend temporali
- Proporzioni di pazienti con prescrizione di dispositivi impiantabili e farmaci in infusione che non corrispondono ai criteri (tracciabili nei SIS) di inclusione ed esclusione rispetto alla popolazione che rientra nei criteri.
 - Stratificazione per farmaco e confronto tra centri prescrittori, aree geografiche (ASL, distretti) e trend temporali

6. ATTIVITÀ DI FOLLOW –UP

Monitoraggio semestrale degli indicatori.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Open Salute Lazio – Dati sullo stato di salute della popolazione residente nella Regione Lazio. Disponibile a: https://www.opensalutelazio.it/salute/stato_salute.php?patologie (Ultimo accesso settembre 2025).
2. Antonini A, D'Onofrio V, Guerra A. Current and novel infusion therapies for patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2023;130(11):1349-1358. doi:10.1007/s00702-023-02693-8
3. Olanow, C. W., Kieburtz, K., Odin, P., Espay, A. J., Standaert, D. G., Fernandez, H. H., Vanaganas, A., Othman, A. A., Widnell, K. L., Robieson, W. Z., Pritchett, Y., Chatamra, K., Benesh, J., Lenz, R. A., Antonini, A., & LCIG Horizon Study Group (2014). Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *The Lancet. Neurology*, 13(2), 141–149. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70293-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70293-X)
4. Fernandez, H. H., Standaert, D. G., Hauser, R. A., Lang, A. E., Fung, V. S., Klostermann, F., Lew, M. F., Odin, P., Steiger, M., Yakupov, E. Z., Chouinard, S., Suchowersky, O., Dubow, J., Hall, C. M., Chatamra, K., Robieson, W. Z., Benesh, J. A., & Espay, A. J. (2015). Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: final 12-month, open-label results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 30(4), 500–509. <https://doi.org/10.1002/mds.26123>
5. Slevin, J. T., Fernandez, H. H., Zadikoff, C., Hall, C., Eaton, S., Dubow, J., Chatamra, K., & Benesh, J. (2015). Long-term safety and maintenance of efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel: an open-

- label extension of the double-blind pivotal study in advanced Parkinson's disease patients. *Journal of Parkinson's disease*, 5(1), 165–174. <https://doi.org/10.3233/JPD-140456>
6. Aldred J, Freire-A´lvarez E, AC A, et al. Continuous subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa in Parkinson's disease: safety and efficacy results from a 12-month, single-arm, open-label, phase 3 study. *Neurol Ther*. 2023;12(6): 1937-1958. doi:10.1007/s40120-023-00533-1
 7. Clinicaltrials.gov. Extension Study To Evaluate Safety And Tolerability Of 24-Hour Daily Exposure Of Continuous Subcutaneous Infusion of ABBV-951 In Adult Participants With Parkinson's Disease. Trial ID: NCT04379050. Satus: Active, not recruiting. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04379050>
 8. Soileau MJ, Aldred J, Budur K, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foscarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, doubleblind, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21(12):1099-1109. doi:10.1016/s1474-4422(22)00400-8
 9. Poewe W, Stocchi F, Arkadir D, et al. Subcutaneous levodopa infusion for Parkinson's disease: 1 -year data from the open-label BeyoND study. *Mov Disord*. 2021;36(11):2687-2692. doi:10.1002/mds.28758
 10. Giladi N, Gurevich T, Djaldetti R, et al. ND0612 (levodopa/carbidopa for subcutaneous infusion) in patients with Parkinson's disease and motor response fluctuations: A randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2021;91:139-145. doi:10.1016/j.parkreldis.2021.09.024
 11. Olanow CW, Espay AJ, Stocchi F, et al. Continuous subcutaneous levodopa delivery for Parkinson's disease: a randomized study. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(1):177-186. doi:10.3233/JPD-202285
 12. Espay AJ, Stocchi F, Pahwa R, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa-carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(5):465-476. doi:10.1016/S1474-4422(24)00052-8
 13. Katzenschlager, R., Poewe, W., Rascol, O., Trenkwalder, C., Deuschl, G., Chaudhuri, K. R., Henriksen, T., van Laar, T., Spivey, K., Vel, S., Staines, H., & Lees, A. (2018). Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*, 17(9), 749–759. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30239-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30239-4)
 14. Isaacson, S. H., Espay, A. J., Pahwa, R., Agarwal, P., Shill, H. A., Hui, J., Dashtipour, K., Lew, M., Qin, P., Formella, A. E., Ceresoli-Borroni, G., LeWitt, P. A., & InfusON Study Group (2025). Continuous, subcutaneous apomorphine infusion for Parkinson disease motor fluctuations: Results from the phase 3, long-term, open-label United States InfusON study. *Journal of Parkinson's disease*, 15(2), 361–373. <https://doi.org/10.1177/1877718X241310727>
 15. Clinicaltrials.gov. A Single Centre, Two-period, Open Label, Randomised, Cross-over Study to Assess Plasma Levodopa, Carbidopa and Entacapone Concentrations After Continuous Infusion of TRIGEL or Duodopa in Patients With Advanced Parkinson's Disease. Trial ID: NCT02448914. 2015. Status: Completed. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448914>
 16. Weiss, D., Jost, W. H., Szász, J. A., Pirtošek, Z., Milanov, I., Tomantschger, V., Kovács, N., Staines, H., Amlani, B., Smith, N., & van Laar, T. (2025). Levodopa-Entacapone-Carbidopa Intraejunal Infusion in Advanced Parkinson's Disease - Interim Analysis of the ELEGANCE Study. *Movement disorders clinical practice*, 12(8), 1075–1085. <https://doi.org/10.1002/mdc3.70046>
 17. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease:

- a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin.* 2018 Dec;34(12):2063-2073. doi: 10.1080/03007995.2018.1502165. Epub 2018 Aug 20. PMID: 30016901.
18. Antonini A, Odin P, Schmidt P, et al. Validation and clinical value of the MANAGE-PD tool: A clinician-reported tool to identify Parkinson's disease patients inadequately controlled on oral medications. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021 Nov;92:59-66. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.10.009. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34695657.

Copia

8. ALLEGATI

Copia


PIANO TERAPEUTICO MALATTIA DI PARKINSON AVANZATA CON TERAPIE INFUSIONALI
La prima preiscrizione è erogata/è stata erogata da uno dei seguenti centri identificati dalla Regione Lazio

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma <input type="radio"/> Policlinico Umberto I, Roma <input type="radio"/> Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata, Roma <input type="radio"/> Policlinico A. Gemelli, Roma <input type="radio"/> Policlinico Campus Biomedico, Roma <input type="radio"/> ASL Roma 2 - Ospedale Sant'Eugenio, Roma <input type="radio"/> ASL Latina - Polo Ospedaliero di Latina <input type="radio"/> ASL Frosinone - Polo Ospedaliero di Frosinone | <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ASL Viterbo - Ospedale Santa Rosa (ex Belcolle) <input type="radio"/> Unità Parkinson IRCCS San Raffaele, Roma <input type="radio"/> ASL Roma 1 - Unità Parkinson, San Filippo Neri, Roma <input type="radio"/> ASL Rieti – Ospedale San Camillo de Lellis <input type="radio"/> IRCCS Santa Lucia, Roma <input type="radio"/> Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma |
|---|---|

1. DATI ANAGRAFICI

NOME E COGNOME:

LUOGO DI NASCITA:

DATA DI NASCITA ... /... /..... SESSO: M F

CODICE FISCALE:

INDIRIZZO DI RESIDENZA:

ASL DI RESIDENZA:

INDIRIZZO DI DOMICILIO SANITARIO (se diverso da residenza):

RECAPITI TELEFONICI: MAIL:

2. INDICAZIONE TERAPEUTICA

Trattamento della malattia di Parkinson in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e ipercinesia o discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinsoniani non hanno dato risultati soddisfacenti.

3. FLUTTUAZIONI MOTORIE

- Fase "OFF" ≥ 3 ore/giorno con sintomi che impattano sulla qualità della vita
- Discinesie invalidanti in fase "ON"
- Acinesia notturna o "early morning OFF" non gestibili con terapia orale
- Punteggio scala Hoen & Yahr ≥ 3 in fase "OFF"

4. RISPOSTA TERAPEUTICA

- Fallimento della terapia orale ottimizzata nonostante l'uso combinato anche non contemporaneo di COMT inibitori, MAOB inibitori, agonisti dopaminergici.
- Almeno 5 dosi di levodopa durante le ore di veglia
- Positiva persistente risposta alla levodopa valutata all'anamnesi e/o alla valutazione clinica

5. INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

- Durata della malattia ≥ 5 anni
- Disponibilità di un caregiver valido per supportare il trattamento e gestione della terapia

6. TIPO DI FAMACO E SOMMINISTRAZIONE

Levodopa/Carbidopa gel intestinale

Dosaggio: _____

Posologia: _____

Levodopa/Carbidopa/Entacapone gel intestinale.

Dosaggio: _____

Posologia: _____

Levodopa/Carbidopa infusione continua sottocutanea

Dosaggio: _____

Posologia: _____

Apomorfina infusione continua sottocutanea

Dosaggio: _____

Posologia: _____

Foslevodopa/Foscarbidopa infusione continua sottocutanea

Dosaggio: _____

Posologia: _____

TIPO DI PRESCRIZIONE

Prima prescrizione (validità piano terapeutico massimo 6 mesi)

Prosecuzione cura

Cambio Posologia

DURATA TRATTAMENTO (prima prescrizione).....

DATA PREVISTA CONTROLLO SUCCESSIVO

DURATA TRATTAMENTO (prescrizione successiva).....

DATA PRESCRIZIONE

TIMBRO E FIRMA DEL MEDICO