

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

NEUROMODULAZIONE

1.Introduzione

2.Indicazione clinica

3.Dispositivi medici e CND (Classificazione nazionale Dispositivi Medici)

4.Descrizione della tecnologia

5.Evidenze: dati di efficacia clinica e sicurezza

I.Neurostimolatori per la terapia della malattia di Parkinson e di altri disturbi del movimento

II.Neurostimolatori per l’epilessia farmaco resistente

III.Neurostimolatori per la terapia della depressione

IV.Neurostimolatori per la terapia del dolore

V.Neurostimolatori per le disfunzioni fecali

VI.Neurostimolatori per le disfunzioni urinarie

VII.Neurostimolatori per la terapia dell’emicrania

VIII.Neurostimolatori del nervo frenico

6. Evidenze: studi di costo efficacia

I.Neurostimolatori per la terapia della malattia di Parkinson e di altri disturbi del movimento

II.Neurostimolatori per l’epilessia farmaco resistente

III.Neurostimolatori per la terapia della depressione

IV.Neurostimolatori per la terapia del dolore

V.Neurostimolatori per le disfunzioni fecali

VI.Neurostimolatori per le disfunzioni urinarie

VII.Neurostimolatori per la terapia dell’emicrania

VIII.Neurostimolatori del nervo frenico

7. Documenti di HTA regionali, nazionali o internazionali

8. Registri regionali, nazionali o internazionali

9. Linee di indirizzo nelle diverse indicazioni per appropriatezza d’uso

10. Bibliografia

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

1. Introduzione

I neurostimolatori sono dispositivi medici impiantabili attivi che agendo sul sistema nervoso centrale e periferico attraverso una modulazione elettrica (neurostimolazione) sono in grado di controllare o ridurre i sintomi di diverse patologie croniche che impattano in maniera importante sulla qualità della vita dei pazienti.

Esistono diverse tipologie di neurostimolatori che si differenziano sulla base delle caratteristiche tecniche (ricaricabilità, numero di elettrodi supportati, modalità di stimolazione etc.) e delle indicazioni cliniche.

La specificità di tali impianti (utilizzati laddove la terapia farmacologica non è da sola in grado di controllare i sintomi gravi legati alla patologia o dove gli effetti collaterali ne limitano l’impiego) richiede una particolare riflessione riguardo al loro utilizzo nella pratica clinica in considerazione anche del fatto che per alcune patologie le evidenze scientifiche a supporto del loro impiego sono ancora dibattute. In generale, gli studi clinici che hanno valutato l’impiego dei neurostimolatori per le varie indicazioni cliniche presentano il limite di essere stati condotti su piccole ed eterogenee per età e patologia casistiche di pazienti e di avere utilizzato un breve periodo di follow-up per la valutazione del beneficio clinico (Chodez et al. 2014, Cruccu et al. 2016, Deer et al. 2014a, Deer et al. 2014b, Linee guida ISS 2015, [López González et al. 2015](#), Milev et al. 2016, NICE 2016, Thaha et al. 2015). Tuttavia esistono, soprattutto nel campo della Deep Brain Stimulation (DBS), molti lavori che ne dimostrano in maniera rigorosamente scientifica la sicurezza e l’efficacia a lungo termine (Benabid et al. 2009, Cif et al. 2010, Burchiel et al. 2015, Rowlands 2017).

La carenza di evidenze di buona qualità metodologica ha una diretta ripercussione anche sulla valutazione del profilo di costo-efficacia degli interventi di neurostimolazione.

I prezzi dei neurostimolatori sono molto variabili. In regione Toscana sono difatti compresi tra circa 7.000 euro per un neurostimolatore non ricaricabile a più di 20.000 euro per un neurostimolatore ricaricabile.

2.Indicazione clinica

Le indicazioni di impiego dei neurostimolatori sono numerose e si riferiscono a diversi campi di applicazione. Nell’elenco seguente sono riportati sia utilizzi consolidati che impieghi promettenti che necessitano di ulteriori approfondimenti a conferme.

- malattia di Parkinson e altri disturbi del movimento come distonia, tremore essenziale e tremore rubro (Benabid et al 2009, Cif et al. 2010, Benabid et al. 2012, Vidailhet et al. 2012, Burchiel et al. 2015, Rowlands et al. 2017);
- dolore cronico neuropatico e centrale (Fontain D et al. 2015, Fontain D et al. 2016, D’Ostilio et al. 2016);
- emicrania, cefalea a grappolo, cefalea tensiva farmaco-resistente (Fontain D et al. 2015, Fontain D et al. 2016, Franzini et al. 2010);
- epilessia farmaco-resistente (Cinpián et al 2017, Gurbani et al 2016, Panebianco et al 2016);
- disfunzioni urinarie e fecali (Amundsen et al. 2016, Gormley et al. 2015, Herbison 2009, Taha et al. 2015, Truzzi et al 2016);
- depressione farmaco-resistente e altre malattie psichiatriche: disturbo ossessivo-compulsivo, anoressia nervosa, sindrome di Gilles de La Tourette, disturbo esplosivo di aggressività (Intermittent Explosive Disorder- IED) (Deeb et al. 2016, Lipsman et al. 2017, McInerney et al 2017, Nuttin et al. 2003, Ponce et al. 2016, Rowland et al. 2016,

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Torres et al. 2013);

-recupero motorio;

-obesità patologica (Franco et al. 2016);

-morbo di Alzheimer (Ponce et al. 2016, Rowland et al. 2016);

-insufficienza respiratoria centrale e sindrome OSAS (Le Pimpec et al. 2016).

3.Dispositivi medici e CND (Classificazione nazionale Dispositivi Medici)

CODICE CND	DESCRIZIONE
J02	NEUROSTIMOLATORI
J0201	NEUROSTIMOLATORI CEREBRALI
J020101	NEUROSTIMOLATORI PER LA TERAPIA DEL MORBO DI PARKINSON
J020180	NEUROSTIMOLATORI CEREBRALI - ACCESSORI
J020199	NEUROSTIMOLATORI CEREBRALI - ALTRI
J0202	NEUROSTIMOLATORI SPINALI
J020201	NEUROSTIMOLATORI SPINALI A RADIOFREQUENZA
J020202	NEUROSTIMOLATORI SPINALI TOTALMENTE IMPIANTABILI
J020280	NEUROSTIMOLATORI SPINALI - ACCESSORI
J020299	NEUROSTIMOLATORI SPINALI - ALTRI
J0203	NEUROSTIMOLATORI VAGALI
J020301	NEUROSTIMOLATORI PER LA TERAPIA NON CHIRURGICA DELL'EPILESSIA FARMACO-RESISTENTE
J020380	NEUROSTIMOLATORI VAGALI - ACCESSORI
J020399	NEUROSTIMOLATORI VAGALI - ALTRI
J0204	NEUROSTIMOLATORI DEL RACHIDE SACRALE
J020401	NEUROSTIMOLATORI PER L'INCONTINENZA VESCICALE
J020402	NEUROSTIMOLATORI PER L'INCONTINENZA INTESTINALE
J020480	NEUROSTIMOLATORI DEL RACHIDE SACRALE - ACCESSORI
J020499	NEUROSTIMOLATORI DEL RACHIDE SACRALE - ALTRI
J0205	NEUROSTIMOLATORI PER IL RECUPERO MOTORIO
J020501	NEUROSTIMOLATORI PER GLI ARTI SUPERIORI
J020502	NEUROSTIMOLATORI PER GLI ARTI INFERIORI
J020580	NEUROSTIMOLATORI PER IL RECUPERO MOTORIO - ACCESSORI
J020599	NEUROSTIMOLATORI PER IL RECUPERO MOTORIO - ALTRI
J0206	NEUROSTIMOLATORI DEL NERVO FRENICO
J0207	PROGRAMMATORI E RELATIVI ACCESSORI PER NEUROSTIMOLATORI
J020701	PROGRAMMATORI PER NEUROSTIMOLATORI
J020780	PROGRAMMATORI PER NEUROSTIMOLATORI - COMPONENTI ACCESSORI HARDWARE
J020782	PROGRAMMATORI PER NEUROSTIMOLATORI - COMPONENTI ACCESSORI SOFTWARE
J020785	PROGRAMMATORI PER NEUROSTIMOLATORI - MATERIALI SPECIFICI
J0299	NEUROSTIMOLATORI - ALTRI

4.Descrizione della tecnologia

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Un neurostimolatore, chiamato anche generatore di impulsi impiantabile, è un dispositivo alimentato a batteria progettato per fornire una stimolazione elettrica al sistema nervoso centrale e periferico.

Un sistema di neurostimolazione completo è composto dai seguenti elementi:

-generatore d’impulsi (neurostimolatore) - dispositivo impiantabile multiprogrammabile che genera impulsi elettrici;

elettrocatteteri - cateteri che trasmettono i segnali elettrici;

estensione (prolunga) - cavo sottocutaneo che collega gli elettrocatteteri al neurostimolatore (opzionale su alcuni sistemi);

programmatore del medico - computer situato presso l’ambulatorio del medico che permette a quest’ultimo di regolare il sistema di neurostimolazione e di impostare i parametri di stimolazione (opzionale per alcuni tipi di neurostimolatori);

programmatore del paziente - dispositivo portatile per personalizzare la stimolazione (opzionale per alcuni tipi di neurostimolatori).

A seconda della destinazione d’uso i neurostimolatori vengono impiantati chirurgicamente in anestesia locale in una tasca sottocutanea praticata sull’addome, sul torace o sul gluteo.

I neurostimolatori possono essere classificati in non ricaricabili o ricaricabili.

I neurostimolatori non ricaricabili sono dotati di una batteria la cui durata dipende dal consumo che è strettamente correlato alle prestazioni richieste. Possono essere mono- o multicanale a seconda della presenza di un solo o più elettrocatteteri per l’erogazione dell’energia. In generale, la durata di un sistema di neurostimolazione varia in base alla longevità della batteria e, dato che i parametri di utilizzo variano da paziente a paziente, non può essere calcolata o garantita a priori. Tuttavia, la durata di un neurostimolatore non ricaricabile varia indicativamente, a parametri di stimolazione medi, da 18 mesi (tipologia non ricaricabile normale) a 7 anni (tipologia non ricaricabile ad alta capacità). L’esaurimento della batteria rende necessaria la sostituzione del generatore di impulsi mediante l’esecuzione di un nuovo intervento in anestesia locale.

I neurostimolatori ricaricabili sono invece dotati di una batteria ricaricabile direttamente dal paziente attraverso un apposito sistema di ricarica esterno e hanno una durata che varia a seconda dei modelli. Comunque in genere, la durata di un neurostimolatore ricaricabile, a parametri di stimolazione medi, è superiore a 6 anni e fino ad un massimo di 25 anni.

Nel corso del tempo sono stati sviluppati e resi disponibili dispositivi per la neurostimolazione midollare compatibili con la risonanza magnetica (RM) in specifiche condizioni. Relativamente alla compatibilità dei neuromodulatori con la risonanza magnetica, i sistemi disponibili si distinguono in:

-sistemi che non presentano nessuna compatibilità con la RM;

sistemi compatibili con la RM encefalo;

sistemi compatibili con la RM in ogni parte del corpo (Full-Body).

Quest’ultima tipologia di device rappresenta una innovazione rispetto alla tecnologia precedente, considerando che gli esami di RM a cervello, testa e collo costituiscono circa il 31% del totale delle RM eseguite in tutti i distretti corporei (INS 2014).

Un neurostimolatore di ultima generazione è rappresentato dal microstimolatore wireless (Stimvawe) utilizzato per trattare il dolore cronico. Il dispositivo è risonanza-compatibile e può essere impiantato attraverso una procedura minivasiva sia a livello midollare che sui nervi periferici. Potenzialmente, questo nuovo stimolatore potrebbe essere utile per il trattamento di pazienti che presentano complicanze con i sistemi impiantabili ad oggi in uso. Tuttavia, il suo impiego non è ancora supportato dalla letteratura clinica dal momento che, ad oggi, Stimwave è stato valutato in un unico

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

studio condotto su 11 pazienti affetti da dolore cronico post-chirurgico alla schiena (Weiner et al. 2016).

I neurostimolatori variano anche a seconda della sede nervosa che viene stimolata elettricamente, pertanto si possono distinguere i seguenti neurostimolatori che, analogamente a quanto dettagliato nel paragrafo 2, vengono impiegati non solo secondo indicazioni consolidate, ma anche per destinazioni d’uso che necessitano di ulteriori approfondimenti:

-neurostimolatori per la Stimolazione Cerebrale Profonda o Deep Brain Stimulation (DBS) per il trattamento della malattia di Parkinson avanzato, delle distonie e tremore, dell’epilessia farmacoresistente, della depressione farmacoresistente e di altri disturbi psichiatrici (anoressia nervosa, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo esplosivo di aggressività, sindrome di Gilles de La Tourette) e del morbo di Alzheimer. L’unico neurostimolatore che agisce attraverso la DBS approvato per l’epilessia farmacoresistente è l’“Activa PC”, un neurostimolatore non ricaricabile e multiprogrammabile dall’esterno.

neurostimolatori per la Stimolazione del Nervo Vago o Vagal Nerve Stimulation (VNS) utilizzati per il trattamento dell’epilessia farmacoresistente e della depressione farmacoresistente.

neurostimolatori per la Stimolazione Spinale o Spinal Cord Stimulation (SCS) utilizzati per la terapia del dolore cronico.

neurostimolatori per la stimolazione epidurale della corteccia motoria primaria (MCS – Motor Cortex Stimulation) per il trattamento del dolore centrale o neuropatico soprattutto secondario a stroke (dolore talamico) (Nguyen et al 2008, Fontaine et al 2015).

neurostimolatori del rachide sacrale o Sacral Nerve Neuromodulation (SNM), utilizzati per il trattamento dei disturbi cronici intrattabili (funzionali) del pavimento pelvico e del basso tratto urinario ed intestinale.

neurostimolatori per la Stimolazione Periferica o Peripheral Nerve Stimulation (PNS) indicati per il trattamento del dolore. Tra questi neurostimolatori si possono citare quelli per la stimolazione del Nervo Occipitale o Occipital Nerve Stimulation (ONS) indicati per la gestione del dolore e delle disabilità associate a emicrania refrattaria.

5.Evidenze: dati di efficacia clinica e di sicurezza

1.Neurostimolatori per la terapia della malattia di Parkinson e di altri disturbi del movimento

La malattia di Parkinson è una malattia neurodegenerativa ad evoluzione lenta e progressiva che coinvolge alcune funzioni quali il controllo del movimento e dell’equilibrio. Il morbo di Parkinson è la malattia più frequente di un gruppo di patologie definite come “Disordini del Movimento”.

Le strutture coinvolte nel morbo di Parkinson si trovano in aree profonde del cervello come i gangli della base (nuclei caudato, putamen e pallido) che prendono parte alla corretta esecuzione dei movimenti. La malattia di Parkinson si manifesta quando la produzione di dopamina nel cervello cala in maniera consistente.

I principali sintomi della malattia sono il tremore a riposo, la rigidità, la bradicinesia (lentezza dei movimenti automatici) e, in una fase più avanzata, l'instabilità posturale (perdita di equilibrio); questi sintomi si presentano in modo asimmetrico (un lato del corpo è più interessato dell'altro).

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Ad oggi non esiste un trattamento risolutivo in grado di migliorare la degenerazione neurologica e arrestare la progressione della malattia e gli interventi terapeutici hanno pertanto un’efficacia sintomatica ossia mirata al controllo dei sintomi senza modificare quindi il decorso della patologia.

La terapia della malattia di Parkinson pone in primo piano la terapia farmacologica, tuttavia da almeno venti anni si sono affermate anche varie metodiche chirurgiche quali gli interventi di lesionectomia stereotassica e gli interventi di DBS. La DBS viene attuata posizionando un elettrodo bilateralmente nei nuclei cerebrali profondi (subtalamico o globo pallido) e posizionando un elettrostimolatore in una tasca sotto la clavicola. L’invio di stimolazione elettrica a queste aree del cervello blocca i segnali che provocano i sintomi motori disabilitanti della malattia.

Le metodiche chirurgiche sono riservate ai pazienti che non sono più sufficientemente compensati dalla terapia farmacologica e sono transitati nella fase scompensata di malattia caratterizzata dai problemi della sindrome da trattamento a lungo termine.

Negli studi clinici gli end-point principalmente utilizzati per la valutazione dell’efficacia degli interventi terapeutici sono rappresentati da scale validate che studiano ogni sintomo o gruppo di sintomi. La scala di valutazione più utilizzata per descrivere la condizione funzionale globale del paziente è la Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS) che indaga gli aspetti cognitivi, comportamentali e psichici, l’autonomia nelle attività della vita quotidiana e la disabilità motoria, analizzando singolarmente i sintomi e i segni caratteristici della malattia. Un’altra scala è la Hoehn & Yahr (H&Y) che è la più utilizzata per definire lo stadio della malattia, mentre la scala Schwab and England (S&E) fornisce un’ulteriore definizione dell’autonomia quotidiana del paziente.

Le evidenze a supporto dell’impiego della DBS per la terapia della malattia di Parkinson in fase avanzata sono state riassunte in tre recenti metanalisi (Xie et al. 2016, Xu et al. 2016, Tan et al. 2016).

La metanalisi di Xie et al. ha analizzato il confronto sia tra l’intervento di DBS e la terapia farmacologica che quello tra la DBS del nucleo subtalamico e la DBS del globo pallido. Riguardo al primo confronto, l’analisi riporta che sia la DBS del nucleo subtalamico che quella del globo pallido sono significativamente più efficaci della terapia standard se consideriamo come end-point la scala UPDRS e la qualità della vita misurata con il questionario patologia specifico PDQ-39 (Parkinson’s disease Questionnaire).

Se esaminiamo invece il beneficio clinico della DBS del nucleo subtalamico verso quello della DBS del globo pallido, dalle metanalisi emerge che non ci sono differenze statisticamente significative tra le due procedure per l’end-point della scala UPDRS. La DBS del globo pallido è invece più efficace rispetto alla stimolazione del nucleo subtalamico in termini di miglioramento della qualità della vita misurata con il questionario PDQ-39, mentre quest’ultima stimolazione risulta più efficace nella riduzione dell’assunzione di medicinali (Xie et al. 2016, Xu et al. 2016, Tan et al. 2016).

In conclusione, non ci sono evidenze che supportano l’utilizzo di una modalità di stimolazione piuttosto che di un’altra, entrambi gli interventi hanno difatti dimostrato di essere efficaci per controllare i sintomi dei pazienti con morbo di Parkinson e per migliorare loro la qualità della vita (Xie et al. 2016, Xu et al. 2016, Tan et al. 2016).

Nei pazienti con morbo di Parkinson in fase avanzata anche la somministrazione di L-dopa gel da somministrare per via intraduodenale o intradigiunale rappresenta un’opzione terapeutica.

L’efficacia comparativa tra la DBS e L-dopa gel è stata valutata in un recente documento del NICE (NICE 2016). Da questo report emerge che sia la DBS che la L-dopa gel sono più

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

efficaci della terapia medica di supporto riguardo a vari end-point, mentre la DBS è significativamente più efficace della L-dopa gel limitatamente alla scala UPDRS. Se consideriamo invece altri end-point sia clinici che di sicurezza l’intervento di stimolazione risulta più efficace rispetto alla terapia farmacologica, ma le differenze non sono statisticamente significative (NICE 2016).

Tuttavia, in sintesi il report del NICE suggerire che gli interventi di neurostimolazione possono avere un outcome migliore rispetto alla L-dopa gel se vengono considerati globalmente i dati di efficacia, gli eventi avversi e le complicanze operatorie (NICE 2016).

Riguardo all’età, dagli studi clinici, che hanno incluso pazienti con un’età media di 65 anni, è emerso che i benefici della DBS sono maggiori in pazienti di età non superiore a 70–75 anni e in coloro che soffrono di malattia di Parkinson da meno tempo. Mano a mano che il paziente invecchia, e la malattia di Parkinson progredisce, i potenziali benefici della terapia DBS iniziano a diminuire (Munhoz et al. 2016, NICE 2016).

Sebbene la DBS sia usata prevalentemente nel morbo di Parkinson, altre indicazioni all’impiego di questa metodica sono rappresentate dal tremore e dalla distonia (Munhoz et al. 2016).

Gli altri disturbi del movimento trattati mediante stimolazione di target differenti sono la distonia primitiva e secondaria (target globo pallido interno) nel bambino e nell’adulto (i cui risultati sono ben valutabili mediante le scale BFRS-M/D); il tremore essenziale e rubro (nucleo talamico Vim) e i parkinsonismi secondari (nucleo subtalamico STN e talamo VL/VM) (Benabid et al. 2009, Cif et al. 2010, Benabid, 2012, Vidailhet et al. 2012, Burchiel et al. 2015, Rowlands 2017).

II. Neurostimolatori per l’epilessia farmacoresistente

L’epilessia è un disordine neurologico con un considerevole impatto sociale sia a causa della sua elevata incidenza sia della sua cronicità che necessita di trattamenti farmacologici, talvolta inefficaci. L’epilessia è caratterizzata da crisi epilettiche ricorrenti che vengono classificate in: parziali, semplici, complesse o generalizzate.

Non essendo ancora noto il processo di epilettogenesi, i trattamenti disponibili si focalizzano soprattutto sui sintomi della patologia.

La maggior parte dei pazienti con diagnosi di epilessia ha una buona prognosi con controllo delle crisi epilettiche attraverso la somministrazione di un solo farmaco antiepilettico. Tuttavia, nel 30% circa dei casi, la prognosi è sfavorevole con una persistenza delle crisi nonostante l’uso di politerapie.

Nella epilessia farmacoresistente, il gold standard è rappresentato dalla resezione del focolaio epilettogeno il cui obiettivo è la risoluzione dell’epilessia con conseguente abolizione del ricorso ai farmaci (Gooneratne et al. 2016, Lopez-Gonzales et al. 2015).

Vi sono tuttavia pazienti che non vogliono essere sottoposti ad un’operazione chirurgica o che presentano forme di epilessia per le quali non è possibile ricorrere ad un intervento resettivo. In questi casi le opzioni terapeutiche sono poche; fra queste ci sono gli interventi di neurostimolazione quali la VNS e la DBS che sono usate in aggiunta alla terapia medica (Gooneratne et al. 2016, Lopez-Gonzales et al. 2015, Schulze-Bonhage et al. 2016).

La VNS, Vagal Nerve Stimulation, consiste nel posizionare un elettrodo attorno al tronco del nervo vago che viene poi collegato con un generatore di impulsi sottocutaneo. La stimolazione elettrica cronica del nervo vago esercita un’attività di innalzamento della soglia epilettogena riducendo quindi il rischio di crisi.

La VNS è una procedura praticata ormai da molto tempo e supportata da una abbondante letteratura clinica (Gooneratne 2016, Lopez-Gonzales 2015).

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Una rassegna degli studi clinici condotti per valutare il beneficio clinico della VNS è stata pubblicata recentemente nella Cochrane Database Systematic Review (Panebianco et al. 2015). In questa analisi sono stati inclusi gli studi controllati che avevano confrontato diversi tipi di stimolazione vagale (alta frequenza verso bassa frequenza) e gli studi di confronto tra la VNS e verso nessun intervento terapeutico.

Se consideriamo il confronto tra la stimolazione ad alta frequenza verso quella a bassa frequenza, la review, che ha incluso un totale di 439 pazienti, riporta che l’efficacia espressa in termini di riduzione di almeno il 50% delle crisi epilettiche è significativamente migliore con la stimolazione ad alta frequenza rispetto a quella a bassa frequenza. La percentuale di ritiro dei pazienti dallo studio non era significativamente diversa nei due gruppi di pazienti così come la comparsa di effetti collaterali quali la tosse, il dolore, la parestesia, la nausea e il mal di testa. La raucedine e la dispnea sembrano invece avere una minore incidenza nel gruppo di pazienti sottoposti a stimolazione a bassa frequenza (Panebianco et al. 2015).

Tuttavia, le evidenze sugli end-point di sicurezza sono scarse e di moderata qualità metodologica. Sono pertanto necessari ulteriori studi controllati randomizzati per definire la reale efficacia e la tollerabilità della VNS per il trattamento di pazienti con epilessia farmaco-resistente. La stimolazione vagale si è rivelata efficace anche nel trattamento della depressione unipolare maggiore e nei disturbi bipolari, e ha dimostrato risultati interessanti per la cura dell’obesità patologica e del morbo di Alzheimer (Cinpián et al 2017, Franco et al 2016, Gurbani et al 2016, Panebianco et al 2016).

La DBS, Deep Brain Stimulation, terapia di neuromodulazione studiata in tempi più recenti rispetto alla stimolazione vagale, consiste nella stimolazione cronica di sedi ben precise dell’encefalo mediante sottili elettrodi che vengono posizionati con tecnica stereotassica mini-invasiva (Gooneratne et al. 2016, Sprengers et al. 2014, Schulze-Bonhage et al. 2016).

Il suo impiego è ancora limitato e le evidenze sull’efficacia di questo intervento sono scarse. I risultati degli studi controllati randomizzati che hanno valutato la DBS in pazienti con epilessia farmaco-resistente verso una stimolazione simulata sono stati riassunti in una revisione sistematica (Sprengers et al. 2014). Da questa emerge che sia la stimolazione talamica anteriore che la stimolazione dell’ippocampo riducono modestamente la frequenza delle crisi epilettiche. La stimolazione talamica anteriore sembra inoltre essere associata all’insorgenza di una percentuale più alta di depressione e di un’alterazione della memoria (Sprengers et al. 2014). Gli studi clinici ad oggi disponibili sono comunque insufficienti e non consentono quindi di trarre delle conclusioni definitive sul profilo di efficacia e di sicurezza della stimolazione cerebrale profonda (Sprengers et al. 2014).

III. Neurostimolatori per la terapia della depressione

La depressione è caratterizzata da disturbi del tono dell’umore, delle funzioni cognitive e delle funzioni neurovegetative. La depressione è la malattia mentale invalidante più diffusa e circa un individuo su 10 sperimenta un disturbo depressivo in una fase della propria vita (Akhtar et al. 2016). In Italia, il primo studio epidemiologico sulla prevalenza dei disturbi mentali, che rientra nel progetto europeo [European Study on the Epidemiology of Mental Disorders](#) (ESEMED), riporta che la depressione maggiore, le fobie specifiche e la distimia, sono i disturbi mentali più diffusi con percentuali di prevalenza nel corso della vita pari al 10,1%, al 5,7% e al 3,4%, rispettivamente (ESEMED 2016).

La depressione viene trattata farmacologicamente con i farmaci antidepressivi che riducono i sintomi della malattia, ma circa il 20% dei pazienti non riesce a

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

mantenere la remissione nonostante l’impiego di molteplici approcci farmacologici (Akhtar et al. 2016).

Le tecniche di stimolazione cerebrale (quali la stimolazione vagale e la stimolazione cerebrale profonda) rappresentano un’opzione terapeutica per la depressione resistente al trattamento farmacologico. Queste tecniche sono state studiate soprattutto nella depressione unipolare e in misura minore nella depressione bipolare, tuttavia i risultati in termini di efficacia e di sicurezza sono tuttora insufficienti per raccomandare l’impiego di queste procedure (Oldani et al. 2016). Fra l’altro l’utilizzo della stimolazione cerebrale nella depressione bipolare trae origine dal suo uso nella depressione unipolare, pertanto, dal momento che ci sono importanti differenze tra queste due patologie, sono necessari ulteriori studi condotti su un campione più ampio di pazienti bipolari resistenti al trattamento (Oldani et al. 2016).

Le linee guida della Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) riportano che, nell’ambito delle varie modalità di neurostimolazione per il trattamento della depressione farmaco-resistente, la SCS e la VNS rappresentano tutt’ora delle procedure non ancora sufficientemente supportate dalla letteratura scientifica e che, per questo motivo, devono essere utilizzate solo nell’ambito di sperimentazioni cliniche (Milev et al. 2016). La DBS del nucleo subgenuale, o del giro del cingolo anteriore, e del nucleo accumbens ha dimostrato buoni risultati e sicurezza e può essere considerata un’ulteriore opzione terapeutica (McInney et al 2017).

Altri disturbi psichiatrici sono stati trattati con risultati incoraggianti mediante stimolazione di target differenti a seconda della patologia: braccio anteriore della capsula interna e nucleo accumbens (disturbo ossessivo-compulsivo), ipotalamo posteriore (aggressività, target usato anche per la cefalea a grappolo), nuclei anteriori del talamo (sindrome di Gilles de La Tourette), nucleo subgenuale, o del giro del cingolo anteriore (anoressia nervosa), braccio anteriore della capsula interna e nucleo accumbens (disturbi da dipendenza come alcolismo, tossicodipendenza, gioco d’azzardo patologico), nucleo del fornice (morbo di Alzheimer) (Deeb et al 2016, Lipsman et al 2017, McInney et al 2017, Nuttin et al 2003, Ponce et al 2016, Rowland et al 2016, Torres et al 2013).

IV. Neurostimolatori per la terapia del dolore

La IASP (International Association for the Study of Pain) definisce il dolore come “un’esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno. E’ un’esperienza individuale e soggettiva a cui convergono componenti puramente sensoriali (nocicezione) relative al trasferimento dello stimolo doloroso dalla periferia alle strutture centrali e componenti esperienziali e affettive che modulano in maniera importante quanto percepito” (IASP 1986).

Si possono distinguere due principali tipologie di dolore che hanno diverse caratteristiche eziopatogenetiche, cliniche, di durata e di risposta agli interventi terapeutici, ossia:

- il dolore acuto
- il dolore cronico

Il dolore acuto ha la funzione di avvisare l’individuo della lesione tissutale in corso, è in genere localizzato, dura per alcuni giorni e tende a diminuire con la guarigione. Il dolore acuto può essere legato all’intervento chirurgico, al trauma, alla patologia infettiva intercorrente. Attualmente, sono disponibili varie opzioni terapeutiche per il controllo del dolore acuto che risultano efficaci nella maggioranza dei casi.

Il dolore cronico è invece duraturo ed è spesso determinato dal persistere dello stimolo dannoso. Si accompagna ad una importante componente emozionale e

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

psicorelazionale e limita la performance fisica e sociale del paziente. E’ rappresentato soprattutto dal dolore che accompagna malattie ad andamento cronico (reumatiche, ossee, oncologiche, metaboliche..).

Una metodologia valida in assoluto per la definizione del dolore non esiste; i diversi metodi vengono attualmente proposti in rapporto al tipo di dolore, alle condizioni cliniche del paziente, all’età e alle possibilità di collaborazione. Il gold standard è la valutazione da parte del paziente stesso della quantità e della qualità del dolore percepito (autovalutazione).

L’Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito una classificazione del dolore in base all’intensità, misurata con la scala numerica NRS (number rate scale), descrivendo tre livelli (gradi):

-lieve (grado I), equivalente a valori da 1 a 3 nella scala NRS;

-moderato (grado II), equivalente a valori da 4 a 6 nella scala numerica NRS;

-severo (grado III), equivalente a valori da 7 a 10 nella scala numerica NRS.

Il trattamento del dolore cronico è complesso e prevede una strategia multidisciplinare che può includere all’inizio del percorso l’uso di farmaci analgesici per il trattamento sintomatico e alla fine del percorso la Spinal Cord Stimulation (SCS).

La SCS consiste nella stimolazione elettrica selettiva del midollo spinale tramite elettrocateteri impiantati nello spazio epidurale e connessi a un generatore di impulsi impiantato in una tasca sottocutanea. Gli impulsi agiscono in modo da modulare la percezione del dolore.

Nel 2016, la European Academy of Neurology (EAN), ha aggiornato le linee guida per l’impiego della SCS per il trattamento del dolore cronico (Cruccu et al. 2016). In particolare, l’obiettivo di queste linee guida è stato quello di valutare se la SCS aggiunta alla terapia medica convenzionale, rispetto alla terapia medica convenzionale da sola, sia più efficace per il trattamento di pazienti con dolore neuropatico, con dolore da sindrome del dolore regionale complesso e con dolore cronico post-chirurgico alla schiena e alle gambe. Un altro obiettivo è stato infine quello di valutare se la SCS sia più efficace del re-intervento per il trattamento del dolore in pazienti con dolore cronico post-chirurgico.

Relativamente a tutte queste indicazioni cliniche, le linee guida EAN, tenendo conto dei risultati derivanti da studi controllati e non controllati nei quali l’end-point era rappresentato dall’intensità del dolore o dalla percentuale di risposta, riportano che la SCS è superiore agli interventi di riferimento anche se gli studi clinici che ne hanno valutato l’impiego sono pochi e la qualità delle evidenze è bassa o moderata. Pertanto, dalle linee guida EAN, che si sono basate sulla metodologia GRADE, emerge una raccomandazione debole per l’impiego della SCS per il trattamento del dolore cronico nelle indicazioni cliniche di cui sopra (Cruccu et al. 2016). Indicazioni simili emergono anche da una recente revisione sistematica che ha valutato non solo il confronto tra la SCS e gli interventi di riferimento come realizzato da Cruccu e collaboratori, ma anche il confronto tra diverse procedure di SCS che hanno utilizzato differenti frequenze di stimolazione (Grider et al. 2016).

Anche la International Neuromodulation Society (INS) nel 2014 ha redatto, attraverso la costituzione del Neuromodulation Appropriateness Consensus Society (NACC), delle linee guida per l’impiego dei neurostimolatori nella terapia del dolore e delle malattie ischemiche (Deer et al. 2014a, Deer et al. 2014b).

La letteratura clinica riporta dati anche a riguardo della neurostimolazione ad alta frequenza e della stimolazione burst entrambe indicate sia per il trattamento del dolore cronico in pazienti che non hanno risposto ad un precedente impianto di neurostimolatore a bassa frequenza che come prima linea di trattamento in alternativa alla neurostimolazione a bassa frequenza (Bicket et al. 2016, Kapural et al. 2016, Hou et

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

al. 2016). Tuttavia, ad oggi gli studi che hanno valutato l’impiego di queste due tipologie di neurostimolazione sono scarsi e sono stati condotti usando soprattutto un disegno non comparativo (Bicket et al. 2016, Hou et al. 2016).

E’ opportuno includere anche la stimolazione epidurale della corteccia motoria primaria (Motor Cortex Stimulation) per il trattamento del dolore centrale, soprattutto post-stroke (dolore talamico) (Nguyen JP et al. 2008, Fontain D et al. 2015).

Infine, è appropriato ricordare che la PNS, neurostimolazione periferica per il trattamento del dolore cronico, rappresenta un settore in crescente espansione. La recente review di Chakravarthy e collaboratori riporta una sintesi degli studi clinici pubblicati ad oggi nella letteratura scientifica internazionale.

V. Neurostimolatori per le disfunzioni fecali

L’incontinenza fecale è un disturbo caratterizzato dalla perdita involontaria di feci e gas intestinali. Chi ne soffre non riesce a controllare, del tutto o in parte, la defecazione e lo sfintere anale (Benezech et al. [2016](#), Duelund-Jakobsen et al. 2016, Thaha et al. 2015). Generalmente l’incontinenza fecale è legata alla perdita di elasticità dei muscoli del retto a seguito talvolta di danni a carico del sistema nervoso o a esiti di interventi chirurgici. Si manifesta a vari livelli di gravità, con perdite modeste o con un’incapacità totale di controllare la defecazione. È più frequente in chi soffre di stipsi o diarrea cronica/acuta. Inoltre, nelle donne il disturbo è più frequente per una maggiore lassità dei muscoli pelvici e addominali. L’incontinenza fecale ha un pesante impatto sulla qualità della vita di chi ne è affetto e ne limita i rapporti sociali (Benezech et al. [2016](#), Duelund-Jakobsen et al. 2016, Taha et al. 2015).

La prevalenza di questo disturbo è difficile da definire, tuttavia si stima che Stati Uniti sia compresa tra il 2% e il 17% (Taha et al. 2015).

Sono disponibili varie opzioni terapeutiche per il trattamento dell’incontinenza fecale che vanno da interventi conservativi (quali misure dietetiche, impiego di farmaci, riabilitazione anorettale e stimolazione del nervo tibiale posteriore) ad approcci mininvasivi quali la neurostimolazione sacrale o l’irrigazione retrograda del colon fino ad interventi chirurgici quali la riparazione dello sfintere anale (Benezech et al. [2016](#), Duelund-Jakobsen et al. 2016, Taha et al. 2015).

L’efficacia dell’intervento di SCS per il trattamento dell’incontinenza fecale è stata analizzata in una recente revisione della Cochrane (Taha et al. 2015). In particolare, tale review ha analizzato 6 trial, per un totale di 219 pazienti, che avevano valutato la neurostimolazione sacrale per l’incontinenza fecale e 2 trial, per un totale di 61 pazienti, per il trattamento della costipazione.

Per quanto riguarda l’incontinenza fecale, due trial avevano adottato un disegno a gruppi paralleli, mentre i rimanenti trial avevano adottato un disegno cross-over ossia tutti i pazienti erano stati sottoposti ad uguali periodi di stimolazione “off” e stimolazione “on” e viceversa. Negli studi con disegno a gruppi paralleli i pazienti sottoposti a neurostimolazione sacrale avevano avuto un numero significativamente inferiore di eventi di incontinenza fecale rispetto al gruppo di controllo sia a 3 che a 12 mesi di follow-up. Per quanto riguarda gli studi cross-over, il primo ha riportato che nessun paziente né nel periodo “on” né in quello “off” aveva riportato un evento di incontinenza fecale, mentre gli altri trial avevano riportato un numero diverso di episodi di incontinenza sebbene non ci fossero differenze tra questi eventi (Taha et al. 2015).

In conclusione, gli autori concludono dicendo che le evidenze sono ancora scarse e che sono necessari ulteriori studi controllati condotti su una casistica più ampia e con un lungo periodo di follow-up al fine di definire il reale beneficio clinico della SCS per la terapia dell’incontinenza fecale (Taha et al. 2015).

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

VI. Neurostimolatori per le disfunzioni urinarie

L’incontinenza urinaria è espressione della perdita e/o mancata acquisizione della capacità di urinare volontariamente. L’incontinenza è classificata sulla base delle modalità con cui si presentano i sintomi. Si distingue pertanto: 1. l’incontinenza da sforzo, che si manifesta quando aumenta la pressione dell’addome sulla vescica in occasione di uno sforzo fisico, ma anche quando semplicemente si ride, si tossisce, si starnutisce o durante un movimento; 2. l’incontinenza da urgenza, spesso associata all’impellente sensazione di dovere urinare, generalmente provocata da contrazioni involontarie (vescica iperattiva), che possono manifestarsi in presenza di lesioni del sistema di controllo neurologico della vescica, o in alcune patologie infiammatorie, ostruttive o neoplastiche della vescica; 3. l’incontinenza mista, nella quale sono presenti i sintomi caratteristici di entrambi i tipi. Tra le altre possibili forme di incontinenza, vi è l’incontinenza da rigurgito che si manifesta quando la vescica diventa incapace di svuotarsi facendo traboccare l’urina con una perdita goccia a goccia continua.

La neurostimolazione del rachide sacrale rappresenta un’opzione terapeutica per il trattamento dell’incontinenza urinaria da urgenza e/o urgenza minzionale e per il trattamento della ritenzione urinaria quando precedenti interventi terapeutici non si sono dimostrati efficaci. Per la ritenzione urinaria, l’unico trattamento di prima linea è rappresentato dal cateterismo ad intermittenza. Per l’incontinenza urinaria da urgenza secondaria alla sindrome da vescica iperattiva, le evidenze raccomandano l’impiego della SNM in pazienti refrattari alla terapia farmacologica ossia, ossia pazienti che non hanno risposto al trattamento di almeno due terapie farmacologiche (antimuscarinici e/o agonisti beta3 adrenergici) somministrate per almeno tre mesi (Truzzi et al. 2016). Il fallimento della terapia farmacologica può essere dovuto alla inefficacia, agli eventi avversi o alla controindicazione al suo impiego. Una alternativa alla SNM è rappresentata dall’impiego della tossina botulinica al dosaggio di 100-150 UI e dalla stimolazione percutanea del nervo tibiale (Truzzi et al. 2016, Brown et al. 2015, Gormley et al. 2015).

La tossina botulinica è stata studiata in un numero maggior di studi rispetto alla SNM e alla stimolazione percutanea del nervo tibiale e in generale da questi trial è emerso che questo farmaco è efficace in pazienti con sintomi da moderati a gravi da vescica iperattiva che non hanno risposto ad altri interventi terapeutici. La dose giornaliera di 100 UI è quella che viene comunemente usata perché determina la minor comparsa di effetti collaterali. Gli studi hanno tuttavia una scarsa qualità metodologica in quanto sono perlopiù non comparativi o comunque controllati verso placebo e hanno un breve follow-up (Truzzi et al. 2016, Brown et al. 2015, Gormley et al. 2015).

Anche la SNM è stata valutata soprattutto in studi osservazionali senza un gruppo di controllo con l’eccezione di tre studi controllati randomizzati descritti in una revisione della Cochrane Collaboration (Herbison 2009) e di un recente studio pubblicato su JAMA (Amundsen et al. 2016).

Gli studi osservazionali (Truzzi et al. 2016) riportano un miglioramento dei sintomi da urgenza e incontinenza superiore al 50% in una percentuale di pazienti compresa tra il 65 e l’87% fino a 6 mesi di follow-up e tra il 62 e il 70% dei pazienti fino a 5 anni di follow-up. Il trattamento a lungo termine può comportare tuttavia la comparsa di effetti collaterali quali il dolore nel sito dell’impianto del generatore (dal 3% al 20%), il dolore nel sito di posizionamento dell’elettrodo (dal 4% al 19%), la migrazione dell’elettrodo (dall’1% al 9%), le infezioni (dal 2% al 14%) e la necessità di ricorrere alla revisione chirurgica (dal 6% al 39%).

Amundsen et al. ha invece condotto uno studio randomizzato in aperto che ha arruolato 381 donne con incontinenza urinaria da urgenza refrattaria alla terapia farmacologica e randomizzate a ricevere la tossina botulinica o la neurostimolazione del rachide sacrale.

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Dai risultati dello studio è emerso che il gruppo di pazienti sottoposte al trattamento con la tossina botulinica aveva avuto un numero di episodi di incontinenza urinaria più basso (-3,9 episodi verso -3,3 episodi, rispettivamente) rispetto al gruppo della neurostimolazione sacrale così come un miglioramento della qualità della vita (misurata con un questionario patologia specifico) e della soddisfazione al trattamento. I due gruppi erano risultati sovrapponibili riguardo alla comparsa di eventi avversi, mentre le infezioni del tratto urinario si erano verificate in un numero significativamente superiore nelle pazienti trattate con la tossina botulinica (35% verso 11%, $p<0,001$). Anche il ricorso al cateterismo si era dimostrato superiore nel gruppo della tossina botulinica.

In conclusione, dall’analisi della letteratura scientifica emerge che la raccomandazione all’impiego della neurostimolazione sacrale è limitata dalla scarsa qualità metodologica degli studi fino ad oggi pubblicati nella letteratura scientifica internazionale. Si rende pertanto necessaria la conduzione di studi controllati, con adeguata casistica e lungo periodo di follow-up per definire il reale profilo di efficacia e di sicurezza di questa procedura (Truzzi et al. 2016, NICE 2015).

Non ci sono criteri per la selezione dei pazienti da candidare al trattamento con la tossina botulinica piuttosto che a quello con la neurostimolazione sacrale. Tuttavia, secondo il consensus degli esperti la SNM è da preferire nei pazienti con doppio disturbo della fase minzionale o che rifiutano l’eventuale gestione mediante cateterismo ad intermittenza, mentre la tossina botulinica è da preferire nei pazienti neurologici e nei pazienti ad alto rischio di complicanze dell’apparato urinario (Gormley et al. 2015).

VII. Neurostimolatori per la terapia dell’emicrania

La neurostimolazione del nervo occipitale, ONS, è una procedura proposta per la prevenzione e il trattamento dell’emicrania che non ha risposto ad altri interventi terapeutici. Il suo impiego è tuttavia limitato dal momento che ad oggi la letteratura di riferimento è qualitativamente e quantitativamente scarsa (Puleda et al. 2017, Mekhail et al. 2017, Dodick et al. 2015). In questo ambito deve essere considerata anche la DBS dell’ipotalamo posteriore che è risultata efficace nel trattamento della cefalea o emicrania a grappolo (Franzini et al. 2010).

VIII. Neurostimolatori del nervo frenico

In casi selezionati di insufficienza respiratoria centrale da lesioni del bulbo/midollo allungato e in presenza di sindrome delle apnee centrali (OSAS) la stimolazione del nervo frenico mediante impianto di elettrodi a livello latero-cervicale per via diretta o a livello della cupola diaframmatica mediante tecnica toraco-scopica, è una procedura ormai consolidata ed efficace (Le Pimpec et al. 2016).

6. Evidenze: studi di costo-efficacia

I. Neurostimolatori per la terapia della malattia di Parkinson

La linea guida del NICE riporta i risultati di sette analisi di costo-utilità che hanno valutato il profilo economico della DBS nel trattamento di pazienti con morbo di Parkinson avanzato. Riguardo al confronto tra la DBS e la terapia medica di supporto, da due analisi emerge che la DBS ha un profilo economico sfavorevole in quanto il rapporto di costo-efficacia è al di sopra della soglia di accettabilità (circa 50.000 – 60.000 euro per QALY guadagnato), mentre altre cinque analisi riportano che la DBS, sempre nel confronto con la terapia medica di supporto, ha un profilo economico favorevole anche se il rapporto di costo-efficacia è vicino al valore di cut-off. Tali analisi presentano

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

tuttavia dei limiti metodologici che inficiano il risultato stesso della valutazione (NICE 2016).

Inoltre, nella linea guida del NICE sono riportati i risultati di una ulteriore analisi economica che ha valutato la DBS, la L-dopa gel e la terapia medica di supporto, per il trattamento della malattia di Parkinson avanzato. Questa valutazione ha utilizzato un modello alimentato da dati di efficacia clinica pubblicati in studi controllati randomizzati già pubblicati in letteratura. Gli end-point erano rappresentati dalla scala UPDRS e dalla qualità della vita misurata attraverso il questionario generico EuroQol e un questionario patologia specifico. I risultati riportano che la DBS, nel confronto con la L-dopa gel, produce un costo aggiuntivo di 24.485 sterline e un beneficio incrementale di 0,729 QALYs determinando quindi un costo per QALY guadagnato di 33.603 sterline (valore al limite della soglia di accettabilità che il NICE fissa ad un valore compreso tra le 20.000 e le 30.000 sterline). Nel confronto con la terapia di supporto, la DBS è invece dominante ossia è più efficace e meno costosa (NICE 2016).

Altre recenti analisi di costo-efficacia hanno valutato la DBS in pazienti con morbo di Parkinson in fase avanzata (Becerra 2016, McIntosh 2016 e Pietzsch 2016).

Becerra et al. 2016 ha condotto una revisione delle analisi di costo-efficacia dalla quale risulta che il costo medio per paziente sottoposto a stimolazione cerebrale profonda per 5 anni di trattamento è di circa 186.000 dollari. Il trattamento con la DBS ha un costo inizialmente più alto rispetto a quello della terapia medica, ma questo viene poi compensato da una riduzione del costo della terapia farmacologica e dalla riduzione dei costi sia diretti che indiretti. Dal confronto tra i costi ed i benefici delle due alternative terapeutiche, emerge che la DBS, nel confronto con la terapia di supporto, ha un profilo economico favorevole (circa 41.000 dollari per QALY guadagnato).

Nell’ottobre del 2016, Pietzsch ha condotto una analisi di costo-efficacia che ha comparato la DBS associata alla terapia medica di supporto verso la terapia medica di supporto da sola secondo la prospettiva del servizio sanitario americano. La valutazione è stata realizzata attraverso l’impiego di un modello di Markov che ha considerato un orizzonte temporale di 10 anni. I risultati riportano che la DBS aggiunta alla terapia medica determina un costo aggiuntivo di 39.484 dollari, ma anche un maggior beneficio clinico: 1,69 QALYs guadagnati. Questo genera un rapporto di costo-efficacia di 23.404 dollari, quindi favorevole all’impiego della DBS in associazione alla terapia medica di supporto (Pietzsch 2016).

Un’altra recente analisi di costo-utilità basata su dati reali (e non quindi su un modello di simulazione) ha invece trovato che la DBS ha un profilo economico estremamente sfavorevole. Ad un anno il costo per paziente trattato con la DBS è di 19.069 sterline a fronte di 9.813 sterline per paziente ricevente la sola terapia farmacologica, mentre il beneficio aggiuntivo determinato dalla DBS è di soli 0,042 QALYs. Il rapporto tra il costo incrementale e l’efficacia incrementale determina un costo per QALY guadagnato dal trattamento con DBS rispetto al terapia medica di 468.528 sterline (McIntosh 2016).

Infine, due analisi di costo-efficacia, una condotta secondo la prospettiva del servizio sanitario tedesco (Dams 2016) e un’altra secondo la prospettiva del servizio sanitario inglese (Fundament 2016) in pazienti con complicazioni motorie precoci, hanno trovato che la DBS nel confronto con la terapia farmacologica ha un profilo economico favorevole, ossia di circa 20.000 euro per QALY guadagnato.

II. Neurostimolatori per l’epilessia farmacoresistente

Riguardo all’impiego della VNS in pazienti con epilessia farmacoresistente, la ricerca di letteratura ha selezionato un’unica analisi di costo-utilità condotta nei bambini (de Kinderem et al. 2015). Lo studio ha confrontato, in termini di QALYs e di costo, la

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

dieta chetogenica, la VNS e il trattamento standard attraverso l’impiego di un modello di Markov. I risultati dell’analisi suggeriscono che la dieta chetogenica è dominante, ossia più efficace e meno costosa, rispetto alla VNS a 12 mesi. Tuttavia se utilizziamo il trattamento standard come terapia di riferimento, sia la dieta chetogenica che la VNS non sono costo-efficaci. Il costo per QALY guadagnato determinato dalla dieta chetogenica e dalla VNS è difatti di circa 340.000 euro e 640.000 euro, rispettivamente. Ad un follow-up di 5 anni la VNS ha invece un profilo economico favorevole se confrontata sia con la dieta chetogenica (circa 11.000 euro per QALY guadagnato) che con il trattamento di riferimento, circa 68.000 euro per QALY guadagnato (de Kinderem et al. 2015).

Non è invece disponibile alcuna analisi di costo-efficacia che abbia valutato la stimolazione cerebrale profonda per il trattamento dell’epilessia farmaco-resistente.

III. Neurostimolatori per la terapia della depressione

Non sono disponibili analisi di costo-efficacia a supporto dell’uso della neurostimolazione per il trattamento della depressione farmaco-resistente.

IV. Neurostimolatori per la terapia del dolore

Un’analisi di costo-efficacia, pubblicata da Taylor e collaboratori nel 2010, ha valutato il profilo farmacoeconomico della SCS nel confronto con la terapia medica tradizionale e con il re-intervento in pazienti con dolore cronico post-chirurgico alla schiena e alle gambe. Da questa analisi, condotta mediante l’uso di un modello di simulazione, è emerso che la SCS è costo-efficace sia nel confronto con la terapia medica di supporto (5.624 sterline per QALY guadagnato) che nel confronto con il re-intervento (6.392 sterline per QALY guadagnato). Gli autori dell’analisi riportano pure che quando la durata della batteria del neurostimolatore è ≤ 4 anni, i neurostimolatori ricaricabili, anche se più costosi, hanno un rapporto di costo-efficacia favorevole se confrontati con quelli non ricaricabili meno costosi (Taylor et al. 2010).

Nel 2013, un’altra analisi ha valutato il rapporto di costo-efficacia della SCS verso la terapia medica convenzionale per il trattamento di pazienti con dolore cronico post-chirurgico alla schiena e alle gambe e con sindrome del dolore regionale complesso (Kumar et al. 2013). Questo lavoro riporta che il rapporto di costo-efficacia della SCS è favorevole, ossia 9.293 dollari canadesi e 11.216 dollari canadesi, rispettivamente nel dolore cronico post-chirurgico alla schiena e alle gambe e nella sindrome del dolore regionale complesso (Kumar et al. 2013).

Infine, di recente è stata pubblicata un’analisi che ha valutato il profilo di costo-efficacia della SCS secondo la prospettiva del SSN italiano (Zucco et al. 2015). Gli autori hanno condotto uno studio osservazionale prospettico nel quale sia gli end-point clinici (intensità del dolore, disabilità e qualità della vita misurata con il questionario SF-36 e EuroQOL) che gli end-point economici (costi diretti e indiretti) sono stati misurati in 84 pazienti al baseline e dopo 24 mesi dall’intervento di SCS con neurostimolatore non ricaricabile. Lo studio riporta che tutti gli end-point clinici sono significativamente migliorati ad un follow-up di 24 mesi e che il costo per QALY guadagnato dalla SCS è di circa 47.000 euro se consideriamo solo i costi diretti e di circa 38.000 euro se l’analisi include anche quelli indiretti (Zucco et al. 2015).

V. Neurostimolatori per le disfunzioni fecali

Recentemente è stata pubblicata un’analisi di costo-utilità che ha valutato il profilo economico della stimolazione del nervo sacrale in pazienti con incontinenza fecale refrattaria. Dall’analisi è emerso che nei pazienti con un difetto dello sfintere riparabile chirurgicamente, il trattamento più efficace è rappresentato dall’intervento di

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

neurostimolazione, ma questo non è costo-efficace nel confronto con la riparazione chirurgica seguita dalla neurostimolazione (44.562 sterline per QALY guadagnato). L’aggiunta dell’intervento di neurostimolazione prima o dopo l’intervento chirurgico ha invece un profilo economico favorevole se confrontata verso la sola riparazione chirurgica dello sfintere. In particolare, nel caso della neurostimolazione effettuata dopo l’intervento chirurgico il costo per QALY guadagnato è di 5.607 sterline, mentre se l’intervento di stimolazione sacrale è condotto prima della chirurgia il rapporto di costo-utilità è di 14.357 sterline. Nel caso invece di pazienti con sfintere non riparabile chirurgicamente, l’intervento con il migliore profilo di costo-efficacia è invece il trattamento con destranomero/acido ialuronico stabilizzato non animale seguito dalla neurostimolazione (Pochopien et al. 2015).

Un’altra analisi di costo-efficacia ha valutato l’intervento di neurostimolazione sacrale verso nessun trattamento in pazienti con sindrome da intestino irritabile (Tipsmark et al. 2016). Lo studio riporta che la stimolazione sacrale non è costo-efficace se si considera un orizzonte temporale di 4 anni (31.270 sterline per QALY guadagnato), mentre il suo profilo economico diventa favorevole nel caso di una prospettiva temporale di almeno 7 anni.

E’ stato infine valutato l’impiego della neurostimolazione in pazienti con vescica iperattiva idiopatica (Autiero et al. 2015). Questa analisi riporta che l’intervento di stimolazione sacrale è costo-efficace sia nel confronto con la terapia medica che nel confronto con la stimolazione percutanea del nervo tibiale.

VI. Neurostimolatori per le disfunzioni urinarie

Il profilo economico dei neurostimolatori per il trattamento dell’incontinenza urinaria è stato valutato in due analisi, una condotta secondo la prospettiva del servizio sanitario canadese (Hassouna et al. 2015) e un’altra secondo la prospettiva del servizio sanitario italiano (Bertapelle et al. 2015).

Le due analisi, che hanno confrontato l’impiego della neurostimolazione verso la terapia farmacologica con tossina botulinica mediante l’uso di modelli di simulazione con una prospettiva di 10 anni, riportano risultati sovrapponibili. In particolare, la SNM risulta costo-efficace a medio termine (con un ICER di 44. 837 dollari a due anni e inferiore a 40.000 euro a tre anni, secondo lo studio canadese e italiano rispettivamente), mentre diventa cost-saving (ossia efficace e meno costosa) su un lungo periodo di tempo.

VII. Neurostimolatori per la terapia dell’emicrania

Ad oggi non è stata pubblicata alcuna analisi economica finalizzata alla valutazione della neuromodulazione per la prevenzione e il trattamento dell’emicrania.

VIII. Neurostimolatori del nervo frenico

Ad oggi non è stata pubblicata alcuna analisi economica finalizzata alla valutazione della neuromodulazione nell’ambito in oggetto.

7. Documenti di HTA regionali, nazionali o internazionali

Il Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) ha redatto nel 2012 una valutazione di HTA riguardante l’utilizzo della neuromodulazione spinale per il trattamento del dolore cronico (KCE 2012). Questa valutazione riporta che la qualità delle evidenze a sostegno della neurostimolazione spinale sono deboli e scarse e che a fronte di questa carenza risulta difficile definire se questa procedura ha un profilo di

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

costo-efficacia favorevole, ossia se il costo sostenuto per il suo utilizzo è proporzionato all’entità del beneficio clinico. A causa di queste criticità, il KCE raccomanda che questa procedura sia riservata solo ai pazienti selezionati da un team multidisciplinare operante in strutture specializzate nella gestione di questa tipologia di pazienti

8.Registri regionali, nazionali o internazionali

Informazione non nota.

9.Linee di indirizzo nelle diverse indicazioni per appropriatezza d’uso

1.Neurostimolatori per la terapia della malattia di Parkinson e altri disturbi del movimento

La DBS viene proposta dopo attenta valutazione da parte di un team multidisciplinare che effettuerà l’impianto stesso. Tale team è composto da: un neurologo, un neurofisiologo, un neurochirurgo, un anestesista e un neuroradiologo.

Caratteristiche dei pazienti	Caratteristiche del neurostimolatore
-malattia di Parkinson idiopatica; -durata della malattia da almeno 5 anni; -buona risposta alla levodopa; -peggioramento dei sintomi (ad esempio il tremore) che nonostante la terapia farmacologica ottimizzata causano disabilità; -intolleranza agli effetti collaterali dei farmaci assunti -con progressione tale da non interferire con la vita; professionale e sociale - età indicativamente < 60 anni; Paziente con buona compliance.	ricaricabile
- come sopra; -età indicativamente > 60 anni; -paziente con scarsa compliance.	non ricaricabile

I pazienti con tremore e distonia candidati alla DBS rappresentano una quota residuale. I pazienti affetti da tremore essenziale e rubro devono essere avviati alla selezione per la DBS-Vim talamico se non rispondenti alla terapia farmacologica. I pazienti affetti da distonia primitiva generalizzata, multifocale, segmentaria, focale e mioclonica devono essere considerati precocemente per la DBS del Globo pallido interno (Gpi) anche se rispondenti alla terapia farmacologica, soprattutto in età pediatrica e in presenza di mutazioni documentate del gene DYT (DYT1, DYT5, DYT11, etc) (Benabid et al. 2009, Cif et al. 2010, Burchiel et al. 2015, Rowlands 2017). La distonia secondaria e le sindromi distono-discinetiche nel contesto di malattie metaboliche degenerative e lesionali, può essere avviata alla DBS-Gpi in caso di non risposta adeguata alla terapia farmacologica e locale (tossina botulinica) (Vilhaidet et al. 2012). In caso di stato di male distonico la DBS del Gpi può essere considerata come terapia di prima scelta in alternativa o in caso di fallimento del coma farmacologico (Ben-Haim et al 2016).

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

II . Neurostimolatori per l’epilessia farmaco resistente

Caratteristiche dei pazienti	Caratteristiche del neurostimolatore
-età $\geq$ 12 anni (non esistono tuttavia controindicazioni in pazienti di età inferiore); -crisi generalizzate resistenti ad una politerapia farmacologica; -crisi parziali con o senza secondaria generalizzazione resistenti ad una politerapia farmacologica; -non elezione al trattamento chirurgico; -mancata risposta alla chirurgia resettiva; -rifiuto dell’intervento chirurgico.	In commercio è disponibile un unico neurostimolatore vagale, il Demipulse Therapy

La neurostimolazione DBS per il trattamento dell’epilessia farmaco resistente non trova ad oggi consensi unanimi ed è ancora in fase di valutazione (vedi paragrafo “Evidenze: dati di efficacia clinica e di sicurezza”).

III. Neurostimolatori per la terapia della depressione e altre malattie psichiatriche

Non è previsto l’impianto di neurostimolatori per il trattamento della depressione a causa delle scarsissime evidenze a sostegno di questa indicazione. Tuttavia, di fronte a forme di patologia grave, invalidante e non responsiva alla terapia farmacologica (anoressia nervosa, disturbo ossessivo-compulsivo, sindrome di Gilles de La Tourette, aggressività patologica, disturbi da dipendenza) specie in pazienti a rischio di suicidio, la neuromodulazione mediante DBS di target individualizzato a seconda del paziente può essere considerata come un possibile intervento terapeutico (Deeb et al. 2016, Lipsman et al. 2017, McIney et al. 2017, Nuttin et al. 2003, Ponce et al. 2016, Rowland et al. 2016, Torres et al. 2013).

IV. Neurostimolatori per la terapia del dolore

L’impianto di un neurostimolatore per la terapia del dolore deve essere proposto da un team multidisciplinare composto da: un anestesista esperto in medicina interventistica del dolore, un chirurgo del rachide, uno specialista di riferimento in funzione della patologia trattata, e a seguito di una valutazione psicologica.

Caratteristiche dei pazienti	Caratteristiche del neurostimolatore
-dolore neuropatico distrettuale; -CRPS (Complex Regional Pain Syndrome); -vasculopatie periferiche; - aspettativa di vita <10 anni; -sostituzione prevista oltre i 4 anni.	non ricaricabile da 4 a 8 poli

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

-dolore neuropatico complesso e/o in aree anatomiche estese; -aspettativa di vita < 10 anni; -sostituzione prevista oltre i 4 anni.	non ricaricabile > 8 poli
-dolore neuropatico complesso e/o in aree anatomiche estese; -pazienti affetti da FBSS, con dolore assiale o polidistrettuale; -aspettativa di vita >10 anni; -sostituzione prevista entro i 36 mesi; -buona capacità di gestione del dispositivo; -consumo di energia elevato; -CRPS (Complex Regional Pain Syndrome).	ricaricabile
-necessità di trattamento ad intensità elevata e lungo periodo di tempo;	stimolazione nervi periferici e/o gangliare e/o intradermica

Per l’impiego della stimolazione burst e della stimolazione ad alta frequenza si rimanda al paragrafo IV (Evidenze: dati di efficacia clinica e di sicurezza).

L’impianto di un neurostimolatore spinale è in genere preceduto dal cosiddetto “impianto di prova”, effettuato con un generatore di impulsi esterno, al fine di verificare l’efficacia della procedura. Il test risulta soddisfatto quando si verifica una riduzione del dolore, determinata dalla scala di misura numerica NRS (Number Rate Scale) con un intervallo da 0 a 10 o dalla scala VAS (Visual Analogue Scale) con un intervallo da 0 a 100 mm, di almeno il 50%. La durata del periodo di prova può variare da pochi giorni a più settimane.

V. Neurostimolatori per le disfunzioni fecali

Caratteristiche dei pazienti	Caratteristiche del neurostimolatore
Urgenza e/o incontinenza fecale che non risponde alla terapia conservativa (farmacologica e riabilitazione del pavimento pelvico) in pazienti con difetti strutturali dello sfintere anale o con lesione del midollo spinale o con malattie neurologiche centrali.	in commercio è disponibile un solo neurostimolatore sacrale, l’Interstim.

VI. Neurostimolatori per le disfunzioni urinarie

Caratteristiche dei pazienti	Caratteristiche del neurostimolatore
-------------------------------------	---

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

-documentata ritenzione urinaria di tipo non ostruttivo (idiopatica e/o neurogena); -ritenzione urinaria ostruttiva su base funzionale (ad esempio Fowler) con svuotamento vescicale mediante l’impiego del torchio addominale e/o fino all’esclusivo utilizzo del cateterismo ad intermittenza; -urgenza e/o incontinenza urinaria secondaria ad ipersensibilità o iperattività detrusoriale (idiopatica o neurogena) refrattaria a terapia conservativa.	in commercio è disponibile un solo neurostimolatore sacrale, l’Interstim.
---	--

VII. Neurostimolatori per la terapia dell’emicrania

Non è previsto l’impianto di neurostimolatori per la terapia dell’emicrania farmacoresistente, preso atto della scarsità degli studi clinici ad oggi condotti in questo ambito. La stimolazione del nervo occipitale (ONS) e la DBS dell’ipotalamo posteriore sono state proposte in forme gravi, farmaco-resistenti, e in pazienti con ideazione suicidaria (D’Ostilio et al 2016; Franzini et al 2010; Fontaine D et al 2016).

10.Bibliografia

- Amundsen CL, Richter HE, Menefee SA, Komesu YM, Arya LA, et al. OnabotulinumtoxinA vs Sacral Neuromodulation on Refractory Urgency Urinary Incontinence in Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Oct 4;316(13):1366-1374. doi: 10.1001/jama.2016.14617
- Ben-Haim S, Flatow V, Cheung T, Cho C, Tagliati M, Alterman RL. Deep Brani Stimulation for Status Dystonicus: A Case Series and Review of the Literature. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;94(4):207-215
- [Bicket MC](#), [Dunn RY](#), [Ahmed SU](#). High-Frequency Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain: Pre-Clinical Overview and Systematic Review of Controlled Trials. *Pain Med*. 2016 Dec;17(12):2326-2336. doi: 10.1093/pm/pnw156.
- Brown ET, Martin L, Dmochowski RR. New evidence in the treatment of overactive bladder. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Oct;27(5):366-72. doi: 10.1097/GCO.0000000000000207.
- Bukhari F, Nazir M, Anwar MN, Shahzad A.. Therapeutic Efficacy of Neurostimulation for Depression: Techniques, Current Modalities, and Future Challenges. *Neurosci Bull*. 2016 Feb;32(1):115-26. doi: 10.1007/s12264-015-0009-2. Epub 2016 Jan 19.
- [Autiero SW](#), [Hallas N](#), [Betts CD](#), [Ockrim JL](#). The cost-effectiveness of sacral nerve stimulation (SNS) for the treatment of idiopathic medically refractory overactive bladder (wet) in the UK. *BJU Int*. 2015 Dec;116(6):945-54. doi: 10.1111/bju.12972.
- Becerra JE, Zorro O, Ruiz-Gaviria R, Castañeda-Cardona C, Ot-lora-Esteban M et al. Economic Analysis of Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016 Sep;93:44-9. doi: 10.1016/j.wneu.2016.05.028.
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2009 Jan; 8(1):67-81
- Benabid AL, Torres N. New targets for DBS.Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jan;18 Suppl 1:S21-3

ALL. A - "LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL'APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO"

Benezech A, Bouvier M, Vitton V. Faecal incontinence: Current knowledges and perspectives. World J Gastrointest Pathophysiol. 2016 Feb 15;7(1):59-71. doi: 10.4291/wjgp.v7.i1.59.

[Bertapelle MP](#), [Vottero M](#), [Popolo GD](#), [Mencarini M](#), [Ostardo E](#), et al. Sacral neuromodulation and Botulinum toxin A for refractory idiopathic overactive bladder: a cost-utility analysis in the perspective of Italian Healthcare System. World J Urol. 2015 Aug;33(8):1109-17. doi: 10.1007/s00345-014-1401-7.

Burchiel K, Liker MA, Lozano AM. Introduction: Deep brain stimulation: current assessment, new applications, and future innovations. Neurosurg Focus. 2015 Jun; 38(6):E1

Cif L, Vasques X, Gonzalez V, Ravel P, Biolsi B, Collod-Beroud G, Tuffery-Giraud S, Elfertit H, Claustres M, Coubes P. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. Mov Disord. 2010 Feb 15;25(3):289-99

Chakravarthy K, Nava A, Christo PJ, Williams K. Review of Recent Advances in Peripheral Nerve Stimulation (PNS). Curr Pain Headache Rep. 2016 Nov;20(11): 60.

[Chodez M](#), [Trilling B](#), [Thuillier C](#), [Boillot B](#), [Barbois S](#) et al. Results of sacral nerve neuromodulation for double incontinence in adults. Tech Coloproctol. 2014 Dec;18(12): 1147-51. doi: 10.1007/s10151-014-1231-z.

Cimpianu CL, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. J Neural Transm (Vienna). 2017 Jan; 124(1):145-158.

Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. Eur J Neurol. 2016 Oct; 23(10):1489-99. doi: 10.1111/ene.13103.

Dams J, Balzer-Geldsetzer M, Siebert U, Deuschl G, Schuepbach WM et al. Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications. Mov Disord. 2016 Aug;31(8):1183-91. doi: 10.1002/mds.26740.

[de Kinderen RJ](#), [Postulart D](#), [Aldenkamp AP](#), [Evers SM](#), [Lambrechts DA](#) et al. Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy. Epilepsy Res. 2015 Feb;110:119-31. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.12.005

D'Ostilio K, Magis D. Invasive and Non-invasive Electrical Pericranial Nerve Stimulation for the Treatment of Chronic Primary Headaches. Curr Pain Headache Rep. 2016 Nov;20(11): 61

Deeb W, Rossi PJ, Porta M, Visser-Vandewalle V, Servello D et al. , The International Deep Brain Stimulation Registry and Database for Gilles de la Tourette Syndrome: How Does It Work? Front Neurosci. 2016 Apr 25;10:170. 2016

[Deer TR](#), [Krames E](#), [Mekhail N](#), [Pope J](#), [Leong M](#) et al. The appropriate use of neurostimulation: new and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. Neuromodulation. 2014a Aug;17(6): 599-615; discussion 615. doi: 10.1111/ner.12204.

Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, et al. The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. Neuromodulation. 2014b Aug;17(6): 515-50; discussion 550. doi: 10.1111/ner.12208.

Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV et al. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-

ALL. A - "LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL'APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO"

blinded, controlled study. Cephalalgia. 2015 Apr;35(4):344-58. doi: 10.1177/0333102414543331.

Duelund-Jakobsen J, Worsoe J, Lundby L, Christensen P, Krogh K. Management of patients with faecal incontinence. Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jan;9(1):86-97. doi: 10.1177/1756283X15614516.

ESEMeD (European Study on the Epidemiology of Mental Disorders). Lo studio ESEMeD. Indirizzo web: <http://www.epicentro.iss.it/temi/mentale/esemed-pres.asp>. Ultimo accesso: 12 dicembre 2016.

Fontaine D, Blond S, Mertens P, Lanteri-Minet M. [Neurosurgical treatment of chronic pain]. Neurochirurgie. 2015 Feb;61(1):22-9

Fontaine D, Blond S, Lucas C, Regis J, Donnet A, et al. Occipital nerve stimulation improves the quality of life in medically-intractable chronic cluster headache: Results of an observational prospective study. Cephalalgia. 2016 Oct 3

Franco R, Fonoff ET, Alvarenga P, Lopes AC, Miguel EC, Teixeira MJ, Damiani D, Hamani C. DBS for Obesity. Brain Sci. 2016 Jul 18;6(3)

Franzini A, Messina G, Cordella R, Marras C, Broggi G. Deep brain stimulation of the posteromedial hypothalamus: indications, long-term results, and neurophysiological considerations. Neurosurg Focus. 2010 Aug;29(2):E13

Fundament T, Eldridge PR, Green AL, Whone AL, Taylor RS, et al. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications: A UK Cost-Effectiveness Analysis. PLoS One. 2016 Jul 21;11(7):e0159340. doi: 10.1371/journal.pone.0159340. eCollection 2016.

[Gooneratne IK](#), [Green AL](#), [Dugan P](#), Sen A, Franzini A et al. Comparing neurostimulation technologies in refractory focal-onset epilepsy. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#). 2016 Nov;87(11):1174-1182. doi: 10.1136/jnnp-2016-313297.

[Gormley EA](#), [Lightner DJ](#), [Faraday M](#), [Vasavada SP](#) et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. [J Urol](#). 2015 May;193(5):1572-80. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.087

Grider JS, Manchikanti L, Carayannopoulos A, Sharma ML, Balog CC et al. Effectiveness of Spinal Cord Stimulation in Chronic Spinal Pain: A Systematic Review. Pain Physician. 2016 Jan;19(1):E33-54.

Gurbani S, Chayasirisobhon S, Cahan L, Choi S, Enos B, et al. Neuromodulation Therapy with Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy: A 2-Year Efficacy Analysis Study in Patients under 12 Years of Age. Epilepsy Res Treat. 206.

[Hassouna MM](#), [Sadri H](#). Economic evaluation of sacral neuromodulation in overactive bladder: A Canadian perspective. [Can Urol Assoc J](#). 2015 Jul-Aug;9(7-8):242-7. doi: 10.5489/cuaj.2711.

Herbison GP, Arnold EP. Sacral neuromodulation with implanted devices for urinary storage and voiding dysfunction in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004202. doi: 10.1002/14651858.CD004202.pub2.

[Hornberger J](#), [Kumar K](#), [Verhulst E](#), [Clark MA](#), [Hernandez J](#). Rechargeable spinal cord stimulation versus non-rechargeable system for patients with failed back surgery syndrome: a cost-consequences analysis. [Clin J Pain](#). 2008 Mar-Apr;24(3):244-52. doi: 10.1097/AJP.0b013e318160216a.

[Hou S](#), [Kemp K](#), [Grabois M](#). A Systematic Evaluation of Burst Spinal Cord Stimulation for Chronic Back and Limb Pain. [Neuromodulation](#). 2016 Jun;19(4):398-405. doi: 10.1111/ner.12440.

IASP (International Association for the Study of Pain). Indirizzo web: <http://www.iasp-pain.org/>. Ultimo accesso: 1 dicembre 2016.

INS (International Neuromodulation Society), Capitolo Italiano. I reali vantaggi e i limiti

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

costituiti dalla compatibilità MRI per i dispositivi impiantabili, giugno 2014. Indirizzo web: <http://www.insneuromodulazione.it>. Ultimo accesso: 1 giugno 2017.

Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, et al. Comparison of 10-kHz High-Frequency and Traditional Low-Frequency Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Chronic Back and Leg Pain: 24-Month Results From a Multicenter, Randomized, Controlled Pivotal Trial. *Neurosurgery*. 2016 Nov;79(5):667-677.

KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre. Neuromodulation for the management of chronic pain: implanted spinal cord stimulators and intrathecal analgesic delivery pumps. KCE Report 189C. Data di pubblicazione: 7 dicembre 2012. Indirizzo web: <https://kce.fgov.be/publication/report/neuromodulation-for-the-management-of-chronic-pain-implanted-spinal-cord-stimulat#.WFL4m4WcHIV>. Ultimo accesso: 15 dicembre 2016.

Kumar K, Rizvi S. Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med*. 2013 Nov;14(11):1631-49. doi: 10.1111/pme.12146

Le Pimpec-Barthes F, Legras A, Arame A, Pricopi C, Boucherie JC, et al. Diaphragm pacing: the state of the art. *J Thorac Dis*. 2016 Apr;8(Suppl 4):S376-86

Linee guida Istituto Superiore di Sanità. Diagnosi e terapia della malattia di Parkinson. Linea guida 24. Data di pubblicazione: maggio 2013; data di aggiornamento: gennaio 2015. Indirizzo web: http://www.snlg-iss.it/lgn_Parkinson

Linee di indirizzo per la gara neurostimolatori, Coordinamento HTA Estar Toscana, dicembre 2016 (documento ad uso interno)

Lipsman N, Lam E, Volpini M, Sutandar K, Twose R, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):285-294

López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratosa Fernández J et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia*. 2015 Sep;30(7):439-46. doi: 10.1016/j.nrl.2014.04.012.

McIntosh E, Gray A, Daniels J, Gill S, Ives N et al. Cost-utility analysis of deep brain stimulation surgery plus best medical therapy versus best medical therapy in patients with Parkinson's: Economic evaluation alongside the PD SURG trial. *Mov Disord*. 2016 Aug;31(8):1173-82. doi: 10.1002/mds.26423

McInerney SJ, McNeely HE, Geraci J, Giacobbe P, Rizvi SJ, et al. Neurocognitive Predictors of Response in Treatment Resistant Depression to Subcallosal Cingulate Gyrus Deep Brain Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2017 Feb 24;11:74

Mekhail NA, Estemalik E, Azer G, Davis K, Tepper SJ. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: Randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience. *Pain Pract*. 2017 Jun;17(5):669-677. doi: 10.1111/papr.12504.

Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):561-75. doi: 10.1177/0706743716660033.

Munhoz RP, Picillo M, Fox SH, Bruno V, Panisset M et al. Eligibility Criteria for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease, Tremor, and Dystonia. *Can J Neurol Sci*. 2016 Jul;43(4):462-71. doi: 10.1017/cjn.2016.35.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Parkinson's disease in adults Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. NICE guideline Methods, evidence and recommendations. Draft for consultation. 2016. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0698>. Ultimo accesso: 22

ALL. A - "LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL'APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO"

novembre 2016.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Urinary incontinence in women: management. Clinical guideline [CG171] Published date: September 2013 Last updated: November 2015. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg171/chapter/1-Recommendations#neurostimulation>. Ultimo accesso: 15 dicembre 2016

Nguyen JP, Velasco F, Brugières P, Velasco M, Keravel Y, et al. Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul*. 2008 Apr;1(2):89-96

Nuttin B, Gybels J, Cosyns P, Gabriels L, Meyerson B, et al. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurosurg Clin N Am*. 2003 Apr;14(2):xv-xvi

Oldani L, Altamura AC, Abdelghani M, Young AH. Brain stimulation treatments in bipolar disorder: A review of the current literature. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Oct;17(7):482-94. doi: 10.3109/15622975.2014.984630. Epub 2014 Dec 4.

[Panebianco M, Rigby A, Weston J](#), Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2015 Apr 3;(4):CD002896. doi: 10.1002/14651858.CD002896.pub2.

Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review. *Acta Neurol Belg*. 2016 Sep;116(3):241-8

Pietzsch JB, Garner AM, Marks WJ Jr. Cost-Effectiveness of Deep Brain Stimulation for Advanced Parkinson's Disease in the United States. *Neuromodulation*. 2016 Oct;19(7):689-697. doi: 10.1111/ner.12474.

[Pochopien M, Plisko R, Drzal R, Baran M, Sekiewicz B](#) et al. Cost-Utility Analysis of Sacral Nerve Stimulation for The Treatment of Fecal Incontinence Refractory to Conservative Treatment: Looking for Optimal Treatment Path. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A359. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.687.

Ponce FA, Asaad WF, Foote KD, Anderson WS, Rees Cosgrove G, et al. Bilateral deep brain stimulation of the fornix for Alzheimer's disease: surgical safety in the ADvance trial. *J Neurosurg*. 2016 Jul;125(1):75-84

[Puledda F, Goadsby PJ](#). [An Update on Non-Pharmacological Neuromodulation for the Acute and Preventive Treatment of Migraine](#). *Headache*. 2017 Apr;57(4):685-691. doi: 10.1111/head.13069.

Rowland NC, Sammartino F, Tomaszczyk JC, Lozano AM. Deep Brain Stimulation of the Fornix: Engaging Therapeutic Circuits and Networks in Alzheimer Disease. *Neurosurgery*. 2016 Aug;63 Suppl 1:1

Rowland NC, Sammartino F, Lozano AM. Advances in surgery for movement disorders. *Mov Disord*. 2017 Jan;32(1):5-1

[Schulze-Bonhage A](#). Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. [Seizure](#). 2016 Nov 14. pii: S1059-1311(16)30205-9. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.026.

[Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P](#). Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2014 Jun 17;(6):CD008497. doi: 10.1002/14651858.CD008497.pub2.

[Tan ZG, Zhou Q, Huang T, Jiang Y](#). Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. [Clin Interv Aging](#). 2016 Jun 21;11:777-86. doi: 10.2147/CIA.S105505. eCollection 2016.

Taylor RS, Ryan J, O'Donnell R, Eldabe S, Kumar K, et al. [The cost-effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of failed back surgery syndrome](#). *Clin J Pain*. 2010 Jul-Aug;26(6):463-9. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181daccce.

Thaha MA et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 24;(8):CD004464. doi: 10.1002/14651858.CD004464.pub3.

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

- Tipsmark LS, Fassov J, Lundby L, Laurberg S, Ehlers L et al. Cost-effectiveness analysis of sacral nerve stimulation as treatment for severe irritable bowel syndrome. Colorectal Dis. 2016 Jan;18(1):O30-6. doi: 10.1111/codi.13149
- Torres CV, Sola RG, Pastor J, Pedrosa M, Navas M, García-Navarrete E, Ezquiaga E, García-Camba E. Long-term results of posteromedial hypothalamic deep brainstimulation for patients with resistant aggressiveness. J Neurosurg. 2013 Aug;119(2):277-87
- Truzzi JC, Gomes CM, Bezerra CA, Plata IM, Campos J et al. Overactive bladder - 18 years - Part II. Int Braz J Urol. 2016 Mar-Apr;42(2):199-214. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0367.
- Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. Lancet Neurol. 2009 Aug;8(8):709-17.
- Weiner RL, Yeung A, Montes Garcia C, Tyler Perryman L, Speck B. Treatment of FBSS Low Back Pain with a Novel Percutaneous DRG Wireless Stimulator: Pilot and Feasibility Study. Pain Med. 2016 Oct;17(10):1911-1916.
- Xie CL, Shao B, Chen J, Zhou Y, Lin SY, et al. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysas of randomized controlled trials. Sci Rep. 2016 May 4;6:25285. doi: 10.1038/srep25285.
- Xu F, Ma W, Huang Y, Qiu Z, Sun L. Deep brain stimulation of pallidal versus subthalamic for patients with Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled clinical trials. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Jun 22;12:1435-44. doi: 10.2147/NDT.S105513. eCollection 2016.
- Zucco F, Ciampichini R, Lavano A, Costantini A, De Rose M et al. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Spinal Cord Stimulation in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: Results From the PRECISE Study. Neuromodulation. 2015 Jun; 18(4):266-76; discussion 276. doi: 10.1111/ner.12292.

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI

1. Introduzione
2. Indicazione clinica
3. Dispositivi medici e CND (Classificazione nazionale Dispositivi Medici)
4. Descrizione della tecnologia
5. Evidenze: dati di efficacia clinica e sicurezza
6. Evidenze: studi di costo efficacia
7. Documenti di HTA regionali, nazionali o internazionali
8. Registri regionali, nazionali o internazionali
9. Linee di indirizzo nelle diverse indicazioni per appropriatezza d’uso
12. Bibliografia

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

1. Introduzione

Fra le tecniche indicate per il trattamento del dolore cronico, in aggiunta alla stimolazione del midollo spinale (Spinal Cord Stimulation, SCS) e alla stimolazione nervosa periferica (Peripheral Nerve Stimulation, PNS), una crescente importanza è rivestita dalla neuromodulazione spinale farmacologica (Intrathecal Therapy ITT), che consiste nell’impiego di sistemi (pompe spinali) composti da un serbatoio totalmente impiantabile per i medicinali, collegato a cateteri inseriti nello spazio intraspinale. Le pompe spinali possono garantire la cessione delle soluzioni medicali per mezzo di differenti meccanismi (meccanici o elettronici).

La terapia intratecale (ITT) viene utilizzata anche in pazienti con spasticità sia congenita che di origine degenerativa e traumatica.

In linea generale, i soggetti portatori di sistemi spinali a cessione farmacologica necessitano di un monitoraggio a tempi prestabiliti da parte del centro di riferimento per valutare eventi critici e l’efficienza del sistema e quindi la possibilità di intervenire sui parametri impostati (Linee guida Ministero della Salute, 2010). E’ necessario pertanto che il personale sanitario coinvolto possieda una competenza e formazione accurate.

2. Indicazione clinica

La tabella sottostante riporta, sia per il dolore oncologico che non oncologico, trattato con oppioidi o con ziconotide, il livello di evidenza e il grado di raccomandazione.

Tabella 1- Livello di evidenza e grado di raccomandazione nel dolore oncologico e non oncologico.

Recommendations for Evidence Assessment of Intrathecal Therapy by the PACC (Polyanalgesic consensus conference) using USPSTF (United States Preventative Services Task Force) Criteria.			
Statement	Evidence level	Recommendation grade	Consensus level
Intrathecal therapy should be utilized for active cancer-related pain with opioids	I	A	Strong
Intrathecal therapy should be utilized for active cancer-related pain with ziconotide	I	A	Strong
Intrathecal therapy should be utilized for noncancer-related pain with opioids.	III	B	Strong
Intrathecal therapy should be utilized for noncancer-related pain with ziconotide	I	A	Strong

Tratto da: Deer TR, Pope JE, The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines.Neuromodulation. 2017.

Al fine della comprensione dei dati inseriti nella tabella, è necessario premettere che la USPSTF (United States Preventative Services Task Force) ha definito gradi di raccomandazioni basati sulla qualità delle evidenze. Nello specifico, il livello di evidenza I corrisponde ad “almeno uno studio controllato e randomizzato, con un disegno appropriato”, mentre il livello III ad “opinioni cliniche basate sull’esperienza, studi descrittivi, osservazioni cliniche o report di comitati di esperti”. Il livello II è invece suddiviso in tre sottogruppi che includono trial ed evidenze di impatto crescente. Per quanto riguarda il grado di raccomandazione, la lettera “A” corrisponde a “Fortemente raccomandabile”, cioè ad una buona evidenza che la scelta è efficace e che i benefici superano i danni, mentre la “B” a “Raccomandabile”, cioè che esiste almeno una moderata evidenza che la scelta è efficace e che i benefici superano i danni, la “C” ad

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

un impatto sostanzialmente neutro, e la “D” e “I” rispettivamente a “Sconsigliabile e “Insufficiente”.

Riguardo la terapia del dolore cronico intrattabile, oncologico e non oncologico (quali le vasculopatie in fase avanzata, le neuropatie periferiche post-erpetiche, diabetiche, post-attiniche, patologie del rachide quali la sindrome da fallimento chirurgico spinale o FBSS e la stenosi spinale) vengono somministrati, tramite via intratecale, soprattutto gli oppioidi (morfina o altri) associati o meno ad anestetici (Deer et al. 2017a).

All’interno dei farmaci utilizzati nella terapia intratecale, lo ziconotide appartiene ad una nuova classe di composti non oppioidi, antagonisti dei canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N (NCC), ai quali si lega inibendoli e modulando la trasmissione spinale del dolore. Il farmaco è stato valutato in vari studi clinici che hanno evidenziato la sua efficacia per il trattamento del dolore cronico severo quale quello da herpes zoster, da lesioni cerebrali, da lesioni del midollo spinale, da sclerosi multipla o da arto fantasma. Buone risposte si sono avute anche nel dolore da FBSS e nel dolore oncologico (Deer et al. 2017a, Deer et al. 2017b, Deer et al. 2017c).

Nel trattamento della spasticità, la somministrazione di baclofene ITT, un potente miorilassante, riduce le contrazioni severe non responsive alla somministrazione orale di miorilassanti nelle forme di spasticità a eziogenesi cerebrale (paralisi cerebrale infantile, sclerosi multipla, esiti di lesioni cerebrali traumatiche e di varia natura) o spinale (traumi vertebro-midollari o altri esiti lesionali, patologie degenerative del midollo spinale) (Linee guida Ministero della Salute, 2010, Dan et al 2010). La terapia mediante infusione di Baclofen intratecale può essere utilizzata anche per il trattamento della spasticità associata a sindromi distono-discinetiche e della distonia secondaria (Dan et al 2010, Pin et al 2011).

Poiché con la somministrazione ITT il farmaco arriva direttamente ai recettori del midollo spinale, l’effetto terapeutico desiderato (controllo del dolore, azione miorilassante) viene raggiunto con una minima quantità di farmaco rispetto alla dose necessaria per via orale con una minimizzazione degli effetti collaterali spesso presenti quando questi farmaci vengono assunti per bocca (Deer et al. 2017a).

3. Dispositivi medici e CND (Classificazione Nazionale Dispositivi Medici)

CODICE CND	Descrizione
J04	POMPE IMPIANTABILI
J0401	POMPE IMPIANTABILI ELETTRONICHE
J0402	POMPE IMPIANTABILI MECCANICHE
J0403	PROGRAMMATORI E RELATIVI ACCESSORI PER POMPE IMPIANTABILI
J040301	PROGRAMMATORI PER POMPE IMPIANTABILI
J040380	PROGRAMMATORI PER POMPE IMPIANTABILI - COMPONENTI ACCESSORI HARDWARE
J040382	PROGRAMMATORI PER POMPE IMPIANTABILI - COMPONENTI ACCESSORI SOFTWARE
J040385	PROGRAMMATORI PER POMPE IMPIANTABILI - MATERIALI SPECIFICI
J0480	POMPE IMPIANTABILI - ACCESSORI
J0499	POMPE IMPIANTABILI - ALTRE

4. Descrizione della tecnologia

Le pompe sono differenziate principalmente in dispositivi a flusso continuo o variabile, le caratteristiche dei quali sono riepilogate nella tabella sottostante.

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Tabella 4: PRINCIPALI CARATTERISTICHE TECNICHE DELLE POMPE IMPIANTABILI*

FABBRICANTE	TRICUMED MEDIZINTECHNIK GMBH	CODMAN NEURO SCIENCES SARL	FLOWONIX MEDICAL INC.	MEDTRONIC INC.	TRICUMED MEDIZINTECH NIK GMBH
MODELLO/REF.	-IP1000V -IP2000V	MEDSTREAM REF. 9142-00 REF.9142-01	PROMETRA REF. 91827	SYNCHROMED II REF. 8637-20 REF. 8637-40	SIROMEDES
MATERIALE DEL CATETERE	SILICONE	SILICONE	SILICONE	- SILICONE -INTRATECALE ARMATO (ASCENDA)	SILICONE
MATERIALE DELLA POMPA	TITANIO/SILICONE	TITANIO/SILICONE	TITANIO/SILICON E	TITANIO/SILICONE	TITANIO/SILICO NE
MODALITA' DI FUNZIONAMENT O DELLA POMPA	FLUSSO CONTINUO	FLUSSO PROGRAMMABILE	FLUSSO PROGRAMMABIL E	FLUSSO PROGRAMMABILE	FLUSSO PROGRAMMABI LE
COMPATIBILITA' CON LA RISONANZA MAGNETICA	MR CONDIZIONALE 3 TESLA	MR CONDIZIONALE 3 TESLA	MR CONDIZIONALE 1.5 TESLA	MR CONDIZIONALE 3 TESLA	MR CONDIZIONALE 3 TESLA
ALTRE CARATTERISTICH E	SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE DELLA PORTA DI INGRESSO PER IL REFILL		IL MANCATO SVUOTAMENTO DELLA POMPA PRIMA DELL' ESPOSIZIONE ALL'AMBIENTE DELLA RM POTREBBE COMPORTARE GRAVI LESIONI AL PAZIENTE O LA MORTE.		-SISTEMA DI LOCALIZZAZIO NE DELLA PORTA DI INGRESSO PER IL REFILL -MODALITA' DI FUNZIONAMEN TO MISTO (PORTATA VARIABILE E COSTANTE)

*Informazioni aggiornate al 30 giugno 2017. Per ulteriori dettagli si rimanda alle schede tecniche e alle istruzioni per l'uso del Fabbricante.

Una particolare attenzione è dovuta alla compatibilità alla risonanza magnetica, per effettuare la quale, oltre al limite in Tesla indicato nella tabella sovrastante, è necessario adottare accorgimenti, quali la verifica di funzionamento postprocedurale, per accertare possibili blocchi del funzionamento del sistema. Per quanto riguarda la pompa Prometra (vedi tabella 4) è necessaria la rimozione del farmaco prima della procedura: se ciò non viene effettuato si può verificare lo svuotamento del reservoir all'interno del paziente, come segnalato dal Fabbricante nelle IFU, con conseguenze anche letali.

Nella letteratura consultata (Deer et al. 2017, Pope et al. 2015a, Pope et al. 2015b, Pope et al. 2015c) non sono riscontrabili raccomandazioni riguardanti l'impiego

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

di uno specifico modello di sistema di infusione, a flusso continuo piuttosto che variabile, in riferimento alle patologie trattate.

La necessità di una formazione adeguata per il personale sanitario che impianta i dispositivi infusionali e monitora i pazienti sottoposti a questa modalità di terapia viene sempre sottolineata.

5. Evidenze: dati di efficacia clinica e sicurezza

Le linee guida della Polyanalgesic Consensus Conference (PACC) così come vari articoli pubblicati nella letteratura scientifica internazionale hanno valutato l’efficacia e la sicurezza della terapia intratecale (Deer et al. 2017a, Deer et al. 2017b, Hayek et al. 2011, Prager et al. 2014, Deer et al. 2010). Come riportato nel paragrafo 2, le evidenze sono di livello II-3 per il dolore non oncologico e II-2 per il dolore oncologico.

L’efficacia della somministrazione intratecale di oppioidi per la terapia del dolore cronico non oncologico è supportata prevalentemente da trial non controllati prospettici e retrospettivi, mentre ziconotide è stato studiato in tre trial controllati verso placebo, che ne hanno dimostrato l’efficacia e la sicurezza sia nel dolore oncologico che non oncologico.

6. Evidenze: studi di costo efficacia

I dati economici dimostrano che i costi associati alla terapia IT sono da comparare alla terapia sistemica con oppioidi. Oltre a ciò, in gruppi definiti di pazienti si può discutere circa una migliore durata e flessibilità del trattamento nei confronti della terapia SCS (Al-Kaisy A et al. 2014).

Una recente analisi ha ipotizzato un costo beneficio collegato alla eliminazione della terapia orale con oppioidi nei pazienti che passano alla IDD (Hatheway JA et al. 2015, Bolash R et al. 2015).

7. Documenti di HTA regionali, nazionali o internazionali

Informazione non nota.

8. Registri regionali, nazionali o internazionali

Informazione non nota.

11. Linee di indirizzo nelle diverse indicazioni per appropriatezza d’uso

Caratteristiche dei pazienti	Caratteristiche dei sistemi infusionali
-------------------------------------	--

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

-dolore cronico sia oncologico che non oncologico, localizzato, diffuso o generalizzato nel quale la terapia orale e sistemica con oppioidi si è dimostrata non adeguata (vedi Tabella 5); -spasticità a eziogenesi cerebrale o spinale che non risponde alla somministrazione orale di miorilassanti; -spasticità a eziogenesi cerebrale associata a sindromi distono-discinetiche che non risponde alla somministrazione orale di miorilassanti e farmaci per il controllo della distonia; -distonia secondaria a eziogenesi cerebrale che non risponde alla terapia orale e in alternativa o combinata alla DBS del Gpi (globus pallidus interno).	pompa programmabile a flusso continuo o variabile *
---	--

*Recentemente sono state immesse in commercio pompe a rilascio continuo del farmaco, con la possibilità aggiuntiva di somministrazione variabile del farmaco, a modalità di funzionamento misto (vedi Tab.4)

A questo proposito, nella Tabella 5 si citano anche i criteri di selezione dei pazienti per la terapia intratecale, così come riportati in un documento di consenso di recente pubblicazione (Deer et al. 2017a).

Tabella 5: Raccomandazioni sui criteri di selezione dei pazienti per la terapia ITT

Recommendations for Patient Selection Criteria for Intrathecal Therapy by the PACC Using USPSTF Criteria.			
Statement	Evidence level	Recommendation grade	Consensus level
Patients with comorbidities that negatively affect cardiopulmonary function need increased vigilance when instituting intrathecal opioid therapy.	III	C	High
Localized pain can be adequately covered with intrathecal therapy	II	B	Strong
Diffuse pain can be adequately treated with intrathecal therapy.	III	C	Moderate
Global pain can be adequately treated with intrathecal therapy.	III	D	Moderate
Intrathecal therapy should not be used as salvage therapy for failing systemic opioids.*	II	B	Moderate
*Patients who are weaned prior to the trial have a higher likelihood of sustained success (15,101). Different titration schedules have been recommended			

Tratto da: Deer TR, Pope JE, The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines.Neuromodulation. 2017,tav.11.

Bibliografia

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Al-Kaisy A, Van Buyten J-P, Smet I et al. Sustained effectiveness of 10 kHz highfrequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. *Pain Med* 2014;15:347–354

Bolash R, Udeh B, Saweris Y et al. Longevity and cost of implantable intrathecal drug delivery systems for chronic pain management: a retrospective analysis of 365 patients. *Neuromodulation* 2015;18:150–155; discussion 155–156.

Dan B, Motta F, Vles JS, Vloeberghs M, Becher JG, Eunson P, Gautheron V, Lütjen S, Mall V, Pascual-Pascual SI, Pauwels P, Røste GK. Consensus on the appropriate use of intrathecal baclofen (ITB) therapy in paediatric spasticity. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Jan; 14(1):19-28.

Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E et al. [The Polyanalgesic Consensus Conference \(PACC\): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines](#). *Neuromodulation*. 2017a Feb;20(2):96-132. doi: 10.1111/ner.12538. Epub 2017 Jan 2.

[Deer TR¹, Hayek SM², Pope JE³, Lamer TJ⁴, Hamza M⁵, Grider JS⁶, Rosen SM⁷, Narouze S⁸, Perruchoud C⁹, Thomson S¹⁰, Russo M¹¹, Grigsby E¹², Doleys DM¹³, Jacobs MS¹⁴, Saulino M¹⁵, Christo P¹⁶, Kim P^{17,18}, Huntoon EM¹⁹, Krames E²⁰, Mekhail N²¹. The Polyanalgesic Consensus Conference \(PACC\): Recommendations for Trialing of Intrathecal Drug Delivery Infusion Therapy. *Neuromodulation*. 2017b Feb;20\(2\): 133-154. doi: 10.1111/ner.12543. Epub 2017 Jan 2.](#)

[Deer T¹, Rauck RL², Kim P³, Saulino MF⁴, Wallace M⁵, Grigsby EJ⁶, Huang IZ⁷, Mori F⁷, Vanhove GF⁷, McDowell G⁸. Effectiveness and Safety of Intrathecal Ziconotide: Interim Analysis of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management \(PRIZM\). *Pain Pract*. 2017c Apr 27. doi: 10.1111/papr.12599.](#)

Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal S, Patel V, Burton AW. Intrathecal therapy for cancer and non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:219–248.

Hatheway JA, Caraway D, David G et al. Systemic opioid elimination after implantation of an intrathecal drug delivery system significantly reduced health-care expenditures. *Neuromodulation* 2015;18:207–213; discussion 213.

Il dolore cronico in Medicina Generale, Ministero della Salute, 2010, http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1257_allegato.pdf.

Pin TW, McCartney L, Lewis J, Waugh MC. Use of intrathecal baclofen therapy in ambulant children and adolescents with spasticity and dystonia of cerebral origin: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2011 Oct;53(10):885-95.

[Pope JE^{1,2}, Deer TR². Intrathecal Pharmacology Update: Novel Dosing Strategy for Intrathecal Monotherapy Ziconotide on Efficacy and Sustainability. *Neuromodulation*. 2015a Jul;18\(5\):414-20. doi: 10.1111/ner.12274. Epub 2015 Feb 24.](#)

[Pope JE^{1,2}, Deer TR². Intrathecal drug delivery for pain: a clinical guide and future directions. *Pain Manag*. 2015b ;5\(3\):175-83. doi: 10.2217/pmt.15.12.](#)

[Pope JE¹, Deer TR², McRoberts WP³. Intrathecal Therapy: The Burden of Being Positioned as a Salvage Therapy. *Pain Med*. 2015c Oct;16\(10\):2036-8. doi: 10.1111/pme.12782. Epub 2015 May 19.](#)

Prager J, Deer T, Levy R et al. Best practices for intrathecal drug delivery for pain. *Neuromodulation* 2014;17:354–372; discussion 372.

**ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI
SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E
DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI
RIFERIMENTO”**

ALL. A - “LINEE DI INDIRIZZO REGIONALI SULL’APPROPRIATEZZA DI UTILIZZO DI NEUROMODULATORI E DI SISTEMI INFUSIONALI IMPIANTABILI NELLE PATOLOGIE DI RIFERIMENTO”

Hanno collaborato alla stesura del presente documento:

Silvia Asaro, Regione Toscana

Patrizia Bastiani, Regione Toscana

Paolo Bono, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Lorenzo Bordi, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Grazia Campanile, Regione Toscana

Giuliano De Carolis, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

Giulio Del Popolo, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Fabrizio Dori, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Stefania Ferrazzuolo, Regione Toscana

Flavio Giordano, Azienda Ospedaliero-universitaria Meyer

Antonello Grippo, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Stefano Lippi, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese

Giuseppe Lombardi, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Roberto Marconi, Usl Toscana Sud Est

Rocco Mediatì, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi

Marco Niccolai, ESTAR Toscana

Carlo Rossi, Usl Toscana Nord Ovest

Paolo Scarsella, Usl Toscana Centro

Daniela Spinelli, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

Lara Tollapi, Azienda ospedaliero-universitaria Pisana

Sabrina Trippoli, ESTAR Toscana