Estimulación del nervio vago vs tratamiento habitual en pacientes con epilepsia resistente.

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impa to presupuestario
✓ **Alta**	✓ **Mayor**	☐ **Favorable**
☐ **Moderada**	☐ **Considerable**	✓ **Incierto**
☐ **Baja**	☐ **Menor**	☐ **No favorable**
☐ **Muy baja / Nula**	☐ **Marginal/Nulo/Incierto/ Negativo**	

La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Groppo J, Ciapponi A, Argento F, Alfie V, García Martí S, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. ***Estimulación del nervio vago para epilepsia resistente.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 863, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2022. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

Evidencia de alta calidad muestra que la estimulación del nervio vago produce un beneficio neto mayor porque reduce en más del 50% la cantidad de crisis epilépticas en aproximadamente la mitad de los adultos y niños con epilepsia resistente. Asimismo, mejora la puntuación en la escala de depresión. La estimulación del nervio vago puede reducir también la tasa de muerte súbita inesperada en la epilepsia. No se reportaron efectos adversos graves.

Las guías de práctica clínica reveladas recomiendan la estimulación del nervio vago para adultos y niños con epilepsia resistente que no tienen indicación de resección quirúrgica.

La mayoría de los financiadores relevados brindan cobertura a esta tecnología y en Argentina es plausible de reintegro en mayores de 12 años.

Las evaluaciones económicas relevadas indican que es una tecnología costo efectiva, pero depende del umbral de cada país para su incorporación. No se encontraron estudios locales de costo-efectividad, por lo que esta dimensión al momento es incierta.

VAGUS NERVE STIMULATION FOR DRUG-RESISTANT EPILEPSY

CONCLUSIONS

High-quality evidence suggests that vagus nerve stimulation (VNS) results in a higher net benefit because it reduces the number of epileptic crises >50% in approximately half of adults and children with drug-resistant epilepsy. It also improves the Depression Scale score. VNS may also reduce the rate of sudden death in epilepsy. No serious adverse effects have been reported.

The clinical practice guidelines consulted recommend vagus nerve stimulation in adults and children with drug-resistant epilepsy who are not eligible for surgical resection.

Most of the funders consulted cover this technology and in Argentina, reimbursement is possible in those over 12 years old.

The economic evaluations consulted indicate that this is a cost-effective technology but its coverage depends on the threshold of each country. No local cost-effectiveness studies have been found; thus until now, this dimension remains uncertain.

To cite this document in English: Groppo J, Ciapponi A, Argento F, Alfie V, García Martí S, Bardach A, Augustovski F, Alcaraz A, Pichon-Riviere A. **Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 863, Buenos Aires, Argentina. February 2022. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

La epilepsia constituye un trastorno neurológico crónico caracterizado por la afectación paroxística y repetida de la actividad eléctrica cerebral. Se estima que el 1% de la población general presenta epilepsia, y que aproximadamente el 70% de estos pacientes permanecen sin convulsiones utilizando solamente medicación antiepiléptica.[1]

La epilepsia resistente (ER), previamente llamada refractaria, afecta aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes con epilepsia. La Liga internacional contra la Epilepsia (ILAE, su sigla del inglés *International League Against Epilepsy*)[2] la define como aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos fármacos antiepilépticos (FAE), en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la "ausencia mantenida de crisis".[3] Se considera ausencia mantenida de crisis un periodo de un año o, en caso de crisis muy esporádicas, un periodo de al menos el triple al mayor intervalo intercrisis pre tratamiento, escogiéndose el que sea mayor de ellos.[3] Como consecuencia del mal control de las crisis, pacientes con ER tienen aumentado el riesgo de muerte prematura, traumatismos y/o alteraciones psicosociales, así como una calidad de vida reducida. Aunque la epilepsia refractaria pudiera remitir temporalmente en aproximadamente un 4% de los casos, la reaparición de las crisis epilépticas es frecuente.[1,4]

Una de las opciones terapéuticas en los pacientes con ER incluye la resección quirúrgica (hemisferotomía, lobectomía, lesionesctomía, callosotomía, resecciones subpiales), pudiéndose realizar en aproximadamente el 15 % de ellos. Cuando la opción quirúrgica no fuera efectiva o segura, se plantean otras alternativas como la dieta cetogénica o técnicas no resectivas (estimulación del nervio vago, estimulación del nervio trigémino, radiocirugía gamma y estimulación cerebral profunda).[5,6]

Se postula la estimulación del nervio vago en pacientes con epilepsia resistente a la medicación dado que podría reducir las crisis epilépticas.

2. Tecnología

El estimulador del nervio vago (ENV) es un dispositivo, similar a un marcapasos, que se implanta debajo de la piel del tórax alrededor del nervio vago emitiendo de forma periódica un estímulo y asciende siguiendo el trayecto de sus fibras aferentes. El nervio vago tiene un 80 % de fibras aferentes que proyectan hacia el tronco cerebral y el encéfalo, con múltiples conexiones corticales. El otro 20 % son fibras eferentes e inervan, entre otras, a la musculatura de laringe y faringe, lo que condiciona la mayoría de efectos secundarios. El ENV se implanta en el nervio vago izquierdo para evitar la mayor influencia del vago derecho sobre el ritmo cardiaco. Al programar el dispositivo, se puede variar la frecuencia, intensidad y duración de la estimulación, permitiendo además inducir una estimulación extra con el imán externo aplicándolo sobre el generador. La batería tiene una duración aproximada entre 3 a 8 años y se puede reemplazar con anestesia local.[7,8]

El estimulador del nervio vago fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) en 1994 para su uso en personas de todas las edades con epilepsia resistente que presentaban convulsiones de inicio focal y generalizado; por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 1997 en personas con epilepsia resistente mayores de 12 años que presentaban convulsiones de inicio focal. Desde la aprobación, la tecnología ha evolucionado y las indicaciones de uso se han ampliado en EE.UU. para incluir a niños y niñas de hasta 4 años. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en 2013 aprobó el uso de la estimulación del nervio vago como tratamiento adyuvante para la epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos dominadas por crisis por crisis focales (con o sin generalización secundaria) o crisis generalizadas. [9–13]

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de estimulación del nervio vago para pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico no plausible de tratamiento quirúrgico.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (https://database.inahta.org/), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.	
Población	Pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico.
Intervención	Estimulación del nervio vago más tratamiento farmacológico anticonvulsivo.
Comparador	Tratamiento farmacológico anticonvulsivo sólo.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida, calidad de vida, severidad de crisis, frecuencia de crisis, uso de antiepilépticos, hospitalizaciones. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura y recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron una RS, dos ECAs, un estudio de cohorte, cuatro GPC, tres evaluaciones económicas, y 13 informes de políticas de cobertura de tecnología para indicación.

5.1 Eficacia y seguridad

Panebianco y cols. publicaron en 2015 una revisión sistemática Cochrane con meta-análisis que incluyó cinco ensayos clínicos aleatorizados con un total de 439 participantes.[7] Se evaluaron niños y adultos con convulsiones focales resistentes a drogas, comparando la estimulación del nervio vago de alta frecuencia y baja frecuencia (considerada como sub terapéutica) por hasta 20 semanas. El RR fue de 0,58 (IC95%: 0,38 a 0,88) para una reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones en todos los estudios, mostrando que la ENV de alta frecuencia fue más efectiva que la ENV de baja frecuencia. Para este resultado, los autores calificaron la evidencia como de calidad moderada ya que uno de los cuatro de ECAs incorporados en el meta-análisis presentaba alto riesgo de sesgo por datos incompletos. No se encontraron diferencias en suspensión de tratamiento entre ambas formas de estimulación, demostrado con baja calidad de evidencia. El RR de efectos adversos fue el siguiente: (a) alteración de la voz y ronquera 2,17 (IC del 99%: 1,49 a 3,17); (b) tos 1,09 (IC 99%: 0,74 a 1,62); (c) disnea 2,45 (IC 99%: 1,07 a 5,60); (d) dolor 1,01 (IC 99%: 0,60 a 1,68); (e) parestesias 0,78 (IC 99%: 0,39 a 1,53); (f) náuseas 0,89 (IC 99%: 0,42 a 1,90); y (g) cefalea 0,90 (IC 99%: 0,48 a 1,69). Se exhibe una tendencia a producirse más efectos adversos con estimulación alta que con estimulación baja. La evidencia de efectos adversos se calificó como de calidad moderada a baja. No se encontró heterogeneidad importante entre los estudios para ninguno de los resultados.

Ryvlin y cols. publicaron en 2014 un ECA de grupos paralelos, abierto, que evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) comparando la estimulación del nervio vago como complemento del mejor tratamiento farmacológico versus el mejor tratamiento farmacológico sólo.[14] El estudio fue

realizado en 28 sitios de Europa y Canadá, e que incluyó a 112 pacientes con seguimiento de 2 años. Los participantes elegibles tenían entre 16 y 75 años de edad con un historial de al menos 2 años de convulsiones focales no controladas adecuadamente con la terapia continua con fármacos antiepilépticos. Los adultos con convulsiones focales farmacorresistentes (n= 112) recibieron estimulación del nervio vago (ENV) + Drogas anticonvulsivas (DAC) o DAC solas (proporción 1: 1). El objetivo principal fue el cambio medio con respecto a la calidad de vida inicial, utilizando la puntuación total del inventario de Calidad de vida en epilepsia-89 (QOLIE-89, su sigla del inglés *Quality of Life in Epilepsy Inventory-89*). Los objetivos secundarios incluyeron cambios: en la frecuencia de las convulsiones, la tasa de respuesta (disminución ≥50% en la frecuencia de las convulsiones), en la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D, su sigla del inglés *Center for Epidemiological Studies – Depression Scale*), en la escala de Depresión de Trastornos Neurológicos para la Epilepsia (NDDI-E, su sigla del inglés *Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy*), en la escala de impresión clínica global (CGI-I, su sigla del inglés *Clinical Global Impression – Improvement Scale*), el perfil de eventos adversos (PEA) y la carga de fármacos antiepilépticos. Se observaron diferencias significativas entre los grupos a favor de ENV + DAC con respecto a la mejora de la CVRS, la frecuencia de las convulsiones y la puntuación CGI-I (valores p respectivos <0,05, 0,03 y 0,01). El 43% de los pacientes en el grupo ENV + DAC informaron eventos adversos (EA) mientras que 21% lo hicieron en el grupo (p= 0.01), reflejando EA transitorios relacionados con la implantación o estimulación de ENV. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para en las puntuaciones de CES-D, NDDI-E, PEA y en la carga de antiepilépticos.

Klinkenberg y cols. en el año 2013 publicaron un ECA dónde evalúan los efectos de la ENV sobre la cognición, el estado de ánimo, la depresión, las restricciones relacionadas con la epilepsia, el ajuste psicosocial y la relación entre estos efectos con la reducción de las convulsiones, en niños con epilepsia farmacorresistente.[15] Se incluyeron 41 niños (de 4 a 18 años de edad) con epilepsia médicamente refractaria. Se realizaron pruebas cognitivas y conductuales al inicio, al final de la fase ciega en niños que recibieron estimulación de alta o baja frecuencia, y al final de la fase abierta con todos los niños recibiendo estimulación de alta frecuencia. La frecuencia de las convulsiones se registró mediante diarios de convulsiones. La ENV no tuvo un efecto negativo sobre la cognición ni sobre el ajuste psicosocial. Al final de la fase de seguimiento, se obtuvo una mejora del estado de ánimo en general y la subescala de depresión para todo el grupo, no relacionada con una reducción de la frecuencia de las convulsiones. Al final de la fase ciega, se produjo una reducción ≥50% de la frecuencia de las convulsiones en el 16% del grupo de alta estimulación y en el 21% del grupo de baja estimulación. Al final de la fase de seguimiento de etiqueta abierta, el 26% de los niños experimentaron una reducción de la frecuencia de las convulsiones del 50% o más.

Ryvlin y cols., en el año 2018 publicaron un estudio de cohorte prospectivo que evaluó la tasa de muerte súbita inesperada en la epilepsia (SUDEP su sigla del inglés, *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*) en pacientes con epilepsia refractaria.[16] Se analizó una base de datos de pacientes con epilepsia implantados con terapia de estimulación del nervio vago en los Estados Unidos (de 1988 a 2012) y se evaluaron las tasas de SUDEP durante el período de seguimiento posterior al implante. Se incluyeron 277.661 personas-año de seguimiento y 3.689 muertes (632 SUDEP). Se demostró una

disminución significativa en la tasa de SUDEP ajustada por edad durante el seguimiento, con tasas de 2,47 / 1000 para los años 1-2 y 1,68 / 1000 para los años 3-10 (razón de tasas 0,68; (IC 95% 0,53-0,87; p = 0,002). Sugiriendo que el riesgo de SUDEP disminuye significativamente durante el seguimiento a largo plazo de los pacientes con epilepsia refractaria que reciben la ENV. Este hallazgo podría reflejar varios factores, incluida la dinámica natural a largo plazo de la tasa de SUDEP, la deserción y el impacto de la terapia ENV.

5.2 Costos de la tecnología

En Argentina, el costo aproximado del dispositivo es de USD 39.941 (dólares estadounidenses diciembre/2021), de honorarios médicos ARS 89.980 equivalentes a aproximadamente USD 878 (dólares estadounidenses enero/2022) y gastos sanatoriales ARS 126.156 equivalentes a aproximadamente USD 1.230 (dólares estadounidenses enero/2022).[17]

Raspin y cols. publicaron en el año 2021 una evaluación económica de la estimulación del nervio vago como tratamiento complementario a los medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente en Inglaterra.[18] El objetivo del estudio fue estimar los costos y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) asociados con el uso de ENV como un complemento de las drogas anticonvulsiva (DAC) en curso, en comparación con la estrategia de usar solo DAC en el tratamiento de personas con epilepsia refractaria, desde la perspectiva del servicio nacional de salud inglés. Se desarrolló un modelo de transición de estado para simular costos y AVAC de las estrategias ENV + DAC y DAC solamente. Los estados de salud se definieron por un porcentaje de reducción esperado en la frecuencia de las convulsiones, derivado de datos de ECAs. Los costos incluían el dispositivo ENV, así como su instalación, configuración y eliminación; las DAC; eventos adversos asociados con ENV (disnea, ronquera y tos); y los costos del estado de salud asociados con la epilepsia, incluidas las hospitalizaciones, las visitas al departamento de emergencias, las visitas al neurólogo y las visitas de atención primaria. En el caso base, ENV + DAC tuvo una razón de costo-efectividad incremental estimado (ICER, su sigla del inglés *incremental cost effectiveness ratio*) de £ 17.771 (equivalente a aproximadamente USD 24.148) por AVAC ganado en comparación con los DAC solo. Encontrándose dentro del umbral de voluntad de pago del Reino Unido (£ 20.000 equivalente a aproximadamente USD 27.177 por AVAC). La RCEI rentable fue impulsada por reducciones relativas en la frecuencia esperada de convulsiones y las diferencias en el uso de recursos de atención médica asociadas. Los análisis de sensibilidad encontraron que la cantidad de recursos utilizados por estado de salud relacionado con la epilepsia fue un factor clave del componente de costo.

Kopciuch y cols. publicaron en el año 2019 una evaluación económica y clínica de la terapia de estimulación del nervio vago realizada en Polonia.[19] El estudio incluyó a 19 pacientes a los que se les implantó una ENV el Hospital Clínico Heliodor Swiecicki entre 2014 y 2018. El objetivo del estudio fue analizar el efecto de la ENV sobre la mejora de los efectos clínicos y la reducción del costo de la terapia en pacientes con epilepsia refractaria durante un período de seguimiento de 2 años. El segundo objetivo del estudio fue comparar los costos promedio del tratamiento con ENV de pacientes con ER. La utilización de recursos y los eventos relacionados con la epilepsia se redujeron durante el período de seguimiento en comparación con la línea de base. El costo total medio se estimó en EUR 7.703,59 (equivalentes a aproximadamente USD 8.074) en el año 1 y en EUR 7.108,38

(equivalentes a aproximadamente USD 8.032) en el año 2 tras la implantación de ENV. Los costos directos medios del tratamiento con ENV de los pacientes con ER durante los últimos 18 años variaron entre los países y oscilaron entre EUR 24.790,43 (equivalentes a aproximadamente USD 28.012) en los Estados Unidos y EUR 64,84 (equivalentes a aproximadamente USD 72) en el Reino Unido. Sin embrago, en los estudios incluidos en el análisis comparativo, hubo diferencias en las metodologías utilizadas para la asignación de los costos.

5.3 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La guía de diagnóstico y manejo de la epilepsia del Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del año 2021 indica el uso de ENV como terapia coadyuvante en la reducción de la frecuencia de las convulsiones en niños y jóvenes que son refractarios a la medicación antiepiléptica pero que no son aptos para la cirugía resectiva. Incluye a niños y jóvenes cuyo trastorno epiléptico está dominado por convulsiones focales (con o sin generalización secundaria) o convulsiones generalizadas.[20]

El Comité Consultivo de Servicios Médicos de Australia (MSAC, su sigla del inglés *Medical Services Advisory Committee*)[21] en 2016 sugirió la incorporación en el sistema de salud de la estimulación del nervio vago para epilepsia resistente, considerando que aporta cierto beneficio clínico a un pequeño grupo de pacientes con grandes necesidades insatisfechas, aunque aclaran que la evidencia que soporta está recomendación es limitada. Sin embargo, llamó la atención sobre su costo-efectividad, ya que se encontraba en el límite del umbral de voluntad de pago de ese país, con una razón de costo-efectividad incremental de AUS 60.000 (equivalentes a aproximadamente USD 43.093) por año de vida ajustado por calidad ganado. El costo fue generado por el dispositivo (AUS 16.000 equivalentes a aproximadamente USD 11.500) fue considerado alto, solicitando la reducción del mismo.

La guía de práctica clínica sobre el uso de estimulación del nervio vago de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN, su sigla del inglés *American Academy of Neurology*)[22] del año 2013 establece con un nivel C, que esta tecnología puede ser considerada como terapia adyuvante de para pacientes con epilepsia resistente parcial o generalizada. La ENV evidenció una reducción de las convulsiones > 50% en el 55% (IC del 95% 50%-59%) de 470 niños con epilepsia parcial o generalizada (13 estudios de clase III).

En el manual de práctica clínica para la epilepsia de la Sociedad Española de Neurología del año 2019 se recomienda la estimulación del nervio vago para adultos con epilepsia resistente no quirúrgica (nivel de recomendación A) y para niños con epilepsia resistente no quirúrgica (nivel de recomendación B).[8]

La guía provincial de Ontario, Canadá para el tratamiento de la epilepsia médicamente refractaria en adultos y niños realizada en el año 2016 considera que la neuroestimulación se debe plantear en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento médico que no sean candidatos para cirugía de epilepsia de resección focal (por ejemplo, zona de inicio de convulsiones dentro de la corteza elocuente, o más de un foco de convulsión).[23]

Los financiadores de salud de Estados Unidos, público (Medicare) y privados (Aetna, Cigna, Anthem); la comisión nacional de incorporación de tecnologías y la agencia nacional de salud suplementar en Brasil; y los financiadores públicos de Francia y Alemania, brindan cobertura a la estimulación del nervio vago para epilepsia resistente a antiepilépticos.

En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO), sin embargo es plausible de reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR) de la Superintendencia de Servicios de Salud cuando se cumplen los siguientes requisitos: diagnóstico de epilepsia confirmado; edad entre 12 a 65 años; crisis focales o generalizadas idiopáticas o de origen estructural; período interictal < 3 semanas, fallo de la medicación tras 1 mes de tratamiento comprobable con una o tres drogas con niveles estables y máximos tolerados; cumplimiento adecuado del tratamiento farmacológico, documentando debidamente su fracaso; y convulsiones focales que permanecen resistentes al tratamiento óptimo con medicación antiepiléptica

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas.

	Financiador o Institución	País	Año	Estimulación del Nervio Vago
Políticas de Cobertura	**ARGENTINA**			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO) (#) [24]	Argentina	2002	NM*
	Superintendencia de Servicios de Salud (SUR) (#) [25]	Argentina	2017	Sí
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS [26]	Brasil	2018	Sí
	Agência Nacional de Saúde Suplementar [27]	Brasil	2017	Sí
	Garantías Explícitas en Salud (#) [28]	Chile	2022	NM*
	POS (#) [29]	Colombia	2022	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) [30]	México	2017	NM*
	Fondo Nacional de Recursos [31]	Uruguay	2022	NM
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) [32]	Alemania	2020	Sí
	Comité Consultivo de Servicios Médicos de Australia (MSAC) [21]	Australia	2016	Sí (*)
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) [33]	Australia	2022	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [34]	Canadá	2022	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) [35]	Francia	2010	Sí
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) [36]	EE.UU.	2022	Sí
	Aetna [37]	EE.UU.	2022	Sí
	Anthem – Blue Cross [38]	EE.UU.	2022	Sí
	Cigna [39]	EE.UU.	2022	Sí
Guías de práctica	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [20]	Reino Unido	2021	Sí
	Guía de Epilepsia de la Academia Americana de Neurología (AAN) [22]	EE.UU.	2013	Sí
	Manual de Práctica Clínica para la Epilepsia [8]	España	2019	Sí
	Guía Provincial de Tratamiento de la Epilepsia - Ontario [23]	Canadá	2016	Sí

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM" en color rojo. (*) Se sugiere la incorporación de ENV sujeta a reducción de costo*

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

***Informe de Respuesta Rápida**: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

***Proceso de Consulta Pública**. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Sociedad Argentina de Neurología Infantil-SANI, Sociedad Neurológica Argentina, Asociación en Defensa del Infante Neurológico. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.*

Informe de Respuesta Rápida N° 863

Estimulación del Nervio Vago para Epilepsia Resistente.

Actualización del documento N° 227

Fecha de realización: Enero del 2022

ISSN 1668-2793

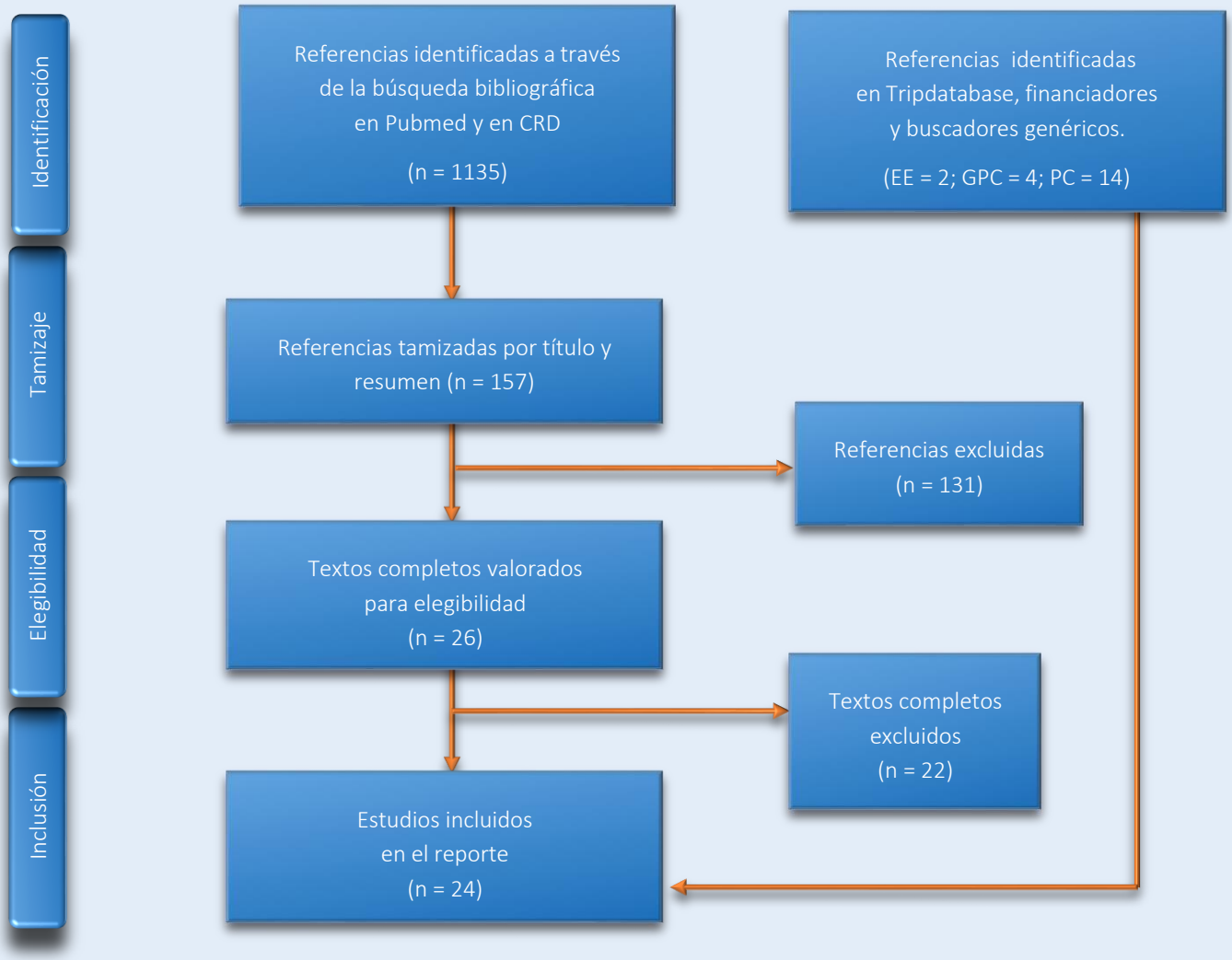
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta enero del año 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (**Vagus Nerve Stimulation** [Mesh] OR ((Vagus Nerve [tiab] OR Vagal Nerve [tiab]) AND (Stimulat*[tiab] OR Electrostimulat*[tiab]))) AND (**Epilepsy** [Mesh] OR Epileps*[tiab] OR Aura [tiab]OR Seizure*[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.



ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

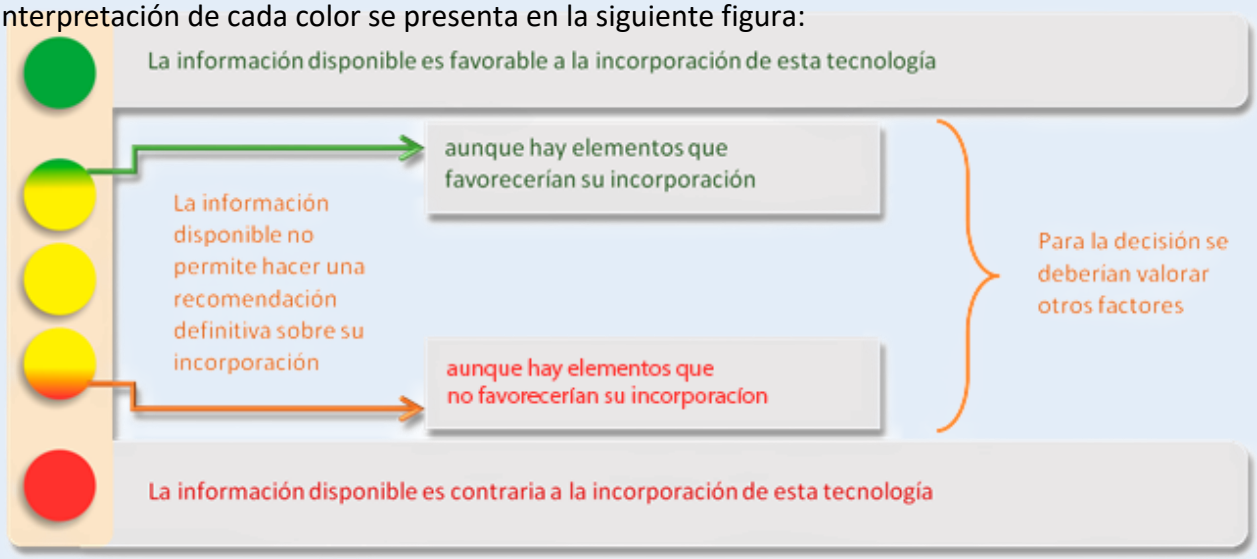
Calidad de la evidencia, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

Beneficio neto (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)

Costo-efectividad e impacto presupuestario, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en https://www.iecs.org.ar/metodosets2. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología

Equidad

Intervenciones preventivas

Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo

Aspectos socio culturales

Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato	
Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja – Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.
La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como "Mayor" pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de "Considerable", esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de "Alta" a "Moderada".	
Beneficio neto	
Mayor	Sobrevida (RR ≤0,85) ó Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR ≤0,75)
Considerable	Sobrevida (RR >0,85 y ≤ 0,95) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,75 y ≤0,90) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR ≤0,80)
Menor	Sobrevida (RR >0,95 y < 1) Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR >0,90 y <1) Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR >0,80 y ≤0,90)

	Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad <0,85 pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto "Considerable" o "Menor" en lugar de "Mayor".

(*continuación*). Tabla 4. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato	
Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina **ó** Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] **ó** Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina **ó** Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño

	del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

Costo-efectivo: se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

[§]Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: ***Estimulación del Nervio Vago para Epilepsia Refractaria (no quirúrgica).***

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Pacientes niño/as o adulto/as con diagnóstico de epilepsia (focal o generalizada) resistente al tratamiento farmacológico antiepiléptico.

Se considera resistente al tratamiento farmacológico cuando: se ha producido el fracaso a dos fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la "ausencia mantenida de crisis".

Se considera ausencia mantenida de crisis un periodo de un año o, en caso de crisis muy esporádicas, un periodo de al menos el triple al mayor intervalo intercrisis pre tratamiento, escogiéndose el que sea mayor de ellos.

DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Estimulador del nervio vago transcutáneo implantable.

El generador se activa a las 2 semanas tras la implantación. El sistema dispone de una sonda transcutáneo y una tableta de datos para el ajuste de los parámetros.

La corriente de salida se ajusta a parámetros estándar (intensidad inicial 0,25 mA, frecuencia de señal de 20/30 Hz, ancho de pulso de 250/500 microsegundos, tiempo ON de emisión del estímulo de 30 segundos y tiempo OFF de descanso entre estímulos de 5 minutos). En sucesivas revisiones se incrementa la intensidad del estímulo a intervalos de 0,25 mA hasta alcanzar eficacia, intensidad máxima (3 mA) o efectos adversos no tolerables. Cuando el aumento de intensidad no resulta eficaz o aparecen efectos adversos se puede cambiar a un ciclo intermedio o rápido de estimulación (variando los periodos ON rebajando la intensidad del estímulo), sin que el tiempo ON llegue a sobrepasar al OFF.

El reemplazo y/o la revisión del estimulador del nervio vago están indicadas cuando no funciona correctamente.

REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Para la cobertura de la estimulación del nervio vago:

Se deberá presentar un resumen de historia clínica realizada por un médico/a neurólogo/a constatando:

- Diagnóstico de epilepsia resistente a la medicación antiepiléptica especificando tratamientos previos, dosis, tiempo, tolerancia y respuesta a los mismos.
- No tener indicación de cirugía resectiva (o haber fallado a la misma).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482. doi:10.1111/epi.12550
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Published online 2010. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
3. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015;30(7):439-446. doi:10.1016/J.NRL.2014.04.012
4. Sánchez-Álvarez JC, Altuzarra-Corral A, Mercadé-Cerdá JM, et al. The Andalusia Epilepsy Society's guide to epilepsy therapy 2005: IV. General principles of antiepileptic polytherapy and therapeutic strategies in refractory epilepsy. *Rev Neurol*. 2005;40(12):743-750. doi:10.33588/rn.4012.2005202
5. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epile. *Neurology*. 2004;62(8):1261-1273. doi:10.1212/01.WNL.0000123695.22623.32
6. Amin U. Neurostimulation for the Treatment of Epilepsy: Overview, Vagus Nerve Stimulation. Accessed January 6, 2022. https://emedicine.medscape.com/
7. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(4). doi:10.1002/14651858.CD002896.PUB2
8. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Published online 2019.
9. European Medicines Agency | VNS. Accessed January 13, 2022. https://www.ema.europa.eu/en
10. FDA. Summary of Safety and Effectiveness Data - VNS. Accessed January 7, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p970003s207b.pdf
11. ANMAT. Disposición N° 6856. Published 2013. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2013/Dispo_6856-13.pdf
12. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*. 1998;51(1):48-55. doi:10.1212/WNL.51.1.48
13. George R, Sonnen A, Upton A, et al. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology*. 1995;45(2):224-230. doi:10.1212/WNL.45.2.224

14. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: The PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*. 2014;55(6):893. doi:10.1111/EPI.12611

15. Klinkenberg S, Van Den Bosch CNCJ, Majoie HJM, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy - a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):82-90. doi:10.1016/J.EJPN.2012.07.003

16. Ryvlin P, So EL, Gordon CM, et al. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*. 2018;59(3):562-572. doi:10.1111/EPI.14002

17. Banco de la Nación Argentina. Accessed October 25, 2021. https://www.bna.com.ar/Cotizador/MonedasHistorico

18. Raspin C, Shankar R, Barion F, et al. An economic evaluation of vagus nerve stimulation as an adjunctive treatment to anti-seizure medications for the treatment of drug-resistant epilepsy in England. *J Med Econ*. 2021;24(1):1037-1051. doi:10.1080/13696998.2021.1964306

19. Kopciuch D, Barciszewska AM, Fliciński J, et al. Economic and clinical evaluation of vagus nerve stimulation therapy. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(4):244-251. doi:10.1111/ane.13137

20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: Diagnosis and Management. Published online May 12, 2021. Accessed January 7, 2022. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553536/

21. MSAC. Public Summary Document - Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy. Published online 2016. http://www.msac.gov.au/

22. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(16):1453-1459. doi:10.1212/WNL.0B013E3182A393D1

23. Epilepsy Implementation Task Force Critical Care Services Ontario - Canadá. PROVINCIAL GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF MEDICALLY-REFRACTORY EPILEPSY IN ADULTS AND CHILDREN WHO ARE NOT CANDIDATES FOR EPILEPSY SURGERY. Published online 2016. Accessed January 7, 2022. www.criticalcareontario.ca

24. Superintendencia Servicios de Salud: Superintendencia de Servicios de Salud. Programa Médico Obligatorio (PMO). Res 201/2002. Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. Published online 2002. https://www.sssalud.gob.ar/pmo/res_201.php

25. Sistema Único de Reintegro (S.U.R) | Argentina.gob.ar. Accessed September 25, 2021. https://www.argentina.gob.ar/sssalud/transparencia/subsidios/sur

26. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação: Estimulação elétrica do nervo vago na terapia adjuvante de pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia. Published online 2018. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Estimulacao-

Eletrica_NervoVago_Epilepsia.pdf

27. Agência Nacional de Saúde Suplementar - Ministério da Saúde. Estimulação do nervo vago para epilepsia refratária. Published online 2017. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2021/portaria-conjunta-17_21_06_2018_pcdt-epilepsia.pdf
28. Superintendencia de Salud - Gobierno de Chile. Garantías Explícitas en Salud (GES) - Orientación en Salud. Accessed January 8, 2022. http://www.supersalud.gob.cl/
29. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Estimulación del Nervio Vago. Accessed January 8, 2022. https://www.minsalud.gov.co/
30. Consejo de Salubridad General. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Published online 2017. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf
31. Fondo Nacional de Recursos - Uruguay. Estimulacón Nervio Vago |. Accessed January 8, 2022. http://www.fnr.gub.uy/
32. Gemeinsame Bundesausschuss. Vagusnervstimulation bei pharmakoresistenter Epilepsie. Published online 2020. https://www.g-ba.de/beschluesse/3076/
33. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Public Summary Documents. Accessed November 10, 2021. https://www.pbs.gov.au
34. CADTH. VNS Epilepsy. Accessed January 8, 2022. https://www.cadth.ca/
35. HAS - COMMISSION NATIONALE D'EVALUATION DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE. Stimulateur du nerf vague. Published online 2010. https://www.has-sante.fr
36. MEDICARE. NCD - Vagus Nerve Stimulation for Treatment of Seizures (160.18). Accessed December 30, 2021. https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/
37. Aetna. Vagus Nerve Stimulation - Medical Clinical Policy Bulletins. Accessed January 7, 2022. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0191.html
38. Anthem. Vagus nerve stimulation. Accessed January 7, 2022. https://www.anthem.com/
39. Cigna. Vagus Nerve Stimulation (VNS). Accessed January 7, 2022. www.cigna.com