

**ALLEGATO A alla Dgr n. 1073 del 13 luglio 2017**

pag. 1/16

**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	
<b>Prove di tipo</b>	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
<b>VI</b>	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.
<b>FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	
<b>A</b>	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>B</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.
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
<b>E</b>	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<sup>1</sup>) in 5 studi su circa 1000 pazienti, sono migliori nel gruppo DBS sia nella fase off-medication<sup>2</sup> (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 ( $I^2=77%$  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 ( $I^2=48%$ ). 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 ( $I^2=25%$ )<sup>1</sup>.

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:

<sup>1</sup> Il gold standard internazionale per la valutazione clinica della malattia di Parkinson

<sup>2</sup> 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<sup>2,3</sup>.

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 CAPSIT<sup>4</sup> (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-medication<sup>2</sup>. 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 target<sup>5</sup>.

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 off<sup>6</sup>.

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 GPi<sup>2</sup>.

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  $\geq 70$  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  $\geq 70$  anni<sup>7</sup>.

**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)<sup>8</sup> 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")<sup>3</sup> in pazienti con età compresa tra 12 e 60 anni, uno confronta l'alta e la bassa stimolazione in pazienti pediatrici (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

<sup>3</sup> 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 tollerata<sup>9</sup>.

Gli autori concludono che la VNS sembra essere un trattamento efficace come trattamento aggiuntivo per pazienti farmacoresistenti 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%;  $p=0,01$ )<sup>10</sup>.

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  $53,7\% \pm 1,9\%$ <sup>11</sup>.

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 farmacoresistenti. 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) ( $p<0,05$ )<sup>12</sup>.

La LICE (Lega Italiana contro l'Epilessia) nel 2010 sostiene che la VNS possa essere considerata un trattamento per i pazienti affetti da epilessia farmacoresistente 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 farmacoresistente sulla base del fallimento, nel raggiungere una duratura libertà dalle crisi, di due farmaci ben tollerati, scelti ed utilizzati in modo appropriato<sup>13</sup>.

L'ILAE Commission on Classification and Terminology inoltre propone la seguente classificazione eziopatogenetica per l'epilessia: genetica, strutturale/metabolica e da causa non nota<sup>14</sup>.

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)<sup>15</sup>. 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 generalizzate<sup>16</sup>.

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 sicurezza<sup>17</sup>.

Una pubblicazione recente<sup>18 19</sup> 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 farmacoresistenti.

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 farmacoresistente e che la DBS sia una procedura ancora in fase di validazione<sup>6</sup>.

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 ricerca<sup>16</sup>.

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"> <li>– aspettativa di vita &lt; 10 anni</li> <li>– sostituzione per esaurimento della batteria prevista oltre i 5 anni</li> <li>– scarse capacità di gestione del dispositivo</li> </ul>	Non ricaricabile	70%
<ul style="list-style-type: none"> <li>– aspettativa di vita &gt; 10 anni</li> <li>– sostituzione per esaurimento della batteria prevista entro i 5 anni</li> <li>– buone capacità di gestione del dispositivo</li> </ul>	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 recente<sup>20</sup> 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 retrospettivo<sup>21</sup> 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 mA<sup>4</sup>) 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 pazienti<sup>22</sup> 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;  $p<0,0001$ ).

<sup>4</sup> 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<sup>3,16,23</sup>, 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 LICE<sup>13</sup>.

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 agomisti - 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  
Quatralo 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**

- <sup>1</sup> Perestelo-Perez L, et al. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2014; 261: 2051-2060
- <sup>2</sup> 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
- <sup>3</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Interventional procedure guidance published: 26 November 2003; nice.org.uk/guidance/ipg19
- <sup>4</sup> Defer G, et al. Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*, 1999; 14 (4): 572-584
- <sup>5</sup> 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
- <sup>6</sup> Sistema nazionale per le linee guida (ISS-SNLG). Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson. Linea Guida 24, revisione dell'agosto 2013
- <sup>7</sup> 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
- <sup>8</sup> [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_3\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&id=3788](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=avvisi&tipo=dispo&id=3788)
- <sup>9</sup> Panebianco M et al. Vagus nerve stimulation for partial seizure (review). *Cochrane Database of Systematic Review*, 2015; issue 4. Art No: CD002896
- <sup>10</sup> 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
- <sup>11</sup> Englot D, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011; 115: 1248-1255
- <sup>12</sup> Ryvlin P, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: The PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*, 2014; 55(6): 893-900
- <sup>13</sup> Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE). Percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia, 2010
- <sup>14</sup> 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
- <sup>15</sup> 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
- <sup>16</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. Clinical guideline published: 11 January 2012; nice.org.uk/guidance/cg137
- <sup>17</sup> Sprengers M, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy (Review). *Cochrane database of Systematic Reviews*, 2014; issue 6. Art. No.: CD008497
- <sup>18</sup> Salanova V, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 2015; 84:1017-1025
- <sup>19</sup>
- <sup>20</sup> Rizzi M, et al. Internal Pulse Generators in Deep Brain Stimulation: Rechargeable or Not? *World Neurosurgery*, 2015; 84(4):1020-9
- <sup>21</sup> 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
- <sup>22</sup> Contarino M, et al. Directional steering. A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*, 2014; 83: 1163-1169
- <sup>23</sup> National Institute for Clinical Excellence (NICE). Deep brain stimulation for refractory epilepsy. Interventional procedure guidance published: 23 January 2012; nice.org.uk/guidance/ipg416

**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 revisioni sistematiche e dei 17 HTA sulla base del seguente PICO:

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

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

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

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

## ALLEGATO alla Dgr n. 1073 del 13 luglio 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 alla 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 elettrocaterteri	Tipologia di elettrocaterteri disponibili	Compatibilità MRI *	Prezzo medio di vendita impianto completo (€, IVA esclusa) **
Boston Scientific (BSX)	Vercise	Sì	25 anni <sup>5</sup>	Bicanale	Compatibile con elettrocaterteri Medtronic tramite adattatore	Ottopolare in linea BSC  - Ottopolare in linea BSC - Ottopolare direzionale Cartesia	Solo relativa agli elettrocaterteri	20.000- 21.000 (in base a quantità e negoziazione)
	Vercise PC	No	4,5 anni <sup>6</sup>	Bicanale				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	Sì, full-body condizionata	12.500
	Activa RC	Sì	9 anni	Bicanale		Quattropolare		17.500

<sup>5</sup> Stima teorica fatta accelerando l’uso delle batterie reali e su dati teorici delle batterie stesse

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

# ALLEGATO A alla Dgr n. 1073 del 13 luglio 2017

pag. 16/16

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

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

<sup>8</sup> Stima in funzione della stimolazione bilaterale con un programma su ciascuno dei due elettrocateretri 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

Data di redazione: ottobre 2016