

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

## LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE

### **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI LEVODOPA, CARBIDOPA, ENTACAPONE ATC N04BA03 (STALEVO®)**

**Presentata dalla** Commissione Terapeutica Provinciale - ASL di Cagliari

**In data** Marzo 2008

**Per le seguenti motivazioni (sintesi):**

*L'associazione di Levodopa/Carbidopa/Entacapone, è indicato per il trattamento dei pazienti con Morbo di Parkinson. Tale associazione fornisce una maggiore disponibilità di Levodopa, grazie all'azione sinergica dei due inibitori degli enzimi (COMT e della DDC), che agiscono rispettivamente riducendo l'eliminazione della levodopa e aumentandone l'assorbimento.*

### **INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA**

La malattia di Parkinson è una malattia cronica associata a progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della pars compacta della sostanza nera. Questa è un'area situata profondamente nell'encefalo e fornisce l'innervazione dopaminergica ai nuclei della base e alla corteccia cerebrale. Poiché la dopamina è strettamente coinvolta nella regolazione dell'attività dei nuclei della base, la perdita di innervazione dopaminergica causa primariamente una alterata regolazione del controllo motorio. La degenerazione di circa il 70-80% dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera avviene prima che i sintomi diventino clinicamente evidenti. Al momento della morte si osserva, nella maggior parte dei pazienti affetti da malattia di Parkinson, una perdita superiore al 90%. I sintomi cardinali della malattia sono tremore a riposo, generalmente degli arti, rigidità muscolare, bradicinesia e successivamente instabilità posturale. Sebbene il tremore sia spesso la principale caratteristica che porta alla diagnosi, gli altri sintomi sono spesso più disabilitanti. La malattia può presentarsi in una forma a maggiore espressione tremorigena, rigida o bradicinetica. Esiste una stretta relazione tra il livello di disabilità motoria e la gravità della deplezione dopaminergica. Altri sintomi della malattia possono includere disturbi del linguaggio, demenza, depressione, deficit cognitivo, disturbi del sonno, dolore e fenomeni sensoriali. In aggiunta, è possibile osservare una disfunzione del sistema nervoso autonomo che può presentarsi sotto forma di ipotensione ortostatica, disfagia, salivazione, stipsi o disturbi della minzione.

La malattia colpisce circa 6 milioni di persone nel mondo con una prevalenza che è di circa 160 casi su 100.000 abitanti e un'incidenza di 20 casi su 100.000/anno. La prevalenza e l'incidenza aumentano con l'età. Sebbene la malattia di Parkinson possa colpire a qualsiasi età, l'età media di insorgenza è 55-60 anni e l'esordio prima dei 30 anni è raro. Tuttavia circa 1 su 20 individui con diagnosi di Malattia di Parkinson ha un'età inferiore ai 40 anni.

# SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

## LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE



### STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il trattamento cardine del morbo di Parkinson continua ad essere rappresentato da Levodopa che è sempre associata ad un inibitore della dopadecarbossilasi (DDC) . carbidopa o benserazide. Dopo 5 anni di terapia oltre il 50% dei pazienti sviluppa fluttuazioni motorie, movimenti involontari o discinesie. Queste complicazioni sono dovute a una riduzione dell'effetto farmacologico del Levodopa, detta indebolimento di fine dose (wearing off). Per questo sono stati sviluppati diversi trattamenti che limitano queste complicazioni e includono dopamino agonisti diretti, inibitori delle monoamino-ossidasi (Selegelina) e inibitori delle COMT.<sup>(1)</sup>

Attualmente in PTR sono presenti :

Precursori della dopamina in associazione ad inibitori della dopa-decarbossilasi: N04BA

ATC	Principio attivo	Via di somministrazione	classif.
N04BA02	Levodopa + Benserazide	Os	A
N04BA02	Levodopa + Carbidopa	Os	A

Agonisti recettori della dopamina: N04BC	Antagonisti recettori muscarinici dell'Ach N04AA	Antagonisti recettori muscarinici dell'Ach N04AB
Bromocriptina	Triesifenidile	
Pergolide	Biperidene	Orfenadrina
Ropinirolo		
Pramipexolo		
Cabergolina		
Apomorfina		
Lisuride		



### INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

L'associazione Levodopa/Carbidopa/Entacapone (Stalevo®) è indicata per il trattamento dei pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che non sono stabilizzati con il trattamento a base di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi (DDC).

È disponibile nella formulazione da 100 mg di levodopa, 25 mg di carbidopa, 200mg di entacapone.

Stalevo è stato autorizzato dall'EMA AIC n. 036825077/E. Il medicinale STALEVO è classificato in classe A di rimborsabilità. La prescrizione è soggetta a diagnosi e Piano Terapeutico

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna  
Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-  
Tel. 070-6065336 Fax: 070-6065459  
Email: [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

### LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE

L'Entacapone è un'inibitore reversibile e selettivo delle COMT ad azione principalmente periferica. Il farmaco riduce la metabolizzazione di Levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD), per inibizione dell'enzima COMT. Questo determina aumento della quantità di levodopa disponibile nell'encefalo, prolungando così la risposta clinica al levodopa. Entacapone viene somministrato alla dose di 200mg in associazione ad ogni dose di levodopa perché l'emivita di entacapone è simile a quella del levodopa. <sup>(1)</sup>



#### EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA:

##### Studi clinici disponibili sull' Entacapone:

L'entacapone è stato autorizzato dall'EMA sulla base di due studi <sup>2,3</sup> della durata di sei mesi eseguiti su un totale di 376 pazienti ( 205 pazienti studio SEESAW E 171 NOMECOMT) affetti da Morbo di Parkinson. Entrambi gli studi di fase III analizzavano gli effetti della somministrazione di Entacapone o di placebo come terapia aggiuntiva rispetto alla preparazione di levodopa e carbidopa o di levodopa e benserazide già utilizzata dal paziente. Il principale indicatore dell'efficacia era il tempo trascorso in stato "on" (ossia il tempo in cui la levodopa controlla i sintomi del morbo di Parkinson) dopo la prima dose di levodopa del mattino nel primo studio e nell'arco della giornata nel secondo studio.

Il primo è uno studio(SEESAW), è un trial controllato con placebo, in doppio cieco, multicentrico, randomizzato, della durata di sei mesi. I pazienti sono 205, tutti affetti da morbo di Parkinson avanzato con fluttuazioni di fine dose sono randomizzati a ricevere entacapone 200mg o placebo con ogni dose di levodopa/carbidopa. All'inizio dello studio i pazienti arruolati presentavano una media di tempo "on" di 10 ore al giorno(60,5%). L'end-point primario era rappresentato dall'aumento del periodo "on" registrato dai pazienti per mezzo di un diario compilato ogni 30 minuti. L'aggiunta di Entacapone ha aumentato il tempo "on" del 5%, approssimativamente di 1 ora/die e si manteneva costante a 8, 16 e 24 settimane e ha ridotto la dose di levodopa di circa 100mg. L'effetto risultava più marcato nei pazienti più gravi che presentavano al baseline una percentuale di tempo "on" inferiore al 55%. In generale, l'entacapone era ben tollerato e non era associato a serie reazioni avverse.

Ma l'aggiunta di un agonista della dopamina (bromocriptina, , pergolide, cabergolina o selegiline a levodopa può migliorare il tempo "on" del 10% o più. <sup>(2)</sup>

Il secondo studio (NOMECOMT) è un trial della durata di 6 mesi, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che include 171 pazienti parkinsoniani con fluttuazioni motorie del tipo wearing-off. Come nello studio precedente, ai pazienti in trattamento con levodopa-carbidopa o benserazide veniva aggiunto 200mg di entacapone ad ogni dose (4-10 dosi/die) o placebo per stabilire primariamente l'incremento della durata dei periodi "on" giornalieri complessivi e dei periodi "on" dopo la prima dose del mattino. Secondariamente venivano rilevati i decrementi di periodi "off", la valutazione del beneficio ricevuto dal paziente e la valutazione effettuata dallo sperimentatore nelle tre parti della scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) al termine dello

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

### LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE

studio e dalla valutazione di un punteggio globale, su una scala di 9 punti effettuata dal paziente e sperimentatore. La valutazione dei dati veniva fatta con il criterio dell'intention to treat. La rilevazione delle variazioni avveniva per mezzo di un diario da compilarsi nei 5 giorni che precedevano ogni visita. I risultati dimostravano che nei pazienti trattati con entacapone l'incremento del periodo "on" era significativo (9,3 +/-2.2 vs 10,7 +/- 2.2 ore;  $p < 0,01$ ) e corrispondentemente diminuiva il periodo "off" (5,3 +/- 2.2 vs 4,2 +/- 2.2 ore;  $p < 0,001$ ). I benefici derivanti dalla dose giornaliera di levodopa erano incrementati ( $p < 0,01$ )<sup>(3)</sup>. La dose di levodopa era diminuita significativamente nel gruppo trattato con Entacapone con una differenza di 102 mg rispetto al gruppo trattato con placebo ( $p < 0,001$ ). La proporzione giornaliera del tempo "on" era aumentata del 10%. La proporzione del tempo "off" era diminuita del 24% nel gruppo con entacapone mentre non era variata nel gruppo con placebo<sup>(4)</sup>. Le reazioni avverse, di tipo dopaminergico, dovute all'introduzione dell'entacapone nella terapia diminuivano al diminuire della dose di levodopa e l'entacapone era ben tollerato. Nel trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose il rapporto rischio/beneficio dell'entacapone è considerato positivo<sup>(4)</sup>. Dai due studi emerge una differente biodisponibilità della levodopa a seconda che venga associata alla carbidopa o a benserazide. Si è osservato che la combinazione levodopa/benserazide + entacapone, utilizzata nella maggior parte dei pazienti dello studio NOMECOMT ha prodotto una migliore biodisponibilità della levodopa rispetto all'associazione con carbidopa. E' importante chiarire che questa differenza ha rilevanza clinica in termini di efficacia e sicurezza <sup>(4)</sup>.

L'efficacia e la sicurezza dell'entacapone sono state studiate per 3 anni con lo studio in aperto NOMESAFE. Dopo il wash-out 132 pazienti con malattia di Parkinson ed esperienza di fluttuazioni motorie sono stati trattati con levodopa/DDC e 200mg di entacapone somministrati con ogni dose di levodopa. La durata media del beneficio di levodopa aumentava da 2,1 a 2,8 ore ( $p < 0,01$ ) a 3 mesi e si confermava per tutta la durata dello studio. Alla fine dello studio la dose di levodopa era significativamente diminuita rispetto al baseline (da 737 a 696 mg;  $P < 0,05$ ). Il 64% dei pazienti ha mantenuto il miglioramento.<sup>(5)</sup>

In uno studio(UK-Irish) randomizzato, in doppio cieco della durata di sei mesi sono stati inseriti 172 pazienti con fluttuazioni e 128 senza fluttuazioni. E' stata studiata l'efficacia e la sicurezza dell'entacapone in aggiunta ad ogni dose di levodopa. E' risultato che nei pazienti con fluttuazioni la durata del tempo "on" giornaliero aumentava significativamente rispetto al placebo ( $p < 0,05$ ). Il tempo "ON" assoluto è passato da 9,5 a 10,8 ore ( $p < 0,05$ ), e il tempo "OFF" è diminuito da 7,0 a 5,9 ore ( $p < 0,05$ ). Si è osservata anche una riduzione della dose di levodopa.

Nei pazienti senza fluttuazioni il parametro primario di efficacia era rappresentato dalla misura della parte II della UPDRS (attività della vita giornaliera; ADL) che è risultata incrementata rispetto ai pazienti trattati con placebo ( $p < 0,01$ ). Anche la dose di levodopa è stata ridotta di 40mg ( $p < 0,01$  vs placebo). L'entacapone risultava ben tollerato in entrambi i gruppi di pazienti.<sup>(6)</sup>

L'efficacia e la sicurezza dell'entacapone nei pazienti affetti da morbo di Parkinson con fenomeni di wearin-off è stata valutata anche in uno studio randomizzato e in doppio cieco condotto in Germania e Austria (studio Celomen). Sono stati arruolati 301 pazienti dei quali la maggior parte presentava fluttuazioni motorie e riceveva

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

### LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE

200mg di entacapone o placebo, in aggiunta ad ogni dose di levodopa, per 24 settimane di trattamento, intervallate da 2 settimane di sospensione del farmaco. E' risultato un miglioramento delle attività quotidiane e delle funzioni motorie nei pazienti trattati con entacapone vs placebo secondo la scala UPDRS ( $p < 0,05$ ). Nei pazienti con fluttuazioni il tempo "on" è aumentato di 1,7 ore e il tempo "off" è diminuito di 1,5 ore con entacapone rispetto a placebo ( $p < 0,05$ ). La dose di levodopa è stata ridotta di 54mg/die con entacapone ed aumentata di 27mg/die con placebo ( $p < 0,05$ ).<sup>(7)</sup>

Gli studi simcom e tc-init<sup>(10, 11)</sup> citati nella discussione scientifica dell'EMA<sup>(9)</sup> hanno dimostrato bioequivalenza tra Stalevo e levodopa/carbidopa + entacapone come prodotti distinti.

Lo studio SIMCOM è uno studio in aperto, cross over a singolo gruppo che ha coinvolto 52 pazienti affetti da morbo di Parkinson. L'età media dei pazienti era 61 anni, la durata media della malattia 8,2 anni e la dose media giornaliera 509mg/die. Lo studio si divideva in tre periodi consecutivi: 4 settimane con associazione levodopa/DDC + entacapone, 4 settimane passaggio a stalevo e due settimane ritorno all'associazione levodopa/DDC + entacapone. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare la percentuale di preferenza paziente/medico tra il precedente trattamento con levodopa/inibitore della DDC + entacapone e stalevo. Altro obiettivo era stabilire la percentuale di pazienti che potevano passare con successo allo stalevo. Lo switch è riuscito nella maggior parte dei casi ed il 54% ( $p = 0,162$ ) dei pazienti ha preferito il trattamento con stalevo mentre solo il 31% ha optato per il mantenimento del trattamento separato levodopa/DDC + entacapone. Il 15% non ha mostrato preferenze. Per quanto riguarda il secondo obiettivo è risultato che, nel 60% dei casi, il dosaggio di levodopa somministrato con stalevo coincideva con il baseline mentre nel 40% dei pazienti la dose di levodopa richiedeva aggiustamento che, nella maggior parte dei casi, era dovuto al fatto che questi pazienti assumevano levodopa a rilascio controllato. Si è manifestato un solo caso serio di dispnea e capogiro. Tre pazienti hanno interrotto lo studio per ADR. Lo switch con Stalevo è stato ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti.

Lo studio TC-INIT è uno studio europeo in aperto, cross over a gruppi paralleli che ha valutato 176 pazienti (secondo l'analisi intention to treat) randomizzati per passare dal loro regime di levodopa/DDC a un'equivalente dose di Stalevo (82 pazienti) o levodopa/DDC + entacapone (94 pazienti). Erano eleggibili allo studio i pazienti che presentavano fluttuazioni motorie da almeno un anno.

L'obiettivo primario era il successo del trattamento secondo i pazienti con la scala a 7 punti (Clinical Global Impression of Change (CGI-C)). Secondo questo criterio, dopo 6 settimane, le condizioni di entrambi i gruppi (73% con stalevo e 76% con levodopa/DDC + entacapone), comparate con il baseline, erano migliorate sia a giudizio dei pazienti che a parere dei ricercatori. Anche le fluttuazioni motorie si erano ridotte rispetto al baseline ma, fatto 100% il rimanente, permanevano nel 64% dei casi con stalevo e nel 73% dei casi con levodopa/DDC + entacapone. Dopo lo stesso periodo il punteggio della UPDRS (III parte) era significativamente migliorato, rispetto al baseline, nei pazienti con stalevo e nel gruppo con levodopa/DDC + entacapone ( $p < 0,01$  e  $p = 0,0016$  rispettivamente). Nel 55% del totale della popolazione trattata si sono manifestate reazioni avverse come nausea, diarrea, discinesia, mal di schiena, sintomi simil-influenzali, capogiro e insonnia. La reazione è stata giudicata severa solo nell'1% dei casi e comprendeva sintomi simili agli attacchi di panico, dolore femorale,

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

### LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE

ernia inguinale bilaterale, overdose, sincope e iperplasia prostatica. Nel 5% si è avuta l'interruzione della terapia. In conclusione non vi erano differenze significative tra i due trattamenti né per quanto riguarda il miglioramento motorio né per gli effetti collaterali.

Un altro trial multicentrico in aperto, i cui risultati non sono stati reperiti in full-text, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di Stalevo in 169 pazienti affetti dal morbo di Parkinson con esperienza di wearing-off di cui 39 con leggera discinesia e 130 senza. I pazienti sono stati trasferiti dal regime levodopa/DDC a Stalevo e sono stati seguiti per 4 settimane. La valutazione includeva la misura della tollerabilità, il profilo delle reazioni avverse, specifici parametri sulla qualità della vita, UPDRS nella II e III parte e in domande ai pazienti e ai ricercatori.

L'8% dei pazienti ha interrotto la terapia, il 7% ha manifestato reazioni avverse, l'8,5% ha avuto discinesia ed il 43,6% ha presentato peggioramento della discinesia preesistente. Tuttavia questo effetto è stato ridotto con l'aggiustamento della dose nel 21,4% mentre per il 10,7% è stato necessario riprendere la terapia iniziale. Altri effetti collaterali sono stati nausea, capogiro e sonnolenza. Il trattamento con Stalevo risulta migliorare nei valori della PDQ-39 e della QPDRS ( $p < 0,0001$ ). La valutazione del tempo "off" risulta diminuito nel 32% dei casi e aumentato nel 7% dei pazienti. Il miglioramento è stato valutato sia dai pazienti (68,6%) che dai ricercatori (68,1%). In conclusione lo switch dalla terapia di base a Stalevo in pazienti con fenomeni di wearing-off risulta sicura, ben tollerata.



#### VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Le evidenze cliniche indicano che Stalevo potrebbe facilitare la compliance per riduzione del numero di compresse quando comparata all'assunzione di levodopa/DDC + entacapone separati. Gli studi reperiti sono tutti di piccole dimensioni per coorte di pazienti e per durata. Tuttavia, come si evince dalla scheda tecnica, il passaggio diretto da levodopa/DDC a Stalevo non è raccomandato in pazienti che hanno discinesie o che utilizzano una dose di levodopa pari o superiore a 800mg/die.<sup>(9)</sup> Pazienti senza discinesie e con una dose di levodopa inferiore a 600 mg/die hanno raramente bisogno di un'aggiustamento della dose di levodopa dopo l'aggiunta di entacapone mentre nei pazienti che assumono una dose tra 600mg e 800mg il rischio di una modifica della dose di levodopa è più elevato.

In scheda tecnica (EPAR EMEA) si afferma inoltre che di solito, i pazienti possono passare all'assunzione di Stalevo soltanto dopo che è stata stabilizzata la dose di levodopa/DDC con l'impiego di levodopa/carbidopa + entacapone<sup>(9)</sup> assunti separatamente.



#### VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'impiego di entacapone rappresenta un'alternativa terapeutica per i pazienti affetti da morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie di fine dose e che non possono essere stabilizzati con i farmaci attualmente disponibili nel PTR. L'uso dell'associazione può migliorare la compliance al trattamento, ma richiede una stabilizzazione della dose di levodopa utilizzando l'entacapone separatamente dalla levodopa in particolare nei pazienti con discinesie o che utilizzano una dose di levodopa pari o superiore a 600mg/die. Tale necessità di

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

### LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE

personalizzazione del rapporto tra i farmaci rende discutibile la necessità di ricorrere ad una associazione precostituita.



#### VALUTAZIONE DEI COSTI:

Non esiste un protocollo standard predefinito, le terapie vengono scelte e adeguate individualmente al singolo paziente in base alle necessità cliniche e all'esperienza clinica del medico curante. Per questo motivo non è possibile fornire un dato preciso relativo al costo dell'attuale standard terapeutico.

Stalevo 100 cpr (50-100-150mg di levodopa) € 116,02

Entacapone 100cpr 200mg prezzo al pubblico € 116,02 - scheda tecnica da 400 a 2000mg/die

Die - da 2,32 a 11.6 €

Anno - da 847 a 4.234 €

L'impiego di Stalevo in sostituzione di Entacapone permetterebbe solo il risparmio di 0,157€, pari al costo dell'associazione levodopa/carbidopa 100/25mg( 4,71 € 30 cpr).

**Espressione circa l'inserimento in PTR :** ☐ ☐

= proposta di inserimento **non accolta**

#### Per le seguenti motivazioni:

La Commissione non ritiene utile impiegare dosaggi fissi, in modo particolare in ambiente ospedaliero, ma ritiene senz'altro di maggior vantaggio per il paziente il dosaggio personalizzato.

#### BIBLIOGRAFIA

1 Anette Schrag-Entacapone in the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2005; 4:366-70

2 Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. Parkinson Study Group. Ann Neurol. 1997 Nov;42(5):747-55.

3 Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study . Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J.- Neurology. 1998 Nov;51(5):1309-14.

4 Entacapone (Comtan®), European Public Assessment Report – Scientific Discussion.



## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PT

### LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE

**5** Larsen JP, Worm-Petersen J, Sidén A, Gordin A, Reinikainen K, Leinonen M; NOMESAFE Study Group. tolerability and efficacy of entacapone over 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2003 Mar;10(2):137-46.

**6** Brooks DJ, Sagar H; UK-Irish Entacapone Study Group.

Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Aug;74(8):1071-9.

**7** Poewe WH, Deuschl G, Gordin A, Kultalahti ER, Leinonen M; Celomen Study Group.

Efficacy and safety of entacapone in Parkinson's disease patients with suboptimal levodopa response: a 6-month randomized placebo-controlled double-blind study in Germany and Austria (Celomen study). *Acta Neurol Scand*. 2002 Apr;105(4):245-55.

**8** Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, Hallett M, Miyasaki J, Stevens J, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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 Apr 11;66(7):983-95. Review.

**9** European Public Assessment Report (EPAR) – EMEA - Scientific Discussion

**10** Patient satisfaction with switching to Stalevo: an open-label evaluation in PD patients experiencing wearing-off (**Simcom** Study). *Acta Neurol Scand*. 2006 Sep;114(3):181-6.

Myllylä V, Haapaniemi T, Kaakkola S, Kinnunen E, Hartikainen P, Nuutinen J, Rissanen A, Kuopio AM, Jolma T, Satomaa O, Heikkinen H.

**11** Treatment of end-of-dose wearing-off in parkinson's disease: stalevo (levodopa/carbidopa/entacapone) and levodopa/DDCI given in combination with Comtess/Comtan (entacapone) provide equivalent improvements in symptom control superior to that of traditional levodopa/DDCI treatment. *Eur Neurol*. 2005;53(4):197-202. Epub 2005 Jun 20

Brooks DJ, Agid Y, Eggert K, Widner H, Ostergaard K, Holopainen A; **TC-INIT** Study Group.

**12** An open-label evaluation of the tolerability and safety of Stalevo (carbidopa, levodopa and entacapone) in Parkinson's disease patients experiencing wearing-off. *J Neural Transm*. 2005 Feb;112(2):221-30. Epub 2004 Oct 22.

Koller W, Guarnieri M, Hubble J, Rabinowicz AL, Silver D.

Assessorato alla Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Autonoma Sardegna

Commissione PTR c/o Via Roma 223 09123 -Cagliari-

**Tel.** 070-6065336 **Fax:** 070-6065459

**Email:** [san.segreteriaptr@regione.sardegna.it](mailto:san.segreteriaptr@regione.sardegna.it)