



ALLEGATO B alla Dgr n. 1098 del 01 luglio 2014

PERCORSO ASSISTENZIALE
PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI
IN PAZIENTI AFFETTI DA EMICRANIA CRONICA REFRATTARIA
NELLA REGIONE DEL VENETO

INDICE

1.1 Introduzione.....	2
1.1. Descrizione della patologia	2
1.2. Dati epidemiologici	2
1.3. Trattamenti disponibili	3
2. Obiettivo del documento	3
3. Stimolazione periferica del nervo occipitale (ONS).....	4
3.1. Trattamento dell'emicrania con ONS.....	4
3.2. Evidenze cliniche	5
3.2.1. Linee-guida.....	5
3.2.2. Efficacia e sicurezza	5
3.2.3. Evidenze economiche.....	8
3.3. Pazienti eleggibili al trattamento di ONS in Veneto	8
3.3.1. Criteri di selezione.....	8
3.3.2. Criteri di esclusione	8
3.3.3. Stima dei pazienti eleggibili	9
3.4. Aspetti organizzativi.....	9
3.5. Rimborso per ONS nella Regione del Veneto.....	9
4. Criteri per l'impianto di neurostimolatori	10
4.1. Individuazione dei centri di riferimento	10
4.2. Monitoraggio	10
5. Bibliografia.....	11

1.1 INTRODUZIONE

1.1. DESCRIZIONE DELLA PATOLOGIA

L'emicrania è, secondo la classificazione dell'International Headache Society (IHS)¹, un tipo di cefalea e, sebbene sia il più studiato, non è tra i più diffusi (WHO, 2011)².

Con il termine di cefalea cronica quotidiana ci si riferisce infatti ad un insieme di condizioni che includono l'emicrania cronica, insieme alla cefalea di tipo tensivo cronica (di gran lunga queste sono le forme più comuni), all'infrequente New Daily Persistent Headache e alla rarissima emicrania continua. Questo approccio classificativo, tuttavia, tiene insieme condizioni molto diverse patogeneticamente sulla base della sola presentazione clinica di dolore per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi, limite previsto anche dall'attuale classificazione ICHD-II¹ sia per l'emicrania cronica che per la cefalea di tipo tensivo cronica (CTTH).

Secondo la più recente classificazione dell'International Headache Society (IHS) del 2006 (ICHD-II revisionata)¹, la diagnosi di emicrania cronica, inserita tra le complicanze dell'emicrania, richiede i seguenti criteri diagnostici:

- cefalea per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi;
- si manifesta in un paziente che ha avuto almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri per emicrania senza aura;
- cefalea che per almeno 8 giorni al mese per almeno 3 mesi soddisfa i criteri per il dolore e i sintomi associati dell'emicrania senza aura;
- assenza di uso eccessivo di farmaci e cefalea non attribuita ad altra condizione o patologia.

Così formulati i nuovi criteri qualificano per la diagnosi anche i casi con dolore continuo di intensità lieve o moderata, purché in almeno 8 giorni al mese il dolore riscontri almeno 2 dei 6 sottocriteri a riferimento squisitamente emicranico, quali: pulsatilità, unilaterale, intensità moderata o severa, sensibilità al movimento, nausea e/o vomito, fotofobia e fonofobia.

Epidemiologia e patofisiologia dell'emicrania sono scarsamente documentate. Gli attacchi, di moderata o severa gravità, possono essere unilaterali e/o pulsanti e durano da uno a tre giorni. Sono spesso associati a sintomi gastrointestinali, durante i quali il paziente ha bisogno di buio e quiete; inoltre, il paziente manifesta spesso la necessità di rimanere allettato perché inibito a compiere attività lavorative e sociali e perché qualunque movimento produce un'accentuazione della sintomatologia. Nei casi di derivazione emicranica, che sono quelli di gran lunga più numerosi, il processo di cronicizzazione esita in un dolore pressoché quotidiano, moderato o lieve e poco specifico, su cui si inscrivono periodiche recrudescenze di dolore intenso con chiari caratteri emicranici. Se si considera che un attacco di emicrania dura da 4 a 72 ore, si comprende quanto le forme ad elevata frequenza abbiano un impatto negativo sulla qualità di vita (WHO, 2011; Lipton, 2004)²⁻³. La frequenza degli attacchi è generalmente compresa tra un attacco per anno ed uno per settimana (più comunemente uno al mese) (WHO, 2011)².

Il trattamento sintomatico e preventivo di riferimento per l'emicrania è la terapia farmacologica. Un'importante innovazione nel campo della profilassi è l'utilizzo di tossina botulinica, da riservare a pazienti affetti da emicrania cronica.

Non sempre questi trattamenti forniscono una soluzione a lungo termine ed una certa percentuale di pazienti non risponde alla terapia e si può quindi dire affetta da "emicrania refrattaria". Ad oggi non esiste consensus sulla definizione di refrattarietà. Schulmann et al. nel 2008⁴, partendo dai risultati di una survey dei membri dell'AHS (American Headache Society), hanno proposto che un'emicrania refrattaria è tale per cui compromette la qualità della vita del paziente e non risponde a tutti i più comuni e disponibili trattamenti farmacologici di riconosciuta efficacia.

1.2. DATI EPIDEMIOLOGICI

La percentuale della popolazione adulta che presenta una qualsiasi forma di cefalea è del 46%, dell'11% per l'emicrania, del 42% per la cefalea tensiva e del 3% per la cefalea cronica quotidiana (Stovner, 2007)⁵. Nei Paesi occidentali la prevalenza dell'emicrania nella popolazione generale è pari al 10-12% (6-12% nel sesso

maschile e 15-18% nel sesso femminile). Uno studio condotto da Medici di Medicina Generale in Italia conferma queste stime: la prevalenza italiana è dell'11,6% (Roncolato, 2000)⁶.

L'emicrania si manifesta generalmente alla pubertà, affligge particolarmente i soggetti di età compresa tra 35 e 45 anni, ma può colpire anche individui più giovani e bambini. Il 3-14% dei pazienti con emicrania evolverà in emicrania cronica (Saper, 2011)⁷.

Per quanto riguarda l'emicrania cronica refrattaria, ad oggi non sono disponibili dati epidemiologici; è reperibile uno studio spagnolo (Irimia, 2011)⁸ da cui risulta che, su 370 pazienti (età media 43 anni) consecutivi afferenti presso un Centro di riferimento regionale in un anno, il 5,4% era affetto da emicrania cronica ed il 4% da emicrania cronica refrattaria (classificazione ICHD-II and revised ICHD-II criteria)⁴. Questi risultati indicano che la popolazione di soggetti affetti da emicrania cronica refrattaria (15 pazienti) è numericamente molto vicina a quella affetta da emicrania cronica (20 pazienti).

1.3. TRATTAMENTI DISPONIBILI

Il trattamento di riferimento per l'emicrania è la terapia farmacologica; secondo le Linee guida inglesi¹¹ si procede con un trattamento per gradi, in cui al primo step vi sono gli analgesici orali, seguiti dagli analgesici rettali, in entrambi i casi eventualmente associati ad antiemetici ed infine i triptani; l'ultimo step prevede questi trattamenti in combinazione o in somministrazione intramuscolare, intravenosa, sottocutanea. Si segnala che l'AIFA ha recentemente approvato la tossina botulinica A per l'indicazione di profilassi dell'emicrania cronica dopo inefficacia della tradizionale terapia di profilassi (farmaci anti-depressivi, calcio-antagonisti, antiepilettici ecc.). La tossina botulinica di tipo A è stata raccomandata dalle Linee guida BASH del 2010¹¹ per la profilassi di pazienti con più di 15 giorni di mal di testa al mese, di cui almeno 8 con emicrania, mentre le Linee guida Agenas¹² la raccomandano nella profilassi dell'emicrania cronica con livello di raccomandazione B e le Linee guida SISC¹⁰ la raccomandano con livello A nell'emicrania cronica, con un periodo di trattamento di 3 mesi. Esistono tuttavia anche approcci di tipo non farmacologico. La neuromodulazione è una tecnologia che agisce direttamente sul sistema nervoso, in quanto si traduce in una modulazione dell'attività nervosa; può essere elettrica o chimica: nel primo caso si parla di neurostimolazione e avviene attraverso l'azione di agenti elettrici direttamente sull'area interessata; nel secondo caso invece si utilizzano agenti farmacologici. I trattamenti e i dispositivi di neuromodulazione coinvolgono ogni area del corpo e sono utilizzati in diverse patologie o sintomi.

La neurostimolazione per l'emicrania cronica effettuata per via percutanea si inquadra clinicamente come una stimolazione ibrida periferica-sottocutanea del nervo occipitale (ONS). Ad oggi, l'uso dei neurostimolatori impiantabili come terapia routinaria per selezionati pazienti con disturbi di emicrania refrattaria è solo all'inizio. Infatti, è ancora in corso la valutazione di sicurezza ed efficacia a breve e lungo periodo della metodica e gli studi disponibili sono ancora allo stato embrionale. Tutti gli studi clinici reperibili, riferiti ai dispositivi con e senza marchio CE, sono studi di piccole dimensioni, con campioni di pazienti con diagnosi eterogenee e miste, con un follow-up a breve termine, con evidenze scarse, anche per quanto riguarda gli studi in corso. Inoltre, si stanno affacciando sul mercato neurostimolatori di nuova generazione (ricaricabili) ad alto costo, il cui utilizzo deve necessariamente essere regolato.

2. OBIETTIVO DEL DOCUMENTO

- Approfondire le evidenze cliniche ed economiche sull'utilizzo dei neurostimolatori nell'emicrania cronica refrattaria;
- proporre un sistema di introduzione controllata della tecnologia prevedendo un numero limitato di Centri di riferimento, precisi criteri di selezione dei pazienti e raccolta sistematica degli esiti.

3. STIMOLAZIONE PERIFERICA DEL NERVO OCCIPITALE (ONS)

3.1. TRATTAMENTO DELL'EMICRANIA CON ONS

Attualmente gli unici neurostimolatori approvati in Europa per la gestione del dolore e delle disabilità associate a emicrania cronica refrattaria sono i dispositivi Genesis® e Eon® della ditta St. Jude Medical (Tabella 1). Si tratta di generatori di impulsi totalmente impiantabili (IPG) multiprogrammabili, che agiscono come ausilio nella gestione dell'emicrania cronica refrattaria, attraverso la stimolazione nervosa periferica (PNS) dei nervi occipitali.

Altri neurostimolatori, indicati per la gestione del dolore cronico del tronco e degli arti, rappresentano un uso off-label se utilizzati per l'emicrania intrattabile.

I neurostimolatori si distinguono in (a) dispositivi non ricaricabili e (b) ricaricabili. I primi sono dotati di una batteria la cui durata dipende dal consumo, strettamente correlato alle prestazioni richieste. I secondi sono dotati di una batteria ricaricabile direttamente dal paziente ed hanno una durata certificata (Box 1).

Box.1

Il neurostimolatore non ricaricabile richiede sempre un intervento chirurgico per la sostituzione del device ogni volta che questo si esaurisce. Con i generatori di impulsi non ricaricabili occorre cercare un compromesso tra sollievo dal dolore e durata della batteria: essendo limitata la durata della stessa, gli IPG non possono essere utilizzati da pazienti che necessitano di elettrocatereteri multipolari o con numero elevato di programmi che prevedono l'attivazione di molti poli contemporaneamente.

I dispositivi non ricaricabili di prima generazione (Genesis) sono adatti ai pazienti con requisiti di bassa erogazione e con pattern di dolore semplice mentre i dispositivi non ricaricabili ad alta capacità (EonC) ai pazienti con requisiti di erogazione da bassa a media.

I neurostimolatori ricaricabili hanno una lunga durata (10 anni open ended) quindi non è necessaria la loro frequente sostituzione: in questo modo si riducono considerevolmente gli interventi chirurgici a cui il paziente viene sottoposto. La maggior durata del sistema non rende necessario cercare un compromesso tra sollievo dal dolore e durata della batteria e la sua maggior autonomia soddisfa le necessità di chi ha bisogno di elevate correnti di stimolazione.

Al contrario degli IPG non ricaricabili, che sono più ingombranti, i neurostimolatori ricaricabili di ultima generazione hanno dimensioni ridotte, in quanto la ricaricabilità consente di erogare energie elevate grazie a tecnologie complesse e miniaturizzate. Questo comporta un maggior comfort ed un minor rischio di decubiti di device voluminosi.

Tabella 1. Modelli di neurostimolatori per l'emicrania cronica refrattaria*

Nome commerciale	Ditta	CND – Classificazione Nazionale Dispositivi Medici	Tipologia	Durata	Prezzo medio di vendita dello stimolatore
Genesis	St. Jude	J020202 - neurostimolatori spinali totalmente impiantabili	non ricaricabile	18 mesi**	€ 7.000
EonC	St. Jude		non ricaricabile ad alta capacità	7 anni***	€ 11.000
Eon/Eon Mini	St. Jude		ricaricabile	10 anni (open ended)	€ 18.000

* Dispositivi medici in commercio al 31.12.2013

** Consumo a parametri medi: 6,7 Ma, 260 µs, and 50 Hz at 750 ohms

***Consumo a parametri medi: 6 Ma, 260 µs, and 60 Hz at 750 ohms

In generale, i limiti del trattamento con neurostimolazione sono: l'invasività, seppur in un intervento ben tollerato; la sensibilità del device a campi magnetici; la frequente necessità di revisione chirurgica locale

(infezioni, migrazioni dell'elettrodo, sostituzione/malfunzionamento batterie); l'assenza di parametri ottimali e codificati di stimolazione.

Nel presente documento sono stati esaminati i neurostimolatori immessi in commercio per la gestione del dolore e delle disabilità associate a emicrania cronica refrattaria alla data di stesura dello stesso. Informazioni relative a modelli di neurostimolatori commercializzati successivamente al 31.12.2013 possono essere reperite nella Banca Dati/Repertorio del Ministero della Salute (Decreto Ministero della Salute 21.12.2009).

Si rammenta che l'uso dei neurostimolatori marcati CE ma utilizzati secondo una indicazione d'uso diversa da quella certificata è possibile solo in una sperimentazione clinica dopo valutazione e autorizzazione del Comitato Etico e notifica al Ministero della Salute.

3.2. EVIDENZE CLINICHE

3.2.1. Linee guida

Le più recenti Linee guida sul trattamento dell'emicrania che contemplano un approccio anche di tipo non farmacologico sono:

- NICE – Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine, 2013⁹.
Alla luce delle evidenze attualmente disponibili su una certa efficacia nel breve periodo e della scarsa disponibilità di dati a lungo termine, il NICE raccomanda l'impiego della procedura di stimolazione del nervo occipitale per il trattamento dell'emicrania cronica intrattabile, solo con adeguate misure di clinical governance, consenso e audit o ricerca. I clinici che intendono implementare la tecnica dovrebbero informare i pazienti dell'incertezza circa la sicurezza e l'efficacia della ONS.
La selezione dei pazienti dovrebbe essere fatta da un Team multidisciplinare, composta da specialisti nel trattamento dell'emicrania, da specialisti nella gestione del dolore e da neurochirurghi.
Il NICE incoraggia la conduzione di ulteriori studi clinici, includendo come misure di outcome il dolore, la funzione fisica e la qualità della vita, soprattutto nel lungo periodo.
- Linee guida della Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC, 2011)¹⁰.
Le Linee guida indicano la stimolazione del nervo occipitale tra le possibili terapie non farmacologiche sia per la terapia dell'emicrania cronica che per la profilassi dell'emicrania, attribuendo in entrambi i casi il più basso livello di evidenza (Livello di evidenza C; Forza scientifica dell'evidenza +)^a.
- Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type headache, cluster headache, medication-overuse headache, del British Association for the Study of Headache (BASH, 2010)¹¹. Per quanto riguarda l'uso di dispositivi medici, esse segnalano soluzioni chirurgiche mini-invasive per la cefalea a grappolo, quali la stimolazione cerebrale profonda o l'impianto di uno stimolatore del nervo occipitale, da effettuarsi presso centri specialistici, la cui efficacia, tuttavia, non è del tutto dimostrata.

3.2.2. Efficacia e sicurezza

Studi sul neurostimolatore Genesis (marchio CE per emicrania)

Da una ricerca sulle principali banche dati (aggiornamento dicembre 2013) sono stati reperiti uno studio clinico pilota prospettico non randomizzato¹³ condotto tra il 2001 e il 2002 e uno studio prospettico, multicentrico, in doppio cieco, controllato¹⁴.

Il primo¹³, pubblicato nel 2007, ha arruolato 11 pazienti a cui è stato impiantato un sistema di PNS, che consiste di un catetere percutaneo con guida e un generatore di impulsi impiantabile. Ai pazienti, per la maggior parte donne, è stato somministrato un questionario strutturato, contenente domande circa l'intensità

^a Livello di evidenza C: Parere favorevole dei due terzi del Comitato di esperti, controlli storici, studi non randomizzati, case reports.

Forza scientifica dell'evidenza +: la differenza dei parametri di efficacia rispetto al placebo o ad un principio attivo non è statisticamente significativa.

del dolore e il grado con cui il dolore interferiva con le attività quotidiane. Questa rilevazione è stata eseguita prima dell'impianto e successivamente a 4 e a 12 settimane dopo l'impianto. Per quanto riguarda il sollievo dal dolore, il 46% dei pazienti ha riportato un risultato eccellente a 4 settimane, il 36% buono e il 18% scarso; a 12 settimane, nessun paziente ha classificato il sollievo come irrilevante. Il consumo di farmaci a 12 settimane è diminuito. Due sono gli eventi avversi rilevati: temporaneo blocco della stimolazione per perdita di connessione e spasmi muscolari. Il limite principale dello studio è la mancata randomizzazione.

Il secondo studio¹⁴ del 2012, ha previsto l'impianto del neurostimolatore in 157 pazienti: a 105 soggetti è stata attribuita la stimolazione attiva, a 52 quella di controllo. Lo studio prevedeva l'inclusione di pazienti con emicrania cronica (persistente per più di 15 giorni al mese) con le seguenti caratteristiche: refrattari anche a più di 2 specifici trattamenti per l'emicrania e ad almeno 2 differenti classi di trattamento di profilassi; con punteggio VAS^a maggiore di 6 cm su una scala di 10 cm; con emicrania posteriore o di origine cervicale. Sono stati esclusi i pazienti che avevano subito procedure chirurgiche nella zona occipitale, i pazienti in trattamento con altre terapie nelle 8 settimane precedenti, i pazienti con anomalie cervicali che impedivano il posizionamento del dispositivo. A 12 settimane di follow-up per il gruppo con stimolazione attiva rispetto al gruppo di controllo è stata riportata una diminuzione statisticamente significativa nella scala MIDAS^b (64,6 e 20,4 punti di riduzione rispettivamente, $p=0,001$). Il più comune evento avverso è stato il dolore persistente al sito di impianto. Lo studio però non è riuscito a mostrare una differenza significativa tra i due gruppi riguardo al numero di pazienti che ha ottenuto una riduzione del 50% sulla scala VAS (endpoint primario).

Studi clinici su neurostimolatori senza marchio CE per emicrania

Risultano pubblicati altri studi clinici condotti con neurostimolatori impiantati per il trattamento dell'emicrania cronica refrattaria, sebbene tali dispositivi non abbiano una specifica indicazione per questa patologia nella propria scheda tecnica. Tali studi comprendono:

- a) una revisione sistematica del 2008¹⁵;
- b) uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco sul dispositivo Precision (studio PRISM) del 2009¹⁶;
- c) uno studio clinico pilota randomizzato e controllato (studio ONSTIM) del 2011⁷
- d) uno studio randomizzato prospettico del 2012¹⁷ sul dispositivo Versitel (studio Serra);
- e) uno studio prospettico osservazionale sul dispositivo Bion del 2009¹⁸.

a) La revisione sistematica¹⁵ sugli stimolatori impiantabili del nervo occipitale è stata condotta su MEDLINE e EMBASE per il periodo dal 1966 al 2007 (in questa revisione è compreso anche lo studio citato sopra del 2007)¹³. Nell'analisi sono stati inclusi studi controllati randomizzati e studi osservazionali in cui i pazienti manifestavano episodi di emicrania della durata maggiore di 6 mesi, non rispondenti alle terapie convenzionali; sono stati invece esclusi case report e studi con follow-up minore di 3 mesi. Degli 813 articoli ne sono stati identificati 13: 10 studi osservazionali, di cui 3 prospettici, e 3 serie di casi. Il numero totale di pazienti arruolati in tutti gli articoli considerati è stato di circa 150; il periodo di follow-up era compreso tra un minimo di 3 mesi fino ad alcuni anni. I risultati erano positivi nel 70%-100% dei pazienti; gli eventi avversi principali sono stati la dislocazione del sistema (32%), la rimozione per inefficacia (21%) e l'infezione (3,6%).

b) Lo studio PRISM¹⁶ ha arruolato 125 pazienti a cui è stata attribuita, in modo randomizzato, una stimolazione attiva (63 soggetti) e una stimolazione placebo (62 soggetti). Sono stati inclusi i soggetti con diagnosi di emicrania con aura, senza aura o cronica, refrattarietà alla terapia farmacologica e emicrania per più di 6 giorni al mese, con dolore moderato/grave per più di 4 ore. L'obiettivo era la diminuzione nel numero di attacchi di emicrania quantificata in giorni per mese a 12 settimane dall'impianto. Dopo le 12 settimane, anche i pazienti sottoposti alla stimolazione placebo sono stati sottoposti alla stimolazione attiva e hanno continuato il diario di follow-up per 52 settimane. I risultati, per quanto riguarda la diminuzione

^a VAS – Scala analogico visiva per la misura soggettiva della percezione del dolore

^b MIDAS – “Migraine disability assessment score” scala che prende in considerazione i giorni di mal di testa e il loro impatto sulla vita del paziente (punteggio massimo 200)

dell'emicrania, hanno mostrato che la differenza tra i due gruppi di trattamento non è significativa (-5,5 vs -39,9 giorni/mese, $P = 0,29$). Gli eventi avversi riscontrati comprendevano infezioni, sintomi sensoriali e dolore al sito di impianto.

c) Lo studio ONSTIM⁷ è uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in cieco e controllato finalizzato a verificare la sicurezza e l'efficacia del dispositivo Versitrel. Sono stati arruolati 110 pazienti in 9 Centri, di cui soltanto uno con un follow-up di 3 mesi. Questi sono stati assegnati in modo randomizzato a 4 gruppi di trattamento: al primo gruppo sono stati assegnati 28 pazienti sottoposti a stimolazione attiva regolabile (AS); nel secondo gruppo di controllo 16 pazienti hanno ricevuto una stimolazione placebo (PS); nel terzo gruppo di controllo 17 pazienti che hanno assunto il trattamento medico convenzionale (MM); infine il quarto gruppo, chiamato gruppo ausiliario, ha compreso 5 pazienti che presentavano mancata risposta al blocco del nervo occipitale (ONB) e che sono stati trattati con lo stesso stimolazione del gruppo AS. I risultati a tre mesi hanno riportato una riduzione delle giornate per mese in cui i pazienti soffrono di emicrania rispettivamente del $27 \pm 44,8\%$ per AS, $8,8 \pm 28,6\%$ per PS, $4,4 \pm 19,1\%$ per MM e del $39,9 \pm 51\%$ per il gruppo ausiliario. Gli eventi avversi sono stati 56 in 36 dei 51 pazienti trattati con l'impianto; 3 soggetti hanno riscontrato reazioni avverse gravi quali infezione nel sito di impianto, spostamento della guida e nausea post operatoria. Non si sono evidenziate complicanze a lungo termine o potenziali danni alle terminazioni nervose.

d) Lo studio di Serra¹⁷, prospettico randomizzato, ha l'obiettivo di studiare la sicurezza e l'efficacia della neurostimolazione occipitale per pazienti con emicrania cronica (CM) e/o che abusano di medicinali (MOH) e di valutare nei pazienti impiantati i cambiamenti nelle misure di disabilità, qualità della vita e assunzione di farmaci. Sono stati arruolati 34 pazienti (76% donne, 34% uomini; età media 46 ± 11 anni), di cui 30 sono stati randomizzati e 29 hanno completato lo studio. L'intensità e la frequenza degli attacchi sono risultati significativamente più bassi nel gruppo trattato con neurostimolazione rispetto al gruppo non trattato ($p < 0,05$); inoltre ad ogni visita di follow-up gli episodi di emicrania sono diminuiti in tutti i pazienti trattati con stimolazione rispetto all'inizio della terapia (punteggi: baseline = 70 e 8; un anno di follow-up = 14 e 5, $p < 0,001$). La qualità della vita è migliorata significativamente ($p < 0,05$) durante lo studio. L'uso di triptani e farmaci anti-infiammatori è sceso drasticamente dalla linea di fondo (20 e 25,5 dosi al mese) ad ogni visita di follow-up (3 e 2 dosi al mese ad un anno, $p < 0,001$). Un totale di 5 eventi avversi si sono verificati: 2 infezioni e 3 migrazioni del catetere.

e) Lo studio sul Bion¹⁸ è uno studio di fattibilità prospettico osservazionale di durata di 12 mesi con follow-up di 6 mesi, che ha arruolato 9 pazienti con cefalea primaria refrattaria (comprendente la cluster headache e l'emicrania continua). A 6 mesi dall'impianto, sono stati rilevati dati circa la localizzazione della cefalea, il numero di ore medio/giornata di utilizzo del dispositivo, la frequenza di ricarica, l'ampiezza e il tempo di erogazione della corrente (PW), la soglia di percezione e di parestesia. Il grado di impatto della cefalea è stato misurato mediante il questionario MIDAS. A 6 mesi, il range di utilizzo del dispositivo va da 30 minuti ogni 2 settimane a 24 ore al giorno (media 12,2 – mediana 16 ore/giorno) e la frequenza di ricarica varia da 35 minuti per settimana a 4 ore per giorno (media 1,67 mediana, 1,5 ore/giorno). A 12 mesi, per gli 8 pazienti che hanno completato lo studio la riduzione media dei giorni con cefalea è stato di 28,5 punti MIDAS. Nessun paziente ha riportato complicanze gravi legate al dispositivo, quali infezioni al sito di impianto o dislocazione del dispositivo. Un paziente ha riportato la sensazione di mancata stimolazione, due pazienti dolore per la stimolazione troppo elevata, un altro dolore al sito di impianto.

Studi in corso

A dicembre 2013 risultano registrati nel clinicaltrials.gov¹⁹ 7 studi clinici completati e 4 studi ongoing che indagano la stimolazione elettrica occipitale nel trattamento dell'emicrania intrattabile. I dispositivi analizzati sono il modello Versitrel della ditta Medtronic e i modelli Precision e Bion della ditta Boston Scientific, ovvero neurostimolatori impiantabili che non presentano una specifica indicazione per il trattamento dell'emicrania refrattaria nella propria scheda tecnica. Si tratta principalmente di studi randomizzati che hanno arruolato da un minimo di 10 ad un massimo di 179 pazienti e che valutano la sicurezza e l'efficacia del dispositivo.

Non risultano attualmente pubblicate valutazioni di HTA.

3.2.3. Evidenze economiche

Non vi sono studi economici significativi sui dispositivi nell'emicrania cronica refrattaria.

3.3. PAZIENTI ELEGGIBILI AL TRATTAMENTO DI ONS IN VENETO

Di seguito si elencano i criteri di inclusione e di esclusione stabiliti dal Gruppo di lavoro regionale per identificare i pazienti eleggibili alla neurostimolazione per il trattamento dell'emicrania cronica refrattaria.

Si ritiene necessario che la selezione dei pazienti venga effettuata da un apposito Team multidisciplinare (vedi paragrafo 4.1).

3.3.1. Criteri di selezione

- età ≥ 18 anni;
- diagnosi di emicrania cronica* refrattaria alla terapia medica con almeno 4 farmaci di 4 diverse classi per la profilassi dell'emicrania con livello di evidenza I (linee guida SISC 2011)¹⁰, a seguito di inefficacia o di comparsa di effetti collaterali (salvo controindicazioni);
- fallimento di terapia per inefficacia o per mancata compliance del paziente al trattamento con la tossina botulinica dopo trattamento per almeno una applicazione (se più di un ciclo il trattamento va ripetuto ogni 3-4 mesi e l'ultima applicazione deve essere effettuata almeno 3 mesi prima del test di neurostimolazione);
- dolore non attribuibile ad altre patologie;
- emicrania cronica refrattaria da almeno 1 anno con almeno 20 attacchi di emicrania al mese con intensità dell'attacco ≥ 6 su scala NRS.

* Secondo la più recente classificazione dell'International Headache Society (IHS) del 2006 (ICHD-II revisionata)¹, la diagnosi di emicrania cronica, inserita tra le complicanze dell'emicrania, richiede i seguenti criteri diagnostici:

- cefalea per almeno 15 giorni al mese da almeno 3 mesi;
- si manifesta in un paziente che ha avuto almeno 5 attacchi che soddisfino i criteri per emicrania senza aura;
- cefalea che per almeno 8 giorni al mese per almeno 3 mesi soddisfi i criteri per il dolore e i sintomi associati dell'emicrania senza aura;
- assenza di uso eccessivo di farmaci e cefalea non attribuita ad altra condizione o patologia.

Così formulati i nuovi criteri qualificano per la diagnosi anche i casi con dolore continuo di intensità lieve o moderata, purché in almeno 8 giorni al mese il dolore riscontri almeno 2 di 6 sottocriteri a riferimento squisitamente emicranico, quali: pulsatilità, unilateralità, intensità moderata o severa, sensibilità al movimento, nausea e/o vomito, fotofobia e fonofobia.

3.3.2. Criteri di esclusione

- cefalee secondarie, secondo i criteri IHS-ICHD-II-R¹;
- pazienti con stimolatore cardiaco a domanda o con defibrillatore impiantato (secondo parere Cardiologico);
- pazienti precedentemente sottoposti a gangliolisi, rizotomia, neurectomia che interessi la distribuzione occipitale C2-C3;
- allergia ai metalli; presenza di pacemaker o defibrillatori non compatibili con i neurostimolatori;
- pazienti con turbe della personalità o limiti cognitivi che ne limitano la capacità di gestione del neurostimolatore.

N.B.: i pazienti con protesi metallica (placche, viti, punti metallici, o comunque protesi non attive) devono essere valutati caso per caso dal Team multidisciplinare.

3.3.3. Stima dei pazienti eleggibili

In assenza di stime epidemiologiche che stabiliscano l'evoluzione in emicrania cronica, per la Regione del Veneto ci si può basare sugli studi clinici più recenti oppure Consensus regionali. Considerando una percentuale media di donne e maschi affetti da emicrania (11%) sul totale della popolazione adulta (3.250.000 residenti, tra i 15-64 anni, a dicembre 2011 – dati ISTAT²¹), si stimano 357.500 soggetti. In mancanza di dati epidemiologici, si può stimare che lo 0,5%-0,8% evolva realmente verso una emicrania cronica e di questi solo il 3% sia affetto da emicrania cronica refrattaria, in un range finale di 54-86 pazienti.

3.4. ASPETTI ORGANIZZATIVI

L'intervento prevede l'impianto definitivo di neuro stimolatore 1 mese dopo la *fase test iniziale – fase trial*. In tale fase ai pazienti selezionati vengono impiantati gli elettrocateri connessi ad un neurostimolatore esterno di prova, a cui fa seguito (dopo 1 mese) la fase di impianto definitivo del neurostimolatore. L'impianto deve essere effettuato in una sala operatoria o blocco operatorio dotata di Rx-scopia con personale dedicato e formato. L'intervento potrà essere effettuato a cielo aperto o per via percutanea, in regime di ricovero.

3.5. RIMBORSO PER ONS NELLA REGIONE DEL VENETO

Le Linee guida^c regionali delle SDO 2013 indicano la seguente codifica:

- “Collocazione di impianto definitivo o sostituzione di elettrodo/i di neurostimolatore dei nervi periferici”:
 - o Diagnosi principale: codificare la malattia di base;
 - o Intervento principale: Cod. 04.92 Impianto o sostituzione di elettrodo/i del neurostimolatore dei nervi periferici codificare anche l'eventuale inserzione del generatore di impulsi del neurostimolatore: Cod. da 86.94 a Cod. 86.98;
 - o Nel caso della sola sostituzione di generatore di impulsi i codici di intervento da utilizzare sono 86.94 a Cod. 86.98.

Le Linee-guida regionali, inoltre, segnalano che *“se non è stata formulata una diagnosi definitiva, per la codifica della diagnosi principale, possono essere utilizzati i codici relativi a segni, sintomi e condizioni mal definite (Cod. 780-799). Quando il ricovero è finalizzato a trattare esclusivamente uno specifico segno o sintomo, quest'ultimo deve essere selezionato come diagnosi principale”*.

Il DRG corrispondente ha codice 8 (Interventi su nervi periferici e cranici e altri interventi su sistema nervoso senza complicanze) ed è remunerato nella Regione del Veneto con la tariffa di €2.163 (DGR n. 1805 del 08 novembre 2011).

Più nello specifico, è prevista, nei casi di cefalee croniche intrattabile, una ulteriore possibilità di codifica limitatamente alla condizione di dipendenza da farmaci non oppioidi, solo se adeguatamente documentata in cartella clinica. Esclusivamente in questi casi, si può applicare la seguente codifica:

- o DP: cod. 784.0 *Cefalea*;
- o DS: cod. 304.81 *Dipendenza da combinazioni di sostanze che escludono gli oppioidi, continua*;
- o I/P: cod. 04.92 *Impianto o sostituzione di elettrodo/i del neuro stimolatore dei nervi periferici*, codificare anche l'eventuale *Inserzione del generatore di impulsi del neurostimolatore* (cod. da 86.94 a 86.98);
- o I/P: cod. 94.66 *Disintossicazione e riabilitazione da farmaci*.

Da questa combinazione di codici deriva il DRG 007 (con complicanze), con tariffa di €8.260. Le complicanze devono però essere adeguatamente documentate in cartella clinica (in particolare la dipendenza dagli antidolorifici). Se invece non sussistono le condizioni di dipendenza da farmaci antidolorifici e non c'è possibilità di evincere tale condizione dalla cartella clinica, il codice di diagnosi secondaria 304.81 non va inserito in SDO e ne deriverà il DRG 008 (senza complicanze).

^c Allegato A alla DGR n. 2715 del 24 dicembre 2012 - Aggiornamento delle Linee Guida per la compilazione della scheda di dimissione ospedaliera (SDO).

Non sono previste al momento extratariffe per il rimborso del neurostimolatore nell'emicrania cronica refrattaria rispetto alle tariffe DRG stabilite, né a livello regionale né di mobilità extraregionale.

4. CRITERI PER L'IMPIANTO DI NEUROSTIMOLATORI

4.1. INDIVIDUAZIONE DEI CENTRI DI RIFERIMENTO

Considerato che la tecnica è ancora in fase di studio nella Comunità Scientifica e a causa delle limitate evidenze, si ritiene che la gestione dei pazienti debba avvenire in Centri regionali selezionati per la procedura di impianto di neuro stimolatore, che a partire dalla selezione dei pazienti si fanno carico di tutto il percorso assistenziale fino al monitoraggio e alla gestione post impianto del paziente stesso.

Gli impianti possono essere effettuati nei Centri regionali che soddisfano i criteri di seguito riportati:

- casistica storica e/o esperienza clinica maturata nell'esecuzione dell'intervento;
- presenza di un Team multidisciplinare costituito dai seguenti specialisti: Neurologo, Neurochirurgo o Anestesista specializzato in terapia del dolore e Psichiatra. Nel caso in cui il paziente non sia seguito dal Centro che esegue l'impianto, il Team sarà integrato dal Neurologo di riferimento del paziente. Il coordinamento del Team sarà a cura del Neurochirurgo o Anestesista specializzato in terapia del dolore, cioè dello specialista che effettua l'intervento di impianto di neurostimolatore. Se ritenuto opportuno il Team può avvalersi di contributi di altri specialisti in: Fisioterapia, Neuroradiologia, Medicina interna. I centri che effettuano l'intervento devono disporre di tutte le figure professionali, che, ad eccezione del neurologo di riferimento, devono operare preferibilmente nella medesima struttura ospedaliera o in alternativa devono essere stipulate convenzioni ad hoc a livello interaziendale; la valutazione deve essere sottoscritta da tutti i componenti e va conservata in cartella clinica;
- presa in carico da parte del centro di tutto il percorso assistenziale del paziente, dall'impianto al monitoraggio all'eventuale sostituzione della batteria e/o gestione delle complicanze.

4.2. MONITORAGGIO

Al fine di verificare l'appropriatezza del protocollo e di monitorare gli esiti dei trattamenti, verrà predisposto un sistema di raccolta dei casi trattati.

Per ogni paziente valutato/impiantato dovrà essere compilato il modulo "*Scheda raccolta dati – Emicrania cronica refrattaria*" (Allegato B1), che consta di tre parti: la parte I relativa alla selezione dei pazienti e le parti II e III relative al monitoraggio.

La parte I, a cura del Team multidisciplinare, raccoglie le seguenti informazioni:

- caratteristiche del paziente (generalità, stato civile, formazione, situazione lavorativa);
- anamnesi (farmaci assunti per la profilassi e il trattamento, valutazione della disabilità e salute psicofisica. Per tali valutazioni avvalersi del modulo "*Diario della Cefalea*" e "*Questionario MIDAS*", rispettivamente Allegati B2 e B3);
- valutazione dei criteri di selezione del paziente.

La parte II, a cura dello Specialista che effettua l'intervento e del Neurologo, raccoglie informazioni circa la valutazione a 1 mese per l'impianto di neurostimolatore definitivo: tipo di dispositivo impiantato, dati relativi all'intervento, criteri da soddisfare per procedere all'impianto di neurostimolatore definitivo e complicanze riscontrate nel breve periodo.

La parte III, a cura sempre del componente del Team che effettua l'intervento e del Neurologo, raccoglie le informazioni relative al tipo di impianto definitivo, alle complicanze e ad alcuni esiti a 6 e 12 mesi di follow-up (tipo di neurostimolatore impiantato, dati relativi all'intervento, parametri di stimolazione, complicanze, farmaci assunti, valutazione MIDAS tramite l'Allegato B3 e scala NRS).

Al follow-up di un anno, il centro chiede al paziente la compilazione di un modulo per rilevare la soddisfazione personale sull'impianto di neurostimolazione "*Test post-impianto di neurostimolatore*" (Allegato B4).

Un monitoraggio più stretto sarà effettuato per i pazienti che lo necessitano, ma si richiede la valutazione per tutti i pazienti impiantati a 6 e 12 mesi con la compilazione dei relativi allegati.

E' previsto un arruolamento dei pazienti per due anni a partire dalla data di approvazione del presente documento con un follow-up di 12 mesi. I dati raccolti per i pazienti che hanno completato tale follow-up saranno trasmessi al Settore Farmaceutico Regionale da parte delle Direzioni Aziendali.

5. BIBLIOGRAFIA

1. IHS Classification ICDH-II. In www.ihs-classification.org/it/ (accesso del 25 settembre 2013)
2. WHO. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 – A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden. In www.who.int/mental_health/management/who_atlas_headache_disorders.pdf (accesso del 25 settembre 2013)
3. Lipton RB, Bigal ME, et al. Classification of primary headaches. *Neurology*, 2004; 63(3):427-35
4. Schulman EA, et al. Defining Refractory Migraine and Refractory Chronic Migraine: Proposed Criteria From the Refractory Headache Special Interest Section of the American Headache Society. *Headache*, 2008; 48:778-782
5. Stovner Lj, Hagen K, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*, 2007;27(3):193-210.
6. Roncolato M, Fabbri L, Recchia G et al. An Epidemiological study to assess migraine prevalence in a sample of Italian population presenting to their GPs. *Eur Neurol* 2000; 43:102-106
7. Saper JR, Dodick DW, et al. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*, 2011; 31(3):271-85.
8. Irimia P, Palma JA, et al. Refractory migraine in a headache clinic population. *BMC Neurol* 2011;11:94
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Occipital nerve stimulation for intractable chronic migraine. 2013
10. Società Italiana per lo Studio delle Cefalee (SISC). Lineeguida per la terapia delle cefalee primarie. 2011
11. The British Association for the Study of Headache. Guidelines for all healthcare professionals in the diagnosis and management of migraine, tension type headache, cluster headache, medication-overuse headache. 2010
12. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS). Cefalea nell'adulto – Lineeguida nazionali di riferimento per la prevenzione e la terapia. 2011
13. Melvin EA, Jordan FR, et al. Using peripheral stimulation to reduce the pain of C2-mediated occipital headaches: a preliminary report. *Pain Physician*, 2007; 10:453-460
14. Silberstein SD, et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*, 2012; 32(16):1165-79
15. Jasper JF, Hayek SM, et al. Implanted occipital nerve stimulators. *Pain Physician*, 2008;11(2):187-200.
16. Lipton RB, Goadsby PJ, et al. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*, 2009; 29(Suppl.1) – abstract
17. Serra G, Marchioretto F. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Migraine: A randomized trial. *Pain Physician*, 2012; 15:245-253
18. Trentman TL, Rosenfeld DM, et al. Greater occipital nerve stimulation via the Bion microstimulator: implantation technique and stimulation parameters. Clinical trial: NCT00205894. *Pain Physician*, 2009;12:621-628
19. www.clinicaltrials.gov
20. Mueller O, et al. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: A critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia*, 2013; Jun 28
21. www.istat.it/it/