

Progetto:

Farmacocinetica della levodopa in pazienti con malattia di Parkinson trattati con infusione sottocutanea continua di Foslevodopa/Foscarbidopa e Opicapone (Studio PULSE).

Lo scopo dello studio è determinare gli effetti dell'opicapone sulla farmacocinetica (PK) plasmatica della levodopa e sulla risposta clinica quando aggiunto all'infusione sottocutanea continua ottimizzata di foslevodopa/foscarbidopa (pLD/pCD) in pazienti con malattia di Parkinson complicata da fluttuazioni motorie non adeguatamente controllate da terapia orale. Attraverso un disegno crossover intra-paziente a sequenza fissa, verranno caratterizzati gli effetti dell'opicapone sui principali parametri PK della levodopa e sulla variazione di segni e sintomi motori e non motori, includendo qualità della vita e altri cambiamenti percepiti dal paziente, con l'obiettivo di fornire evidenze utili alla gestione clinica di questa popolazione.

Struttura proponente: SC Neurologia 1, Parkinson e Disturbi del Movimento.

Background:

L'opicapone è un inibitore delle catecol-O-metiltransferasi (COMT) in monosomministrazione giornaliera, che esercita la propria azione farmacologica prevalentemente sulle COMT periferiche, localizzate principalmente nel tratto gastrointestinale, e non attraversa la barriera emato-encefalica, a differenza del tolcapone, che presenta attività sia periferica sia centrale.

L'infusione sottocutanea di foslevodopa/foscarbidopa (pLD/pCD) nelle 24 ore è una terapia con pompa ad infusione continua concepita per stabilizzare le concentrazioni plasmatiche di levodopa nei pazienti con malattia di Parkinson (PD) complicata, le cui fluttuazioni motorie e non motorie non risultino adeguatamente controllate dalla terapia orale ottimizzata.

Sulla base delle attuali conoscenze farmacodinamiche, i pazienti che passano da levodopa orale più opicapone all'infusione sottocutanea continua di pLD/pCD dovrebbero trarre beneficio limitato da un inibitore COMT ad azione prevalentemente gastrointestinale, poiché la somministrazione sottocutanea bypassa l'assorbimento gastrointestinale ed il relativo metabolismo di primo passaggio mediato dalle COMT intestinali. Tuttavia, l'assunto che l'inibizione COMT da opicapone sia limitata al tratto gastrointestinale rappresenta verosimilmente una semplificazione: l'espressione genica e l'attività enzimatica delle COMT sono state documentate anche in altri tessuti periferici (es. fegato, sangue, rene). Infatti, la pratica clinica indica che la sospensione dell'opicapone in pazienti in terapia con pLD/pCD si associa spesso a un peggioramento motorio significativo. Nel loro insieme, queste osservazioni suggeriscono che l'inibizione COMT da opicapone possa esercitare effetti clinici a livello di tessuti periferici extra-gastrointestinale e modulare l'esposizione sistemica alla levodopa anche quando l'assorbimento gastrointestinale è bypassato. Infine, non è noto se il trattamento con opicapone permetta di ridurre i livelli plasmatici di omocisteina, mantenendo elevati i livelli di vitamina B6, B12 e folati, al fine di ridurre le complicanze cliniche associate alla iperomocisteinemia.

Razionale:

La decisione se mantenere oppure sospendere l'opicapone all'avvio dell'infusione sottocutanea di pLD/pCD è frequente nella pratica clinica ma priva di solide evidenze farmacocinetiche. Lo studio adotta un robusto approccio PK con disegno crossover intra-paziente per quantificare in modo controllato il contributo dell'opicapone all'esposizione sistemica alla levodopa e agli esiti clinici in questa popolazione. Un'implicazione pratica rilevante è supportare decisioni basate sull'evidenza ed evitare la sospensione "di default" dell'opicapone all'avvio della pLD/pCD, talvolta effettuata nell'assunto che un inibitore COMT "ad azione periferica" sia clinicamente irrilevante una volta bypassato il tratto gastrointestinale.

Obiettivi dello studio:

- **Obiettivo primario:** determinare la variazione dell'area sotto la curva (AUC) della levodopa tra la condizione basale (visita 1, pLD/pCD senza opicapone) e dopo 4 settimane di trattamento con opicapone 50 mg una volta al giorno (visita 2).
- **Obiettivi secondari ed esplorativi:** (i) valutare l'entità dell'effetto dell'opicapone sui principali parametri PK della levodopa in una finestra standardizzata di 8 ore (09:00–17:00); (ii) stimare il contributo dell'inibizione COMT sistemica sul metabolismo della levodopa (AUC, Cmax, tmax e livelli di 3-OMD); (iii) stimare il contributo alla Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD) attribuibile all'opicapone; (iv) valutare le variazioni dell'OFF-time, dell'ON-time senza o con discinesie non fastidiose e dell'indice di fluttuazione; (v) correlare le variazioni PK con gli esiti motori, non motori e riferiti dal paziente; (vi) valutare la sicurezza e la tollerabilità dell'opicapone in add-on.

Endpoints:

Endpoint primario:

- Variazione dell'AUC della levodopa tra basale (visita 1, pLD/pCD senza opicapone) e dopo 4 settimane di opicapone 50 mg/die (visita 2).

Endpoint secondari:

- Parametri PK della levodopa (AUC, Cmax, tmax) e livelli di 3-OMD nella finestra 09:00–17:00;
- Contributo alla LEDD attribuibile all'opicapone;
- OFF-time, ON-time (senza o con discinesie non fastidiose) e indice di fluttuazione;
- Correlazione tra variazioni PK ed esiti clinici valutati mediante: diari di Hauser; MDS-UPDRS parti I–IV (parte III in ON); Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS); Non-Motor Symptoms Scale (NMSS); 39-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39); Patient e Clinical Global Impression of Change (PGI-C, CGI-C) in fase 2;
- Sicurezza e tollerabilità (eventi avversi emergenti dal trattamento ed eventuali cause di interruzione).
- Variazione dei livelli plasmatici di omocisteina, vitamina B6, vitamina B12 e folati indotti da opicapone

Criteri di eleggibilità:

Criteri di inclusione

- Età ≥ 30 anni;
- Diagnosi di malattia di Parkinson clinicamente stabilita secondo i criteri MDS;
- Trattamento con infusione continua di pLD/pCD a regime stabile da almeno 30 giorni;
- Fluttuazioni motorie e/o non motorie OFF-correlate non adeguatamente compensate (MDS-UPDRS parte IV ≥ 2) e necessità di terapia add-on con opicapone a giudizio del clinico;
- Terapia orale concomitante stabile da almeno 30 giorni;
- Capacità di compilare in modo affidabile i diari di Hauser (con supporto di paziente e/o caregiver).

Criteri di esclusione

- Trattamento in corso con opicapone all'arruolamento (se pregresso, sospeso da almeno 30 giorni prima della visita PK di Fase 1);
- Impossibilità ad avviare opicapone 50 mg, o controindicazione/intolleranza nota a opicapone o ad altri inibitori COMT;
- Variazioni attese dei parametri infusionali o di altri farmaci antiparkinsoniani durante lo studio;
- Stadio Hoehn & Yahr modificato V in ON;
- Patologia psichiatrica clinicamente significativa o demenza tale da compromettere l'affidabilità dei diari;
- Insufficienza epatica e/o renale clinicamente rilevante o altre condizioni che compromettano la sicurezza del campionamento PK (giudizio dello sperimentatore).

È previsto che la sperimentazione si svolga in Italia, con la partecipazione di un unico centro di ricerca clinica: Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta" di Milano. Si prevede l'inclusione di 15 pazienti. Considerando che lo studio di riferimento (Ferreira JJ et al., *Mov Disord* 2022;37(11):2272-2283) ha fornito risultati significativi con un disegno a bracci paralleli di 12 pazienti per braccio (n=24 totali), è stato adottato un approccio "rule of thumb" per stimare che n = 15 pazienti forniranno una potenza sufficiente con un disegno crossover intra-gruppo, intrinsecamente più potente rispetto a un disegno a bracci paralleli. Trattandosi del primo studio con questo disegno in tale popolazione, il progetto ha carattere esplorativo.

Procedure di studio:

Lo studio prevede un disegno crossover a sequenza fissa in due periodi, con confronto intra-soggetto:

- **Fase 1:** pazienti in infusione sottocutanea continua di pLD/pCD con parametri infusionali e terapia concomitante stabili da almeno 30 giorni, senza alcun inibitore COMT concomitante.
- **Fase 2:** pazienti in infusione di pLD/pCD con parametri stabili più opicapone 50 mg per 4 settimane (30 $\pm$ 4 giorni); durante tale periodo i parametri infusionali e la terapia concomitante restano invariati, in modo che l'unica variazione sia l'introduzione dell'opicapone.

In entrambe le fasi è prevista: compilazione per 3 giorni del diario ON/OFF di Hauser; in giornata 3, esecuzione della visita PK; somministrazione di MDS-UPDRS parti I-IV (parte III in ON), AIMS, NMSS e PDQ-39. La valutazione PK standardizzata prevede: (i) digiuno dalla colazione; (ii) 8 ore (09:00–17:00) con 9 prelievi ematici (ogni 60 minuti); (iii) pranzo leggero ipoproteico standardizzato. Al termine della Fase 1 (giornata 3,

ore 22:00) viene avviato l'opicapone. In Fase 2 vengono inoltre somministrate le scale PGI-C e CGI-C. Le analisi PK plasmatiche (AUC, Cmax, tmax) saranno eseguite presso il Laboratorio di Biochimica Neurologica e Neurofarmacologia della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, mediante metodica LC-MS/MS validata.

Schema della sperimentazione clinica:

- **Fase 1 (basale, senza opicapone):** giorni 1–3 diario di Hauser → giorno 3 visita PK (8 ore, 9 prelievi) e scale cliniche → avvio dell'opicapone (giorno 3, ore 22:00).
- **Intervallo di 4 settimane (30 ± 4 giorni):** parametri infusionali e terapia concomitante invariati.
- **Fase 2 (con opicapone 50 mg/die):** giorni 1–3 diario di Hauser → giorno 3 visita PK (8 ore, 9 prelievi), scale cliniche e PGI-C/CGI-C.

Benefici attesi:

La partecipazione allo studio potrà fornire dati farmacocinetici e clinici utili a supportare decisioni terapeutiche basate sull'evidenza nella gestione dei pazienti in infusione sottocutanea di pLD/pCD, in particolare riguardo all'opportunità di mantenere o sospendere l'opicapone. I risultati potranno contribuire a evitare sospensioni non giustificate del farmaco e a ottimizzare il controllo delle fluttuazioni motorie e non motorie, con potenziali ricadute positive sulla qualità di vita dei pazienti e sull'appropriatezza prescrittiva.

Risorse economiche:

Budget stimato per il progetto: 120.000 euro (IVA esclusa), per una durata complessiva di 24 mesi, destinato alle analisi farmacocinetiche di laboratorio, al coordinamento e alla gestione dello studio, alla raccolta e all'analisi dei dati e alla valorizzazione dei risultati mediante pubblicazione su rivista peer-reviewed.

F.to Il responsabile del progetto

Dott. Roberto Cilia

Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico "C. BESTA"
Dott. ROBERTO CILIA
Specialista in Neurologia
C.F. CLI RRT 78L10 L319U

Si esprime parere favorevole alla realizzazione del progetto presso l'Unità Parkinson e Disturbi del Movimento:

Milano, il 14/08/2026

Il Direttore della SC Neurologia 1
(Prof. Roberto Eleopra)

Fondazione I.R.C.C.S.
Istituto Neurologico "C. BESTA"
Dott. ROBERTO CILIA
Specialista in Neurologia
C.F. CLI RRT 78L10 L319U

Milano, il 18-08-2026

Il Direttore Sanitario
(Dr. Davide Archi)

Il Direttore Scientifico

(Prof. Giuseppe Laura Pinter)

Milano, il

G. Pinter