



PUNTO 23 DELL'ODG DELLA SEDUTA DEL 13/07/2017

ESTRATTO DEL VERBALE

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1073 / DGR del 13/07/2017

OGGETTO:

Linee di indirizzo regionali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente. Aggiornamento e individuazione dei nuovi Centri di riferimento regionali.

COMPONENTI DELLA GIUNTA REGIONALE

| | | |
|----------------|--------------------------|---------------|
| Presidente | Luca Zaia | Presente |
| Vicepresidente | Gianluca Forcolin | Presente |
| Assessori | Luca Coletto | Presente |
| | Giuseppe Pan | Presente |
| | Roberto Marcato | Presente |
| | Gianpaolo E. Bottacin | Presente |
| | Manuela Lanzarin | Presente |
| | Elena Donazzan | Presente |
| | Federico Caner | Assente |
| | Elisa De Berti | Presente |
| | Cristiano Corazzari | Assente |
| | Segretario verbalizzante | Mario Caramel |

RELATORE ED EVENTUALI CONCERTI

LUCA COLETTA

STRUTTURA PROPONENTE

AREA SANITA' E SOCIALE

APPROVAZIONE:

Sottoposto a votazione, il provvedimento è approvato con voti unanimi e palesi.

OGGETTO: Linee di indirizzo regionali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente. Aggiornamento e individuazione dei nuovi Centri di riferimento regionali.

NOTA PER LA TRASPARENZA

Si approva il documento "Linee di indirizzo regionali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente" - licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici nella seduta del 8 novembre 2016 -, che aggiorna e sostituisce i percorsi assistenziali di cui agli Allegati A, B e C della DGR n. 1098 del 1.7.2014. Si individuano i nuovi Centri di riferimento regionali.

L'Assessore Luca Coletto riferisce quanto segue.

La Regione del Veneto con D.G.R. n. 1098 del 1.7.2014 approvava i percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria e Epilessia Refrattaria, declinando i criteri di selezione dei pazienti candidabili al trattamento, nonché alcuni requisiti indispensabili per i centri di riferimento regionali da abilitare all'impianto dei neurostimolatori per le citate patologie.

La stessa delibera attribuiva, inoltre, ai Centri di conseguenza individuati per il Parkinson Avanzato, l'Emicrania Cronica Refrattaria e l'Epilessia Refrattaria, il compito di selezionare il paziente, effettuare le procedure di impianto di neurostimolatori ed il successivo monitoraggio dei casi trattati.

I neurostimolatori sono dispositivi medici impiantabili attivi che agendo sul sistema nervoso attraverso una modulazione elettrica (neurostimolazione) sono in grado di controllare o ridurre i sintomi di diverse patologie. La specificità di tali impianti, utilizzati ove la terapia farmacologica non è da sola in grado di controllare i sintomi gravi legati alla patologia e, nel contempo, la delicatezza della problematica che l'impiego sottende, richiedono una particolare riflessione in ordine all'utilizzo dei neurostimolatori quale pratica le cui evidenze scientifiche, per talune patologie, sono ancora molto scarse e dibattute.

La Commissione tecnica regionale dei Dispositivi medici (CTR-DM) di cui alla D.G.R. n. 2700 del 29.12.2014 (oggi rinnovata con DGR 206 del 28.2.2017) sulla base del compiuto monitoraggio sui casi trattati, ravvisata la necessità di aggiornare i succitati percorsi assistenziali alla luce delle nuove evidenze di letteratura e della modifica delle indicazioni cliniche per alcuni dispositivi presenti sul mercato - avvalendosi, a tal fine, di un gruppo di lavoro costituito da propri componenti, neurologi e neurochirurghi operanti nella Regione del Veneto -, nella seduta 8 novembre 2016 ha licenziato il documento "Linee di indirizzo regionali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente", di cui all'**Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento, che si propone di approvare quale aggiornamento dei percorsi assistenziali di cui agli allegati A, B e C della sopra citata D.G.R. n. 1098/2014.

L'aggiornamento riguarda sia raccomandazioni di utilizzo dei neurostimolatori e modalità di monitoraggio dei pazienti, che i requisiti indispensabili che i Centri di riferimento regionali devono possedere per poter eseguire tali impianti.

Alla luce, quindi, dei nuovi criteri e requisiti definiti nel documento di indirizzo di cui all'**Allegato A**, della casistica storica e/o esperienza maturata nella gestione delle procedure, della valenza regionale o provinciale delle U.O. di Neurologia e Neurochirurgia - come individuate dalla D.G.R. n. 2122 del 19.11.2013 e succ. mod. -, si propone di individuare, quali Centri di riferimento regionale per le patologie in oggetto, fatte salve eventuali successive determinazioni derivanti dall'applicazione della L.R. n. 19/2016, le seguenti unità operative, assegnando ad esse il compito di selezionare il paziente, effettuare le procedure di

impianto di neurostimolatori, il successivo monitoraggio nonché l'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze:

- Parkinson Avanzato - stimolazione cerebrale profonda - DBS
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 8 - Berica
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale Ca' Foncello - ULSS 2 - Marca Trevigiana
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale dell'Angelo di Mestre - ULSS 3 - Serenissima
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Padova
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

- Epilessia Farmacoresistente - neurostimolazione vagale - VNS
 - U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 8- Berica
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia - Azienda Ospedaliera di Padova
 - U.O. Neurologia Ospedale SS Giovanni e Paolo di Venezia - ULSS 3 - Serenissima
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

- Epilessia Farmacoresistente - stimolazione cerebrale profonda - DBS
 - U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo di Vicenza - ULSS 8 - Berica

Si propone di incaricare il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale di provvedere, sulla base di sopravvenute esigenze, alla revisione dei Centri di riferimento regionali sopra individuati e all'aggiornamento del documento di cui all'**Allegato A** a seguito di nuove evidenze scientifiche.

Si ribadisce la non raccomandazione della neurostimolazione nel trattamento dell'Emicrania Cronica Refrattaria, già disposta - con nota della Regione del Veneto, Settore Farmaceutico- Protesica-Dispositivi Medici n. 524073 del 5.12.2014 - a seguito della comunicazione da parte della ditta produttrice nel sito del Ministero della Salute del 10 ottobre 2014 della rimozione dalle istruzioni di impiego dell'indicazione "stimolazione del nervo occipitale (ONS) per il trattamento dell'emicrania cronica intrattabile" dai dispositivi medici in commercio dotati di marchio CE: pertanto, si propone di rimuovere i moduli relativi alle modalità di selezione e del successivo monitoraggio di cui agli Allegati B1, B2, B3, B4 della D.G.R. n. 1098/2014.

Infine, in considerazione dell'individuazione di nuove modalità di monitoraggio degli esiti e dei casi trattati con neurostimolazione cerebrale e vagale nei pazienti affetti dalle patologie in oggetto, declinate nel nuovo documento di indirizzo, si propone di superare le precedenti procedure di cui agli allegati C1 e C2 della DGR n. 1098/2014, anch'essi sostituiti dal citato all'**Allegato A** al presente atto.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

UDITO il relatore, il quale dà atto che la struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale e regionale, e che successivamente alla definizione di detta istruttoria non sono pervenute osservazioni in grado di pregiudicare l'approvazione del presente atto;

VISTA la L.R. 25.10.2016, n. 19 - Istituzione dell'ente di governance della sanità veneta denominato "Azienda per il governo della Sanità della Regione del Veneto-Azienda Zero". Disposizioni per la individuazione dei nuovi ambiti territoriali delle Aziende ULSS;

VISTA la D.G.R. n. 4091 del 30.12.2003 - Impianti per stimolazione cerebrale profonda in pazienti affetti dalla malattia di Parkinson;

VISTA la D.G.R. n. 2122 del 19.11.2013 - Adeguamento delle schede di dotazione ospedaliera delle strutture pubbliche e private accreditate, di cui alla l.r.39/1993, e definizione delle schede di dotazione territoriale delle unità organizzative dei servizi e delle strutture di ricovero intermedie. PSSR 2012-2016. Deliberazione n. 68/CR del 18 giugno 2013;

VISTA la D.G.R. n. 1098 del 1.7.2014 - Aggiornamento del percorso assistenziale per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato e avvio di nuovi percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Refrattaria. Individuazione dei Centri regionali di riferimento;

VISTA la D.G.R. n. 2700 del 29.12.2014 - Modifica alla rete regionale delle commissioni preposte alla valutazione dei dispositivi medici. Revoca della Dgr n. 2517 del 4.8.2009 e della Dgr n. 2988 del 6.10.2009;

VISTA la D.G.R. n. 206 del 28.2.2017 - Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei dispositivi medici istituita con D.G.R. n. 2700 del 29.12.2014. Integrazione delle funzioni della Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici e delle Commissioni Tecniche Aziendali dei Dispositivi Medici. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici.

DELIBERA

1. di approvare il documento "Linee di indirizzo regionali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia farmacoresistente", **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento, che aggiorna e sostituisce i percorsi assistenziali di cui agli allegati A, B e C della D.G.R. n. 1098 del 1.7.2014;
2. di individuare, sulla base di quanto esposto in premessa, quali Centri di riferimento regionale per il trattamento di Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente, fatte salve eventuali successive determinazioni derivanti dall'applicazione della L.R. n. 19/2016, le seguenti unità operative :
 - Parkinson Avanzato - stimolazione cerebrale profonda - DBS
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 8- Berica
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale Ca' Foncello - ULSS 2 - Marca Trevigiana
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Ospedale dell'Angelo di Mestre - ULSS 3 - Serenissima
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Padova
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
 - Epilessia Farmacoresistente - neurostimolazione vagale - VNS
 - U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo - ULSS 8- Berica
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia - Azienda Ospedaliera di Padova
 - U.O. Neurologia Ospedale SS Giovanni e Paolo di Venezia - ULSS 3 - Serenissima
 - U.O. Neurologia/U.O. Neurochirurgia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
 - Epilessia Farmacoresistente - stimolazione cerebrale profonda - DBS
 - U.O. Neurologia /U.O. Neurochirurgia Ospedale San Bortolo di Vicenza - ULSS 8 - Berica
3. di assegnare ai Centri sopra individuati il compito di selezionare il paziente, effettuare le procedure di impianto di neurostimolatori, il successivo monitoraggio nonché l'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze;
4. di confermare, per le motivazioni riportate in premessa, la non raccomandazione della neurostimolazione nel trattamento dell'emicrania cronica refrattaria e di rimuovere, pertanto, i moduli relativi alle modalità di selezione e del successivo monitoraggio di cui agli Allegati B1, B2, B3, B4 della D.G.R. n. 1098/2014.

5. di approvare le nuove modalità di monitoraggio degli esiti e dei casi trattati con neurostimolazione cerebrale e vagale nei pazienti affetti dalle patologie in oggetto, come declinate nel documento di indirizzo di cui all'**Allegato A** al presente atto, che sostituisce gli allegati C1 e C2 della DGR n. 1098/2014;
6. di incaricare il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale di provvedere sulla base di sopravvenute esigenze alla revisione dei Centri di riferimento regionali di cui al punto 2 e all'aggiornamento del documento di cui all'**Allegato A** a seguito di nuove evidenze scientifiche;
7. di individuare l'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici per l'esecuzione del presente atto;
8. di dare atto che la presente deliberazione non comporta spese a carico del bilancio regionale;
9. di pubblicare la presente deliberazione nel Bollettino Ufficiale della Regione.

IL VERBALIZZANTE
Segretario della Giunta Regionale
F.to Avv. Mario Caramel



**Linee di indirizzo regionali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente****Premessa**

La Regione del Veneto con DGR n. 1098 del 01/07/2014 ha approvato i percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria e Epilessia Farmacoresistente, individuando i criteri di selezione dei pazienti candidabili, i requisiti dei centri abilitati all'impianto e attivando un monitoraggio dei casi trattati.

Sulla base del monitoraggio effettuato ad aprile 2016, come previsto dal documento, la Commissione Tecnica Regionale dei Dispositivi Medici (CTR-DM) nella seduta del 31 maggio 2016 ha ritenuto opportuno aggiornare i succitati percorsi alla luce delle evidenze di letteratura e della modifica delle indicazioni cliniche per alcuni dispositivi coinvolti presenti sul mercato.

Obiettivo

Il presente documento ha la finalità di aggiornare i percorsi assistenziali per l'impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Farmacoresistente, approvati con DGR n.1098 del 01/07/2014.

Le risposte ai quesiti sono accompagnate da un giudizio relativo alla qualità delle evidenze disponibili (livello della prova, con un punteggio espresso in numeri romani da I a VI) e dalla forza della raccomandazione (espressa con una lettera da A ad E) (vedi tabella sottostante).

| LIVELLI DI PROVA | |
|-----------------------------|--|
| I | Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati. |
| II | Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato. |
| III | Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi. |
| IV | Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi. |
| V | Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo. |
| VI | Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida. |
| FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI | |
| A | L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II. |
| B | Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata. |
| C | Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento. |
| D | L'esecuzione della procedura non è raccomandata. |
| E | Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura. |



Quesito 1: la neurostimolazione cerebrale profonda (DBS) è indicata per il trattamento del Parkinson Avanzato?

Raccomandazioni

La DBS deve essere attentamente considerata per pazienti adulti con diagnosi di Parkinson da almeno 5 anni e refrattari alla terapia medica, in assenza di comorbidità e alterazioni cognitive o psichiatriche clinicamente rilevanti, responsivi alla levodopa e con complicanze motorie (fluttuazioni motorie e/o discinesie) in grado di determinare un significativo grado di disabilità.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Non esistono differenze significative tra i due target di stimolazione del nucleo subtalamico (STN) e del globo pallido (GPi) in termini di efficacia terapeutica.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Non esiste un limite di età assoluto per l'intervento, anche se la DBS in soggetti di età superiore ai 70 anni deve essere presa in considerazione con cautela.

Livello della prova: V

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Per la strategia di ricerca della letteratura primaria si rimanda all'appendice; sono state reperite ed analizzate inoltre le linee-guida più recenti.

Una revisione sistematica e metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT) ha verificato l'efficacia della DBS in aggiunta alla terapia medica a confronto con la terapia medica da sola in pazienti con Parkinson che non rispondono adeguatamente al trattamento farmacologico. Gli studi inclusi sono stati 6 RCT (n=1184) riportati in 7 articoli; l'età media dei partecipanti era di 60 anni circa, ad eccezione di due studi in cui sono stati reclutati pazienti con sintomi precoci e con un'età media di 48 e 52 anni rispettivamente; in tutti i casi è stato impiantato l'elettrodo nel nucleo subtalamico (STN), ad eccezione di pochi pazienti (n=65) che hanno ricevuto la chirurgia del globo pallido interno (GPi) (i risultati non sono comunque presentati in modo differenziato); il follow-up varia da 3 a 24 mesi. Le caratteristiche dei pazienti inclusi negli studi comprendono: pazienti con diagnosi di Parkinson da almeno 5 anni (563 pazienti in 4 RCT); refrattari alla terapia medica (1028 pazienti in 4 RCT); assenza di demenza o di malattie psichiatriche (176 pazienti in 2 RCT); responsività alla levodopa (506 pazienti in 2 RCT); sintomi motori da moderati a gravi (818 pazienti in 5 RCT). I risultati sono suddivisi per outcome. Gli autori dichiarano che i valori sono statisticamente significativi senza però riportare valori di p. I disturbi motori, misurati con la UPDRS-III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) in 5 studi su circa 1000 pazienti, sono migliori nel gruppo DBS sia nella fase off-medication² (Weighted Mean Difference (WMD)=15,20, 95% CI 12,23 18,18; standardized mean difference (SMD)=1,35) che nella fase on-medication (WMD=4,36, 95% CI 2,80 5,92; SMD=0,53). Tuttavia i risultati mostrano una significativa eterogeneità (I²=77% e 54% rispettivamente). La riduzione delle complicanze misurate dal UPDRS-IV in 4 studi (n=820) è risultata a favore della DBS (WMD=3,67, 95% CI 3,03 4,31; SMD=1,13) e l'eterogeneità è leggermente sotto il limite della significatività statistica (I²=48%). Infine 5 studi (n=980) hanno valutato la qualità di vita attraverso il questionario PDQ-39 (39-item Parkinson's Disease Questionnaire) e hanno dimostrato un miglioramento significativo nel gruppo DBS (WMD=7,43, 95% CI 5,61 9,26; SMD=0,62), senza eterogeneità significativa dei risultati (I²=25%)¹.

Inoltre il National Institute for Clinical Excellence (NICE) nel 2006 ha definito che le evidenze appaiono adeguate per supportare l'uso della procedura, riportando i seguenti criteri di selezione dei pazienti:

¹ Il gold standard internazionale per la valutazione clinica della malattia di Parkinson

² La fase off è intesa quando i pazienti non assumono farmaci antiparkinson da/per almeno 12 ore

complicanze motorie nonostante la terapia medica ottimale, buone condizioni di salute generali ed assenza di comorbidità clinicamente rilevanti, responsivi alla levodopa e assenza di alterazioni cognitive o psichiatriche clinicamente rilevanti come depressione maggiore o demenza^{2,3}.

Anche le linee-guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS-SNLG) del 2013, nel quesito sui criteri di selezione per i pazienti candidati alla terapia chirurgica, hanno raccomandato i criteri dello studio CAPSIT⁴ (diagnosi di Parkinson idiopatico, buona risposta alla levodopa, presenza di complicanze motorie (fluttuazioni motorie e/o discinesie) in grado di determinare un significativo grado di disabilità) e hanno sottolineato che l'età di inclusione e le condizioni cognitive devono essere attentamente valutate nel processo di selezione.

Per il trattamento del Parkinson con DBS è stata sperimentata la stimolazione di due regioni del cervello: il nucleo subtalamico (STN) e il globo pallido interno (GPi). La scelta del target dipende dall'esperienza e dal giudizio di neurologici e neurochirurghi, tuttavia è stata condotta una metanalisi per dimostrare l'efficacia di STN e GPi DBS in pazienti con Parkinson avanzato refrattari alla terapia medica. Sono stati selezionati 6 RCT che confrontano la stimolazione STN vs GPi in 563 pazienti (276 vs 287) in cui i risultati terapeutici sono stati rilevati a 6 mesi (4 studi) e 12 mesi (2 studi), usando questionari quali ad esempio l'UPDRS. Poiché i pazienti continuano la terapia farmacologica durante gli studi, le misure al baseline e alla fine del trattamento sono state valutate sia in fase on-medication sia in fase off-medication². Tutti i pazienti arruolati negli studi hanno una diagnosi di Parkinson da almeno 10 anni. I risultati sono suddivisi per outcome. L'uso di GPi DBS non ha mostrato un miglioramento significativo rispetto a STN DBS durante la fase on-medication nel punteggio UPDRS-III (valutazione clinica delle capacità motorie), con un cambiamento di 0,68 punti (95% CI da -2,12 a 3,47; $p=0,63$; 5 studi; 518 pazienti); si è ottenuto un risultato non significativo anche nella fase off-medication (SMD=1,83; 95% CI da -3,12 a 6,77; $p=0,47$; 5 studi; 518 pazienti). La STN DBS consente una riduzione del dosaggio dei farmaci maggiore rispetto a GPi DBS (95% CI 129,27-316,64, $p<0,00001$; 5 studi; 540 pazienti). I sintomi psichiatrici, misurati con Beck Depression Inventory (BDI) score, sono migliori rispetto al baseline dopo il trattamento con GPi DBS rispetto a STN DBS (SMD=-2,28; 95% CI da -3,73 a -0,84, $p=0,02$; 3 studi, 382 pazienti). Gli eventi avversi invece sono stati riportati in tre studi ma i risultati non sono considerabili per una metanalisi, anche se due di questi studi forniscono dettagli sulle complicanze sostenendo una differenza non significativa tra i due trattamenti. In generale la metanalisi non sembra rivelare differenze significative tra i due gruppi di trattamento in termini di efficacia terapeutica, ad eccezione dei punteggi di riduzione dei farmaci e di depressione, rispettivamente a favore dell'uno o dell'altro target⁵.

Le linee-guida dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS-SNLG) del 2013 prevedono un quesito che confronta la DBS con gli interventi di lesione concludendo che le prove disponibili, pur presentando numerosi limiti, consentono di affermare che l'efficacia della pallidotomia unilaterale è simile a quella della stimolazione unilaterale del GPI o del STN, e così, in mani esperte, la sua sicurezza; la pallidotomia bilaterale è probabilmente meno sicura della DBS bilaterale del nucleo subtalamico (STN) che (insieme alla DBS bilaterale del GPI) rappresenta l'intervento di scelta nei casi in cui i sintomi siano bilaterali, associati a disturbi assiali e a freezing dell'andatura in fase off⁶.

Anche il NICE nel 2006 sottolinea che con le evidenze al momento disponibili non è possibile decidere quale target di stimolazione sia preferenziale tra STN e GPi².

In merito all'età uno studio osservazionale su una serie di casi valuta la variabilità della risposta motoria a seguito di DBS del STN in pazienti ($n=46$) stratificati per età ≥ 70 anni o <70 , facendo una analisi per sottogruppi. Ad un anno di follow-up la rigidità è risultata migliore in modo staticamente significativo (del 58%) nel sottogruppo di età < 70 anni ($p=0,004$), mentre la variazione non è risultata staticamente significativa nei pazienti ≥ 70 anni⁷.



Quesito 2: la neurostimolazione occipitale (ONS) è indicata per il trattamento dell'emicrania cronica refrattaria?

Raccomandazioni

La neurostimolazione per il trattamento dell'emicrania cronica refrattaria non è raccomandata.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: D

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Ad ottobre 2014 la ditta St. Jude Medical (SJM)⁸ comunicava la rimozione dalle istruzioni d'impiego dei propri prodotti dell'indicazione "stimolazione del nervo occipitale (ONS) per il trattamento dell'emicrania cronica intrattabile", poiché i dati non erano abbastanza convincenti da dimostrare che i benefici della terapia fossero superiori ai rischi. Considerato che tali dispositivi risultavano gli unici dispositivi medici sul mercato in possesso del marchio CE per tale indicazione, con nota della Regione del Veneto n. 524073 del 05.12.2014, si è ritenuto opportuno sospendere l'arruolamento dei pazienti affetti da tale patologia, previsto dalla DGR n.1098 del 1 luglio 2014.

Quesito 3: la neurostimolazione vagale (VNS) è indicata per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente?

Raccomandazioni

La VNS può essere indicata in pazienti > 12 anni con crisi epilettiche focali con o senza generalizzazione, refrattari alla terapia medica (almeno due farmaci antiepilettici) e non candidabili a trattamenti chirurgici o in cui il trattamento chirurgico è fallito.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Per pazienti affetti da sindromi epilettiche generalizzate o miste refrattari alla terapia medica e non candidabili a trattamenti chirurgici o in cui il trattamento chirurgico è fallito esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la VNS.

Livello della prova: V

Forza della raccomandazione: C

Non emergono da letteratura evidenze sufficienti per stabilire un limite di età assoluto per l'intervento, anche se la VNS in soggetti di età superiore ai 70 anni deve essere presa in considerazione con cautela.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Per la strategia di ricerca della letteratura primaria si rimanda all'appendice; sono state reperite ed analizzate inoltre le linee-guida più recenti.

Una recente revisione sistematica e metanalisi della Cochrane (2015) ha selezionato tutti gli studi randomizzati su pazienti con epilessia caratterizzata da crisi focali tonico-cloniche (ad es.: semplici e complesse o secondariamente generalizzate), non responsivi ad almeno un farmaco antiepilettico, non eleggibili a chirurgia o in cui il trattamento chirurgico è fallito; sono emersi 5 RCT che hanno arruolato un totale di 439 pazienti, da 10 a 100 per braccio di trattamento. 3 RCT confrontano la stimolazione vagale (alta stimolazione – presunta terapeutica) con un gruppo di controllo attivo (bassa stimolazione – presunta "sham")³ in pazienti con età compresa tra 12 e 60 anni, uno confronta l'alta e la bassa stimolazione in pazienti pediatriche (range 4-18 anni) e uno esamina diversi parametri di stimolazione (rapid vs mild vs slow duty cycle) in pazienti sempre di età compresa tra 12 e 60 anni. Il follow-up dei pazienti negli studi

³ La bassa stimolazione è intesa come trattamento non terapeutico o sub-terapeutico

considerati è a breve termine (da 12 a 20 settimane) di qualità prevalentemente moderata; mancano studi randomizzati di buona qualità metodologica a medio e lungo termine. L'outcome riduzione delle crisi epilettiche $\geq 50\%$ analizzato nei 4 studi che confrontano alta vs bassa stimolazione dimostra una riduzione significativa a favore dell'alta stimolazione ($p=0,01$). Lo stesso outcome analizzato nello studio che confronta i diversi parametri di stimolazione, invece, non ha riportato differenze significative tra i gruppi.

Il tasso di sospensione del trattamento tra alta e bassa stimolazione è simile nei due gruppi ($p=0,25$). Le complicanze più comuni registrate sono state alterazione della voce e raucedine, tosse, dispnea, dolore, parestesia, nausea e mal di testa; poiché esiste una certa incertezza e imprecisione nella segnalazione di queste complicanze, non si possono trarre conclusioni tra i due gruppi. Tuttavia le percentuali di fallimento e eventi avversi suggeriscono che la tecnica è ben tollerata⁹.

Gli autori concludono che la VNS sembra essere un trattamento efficace come trattamento aggiuntivo per pazienti farmaco-resistenti con epilessia focale.

Una revisione sistematica della letteratura ed una metanalisi più datate analizzano gli stessi studi RCT e includono anche i risultati di studi osservazionali.

La revisione comprende 15 studi principalmente su popolazione adulta e 5 studi esclusivamente su popolazione pediatrica; le evidenze analizzate si suddividono in 2 studi RCT, 7 studi di coorte prospettici e 11 classificati come altri studi controllati; il numero medio di casi investigati per studio è stato di 90,7 (range 16-436); il follow-up medio è stato di 10,5 mesi (range 3-24 mesi); l'outcome analizzato è stata la riduzione delle frequenze di attacchi epilettici. I 2 RCT, inclusi anche nella review della Cochrane descritta in precedenza, indagano pazienti con crisi epilettiche focali intrattabili ($n=310$), dimostrando che la VNS alta stimolazione rispetto ad una bassa stimolazione è efficace nella riduzione delle crisi (30,9% vs 11,3% e 28% vs 15%; $p=0,01$)¹⁰.

Nella metanalisi le prove di efficacia per la VNS provengono da 15 studi prospettici (3 studi randomizzati controllati in cieco (327 pazienti), 2 studi RCT non in cieco (89 pazienti), 10 studi osservazionali (539 pazienti)), e da 59 studi retrospettivi (2366 pazienti). La tipologia di crisi epilettiche dei pazienti arruolati è di tipo focale nei 3 RCT in cieco e in un RCT non in cieco e focale, mista o generalizzata in un RCT non in cieco e negli studi osservazionali retrospettivi e prospettici. Il follow-up è di 3 mesi negli RCT e varia da 3 mesi a 2 anni negli studi osservazionali. I 4 RCT che indagano le crisi focali sono inclusi anche nella review della Cochrane descritta in precedenza. La meta-analisi inoltre analizza in modo disaggregato la risposta alla VNS a seconda del tipo di crisi in un sottoinsieme di pazienti ($n=787$). I risultati derivano da studi prevalentemente osservazionali senza gruppo di controllo e riportano che i pazienti con crisi generalizzate ($n=111$) hanno sperimentato un beneficio in termini di riduzione delle crisi del $57,5\% \pm 1,9\%$, i pazienti con crisi focali ($n=507$) del $42,5\% \pm 0,9\%$ e i pazienti con crisi miste ($n=169$) del $53,7\% \pm 1,9\%$ ¹¹.

Infine un RCT, non incluso nelle revisioni/metanalisi precedentemente descritte, ha analizzato gli effetti a lungo termine della VNS in pazienti in trattamento con terapia medica ottimale (BMP) rispetto alla terapia medica da sola sulla qualità di vita in pazienti con crisi epilettiche focali farmaco-resistenti. L'endpoint primario è stato il cambiamento a 12 mesi rispetto al basale nel punteggio totale del questionario "89-item Quality Life in Epilepsy Inventory" (QOLIE-89). I risultati riportano una differenza significativa nel miglioramento della qualità della vita nel gruppo VNS e BMP (48 pazienti) rispetto alla BMP da sola (48 pazienti) ($p<0,05$)¹².

La LICE (Lega Italiana contro l'Epilessia) nel 2010 sostiene che la VNS possa essere considerata un trattamento per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente sia in età adulta che in età pediatrica per cui sia stato escluso o rifiutato un trattamento chirurgico curativo. La LICE riporta inoltre che non esiste una definizione universalmente accettata di farmaco-resistenza. Quella proposta dalla "ILAE Commission on Therapeutic Strategies" è che l'epilessia sia definita farmaco-resistente sulla base del fallimento, nel raggiungere una duratura libertà dalle crisi, di due farmaci ben tollerati, scelti ed utilizzati in modo appropriato¹³.

L'ILAE Commission on Classification and Terminology inoltre propone la seguente classificazione eziopatogenetica per l'epilessia: genetica, strutturale/metabolica e da causa non nota¹⁴.

La American Academy of Neurology (AAN) nel 2013 riporta raccomandazioni di livello C ("l'intervento è possibilmente efficace, inefficace o pericoloso. Esiste una sostanziale incertezza e sono necessarie ulteriori prove prima che sia raccomandato o sconsigliato) per pazienti > 12 anni refrattari alla terapia medica, non



candidabili alla chirurgia, con crisi focali, generalizzate e con Lennox-Gastaut syndrome (LGS)¹⁵. Il National Institute for Clinical Excellence (NICE) nel 2012 indica l'uso della VNS come terapia aggiuntiva per ridurre la frequenza delle crisi epilettiche negli adulti e nei bambini refrattari al trattamento farmacologico e che non sono candidabili alla chirurgia resettiva. Queste indicazioni includono pazienti con disordini epilettici focali (con o senza secondaria generalizzazione) o crisi generalizzate¹⁶.

Nonostante non emergano da letteratura evidenze sufficienti per stabilire un limite di età assoluto per l'intervento, il GdL ritiene che la VNS debba essere presa in considerazione con cautela in soggetti di età superiore ai 70 anni.

Quesito 4: la neurostimolazione cerebrale profonda (DBS) è indicata per il trattamento dell'epilessia farmacoresistente?

Raccomandazioni

Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la neurostimolazione cerebrale profonda del nucleo talamico anteriore per il trattamento dell'epilessia ad esordio focale (crisi focali e/o secondariamente generalizzate), che può essere considerata in pazienti adulti altamente selezionati refrattari alla terapia medica (almeno due farmaci antiepilettici), non candidabili alla chirurgia o che hanno fallito altre precedenti terapie chirurgiche, in assenza di gravi deficit cognitivi.

Livello della prova: II

Forza della raccomandazione: C

Non emergono da letteratura evidenze sufficienti per stabilire un limite di età assoluto per l'intervento, anche se la DBS in soggetti di età superiore ai 70 anni deve essere presa in considerazione con cautela.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Per altre sindromi epilettiche e per altri target di stimolazione ci sono evidenze con casistica troppo limitata per poter trarre conclusioni in merito ad efficacia e sicurezza.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Per la strategia di ricerca della letteratura primaria si rimanda all'appendice 1; sono state reperite ed analizzate inoltre le linee-guida più recenti.

Una recente revisione sistematica della Cochrane ha considerato gli RCT che hanno investigato la stimolazione cerebrale profonda o corticale in pazienti con epilessia refrattaria con crisi focali o generalizzate a confronto con "sham stimulation".

Sono emersi 10 RCT, di cui 9 pertinenti con il PICO definito (vedi appendice 1), che analizzano la stimolazione verso target differenti: 1 sulla DBS del nucleo talamico anteriore per pazienti con epilessia ad esordio focale (crisi focali e/o secondariamente generalizzate), 2 sulla DBS del nucleo talamico centro-mediano per epilessia generalizzata o con secondaria generalizzazione o con sindrome di Lennox-Gestaut, 3 sulla stimolazione cerebellare per epilessia con crisi generalizzate o focali o miste, 3 sulla DBS ippocampale per epilessia del lobo mediano temporale. Per ragioni di eterogeneità clinica i risultati emersi con diversi target di stimolazione non sono stati combinati. Ad eccezione dello studio sulla stimolazione del nucleo talamico anteriore (109 pazienti), gli altri studi hanno una esigua numerosità campionaria (da 2 a 13 pazienti per studio). In tutti gli studi vengono riportati risultati da 1 a 3 mesi di follow-up.

Gli autori concludono che, a confronto con la stimolazione "sham", la DBS del nucleo talamico anteriore riduce in modo moderatamente significativo la frequenza delle crisi in pazienti con epilessia refrattaria durante tutto il periodo della randomizzazione (-17,4%; 95% CI 31,2 -1,0; p=0,02), però è associata ad un più alto tasso di depressione auto-riferita (p=0,02) e di disturbi della memoria soggettivi (p=0,03); gli altri eventi avversi non riportano differenze significative. Per quanto riguarda invece la DBS del nucleo talamico centro-mediano, dell'ippocampo e la stimolazione cerebellare ci sono insufficienti evidenze per esprimere dichiarazioni conclusive solide in merito ad efficacia e sicurezza¹⁷.

Una pubblicazione recente^{18 19} riporta i risultati a lungo termine dei pazienti arruolati nello studio sulla DBS



del nucleo talamico anteriore descritto nella revisione; tali pazienti, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, impiantati e randomizzati a DBS vs “sham”, dopo 3 mesi di randomizzazione sono stati tutti portati a DBS e seguiti per 5 anni. I risultati a lungo termine sono stati registrati per 74 soggetti: la riduzione media della frequenza di crisi epilettiche è stata del 49% a 1 anno e del 69% a 5 anni ($p < 0,001$ per entrambi); il tasso di eventi avversi maggiori correlati al device è stato pari al 33,6%, per la maggior parte avvenuti nei primi mesi dopo l'impianto (infezione al sito d'impianto e al catetere), mentre eventi di depressione sono stati riportati nel 32,7% dei casi e disturbi della memoria nel 25,5%. Le evidenze, derivate da studi senza gruppo di controllo o da opinioni di esperti e consensus, riportano quindi che la DBS del nucleo talamico anteriore può essere una strategia efficace e sicura per pazienti con crisi epilettiche ad esordio focale farmaco-resistenti.

La LICE (Lega Italiana contro l'Epilessia) nel 2010 sostiene che la stimolazione elettrica di differenti strutture del sistema nervoso centrale rappresenta un'alternativa per i pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente e che la DBS sia una procedura ancora in fase di validazione⁶.

Il National Institute for Clinical Excellence (NICE) nel 2012 indica che le evidenze in merito alla DBS nel trattamento dell'epilessia refrattaria siano limitate sia in termini quantitativi che qualitativi. Pertanto, questa procedura dovrebbe essere utilizzata solo in regime di clinical governance, consenso, e audit o ricerca¹⁶.

Il gruppo di lavoro ritiene di raccomandare la procedura in pazienti che, oltre ad avere le caratteristiche riportate negli studi di letteratura analizzati, non presentino disturbi cognitivi e mentali gravi e che abbiano fallito altre precedenti terapie chirurgiche. Inoltre ritiene che la DBS debba essere presa in considerazione con cautela in soggetti di età superiore ai 70 anni.

Quesito 5: quali sono i criteri di scelta dei neurostimolatori in funzione delle condizioni cliniche dei pazienti?

Raccomandazioni

Parkinson

- Si identificano di seguito le caratteristiche dei neurostimolatori per il Parkinson abbinabili alle diverse tipologie di pazienti, fermo restando che rimane l'opportunità di valutare le eventuali particolari necessità del singolo paziente.

| Tipologia di paziente | Caratteristica del neurostimolatore | % stimata di utilizzo sul totale neurostimolatori |
|--|-------------------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - aspettativa di vita < 10 anni - sostituzione per esaurimento della batteria prevista oltre i 5 anni - scarse capacità di gestione del dispositivo | Non ricaricabile | 70% |
| <ul style="list-style-type: none"> - aspettativa di vita > 10 anni - sostituzione per esaurimento della batteria prevista entro i 5 anni - buone capacità di gestione del dispositivo | Ricaricabile | 30% |

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: B

Epilessia

- L'unico neurostimolatore per stimolazione vagale attualmente in commercio in Italia è il VNS Therapy Pulse della ditta Livanova.
- L'unico neurostimolatore per stimolazione cerebrale profonda attualmente in commercio in Italia con indicazione per epilessia è il neurostimolatore non ricaricabile Activa PC modello 37601 della ditta Medtronic.

**Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro**

Un sistema di neurostimolazione completo si compone di un generatore di impulsi impiantabile, che può essere ricaricabile o non ricaricabile, di elettrocateteri, di estensori e di adattatori. Il sistema è corredato da appositi programmatori che permettono di regolare il sistema di neurostimolazione e di impostare i parametri di stimolazione.

Parkinson

Non sono stati reperiti studi clinici che permettano di assegnare i singoli dispositivi a specifiche categorie di pazienti, tuttavia sulla base del consensus di esperti, il gruppo di lavoro ha espresso delle raccomandazioni.

La principale distinzione può essere individuata tra generatori ricaricabili e non ricaricabili.

Uno studio recente²⁰ ha confrontato i costi di impianto di neurostimolatori non ricaricabili versus la stima dei costi di neurostimolatori ricaricabili in pazienti con diverse patologie per valutare i potenziali vantaggi economici per il SSN Italiano/SSR Lombardia. Sono stati calcolati i costi per 139 pazienti sottoposti a intervento di sostituzione di un neurostimolatore non ricaricabile impiantati per diversi disturbi, principalmente per Parkinson (n=66) e distonia (n=46). È stato poi ipotizzato un secondo scenario in cui ai medesimi pazienti venivano impiantati i neurostimolatori ricaricabili al posto dei non ricaricabili. Sono stati quindi confrontati i costi, elaborando anche una analisi per sottogruppi in base alla patologia, con un tempo di osservazione di circa 8 anni e con un periodo di osservazione life-time. Per quanto riguarda il sottogruppo di pazienti con Parkinson non si è evidenziato un risparmio con l'utilizzo di IPG ricaricabili al follow-up di 8 anni (€ -47.024), mentre è risultato vantaggioso (€ 587.108) con l'analisi con periodo di osservazione "life-time" (24 anni). Il gruppo di pazienti con malattia di Parkinson ha dimostrato un tempo medio di prima sostituzione di 5,1 anni (SD 1,8; range 2-11). Gli autori di questo studio hanno concluso che per definire meglio quali pazienti con Parkinson dovrebbero essere selezionati per ricevere un neurostimolatore ricaricabile da un punto di vista economico, dovrebbe essere eseguito uno studio che definisca i criteri di selezione quali l'età al momento dell'impianto, la durata della malattia e la severità dei sintomi.

Il gruppo di lavoro, in un'ottica di costo-efficacia, concorda nel riservare i generatori ricaricabili a pazienti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e la previsione di sostituzione della batteria del generatore non ricaricabile entro 5 anni.

Secondo il gruppo di lavoro, inoltre, i neurostimolatori ricaricabili richiedono una maggiore abilità di gestione legata ad esempio ai tempi e alle modalità di ricarica. Si ritiene quindi necessario valutare il paziente sulla base di queste capacità gestionali.

Ulteriore caratteristica relativa ai neurostimolatori non ricaricabili è rappresentata dalla recente introduzione sul mercato (2015) di un elettrocatetere "direzionale", che permette di indirizzare la stimolazione solo in specifiche aree di interesse.

Uno studio pilota retrospettivo²¹ ha arruolato 7 pazienti impiantati con il nuovo sistema DBS direzionale e ha sperimentato entrambe le modalità di stimolazione, tradizionale e direzionale, per un periodo di osservazione da 4 a 9 giorni. Lo studio ha dimostrato che la differenza tra la finestra terapeutica (ovvero la differenza di corrente tra la soglia di efficacia e la soglia di eventi avversi in mA⁴) della DBS direzionale a confronto con la tradizionale non risulta statisticamente significativa ($4,0 \pm 1,5$ vs $3,6 \pm 1,4$ mA; $p=0,06$). Alla fine del periodo di osservazione in tutti i pazienti è stato programmato un setting direzionale, e al follow-up di 3 e 6 mesi nessun paziente ha espresso la necessità di avere una riprogrammazione ad un setting tradizionale. Questo studio presenta numerosi limiti quali la non cecità, la valutazione soggettiva delle soglie di rigidità e di eventi avversi, la mancanza di un follow-up a lungo termine, la numerosità campionaria molto limitata.

Un altro studio pilota su 8 pazienti²² ha fatto una valutazione intra-operatoria delle soglie per il beneficio terapeutico e gli effetti collaterali raggiunte con il nuovo elettrocatetere direzionale e con quello tradizionale. Lo studio ha mostrato che l'uso dell'elettrocatetere direzionale non ha riportato eventi avversi gravi e riproduce effetti terapeutici equivalenti all'elettrocatetere tradizionale (differenza < 1 mA nell'88,9% dei casi; $p<0,0001$).

⁴ milliAmpere



I limiti di tali studi suggeriscono la necessità di maggiori evidenze per poter trarre conclusioni sulla possibilità di abbinare tali caratteristiche a specifiche tipologie di pazienti, anche in considerazione della rapida evoluzione tecnologica.

I neurostimolatori presenti sul mercato e le loro caratteristiche sono elencati in tabella 1 in appendice.

Epilessia

Per il trattamento dell'epilessia il neurostimolatore vagale attualmente in commercio è il neurostimolatore non ricaricabile "VNS Therapy Pulse" della ditta Livanova. Dalla ricerca in banca dati/repertorio del Ministero della Salute risulta registrato anche il dispositivo "FitNes" della ditta Biocontrol Medical; la ditta distributrice (AMS Group) comunica che non è mai stato venduto e che non è più in commercio in Italia.

Quesito 6: quali devono essere i requisiti dei centri abilitati all'impianto?

Raccomandazioni

DBS

Gli impianti di neurostimolatori cerebrali (DBS) possono essere effettuati in centri che soddisfano i criteri di seguito riportati:

- Casistica storica e/o esperienza maturata nella gestione della procedura;
- Presenza di un Team multidisciplinare, costituito da neurologo e neurochirurgo, radiologo esperto in neuroradiologia e con eventuale supporto di neuropsicologo o psichiatra, operanti nella stessa struttura in rapporto di dipendenza o convenzione, che valutano l'eleggibilità all'intervento;
- Presenza nella stessa struttura di sala operatoria attrezzata per interventi di neurochirurgia in stereotassi e posti letto di terapia intensiva per eventuali complicanze;
- Esecuzione della procedura di primo impianto in regime di ricovero ordinario;
- Presenza di protocolli formalizzati per la presa in carico del paziente;
- Presa in carico del paziente da parte del centro di tutto il percorso assistenziale del paziente, dalla selezione, all'impianto, al monitoraggio, all'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

VNS

Gli impianti di neurostimolatori vagali (VNS) possono essere effettuati in centri che soddisfano i criteri di seguito riportati:

- Casistica storica e/o esperienza maturata nella gestione della procedura;
- Presenza di un Team multidisciplinare, costituito da neurologo, neurochirurgo e radiologo esperto in neuroradiologia, operanti nella stessa struttura in rapporto di dipendenza o convenzione, che valutano l'eleggibilità all'intervento;
- Presenza nella stessa struttura di sala operatoria e posti letto di terapia intensiva per eventuali complicanze;
- Esecuzione della procedura di primo impianto in regime di ricovero ordinario;
- Presenza di protocolli formalizzati per la presa in carico del paziente;
- Presa in carico del paziente da parte del centro di tutto il percorso assistenziale del paziente, dalla selezione, all'impianto, al monitoraggio, all'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro ritiene di confermare, uniformandoli, i requisiti dei centri impiantatori definiti dalla Regione del Veneto con DGR n. 1098 del 01/07/2014.

Si ritiene che la casistica storica e/o l'esperienza maturata nella gestione della procedura siano necessarie per assicurare la buona riuscita dell'intervento sia di VNS sia di DBS.

Risulta fondamentale un team multidisciplinare per garantire la corretta gestione dei pazienti sia con Parkinson che con epilessia complessa; tale importanza è sottolineata anche da linee-guida del NICE^{3,16,23}, che includono nel team figure quali il neurologo, il neurochirurgo, il neuroradiologo e idealmente il



neurofisiologo e strumenti per la valutazione psicologica.

I requisiti strutturali di sala operatoria specifici per l'intervento di DBS, sia nel trattamento del Parkinson che dell'Epilessia, sono dovuti al fatto che tale tecnica risulta più complessa; in riferimento alla DBS nell'epilessia la metodica stereotassica è raccomandata dalle linee-guida della LICE¹³.

Il gruppo di lavoro raccomanda infine che la gestione dei pazienti debba avvenire in centri regionali selezionati per la procedura di impianto di neurostimolatore, in cui vi sia la presenza di un team multidisciplinare per la valutazione del paziente e che si faccia carico di tutto il percorso assistenziale, dalla selezione fino al monitoraggio e alla gestione post impianto dei pazienti stessi, inclusa la sostituzione del generatore.

Monitoraggio

Vengono sospesi i monitoraggi degli esiti dei casi trattati e si individuano nuove modalità di monitoraggio.

Monitoraggio delle linee di indirizzo regionali per l'impianto di dispositivi per la neurostimolazione cerebrale e vagale attraverso i flussi disponibili (SDO, flusso consumi DM - DWH)*.

1. Percentuale di pazienti con intervento di impianto di neurostimolatori per DBS in pazienti affetti da Parkinson aderenti alla terapia con levodopa e che risultano aderenti ad almeno un altro farmaco antiparkinson nei 6 mesi precedenti (es.: dopamino agonisti - inibitori COMPT e MAO) = 100%
 - Numeratore: numero interventi di collocazione di impianto di neurostimolatori per DBS (codice intervento: 02.93+86.96) in pazienti con diagnosi di Parkinson (codice diagnosi: 332.0 o 333.1) rilevato da flusso SDO e che risultano aderenti alla terapia con levodopa (ATC: N04BA - flusso DDF3 e convenzionata) e almeno un altro farmaco antiparkinson nei 6 mesi precedenti (ATC: N04 escluso N04BA - flusso DDF3 e convenzionata)
 - Denominatore: numero interventi di collocazione di impianto di neurostimolatori per DBS (codice intervento: 02.93+86.96) in pazienti con diagnosi di Parkinson (codice diagnosi: 332.0 o 333.1) rilevato da flusso SDO
2. Percentuale di pazienti con epilessia refrattaria che risultano aderenti alla terapia con almeno due farmaci antiepilettici nei 6 mesi precedenti l'intervento e che hanno subito un impianto di VNS = 100%
 - Numeratore: numero interventi di collocazione di impianto di neurostimolatori per VNS (codice intervento: 04.92+86.96) in pazienti con diagnosi di epilessia (codice diagnosi: 345) rilevato da flusso SDO e che risultano aderenti alla terapia con almeno due farmaci antiepilettici nei 6 mesi precedenti (ATC: N03A - flusso DDF3 e convenzionata)
 - Denominatore: numero interventi di collocazione di impianto di neurostimolatori per VNS (codice intervento: 04.92+86.96) in pazienti con diagnosi di epilessia (codice diagnosi: 345) rilevato da flusso SDO
3. Percentuale di pazienti con epilessia refrattaria che risultano aderenti alla terapia con almeno due farmaci antiepilettici nei 6 mesi precedenti l'intervento che hanno subito un impianto di neurostimolatori per DBS = 100%
 - Numeratore: numero interventi di collocazione di impianto di neurostimolatori per DBS (codice intervento: 02.93+86.96) in pazienti con diagnosi di epilessia (codice diagnosi: 345) rilevato da flusso SDO e che risultano aderenti alla terapia con almeno due farmaci antiepilettici nei 6 mesi precedenti (ATC: N03A - flusso DDF3 e convenzionata)
 - Denominatore: numero interventi di collocazione di impianto di neurostimolatori per DBS (codice intervento: 02.93+86.96) in pazienti con diagnosi di epilessia (codice diagnosi: 345) rilevato da flusso SDO

* codifiche secondo "linee guida per la compilazione e la codifica ICD-9-CM della scheda di dimissione ospedaliera" - Allegato A DGR n. 1169 del 19 luglio 2016



Gruppo di lavoro

Antonini Angelo – Neurologia, IRCCS S.Camillo
Bisetto Francesco – Direzione Medica – ULSS 15
Cavazzana Anna – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto (coordinatore)
Dainese Filippo – Neurologia – ULSS 12 Venezia
D'Avella Domenico – Neurochirurgia pediatrica – Azienda Ospedaliera di Padova
Di Lenardo Elisabetta – Farmacia – Azienda Ospedaliera di Padova
Ghirlanda Giovanna – Direzione Medica – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Guida Franco – Neurochirurgia – ULSS 12 Mestre
Moretto Giuseppe – Neurologia – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
Piacentino Massimo – Neurochirurgia – ULSS 6
Quatrale Rocco – Neurologia – ULSS 12 Mestre

Supporto metodologico

Andretta Margherita – Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda ULSS 20 Verona
Cavazzana Anna – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto
Redomi Anna – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Segreteria scientifica

Cavazzana Anna – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto
Redomi Anna – Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

Altri contributi

Cagnin Annachiara – Clinica Neurologica – Azienda Ospedaliera di Padova
Castoro Massimo – Unità di valutazione delle tecnologie – Azienda Ospedaliera di Padova
Ceresola Erica – Unità di valutazione delle tecnologie – Azienda Ospedaliera di Padova

Lista delle abbreviazioni

- DBS = Deep Brain Stimulation
- RCT = Randomized Clinical Trial
- STN = nucleo subtalamico
- GPi = globo pallido interno
- UPDRS = Unified Parkinson's Disease Scale
- WMD = weighted mean difference
- SMD = standard mean difference
- ONS = Occipital Nerve Stimulation
- VNS = Vagal Nerve Stimulation
- BMT = Best Medical Therapy
- DM = Dispositivi Medici



Referenze

- ¹ Perestelo-Perez L, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2014; 261: 2051-2060
- ² National Institute for Clinical Excellence (NICE). Parkinson's disease in over 20s: diagnosis and management. Clinical guideline published: 28 June 2006; nice.org.uk/guidance/cg35
- ³ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Interventional procedure guidance published: 26 November 2003; nice.org.uk/guidance/ipp19
- ⁴ Defer G, et al. Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*, 1999; 14 (4): 572-584
- ⁵ Liu Y, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg*, 2014; 121: 709-718
- ⁶ Sistema nazionale per le linee guida (ISS-SNLG). Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson. Linea Guida 24, revisione dell'agosto 2013
- ⁷ Parent B, et al. The relevance of age and disease duration for intervention with subthalamic nucleus deep brain stimulation surgery in Parkinson disease. *J Neurosurg*, 2011; 114: 927-31
- ⁸ http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&id=3788
- ⁹ Panebianco M et al. Vagus nerve stimulation for partial seizure (review). *Cochrane Database of Systematic Review*, 2015; issue 4. Art No: CD002896
- ¹⁰ Connor D, et al. Vagal nerve stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy: a review of the current literature. *Neurosurg Focus*, 2012; 32 (3): E12
- ¹¹ Englot D, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011; 115: 1248-1255
- ¹² Ryvlin P, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: The PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*, 2014; 55(6): 893-900
- ¹³ Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE). Percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia, 2010
- ¹⁴ Berg A, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010; 51(4): 676-685
- ¹⁵ Morris G, et al. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Report for the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2013; 81: 1453-1459
- ¹⁶ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline published: 11 January 2012; nice.org.uk/guidance/cg137
- ¹⁷ Sprengers M, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review). *Cochrane database of Systematic Reviews*, 2014; issue 6. Art. No.: CD008497
- ¹⁸ Salanova V, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 2015; 84:1017-1025
- ¹⁹
- ²⁰ Rizzi M, et al. Internal Pulse Generators in Deep Brain Stimulation: Rechargeable or Not? *World Neurosurgery*, 2015; 84(4):1020-9
- ²¹ Steigerwald F, et al. Directional Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus: a pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord*, 2016; 31(8):1240-3
- ²² Contarino M, et al. Directional steering. A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*, 2014; 83: 1163-1169
- ²³ National Institute for Clinical Excellence (NICE). Deep brain stimulation for refractory epilepsy. Interventional procedure guidance published: 23 January 2012; nice.org.uk/guidance/ipp416



APPENDICE – “Linee di indirizzo regionali per l’impianto di neurostimolatori in pazienti affetti da Parkinson Avanzato, Emicrania Cronica Refrattaria ed Epilessia Refrattaria”

STRATEGIA DI RICERCA

• “DBS nel Parkinson”

1. Ricerca della letteratura su Cochrane a giugno 2016 con la seguente stringa:
(Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (Parkinson OR Parkinson’s disease)
FILTRO: RS e HTA; 5 ANNI
2. Selezione delle 12 revisione sistematiche e dei 17 HTA sulla base del seguente PICO:

| | | |
|---|-------------|--|
| P | Popolazione | <ul style="list-style-type: none"> • pazienti adulti • con parkinson avanzato |
| I | Intervento | <ul style="list-style-type: none"> • impianto di neurostimolatore cerebrale |
| C | Comparator | <ul style="list-style-type: none"> • terapia farmacologica e/o chirurgica appropriata che non include la DBS |
| O | Outcome | <ul style="list-style-type: none"> • miglioramento dei sintomi motori; • miglioramento qualità della vita correlato alla salute misurato tramite questionari; • riduzione uso di farmaci; • complicanze ed effetti collaterali (es.: complicanze procedurali o fallimenti tecnici) |

3. Risultati – totale studi analizzati e ritenuti pertinenti:
2 revisioni/metanalisi e 1 HTA (di cui non è stato reperito il full text)

• VNS per l’Epilessia

1. Ricerca della letteratura su Pubmed a giugno 2016 con la seguente stringa:
(Vagal Nerve stimulation OR VNS) AND (epilepsy OR “refractory epilepsy”)
FILTRO: RCT, RS, METANALISI; 5 ANNI
2. Selezione dei 53 titoli emersi dalla ricerca sulla base del seguente PICO:

| | | |
|---|-------------|--|
| P | Popolazione | <ul style="list-style-type: none"> • pazienti adulti e bambini • con epilessia refrattaria |
| I | Intervento | <ul style="list-style-type: none"> • impianto di neurostimolatore vagale |
| C | Comparator | <ul style="list-style-type: none"> • terapia farmacologica e/o chirurgica appropriata che non include la VNS |
| O | Outcome | <ul style="list-style-type: none"> • riduzione degli attacchi epilettici; • miglioramento qualità della vita correlato alla salute misurato tramite questionari; • riduzione uso di farmaci • complicanze ed effetti collaterali (es.: complicanze procedurali o fallimenti tecnici) |

3. Risultati – totale studi analizzati e ritenuti pertinenti:
3 revisioni/metanalisi e 3 RCT (di cui solo 1 non incluso nelle revisioni)



• DBS per l'Epilessia

1. Ricerca della letteratura su Pubmed a giugno 2016 con la seguente stringa:
(Deep Brain Stimulation OR DBS) AND (epilepsy OR "refractory epilepsy")
FILTRO: RCT, RS, METANALISI; 5 ANNI
2. Selezione dei 30 titoli emersi dalla ricerca sulla base del seguente PICO:

| | | |
|---|-------------|--|
| P | Popolazione | <ul style="list-style-type: none">• pazienti adulti e bambini• con epilessia refrattaria |
| I | Intervento | <ul style="list-style-type: none">• impianto di neurostimolatore cerebrale |
| C | Comparator | <ul style="list-style-type: none">• terapia farmacologica e/o chirurgica appropriata che non include la DBS |
| O | Outcome | <ul style="list-style-type: none">• riduzione degli attacchi epilettici;• miglioramento qualità della vita correlato alla salute misurato tramite questionari;• riduzione uso di farmaci;• complicanze ed effetti collaterali (es.: complicanze procedurali o fallimenti tecnici) |

3. Risultati – totale studi analizzati e ritenuti pertinenti:
1 revisione/metanalisi e 1 RCT (non incluso nella revisione)

**REGIONE DEL VENETO**giunta regionale - 10^a legislatura**ALLEGATO A_Dgr n. 1073****del 13 LUG. 2017**

pag. 15/16



Tabella 1 – modelli di neurostimolatori per DBS per Parkinson in commercio (informazioni dichiarate dalla ditte produttrici ad agosto 2016 – si rimanda alle IFU aggiornate alle data di utilizzo per la verifica di quanto riportato sinteticamente in tabella)

| Fabbricante/ Mandatario | Nome commerciale generatore | Batteria ricaricabile | Stima durata batteria | Mono o bicanale | Compatibilità elettrocateteri | Tipologia di elettrocateteri disponibili | Compatibilità MRI * | Prezzo medio di vendita impianto completo (€, IVA esclusa) ** |
|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--|-----------------|---|---|--|--|
| Boston Scientific (BSX) | Vercise | Si | 25 anni ⁵ | Bicanale | Compatibile con elettrocateteri Medtronic tramite adattatore | Ottopolare in linea BSC | Solo relativa agli elettrocateteri | 20.000- 21.000 (in base a quantità e negoiazione) |
| | Vercise PC | No | 4,5 anni ⁶ | Bicanale | | - Ottopolare in linea BSC - Ottopolare direzionale Cartesia | | 17.500- 19.000 (in base a costo leads) |
| Medtronic (MDT) | Activa SC | No | Vedi doc. Directo "Durata media batteria dei neurostimolatori Activa" e manuale "Idoneità del sistema durata della batteria" | Monocanale | Compatibile solo con componenti Medtronic (la ditta sconsiglia l'uso di sistemi "ibridi") | Quattropolare | | 6.250 |
| | Activa PC | No | | Bicanale | | Quattropolare | Si, full-body condizionata | 12.500 |
| | Activa RC | Si | 9 anni | Bicanale | | Quattropolare | | 17.500 |

⁵ Stima teorica fatta accelerando l'uso delle batterie reali e su dati teorici delle batterie stesse

⁶ Stima durata batteria ai parametri: 3 mA, canale dx e sx attivati in monopolare; impedenza 1000 Ohm, pw 60 microsec; freq 130 Hz



| Fabbricante/ Mandatario | Nome commerciale generatore | Batteria ricaricabile | Stima durata batteria | Mono o bicanale | Compatibilità elettrocatereteri | Tipologia di elettrocatereteri disponibili | Compatibilità MRI * | Prezzo medio di vendita impianto completo (€, IVA esclusa) ** |
|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|--|--|------------------------|--|
| St. Jude Medical (SJM) | Libra | No | 4,18 anni ⁷ | Monocanale | Compatibili con tutti gli elettrocatereteri St. Jude tranne famiglia Infinity; disponibili adattatori estensioni Medtronic e Boston | Quattropolare | No | 9.000 |
| | Libra XP | No | 4,18 anni ⁵ | Bicanale | | Quattropolare | | 15.000 |
| | Brio | Sì | 10 anni | Bicanale | Compatibile con elettrocatereteri della famiglia Infinity; l'IPG è disponibile anche con testina per estensioni Medtronic | Quattropolare | No | 21.000 |
| | Infinity S | No | 3 anni ⁸ | Bicanale | | - Quattropolare - Ottopolare direzionale | | 11.500 (1 lead) |
| | Infinity L | No | 4,5 anni ⁶ | Bicanale | | | | 16.500 (2 leads) |

* si rimanda alle istruzioni per l'uso aggiornate alla data di utilizzo per la verifica dei limiti di compatibilità alla risonanza magnetica relativi al singolo modello
 ** i prezzi comunicati dalle ditte sono indicativi e non possono essere l'unico riferimento per gare aziendali e/o regionali

⁷ Stima batteria ai parametri: ampiezza 3mA; pw 90 µs; freq 130 Hz; imp 1000 Ohm; F. conversione 3

⁸ Stima in funzione della stimolazione bilaterale con un programma su ciascuno dei due elettrocatereteri alle seguenti impostazioni nominali per 24 ore al giorno: frequenza 120 Hz, durata impulso 70 µs e ampiezza 2,5 mA all'impedenza di 1000 ohm