

# **HTA e valutazione delle tecnologie sanitarie per il dispositivo Equistasi®.**

Francesco Saverio Mennini<sup>1, 2</sup>, Daniele Rossi<sup>1</sup>, Francesco D'Ambrosio<sup>1</sup>, Paolo Sciattella<sup>1</sup>, Andrea Marcellusi<sup>1, 2</sup>,

DA INSERIRE ALTRI AUTORI

<sup>1</sup>Economic Evaluation and HTA (EEHTA), CEIS, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Italy.

<sup>2</sup>Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London, UK.

# Indice

Indice .....	2
Indice delle Figure .....	4
Indice delle Tabelle .....	6
Background .....	9
Obiettivo .....	10
1. Malattia e attuale ricorso alla tecnologia .....	11
2. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia .....	15
Figura 1. – Rappresentazione Equistasi®. ....	16
3. Descrizione delle caratteristiche di Efficacia clinica e Sicurezza delle tecnologie considerate . 19	
3.1 Metodologia .....	19
Figura 2. – Fasi della revisione sistematica (Diagramma di flusso "Equistasi") .....	22
4. Sicurezza .....	29
5. Efficacia Clinica .....	31
5.1 Analisi qualitativa della RSL .....	31
5.2 Analisi critica della RSL .....	36
Figura 3. Tasso di caduta durante il periodo di 2 mesi di osservazione dello studio [12] .....	37
Figura 4. – Joint angle pre e post Equistasi® dello studio [27] .....	40
Figura 5. – Stance, Swing, Stride Length (%) phases, pre e post Equistasi® dello studio [27]	40
6. Costi e valutazione economica .....	44
1. Aspetti economici della patologia Parkinson ed il dispositivo Equistasi® .....	44
6.2 Analisi di Cost of Illness .....	45
6.2.1 Analisi delle ospedalizzazioni per pazienti affetti da PD in Italia .....	45
6.2.2 Analisi costi medi per paziente da database amministrativi regionali .....	47
6.3 Budget Impact Model .....	49
6.4.1 Metodo .....	49

6.4.1.1 Caratterizzazione della popolazione.....	49
6.4.1.2 Orizzonte temporale .....	50
6.4.1.3 Scenari di confronto e costo della tecnologia.....	51
6.4.1.5 Benefici sulla gestione dei pazienti parkinsoniani grazie all'introduzione di Equistasi® .	51
Figura 6a. – Risultati di Spesa SSN nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5 .....	56
Figura 6b. – Risultati di Spesa SOCIALE nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5	56
Bibliografia.....	57

# Indice delle Figure

Indice .....	2
Indice delle Figure.....	4
Indice delle Tabelle.....	6
Background .....	9
Obiettivo .....	10
1. Malattia e attuale ricorso alla tecnologia .....	11
2. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia .....	15
Figura 1. – Rappresentazione Equistasi®. ....	16
3. Descrizione delle caratteristiche di Efficacia clinica e Sicurezza delle tecnologie considerate. 19	
3.1 Metodologia.....	19
Figura 2. – Fasi della revisione sistematica (Diagramma di flusso "Equistasi")......	22
4. Sicurezza.....	29
5. Efficacia Clinica .....	31
5.1 Analisi qualitativa della RSL.....	31
5.2 Analisi critica della RSL.....	36
Figura 3. Tasso di caduta durante il periodo di 2 mesi di osservazione dello studio [12].....	37
Figura 4. – Joint angle pre e post Equistasi® dello studio [27] .....	40
Figura 5. – Stance, Swing, Stride Length (%) phases, pre e post Equistasi® dello studio [27] .....	40
6. Costi e valutazione economica .....	44
1. Aspetti economici della patologia Parkinson ed il dispositivo Equistasi® .....	44
6.2 Analisi di Cost of Illness .....	45
6.2.1 Analisi delle ospedalizzazioni per pazienti affetti da PD in Italia.....	45
6.2.2 Analisi costi medi per paziente da database amministrativi regionali.....	47
6.3 Budget Impact Model.....	49
6.4.1 Metodo.....	49
6.4.1.1 Caratterizzazione della popolazione.....	49

6.4.1.2 Orizzonte temporale .....	50
6.4.1.3 Scenari di confronto e costo della tecnologia.....	51
6.4.1.5 Benefici sulla gestione dei pazienti parkinsoniani grazie all'introduzione di Equistasi® .	
51	
Figura 6a. – Risultati di Spesa SSN nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5 .....	56
Figura 6b. – Risultati di Spesa SOCIALE nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5.....	56
Bibliografia.....	57

# Indice delle Tabelle

Indice .....	2
Indice delle Figure.....	4
Indice delle Tabelle.....	6
Background .....	9
Obiettivo .....	10
1. Malattia e attuale ricorso alla tecnologia .....	11
2. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia .....	15
Figura 1. – Rappresentazione Equistasi®. ....	16
Tabella 1a. - Scheda Tecnica parte 1 .....	18
Tabella 1b. - Scheda Tecnica parte 2 .....	18
3. Descrizione delle caratteristiche di Efficacia clinica e Sicurezza delle tecnologie considerate. 19	
3.1 Metodologia.....	19
Figura 2. – Fasi della revisione sistematica (Diagramma di flusso "Equistasi").....	22
Tabella 2. – Risultati revisione sistematica della letteratura(RSL): Principali caratteristiche degli studi inclusi nell'analisi.....	24
4. Sicurezza.....	29
Tabella 3 - Principali studi e risultati riguardanti dati di Sicurezza inclusi nell'analisi .....	30
5. Efficacia Clinica .....	31
5.1 Analisi qualitativa della RSL.....	31
Tabella 4 - Principali studi e risultati riguardanti dati di efficacia clinica inclusi nell'analisi .....	33
5.2 Analisi critica della RSL.....	36
Tabella 5a – Tabella riassuntiva delle caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio [12].....	36
Figura 3. Tasso di caduta durante il periodo di 2 mesi di osservazione dello studio [12].....	37
Tabella 5b - Riassunto dei principali risultati di Efficacia Clinica studio [12]. ....	38
Figura 4. – Joint angle pre e post Equistasi® dello studio [27] .....	40
Figura 5. – Stance, Swing, Stride Length (%) phases, pre e post Equistasi® dello studio [27] .....	40

Tabella 6a – Tabella riassuntiva delle caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio [22].....	41
Tabella 6b – Tabella riassuntiva dei risultati di Efficacia Clinica dello studio [22].....	41
Tabella 7a – Tabella riassuntiva delle caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio [35].....	42
Tabella 7b – Tabella riassuntiva dei risultati di Efficacia Clinica dello studio [37].....	43
6. Costi e valutazione economica .....	44
1. Aspetti economici della patologia Parkinson ed il dispositivo Equistasi®.....	44
6.2 Analisi di Cost of Illness .....	45
6.2.1 Analisi delle ospedalizzazioni per pazienti affetti da PD in Italia.....	45
Tabella 8. Stima del numero di soggetti parkinsoniani ospedalizzati e delle ospedalizzazioni in Italia	46
Tabella 9. “Costi delle ospedalizzazioni registrate in Italia distribuite per anno. Italia 2008-2016”	47
6.2.2 Analisi costi medi per paziente da database amministrativi regionali.....	47
Tabella 10. - Stima del costo per anno e condizione.....	48
6.3 Budget Impact Model.....	49
6.4.1 Metodo.....	49
6.4.1.1 Caratterizzazione della popolazione.....	49
Tabella 11 – Parametri e tassi corrispondenti per voci considerate.....	50
Tabella 12 – Eleggibili al trattamento con Equistasi® in Italia.....	50
6.4.1.2 Orizzonte temporale .....	50
6.4.1.3 Scenari di confronto e costo della tecnologia.....	51
Tabella 12a. - Simulazione 1 di analisi del modello di Budget Impact.....	51
6.4.1.5 Benefici sulla gestione dei pazienti parkinsoniani grazie all’introduzione di Equistasi®.	51
Tabella 13. Parametri Epidemiologici .....	52
Tabella 14. Parametri di Costo .....	52
Tabella 16. Distribuzione dei pazienti trattati nel seguente scenario (SoC 80%- Equistasi® 20%) ..	54
Tabella 17. - Stima numero fratture nel seguente scenario (SoC 80%- Equistasi® 20%) .....	54
Tabella 18a. Risultati dell’analisi di Budget Impact nel SSN (SoC 80%-Equistasi ®20%).....	55

Tabella 18b. Risultati dell'analisi di Budget Impact in ambito SOCIALE (SoC 80%-Equistasi ®20%) .....	55
Figura 6a. – Risultati di Spesa SSN nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5 .....	56
Figura 6b. – Risultati di Spesa SOCIALE nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5.....	56
Bibliografia.....	57



## Background

La malattia di Parkinson (PD) è una malattia neurodegenerativa caratterizzata dalla perdita di neuroni dopaminergici nei gangli della base che porta a un disturbo progressivo e neurodegenerativo del movimento, con sintomi che riflettono varie menomazioni e limitazioni funzionali, come instabilità posturale, disturbi dell'andatura, immobilità e cadute. I sintomi sono difficili da determinare con esattezza, proprio a causa del suo esordio graduale; alcuni sintomi sono talmente lievi che non rendono possibile una valutazione clinica e sono classificabili in cinque diversi stadi: Stadio 1 con la comparsa di lieve tremore e rigidità; stadio 2 con un rallentamento graduale dei movimenti del soggetto e comparsa di bradicinesia; stadio 3 con una significativa compromissione dell'andatura del soggetto; stadio 4 in cui il soggetto non riesce più a compiere in autonomia le normali attività quotidiane, ed infine lo stadio 5 con sintomi di disfagia, deglutizione, e una serie di conseguenze variabili legate alla situazione di immobilismo. Le discinesie sono dovute ad una ipersensibilità da denervazione dei neuroni dello striato: le variazioni dei livelli ematici di levodopa scatenano le discinesie nel paziente parkinsoniano che non riceve più da tempo la dopamina dalla sostanza nera, e che quindi risulta ipersensibile a causa di questa denervazione.

Tali complicanze si osservano dopo circa 5 anni di trattamento alla terapia con levodopa: la riduzione della risposta alla levodopa espone il circuito neuronale motorio alla comparsa di fluttuazioni motorie e discinesie. Le discinesie sono dette di "inizio dose", "di picco" o "di fine dose" o anche "difasiche", presenti cioè sia in crescita che in diminuzione del livello di dopamina. Le discinesie possono quindi far sì che in alcuni casi i pazienti incorrano in cadute. Oggi la malattia colpisce circa il 4 per mille della popolazione generale di tutti i gruppi etnici, e circa l'1% di quella sopra i 65 anni.

Si riscontra in entrambi i sessi, con una lieve prevalenza, forse, in quello maschile. L'età media di esordio è intorno ai 58-60 anni, ma circa il 5% dei pazienti può presentare un esordio giovanile tra i 21 ed i 40 anni. Sopra i 60 anni colpisce 1-2% della popolazione, mentre la percentuale sale al 3-5% quando l'età è superiore agli 85. In Italia i malati di Parkinson sono circa 300.000, per lo più maschi (1,5 volte in più) con età d'esordio compresa fra i 59 e i 62 anni. Inoltre, si ipotizza che mediamente, rispetto al momento della prima diagnosi, l'inizio del danno cerebrale sia da retrodatare di almeno 6 anni.

## Obiettivo

L'obiettivo di questa analisi è quello di sviluppare un *Health Technology Assessment* (HTA), basata su un approccio multidimensionale e multidisciplinare, delle implicazioni medico-cliniche, sociali, organizzative, economiche, etiche e legali dell'utilizzo di una tecnologia, attraverso la valutazione di dimensioni quali l'efficacia, la sicurezza, gli aspetti economici, l'analisi etica, gli aspetti organizzativi e sociali {EUnetHTA, #37;Salute, 2013 #40}. L'HTA analizza gli effetti reali e/o potenziali della tecnologia, sia a priori sia durante l'intero ciclo di vita, nonché le conseguenze che l'introduzione - o l'esclusione - di un intervento comporta per il sistema sanitario, l'economia e la società. Nella fattispecie, si è deciso di sviluppare un HTA al fine di ricostruire la distribuzione e la numerosità dei pazienti parkinsoniani affetti da discinesie trattati in Italia, effettuando uno specifico focus sugli impatti sociali, organizzativi ed economici generati da questa patologia in Italia e contrastati attraverso trattamenti innovativi.

Saranno quindi valutati i costi delle diverse alternative terapeutiche per i soggetti interessati da cadute post-discinesie parkinsoniane.

# 1. Malattia e attuale ricorso alla tecnologia

Le origini della malattia di Parkinson risalgono al 1817, quando il Dott. James Parkinson ne parlò per la prima volta. Nonostante le sue cause siano ancora sconosciute, si ipotizzano due tipi di fattori che concorrono al suo sviluppo: ambientali e genetici.

Tra i fattori ambientali sono segnalati pesticidi, idrocarburi-solventi e metalli pesanti. L'esposizione prolungata a questi fattori aumenterebbe il rischio di sviluppare la malattia[1].

Tra i fattori genetici, sono segnalate mutazioni collegate all'alfa-sinucleina (PARK 1/PARK 4), alla parkina (PARK-2), PINK1 (PARK-6), DJ-1 (PARK-7), LRRK2 (PARK-8) e alla glucocerebrosidasi GBA. Nel 20% dei pazienti la cui anamnesi mostra precedenti di Parkinson in famiglia, è stato identificato un gene difettoso che scatenerrebbe la malattia in percentuale maggiore rispetto ad altre persone.

Infatti, nel cervello opera un sistema di detossificazione e pulizia dei metabolici neurotossici che prende il nome di ubiquitina-proteasoma e ha il compito di ripulire il cervello dalle proteine, trasformandole in amminoacidi riutilizzabili dall'organismo [1].

Nel Parkinson, il meccanismo descritto sembra incepparsi a seguito di un difetto di autofagia, portando a un accumulo della proteina alfa-sinucleina, che diffonde la malattia in tutto il cervello.

Lo stress ossidativo provocato dall'azione combinata tra neurotrasmettitori pro-ossidanti (come la dopamina) e fattori neurotossici ambientali (come ad esempio l'erbicida Paraquat, il pesticida rotenone, o le droghe metanfetamino-relate) è ritenuto la principale causa di morte dei neuroni, in cui si osserva un accumulo di proteine aggregate e di mitocondri danneggiati che non vengono prontamente smaltiti dal sistema autofagico.

Oggi la malattia colpisce circa il 4 per mille della popolazione generale, e circa l'1% di quella sopra i 65 anni. Sono interessati entrambi i sessi, con una lieve prevalenza in quello maschile. L'età media di esordio è intorno ai 58-60 anni, ma circa il 5% dei pazienti può presentare un esordio giovanile tra i 21 ed i 40 anni. Prima dei 20 anni è estremamente rara. Sopra i 60 anni colpisce 1-2% della popolazione, mentre la percentuale sale al 3-5% quando l'età è superiore agli 85.

In Italia i malati di Parkinson sono circa 300.000, per lo più maschi (1,5 volte in più) con età d'esordio compresa fra i 59 e i 62 anni [2].

Inoltre, si ipotizza che mediamente, rispetto al momento della prima diagnosi, l'inizio del danno cerebrale sia da retrodatare di almeno 6 anni. La malattia di Parkinson può essere definita come una patologia neurodegenerativa progressiva, graduale e invalidante, caratterizzata dunque da una serie di stadi. I sintomi sono difficili da determinare con esattezza, proprio a causa del suo esordio graduale: alcuni sintomi sono talmente lievi che non rendono possibile una valutazione clinica.

Hoehn e Yahr nel 1967 hanno classificato i sintomi della malattia in cinque stadi clinici progressivi: mentre nello stadio 1 il paziente colpito da tale patologia è caratterizzato dalla comparsa di lieve tremore, rigidità e indolenzimento a carico degli arti superiori a riposo, un rallentamento dei movimenti alternati rapidi ed un peggioramento nella ripetizione dello stesso movimento, in alcuni casi si può arrivare fino ad uno Stadio 5, caratterizzato dalla completa invalidità del soggetto colpito dalla malattia, il quale non è più in grado di camminare o mantenere la posizione eretta ed è costretto a rimanere a letto per periodi prolungati [1].

Dal quadro clinico mostrato precedentemente, emerge che una delle conseguenze più gravi fortemente correlata con l'equilibrio e le cadute è l'instabilità posturale, principale sintomatologia assiale, causata principalmente dalle discinesie e dalle fluttuazioni motorie

Essa influenza gravemente la qualità della vita quotidiana di gran parte dei pazienti, causandogli cadute frequenti e fratture che necessitano di ricovero ospedaliero, trattamenti invasivi e nei casi più critici interventi chirurgici.

Le discinesie sono dovute ad una ipersensibilità da denervazione dei neuroni dello striato: le variazioni dei livelli ematici di levodopa (trattamento standard per pazienti PD) scatenano le discinesie nel paziente parkinsoniano che non riceve più da tempo la dopamina dalla sostanza nera, e che quindi risulta ipersensibile a causa di tale denervazione. Tali complicanze si osservano dopo circa 5 anni di trattamento alla terapia con levodopa: la riduzione della risposta alla levodopa espone il circuito neuronale motorio alla comparsa di fluttuazioni motorie e discinesie.

Le discinesie sono dette di "inizio dose", "di picco" o "di fine dose" o anche "difasiche", presenti cioè sia in crescita che in diminuzione del livello di dopamina [3].

Nella fase avanzata di malattia si restringe la finestra terapeutica, cioè la soglia per l'effetto terapeutico è molto più vicina alla soglia per le discinesie. Il problema terapeutico nelle fasi avanzate di malattia consiste nel fatto che da un lato si cerca di risolvere il problema del blocco motorio e/o delle fluttuazioni motorie e dall'altro si ottiene uno squilibrio nella dose di levodopa che porta alla comparsa dei movimenti involontari.

Gli effetti collaterali più importanti della terapia con levodopa sono:

- Effetti motori tardivi;
- Fluttuazioni della risposta terapeutica (on-off);
- Discinesie (movimenti involontari diversi dai tremori).

Le complicazioni motorie tardive sono ricomprese nel termine di "sindrome da trattamento a lungo termine con levodopa" e, si è visto, dipendono dalla durata dell'esposizione e dal dosaggio giornaliero di levodopa.

Le fluttuazioni motorie consistono in variazioni dello stato clinico nell'arco della giornata: momenti di buona motilità si alternano a momenti di blocco motorio (fenomeno on-off).

Le discinesie sono dei movimenti involontari, coreiformi (“molliti”), che disturbano l’esecuzione dei movimenti volontari e, quando sono gravi, causano nel paziente delle disabilità molto importanti.

Il problema delle discinesie emerge quando nella malattia di Parkinson la denervazione dopaminergica procede sempre di più.

Le discinesie sono dovute ad una ipersensibilità da denervazione dei neuroni dello striato: le variazioni dei livelli ematici di levodopa (precursore della dopamina, con emivita farmacologica molto breve) scatenano le discinesie nel paziente parkinsoniano poiché le cellule dello striato (neuroni spinosi), che non ricevono più da tempo la dopamina dalla sostanza nera, sono ipersensibili a causa di tale denervazione.

Tali complicanze si osservano dopo una certa esposizione alla terapia con levodopa e nelle fasi avanzate di malattia. Quando si cominciò ad introdurre la levodopa come terapia si vide che circa il 50% dei pazienti sviluppavano le discinesie dopo sei mesi di trattamento.

Nella pratica terapeutica moderna le discinesie sono riportate più tardivamente, meno del 40% dei pazienti sviluppa le discinesie in 4-6 anni dall’inizio della terapia con levodopa [3].

Le discinesie sono dette di “inizio dose”, “di picco” (per concentrazione massima della levodopa, legate cioè ad un aumento della dopamina presente a livello sinaptico) o “di fine dose” (dovute ad una riduzione della stessa) o anche “difasiche”, presenti cioè sia in crescita che in diminuzione del livello di dopamina. Le discinesie si possono osservare anche in fase precoce della malattia quando la dose di levodopa risulta eccessiva.

Nella fase avanzata di malattia si restringe la finestra terapeutica, cioè la soglia per l’effetto terapeutico è molto più vicina alla soglia per le discinesie.

Il problema terapeutico nelle fasi avanzate di malattia consiste nel fatto che da un lato si cerca di risolvere il problema del blocco motorio e/o delle fluttuazioni motorie e dall’altro si ottiene uno squilibrio nella dose di levodopa che porta alla comparsa dei movimenti involontari.

Bisogna considerare infatti che le discinesie si intersecano con gli altri problemi di deficit motorio come le fluttuazioni motorie.

Il soggetto inizia a sperimentare che la stessa terapia con levodopa non è più così efficace e che dei blocchi motori compromettono la sua attività; ma osserva altresì che non può incrementare il dosaggio con levodopa e/o dei dopamino-agonisti per ovviare a tale problema perché insorgono i movimenti involontari che disturbano il suo piano motorio, messo in azione.

Questo è un problema molto importante perché di fatto ostacola la possibilità di trattare adeguatamente le complicanze di blocco motorio.

In realtà i fenomeni sono tra loro sovrapposti, essendo anche presenti distonie in fase off e coreo atetosi in fase on.

La forma di discinesia più comunemente conosciuta nella malattia di Parkinson è la discinesia di picco-dose di tipo prevalentemente coreico che presenta dei movimenti rapidi e continuativi.

Si verifica in concomitanza di una elevata concentrazione di levodopa circolante nel sangue.

Un altro tipo di discinesia è la distonia di fine dose.

Le distonie o movimenti distonici di fine dose sono movimenti protratti nel tempo che causano al paziente atteggiamenti in torsione del collo e delle braccia, delle gambe, delle mani (alterazioni cioè della armonica regolazione del tono muscolare tra gruppi muscolari agonisti-antagonisti) e si verificano invece quando i livelli della levodopa nel sangue sono bassi o si riducono rapidamente, più frequentemente di notte o in mattinata, prima della prima dose di levodopa.

Si pensa che le discinesie siano causate dalla stimolazione intermittente (pulsatile) dei recettori post sinaptici dopaminergici situati sui dendriti dei neuroni spinosi dello striato, dipendente dalle variazioni della concentrazione della levodopa nel sangue.

Tali complicazioni insorgono quando, nelle fasi avanzate di malattia, la risposta terapeutica di lunga durata progressivamente si riduce e scompare e prevale quella di breve durata, con maggiore probabilità quindi di stimolazione fasica, intermittente e pulsante, e non più tonica dei recettori dopaminergici. Per contrastare tale fenomeno, si cerca di raggiungere e mantenere nella terapia (sia essa con levodopa o con dopamino-agonisti) una stimolazione dopaminergica quanto più continua e costante ad una concentrazione media di farmaco ancora efficace senza picchi improvvisi.

Queste discinesie dei pazienti parkinsoniani portano in alcuni casi a cadute, e in una parte di queste a successive fratture. Più nello specifico, le cadute sono importanti fattori di rischio per le fratture e il 90% delle fratture nelle persone anziane sono il risultato di una caduta.[4] È stato stimato che l'incidenza annuale di cadute nei pazienti PD è del 68 %[5], e che il rischio di fratture nei PD è di 2,66 volte maggiore che in persone sane [6].

Le cadute nei pazienti PD si concentrano prevalentemente nei pazienti che hanno Disability Scale  $\geq 56$  e Unified Disease Rating Scale  $\geq 69$ [7] che circa rappresentano il 35% del totale dei malati.

A suffragio di questo dato si è visto che su una coorte di 5917 persone tra malati di PD e non, seguiti per 5 anni, il 15,2% dei malati PD ha subito almeno una frattura mentre solo il 7,2% dei non malati sperimentano tale evento [8].

## 2. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia

A fronte delle limitate terapie disponibili per tale patologie, negli ultimi anni è stato introdotto nel percorso terapeutico del paziente il dispositivo Equistasi®. In questo capitolo vengono descritte le caratteristiche della tecnologia considerata e gli studi scientifici ad oggi disponibili che ne dimostrano l'efficacia e la sicurezza.

Equistasi® è un dispositivo medico indossabile basato su una tecnologia vibrazionale innovativa. È costituito difatti da un insieme di fibre a nanotecnologia applicata a base sintetica e non contiene alcun elemento farmacologico; per la particolarità dell'intrecciamento dei filati di cui è composto è in grado di generare autonomamente vibrazioni meccaniche focali di tipo sussultorio a frequenza non costante di circa 9000 Hz rispettando i limiti imposti dal D.Lgs.81/08.

Equistasi® presenta delle caratteristiche che lo rendono, ad oggi, uno strumento fortemente innovativo:

- a) **È indossabile;** il dispositivo, infatti, viene applicato come un comune cerotto durante le attività motorie della vita quotidiana in totale autonomia o durante il trattamento riabilitativo effettuato da parte di un fisioterapista o professionista del settore.
- b) **È leggero;** il dispositivo, infatti, misura 1×2 centimetri e ha un peso contenuto di soli 0,17 grammi.
- c) **È multi-applicabile;** il dispositivo, infatti, può essere riutilizzato più volte e in distretti diversi per problematiche diverse, a seconda delle indicazioni del terapeuta o del medico,
- d) **Non è soggetto a scadenza;** sebbene il dispositivo sia soggetto all'usura del tempo, non scade mai.

Le vibrazioni meccaniche focali percettibili, sono state studiate già alla fine del XIX secolo da Jean-Martin Charcot[2], che ne intuì le potenzialità proprio sui pazienti affetti da Malattia di Parkinson. Tuttavia, il principio di funzionamento sul corpo umano si capì quando la tecnologia ebbe modo di supportare le ipotesi neurofisiologiche: inizialmente nel 1963 con il Prof. Bianconi dell'Università Cattolica di Roma, che dimostrò che la Vibrazione focale a bassa ampiezza è in grado di stimolare potentemente e selettivamente alcuni tipi di recettori nervosi implicati nel controllo motorio, e successivamente nel 1996 con Necking et al. [9], che dimostrarono che uno stimolo vibratorio, per essere efficace e certamente non lesivo, deve essere localizzato su singoli gruppi muscolari, deve essere limitato nell'ampiezza dell'onda emessa e non deve imporre al muscolo variazioni di lunghezza superiori a 0.12 mm.[9]

Diversi anni dopo, studi sulle Vibrazione Meccaniche Focali Impercettibili[10] (le stesse rilasciate dal Dispositivo Equistasi) dimostrano che, contrariamente agli stimoli tonici percettibili, amplificano i segnali propriocettivi corticali, migliorando quindi le informazioni sensoriali. La vibrazione meccanica focale di tipo tonico applicata da questo particolare dispositivo medico (DM) sui distretti muscolari interessati, interagisce con i mecano-recettori, gli organi tendinei del Golgi e i fusi neuromuscolari. Gli stimoli prodotti dalle vibrazioni amplificano l'informazione al sistema nervoso centrale, migliorando le informazioni propriocettive che stanno alla base del controllo motorio.

In riferimento al dispositivo in analisi, l'ampiezza d'onda generata da Equistasi® è talmente esigua da essere tracciabile ma non calcolabile con normali metodi di misurazione. Viene utilizzato uno stimolo basato sull'intensità della forza che non supera gli 0,8 N, generando una variazione di lunghezza massima di 0,002 mm. Le fibre di cui è composto il DM sono sensibili alle più piccole variazioni termiche, che il prodotto trasforma in energia meccanica auto-generando una vibrazione focale. Per questi motivi, l'applicazione di Equistasi® si rivela una terapia riabilitativa innovativa e non invasiva. Equistasi® viene applicato come un comune cerotto durante le attività motorie della vita quotidiana in totale autonomia o durante il trattamento riabilitativo effettuato da parte di un fisioterapista o professionista del settore. Il dispositivo misura 1x2 cm ed ha un peso di 0,17 g (**Figura 1**).

**Figura 1. – Rappresentazione Equistasi®.**



Nelle istruzioni per l'uso di Equistasi® fornite dal fabbricante si afferma che “una volta applicato sulla cute, Equistasi® è in grado di convertire autonomamente l'energia termica prodotta dal corpo in energia meccanica, dando origine a vibrazioni focali che, stimolando i centri motori superiori, migliorano le informazioni propriocettive che stanno alla base del controllo motorio. Nella malattia di Parkinson, Equistasi® viene proposto come dispositivo in grado di migliorare l'equilibrio del paziente con discinesie e conseguentemente di ridurre il rischio di caduta dello stesso.



Tale dispositivo medico offre quindi un supporto alla terapia riabilitativa del paziente affetto da discinesie provocate dal Parkinson. Difatti, nonostante l'utilizzo di tale dispositivo medico, il ruolo del fisioterapista nella riabilitazione è fondamentale: egli deve possedere conoscenze multidisciplinari in biomeccanica, anatomia, fisiologia e neurofisiologia e deve essere pronto a prevedere gli effetti dell'interazione tra il device Equistasi® e i distretti anatomici coinvolti nel processo.

Nella scheda tecnica disponibile online nella banca dati dispositivi medici del Ministero della salute [Banca dati dispositivi medici] è riportata la seguente destinazione d'uso (ai sensi del DLgs 46/1997): “lo scopo a cui è destinato Equistasi® è il miglioramento della postura, che a sua volta favorisce un'ottimizzazione del sistema neuromuscolare. Ottimizza la performance muscolare, potenziando marcatamente la sensibilità propriocettiva, ovvero la raccolta di informazioni da muscoli, articolazioni ed ossa, su cui si basa l'esecuzione ottimale dei nostri movimenti. Mediante una semplice e leggera stimolazione meccanica, di tipo vibratorio focal vibration (FC), produce un aumento del controllo motorio”.

Andando più nello specifico, in **(Tabella 1a)** e **(Tabella 1b)** sono riportate le principali caratteristiche della scheda tecnica di Equistasi®: la ditta produttrice attualmente è la equistasi srl mentre il distributore è la “Sapio Life srl”. Per quanto riguarda la classe di rischio, Equistasi® appartiene alla Classe I “non sterile e senza funzioni di misura”. Il dispositivo è in possesso del marchio CE per essere commercializzato su tutto il territorio della comunità europea, mentre, ad oggi, non risulta l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA). Rientra nella classificazione nazionale dei dispositivi medici (CND), nella categoria degli ausili per rieducazione di forza, movimento ed equilibrio, avendo come numero di repertorio 342575.

Secondo le indicazioni cliniche da Instructions For Use (IFU), Equistasi® è dispositivo medico indossabile di classe I che viene proposto come stabilizzatore posturale a forma di cerotto di 1x2 cm e con un peso di 0,17 g. Attualmente ha un prezzo di vendita di € 1.765,03 [11].

**Tabella 1a. - Scheda Tecnica parte 1**

	Ditta Produttrice	Distributore	Nome Commerciale	Classe di Rischio	Marchio CE	Approvazione FDA	CND
<b>EQUISTASI®</b>	Equistasi srl	Sapio Life srl	EQUISTASI®	I - Classe I non sterile e senza funzioni di misura	SI	NO	Y034899 AUSILI PER RIEDUCAZIONE DI FORZA, MOVIMENTO ED EQUILIBRIO - ALTRI

**Tabella 1b. - Scheda Tecnica parte 2**

	Numero di Repertorio	Indicazioni cliniche da IFU	Caratteristiche tecniche dei componenti	Materiale	Ulteriori dispositivi/strumenti per l'utilizzo	Prezzo di vendita
<b>EQUISTASI®</b>	'342575', '342577';	Equistasi® è un dispositivo medico indossabile di classe 1 che viene proposto come stabilizzatore posturale.	Le fibre sono in grado di generare autonomamente una vibrazione focale di tipo sussultorio a frequenza non costante di circa 9000 Hz. Cerotto di 1x2 cm - peso di 0,17 g.	Insieme di fibre a nanotecnologia applicata a base sintetica. Non contiene alcun elemento farmacologico.	Non necessita di ulteriori dispositivi per l'utilizzo.	€ 1.765,03 [11]

### **3. Descrizione delle caratteristiche di Efficacia clinica e Sicurezza delle tecnologie considerate**

L'obiettivo di questa sezione è stato quello di selezionare le principali pubblicazioni riguardanti le caratteristiche di efficacia clinica e sicurezza di Equistasi® e/o delle vibrazioni focali nella malattia di Parkinson, in pazienti particolarmente interessati da fluttuazioni motorie e discinesie, con un'attenzione particolare alla prevenzione delle cadute e relative fratture.

#### **3.1 Metodologia**

L'analisi è stata condotta attraverso un'attenta revisione sistematica della letteratura (RSL) esistente ad oggi, reperita attraverso i principali motori di ricerca scientifici: (MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, Embase) al fine di individuare le principali fonti informative disponibili sulle tematiche in analisi. La RSL è stata condotta tenendo in considerazione linee guida Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Inizialmente si è adottato un criterio generico di estrazione degli articoli che presentavano come parola chiave:

Equistasi[Title/Abstract] OR (Parkinson[Title/Abstract] AND Dyskinesias[Title/Abstract]) OR (Parkinson[Title/Abstract] AND "focal vibrations"[Title/Abstract]) or (Parkinson[Title/Abstract] AND Fractures[Title/Abstract])

In questo modo è stato possibile estrarre gli articoli di carattere clinico ed epidemiologico. Con riferimento agli articoli di carattere economico, sono stati utilizzati i seguenti criteri di ricerca:

(Equistasi[Title/Abstract] OR (Parkinson[Title/Abstract] AND Dyskinesias[Title/Abstract]) OR (Parkinson[Title/Abstract] AND "focal vibrations"[Title/Abstract]) or (Parkinson[Title/Abstract] AND Fractures[Title/Abstract])) AND (Cost[Mesh] OR Cost[Title/Abstract]).

Infine, una ricerca residuale è stata condotta su citazioni rintracciate tramite articoli analizzati e non individuati dai codici di ricerca e su specifiche pubblicazioni nazionali, o presentati a convegni scientifici (letteratura grigia).

La **(Figura 2)** riporta una sintesi dei differenti fasi della RSL. In particolare:

1. **identificazione:** la prima fase di una ricerca bibliografica è l'identificazione degli articoli che hanno caratteristiche sufficienti per passare alle fasi successive della ricerca. La ricerca richiede di inserire una o più parole chiave all'interno del motore di ricerca, il quale mostrerà tutti gli articoli legati alle parole chiave inserite. Per identificare correttamente gli articoli, è opportuno inserire degli ulteriori filtri all'interno del motore di ricerca che consentiranno di effettuare una prima scrematura degli articoli d'interesse;
1. **screening:** dopo aver identificato gli articoli, si può passare alla fase di screening, che è stata effettuata leggendo con attenzione titoli ed abstract di tutti i records identificati, al fine di eliminare eventuali duplicati o articoli non conformi ai parametri della ricerca e, quindi, contenenti dati non eleggibili per la parametrizzazione del modello;
2. **eleggibilità:** a questo punto, sono stati definiti dei precisi criteri di inclusione degli articoli selezionati al fine di utilizzare solamente quelli ritenuti eleggibili.

Nello specifico, per *i dati epidemiologici* i criteri di inclusione sono stati:

- studi italiani che citino dati epidemiologici (con particolare interesse posto sulla prevalenza) riferiti alle cadute da discinesie parkinsoniane derivati da database di popolazione, come da indagini nazionali o da registri;
- analisi quantitative e qualitative sui pazienti interessati da cadute provocate da discinesie parkinsoniane con informazioni demografiche e mediche condotte in Italia;
- analisi contenenti informazioni circa l'applicazione di uno stabilizzatore posturale, in particolar modo Equistasi®.

In riferimento ai *dati di costo*, i criteri di inclusione sono stati:

- studi italiani che citino dati sui costi correlati alla malattia e/o delle tariffe ambulatoriali;
- studi italiani osservazionali di dati epidemiologici sulle cadute post-discinesie parkinsoniane ed i loro costi diretti associati (procedure diagnostiche, terapia farmacologica, terapia riabilitativa);
- studi italiani contenenti dati sui costi indiretti, come la perdita di giornate lavorative, eventuali costi a carico di enti previdenziali, ripercussioni psicologiche sull'individuo ed alterazioni nelle relazioni familiari e sociali, correlate alle cadute da discinesie parkinsoniane.

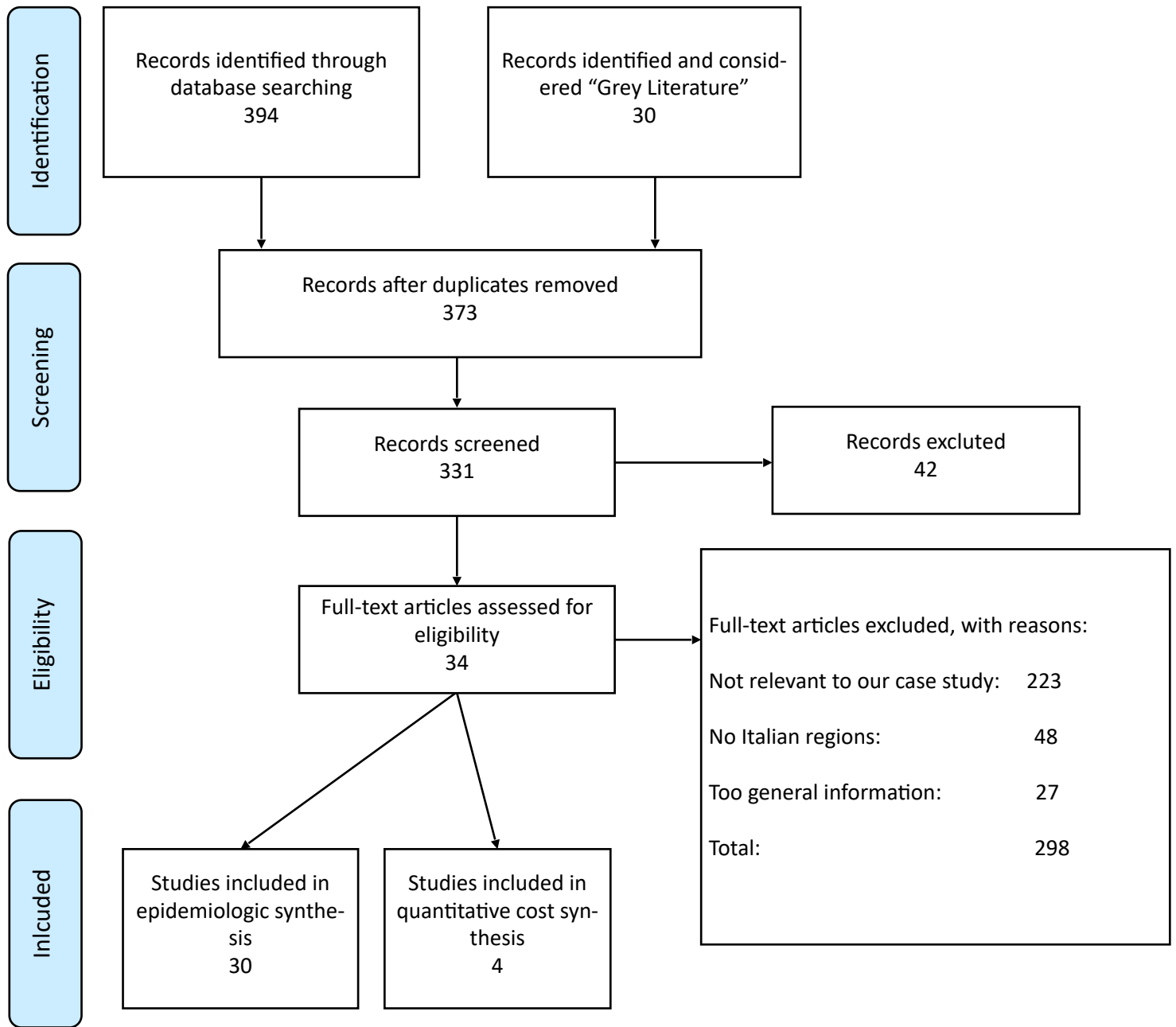
Tali analisi hanno portato all'esclusione di 298 articoli in quanto le informazioni in essi contenute:

- a. non comprendevano dati epidemiologici o di costo;
- b. erano riferite a sottopopolazioni o coorti particolari e non riguardanti l'Italia nello specifico;

c. erano ritenute troppo generiche ai fini dell'analisi.

1) **Inclusione:** La fase finale consiste nell'esaminare attentamente gli articoli valutati eleggibili e scegliere quali sono idonei al fine ultimo dell'analisi. Gli articoli scelti selezionati sono stati 34. Di questi, 30 contenevano dati per l'analisi epidemiologica e 4 per l'analisi dei costi.

Figura 2. – Fasi della revisione sistematica (Diagramma di flusso "Equistasi")



In (**Tabella 2**) vengono riportate le principali caratteristiche degli studi selezionati. In particolare, sono stati individuati 34 articoli che sviluppavano analisi riferite a dati epidemiologici della malattia o che analizzavano dati di efficacia e sicurezza dei dispositivi in analisi. Inoltre, sono stati selezionati per l'analisi economica ulteriori 4 studi che verranno discussi nel dettaglio nel capitolo riferito agli aspetti economici.

Gli studi derivanti dalla revisione sistematica sono stati successivamente suddivisi in 2 macro-gruppi:

1. Efficacia clinica;
2. Sicurezza.

Rientrano nella prima categoria 32 articoli dei 34 considerati in cui vengono stimati dati di efficacia clinica riguardante: a) l'utilizzo in pratica clinica reale (Real World), b) valutazione dell'efficacia clinica studiata su coorti di pazienti di diversi Paesi.

In riferimento agli studi di sicurezza dei dispositivi, sono stati individuati 2 articoli che affrontano stime di safety in termini di stime dei profili di sicurezza condotte sui dispositivi in analisi Real World.

**Tabella 2. – Risultati revisione sistematica della letteratura(RSL): Principali caratteristiche degli studi inclusi nell’analisi**



nu me ro	Autore - Anno	Titolo	Tipologia di Studio	Pazienti	Motivo di Inclu- sione	Note
1	Unione Parkinsoniani Dott. Antonino Sergi, Neurologo [3]	Le Discinesie nella malattia di Parkinson: problemi di terapia nelle fasi avanzate ( <a href="http://www.parkinsonitalia.it/discinesie/">http://www.parkinsonitalia.it/discinesie/</a> ).	Review Parkinson Disease	Popolazione Italiana affetta da PD	Dati Epidemiologici	Le discinesie e le fluttuazioni motorie si osservano dopo una certa esposizione alla terapia con levodopa e nelle fasi avanzate di malattia.
2	Genever RW, Downes TW, Medcalf P - (2005) [4]	Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study	Studio di coorte retrospettivo	200 pazienti PD e 200 pazienti di controllo. L'età media dei pazienti PD è di 75,6 anni.	Dati Epidemiologici	Il rischio di frattura è significativamente maggiore nei pazienti PD rispetto ai pazienti con altri stati patologici.
3	Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW (2002) [5]	Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study	Studio Prospettico per un anno con follow up telefonico	109 pazienti affetti da PD idiopatico	Dati Epidemiologici	Le cadute avvengono nel 68,3 % dei pazienti analizzati.
4	Li Tan, Ying Wang, Lingling Zhou, Yun Shi, Fan Zhang, Li Liu, Shaofa Nie (2014)[6]	Parkinson's Disease and Risk of Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies	Metanalisi di uno studio di coorte retrospettivo	69,387	Dati Epidemiologici	Tale studio suggerisce che il PD è associato con un incremento del rischio di frattura.
5	Gazibara T, Pekmezovic T, Kusic Tepavcevic D, Tomic A, Stankovic I, Kostic VS, Svetel M. (2014)[7]	Fall frequency and risk factors in patients with Parkinson's disease in Belgrade, Serbia: A cross-sectional study.	Studio trasversale presso la clinica neurologica di Belgrado, raccolta dati con interviste dettagliate ai pazienti	300 pazienti con una storia di cadute nei precedenti sei mesi, reclutati presso la clinica neurologica a Belgrado, Serbia, da Agosto 2011 a Dicembre 2012.	Dati Epidemiologici	Esiste una forte relazione tra la caduta e la disabilità auto-percepita, mentre il precedente esercizio fisico ha avuto un effetto protettivo.
6	Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Orwoll ES, Ensrud KE[8]	Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study.	Studio prospettico di coorte	5,937 uomini con età media maggiore di 65 provenienti da sei centri clinici.	Dati Epidemiologici	In uomini più anziani che abitavano in comunità, c'era il PD associato ad aumento della perdita ossea, fratture e mortalità. Oltre ad attuare misure di prevenzione delle cadute, I medici dovrebbero considerare lo screening dell'osteoporosi in uomini con PD in età avanzata.
7	Lee G, Cho Y, Beom J, Chun C, Kim CH, Oh BM (2014)[9]	Evaluating the differential electrophysiological effects of the focal vibrator on the tendon and muscle belly in healthy people	Due test consecutivi delle vibrazioni su siti differenti	10 uomini volontari in ottimo stato di salute con età media di 26 anni e nessun disordine neuromuscolare	Dati Epidemiologici	Sono stati verificati gli effetti elettrofisiologici differenziali della vibrazione focale.
8	Na Jin Seo, Kishor Lakshminarayanan, Leonardo Bonilha, Abigail W Lauer, Brian D Schmit. (2015)[10]	Effect of imperceptible vibratory noise applied to wrist skin on fingertip touch evoked potentials, an EEG study.	Questionari volontari effettuati dai partecipanti allo studio, ai quali precedentemente è stato chiesto il consenso.	20 pazienti in buona salute, di cui 10 maschi, senza nessun precedente problema neurologico o psichiatrico. L'età media dei partecipanti è di 25 anni.	Dati Epidemiologici	-
9	Volpe D, Giantin MG, Fasano A. (2014)[12]	A wearable proprioceptive stabilizer (Equistasi) for rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease: a phase II randomized double blind, double dummy, controlled study.	RCT di fase II	40 pazienti affetti da MP (20 trattati con Equistasi® attivo e 20 con Equistasi® inattivo)	Dati Epidemiologici	Questo RCT pilota dimostra che un programma di fisioterapia in associazione alle vibrazioni meccaniche focali esercitata tramite uno stabilizzatore posturale sembra essere sicuro;
10	Volpe, D., M. G. Giantin, A. Fasano, A. Scutari and M. Sambini (2014)[13]	The effect of focal mechanical vibrations with a wearable device (Equistasi) on rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease.	Studio randomizzato su pazienti che ricevono per due mesi un intensivo programma di fisioterapia per l'equilibrio.	40 pazienti affetti da PD	Dati Epidemiologici	Un programma di fisioterapia per l'equilibrio associato alle vibrazioni meccaniche focali con il dispositivo Equistasi sembra essere efficace, sicuro, semplice grazie all'indossabilità di questo dispositivo innovativo con il potenziale di migliorare l'equilibrio e la mobilità riducendo le disabilità e le cadute.
11	Peppe, A., F. Marchetti, S. Paravati and M. Tramontano (2015)[14]	Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients. Preliminary study	Studio prima-dopo	6 pazienti affetti da MP grave (tutti trattati con Equistasi®)	Dati Epidemiologici	Il gruppo di pazienti oggetto dello studio è piccolo/ Interesse crescente nello studio delle vibrazioni focali nella stimolazione del sistema proprio-cettivo nei pazienti con malattia di Parkinson."

1 2	Peppe, A., S. Paravati, G. Chini and P. Paone (2017)[15]	"Proprioceptive focal stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients: Gait analysis double-blind, double-dummy randomized study."	RCT	12 pazienti affetti da MP grave (6 trattati con Equistasi® attivo e 6 con Equistasi® inattivo)	Dati Epidemiologici	Rispetto alla baseline, i pazienti trattati con Equistasi® mostrino un significativo miglioramento
1 3	Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. (2013)[16]	Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease	è stata effettuata una ricerca di articoli pubblicati fino a settembre 2009. Successivamente sono stati aggiunti articoli pubblicati fino a dicembre 2010.	Pazienti affetti da PD	Dati Epidemiologici	
1 4	Alfonsi E, Paone P, Tassorelli C, De Icco R, Moglia A, Alvisi E, et al. (2015)[17]	Acute effects of high-frequency microfocal vibratory stimulation on the H reflex of the soleus muscle. A double-blind study on health subject.	Studio in doppio cieco in pazienti in salute	19 volontari in salute (9 maschi e 10 femmine) con età media di 28,4 anni.	Dati Epidemiologici	Equistasi potrebbe avere un ruolo molto importante in molti disordini del movimento, e più in generale nella riabilitazione da instabilità posturale dei malati di Parkinson.
1 5	NICE 2017[18]	Parkinson's disease in adults	Linee guida per il trattamento di Adulti interessati da PD.	Popolazione adulta affetta da PD	Dati Epidemiologici	Le linee guida sono soggette a dei limiti.
1 6	Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. (2015)[19]	Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors.	Sono stati studiati 350 pazienti con PD idiopatico, definiti dall'Uk brain Bank criteria.	350 pazienti (230maschi-120 femmine) con età media di 69,7 anni e 8,6 anni di durata media dei sintomi del PD.	Dati Epidemiologici	In una popolazione di 350 pazienti ambulatoriali PD, 161 pazienti hanno riferito di aver subito 626 cadute durante un periodo di un anno, mentre 115 pazienti hanno riportato cadute ricorrenti.
1 7	Ashburn A, Stack E, Pickering RM, Ward CD. (2001) [20]	Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease.	Studio di follow-up prospettico di 3 mesi	63 pazienti con PD.	Dati Epidemiologici	Lo studio ha lo scopo di identificare una o più caratteristiche, che potrebbero prevedere le persone con maggior rischio di cadere.
1 8	Gruppo Multidisciplinare sui Farmaci Neurologici Regione Emilia-Romagna[21]	Linee guida Terapeutiche: Farmaci per la cura della malattia di Parkinson	Linee Guida terapeutiche	Pazienti PD regione Emilia Romagna	Dati Epidemiologici	Documento commissionato dalla Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Farmaco del Servizio Assistenza Territoriale.
1 9	SSR- Azienda Sanitaria Provinciale Cosenza (2017) [11]	Delibera del direttore generale n°2101 del 20 nov. 2017	Delibera del Direttore Generale	---	Dati Economici	Autorizzata la spesa complessiva di 1.765,03 euro (iva inclusa) che dovrà essere addebitata sull'autorizzazione di spesa per l'Ufficio Protesi e Ausili del Distretto di Trebisacce.
2 0	F. Serio, C. Minoza, M. De Luca, P. Conte, G. Albani, A. Peppe (2019) [22]	Focal Vibration training (Equistasi®) to improve posture. A retrospective study in Parkinson's disease.	Studio Osservazionale retrospettivo non farmacologico	55 pazienti con PD	Dati Epidemiologici	
2 1	L. Leonardi, M.G. Aceto, C. Marcotulli, G. Arcuria, M. Serrao, F. Pierelli, P. Paone, et al. [23]	A wearable proprioceptive stabilizer for rehabilitation of limb and gait ataxia in hereditary cerebellar ataxias: a pilot openlabeled study.	Studio pilota openlabeled (studio in aperto)	11 pazienti adulti (3 femmine e 8 maschi) con una diagnosi confermata di atassia spinocerebellare genetica.	Dati Epidemiologici	Questo piccolo studio aperto mostra prove preliminari dei miglioramenti che le vibrazioni meccaniche focali emanate da uno stabilizzatore indossabile, esercitano sull'andatura dei pazienti.
2 2	Paone P. (2017)[24]	Costi e benefici del SSN sulle fratture causate da cadute nei soggetti affetti da morbo di Parkinson e nella popolazione anziana italiana, nell'ipotesi di utilizzo del dispositivo Equistasi.	Analisi costi benefici dell'utilizzo di Equistasi®	Popolazione Italiana anziana o/e affetta da PD.	Dati Economici	È stato stimato che l'incidenza annuale di cadute nei pazienti PD è del 68 % e il rischio di fratture nei PD è di 2,66 volte maggiore che in persone sane.

2 3	Equistasi SRL (2017)[25]	Brchure del Prodotto Equistasi	Brchure descrittivo del prodotto e suoi utilizzi in terapia.	pazienti affetti da PD, paralisi cerebrali infantili, SM, pazienti con Stroke, nel Dolore, con Atassie.	Descrizione Prodotto	Le VMF hanno dimostrato già da tempo di avere forti capacità riabilitative, ma la rivoluzione di Equistasi® consiste nell'aver reso questo tipo di terapia alla portata di tutti.
2 4	F.Spolaor, A. Guiotto, D.Pavan, L.Arab Yaghoubi, A.Peppe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe (2018)[26]	Effects of the Equistasi® neurological rehabilitation's device on Parkinson's disease patients' gait	I pazienti sono stati fatti camminare scalzi su una passerella di 8 metri al BioMovLab (Università di Padova) e dopo 4 settimane di trattamento con il dispositivo Equistasi®. Un minimo di 3 prove di camminata sono state raccolte per ogni soggetto. L'analisi dell'andatura è stata eseguita con un sistema stereofotogrammetrico sincronizzato con 6 telecamere, 2 piastre di forza e una elettromiografia di superficie.	10 pazienti con età media di 70,6 anni.	Dati Epidemiologici	Nonostante l'esiguo numero di soggetti, l'adozione di Equistasi ha portato a risultati incoraggianti, valutando un effetto positivo della vibrazione meccanica focale come stimolazione del sistema propriocettivo nei pazienti PD. Questi effetti potrebbero aprire una nuova possibilità sulla gestione del PD.
2 5	F.Spolaor, A. Guiotto, D.Pavan, L.Arab Yaghoubi, A.Peppe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe. (2018)[26]	The neurorehabilitation device Equistasi® impacts positively on the gait of Parkinson's disease subjects.	I pazienti sono stati fatti camminare scalzi su una passerella di 8 metri al BioMovLab (Università di Padova) e dopo 4 settimane di trattamento con il dispositivo Equistasi®. Un minimo di 3 prove di camminata sono state raccolte per ogni soggetto. L'analisi dell'andatura è stata eseguita con un sistema stereofotogrammetrico sincronizzato con 6 telecamere, 2 piastre di forza e una elettromiografia di superficie.	25 pazienti con età media di 64,4 anni.	Dati Epidemiologici	L'adozione di Equistasi ha mostrato risultati incoraggianti, valutando un effetto positivo della focale meccanica vibrazione come stimolazione del sistema propriocettivo nei pazienti PD.
2 6	G. Longo, S. Bonfiglio, G.C. Salvo, V. Burgio, F. R. Evola, M.A. Rosa. (2017)[27]	Le complicanze delle fratture mediali del collo femorale nel paziente anziano	Studio Epidemiologico	Pazienti anziani italiani	Dati Epidemiologici	Il trattamento e la prevenzione delle complicanze pre-operatorie e post-operatorie del paziente anziano devono basarsi su un approccio multidisciplinare con coinvolgimento di diverse figure professionali
2 7	M. Rossini, P. Piscitelli, F. Fitto, P. Camboa, A. Angeli, G. Guida, S. Adami[28]	Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy.	Analisi retrospettiva dei pazienti attraverso Database ospedalieri del SSN, con codici di diagnosi IDC-9-CM con frattura di femore.	Pazienti italiani maschi e femmine maggiori di 45 anni con una precedente frattura di anca analizzati durante gli anni 1999-2002.	Dati Economici	L'intervento preventivo sul rischio di frattura dell'anca nei pazienti anziani è urgente.
2 8	G. Abbruzzese, P. Barone, F. Stocchi, E. Pelosin, A. Fasano (2013)[29]	Studio multicentrico osservazionale di coorte sulla frequenza ed i fattori predittivi di caduta nei pazienti con malattia di parkinson	Studio Multicentrico osservazionale di coorte.	800-1000 pazienti, afferenti a 20 Centri Italiani per la Malattia di Parkinson (identificati da: LIMPE, DI-SMOV-SIN) – 40/50 pazienti per centro con altrettanti controlli, appaiati per sesso ed età.	Dati Epidemiologici	Nella sottopopolazione di pazienti con cadute, sarà inoltre effettuata un'analisi di regressione lineare tra numero di cadute e le variabili prima elencate.
2 9	B H Wood, J A Bilclough, A Bowron, R W Walker[30]	Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study	I pazienti sono stati poi seguiti in modo prospettico per un anno utilizzando schede prepagate settimanali con follow up telefonico.	109 soggetti con Pd idiopatico.	Dati Epidemiologici	Le cadute sono un problema comune in pazienti con PD e alcuni dei principali fattori di rischio sono potenzialmente modificabili. C'è bisogno di studi futuri per esaminare gli interventi per prevenire cadute nel PD.

30	R Ravasio, E Melai, M Manca[31]	Economic evaluation of early surgical intervention in patient with lateral femoral fractures	Valutazione economica dell'intervento chirurgico	La popolazione di riferimento considerata in questa simulazione è rappresentata dai pazienti (età media 83 anni; femmine 75%) operati per frattura laterale di femore con chiodo EBA2 presso la U.O.C. di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale Unico della Versilia durante il periodo gennaio 2011-luglio 2013.	Dati Economici	Questo studio ha avuto lo scopo di fornire una prima stima dei principali costi a carico dell'ospedale nella gestione dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per la riduzione della frattura laterale del femore, identificando, al di là delle osservazioni segnalate, nell'early surgery una valida ed efficiente strategia di allocazione delle risorse sanitarie.
31	S Palermo, L Lopiano, M Zibetti, R Rosato, D Leotta, M Amanzio (2017) [32]	A novel framework for understanding reduced awareness of dyskinesias in Parkinson's Disease	Due analisi multiple di regressione logistica.	41 pazienti con PD.	Dati Epidemiologici	Gli studi futuri saranno utili per caratterizzare il ruolo delle variabili neuropsichiatriche, oltre alla depressione e all'apatia, e ai processi metacognitivi in una popolazione patologica rispetto alla popolazione sana.
32	M.C. Hechtner, Thomas Vogt, York Zöllner, Sabrina Schröder, Julia B. Sauer, Harald Binder, Susanne Singer, Rafael Mikolajczyk,[33]	Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries	Dati raccolti trasversalmente in Francia, Germania, Italia, Spagna e Inghilterra.	817 pazienti con PD.	Dati Epidemiologici	Le complicazioni motorie, principalmente oscillazioni on-off, possono avere un impatto sulla QoL nei pazienti con PD. Questo sostiene l'importanza delle strategie cliniche mirate alla prevenzione, al ritardo dell'esordio e alla gestione delle complicanze motorie nei pazienti con PD
33	Serio F., Minnosa C., De Luca M., Conte PG., Peppe A. (2017)[34]	Efficacy of rehabilitation associated with focal microvibrations released by the Equistasi device. A prospective observational non-pharmacological Study, in two years of observations in the ASL Taranto territory.	Da Gennaio 2016 a Settembre 2017, i pazienti hanno seguito una terapia riabilitativa per 8 settimane associandola all'uso della stimolazione vibratoria con l'utilizzo di 3 dispositivi Equistasi®.	64 pazienti affetti da PD.	Dati Epidemiologici	Le vibrazioni meccaniche indotte dal dispositivo Equistasi®, sembrerebbero confermare un valido aiuto per aumentare l'efficacia della riabilitazione soprattutto per il sintomo "Cadute".
34	A. Peppe, S. Paravati, M. G. Baldassarre, L. Bakdounes, F. Spolaor, A. Guidotto, D. Pavan, Z. Sawacha, G. Venezzano, A. Mauro, G. Albani, M. Avenali, G. Sandrini, C. Tassorelli, D. Volpe. (2019)[35]	Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) May Improve Motor Symptoms In Moderate Parkinson's Disease Patients Italian Multicentric Preliminary Open Study.	Studio multicentrico openlabel	21 pazienti con PD idiopatico	Dati Epidemiologici	Questo studio in aperto ha il limite di non essere controllato e il numero di pazienti deve essere calcolato appropriatamente per avere una potenza di almeno l'80%.

## 4. Sicurezza

Dall'analisi condotta attraverso una attenta revisione sistematica della letteratura (RSL) utilizzando i principali motori di ricerca scientifici (MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, Embase) sono state evidenziate le principali fonti informative disponibili riguardanti nello specifico il DM Equistasi® e più in generale le micro-vibrazioni focali, al fine di individuare materiale concernente la sicurezza di tale dispositivo medico.

Gli studi così selezionati sono stati 13, e sono stati raggruppati nella (**Tabella 3**) presente qui sotto in cui, oltre all'autore e al titolo, è evidenziata la tipologia dello studio, la tipologia e il numero dei pazienti e le note riguardanti la sicurezza.

Dopo un'attenta analisi degli studi selezionati, 11 su 13 non hanno riportato informazioni utili riguardanti la sicurezza del dispositivo, mentre in 2 studi su 13, in particolare in [12] e [35], è stata analizzata la componente safety nella pratica clinica e si è giunti alla conclusione che durante il periodo degli studi non sono stati individuati ad oggi nessun evento avverso grave o casi di morte. Alla luce quindi delle informazioni ad oggi in nostro possesso, si può dire che il profilo di sicurezza del DM Equistasi® non presenta eventi avversi o problemi di nessuna tipologia.

**Tabella 3 - Principali studi e risultati riguardanti dati di Sicurezza inclusi nell'analisi**

numero	Autore - Anno	Titolo	Tipologia di Studio	Pazienti	Note di Sicurezza
1	Volpe D, Giantin MG, Fasano A. (2014)[12]	A wearable proprioceptive stabilizer (Equistasi) for rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease: a phase II randomized double blind, double dummy, controlled study.	RCT di fase II	40 pazienti affetti da MP (20 trattati con Equistasi® attivo e 20 con Equistasi® inattivo)	No major adverse event or death was observed during the study period.
2	Volpe, D., M. G. Giantin, A. Fasano, A. Scutari and M. Sambini (2014)[13]	The effect of focal mechanical vibrations with a wearable device (Equistasi) on rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease.	Studio randomizzato su pazienti che ricevono per due mesi un intensivo programma di fisioterapia per l'equilibrio.	40 pazienti affetti da PD	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
3	Peppe, A., F. Marchetti, S. Paravati and M. Tramontano (2015)[14]	Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients. Preliminary study	Studio prima-dopo	6 pazienti affetti da MP grave (tutti trattati con Equistasi®)	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
4	Peppe, A., S. Paravati, G. Chini and P. Paone (2017)[15]	"Proprioceptive focal stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients: Gait analysis double-blind, double-dummy randomized study."	RCT	12 pazienti affetti da MP grave (6 trattati con Equistasi® attivo e 6 con Equistasi® inattivo)	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
5	Alfonsi E, Paone P, Tassorelli C, De Icco R, Moglia A, Alvisi E, et al. (2015)[17]	Acute effects of high-frequency micro focal vibratory stimulation on the H reflex of the soleus muscle. A double-blind study on health subject.	Studio in doppio cieco in pazienti in salute	19 volontari in salute ( 9 maschi e 10 femmine) con età media di 28,4 anni.	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
6	Serio F., Minnosa C., De Luca M., Conte PG., Peppe A. (2017)[34]	Efficacy of rehabilitation associated with focal micro-vibrations released by the Equistasi device. A prospective observational non-pharmacological Study, in two years of observations in the ASL Taranto territory.	Da Gennaio 2016 a Settembre 2017, i pazienti hanno seguito una terapia riabilitativa per 8 settimane associandola all'uso della stimolazione vibratoria con l'utilizzo di 3 dispositivi Equistasi®.	64 pazienti affetti da PD.	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
7	L. Leonardi, M.G. Aceto, C. Marcotulli, G. Arcuria, M. Serrao, F. Pierelli, P. Paone, et al. [23]	A wearable proprioceptive stabilizer for rehabilitation of limb and gait ataxia in hereditary cerebellar ataxias: a pilot open-labeled study.	Studio pilota openlabelled (studio in aperto)	11 pazienti adulti (3 femmine e 8 maschi) con una diagnosi confermata di atassia spinocerebellare genetica.	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
8	Paone P. (2017)[24]	Costi e benefici del SSN sulle fratture causate da cadute nei soggetti affetti da morbo di Parkinson e nella popolazione anziana italiana, nell'ipotesi di utilizzo del dispositivo Equistasi.	Analisi costi benefici dell'utilizzo di Equistasi®	Popolazione Italiana anziana o/e affetta da PD.	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
9	Equistasi SRL (2017)[25]	Brchure del Prodotto Equistasi	Brchure descrittivo del prodotto e suoi utilizzi in terapia.	pazienti affetti da PD, paralisi cerebrali infantili, SM, pazienti con Stroke, nel Dolore, con Atassie.	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
10	F.Spoloar, A.Guiotto, D.Pavan, L.Arab Yaghoubi, A.Peppe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe (2018)[26]	Effects of the Equistasi® neurological rehabilitation's device on Parkinson's disease patients' gait	I pazienti sono stati fatti camminare scalzi su una passerella di 8 metri al BioMovLab (Università di Padova) e dopo 4 settimane di trattamento con il dispositivo Equistasi®. Un minimo di 3 prove di camminata sono state raccolte per ogni soggetto. L'analisi dell'andatura è stata eseguita con un sistema stereofotogrammetrico sincronizzato con 6 telecamere, 2 piastre di forza e una elettromiografia di superficie.	10 pazienti con età media di 70,6 anni.	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
11	F.Spoloar, A.Guiotto, D.Pavan, L.Arab Yaghoubi, A.Peppe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe. (2018)[26]	The neurorehabilitation device Equistasi® impacts positively on the gait of Parkinson's disease subjects.	I pazienti sono stati fatti camminare scalzi su una passerella di 8 metri al BioMovLab (Università di Padova) e dopo 4 settimane di trattamento con il dispositivo Equistasi®. Un minimo di 3 prove di camminata sono state raccolte per ogni soggetto. L'analisi dell'andatura è stata eseguita con un sistema stereofotogrammetrico sincronizzato con 6 telecamere, 2 piastre di forza e una elettromiografia di superficie.	25 pazienti con età media di 64,4 anni.	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
12	F. Serio, C. Minosa, M. De Luca, P. Conte, G. Albani, A. Peppe (2019)[22]	Focal Vibration training (Equistasi®) to improve posture. A retrospective study in Parkinson's disease.	Studio Osservazionale retrospettivo non farmacologico	55 pazienti con PD	Non sono presenti dati relativi alla sicurezza del dispositivo
13	A. Peppe, S. Paravati, M. G. Baldassarre, L. Bakdounes, F. Spoloar, A. Guidotto, D. Pavan, Z. Sawacha, G. Veneziano, A. Mauro, G. Albani, M. Avenali, G. Sandrini, C. Tassorelli, D. Volpe. (2019)[35]	Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) May Improve Motor Symptoms In Moderate Parkinson's Disease Patients Italian Multicentric Preliminary Open Study.	Studio multicentrico Openlabel	21 pazienti con PD idiopatico	No major adverse events or death were observed during the study period.

## 5. Efficacia Clinica

Il dispositivo medico Equistasi® applicato sulla cute come ausilio nella terapia riabilitativa dei pazienti affetti da questa malattia, permette la stimolazione del sistema propriocettivo del paziente, aiutandolo a ricostruire la percezione del proprio corpo per l'esecuzione di movimenti più corretti, riducendo il tasso di cadute e migliorando il suo equilibrio generale. Tali endpoint di efficacia sono stati rilevati in studi clinici pubblicati su riviste scientifiche, in particolare (Volpe D, Giantin MG, Fasano A. (2014)[12]; A. Pepe, F. Marchetti, S. Paravati e M. Tramontano (2015) [14]; Pepe, A., S. Paravati, G. Chini and P. Paone (2017)[15]; Paone P. (2017)[24]; F.Spolaor, A.Guiotto, D.Pavan, L.Arab Yaghoubi, A.Pepe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe (2018)[26]; F.Spolaor, A.Guiotto, D.Pavan, L. ArabYaghoubi, A.Pepe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe. (2018)[26]; F. Serio, C. Minosa, M. De Luca, P. Conte, G.Albani, A.Pepe (2019)[22]; A. Pepe, S. Paravati , M. G. Baldassarre, L. Bakdounes , F. Spolaor, A. Guidotto, D. Pavan, Z. Sawacha, G.Veneziano, A. Mauro, G. Albani, M. Avenali, G. Sandrini, C. Tassorelli, D. Volpe. (2019)[35]), nei quali vengono analizzate popolazioni di pazienti affetti da MP ai quali è stato applicato per determinati periodi di follow-up il dispositivo medico Equistasi®, generalmente associato a regolari sedute di fisioterapia.

### 5.1 Analisi qualitativa della RSL

Dei 34 articoli considerati durante la revisione della letteratura, 8 lavori prendevano in considerazione, tra gli end-point analizzati, i dati relativi all'efficacia clinica del DM Equistasi®.

La **(Tabella 4)** riporta le caratteristiche dei diversi studi individuati riassumendo i principali risultati in merito a: il metodo utilizzato per la conduzione dell'analisi e la tipologia di studio, la popolazione di riferimento dello studio analizzato, e infine i principali end-point riguardanti dati di efficacia clinica inclusi nell'analisi (pre e post utilizzo di Equistasi®).

Gli studi considerati presentano caratteristiche piuttosto eterogenee. La grandezza delle coorti analizzate negli studi e riportate nella sezione "Popolazione studio", ha un valore medio di riferimento di 24 pazienti, variando da un minimo di 6 pazienti [14] ad un massimo di 40 pazienti [12].

I pazienti analizzati negli studi considerati avevano un'età media 67,85 anni, variando da un minimo di 64,4 anni [26] ed un massimo di 70,6 anni [26]. Inoltre, tutti gli studi considerati fanno riferimento a pazienti affetti da Morbo di Parkinson, nella maggior parte sottoposti all'applicazione per alcuni periodi del DM Equistasi®.

Complessivamente, tutti gli studi considerati sono molto recenti (75 % tra il 2017 ed il 2019 ed il 25% [12, 14] tra il 2014 ed il 2015).

La metodologia utilizzata è particolarmente eterogenea: due studi sono trial clinici controllati randomizzati (RCT) (uno di fase II in doppio cieco [12] e uno studio pre-post [14]), uno studio rappresenta una analisi critica delle evidenze disponibili sui pazienti PD [24], mentre altri lavori rappresentano analisi retrospettive osservazionali. Gli studi di Spolaor et al [26] applicano il protocollo cinematico del Dottor Daniele Volpe in cui è richiesto ai pazienti di camminare scalzi su una passerella di 8 metri presso il BioMovLab dell'Università di Padova prima e dopo 4 settimane di applicazione del dispositivo Equistasi®. Lo studio di F. Serio et al [22] è uno studio Osservazionale Retrospettivo non farmacologico, mentre lo studio di A. Peppe et al [35] utilizza una metodologia di studio Multicentrico Open-Label.

Il follow-up medio delle analisi considerate è di 16,34 mesi e varia tra 1 mese di follow-up [14, 26] e gli 86,4 mesi [15] di osservazione (5 studi su 8) hanno un follow up di 1-2 mesi.



**Tabella 4 - Principali studi e risultati riguardanti dati di efficacia clinica inclusi nell'analisi**

Autore - Anno	Titolo	Tipologia di Studio	Popolazione Studio	End Point di Efficacia
Volpe D, Giantin MG, Fasano A. (2014)[12]	A wearable proprioceptive stabilizer (Equistasi®) for rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease: a phase II randomized double blind, double dummy, controlled study.	RCT di fase II. Follow Up: 2 mesi.	40 pazienti affetti da MP (20 trattati con Equistasi® attivo e 20 con Equistasi® inattivo) con età media di 66,5 anni.	<b>Falls Rate:</b> T0= 4 (3,4); T1= 0 (0,1); T2= 4 (1,3,75); <b>BBS:</b> (+ 45%) pValue= .026 ; <b>ABC:</b> (+ 83,7%) pValue= .004 ; <b>FES:</b> (- 33,3%) pValue= .026 ; <b>PDQ-39:</b> (- 48,8%) pValue= .004 ; <b>UPDRS-II:</b> (p<0,001); <b>UPDRS-III:</b> (p<0,001);
A Peppe, F. Marchetti, S. Paravati and M. Tramontano (2015) [14]	Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients. Preliminary study	Studio prima-dopo. Follow Up: 1 mese.	6 pazienti affetti da MP grave (tutti trattati con Equistasi®).	<b>Mean Velocity (MV):</b> p < 0,019 ; <b>Stride Length(SL) R:</b> p<0,02 ; <b>Stride Length(SL) L:</b> p<0,016 ; <b>Stride Phase Percentage solo nella double stance phase:</b> p < 0,028 ;
Peppe, A., S. Paravati, G. Chini and P. Paone (2017)[15]	"Proprioceptive focal stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients: Gait analysis double-blind, double-dummy randomized study."	RCT. Follow Up: 7,2 anni(86,4 mesi).	12 pazienti affetti da MP grave (6 trattati con Equistasi® attivo e 6 con Equistasi® inattivo). Età media 66,8 anni.	<b>UPDRS-III Active:</b> p = 0,007 ; <b>UPDRS-III Inactive:</b> p = 0,011 ;
Paone P. (2017)[24]	Costi e benefici del SSN sulle fratture causate da cadute nei soggetti affetti da morbo di Parkinson e nella popolazione anziana italiana, nell'ipotesi di utilizzo del dispositivo Equistasi.	Analisi costi benefici dell'utilizzo di Equistasi®	Popolazione Italiana anziana o/ e affetta da PD.	<b>Reduction of Falls/Month:</b> T0= 3,2 falls/month ; T1= 0,65 falls/month ; <b>Disability Scale:</b> ≥ 56 ; <b>Unified Disease Rating Scale:</b> ≥ 69 ; <b>Fracture Rate:</b> T0= 16,5% ; T1= 3,4% ;
F.Spoloar, A. Guiotto, D.Pavan, L.Arab Yaghoubi, A.Peppe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe (2018)[26]	Effects of the Equistasi® neurological rehabilitation's device on Parkinson's disease patients' gait	I pazienti sono stati fatti camminare scalzi su una passerella di 8 metri al BioMov-Lab (Università di Padova) e dopo 4 settimane di trattamento con il dispositivo Equistasi®. Un minimo di 3 prove di camminata sono state raccolte per ogni soggetto. L'analisi dell'andatura è stata eseguita con un sistema stereofotogrammetrico sincronizzato con 6 telecamere, 2 piastre di forza e una elettromiografia di superficie. Follow Up: 1 mese.	10 pazienti con età media di 70,6 anni.	<b>Stance phase (STA):</b> T0 = 65 ; T1 = 62 ; pValue< 0,05 ; <b>Swing phase:</b> T0 = 35 ; T1 = 39 ; pValue< 0,05 ; <b>Stride Length (SL) :</b> T0 = 50 ; T1 = 58 ; pValue< 0,05 ;
F.Spoloar, A. Guiotto, D.Pavan, L. ArabYaghoubi, A.Peppe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe. (2018)[26]	The neurorehabilitation device Equistasi® impacts positively on the gait of Parkinson's disease subjects.	I pazienti sono stati fatti camminare scalzi su una passerella di 8 metri al BioMov-Lab (Università di Padova) e dopo 4 settimane di trattamento con il dispositivo Equistasi®. Un minimo di 3 prove di camminata sono state raccolte per ogni soggetto. L'analisi dell'andatura è stata eseguita con un sistema stereofotogrammetrico sincronizzato con 6 telecamere, 2 piastre di forza e una elettromiografia di superficie. Follow Up: 1 mese.	25 pazienti con età media di 64,4 anni.	<b>Cadence and step width decreased, stride time and stride length increased, the stance phase decreased and the swing phase increased ( p &lt; 0,03, paired T-test)</b>
F. Serio, C. Minosa, M. De Luca, P. Conte, G. Albani, A. Peppe (2019) [22]	Focal Vibration training (Equistasi®) to improve posture. A retrospective study in Parkinson's disease.	Studio Osservazionale retrospettivo non farmacologico. Follow Up: 21 mesi.	55 pazienti con PD con età media di 69,33 anni.	<b>Reduction of Falls/Month:</b> T0= 2,1 falls/month; T1= 1,25 falls/month; <b>Levodopa equivalent daily dosage (LEDD):</b> T0= 505,2/day ; T1= 465,7/day ; pValue= .163 ;
A. Peppe , S. Paravati , M. G. Baldassarre, L. Bakdounes , F. Spoloar, A. Guidotto, D. Pavan, Z. Sawacha, G. Veneziano, A. Mauro, G. Albani, M. Avenali, G. Sandrini, C. Tassorelli, D. Volpe. (2019)[35]	Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) May Improve Motor Symptoms In Moderate Parkinson's Disease Patients Italian Multicentric Preliminary Open Study.	Studio multicentrico openlabel Follow Up: 2 mesi.	21 pazienti con PD idiopatico ed età media di 69,51 anni.	<b>Mean Velocity (MV):</b> Pre(dst) = 0,694 (0,25); Post(dst) = 0,756 (0,24); pValue= .0002; <b>Stride Length(SL) L (m):</b> Pre(dst) = 0,823 (0,25); Post(dst) = 0,902 (0,22); pValue= .0013; <b>Stride Length(SL) R (m):</b> Pre(dst) = 0,835 (0,14); Post(dst) = 0,895 (0,19); pValue= .0173; <b>Stance phase (STA) R (%):</b> Pre(dst) = 64,65 (3,5); Post(dst) = 63,46 (3,4); pValue= .0253 ; <b>Stance phase (STA) L (%):</b> Pre(dst) = 64,22 (2,3); Post(dst) = 62,75 (3,5); pValue= .0473 ; <b>DST R (%):</b> Pre(dst) = 14,02 (3,2); Post(dst) = 12,99 (3,1); pValue= .0342 ; <b>DST L (%):</b> Pre(dst) = 14,71 (2,8); Post(dst) = 13,47(3,1); pValue= .0333;



## 5.2 Analisi critica della RSL

Lo studio clinico controllato randomizzato di fase II a doppio cieco di Volpe et al. [12] ha valutato l'efficacia clinica del DM Equistasi® nel ridurre le cadute nei pazienti affetti da MP. Per tale studio sono stati reclutati 40 pazienti affetti da MP trattati con fisioterapia in associazione a Equistasi®, e sono stati divisi in due gruppi randomizzati: a) utilizzatori di un dispositivo attivo e b) utilizzatori di un dispositivo inattivo. La (Tabella 5a) riassume le principali caratteristiche dei pazienti considerati. In particolare, i pazienti arruolati nello studio sono suddivisi in 16 uomini e 24 donne, con un'età media di 66,5 anni nel gruppo con il dispositivo attivo e di 69,5 anni nel gruppo placebo (dispositivo non attivo). Tutte le caratteristiche clinico-demografiche analizzate nei due gruppi si sono dimostrate non statisticamente differenti tra i due gruppi dimostrando l'omogeneità dei due bracci di trattamento.

**Tabella 5a – Tabella riassuntiva delle caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio [12].**

	Active group (n = 20)	Placebo group (n = 20)	P value*
Gender	7M/13F	9M/11F	.747
Age	66.5 (64.0; 78.0)	69.5 (65.0; 73.8)	.947
BMI	24.6 (22.9; 27.0)	27.7 (24.4; 29.0)	.060
H&Y	3.0 (3.0; 3.0)	3.0 (2.0; 3.0)	.429
Disease duration	6.0 (4.0; 10.8)	6.5 (4.0; 9.0)	.862
≥1 fall during the observation period at T0	16	12	.300
MMSE	26.1 (24.0; 27.7)	26.4 (25.3; 27.2)	.000
Total LEDD	667.1 (500; 780)	700.0 (356.3; 900.0)	.551
L-dopa LEDD	487.5 (315.0; 690.0)	450.0 (293.8; 600.0)	.892
DA LEDD	120.0 (0.0; 275.0)	175.0 (0.0; 300.0)	.721

Tutti i pazienti hanno ricevuto un programma intensivo di 2 mesi di allenamento del bilanciamento del corpo. Le valutazioni sono state eseguite al tempo (T0), dopo il periodo di riabilitazione (T1) e dopo ulteriori due di follow-up (T2). Le misure posturografiche sono state utilizzate come endpoint primario mentre gli endpoint secondari sono stati il numero di cadute e le principali scale cliniche per l'equilibrio e la qualità della vita.

Al termine del periodo di follow-up (2 mesi), entrambi i gruppi hanno mostrato un significativo miglioramento dell'end-point primario non mostrando significative differenze tra i due gruppi relativamente alle principali misure posturografiche. Un caso particolare è rappresentato dall'area di influenza maggiore e dal limite di stabilità nel corso del test di estensione funzionale strumentale

durante la deprivazione visiva al primo intervallo temporale (T1) nel gruppo che indossava Equistasi®.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, rappresentati in **Figura 3** e in **Tabella 5b**, sono stati rilevati risultati complessivamente migliori nei pazienti arruolati nel gruppo con dispositivo attivo:

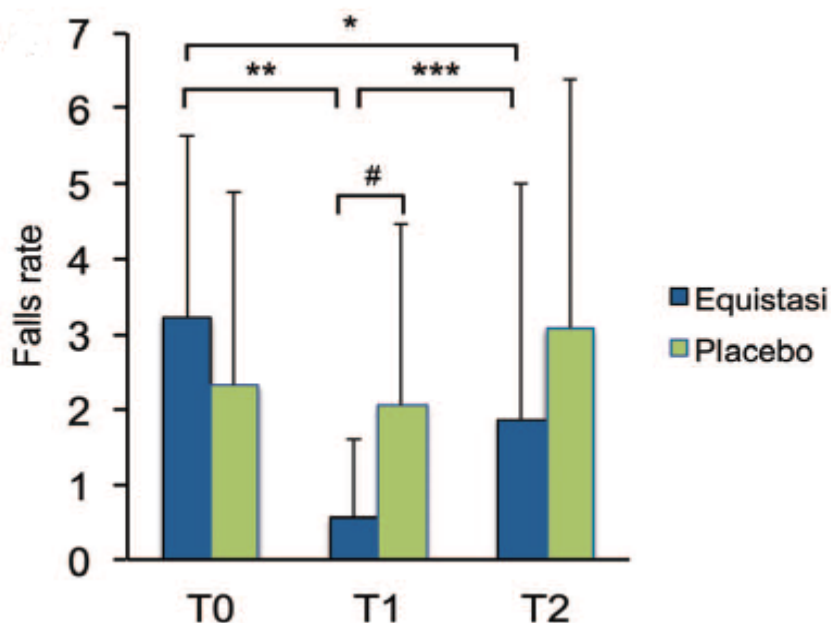
- miglioramento significativo al (T1) sulla Berg Balance Scale (BBS) (+ 45,0%,  $p = 0,026$ ),
- activities-specific Balance Confidence (ABC) (+83,7,  $p = 0,004$ ),
- Falls Efficacy Scale (233,3%,  $p = .026$ ) e PDQ-39 (248,8%,  $p = 0,004$ ).

Nel (T2) sono stati rilevati miglioramenti sostenuto in termini di:

- UPDRS-III,
- Berg Balance Scales (BBS),
- Timed Up and Go (TUG) e
- PDQ-39.
- Infine, l'analisi ha mostrato una riduzione significativa e prolungata della cadenza del passo.

In conclusione, lo studio ha mostrato come l'associazione di un programma di fisioterapia con all'utilizzo del DM Equistasi® può essere superiore all'utilizzo della sola fisioterapia.

**Figura 3. Tasso di caduta durante il periodo di 2 mesi di osservazione dello studio [12].**



(\*:  $p=0.03$  ; \*\*:  $p=0.0001$  ; \*\*\*:  $p=0.003$  ; #:  $p=0.03$ )

**Tabella 5b - Riassunto dei principali risultati di Efficacia Clinica studio [12].**

	Equistasi			Control					
	T0	T1	T2	T1 vs. T2 vs. T2 vs.			T0	T1	T2
				T0	T0	T1			
UPDRS-II*	20.5 (15.5; 25.3)	15.5 (12.0; 19.8)	17.5 (15.0; 22.8)	.001	.058	.001	18.5 (15.3; 22.8)	14.5 (10.0; 18.0)	18.0 (12.0; 20.0)
UPDRS-III*	42.0 (36.3; 48.3)	36.0 (24.0; 39.8)	37.0 (28.0; 43.8)	.001	.015	.001	39.5 (31.3; 51.0)	33.5 (23.5; 40.5)	38.0 (32.0; 43.0)
BBS <sup>^</sup>	43.5 (35.3; 45.0)	52.0 (48.0; 54.0)	47.0 (39.0; 49.0)	.001	.002	.001	45.5 (40.0; 48.0)	51.0 (47.5; 53.8)	49.0 (45.0; 51.0)
TUG*	14.6 (12.2; 19.1)	12.4 (10.7; 15.0)	12.7 (12.2; 15.6)	.001	.004	.005	12.8 (10.5; 14.7)	11.9 (10.2; 13.3)	12.5 (10.9; 13.9)
ABC <sup>^</sup>	51.6 (42.6; 61.5)	66.3 (57.2; 82.2)	51.3 (41.3; 73.1)	.001	.398	.001	56.2 (52.5; 64.7)	59.1 (53.8; 67.5)	51.3 (41.9; 62.5)
FES*	12.5 (9.5; 17.5)	6.5 (3.3; 11.8)	12.0 (6.0; 14.0)	.001	.063	.006	10.0 (6.3; 15.0)	7.0 (5.0; 12.0)	10.0 (4.0; 14.0)
PDQ-39*	66.0 (48.8; 73.3)	39.0 (32.5; 60.5)	53.0 (40.0; 68.0)	.001	.039	.007	63.0 (36.3; 85.0)	58.0 (35.0; 82.5)	59.0 (40.0; 84.0)

(\*: score reduction means improvement; <sup>^</sup>: score increase means improvement )

Lo studio A Peppe, F. Marchetti et al. [14] è uno studio “pre-post” in cui sono stati reclutati 6 pazienti affetti da MP grave con Equistasi®. I pazienti oggetto dello studio sono stati trattati in maniera concomitante con il DM Equistasi® e la terapia farmacologica ottimale con Levodopa. Sono stati quindi rilevati, durante un follow up di 4 settimane, risultati migliorativi rispetto a:

- analisi dell’andatura (gait analysis) (p-value non riportato);
- velocità media (p< 0,019);
- valutazione dell’andatura a destra e a sinistra (stride right and left : p<0,02 e p<0,016 rispettivamente);
- Stride Phase Percentage (double stance phase p<0,028) rispetto alla fase in cui Equistasi® non era applicato.

Un ulteriore studio di efficacia clinica [15], ha tentato di valutare l'efficacia delle stimolazioni focali propriocettive sull'andatura in pazienti con malattia di Parkinson grave mediante uno studio randomizzato a doppio cieco utilizzando Equistasi® o un dispositivo inattivo. Lo studio ha arruolato 12 pazienti con PD randomizzati nei due gruppi (età media 66.8 anni, durata 7.2 anni, terapia 4.7, H & Y 2.42). Sono stati considerati 4 intervalli temporali (T1, T2, T3; T4) in cui è stata misurata la gait analysis (GA) e lo stato clinico attraverso il monitoraggio con score of movement disorders society unified parkinson disease rating scale (MDUPDRS) parte III. L'analisi della Stride Phase % ha mostrato una significativa riduzione di Stance (STA) e Swing (SWI) e Double Support Stance (DSS) sia a sinistra che a destra per i pazienti trattati con il dispositivo attivo, mentre non è stata stimata una significativa riduzione nel gruppo con dispositivo inattivo. Infine, la parte III di

UPDRS, si è ridotto statisticamente sia nella valutazione dei dispositivi attivi che inattivi (attivo:  $p = 0,007$ ; inattivo:  $p = 0,011$ ).

Lo studio di Paone et al. [24], invece, ha effettuato una analisi critica delle evidenze disponibili sulla malattia e sul dispositivo in analisi nella prospettiva del SSN con un focus particolare sulle fratture causate da cadute nei soggetti affetti da PD e nella popolazione anziana italiana, nell'ipotesi di utilizzo del DM Equistasi®. Lo studio evidenzia che le cadute nei pazienti PD si concentrano prevalentemente nei pazienti che hanno Disability Scale  $\geq 56$  e Unified Disease Rating Scale  $\geq 69$  che rappresentano circa il 35 % del totale dei malati PD. Dall'analisi si evince quindi che l'applicazione di Equistasi® riduce le cadute medie in maniera significativa da 3,2 a 0,65 (rate/month).

Uno studio condotto su 10 pazienti PD (BMI  $25,7 \pm 2,5$  kg / m<sup>2</sup>, età  $70,6 \pm 6,4$  anni) [26] del 2018, è stato applicato il protocollo cinematico del Professor D. Volpe. I soggetti hanno camminato scalzi su una passerella di 8 metri al BioMovLab (Università di Padova) prima e dopo 4 settimane di trattamento con il dispositivo Equistasi®. Sono state raccolte un minimo di tre prove per soggetto. L'analisi dell'andatura è stata eseguita attraverso 6 telecamere con sistema stereofotogrammetrico sincronizzato con 2 piastre di forza e un sistema di elettromiografia di superficie (SEMG) (FREEEMG1000, 1000 Hz, BTS).

Dopo il trattamento sono state osservate le seguenti modifiche (**Figura 4 & Figura 5**):

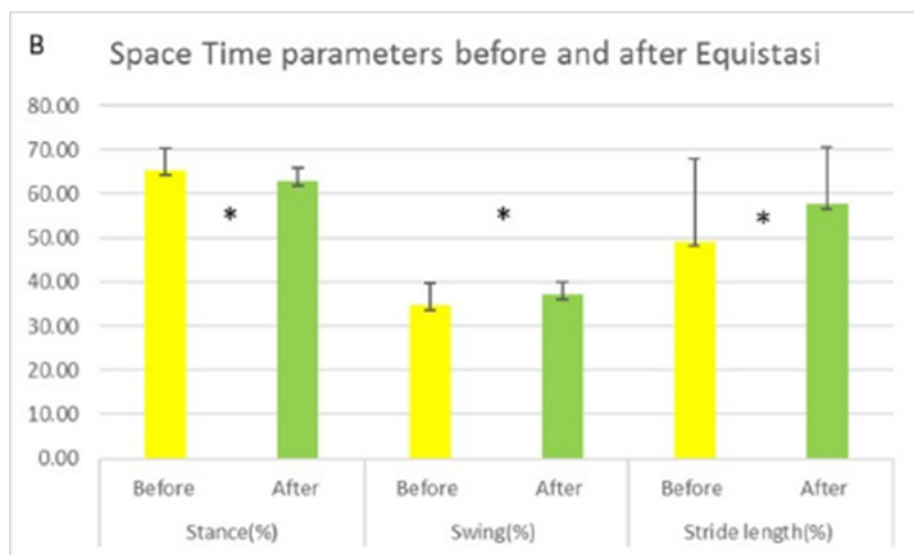
- cadenza e larghezza del passo diminuite (p-value non disponibile);
- tempo di falcata e lunghezza del passo aumentati (p-value non disponibile);
- la Stance phase diminuita e la Swing phase aumentata ( $p < 0,03$ , t-test accoppiato).
- È stato osservato, inoltre, un incremento nella rotazione del bacino, l'obliquità e la rotazione del tronco ( $p < 0,04$ ).

**Figura 4. – Joint angle pre e post Equistasi® dello studio [27]**



(\* p < 0.05)

**Figura 5. – Stance, Swing, Stride Length (%) phases, pre e post Equistasi® dello studio [27]**



(\* p < 0.05)

Lo studio di Spolaor et al 2018 [26] ha ripreso quanto già pubblicato nel 2017 [26] con un campione aumentato a 25 soggetti (BMI  $26,2 \pm 3,3$  kg / m<sup>2</sup>, età  $64,4 \pm 11$  anni). Anche in questo studio è stata utilizzata la metodologia basata sul protocollo cinematico. In questa analisi, sono state rilevate la cadenza e larghezza del passo sono diminuite, mentre il tempo di passo e la lunghezza della falcata sono aumentati. Infine, la stance phase diminuisce, la swing phase aumenta (p < 0,03, T-test accoppiato), e avviene un incremento nella rotazione della pelvi e del tronco (p < 0,04).

Uno degli studi più recenti F. Serio, C. Minosa, et Al. [22], ha analizzato pazienti arruolati dall'ottobre 2015 (55 soggetti) sottoposti a terapia farmacologica e protocollo riabilitativo (RP) standard. Nella (Tabella 7a) sono riassunte le principali caratteristiche dei pazienti oggetto dello studio.



**Tabella 6a – Tabella riassuntiva delle caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio [22]**

Characteristics of Patients	Mean ( $\pm$ sd)
Male/Female	37/18
Age (y)	69.33 (8.21)
Disease Duration (y)	8.09 (5.00)
LLD (mmg/die)	490.3 (222.4)
H/Y	2.58 (0.86)
UPDRS III	39.2 (17.9)
TINETTI SCALE	18.33 (6.2)
BBS SCALE	46.7 (6.2)
T.U.G. (s)	14.82 (5.1)

I pazienti arruolati nello studio sono stati suddivisi in due gruppi: il primo è stato sottoposto all'utilizzo del DM Equistasi® e della terapia riabilitativa, mentre il secondo gruppo solamente alla terapia riabilitativa (RP).

Dopo 8 settimane (T1), i pazienti del primo gruppo hanno mostrato un rilevante miglioramento nelle scale di valutazione cliniche (TUG, Tinetti, UPDRSIII, (BBS) e nella scala del tasso di cadute). Successivamente, a luglio 2018, sono stati estrapolati i dati dell'ultima visita clinica (T2) per osservare eventuali differenze nel tasso di cadute tra i due differenti gruppi. Il primo gruppo mostra un decremento nel tasso di cadute da 2,1 a 1,25 (p 0,036) e una stabilità del dosaggio giornaliero equivalente alla levodopa (LEDD), mentre il secondo gruppo mostra un incremento di LEDD e una stabilità nelle cadute. I risultati dello studio sono riportati nella (**Tabella 6b**). Alla luce dei dati estrapolati dello studio, gli autori concludono che Equistasi® può essere considerato come valido strumento a supporto del protocollo riabilitativo finalizzato all'addestramento posturale.

**Tabella 6b – Tabella riassuntiva dei risultati di Efficacia Clinica dello studio [22]**

	T0	T2	p Value
FALLS	2.1 (0.7)	1.25 (0.6)	0.036°
LEDD (mmg/die)	505.2 (158)	465.7 (169.1)	0.163

Infine, l'analisi condotta da A. Peppe , S. Paravati et al 2019 [35] aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia della stimolazione focale propriocettiva (PFS) di Equistasi® sull'andatura in pazienti con malattia di Parkinson moderata. Il multicentrico in aperto, ha analizzato specifici gli endpoint clinici in 21 pazienti, le cui principali caratteristiche sono riportate in (**Tabella 7a**).

**Tabella 7a – Tabella riassuntiva delle caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio [35]**

<b>Patients</b>	<b>Mean</b>	<b>stdv</b>
SEX (M/F)	14/7	
SIDE (R/L)	13/8	
AGE	69,51	10,1
BMI	25,89	3,7
DISEASE DURATION	8,52	3,2
YEARS OF THERAPY WITH L-DOPA	7,19	3,1
DISEASE ONSET AGE	60,04	10,4
LEDDS	697,3	110,4
H/Y	2,46	0,51
MMSE	26,4	1,46

L'analisi delle variabili spazio-temporali ha mostrato:

- un miglioramento significativo della velocità media (MV)  $p = .002$ ,
- Stride Length (SL) rispettivamente a destra e a sinistra  $p = .0013$  e  $p = .017$ ,
- Stance (STA) a destra e sinistra rispettivamente  $p = .025$  and  $p = .047$
- Double Support Stance (DSS) nella falcata sinistra e destra rispettivamente ( $p = .034$  e  $p = .033$ )
- Il punteggio di Movement Disorders Society Unified Parkinson Disease Rating Scale III (MDSUPDRS III) si è statisticamente ridotto con ( $p = 0,017$ )
- l'andatura e l'instabilità posturale si sono statisticamente ridotti rispettivamente con ( $p = .025$  e  $p = .046$ ).

Tutti i principali endpoint di efficacia clinica sono riportati nella (**Tabella 7b**).

**Tabella 7b – Tabella riassuntiva dei risultati di Efficacia Clinica dello studio [37]**

	<b>Pre (dst)</b>	<b>Post (dst)</b>	<b>p value</b>
<b>Velocity (m/s)</b>	0,694 (0,25)	0,756 (0,24)	.0002
<b>Stride Length R (m)</b>	0,823 (0,25)	0,902 (0,22)	.0013
<b>Stride Length L (m)</b>	0,835 (0,14)	0,895 (0,19)	.0173
<b>Stance R (%)</b>	64,65 (3,5)	63,46 (3,4)	.0253
<b>Stance L (%)</b>	64,22 (2,3)	62,75 (3,5)	.0473
<b>DST R (%)</b>	14,02 (3,2)	12,99 (3,1)	.0342
<b>DST L (%)</b>	14,71 (2,8)	13,47 (3,1)	.0333
<b>UPDRS III</b>	37,57 (16,4)	32,25 (12,0)	.0179

Anche in questa analisi, gli autori concludono che l'effetto del dispositivo Equistasi® sui pazienti può aprire una nuova possibilità alla gestione del paziente parkinsoniano poiché i dati indicano che il dispositivo migliora la stabilità posturale e le prestazioni dell'andatura nei pazienti.

## **6. Costi e valutazione economica**

Un'analisi economica è una comparazione in termini di costi e conseguenze tra diversi possibili scenari. In tutti i paesi le decisioni concernenti l'allocazione delle risorse in sanità sono influenzate da una complessa serie di fattori di ordine storico, culturale, sociale ed economico. La valutazione economica può costituire uno strumento utile per orientare razionalmente la soluzione di specifici problemi di scelta tra le alternative disponibili.

In questo specifico contesto, l'analisi della letteratura scientifica in ambito economico sulla tecnologia in analisi non ha prodotto risultati. Per tale motivo, il capitolo seguente ha tentato di analizzare le principali fonti a disposizione per individuare dapprima i costi sostenuti ad oggi dal SSN per i pazienti parkinsoniani (stratificandoli tra soggetti con e senza fratture maggiori) e, in secondo luogo, stimando le conseguenze economiche dell'introduzione di Equistasi® all'interno del sistema sanitario italiano.

### **1. Aspetti economici della patologia Parkinson ed il dispositivo Equistasi®**

Come evidenziato nel paragrafo precedente, la letteratura economica sui dispositivi in analisi risulta assente e diventa di fondamentale importanza la costruzione di un modello economico in grado di fornire una stima dei costi della malattia sostenuti ad oggi dal SSN e dei potenziali impatti generati dall'utilizzo di Equistasi®.

Obiettivo del presente capitolo è stato proprio quello di stimare il costo annuo sostenuto dal SSN per la gestione ed il trattamento dei pazienti affetti dal morbo di Parkinson dividendoli tra pazienti con o senza fratture maggiori. Uno speciale focus è stato successivamente effettuato sulla stima dei costi per i pazienti sottoposti ad impianto di Equistasi® in termini di: costi delle ospedalizzazioni, costo farmaci, costo specialistica e costi indiretti. L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva del SSN e sociale per un orizzonte temporale di cinque anni.

## 6.2 Analisi di Cost of Illness

In questa prima analisi si è tentato di effettuare una stima della “Cost of Illness” per la gestione ed il trattamento dei pazienti che soffrono di Parkinson con instabilità posturale.

A tal proposito, si è deciso di sviluppare un modello di COI prevalence Based che aveva l’obiettivo di ricostruire la distribuzione e la numerosità dei pazienti trattati in Italia per la cura del Parkinson. L’analisi è stata condotta nella prospettiva del SSN al fine di quantificare la spesa annua sostenuta per la gestione della malattia in termini di costi diretti sanitari.

### 6.2.1 Analisi delle ospedalizzazioni per pazienti affetti da PD in Italia

L’analisi è stata condotta utilizzando il flusso informativo della Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO) fornito dal Ministero della Salute, contenente tutti gli episodi di ricovero erogati nelle strutture ospedaliere pubbliche e private presenti sul territorio nazionale, disponibile al momento per il periodo 2008-2016.

I soggetti affetti da Parkinson ospedalizzati sono stati individuati selezionando tutte le dimissioni con diagnosi principale o secondaria di “Morbo di Parkinson” (ICD9CM 332.xx), di soggetti con età  $\geq 65$  anni, avvenute tra il 2008 ed il 2016. I soggetti selezionati sono stati stratificati in base alla presenza o assenza di una frattura da caduta nel corso dell’anno, identificata mediante DRG (vedi appendice).

I costi annui delle ospedalizzazioni per i pazienti selezionati sono stati stimati considerando tutti i ricoveri in regime ordinario e diurno effettuati sia in acuti sia in post-acuti (riabilitazione e lungodegenza) nel corso dell’anno, valorizzati applicando il tariffario nazionale delle remunerazioni delle prestazioni di assistenza ospedaliera.

Il numero medio annuo di soggetti ospedalizzati nel periodo in studio è risultato pari a 46.902, il 9,1% dei quali incorre in una frattura da caduta nell’anno; i ricoveri sono stati 73.575 l’anno, l’11,0% dei quali relativi a pazienti fratturati.

Nel corso del periodo in studio si osserva una crescita costante sia del numero dei soggetti ospedalizzati e sia delle ospedalizzazioni, con una variazione percentuale tra il 2008 e il 2016 rispettivamente di +32,8% e +32,0%.

**Tabella 8. Stima del numero di soggetti parkinsoniani ospedalizzati e delle ospedalizzazioni in Italia**

<b>Stima del numero di soggetti parkinsoniani ospedalizzati e delle ospedalizzazioni per anno. Italia 2008-2016</b>						
Anno	Pazienti con frattura		Pazienti senza frattura		Totale pazienti Parkinson	
	Soggetti	Ricoveri	Soggetti	Ricoveri	Soggetti	Ricoveri
2008	3.204	6.102	33.738	51.517	36.942	57.619
2009	3.641	6.895	39.195	60.878	42.836	67.773
2010	4.087	7.804	42.601	66.580	46.688	74.384
2011	4.170	8.069	44.138	68.376	48.308	76.445
2012	4.321	8.076	44.852	68.769	49.173	76.845
2013	4.536	8.613	44.366	68.364	48.902	76.977
2014	4.818	9.027	44.574	68.155	49.392	77.182
2015	4.879	9.098	45.934	69.781	50.813	78.879
2016	4.741	8.828	44.325	67.247	49.066	76.075
<b>Media Annuale</b>	<b>4.266</b>	<b>8.057</b>	<b>42.636</b>	<b>65.519</b>	<b>46.902</b>	<b>73.575</b>

La spesa relativa all'assistenza ospedaliera per i pazienti con Parkinson è stata stimata pari a € 298 milioni l'anno; la spesa per paziente è fortemente influenzata dal verificarsi di fratture da cadute: un paziente fratturato costa in media € 10.824, mentre in assenza di frattura € 5.904.

**Tabella 9. “Costi delle ospedalizzazioni registrate in Italia distribuite per anno. Italia 2008-2016”**

<b>Costi delle ospedalizzazioni registrate in Italia distribuite per anno. Italia 2008-2016</b>						
Anno	Pazienti con frattura		Pazienti senza frattura		Totale pazienti Parkinson	
	Spesa	Costo per soggetto/anno	Spesa	Costo per soggetto/anno	Spesa	Costo per soggetto/anno
2008	€ 34.590.353	€ 10.796	€ 191.506.902	€ 5.676	€ 226.097.255	€ 6.120
2009	€ 38.903.951	€ 10.685	€ 227.015.205	€ 5.792	€ 265.919.156	€ 6.208
2010	€ 45.034.629	€ 11.019	€ 248.294.688	€ 5.828	€ 293.329.317	€ 6.283
2011	€ 46.147.624	€ 11.067	€ 259.427.839	€ 5.878	€ 305.575.463	€ 6.326
2012	€ 46.832.654	€ 10.838	€ 264.173.421	€ 5.890	€ 311.006.075	€ 6.325
2013	€ 49.876.714	€ 10.996	€ 266.039.409	€ 5.996	€ 315.916.123	€ 6.460
2014	€ 50.900.735	€ 10.565	€ 266.113.850	€ 5.970	€ 317.014.585	€ 6.418
2015	€ 52.673.776	€ 10.796	€ 278.201.861	€ 6.057	€ 330.875.636	€ 6.512
2016	€ 50.519.658	€ 10.656	€ 267.931.671	€ 6.045	€ 318.451.329	€ 6.490
<b>Media Annuale</b>	<b>€ 46.164.455</b>	<b>€ 10.824</b>	<b>€ 252.078.316</b>	<b>€ 5.904</b>	<b>€ 298.242.771</b>	<b>€ 6.349</b>

### **6.2.2 Analisi costi medi per paziente da database amministrativi regionali**

Le analisi regionali sono basate sui sistemi informativi della regione Marche, contenenti informazioni relative alle ospedalizzazioni, alle prescrizioni farmaceutiche territoriali ed alle prestazioni specialistiche ambulatoriali.

Le differenti fonti, disponibili per il periodo 2008-2014, contengono un codice identificativo anonimo del paziente che consente di ricostruire l'intero percorso assistenziale.

Analogamente all'analisi nazionale, i soggetti affetti da Parkinson sono stati individuati selezionando tutte le dimissioni con diagnosi principale o secondaria di “Morbo di Parkinson” (ICD9CM 332.xx), di soggetti con età  $\geq 65$  anni. I soggetti selezionati sono stati stratificati in base alla presenza o assenza di una frattura da caduta nel corso dell'anno.

Per ogni soggetto sono state selezionate tutte le prescrizioni farmaceutiche e le prestazioni specialistiche ambulatoriali avvenute nel corso dell'anno, valorizzate mediante i tariffari regionali.

Il costo totale per paziente è stato ottenuto come somma della spesa ospedaliera, farmaceutica e specialistica a carico del SSR.

Nella regione Marche sono stati ospedalizzati, in media, 1.399 soggetti l'anno affetti da Parkinson, l'8,4% dei quali con almeno una frattura da caduta. Il costo medio per paziente con frattura è risultato pari a € 11.763 (86,9% per ospedalizzazioni, 8,3% per farmaci e 4,8% per specialistica), mentre per i soggetti senza frattura € 7.663 (77,8% per ospedalizzazioni, 14,4% per farmaci e 7,8% per specialistica). Il differenziale di costo di oltre € 4.000 è dovuto al differente ricorso all'assistenza ospedaliera che risulta maggiore e più complicato per i pazienti con frattura.

**Tabella 10. - Stima del costo per anno e condizione**

Anno	Fratture				No Fratture			
	Soggetti	Hosp	Spec.	Farmaci	Soggetti	Hosp	Spec.	Farmaci
2008	84	€ 10.658	€ 369	€ 749	1.069	€ 5.846	€ 483	€ 738
2009	105	€ 9.849	€ 641	€ 879	1.227	€ 6.259	€ 564	€ 1.077
2010	125	€ 9.853	€ 518	€ 1.098	1.321	€ 6.171	€ 577	€ 1.177
2011	116	€ 11.057	€ 509	€ 871	1.391	€ 6.103	€ 659	€ 1.177
2012	117	€ 10.797	€ 529	€ 1.035	1.342	€ 6.061	€ 651	€ 1.167
2013	144	€ 9.958	€ 814	€ 1.047	1.334	€ 5.986	€ 650	€ 1.186
2014	136	€ 9.410	€ 579	€ 1.120	1.279	€ 5.295	€ 624	€ 1.193
<b>2008-2014</b>	<b>827</b>	<b>€ 71.583</b>	<b>€ 3.959</b>	<b>€ 6.799</b>	<b>8.963</b>	<b>€ 41.722</b>	<b>€ 4.208</b>	<b>€ 7.715</b>
<b>Media Anno</b>	<b>118</b>	<b>€ 10.226</b>	<b>€ 566</b>	<b>€ 971</b>	<b>1.280</b>	<b>€ 5.960</b>	<b>€ 601</b>	<b>€ 1.102</b>



### 6.3 Budget Impact Model

Una volta definito il peso economico della malattia sostenuto, ad oggi, dal SSN, il presente capitolo ha tentato di valutare l'impatto economico che genererà l'introduzione della nuova tecnologia oggetto di valutazione dell'HTA.

Uno strumento utile a tal fine è sicuramente l'analisi di Budget Impact che è stata sviluppata sulla base dei parametri individuati nell'analisi effettuata e validata dalle Assumption considerate dai KoL coinvolti nel progetto.

In particolare, l'analisi si fonda sulla definizione di due scenari alternativi:

- **Mondo senza Equistasi®:** in questo scenario si ipotizza non esista una alternativa terapeutica rispetto alla Standard of care;
- **Mondo con Equistasi®:** in questo scenario si ipotizza che una quota di pazienti eleggibili al trattamento con la nuova tecnologia possa venire trattata con Equistasi®.

#### 6.4.1 Metodo

Al fine stimare gli impatti di spesa del maggior utilizzo di Equistasi® nei pazienti in analisi, è stato sviluppato un modello economico di Budget Impact (BIM) basato sulle linee guida suggerite dall'*International Society of Pharmacoeconomics and Outcome Research* [36].

Tale modello è caratterizzato da 6 Step metodologici:

1. *Caratterizzazione della popolazione;*
2. *Orizzonte temporale;*
3. *Scenari di confronto;*
4. *Stima di costo delle tecnologie;*
5. *Stime di costo su modificazioni degli algoritmi di trattamento;*
6. *Rappresentazione dei risultati.*

##### 6.4.1.1 Caratterizzazione della popolazione

Il primo passaggio da effettuare in una analisi di "Budget Impact" è sicuramente l'individuazione della popolazione oggetto di studio al fine di individuare i pazienti potenzialmente eleggibili al trattamento con Equistasi (popolazione con diagnosi di Parkinson soggetta ad instabilità posturale).

La Tabella 11 mostra i principali parametri riscontrati in letteratura per la definizione della popolazione obiettivi. In particolare, partendo dalla popolazione residente in Italia al 1° Gennaio 2018, si

analizzata la specifica quota di soggetti over 65 con a cui è stato applicato un tasso di prevalenza del 2% [37]. Di questi, circa il 35% dei pazienti soffre di instabilità posturale[13].

**Tabella 11 – Parametri e tassi corrispondenti per voci considerate.**

<b>Parametri Epidemio- logici</b>	<b>Parametro</b>	<b>Riferimenti</b>
Popolazione residente al 1° Gennaio 2018	60.483.973	<a href="http://demo.istat.it/pop2018/index.html">http://demo.istat.it/pop2018/index.html</a> [38]
Popolazione residente in Italia over 65 anni	22,56%	<a href="http://demo.istat.it/pop2018/index.html">http://demo.istat.it/pop2018/index.html</a> [38]
Prevalenza pazienti Parkinsoniani over 65 anni in Italia	2%	<a href="http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=167&amp;area=Malattie_del_sistema_nervoso">http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=167&amp;area=Malattie_del_sistema_nervoso</a> [37]
Pazienti con instabilità posturale	35%	The effect of focal mechanical vibrations with a wearable device (Equistasi) on rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease. <i>Volpe D., M. G. Giantin, Fasano A.</i> [13]
Percentuale pazienti Parkinson con instabilità che fa fratture	3,49%	R.W. Genever, T.W. Downes, P Medcalf. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study (2005) [4]

Complessivamente, in Italia, si stimano circa 272 mila pazienti affetti da Parkinson con età superiore ai 65 anni e, di questi, circa 95.516 pazienti hanno instabilità posturale potrebbe usufruire del dispositivo in analisi (Tabella 12).

**Tabella 12 – Eleggibili al trattamento con Equistasi® in Italia**

<b>Popolazione residente al 1° Gennaio 2018</b>	<b>60.483.973</b>
Popolazione over 65 anni in Italia	<b>13.645.184</b>
Prevalenza Parkinsoniani over 65 anni in Italia	<b>272.904</b>
Popolazione con Parkinson ed instabilità posturale	<b>95.516</b>

#### **6.4.1.2 Orizzonte temporale**

Il secondo Step del processo di sviluppo dei modelli di BIM secondo le linee guida ISPOR [39] prevede la definizione dell'orizzonte temporale considerato nell'analisi. In questo caso il modello prevede un orizzonte temporale pari a 5 anni. In particolare, l'analisi stima i costi diretti sanitari

sostenuti per trattare due coorti teoriche di pazienti nei successivi 5 anni dalla decisione terapeutica.

#### 6.4.1.3 Scenari di confronto e costo della tecnologia

La struttura del modello si basa su due scenari d'analisi alternativi:

- **Mondo senza Equistasi®:** in questo scenario si ipotizza non esista una alternativa terapeutica rispetto alla Standard of care (Tabella 12);
- **Mondo con Equistasi®:** in questo scenario si ipotizza che una quota di pazienti eleggibili al trattamento con la nuova tecnologia possa venire trattata con Equistasi® (Tabella 12).

Inoltre, il modello assume un costo del dispositivo *Equistasi®* pari a € 1.765 [11].

Tabella 12a. - Simulazione 1 di analisi del modello di Budget Impact

	Mondo senza	Mondo con
SOC	100,0%	80,0%
Equistasi	0,0%	20,0%
<b>Totale</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>

#### 6.4.1.5 Benefici sulla gestione dei pazienti parkinsoniani grazie all'introduzione di Equistasi®

In questo step vengono considerati i parametri di riferimento ai fini dell'analisi sui benefici che l'introduzione del dispositivo può avere sulla gestione dei pazienti parkinsoniani. Sulla base delle evidenze emerse dalla revisione della letteratura (Capitolo III del report), si è preso a riferimento lo studio di Volpe et al. [13] che ha stimato un rischio di cadute per il braccio di pazienti non trattato del 3,2% a fronte di un rischio per i pazienti con dispositivo attivo dello 0.62%. Rapportando tali effetti, il modello ha considerato un potenziale effetto di riduzione sul numero di fratture evitate grazie all'utilizzo di Equistasi® pari al 80,63% (Tabella 13).

**Tabella 13. Parametri Epidemiologici**

<b>Parametri Epidemiologici</b>	<b>Parametro modello</b>	<b>Riferimenti</b>
<b>Rischio cadute pre trattamento</b>	3,2%	The effect of focal mechanical vibrations with a wearable device (Equistasi) on rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease. <i>Volpe D. Fasano A. [13]</i>
<b>Rischio cadute post trattamento</b>	0,62%	The effect of focal mechanical vibrations with a wearable device (Equistasi) on rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease. <i>Volpe D. Fasano A. [13]</i>
<b>Efficacia Equistasi</b>	80,63%	Calculation

In tabella 14, vengono riportati i parametri di costo associati al percorso terapeutico del paziente stimati attraverso le analisi riportate in precedenza sui database amministrativi o attraverso la letteratura disponibili.

**Tabella 14. Parametri di Costo**

<b>Totale pazienti Parkinsoniani</b>	<b>Costo</b>	<b>Riferimenti</b>
<b>Costo dispositivo</b>	<b>€ 1.765</b>	Azienda sanitaria locale Cosenza: Delibera del Direttore Generale n° 2101 del 20 nov 2017 per autorizzazione all'acquisto di forniture e servizi (Equistasi®) [11];
<b>Costo per soggetto/anno</b>	<b>€ 6.359</b>	Elaborazione SDO 2008-2014 Regione Marche [40]
<b>Costo per soggetto/anno senza frattura</b>	<b>€ 5.904</b>	Elaborazione SDO 2008-2014 Regione Marche [40]
<b>Costo per soggetto/anno con frattura</b>	<b>€ 10.824</b>	Elaborazione SDO 2008-2014 Regione Marche [40]
<b>Costo fisioterapia post-frattura (riabilitazione)</b>	<b>€ 2.520</b>	Assumption
<b>Costi indiretti (pazienti senza frattura)</b>	<b>€ 1.500</b>	ALTEMS [41]
<b>Cost indiretti (pazienti con frattura)</b>	<b>€ 2.700</b>	ALTEMS [41]

#### ***6.4.1.6 Rappresentazione dei risultati***

Come ultimo Step delle linee guida dell'ISPOR [39], vi è la rappresentazione dei risultati. La Tabella 16 riporta la distribuzione dei pazienti trattati considerando che solo il 20% dei pazienti venga trattato con Equistasi® rispetto al totale soggetti eleggibili. In particolar modo nello “Scenario Con” il modello stima circa 19.000 pazienti trattati con Equistasi® che potrebbe consentire una riduzione di oltre 537 fratture (Tabella 17).

**Tabella 16. Distribuzione dei pazienti trattati nel seguente scenario (SoC 80%- Equistasi® 20%)**

	<b>Pazienti</b>		
<b>Anno 5</b>	<b>Scenario Senza</b>	<b>Scenario Con</b>	<b>Budget Impact</b>
<b>Standard of Care</b>	95.516	76.413	<b>-19.103</b>
<b>Equistasi</b>	0	19.103	<b>19.103</b>
<b>Totale Pazienti gestiti</b>	<b>95.516</b>	<b>95.516</b>	<b>0</b>

**Tabella 17. - Stima numero fratture nel seguente scenario (SoC 80%- Equistasi® 20%)**

	<b>Fratture</b>		
<b>Anno 5</b>	<b>Scenario Senza</b>	<b>Scenario Con</b>	<b>Budget Impact</b>
<b>Standard of Care</b>	3.329	2.663	<b>-666</b>
<b>Equistasi</b>	0	129	<b>129</b>
<b>Totale Pazienti gestiti</b>	<b>3.329</b>	<b>2.792</b>	<b>-537</b>

L'utilizzo del dispositivo innovativo, non consente solo una riduzione delle fratture e, ovviamente, un miglioramento della qualità della vita dei pazienti in analisi, ma consente un vantaggio economico già nel breve e medio periodo. Infatti, la Tabella 18a e b consente di osservare come il modello predica una riduzione di spesa sia nella prospettiva del SSN che nella prospettiva sociale già a 5 anni di osservazione (-€ 2.1 e -€ 146.7 milioni rispettivamente).

**Tabella 18a. Risultati dell'analisi di Budget Impact nel SSN (SoC 80%-Equistasi @20%)**

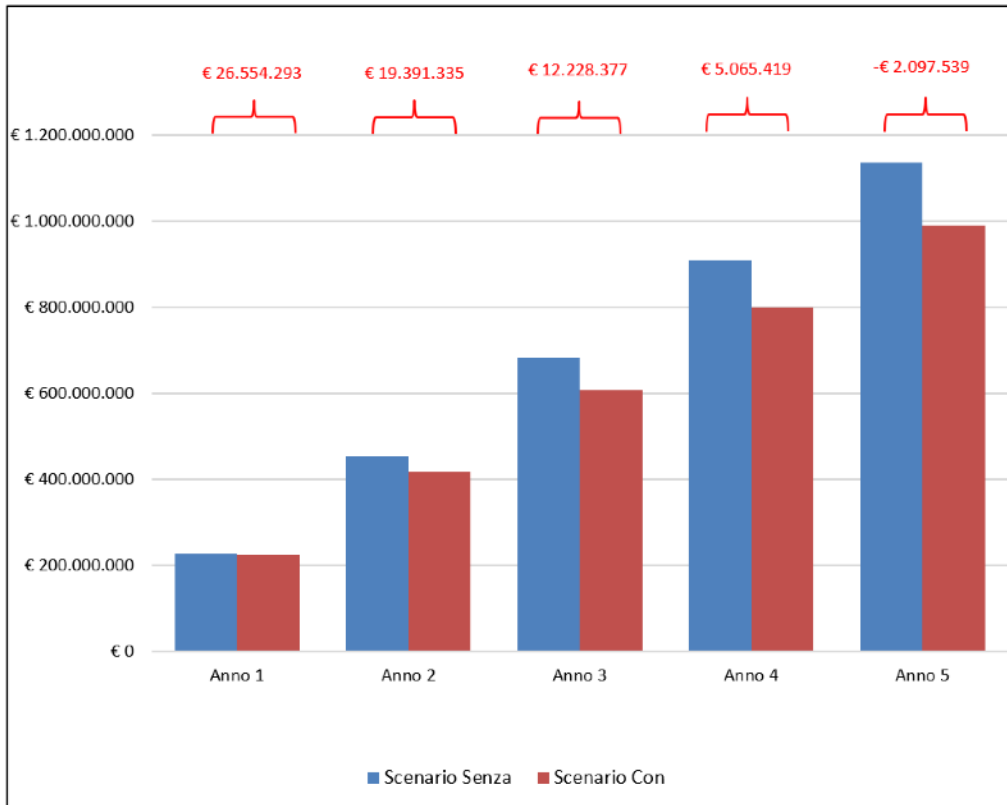
<b>Anno 5</b>	<b>Scenario Senza</b>	<b>Scenario Con</b>	<b>BUDGET IMPACT</b>
<b>Costo dispositivo</b>	€ 0	€ 33.717.250	<b>€ 33.717.250</b>
<b>Costo delle fratture</b>	€ 180.161.379	€ 151.110.356	<b>-€ 29.051.022</b>
<b>Altri costi diretti sanitari (Hosp)</b>	€ 178.451.979	€ 178.451.979	<b>€ 0</b>
<b>Costo Fisioterapia/riabilitazione</b>	€ 41.945.842	€ 35.182.075	<b>-€ 6.763.767</b>
<b>Costi diretti a carico delle famiglie</b>	€ 0	€ 0	<b>€ 0</b>
<b>Totale Spesa</b>	<b>€ 400.559.200</b>	<b>€ 398.461.661</b>	<b>-€ 2.097.539</b>

**Tabella 18b. Risultati dell'analisi di Budget Impact in ambito SOCIALE (SoC 80%-Equistasi @20%)**

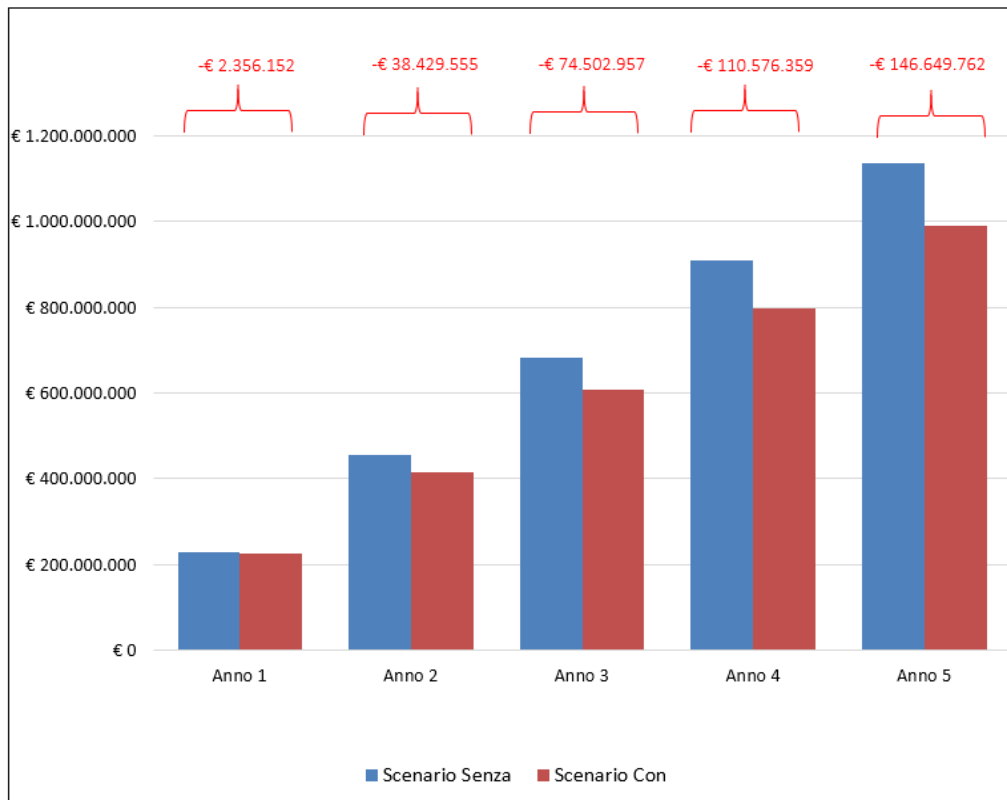
<b>Anno 5</b>	<b>Scenario Senza</b>	<b>Scenario Con</b>	<b>BUDGET IMPACT</b>
<b>Costo dispositivo</b>	€ 0	€ 33.717.250	<b>€ 33.717.250</b>
<b>Costo delle fratture</b>	€ 180.161.379	€ 151.110.356	<b>-€ 29.051.022</b>
<b>Altri costi diretti sanitari (Hosp)</b>	€ 178.451.979	€ 178.451.979	<b>€ 0</b>
<b>Costo Fisioterapia/riabilitazione</b>	€ 41.945.842	€ 35.182.075	<b>-€ 6.763.767</b>
<b>Costi diretti a carico delle famiglie</b>	€ 736.346.387	€ 591.786.112	<b>-€ 144.560.275</b>
<b>Totale Spesa</b>	<b>€ 1.136.905.587</b>	<b>€ 990.247.773</b>	<b>-€ 146.657.814</b>

Infine, le Figure 6a e 6b, mostrano come il ritorno dell'investimento iniziale per l'acquisto del dispositivo, si raggiunga tra il quarto ed il quinto anno in termini di soli costi diretti sanitari, mentre si ottengano sostanziali riduzioni di costo già dopo il primo anno di utilizzo del dispositivo quando si considera la prospettiva sociale (inclusione dei costi indiretti).

**Figura 6a. – Risultati di Spesa SSN nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5**



**Figura 6b. – Risultati di Spesa SOCIALE nello scenario SoC 80%-Equistasi® 20% - Anno 5**





## Bibliografia

1. Parkinson.it. <https://www.parkinson.it/morbo-di-parkinson.html>. 2019 [cited 2019 5 Maggio].
2. Equistasi.it. <http://equistasi.com/equistasi-nella-terapia-della-malattia-di-parkinson/#1501764775-2-96>. 2019 [cited 2019 5 Maggio].
3. Dott. Antonino Sergi, N. *Unione Parkinsoniani (Associazione di volontariato a sostegno dei malati di morbo di parkinson) Le Discinesie nella malattia di Parkinson: problemi di terapia nelle fasi avanzate*"  
2018.
4. Genever RW, D.T., Medcalf P *Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study. Age Ageing* 34: 21–24. 2005.
5. Wood BH, B.J., Bowron A, Walker RW *Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 721-725, 2002.
6. Li Tan, Y.W., Lingling Zhou, Yun Shi, Fan Zhang, Li Liu, Shaofa Nie, *Parkinson's Disease and Risk of Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. PLOS ONE, published 08 Apr 2014
7. Gazibara T, P.T., Kusic Tepavcevic D, Tomic A, Stankovic I, Kostic VS, Svetel M., *Fall frequency and risk factors in patients with Parkinson's disease in Belgrade, Serbia: A cross-sectional study*. Epub-Geriatri Gerontol INT., 28 Apr 2014
8. Fink HA, K.M., Taylor BC, Schousboe JT, Orwoll ES, Ensrud KE, *Association of Parkinson's disease with accelerated bone loss, fractures and mortality in older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study*. Osteoporos Int., 2008.
9. Lee G, C.Y., Beom J, Chun C, Kim CH, Oh BM. , *Evaluating the differential electrophysiological effects of the focal vibrator on the tendon and muscle belly in healthy people*. Ann Rehabil Med, 2014.
10. Na Jin Seo, K.L., Leonardo Bonilha, Abigail W Lauer, Brian D Schmit. , *Effect of imperceptible vibratory noise applied to wrist skin on fingertip touch evoked potentials, an EEG study*. Physiol Rep, 2015.
11. Cosenza, S.-A.S.P., *Delibera del direttore generale n°2101 del 20 nov. 2017*. 20 nov. 2017.
12. D. Volpe, M.G.G., A. Fasano, *A Wearable Proprioceptive Stabilizer (EquistasiH) for Rehabilitation of Postural Instability in Parkinson's Disease: A Phase II Randomized Double-Blind, Double-Dummy, Controlled Study*. PLOS ONE, 2014.
13. Volpe, D., M. G. Giantin, A. Fasano, A. Scutari and M. Sambini, *The effect of focal mechanical vibrations with a wearable device (Equistasi) on rehabilitation of postural instability in Parkinson's disease*. 2014.
14. Pepe, A., F. Marchetti, S. Paravati and M. Tramontano *Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients. Preliminary study*. Neurological Sciences, 2015: p. 36(2): S212-S213
15. A. Pepe, S.P., G. Chini and P. Paone *Proprioceptive focal stimulation (Equistasi®) may improve gait in severe Parkinson's disease patients: Gait analysis double-blind, double-dummy randomized study*. Movement Disorders, 2017: p. 32(suppl 2): 947-948
16. Ferreira JJ, K.R., Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. , *Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease*. European Journal of Neurology 2013: p. 20:5-15
17. Alfonsi E, P.P., Tassorelli C, De Icco R, Moglia A, Alvisi E, et al. , *Acute effects of high-frequency micro-focal vibratory stimulation on the H reflex of the soleus muscle. A double-blind study on health subject*. Functional Neurology 2015: p. 30(4): 269-274
18. NICE. *Parkinson's disease in adults*. 2017.
19. Balash Y, P.C., Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. , *Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors*. Journal of Neurology. , 2005: p. 252(11):1310–1315. .
20. Ashburn A, S.E., Pickering RM, Ward CD., *Predicting fallers in a community-based sample of people with Parkinson's disease*. Gerontology, 2001: p. 47(5):277–281.
21. Emilia-Romagna., G.M.s.F.N.R., *Linee guida Terapeutiche: Farmaci per la cura della malattia di Parkinson*.
22. F. Serio, C.M., M. De Luca, P. Conte, G. Albani, A. Pepe. , *Focal Vibration training (Equistasi®) to improve posture. A retrospective study in Parkinson's disease. . sensors*, 2019: p. 477368.

23. L Leonardi, M.A., C Marcotulli, G Arcuria, M Serrao, F Pierelli, P Paone, et al. , *A wearable proprioceptive stabilizer for rehabilitation of limb and gait ataxia in hereditary cerebellar ataxias: a pilot openlabeled study.* .
24. P., P., *Costi e benefici del SSN sulle fratture causate da cadute nei soggetti affetti da morbo di Parkinson e nella popolazione anziana italiana, nell'ipotesi di utilizzo del dispositivo Equistasi.* 2017.
25. srl, E., *Bruchure del Prodotto Equistasi* 2017.
26. F.Spolaor, A.G., D.Pavan, L.Arab Yaghoubi, A.Peppe, P.Paone, Z.Sawacha, D.Volpe. , *Effects of the Equistasi® neurological rehabilitation's device on Parkinson's disease patients' gait.*, in *Gait & Posture.* 2018, Short Communication. p. 044- Volume 65, Supp. 1, Sept '18, 309-310.
27. G. Longo, S.B., G.C. Salvo, V. Burgio, F.R. Evola, M.A. Rosa. , *Le complicanze delle fratture mediali del collo femorale nel paziente anziano.* . *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, 2017: p. 43:117-124.
28. M. Rossini, P.P., F. Fitto, P. Camboa, A. Angeli, G. Guida, S. Adami. , *Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy.* . *Reumatismo*, 2005: p. 57(2):97-102.
29. G Abbruzzese, P.B., F Stocchi, E Pelosin, A Fasano, *Studio multicentrico osservazionale di coorte sulla frequenza ed i fattori predittivi di caduta nei pazienti con malattia di parkinson.* . 2013. **Prot. Progetto Cadute – Protocollo Emendamento Sostanziale 1 del 14-06-2013 - Versione 3.**
30. B H Wood, J.A.B., A Bowron, R W Walker. , *Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002: p. 72:721–725.
31. R Ravasio, E.M., M Manca. , *Economic evaluation of early surgical intervention in patient with lateral femoral fractures.*
32. S Palermo, L.L., M Zibetti, R Rosato, D Leotta, M Amanzio *A novel framework for understanding reduced awareness of dyskinesias in Parkinson's Disease.* 2017.
33. M. C. Hechtner, T.V., Y. Zöllner, S. Schröder, J. B. Sauer, H. Binder, S. Singer, R. Mikolajczyk. , *Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries.* . *Parkinsonism Relat Disord*, 2014: p. 20(9):969-74.
34. Serio F., M.C., De Luca M., Conte PG., Peppe A. , *Efficacy of rehabilitation associated with focal micro-vibrations released by the Equistasi device. A prospective observational non-pharmacological Study, in two years of observations in the ASL Taranto territory.* . 2017.
35. A. Peppe , S.P., M. G. Baldassarre, L. Bakdounes , F. Spolaor, A. Guidotto, D. Pavan, Z. Sawacha, G. Veneziano, A. Mauro, G. Albani, M. Avenali, G. Sandrini, C. Tassorelli, D. Volpe., *Proprioceptive Focal Stimulation (Equistasi®) May Improve Motor Symptoms In Moderate Parkinson's Disease Patients Italian Multicentric Preliminary Open Study.* 2019: Barcellona.
36. Sullivan, S.D., et al., *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force.* *Value Health*, 2014. 17(1): p. 5-14. 2014.
37. Ministero della salute. *Malattia di Parkinson.* 2013 18 dicembre 2013; Available from: [http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1\\_5.jsp?id=167&area=Malattie\\_del\\_sistema\\_nervoso](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=167&area=Malattie_del_sistema_nervoso).
38. ISTAT. *Popolazione Italiana residente 2018.* 2019; Available from: <http://demo.istat.it/pop2018/index.html>.
39. Sullivan, S.D., et al., *Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force.* *Value Health*, 2014.
40. MARCHE, R., *SDO 2008-2014 Regione Marche.* 2018.
41. (Altems), A.C.e.A., *I costi della malattia di Parkinson.* 2013.