

Estimulação elétrica do nervo vago na
terapia adjuvante de pacientes
pediátricos com epilepsia resistente a
medicamentos, sem indicação para
cirurgia ressectiva de epilepsia

Nº 367

Dezembro /2018



produto/procedimento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	2
2.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	5
3.	A TECNOLOGIA	8
3.1.	DESCRIÇÃO.....	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	12
4.1.	EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE.....	12
4.2.	AVALIAÇÃO CRÍTICA DA DEMANDA.....	13
4.3.	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	15
4.4.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	25
4.5.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	34
5.	RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	40
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	43
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	43
8.1.	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	44
8.2.	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	46
8.3.	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES	48
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	48
10.	DECISÃO.....	49
11.	REFERÊNCIAS.....	50
	ANEXOS.....	54



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Estimulação elétrica do nervo vago com dispositivo implantável

Indicação: Terapia adjuvante de eletroestimulação do nervo vago em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos

Demandante: LivaNova Brasil

Contexto: A epilepsia é uma condição neurológica caracterizada por crises epiléticas recorrentes. A epilepsia resistente a medicamento (do inglês, *Drug-Resistant Epilepsy* – DRE) ocorre quando há persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois fármacos anticonvulsivantes de primeira linha, em doses adequadas. O tratamento disponível no SUS inclui fármacos antiepiléticos (FAE) e a cirurgia cerebral que é recomendada pelo PCDT do Ministério da Saúde. A cirurgia pode ser considerada curativa para alguns tipos específicos de crises epiléticas, porém 20 a 30% dos pacientes, não evoluem bem ou não são candidatos à cirurgia. A utilização da terapia de eletroestimulação do nervo vago seria uma opção para estes pacientes.

Pergunta: O uso da terapia de eletroestimulação do nervo vago é eficaz, segura e custo-efetiva no tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamento para diminuição do número de crises quando comparado ao *sham* do método (estimulação em baixa frequência) ou aos FAE apenas?

Evidências científicas: Há revisões sistemáticas (RS) com metanálises que avaliaram a terapia de eletroestimulação do nervo vago em população mista (adultos e crianças) e apresentam resultados favoráveis no desfecho de redução de $\geq 50\%$ na frequência de crises epiléticas, principal desfecho avaliado. Entre os resultados das RS, verificou-se que a terapia está relacionada à um risco relativo (RR) de até 1,73 em comparação ao *sham* do método. No entanto, o ECR que incluiu apenas pacientes menores de 18 anos não verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos avaliados (estimulação de alta frequência do nervo vago vs *sham* do método). O ECR que comparou a terapia de eletroestimulação do nervo vago ao tratamento com FAE, em pacientes menores de 17 anos, apresentou redução de $\geq 50\%$ na frequência de crises em 39,4% dos pacientes do grupo tratado com a terapia e em 24,0% dos pacientes tratados com os FAE.



Avaliação econômica: Foi realizada uma análise de custo-efetividade e apresentada uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de 84.666,02 em 10 anos e em 20 anos (caso base), uma RCEI de 51.088,55 com a utilização do dispositivo, em adição aos FAE.

Avaliação de Impacto Orçamentário: A análise estimou um impacto orçamentário incremental, considerando uma possível redução dos recursos em saúde, de R\$ 63.036.945,75.

Experiência Internacional: A tecnologia foi avaliada por agências internacionais que recomendaram a tecnologia positivamente para epilepsia resistente a medicamentos (DRE).

Recomendação preliminar: De acordo com o exposto, a CONITEC em sua 64ª reunião, no dia 08 de março de 2018, recomendou a incorporação no SUS do gerador de pulso para nervo vago na terapia adjuvante em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 14 contribuições técnico-científicas e 33 contribuições de experiência ou opinião, sendo a maioria concordante com a recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições, na sua totalidade, apontaram os benefícios da tecnologia analisada aos pacientes que apresentam epilepsia resistente aos medicamentos e descreveram pontos positivos e negativos da mesma. Os participantes também descreveram sua experiência negativa com medicamentos e a dieta cetogênica, utilizados no tratamento da epilepsia. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC, na 66ª reunião ordinária em 10 de maio de 2018, deliberaram por recomendar a criação de um procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia, em Centros e Unidades Habilitados conforme Protocolo de Uso. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 349/2018. A estimulação elétrica do nervo vago também foi avaliada em outro relatório, cuja solicitação foi proveniente da atualização do PCDT de Epilepsia, como terapia adjuvante ao tratamento farmacológico em crianças e adultos com epilepsia focal ou generalizada refratária a pelo menos dois esquemas com medicamentos anticonvulsivantes.

Decisão: Incorporar o procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 24 de



11 de setembro de 2018, publicada no DOU de 12/09/2018. A portaria de incorporação contemplou as duas indicações solicitadas.



2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A epilepsia é uma condição neurológica caracterizada por crises epiléticas recorrentes e por suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (1,2). Esta condição prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo (2). De acordo com a prática clínica a epilepsia é uma doença do cérebro definida por qualquer uma das seguintes condições (2):

- Pelo menos duas crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) ocorrendo em intervalos maiores que 24 horas;
- Uma crise epilética não provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de novas crises semelhante ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos;
- Diagnóstico de uma síndrome epilética.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (3), estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa está em torno de 0,5% a 1,0% da população (4) e que cerca de 30% dos pacientes são refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes (3, 5). A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade (6). No Brasil, estudos descrevem prevalências de 11,9/1.000 na Grande São Paulo e de 16,5/1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre (7, 8).

De acordo com a classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), revisada em 2017 (9), foi mantida a separação entre crises epiléticas de manifestações clínicas iniciais focais ou generalizadas. Nesta revisão o termo “parcial” foi substituído por “focal”; a percepção (consciência) passou a ser utilizada como um classificador das crises focais; os termos “discognitivo”, “parcial simples”, “parcial complexa”, “psíquico” e “secundariamente generalizado”, utilizados na classificação anterior, foram eliminados. Novos tipos de crises focais (automatismos, parada comportamental, hipercinética, autonômica, cognitiva e emocional) foram incluídos. Foi decidido que as crises atônicas, clônicas, espasmos epiléticos, mioclônicas e tônicas podem ter uma origem tanto focal como generalizada. As crises secundariamente generalizadas foram substituídas por “crises focais com evolução para crise tônico-clônica



bilateral”. Novos tipos de crises generalizadas foram incluídos (mioclonias palpebrais, ausência mioclônica, mioclônico-atônica, e mioclônico-tônico-clônica) (9).

As crises generalizadas têm origem em algum ponto da rede neural que é capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais (10). As crises de início generalizado são subdivididas em motoras (tônico-clônicas, clônicas, tônicas, mioclônicas, mioclônico-tônico-clônicas, mioclônico-atônicas, atônicas, espasmos epiléticos) e não motoras, as clássicas crises de ausência, que se subdividem ainda em típicas, atípicas, mioclônicas e ausências com mioclonias palpebrais.

As crises epiléticas focais iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e propagação da descarga epileptogênica para outras áreas. Dois aspectos fundamentais são considerados na subdivisão das crises de início focal: alteração ou não da consciência durante a crise (percepção dos eventos por parte do paciente) e tipo de manifestação da crise (motoras e não motoras). As crises focais motoras são os automatismos, crises atônicas, crises clônicas, espasmos epiléticos, crises hipercinéticas, crises mioclônicas e crises tônicas; as não motoras são autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e sensoriais. Por fim, uma crise focal, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise tônico-clônica generalizada, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada (11).

Nessa nova classificação das crises epiléticas (9), algumas crises podem ser classificadas como “de início desconhecido”, sejam elas motoras (espasmos epiléticos, crises tônico-clônicas) ou não motoras (parada comportamental). Há ainda um lugar para classificar a crise em “inclassificável”, seja por informações inadequadas, ou por impossibilidade de colocá-la em outras categorias.

Epilepsia Resistente a Medicamento (DRE)

Cerca de 30% dos pacientes com epilepsia são considerados resistentes ou refratários à terapia com medicamentos e continuam a ter crises epiléticas, apesar de tratamento adequado com fármacos antiepiléticos (FAE) e, algumas vezes, em politerapia (5, 12).

A ILAE define a epilepsia resistente a medicamento (do inglês, *Drug-Resistant Epilepsy* – DRE) como uma falha de dois tratamentos com FAE tolerados, adequadamente escolhidos e utilizados, seja em monoterapia ou em combinação, para atingir a eliminação sustentada das crises epiléticas (13).



O PCDT do MS para o tratamento da Epilepsia define a DRE como a doença quando ocorre a persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois fármacos anticonvulsivantes de primeira linha, em doses adequadas (3).

2.2. Tratamento recomendado

O PCDT do MS descreve que o objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida para o paciente pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos (3). A seleção do fármaco deve levar em consideração a eficácia clínica na prevenção de crises do tipo específico de epilepsia, efeitos adversos, tolerabilidade individual para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos) e facilidade de administração (3).

De acordo com o PCDT do MS, em atualização, a decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação das crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento. O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epilética do paciente (14), e é maior naqueles que apresentam descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e com paralisia de Todd (15). Recorrências das crises epiléticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou são responsáveis por familiares mais vulneráveis (16), nestes indivíduos, é racional optar por tratamento mesmo após uma primeira crise. A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de 2 ou mais crises epiléticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.

A cirurgia ressectiva é considerada em pacientes com crises epiléticas focais resistentes a medicamentos, descontroladas e incapacitantes, e se as crises são originárias de uma região que pode ser removida com um risco inexistente ou mínimo de causar alguma disfunção neurológica ou cognitiva (17, 18).

Existem situações específicas, nas quais claramente o prognóstico cirúrgico é mais favorável que o prognóstico para tratamento medicamentoso, e que merecem, no mínimo, uma avaliação pré-cirúrgica em centros especializados. São elas: epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal, hamartoma hipotalâmico, tumores glioneurais, displasias corticais focais,



angioma cavernoso. Algumas patologias podem ser tratadas cirurgicamente, dependendo do resultado da avaliação pré-cirúrgica: esclerose tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, lesões isquêmicas congênitas unilaterais, hemimegalencefalia e síndrome de Rasmussen (19).

Cirurgias de remoção de foco epileptogênico e calosotomia são os principais tipos de procedimentos cirúrgicos, com taxas de sucesso que variam entre 40-70% dos casos, sendo maiores na epilepsia parcial do lobo temporal. Entretanto, uma proporção significativa dos pacientes, 20 a 30%, não evoluem bem ou não são candidatos a cirurgia (20, 21).

A cirurgia para epilepsia é recomendada no PCDT do MS e coberta pelo Sistema Único de Saúde (SUS), para tratamento de pacientes refratários ao tratamento medicamentoso (3). Para alguns tipos específicos de crises epiléticas ela pode ser considerada curativa. Entretanto existem riscos e complicações decorrentes de uma cirurgia cerebral (22). Além disso, nem todos os pacientes são considerados candidatos adequados para a cirurgia (23).

Vinte a 30% dos pacientes que apresentam a DRE não possuem indicação para o tratamento cirúrgico. Entre os motivos estão a existência de mais de um foco, foco em áreas eloquentes, não localização da zona epileptogênica e riscos de sequelas inaceitáveis. No entanto esses pacientes apresentam crises epiléticas frequentes apesar do uso de vários antiepiléticos em doses elevadas. De acordo com o demandante da proposta, a utilização da terapia de eletroestimulação do nervo vago seria uma opção para a redução das crises epiléticas para os pacientes que não são candidatos adequados à cirurgia ressectiva para epilepsia (24).

3. A TECNOLOGIA

3.1. Descrição

A terapia de eletroestimulação do nervo vago (terapia VNS) consiste em um pequeno dispositivo do tipo marca-passo, chamado gerador (do tamanho de um relógio de pulso pequeno e pesando até 25 gramas) implantado no tórax do paciente e conectado a um fio elétrico fino, chamado eletrodo (Figura 1), que fornece estimulação moderada ao nervo vago esquerdo no pescoço. O eletrodo fica sob a pele e transmite sinais de pulso médios de forma intermitente ao nervo vago, o que então ativa diversas áreas do cérebro associadas a crises (25).

Trata-se de um eletrodo elétrico bipolar que transmite a estimulação a partir do gerador para o nervo vago esquerdo no pescoço. O eletrodo é composto do pino que se conecta ao



gerador em uma extremidade, e das hélices que contêm os eletrodos de estimulação e a âncora de amarração na outra extremidade. O procedimento de implantação é realizado cirurgicamente, através de duas pequenas incisões, uma no tórax e outra no pescoço (Figura 2A) (25).



FIGURA 1. A. GERADOR VNS (MODELO 103). B. ELETRODO DA VNS THERAPY®, ELETRODOS E ÂNCORA DE AMARRAÇÃO NO NERVO VAGO. Fonte: <http://latinamerica.cyberonics.com/en/vns-therapy-for-epilepsy/healthcare-professionals/vns-therapy/about-products#implanted-components>

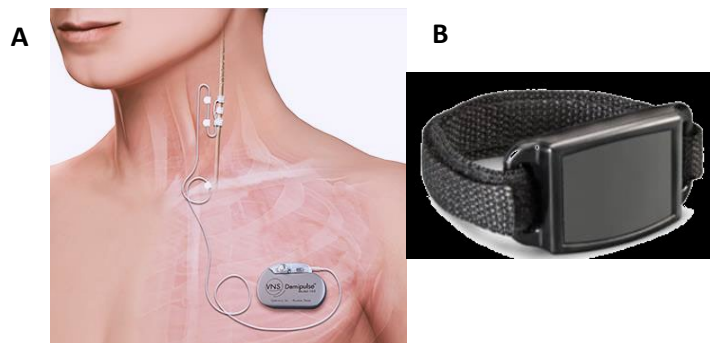


FIGURA 2 A. ILUSTRAÇÃO DA TERAPIA DE ELETOESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO. B. ÍMÃ DA TERAPIA DE ELETOESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO. Fonte: <http://latinamerica.cyberonics.com/en/vns-therapy-for-epilepsy/healthcare-professionals/vns-therapy/about-products#implanted-components>.

O dispositivo fornece estimulação ao nervo vago esquerdo em intervalos regulares durante o dia todo, todos os dias. Em adição à estimulação intermitente programada é fornecido um ímã (magneto) aos pacientes (Figura 2B), o qual permite aos pacientes ou cuidadores realizarem estimulações magnéticas sob demanda ao perceberem o início de uma crise. Por meio da estimulação sob demanda é possível parar ou diminuir a gravidade das crises epiléticas e melhorar o período pós-ictal (26). A estimulação magnética sob demanda é um benefício único da terapia de eletroestimulação do nervo vago que oferece mais controle aos pacientes e suas famílias. Fonte: relatório do demandante e manual da tecnologia (26).



Tipo: Produto para saúde

Nome comercial: Gerador de Pulso para terapia VNS (VNS Therapy®)

Fabricante: LivaNova Brasil Comércio e Distribuição de Equipamentos Médico-hospitalares Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: O gerador de pulso para a terapia de eletroestimulação do nervo vago é indicado para o uso como uma terapia adjuvante na redução das crises epilépticas em pacientes cuja doença é dominada por crises parciais (com ou sem generalização secundária) ou convulsões generalizadas que são refratárias aos medicamentos antiepilépticos.

O Sistema de terapia de eletroestimulação do nervo vago é indicado para o tratamento adjunto em longo prazo de depressão crônica ou recorrente para pacientes que estão passando por um episódio depressivo maior e que não respondem adequadamente ou são resistentes ao tratamento.

Indicação proposta pelo demandante: Terapia adjuvante em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos (após tentativa de dois ou mais fármacos sem sucesso), sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia.

Patente: O sistema do Gerador de Pulso Terapia VNS™ (incluindo seus componentes) e o uso do sistema para tratamento de epilepsia e/ou depressão é protegido por uma ou mais patentes dos Estados Unidos, números 4.867.164, 4.979.511, 5.154.172, 5.179.950, 5.186.170, 5.222.494, 5.235.980 e 5.299.569, assim como as correspondentes patentes internacionais (Informações fornecidas pelo demandante, em formulário para solicitação por incorporação). As patentes citadas não estão vigentes.

QUADRO 1 - PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto pelo demandante para a incorporação
Primeiro implante do gerador e eletrodo	R\$ 43.000,00
Trocas do gerador	R\$ 34.000,00

Foi conduzida consulta na base ECRI® - pricing – supply & implant (<https://priceguidedb.ecri.org/national/national>), pelo preço do dispositivo 103 da empresa demandante, praticado nos Estado Unidos da América. O período selecionado foi janeiro de 2017 a janeiro de 2018. Os registros encontrados estão apresentados na Tabela 1.



TABELA 1. PREÇO INTERNACIONAL ENCONTRADO NA BASE ECRI:

Número de identificação do dispositivo	Número de contribuições para esse registro	Valor mínimo (US\$/R\$)	Valor mediano (mediana) (US\$/R\$)	Valor máximo (US\$/R\$)
103	220	17.289,75/55.989,40	22.425,00/72.618,88	23.053,00/74.652,53

Descrição do item 103: Generator Neurostimulator THK7MM 16GM 18ML Demipulse Left Vagus Nerve Single Pin Programmable F/VNS Therapy System Implantable.

Data cotação utilizada: 27/02/2018; Taxa:1 DOLAR DOS EUA/USD (220) = 3,2383 REAL BRASIL/BRL (790). Disponível em <http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpeq.asp?id=txcotacao>. Acesso em fevereiro de 2018.

Contraindicações: O sistema de terapia de eletroestimulação do nervo vago não pode ser usado em pacientes após uma vagotomia cervical esquerda ou bilateral; não deve ser utilizada diatermia de ondas curtas, diatermia de microondas ou terapia com diatermia de ultrassom em pacientes implantados com o sistema de terapia de eletroestimulação do nervo vago. Ultrassom de diagnóstico não está incluso nestas contraindicações (25).

Precauções: O treinamento adequado do médico é muito importante.

A segurança e eficácia do sistema não estão estabelecidas para utilização durante a gravidez. Não há estudos adequados e bem controlados da terapia de eletroestimulação do nervo vago em mulheres grávidas. Portanto, pode existir potencialmente interação entre o sistema de terapia VNS e sistema de monitoração fetal.

O sistema de terapia de eletroestimulação do nervo vago é indicado somente para o uso em estimulação do nervo esquerdo na área do pescoço dentro da bainha carótida. A segurança e eficácia do sistema não estão estabelecidas para estimulação do nervo vago direito ou qualquer outro nervo, músculo ou tecido.

É importante seguir um procedimento de controle de infecção.

O Sistema de terapia de eletroestimulação do nervo vago pode afetar a operação de outros dispositivos implantados, tais como marca-passos cardíacos e desfibriladores implantados. Os efeitos possíveis incluem captação de problemas e respostas inadequadas do gerador de pulso. Além disso, quando o sistema de terapia de eletroestimulação do nervo vago e outro estimulador são implantados no mesmo paciente, os dois estimuladores devem ficar pelo menos 10 centímetros de distância um do outro para evitar interferência de comunicação. Os usuários devem consultar a etiqueta do produto concorrente para certificar se há outras precauções que devem ser observadas.



O sistema de terapia de eletroestimulação do nervo vago não deve ser ligado ou o tratamento de estimulação periódica antes de 14 dias após o início ou implante de troca. Isto poderá resultar em desconforto para o paciente ou efeitos adversos. Não deve ser utilizada a frequência de 5 Hz ou inferior para uma estimulação longa. Estas frequências geram um sinal eletromagnético e resulta em depleção excessiva da bateria do Gerador de Pulso implantado (25).

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

Demandante: LivaNova Brasil

Data da solicitação: 08/12/2017

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela LivaNova Brasil sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da terapia de eletroestimulação do nervo vago, para o tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

4.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes pediátricos (≤ 19 anos) com Epilepsia resistente a medicamento (DRE) e não candidatos à cirurgia de epilepsia
Intervenção (tecnologia)	Terapia de eletroestimulação do nervo vago (VNS Therapy®)
Comparação	<i>Sham</i> ou placebo (representado pela estimulação de baixa frequência fora da faixa terapêutica) e fármacos antiepilépticos (FAE)
Desfechos (Outcomes)	Diminuição do número de crises, redução de 50%, 75% e 100% das crises, segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR)



Pergunta: O uso da terapia de eletroestimulação do nervo vago é eficaz, segura e custo-efetiva no tratamento de pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamento para diminuição do número de crises quando comparado ao *sham* do método (estimulação em baixa frequência) ou aos fármacos antiepilépticos (FAE) apenas?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases eletrônicas Medline (via Pubmed), Cochrane Library, LILACS e Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Anexo A), no dia 10/07/2017, o demandante selecionou 14 estudos (22 referências), de acordo com seus critérios de elegibilidade (tipo de estudo, população de interesse, intervenção, comparador ou idioma).

Além da estratégia de busca nas bases acima mencionadas, relatam que realizaram *“busca manual, por meio das referências dos artigos incluídos, buscas em revistas específicas da área, Google Scholar, INAHTA, agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NICE, CADTH E MSAC), anais de congressos da área (Neurologia e Epilepsia), clinicaltrials.gov e os websites e documentos da companhia produtora da tecnologia (Cyberonics e LivaNova) visando localizar estudos relevantes adicionais”*.

Segundo o demandante, para a avaliação da qualidade da evidência, dois revisores realizaram a análise de qualidade e utilizaram *checklist* da Cochrane para ensaios clínicos randomizados e o AMSTAR, para revisões sistemáticas.

Além dos estudos incluídos pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada (anexo B) foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta de pesquisa (PICO) da solicitação por incorporação (Tabela 1).

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

4.2. Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica e considerou adequados o PICO, a estratégia de busca e as bases de dados utilizadas.



Foram apresentados os 14 estudos selecionados (22 referências) sobre a aplicação da terapia de eletroestimulação do nervo vago em terapia adjuvante, para pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, que inclui quatro revisões sistemáticas, quatro ensaios clínicos, três avaliações de agências de avaliação de tecnologias em saúde e três estudos sobre utilização de recursos em saúde. As referências localizadas em cada base e fonte de dados e o fluxograma da seleção dos artigos apresentados pelo demandante encontram-se nos anexos C e D.

O demandante determinou que os pacientes incluídos nos estudos da terapia de eletroestimulação selecionados seriam pacientes com epilepsia refratária (DRE) que continuam a sofrer as consequências de crises epilépticas não controladas enquanto continuam com o uso de quaisquer FAE concomitantes. Também relatou que a proporção de pacientes com redução $\geq 50\%$ nas crises é um desfecho regulatório aceito na União Europeia e nos Estados Unidos para estudos clínicos em epilepsia e, é a métrica padrão de eficácia da maioria dos estudos de epilepsia [EMA, 2010 (27)]. Os estudos incluídos descrevem resultados clinicamente relevantes para os pacientes que apresentam redução em suas crises acima de 50%.

As referências apresentadas pelo demandante são, na sua maioria, revisões sistemáticas com metanálises e ensaios clínicos randomizados, que incluíram uma população mista de pacientes (adultos e crianças). Os pacientes que possuem ≤ 19 anos de idade, população alvo desta análise, representam entre 20 e 30% dos pacientes das referências incluídas. Os dados serão apresentados resumidamente na Tabela 3.

Posteriormente, a secretaria-executiva da CONITEC descreve os estudos que incluem pacientes que possuem ≤ 19 anos de idade, de acordo com o estabelecido pela pergunta de pesquisa construída pelo demandante da solicitação por incorporação da terapia de eletroestimulação do nervo vago (Tabela 1). Os estudos sobre a utilização dos recursos em saúde serão apresentados em seguida.

As avaliações de agências de ATS serão apresentadas em um item posterior, para esta finalidade, e as referências incluídas sobre o uso de recursos em saúde serão apresentadas.



4.3. Evidência Clínica

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos, redução $\geq 50\%$ na frequência de crises epilépticas, redução $\geq 75\%$ na frequência de crises epilépticas e segurança (eventos adversos), de acordo com a disponibilidade de cada estudo/revisão sistemática.

O demandante incluiu 4 revisões sistemáticas e dois ECR apresentados no Quadro 2.



TABELA 3. DESCRIÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS PELO DEMANDANTE.

RS/ECR incluídas (os) pelo demandante	Delineamento/Estudos incluídos	População	Comparação	Desfechos relevantes para a análise	Resultados (IC 95%)	Considerações e Limitações das RS
YHEC 2014* (28) Revisão sistemática de York com metanálise	- RS da Cyberonics para a submissão ao MSAC (Austrália) em 2008 - 8 Revisões sistemáticas - 6 ECRs - 40 Estudos observacionais	661 pacientes de 4 a 65 anos com epilepsia focal ou generalizada (DRE) Crianças = 220 em 661 pacientes (33%)	Estimulação de alta frequência vs Estimulação de baixa frequência (<i>sham</i>)	Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises (ECR)	RR = 1,61 (1,00 a 2,60) Valor $p = 0,05$	<ul style="list-style-type: none"> ○ A população inclui pacientes acima de 19 anos. A população pediátrica representa apenas 33% da população da RS; ○ Os resultados não foram discriminados entre crianças e adultos para a metanálise. ○ A taxa de descontinuação dos ECRs devido a eventos adversos foi de 1,6%.
				Redução $\geq 75\%$ na frequência de crises (ECR)	RR = 5,09 (1,49 a 17,36) Valor $p = 0,009$	
				Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises (Est. Observacionais)	RR = 1,72 (1,04 a 2,84) Valor $p = 0,04$	
				Redução $\geq 75\%$ na frequência de crises (Est. Observacionais)	RR = 3,40 (1,39 a 8,27) Valor $p = 0,01$	
Panebianco <i>et al.</i>, 2015 (29) Revisão sistemática da Cochrane com metanálise	4 ECR incluídos na metanálise	373 pacientes (adultos e crianças) com epilepsia parcial (DRE)	Estimulação de alta frequência vs	Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises	RR = 1,73 (1,13 a 2,64)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A população inclui pacientes acima de 19 anos. A população pediátrica representa apenas 23% da população da RS; apenas o ECR Klinkenberg <i>et al.</i>, 2012 (30), avaliou somente crianças menores de 12 anos;
				Interrupção do tratamento	RR = 2,56 (0,51 a 12,71)	



		Crianças = 85 em 373 pacientes (23%)	Estimulação de baixa frequência (<i>sham</i>)	Eventos adversos	Alterações na voz e rouquidão RR = 2,17 (1,49 a 3,17) Tosse RR = 1,09 (0,74 a 1,62) Dispneia RR = 2,45 (1,07 a 5,60) Dor RR = 1,01 (0,60 a 1,68) Parestesia RR = 0,78 (0,39 a 1,53) Náusea RR = 0,89 (0,42 a 1,90) Dores de cabeça RR = 0,90 (0,48 a 1,69)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Todos os ensaios clínicos incluídos nessa RS foram financiados pelo fabricante da tecnologia; ○ A RS incluiu 5 ECRs, porém um deles não foi incluído na metanálise [De Giorgio <i>et al.</i>, 2005 (31)] ○ Para o desfecho redução de $\geq 50\%$ na frequência de crises a qualidade da evidência foi avaliada como moderada, devido a dados incompletos de um dos estudos incluídos na análise. Os autores observaram que os resultados não variaram substancialmente e permaneceram estatisticamente significativos para ambos os cenários**, melhor e pior, analisados.
Ghani et al., 2015 (32)	4 ECR incluídos na metanálise	414 pacientes (adultos e crianças)	Estimulação de alta frequência	Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises	OR = 2,17 (1,27 a 3,69)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A população inclui pacientes acima de 19 anos. A população



Revisão sistemática com metanálise		≥ 12 anos) com epilepsia focal ou generalizada (DRE). Crianças = 85 em 414 pacientes (20%)	vs Estimulação de baixa frequência (<i>sham</i>)	Redução ≥75% na frequência de crises	OR = 2,96 (1,12 a 7,87)	pediátrica representa apenas 20% da população da RS; apenas o ECR Klinkenberg <i>et al.</i> , 2012 (30), avaliou apenas crianças menores de 12 anos; ○ A RS analisa os resultados de do ECR Klinkenberg <i>et al.</i> , 2012 (30) separadamente. Esse estudo não apresentou diferença significativa entre os grupos que receberam estimulação de alta e baixa frequência (OR = 0,67 (IC 95% 0,13 a 3,44), resultados inconsistentes em relação aos outros estudos. Os parâmetros para estimulação de alta frequência foram diferentes dos parâmetros dos estudos em adultos.
				Redução ≥50% na frequência de crises em crianças	OR = 0,67 (0,13 a 3,44)	
				Eventos adversos	Rouquidão OR = 4,07 (2,47 a 6,71) Dispneia OR = 2,89 (1,39 a 6,04)	
Englot et al., 2011 (33) Revisão sistemática com metanálise	Foram incluídos: - 3 ECRs cegos - 2 ECRs não-cegos	3.321 pacientes (adultos e crianças ≥ 12 anos) com epilepsia focal ou generalizada (DRE). Crianças = 30%	Diferentes parâmetros de comparação	Redução ≥50% na frequência de crises	OR = 1,83 (1,80 a 1,86)	○ A população inclui pacientes acima de 19 anos. A população pediátrica representa apenas 30% da população da RS; ○ Em 1789 pacientes, as crises foram reduzidas em média em 44,6% no último



	- 10 Estudos observacionais prospectivos					acompanhamento (10 meses em média). No geral, 50,6% dos pacientes deste grupo (N=1333) obtiveram redução $\geq 50\%$ na frequência de crises e a liberdade de crises foi alcançada por 4,6% do grupo.
Estudos E-03 e Extensão Vagus Nerve Stimulation Study Group, 1995 (34) ECR duplo-cego, multicêntrico	Período inicial: 12 semanas 14 semanas Fase de extensão (aberta)	N = 114 pacientes (12 a 60 anos) Pediátricos: 9 (8%) Pacientes com epilepsia refratária (DRE) e crises epilépticas parciais Frequência média de crises: 2/dia	Estimulação de alta frequência N=54 Mediana de crises/dia: 0,73 vs Estimulação de baixa frequência (sham) N=60 Mediana de crises/ dia: 0,82	Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises (geral)	31% (alta) vs 13% (sham) P=0,02 RR=2,36 (1,05 a 5,62)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A população inclui pacientes de 12 a 60 anos. A população pediátrica representa apenas 8%. ○ Os resultados comparativos dizem respeito à fase cega do estudo.
				Redução média de crises (geral)	24,5% (alta) vs 6,1% (sham) P=0,01 RR=4,82 (1,39 a 20,85)	
				Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises (pediátricos)	35% (28% a 43%)	
				Redução na utilização de FAE (pediátricos)	34%	
Estudos E05 e Extensão	Período inicial: 12 a 16 semanas	N=198 pacientes de 12 a 65 anos	Estimulação de alta frequência	Redução $\geq 50\%$ na frequência de crises (geral)	23,4% (alta) vs 15,7% (sham) RR=1,49 (0,80 a 2,82)	<ul style="list-style-type: none"> ○ A população inclui pacientes de 12 a 60 anos. A população



Handforth 1998 (35) ECR duplo-cego, multicêntrico e	Duração do tratamento: 16 semanas Avaliações: 2-12-16 semanas	Pacientes de 12 a 21 anos: 35 (18%) Pacientes com epilepsia refratária (DRE) e crises epilépticas parciais complexas ou secundariamente generalizadas.	N=95 Média de crises/ dia: 1,59 vs Estimulação de baixa frequência (<i>sham</i>) N=103 Média de crises/ dia: 0,97			pediátrica representa apenas 18%. ○ A fase inicial, de acompanhamento foi de 3 meses.
				Redução ≥75% na frequência de crises (geral)	10,6% (alta) vs 2,0% (<i>sham</i>) RR=5,43 (1,16 a 35,64)	
				% redução média de crises (geral)	27,9% (alta) vs 15,2% (<i>sham</i>) RR=1,95 (1,08 a 3,65)	
				Redução ≥50% na frequência de crises (pediátricos)	41% (34% a 47%)	
				Redução na utilização de AED (pediátricos)	36%	

* O *York Health Economics Consortium* (YHEC) realizou uma revisão sistemática para subsidiar a submissão da tecnologia VNS Therapy® pela empresa *Cyberonic* (LivaNova), para o *Medical Services Advisory Committee* (MSAC) do Governo da Austrália, em junho de 2008. Na ocasião o MSAC concluiu que a evidencia de efetividade e o benefício líquido eram insuficientes para sua aprovação. A revisão sistemática de 2014 foi uma atualização da revisão de 2008 para a ressubmissão da proposta.

** **Panebianco et al., 2015 (29)**: Análise pelo pior cenário (os pacientes que não completaram o estudo ou que apresentavam dados incompletos foram considerados não respondedores no grupo de alta estimulação e respondedores no grupo controle); Análise pelo melhor cenário (os pacientes que não completaram o estudo ou que apresentavam dados incompletos foram considerados respondedores no grupo de alta estimulação e não respondedores no grupo controle).

DRE = Epilepsia resistente a medicamentos; RR = Risco relativo; OR = *odds ratio* (razão de chances).



– **Klinkenberg *et al.*, 2012 (30)**

Ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego, multicêntrico, cujo objetivo foi avaliar os efeitos da terapia de eletroestimulação do nervo vago em crianças com epilepsia resistente a medicamentos com relação à frequência e gravidade das crises e em termos de tolerabilidade e segurança.

Foram incluídas 41 crianças (23 meninos e 18 meninas) com idade entre 4 e 18 anos, não elegíveis à cirurgia. Dois participantes foram submetidos previamente, sem sucesso, à cirurgia, vários anos antes. Os pacientes faziam uso da medicação no momento do implante.

A fase inicial de acompanhamento foi de 12 semanas e a fase cega, de tratamento, de 20 semanas. Na fase inicial a frequência e a severidade das crises foram registradas diariamente e classificadas de acordo com a *ILAE*. Durante a fase de tratamento (cega) os participantes receberam estimulação de alta frequência (terapêutica, máximo 1,75 mA) ou estimulação de baixa frequência (controle ativo, 0,25 mA) do nervo vago. Após o período de cegamento, todos os pacientes foram submetidos à estimulação de alta frequência (terapêutica) por 19 semanas (fase adicional, aberta).

Os desfechos avaliados foram a redução de $\geq 50\%$ frequência das crises e a severidade das mesmas.

Resultados:

Dentre os 41 pacientes randomizados ocorreram sete perdas, 3 pacientes não fizeram o registro diário e ocorreu a perda de informações de outros 4, totalizando 34 participantes ao final do estudo.

Ao final da fase de tratamento (fase cega), a redução de $\geq 50\%$ frequência das crises foi verificada em 16% do grupo que recebeu a estimulação de alta frequência e em 21% do grupo que recebeu a estimulação de baixa frequência ($p=1.00$). Não houve diferença significativa entre os grupos.

No grupo que recebeu estimulação de alta frequência ocorreu aumento de 23,4% (mediana) da frequência de crises, ao final da fase de tratamento cego, em comparação à fase inicial. Entre os pacientes que receberam estimulação de baixa frequência, a ocorrência de crises caiu em 8.8 % (mediana) no mesmo período.

Ao final da fase de tratamento adicional, aberta, 9 dos 34 participantes alcançaram a redução de $\geq 50\%$ frequência das crises, 5 aumentaram em 50% ou mais a frequência das crises, e 20 não responderam aos estímulos. A frequência de crises diminuiu de uma mediana de 1,61



crises por dia durante a fase inicial para uma mediana de 1.12 crises por dia ao final da fase adicional, sem diferenças significativas ($p=0.02$).

A severidade das crises foi avaliada utilizando a escala de NHS3 adaptada (*Chalfont Seizure Severity Scale*) na fase inicial e ao final da fase adicional de tratamento. Ocorreu uma melhora na severidade das crises, com uma diminuição no score NHS3 médio de 9,5 na fase inicial, para 8,3 ao final do tratamento ($p<0.001$).

Os eventos adversos mais frequentes foram alterações na voz, tosse e dor de garganta. Não ocorreram interrupções em virtude de eventos adversos.

Os autores afirmam que não foi observada diferença estatística em relação à redução da frequência e severidade das crises entre os grupos que compararam a estimulação de alta e de baixa frequência do nervo vago, mas ambas foram diminuídas ao final do tratamento adicional em comparação à fase inicial de acompanhamento dos pacientes.

Limitações:

Os autores discutem algumas limitações do estudo e atribuem o resultado ao tamanho reduzido da população, a uma flutuação natural da doença e as diferenças na eletrofisiologia do nervo vago entre adultos e crianças. O limiar de corrente é maior e as velocidades de condução são menores, em crianças mais novas, indicando que a maturação do nervo vago ainda não está completa, o que levaria à hipótese de que as crianças são estimuladas mais facilmente que os adultos. Também apontam o tempo de acompanhamento dos pacientes como uma limitação, a possibilidade de um seguimento mais longo proporcionaria um resultado diferente.

Quanto aos parâmetros de estimulação determinados, afirmam que a utilização de corrente de saída maior provavelmente não traria efeito favorável e que mesmo uma baixa corrente pode reduzir a frequência de crises em uma parcela substancial dos participantes.

Estudo E-06 (36)

Estudo randomizado, aberto, paralelo e comparativo, com o objetivo de comparar a eficácia da terapia de eletroestimulação do nervo vago ao tratamento com medicamentos antiepilépticos (FAE) na redução da frequência de crises epiléticas em crianças com DRE (menores de 17 anos de idade). O estudo (Bunker et al., 2012) foi iniciado em outubro de 2004 e concluído em janeiro de 2010. Os pacientes foram estratificados com base no histórico prévio de terapia farmacológica: Inicial - previamente tratado com 2 a 5 FAE; Tardia - previamente tratado com mais de 5 FAE. Dentro de cada grupo, os 135 participantes foram randomizados



para receber um dos dois tratamentos: tratamento com a terapia de eletroestimulação (N=65) ou tratamento com FAE (N=69). O número médio de fármacos falhados em ambos os grupos foi igual a 6 (de 2 a 11). A idade média foi de 10,7 anos, sem diferenças entre os dois grupos.

Para os participantes randomizados para o braço de pacientes tratados com FAE, um novo tratamento de FAE poderia ser iniciado, e gradualmente aumentado até uma dose eficaz de acordo com o julgamento do médico e as diretrizes sugeridas pelo fabricante. Os participantes randomizados para o braço de tratamento com a terapia de eletroestimulação do nervo vago receberam o implante da terapia e foram titulados para níveis eficazes toleráveis conforme determinado pelo médico. O período de seguimento do estudo foi de 12 meses.

Resultados:

Com relação à redução $\geq 50\%$ na frequência de crises epiléticas, 39,4% dos participantes do grupo tratado com a da terapia de eletroestimulação do nervo vago obtiveram a redução (ou taxa de resposta), enquanto no grupo dos FAE 24,0% dos participantes obtiveram a mesma redução percentual nas crises. Este resultado está relacionado a um risco 73% maior de obtenção de sucesso, na redução das crises epiléticas (redução $\geq 50\%$) com a terapia de eletroestimulação do nervo vago em comparação à utilização de medicamentos para o tratamento das crises epiléticas em pacientes com DRE.

Limitações:

Trata-se de um estudo aberto. Não ocorreu o cegamento de nenhuma das partes envolvidas.

A inserção de novos tratamentos durante o estudo, para os participantes randomizados para o braço de pacientes tratados com FAE, e o aumento de dose de acordo com o julgamento dos médicos, constitui um importante viés metodológico.

Estudos sobre Utilização de Recursos em Saúde

Pacientes com DRE fazem mais uso dos tratamentos de saúde e a custos mais altos.

O demandante aponta quatro principais estudos [Boon et al 2002 (37), Bernstein et al 2007 (38), Helmers et al 2012 (39), Helmers et al 2011 (40) (Quadro 3)] que demonstraram que os custos médicos relacionados à epilepsia foram reduzidos com a terapia eletroestimulação do nervo vago em até 48% (Figura 3). Da mesma forma, reduções no uso dos recursos dos



tratamentos de saúde têm sido associadas à VNS Therapy®. Em um estudo, foram evidenciadas reduções nas visitas ambulatoriais (-91%), visitas às unidades de emergência (-99%), períodos de internação hospitalar (-67%) e quantidades de internações hospitalares (-70%) (38).

QUADRO 3. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS SOBRE O USO DE RECURSOS.

Estudos sobre uso de recursos					
Boon 2002	Coorte prospectiva Objetivo: comparar prospectivamente os custos médicos diretos relacionados à epilepsia (ERDMCs) incorridos em três diferentes modalidades de tratamento: AEDs, cirurgia e VNS Therapy®.	N=84 Idade entre 5 e 71 anos. Custos anuais nos antes e depois dos procedimentos foram calculados.	29% dos pacientes foram tratados com poli AEDs, 40% foram submetidos a cirurgia e 30% fizeram implante VNS.	Frequência de crises parciais complexas Frequência de crises parciais complexas Frequência de crises parciais complexas Redução média na frequência de crises Liberdade de crises (Redução 100%) Redução nos dias de hospitalização	AEDs 12 para 9/mês Cirurgia 6 para <1/mês VNS 21 para 7/mês 66% 24% 78%
Bernstein 2007	Coorte retrospectiva Registro	N=140 Idade entre 3 e 81 anos.	Comparou a utilização dos recursos em saúde antes e depois do implante VNS	Redução em consultas médicas (2º ano) Redução em visitas a emergência Redução em hospitalização	16,3% 100% 75%
Helmerts 2011 Helmerts 2012	Estudo de coorte retrospectiva, longitudinal Registro Medicaid 5 estados (EUA): Flárida, Kansas, Iowa, Missouri, New Jersey)	N=445 Pacientes pediátricos (<17 anos) Divididos em: Crianças (N=238, Idade média 7,1 anos, Seguimento médio: 28,3 meses) e Adolescentes (N=207, Idade média 14,6 anos, Seguimento médio: 29,8 meses)	Comparou a utilização dos recursos em saúde antes e depois do implante VNS em dois grupos: crianças e adolescentes.	Hospitalização (relacionada a crises epiléticas) Consultas neurologistas Traumatismo crânio-encefálico AEDs Hospitalização (relacionada a crises epiléticas) Visitas a emergência AEDs Status epileticus	Crianças RR 0.66 (0.54; 0.81) RR 0.88 (0.79; 0.97) RR 0.77 (0.67; 0.88) Redução 24% Adolescentes RR 0.46 (0.39; 0.51) RR 0.44 (0.39; 0.51) Redução 15% RR 0.25 (0.16; 0.39)

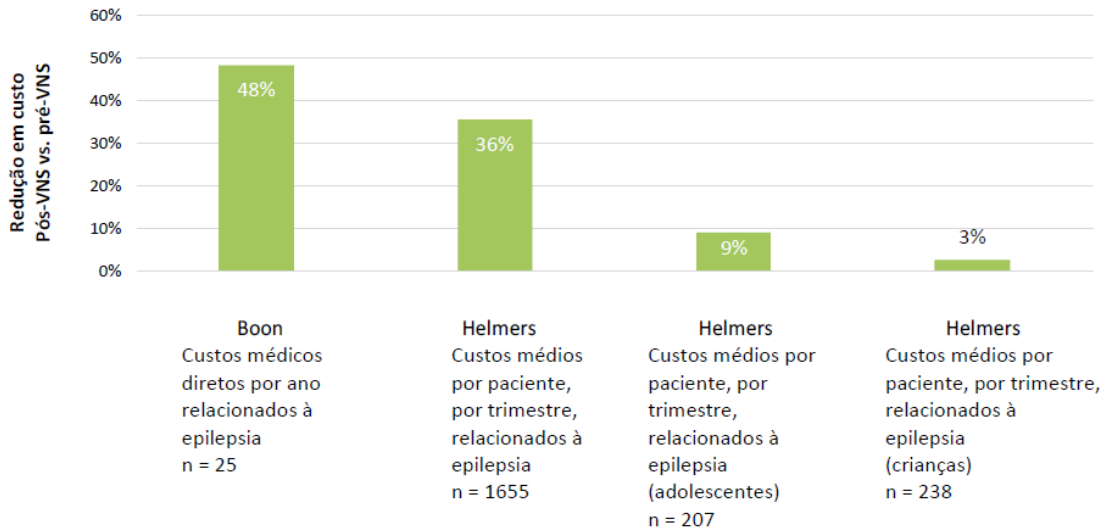


FIGURA 3. CUSTOS DE REDUÇÃO RELACIONADOS À EPILEPSIA EM 3 ESTUDOS EXAMINANDO O IMPACTO ECONÔMICO DA TERAPIA DE ELETROESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO EM PACIENTES EPILÉPTICOS (DIFERENÇAS DE CUSTOS NÃO AJUSTADOS). Fonte: demandante.

Embora a terapia eletroestimulação do nervo vago possua custos iniciais associados ao dispositivo, cirurgia para implante e visitas de acompanhamento necessárias para titular e iniciar a terapia, o menor uso dos recursos de saúde pós a terapia VNS resultou em uma economia líquida de custo 1,5 anos após o implante para uma coorte com idade mista (40). Para crianças, esse período de tempo também foi de 1,5 anos, e para adolescentes, foi de somente 1 ano (39).

4.4. Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 4).



QUADRO 4 - CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequada.
2. Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Associação da terapia de eletroestimulação do Nervo Vago com medicamentos antiepilépticos X Medicamentos antiepilépticos apenas.	Adequados. A comparação está de acordo com o que foi proposto.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos que não são elegíveis para a cirurgia de epilepsia.	Adequada
4. Desfecho (s) de saúde utilizados	Custo por QALY ganho Custo por crise epiléptica evitada	Adequada
5. Horizonte temporal	Caso base: 20 anos Caso opcional: 10 anos A utilização deste horizonte temporal foi justificada devido à necessidade de refletir o impacto ao longo da vida de pacientes pediátricos com crise epiléptica resistente a medicamentos, por se tratar de uma doença crônica. Não foi utilizado o horizonte de tempo de uma vida (lifetime) por tratar-se de uma doença onde as tecnologias são continuamente pesquisadas e novas tecnologias se tornam disponíveis. Considera um acompanhamento mais curto, baseado nos dados de eficácia de qualidade adequada, a abordagem mais apropriada, conservadora, para demonstrar a relação de custo-efetividade da terapia.	Adequado
6. Taxa de desconto	Taxa de desconto de 5% para os resultados econômicos e clínicos. Foi aplicada variação entre 0% e 10% na análise de sensibilidade	Adequada
7. Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequada



		Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	<p>Efetividade, segurança, mortalidade e número de crises epiléticas.</p> <p>Foram selecionados estudos observacionais que apresentam a efetividade da terapia separada pelo percentual de redução de crises epiléticas em 100%, 75 – 99%, 50 – 75% e <50%.</p> <p>Estudos fontes dos dados de eficácia: Alexopoulos et al., 2006 (41); Amar et al., 2004(42); Elliott et al 2011 (43); Elliott et al 2011 (44); Galbarriatu et al., 2015 (45); Helmers et al., 2003 (46); Menascu et al., 2013 (47); Serdaroglu et al., 2016 (48).</p>	Adequadas
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	<p>Os dados de utilidade utilizados são do estudo de Messori <i>et al.</i>, 1998, que realizou uma análise de custo-utilidade em pacientes com epilepsia resistente a medicamento (melhor evidência para o contexto local), cujos dados foram obtidos através de entrevista prospectiva.</p> <p>Cada paciente foi classificado em cinco categorias:</p> <ul style="list-style-type: none">• Presença de eventos adversos relacionados ao medicamento antiepilético (utilidade não utilizada no modelo);• Controle de crises subótimas: pelo menos 10 crises epiléticas/mês;• Controle de crises subótimas: 2 a 9 crises epiléticas/mês;• Controle de crises quase completo: ≤ 1 crise epilética/mês;	Adequadas



	<ul style="list-style-type: none">• Resposta completa: completamente livre de crise epiléptica (livre de crise epiléptica no ano anterior). <p>As respostas de troca de tempo (TTO) foram convertidas em índice de utilidade de saúde.</p>	
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	<p>Custos da implantação da terapia de eletroestimulação do nervo vago: dispositivo da terapia, procedimento cirúrgico incluindo anestesia geral e admissão para pernoite, eventos adversos (incluindo infecção do local resultando em remoção do dispositivo) e troca do gerador.</p> <p>Os custos dos procedimentos para a implantação do dispositivo, não existentes no SUS, foram estimados a partir de outros procedimentos existentes na tabela SIGTAP.</p> <p>Custos da administração da epilepsia: visitas à emergência, hospitalização, consultas médicas e custo dos medicamentos antiepilépticos. Assumiram que os pacientes com maiores reduções nas crises epilépticas, controladas pelo dispositivo, requerem menos suporte de cuidados de saúde. Uso de recursos em saúde foi baseado em Bernstein e Hess, 2007 (49).</p> <p>A redução no uso de medicamentos antiepilépticos foi considerada conforme a redução nas crises epilépticas:</p> <ul style="list-style-type: none">• 100% de redução nas crises epilépticas: 20% de redução no uso;• 75-99% de redução nas crises epilépticas: 15% de redução no uso;• 50-74% de redução nas crises epilépticas: 10% de redução no uso;	Adequados



	<ul style="list-style-type: none">• <50% de redução nas crises epiléticas: 0% de redução no uso.	
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequada
12. Método de modelagem	Modelo de Markov simples com acompanhamento de 20 anos	Adequado
13. Pressupostos do modelo	<p>O demandante assumiu que os pacientes entram no modelo após o diagnóstico de epilepsia resistente a medicamentos e realizaram avaliação para cirurgia de epilepsia. Que todos os pacientes do modelo permaneceram em uso de medicamentos antiepiléticos.</p> <p>Eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos foram considerados iguais em cada braço e não foram mensurados na análise.</p> <p>Assumiram que os pacientes com maiores reduções nas crises epiléticas requerem menos suporte de cuidados de saúde. Para os propósitos do modelo, redução de $\geq 50\%$ nas crises epiléticas é considerada uma resposta clinicamente relevante ao tratamento ou epilepsia "controlada".</p>	Adequados
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	<p>Foi realizada análise de sensibilidade univariada.</p> <p>Os valores utilizados para os níveis superior e inferior nas análises de sensibilidade foram provenientes da literatura. Quando os valores adequados não foram identificados, uma gama realista de valores foi selecionada para demonstrar a sensibilidade do modelo à variação nas variáveis.</p>	Adequada



O demandante ressalta que utilizou a definição de epilepsia resistente a medicamentos (DRE) do PCDT do Ministério da saúde (3). De acordo com o documento, atualizado e publicado em 2013, a DRE é definida como a epilepsia refratária, que apresenta a persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois fármacos anticonvulsivantes de primeira linha, em doses adequadas. A cirurgia está indicada como última linha de tratamento

O custo do primeiro implante, apresentado foi de R\$ 43.000,00. Atualmente não há um procedimento no SUS para o implante da terapia de eletroestimulação do nervo vago, mas foram estimados a partir de outros procedimentos existentes, descritos no Quadro 5. Os custos de internação foram de apenas 1 dia.

QUADRO 5 - CUSTO DO PROCEDIMENTO DA IMPLANTAÇÃO DA TERAPIA DE ELETROESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO ESTIMADO PELO DEMANDANTE.

Procedimento	Custo	Fonte
0403080010 IMPLANTE DE ELETRODO PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL	R\$ 1.988,31	SIGTAP
0403080029 IMPLANTE DE GERADOR DE PULSOS PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL (INCLUI CONECTOR)	R\$ 434,80	SIGTAP
0403080100 TROCA DE GERADOR DE PULSOS PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL	R\$ 434,80	SIGTAP

A ocorrência de eventos adversos, como tosse e alteração na voz/rouquidão, foi considerada apenas no primeiro ano após a implantação do dispositivo. Considerou-se que os mesmos são gerenciados por uma consulta médica adicional no valor de R\$ 10,16. O risco de infecção no local cirúrgico e o tratamento que requer a remoção do dispositivo foram assumidos em 2,8% dos pacientes e é realizado o procedimento de remoção do VNS (0403080100 TROCA DE GERADOR DE PULSOS PARA ESTIMULAÇÃO CEREBRAL) no valor de R\$ 434,80. A troca do gerador foi considerada a partir do segundo ano. O custo da troca da bateria é R\$ 34.000,00 + R\$ 434,00 (Quadro 5).

Os valores de custo dos medicamentos antiepiléticos (Quadro 6) são advindos da média ponderada dos preços apresentados nas compras públicas constantes do Banco de Preços em Saúde (BPS).



QUADRO 6 – CUSTO DO TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS POR PACIENTE APRESENTADO PELO DEMANDANTE.

Medicamento	Preço por unidade	Dose média	Unidade por dia	Custo diário (R\$)	Custo anual (R\$)
lamotrigina 25 mg	0,2339	200	8	1,8712	682,99
lamotrigina 50mg	0,2892	200	4	1,1569	422,29
lamotrigina 100mg	0,3369	200	2	0,6737	245,90
topiramato 25mg	0,2400	350	14	3,3594	1.226,19
topiramato 50mg	0,3337	350	7	2,3357	852,53
topiramato 100 mg	1,0586	350	4	3,7052	1.352,38
carbamazepina 200mg	0,0761	1200	6	0,4565	166,63
carbamazepina 400mg	0,3144	1200	3	0,9433	344,31
levetiracetam 250mg	1,1416	1500	6	6,8498	2.500,16
levetiracetam 750mg	6,6881	1500	2	13,3763	4.882,34
primidona 100mg	0,3254	500	5	1,6270	593,86
primidona 250mg	0,6478	500	2	1,2955	472,86
Custo médio anual para uso de um medicamento antiepilético					R\$1.145,20
Custo médio anual para uso de três medicamento antiepilético					R\$3.435,61

O demandante construiu um modelo de custo-efetividade que comparou os resultados da terapia de eletroestimulação do nervo vago com "medicamentos antiepiléticos" (sem intervenção ativa) em uma coorte hipotética de 100 pacientes. Os pacientes entram no modelo após o diagnóstico de epilepsia resistente a medicamentos e realizaram avaliação para cirurgia de epilepsia.

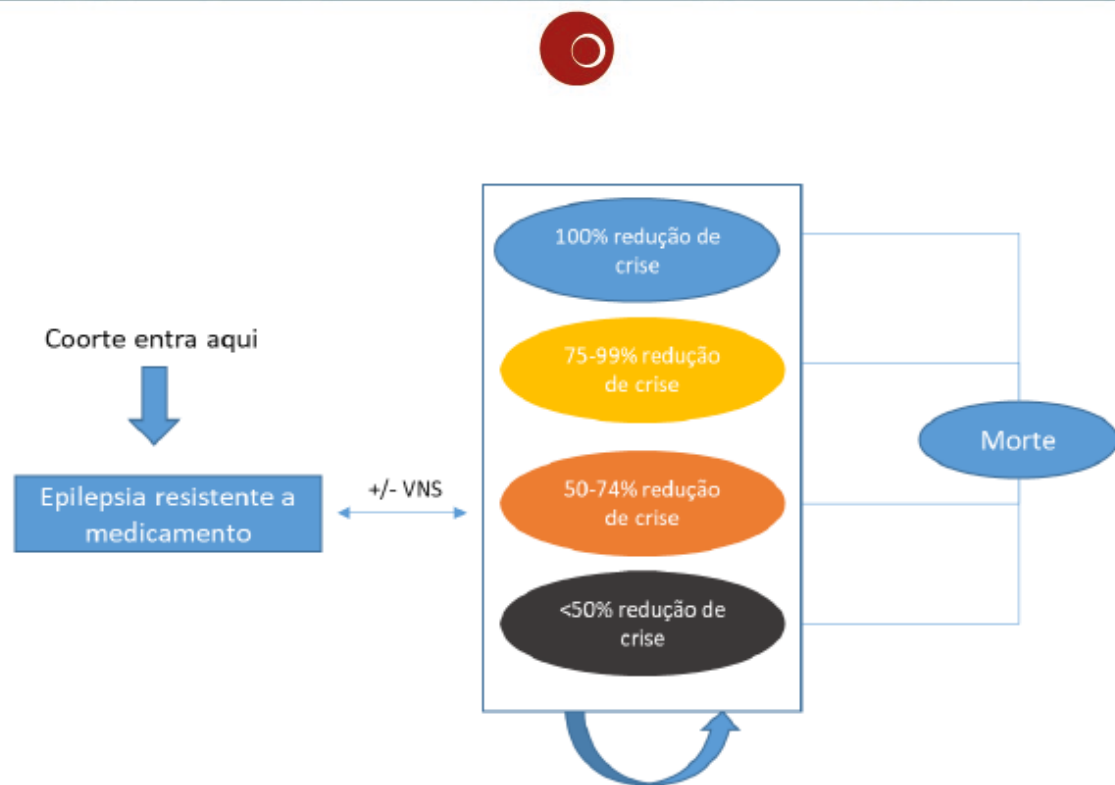


FIGURA 4 – DIAGRAMA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE PARA TERAPIA DE ELETROESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO COMPARADO A NÃO TER TRATAMENTO ATIVO.

Os estados clínicos do modelo refletem diferentes níveis de resposta à intervenção. A transição dos pacientes pelos estados clínicos acumula uso de recursos e, portanto, de custos anuais de acordo com a frequência de crise epiléptica:

1. <50% de redução em crise epiléptica (não respondentes)
2. Redução de 50-74% na crise epiléptica
3. Redução de 75-99% em crise epiléptica ou
4. Redução de 100% na crise epiléptica (livre)
5. Óbito

Cada ciclo é independente, e apenas os "óbitos" é um estado definitivo (absortivo). O estado clínico nos ciclos subsequentes não é influenciado pelo anterior, de modo que os pacientes podem passar da redução de <50% das crises no ciclo 1 para 100% de redução nas crises epilépticas no ciclo 2. Há correção para o meio ciclo para custos e utilidade. Realizamos a calibração de todos os dados do modelo.

O Quadro 7 apresenta o resultado da análise de sensibilidade univariada realizada pelo demandante.



QUADRO 7 – RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE REALIZADA PELO DEMANDANTE.

Variável	Valor no caso base	Valor utilizado na análise de sensibilidade	Referência para o valor utilizado na análise de sensibilidade
Taxa de desconto	5%	0% 5% 10%	Diretriz brasileira de avaliação econômica
Número de visitas programadas	3	2 4 5	Variação
Aumento do uso da UTI	5% dos dias da enfermaria na UTI	0% 10% 25% 50% 100%	Variação
Mortalidade dos pacientes com 100% redução de crise epiléptica	0,00998	0,00798	20% redução em mortalidade
	0,00998	0,00499	50% redução em mortalidade
	0,00998	0,01497	50% aumento em mortalidade
	0,00998	0,01996	100% aumento em mortalidade
Mortalidade dos pacientes com < 50% redução de crise epiléptica	0,02976	0,01488	50% redução em mortalidade
	0,02976	0,02381	20% redução em mortalidade
	0,02976	0,04464	50% aumento em mortalidade
	0,02976	0,05952	100% aumento em mortalidade
Redução do uso de medicamento antiepilético		100% de redução nas crises epilépticas: 20% de redução de uso 75-99% de redução nas crises epilépticas: 15% de redução de uso 50-74% de redução nas crises epilépticas: 10% de redução de uso <50% de redução nas crises epilépticas: 0% de redução de uso	
Custo anual dos medicamentos antiepiléticos	R\$3.435,61	R\$ 1.000,00	Variação
	R\$3.435,61	R\$ 5.000,00	
	R\$3.435,61	R\$ 10.000,00	
Utilidade	100% redução = 0,96 75-99% redução = 0,91 50-74% redução = 0,79 <50% redução = 0,66	100% redução = 0,88 75-99% redução = 0,74 50-74% redução = 0,51 < 50% redução = 0,39	Limites inferiores
		100% redução = 1,0 75-99% redução = 1,0 50-74% redução = 1,0 < 50% redução = 0,78	Limites superiores
Eficácia da VNS Therapy®	10% melhora: 10 pacientes de < 50% redução de crise vão mudar para 100% redução de crise		
	20% melhora: 20 pacientes de < 50% redução de crise vão mudar para 100% redução de crise		
Taxa de admissão pernoite na enfermaria após implantação	100% pernoite na enfermaria	75% 50% 25% 0%	Variação



Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou:

Em 10 anos, uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de 84.666,02 (Quadro 4) e custo por crise epiléptica evitada = R\$ 50,73.

QUADRO 8 – RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI), EM 10 ANOS, DA TERAPIA DE ELETROESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

	Efetividade QALYs	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Terapia de eletroestimulação do Nervo Vago com medicamentos antiepilépticos	565	71	R\$ 8.903.809,32	R\$ 6.052.282,05	R\$ 84.666,02
Medicamentos antiepilépticos apenas (Comparador)	494		R\$ 2.851.527,27		

Em 20 anos, uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de 51.088,55 (Quadro 4) e custo por crise epiléptica evitada de R\$ 27,64

QUADRO 9 – RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI), EM 20 ANOS DA TERAPIA DE ELETROESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

	Efetividade QALYs	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Terapia de eletroestimulação do Nervo Vago com medicamentos antiepilépticos	842	121	R\$ 10.326.794,69	R\$ 6.172.390,25	R\$ 51.088,55
Medicamentos antiepilépticos apenas (Comparador)	721		R\$ 4.154.404,45		

4.5. Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou uma análise do impacto orçamentário para a inclusão da terapia de eletroestimulação do nervo vago para o tratamento de pacientes até 19 anos com



epilepsia resistente a medicamentos (DRE). Foram considerados os custos diretos da aquisição das terapias e realização dos procedimentos relacionados, em um horizonte temporal de 5 anos.

A análise foi realizada em dois cenários, descritos pelo demandante como apresentado a seguir:

(1) Cenário atual: onde todos os pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos (DRE) que se apresentam na última linha de tratamento (tendo já passado por um vídeo-eletroencefalograma, porém sem indicação para cirurgia de epilepsia) tomam uma combinação de 3 medicamentos antiepilépticos (média dos ensaios clínicos); e

(2) Cenário alternativo: onde parte dos pacientes pediátricos com DRE na última linha de tratamento irão se submeter a um procedimento para implante da Terapia de Eletroestimulação do Nervo Vago, associando seu uso aos medicamentos antiepilépticos.

Os resultados da análise foram considerados (1) em relação aos custos da terapia, comparando apenas os custos das terapias e não considerando a possível economia de recursos e custos advinda da terapia de eletroestimulação do nervo vago; e (2) Recursos de Saúde: considerando a possível economia de recursos em saúde.

A população alvo foi estimada por meio do método de demanda aferida, a partir de dados de produção do DATASUS. Os dados para cálculo da população-alvo referem-se ao quantitativo total de pacientes pediátricos (≤ 19 anos) que realizaram procedimentos diagnósticos de vídeo-eletroencefalograma (vídeo-EEG) em 2016 subtraídos do total de pacientes pediátricos (≤ 19 anos) que foram submetidos a cirurgia cerebral de epilepsia de qualquer tipo em 2016. Trata-se dos pacientes que receberam indicação para realizar a vídeo-EEG (obrigatório para a confirmação da indicação de cirurgia) e que não foram elegíveis à cirurgia ressectiva de epilepsia. Portanto são os pacientes pediátricos (≤ 19 anos) com DRE que não possuem tratamento específico, candidatos à terapia de eletroestimulação do nervo vago.

À estimativa de população do primeiro ano foi aplicada uma taxa de crescimento da população ao longo dos cinco anos da análise a partir da estimativa da taxa de crescimento populacional segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE 2017) e sua previsão de decaimento anual proporcional. Crescimento populacional Ano 2 – 0,008; Ano 3 – 0,0077; Ano 4 – 0,0074; Ano 5 – 0,0071.



A taxa de *market share* aplicada é uma premissa, e configura um cenário conservador, o qual leva em consideração o número limitado de centros de referência para tratamento da epilepsia no Brasil (Nota Informativa nº 131 de 2015 da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde): 27 hospitais habilitados como Centro de Referência de Alta Complexidade em Neurologia/Neurocirurgia, entre eles 18 centros com capacidade para realizar procedimentos cirúrgicos para epilepsia. O cálculo da população nos 5 anos da análise é apresentado no quadro 10.

QUADRO 10. DINÂMICA DA POPULAÇÃO CALCULADA POR MEIO DA DEMANDA AFERIDA.

	Quantidade total de pacientes ≤ 19 anos que passaram por vídeo-EEG no SUS (2016)	Quantidade total de pacientes ≤ 19 anos que passaram por cirurgia de epilepsia no SUS (2016)	Crianças com DRE em última linha porém sem indicação de cirurgia pelo SUS	Market share	TOTAL
2016	691	88	603	-	-
Aplicação do crescimento da população					
Ano 1	-	-	613	30%	184
Ano 2	-	-	617	35%	216
Ano 3	-	-	622	45%	280
Ano 4	-	-	627	60%	376
Ano 5	-	-	631	70%	442

A Terapia de Eletroestimulação do Nervo Vago é composta por dois procedimentos: (1) o implante do gerador e eletrodo, realizado na primeira intervenção, e (2) a troca do gerador, por ocasião do término da bateria. O valor proposto para o primeiro implante do gerador e eletrodo será R\$ 43.000,00 e o valor das trocas do gerador foi fixado em R\$ 34.000,00 (20% de desconto sobre o 1º implante). O demandante calcula as trocas do gerador de acordo com as taxas de troca indicadas pelo Registro Americano, a qual depende da intensidade de pulso programada e da frequência com que as intervenções ativas / espontâneas são realizadas (quadro 11).



QUADRO 11 - PROBABILIDADE DE TROCA DO GERADOR POR ANO APÓS O IMPLANTE, DE ACORDO COM A MÉDIA DO REGISTRO AMERICANO PARA TODAS AS CONFIGURAÇÕES (ALL SETTINGS)

Anos após o implante	Proporção de pacientes com probabilidade de trocar o gerador
Ano 1	0.003
Ano 2	0.022
Ano 3	0.058
Ano 4	0.080

QUADRO 12. CÓDIGOS E VALORES DOS PROCEDIMENTOS UTILIZADOS PARA SIMULAR OS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DE IMPLANTE E TROCA DE GERADOR E ELETRODOS

Procedimento	Valor médio AIH por Procedimento
04.03.08.001-0 Implante de eletrodo para estimulação cerebral	R\$ 1.988,31
04.03.08.002-9 Implante de gerador de pulsos para estimulação cerebral (inclui conector)	R\$ 434,80
TOTAL IMPLANTE	R\$ 2.423,11
04.03.08.010-0 Troca de gerador de pulsos para estimulação cerebral	R\$ 434,80
TOTAL TROCA	R\$ 434,80

Assumindo que todos os pacientes do Cenário Atual utilizam medicamentos antiepiléticos, uma associação média de 3 fármacos, de acordo com o PCDT e especialistas, foi considerada a média ponderada dos preços disponíveis no Banco de Preços em Saúde de todos os medicamentos recomendados pelo PCDT para epilepsia. A média de custo foi:

Custo médio anual para uso de um medicamento antiepilético	R\$1.145,20
Custo médio anual para uso de três medicamento antiepilético	R\$3.435,61

Foi considerada a utilização de recursos de saúde pelos pacientes do modelo. Todos os pacientes, tanto os do Cenário Atual quanto os do Cenário Alternativo, utilizarão recursos de saúde ao longo dos cinco anos da análise. Os recursos de saúde identificados como prioritários foram: consultas médicas, hospitalizações relativas a crises epiléticas e emergência. Para quantificação dos recursos utilizados anualmente, foram utilizados os dados de produção do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do DATASUS referentes ao ano de 2016. Por meio de uma técnica de *linkage* de dados, dados dos pacientes com CIDs de epilepsia (CID 40.X) foram cruzados com idade ≤ 19 anos. A partir desses dados, o percentual de 30% sobre o total de



recursos utilizados pelos pacientes com epilepsia, a fim de simular apenas os pacientes com epilepsia resistente a medicamentos (DRE) (quadro 13).

Quadro 13 - Resultado do Linkage de dados para pacientes pediátricos advindos da base do DATASUS

Dados de entrada no modelo	Procedimento SUS – 2016 (≤ 19 anos)	Quantitativo para pacientes com epilepsia	Quantitativo anual para pacientes com DRE (30%)
Consultas	03.01.01.007-2 - Consulta médica em atenção especializada	Bernstein 2007	17,20 por paciente por ano
Emergência	03.01.06.001-0 - Diagnóstico e/ou atendimento de urgência em clínica pediátrica	1.796	539 por ano
Hospitalização	03.03.04.016-5 - Tratamento de crises epileticas nao controladas	16.582	4.975 internações por ano

Quadro 14- Resultados individuais dos Cenários Atual e Alternativo sem considerar redução dos recursos em saúde.

CENÁRIO ATUAL	Crianças com DRE sem indicação de cirurgia pelo SUS	Custo do tratamento com medicamentos antiepilépticos pelo SUS	Total
Ano 1 (2018)	613	R\$ 3,435.61	R\$ 2,104,325.71
Ano 2 (2019)	617	R\$ 3,435.61	R\$ 2,121,160.31
Ano 3 (2020)	622	R\$ 3,435.61	R\$ 2,137,493.25
Ano 4 (2021)	627	R\$ 3,435.61	R\$ 2,153,310.70
Ano 5 (2022)	631	R\$ 3,435.61	R\$ 2,168,599.20
TOTAL			R\$ 10,684,889.17

CENÁRIO ALTERNATIVO	Crianças com DRE sem indicação de cirurgia pelo SUS	Market share	População x market share	Custo do implante VNS	Estimativa de custo do procedimento para implante	Custo da troca do gerador	Estimativa de custo do procedimento para troca	Medicamentos	Total
Ano 1 (2018)	613	30%	184	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	R\$ 0.00	R\$ 0.00	R\$ 479,786.26	R\$ 8,826,340.57
Ano 2 (2019)	617	35%	216	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 564,228.64	R\$ 10,398,953.94
Ano 3 (2020)	622	45%	280	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 731,022.69	R\$ 13,470,666.90
Ano 4 (2021)	627	60%	376	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 981,909.68	R\$ 18,092,611.69
Ano 5 (2022)	631	70%	442	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 1,153,694.78	R\$ 21,262,658.04
TOTAL									R\$ 72,051,231.14



Quadro 15 - Resultado final do impacto orçamentário incremental sem considerar redução dos recursos em saúde

ANO 1			
Cenário	Market share	Custos	Custo incremental
Alternativo	30%	R\$ 8,826,340.57	R\$ 8,195,042.86
Atual	70%	R\$ 1,473,028.00	
ANO 2			
Alternativo	35%	R\$ 10,398,953.94	R\$ 9,656,547.83
Atual	65%	R\$ 1,378,754.20	
ANO 3			
Alternativo	45%	R\$ 13,470,666.90	R\$ 12,508,794.94
Atual	55%	R\$ 1,175,621.29	
ANO 4			
Alternativo	60%	R\$ 18,092,611.69	R\$ 16,800,625.27
Atual	40%	R\$ 861,324.28	
ANO 5			
Alternativo	70%	R\$ 21,262,658.04	R\$ 19,744,638.60
Atual	30%	R\$ 650,579.76	
TOTAL			R\$ 66,905,649.49

Quadro 16 - Resultados individuais dos Cenários Atual e Alternativo considerando a redução dos recursos em saúde

CENÁRIO ATUAL	Crianças com DRE sem indicação de cirurgia pelo SUS	HOSPITALIZAÇÕES	CONSULTAS	EMERGÊNCIA	MEDICAMENTOS	TOTAL CENÁRIO ATUAL
Ano 1 (2018)	613	R\$ 3,165,841.25	R\$ 107,036.34	R\$ 76,273.89	R\$ 2,104,325.71	R\$ 5,453,477.19
Ano 2 (2019)	617	R\$ 3,191,167.98	R\$ 107,892.63	R\$ 76,884.08	R\$ 2,121,160.31	R\$ 5,497,105.01
Ano 3 (2020)	622	R\$ 3,215,739.97	R\$ 108,723.41	R\$ 77,476.09	R\$ 2,137,493.25	R\$ 5,539,432.72
Ano 4 (2021)	627	R\$ 3,239,536.45	R\$ 109,527.96	R\$ 78,049.41	R\$ 2,153,310.70	R\$ 5,580,424.52
Ano 5 (2022)	631	R\$ 3,262,537.16	R\$ 110,305.61	R\$ 78,603.56	R\$ 2,168,599.20	R\$ 5,620,045.53
TOTAL						R\$ 27,690,484.97

CENÁRIO ALTERNATIVO	Crianças com DRE sem indicação de cirurgia pelo SUS	Market share	População x market share	Custo do implante VNS	Estimativa de custo do procedimento para implante	% de troca do gerador	Custo da troca do gerador	Estimativa de custo do procedimento para troca	HOSPITALIZAÇÕES	CONSULTAS	EMERGÊNCIA	MEDICAMENTOS	TOTAL CENÁRIO ALTERNATIVO
Ano 1 (2018)	613	30%	184	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	0.000	R\$ 34,000.00	R\$ 0.00	R\$ 208,945.52	R\$ 26,876.83	R\$ 10,068.15	R\$ 479,786.26	R\$ 9,072,231.07
Ano 2 (2019)	617	35%	216	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	0.003	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 243,769.78	R\$ 31,607.15	R\$ 11,746.18	R\$ 564,228.64	R\$ 10,685,881.92
Ano 3 (2020)	622	45%	280	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	0.022	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 313,418.28	R\$ 40,950.67	R\$ 15,102.23	R\$ 731,022.69	R\$ 13,979,184.76
Ano 4 (2021)	627	60%	376	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	0.058	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 417,891.05	R\$ 55,004.94	R\$ 20,136.31	R\$ 981,909.68	R\$ 19,646,495.31
Ano 5 (2022)	631	70%	442	R\$ 43,000.00	R\$ 2,423.11	0.080	R\$ 34,000.00	R\$ 434.80	R\$ 487,539.55	R\$ 64,628.06	R\$ 23,492.36	R\$ 1,153,694.78	R\$ 22,988,213.90
TOTAL													



Quadro 17 – Resultado final do impacto orçamentário incremental considerando redução dos recursos em saúde

ANO 1			
Cenário	Market share	Custos	Custo incremental
Alternativo	30%	R\$ 9,072,231.07	R\$ 7,436,187.91
Atual	70%	R\$ 3,817,434.03	
ANO 2			
Alternativo	35%	R\$ 10,685,881.92	R\$ 8,761,895.17
Atual	65%	R\$ 3,573,118.26	
ANO 3			
Alternativo	45%	R\$ 13,979,184.76	R\$ 11,486,440.03
Atual	55%	R\$ 3,046,687.99	
ANO 4			
Alternativo	60%	R\$ 19,646,495.31	R\$ 16,298,240.60
Atual	40%	R\$ 2,232,169.81	
ANO 5			
Alternativo	70%	R\$ 22,988,213.90	R\$ 19,054,182.03
Atual	30%	R\$ 1,686,013.66	
TOTAL			R\$ 63,036,945.75

Obs: Todos os quadros foram elaborados e apresentados pelo demandante da proposta por incorporação da tecnologia em análise.

Limitações:

- A estimativa da população através dos pacientes que realizaram o video-EEG, subtraídos do total de pacientes pediátricos, submetidos à cirurgia pode ser subestimada.
- O custo da associação de até 3 medicamentos, calculado através de média ponderada, pode não condizer à realidade devido à diferença de preço dos medicamentos para o tratamento da epilepsia.

5. RECOMENDAÇÃO DE INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

A terapia de eletroestimulação do nervo vago já foi avaliada por agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde e recomendaram a tecnologia positivamente para epilepsia resistente a medicamentos (DRE). No quadro abaixo foram descritas pelo demandante da análise as indicações do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do *Scottish*



Medicines Consortium (SMC, Escócia), do Medical Services Advisory Committee (MSAC, Austrália) e da Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR, Canadá).

QUADRO 18. RESULTADO DAS AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.

Agências	Ano	Decisão	Indicações
NICE (UK)	2004	Positiva	Epilepsia resistente a medicamentos (DRE) Adultos e crianças (critérios definidos abaixo*)
AHFMR (Canadá)	2001	Positiva	Epilepsia resistente a medicamentos (DRE) Adultos e crianças que não são candidatos à ressecção cirúrgica
SMC (SCOTLAND)	2015	Positiva	Pacientes adultos que foram considerados inadequados para cirurgia resectiva
MSAC (AUSTRALIA)	2008 2014 2016	Positiva	Epilepsia resistente a medicamentos (DRE) Adultos e crianças

***Critérios NICE:**

A. Crises epilépticas focais resistentes a medicamentos.

O paciente tem crises epilépticas focais resistentes a medicamento. Crises epilépticas resistentes a medicamento (DRE) aqui são definida como: crises epilépticas que ocorrem apesar dos níveis terapêuticos dos medicamentos antiepilépticos ou crises que não podem ser tratadas com os níveis terapêuticos dos medicamentos antiepilépticos devido aos efeitos colaterais adversos não toleráveis; O paciente falhou em ou não é elegível para cirurgia resectiva; Pelo menos 2 crises epilépticas parciais complexas por mês OU *status epilepticus* recorrente com ameaça à vida; Três medicamentos antiepilépticos de primeira linha foram testados ao longo de um período de pelo menos 2 anos.

B. Crises epilépticas generalizadas resistentes a medicamentos.

O paciente tem crises epilépticas generalizadas resistentes a medicamento. Crises epilépticas resistentes a medicamento (DRE) significa que ocorrem apesar dos níveis dos medicamentos antiepilépticos ou crises epilépticas que não podem ser tratadas com os níveis terapêuticos dos medicamentos antiepilépticos devido a efeitos colaterais adversos não toleráveis; O paciente falhou em ou não é adequado para cirurgia resectiva; Pelo menos 1 crise epiléptica



generalizada por mês OU *status epilepticus* recorrente com ameaça à vida; Três medicamentos antiepilépticos de primeira linha foram testados ao longo de um período de pelo menos 2 anos.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As revisões sistemáticas e os ensaios clínicos randomizados, sobre a eficácia e segurança da terapia de eletroestimulação do nervo vago para pacientes com epilepsia resistente à medicamentos (DRE), não candidatos à cirurgia ressectiva, avaliam em sua maioria, uma população mista (adultos e crianças). A população determinada para essa avaliação foi de pacientes menores de 19 anos de idade.

O resultado dos estudos com populações mistas demonstra que a tecnologia está relacionada a um maior risco de proporcionar a redução $\geq 50\%$ na frequência de crises epiléticas em comparação a placebo (método *sham*) e melhora o quadro de crises quando sua utilização é comparada ao tratamento com os FAE, na fase inicial de acompanhamento dos estudos. Em algumas RS foi demonstrada a redução de $\geq 75\%$ na frequência de crises epiléticas. No entanto a população de 19 anos ou menor representa, nestes estudos de 20 a 30% da população. O ECR que avaliou exclusivamente pacientes menores de 18 anos demonstrou que não houve diferença significativa entre os grupos que foram estimulados com a alta estimulação do nervo vago e o grupo que recebeu uma estimulação baixa (*sham*). Ocorrendo até mesmo um aumento na frequência de crises, ao final do tratamento, no grupo que recebeu o alta estimulação e diminuição na frequência de crises no grupo de estimulação sob baixa frequência.

Os autores dos estudos, assim como o demandante da solicitação, argumentam que os benefícios da tecnologia incluem além dos benefícios clínicos redução da frequência de crises e sua severidade, outros benefícios não-clínicos como menor utilização de drogas, aumento da qualidade de vida e diminuição potencial da utilização/custos dos cuidados em saúde. A DRE está associada a altos custos relacionados à utilização de recursos dos sistemas de saúde, devido às crises epiléticas, assim como a custos indiretos por perda de emprego de pais e cuidadores.

O implante não exclui o uso dos fármacos. Os estudos e a literatura relatam a necessidade de manutenção dos medicamentos para o controle e consequências das crises.

A RCEI apresentada, considerando a redução dos recursos em saúde com o uso da terapia VNS, por crise epilética evitada foi R\$ 50,73 em 10 anos e R\$ 27,64 em 20 anos. A



relação de custo-utilidade incremental foi R\$ 84.666,02 por QALY para o horizonte temporal de 10 anos e R\$ 51.088,55 por QALY para 20 anos.

O impacto orçamentário incremental considerando uma possível redução dos recursos em saúde seria de R\$ 63.036.945,75.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 64ª reunião ordinária, no dia 08 de março de 2018, recomendou a incorporação no SUS do gerador de pulso para nervo vago na terapia adjuvante em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 16/2018 foi realizada entre os dias 27/03 e 16/04/2018. Foram recebidas 47 contribuições, sendo quatorze pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 33 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: 1) as evidências clínicas, 2) a avaliação econômica, 3) o impacto orçamentário, 4) a recomendação inicial da CONITEC, e 5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) em avaliação



e (3) a experiência prévia com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1. Contribuições técnico-científicas

Entre as quatorze contribuições de cunho técnico-científico, cinco foram excluídas por tratarem de outras tecnologias ou contribuições a respeito de PCDT em consulta pública. Entre elas estavam 4 contribuições discordantes. Portanto, foram efetivamente nove contribuições, das quais oito concordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC e uma que concordou parcialmente com a recomendação preliminar. A tabela 4 apresenta o perfil dos participantes.

As contribuições, em sua maioria, não trouxeram dados, estudos ou referências que embasassem os argumentos apresentados. As contribuições trouxeram comentários sobre a utilização da terapia de eletroestimulação do nervo vago ocorrer internacionalmente com sucesso; as numerosas publicações sobre o tema; o benefício para as crianças que apresentam crises persistentes, sem qualidade de vida e comprometimento do desenvolvimento cognitivo, psíquico e social; os problemas da politerapia e sobre a epilepsia refratária ser comum e seu diagnóstico complicado.

Sete contribuições foram realizadas por profissionais de saúde, cinco não apresentaram comentários, justificativas ou embasamento científico. Apenas uma contribuição, concordante, se manifestou quanto às evidências clínicas anexando um estudo de caso controle, prospectivo, comparativo que demonstrou resultados favoráveis da utilização da tecnologia avaliada. Porém o estudo não atende à pergunta PICO estabelecida nesta análise, onde foram incluídas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.



Perfil dos participantes

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES* DA CONSULTA PÚBLICA Nº 16 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	8 (89%)
Pessoa jurídica	1 (11%)
Paciente	0 (0%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1 (11%)
Profissionais de Saúde	7 (78%)
Sociedade Médica	1 (11%)
Interessado no tema	0 (0%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	3 (38%)
<i>Masculino</i>	5 (63%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	0 (0%)
<i>Branco</i>	7 (88%)
<i>Indígena</i>	0 (0%)
<i>Pardo</i>	1 (13%)
<i>Preto</i>	0 (0%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	0 (0%)
<i>18 a 24 anos</i>	0 (0%)
<i>25 a 39 anos</i>	5 (63%)
<i>40 a 59 anos</i>	2 (25%)
<i>60 anos ou mais</i>	1 (13%)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0%)
Nordeste	2 (22%)
Sul	3 (33%)
Sudeste	4 (44%)
Centro-oeste	0 (0%)

*Foram considerados os 9 participantes que efetivamente contribuíram com a consulta pública da tecnologia em questão.



8.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 33 contribuições sobre experiência ou opinião, porém, entre elas, duas contribuições realizadas por pacientes foram excluídas por tratarem de outras tecnologias. Portanto, foram efetivamente 31 contribuições, das quais 28 concordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC, duas concordaram parcialmente com a recomendação e uma discordou totalmente da recomendação preliminar. A tabela 5 apresenta o perfil dos participantes.

Dezenove contribuições foram realizadas por profissionais de saúde, das quais quinze afirmaram possuir experiência com a terapia de eletroestimulação do nervo vago. Os efeitos positivos da utilização da tecnologia, descritos, foram: a terapia melhorou cefaleia e depressão associadas à epilepsia; ocorreu melhora na qualidade de vida do paciente e da família; ocorreu melhora na cognição dos pacientes, e conseqüentemente em sua vida social; melhorou a atenção e a memória dos pacientes; a terapia diminuiu a necessidade de internações; ocorreu melhora do sensorio em encefalopatias; melhorou o sono e diminuiu a agressividade dos pacientes. Doze contribuições relataram efeitos negativos que versaram sobre a eficácia parcial ou ausência de resultados após dois anos de uso em alguns casos; a necessidade de ajustes dos parâmetros e a necessidade de troca da bateria; a necessidade de remoção do dispositivo para a realização de exames, como ressonância magnética; dificuldade de execução dos estímulos em pacientes especiais e efeitos colaterais como tosse, rouquidão, náusea e prurido na garganta. Foi relatada a ocorrência de infecção sistêmica grave em 5% dos pacientes, onde foi necessária a remoção em 3% dos casos e 2% responderam a antibióticos endovenosos. Doze profissionais relataram experiência negativa com outro (s) medicamento (s), produto (s) ou procedimento (s), especialmente medicamentos e a dieta cetogênica. Foram descritos a toxicidade e os efeitos adversos dos medicamentos, problemas como não aderência, acidose metabólica, hipercolesterolemia e catabolismo da dieta cetogênica e os efeitos negativos e restrições das cirurgias ressectivas. Os profissionais de saúde concordaram ou parcialmente concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC ressaltando os benefícios aos pacientes refratários aos medicamentos, já descritos neste relatório.



Perfil dos participantes

TABELA 5 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES* DA CONSULTA PÚBLICA Nº 6 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	31 (100%)
Pessoa jurídica	0 (0%)
Paciente	5 (16%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	5 (16%)
Profissionais de Saúde	19 (61%)
Interessado no tema	2 (7%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	17 (55%)
<i>Masculino</i>	14 (45%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	1 (3%)
<i>Branco</i>	25 (81%)
<i>Indígena</i>	0 (0%)
<i>Pardo</i>	5 (16%)
<i>Preto</i>	0 (0%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	0 (0%)
<i>18 a 24 anos</i>	1 (3%)
<i>25 a 39 anos</i>	14 (45%)
<i>40 a 59 anos</i>	13 (42%)
<i>60 anos ou mais</i>	3 (10%)
Regiões brasileiras	
Norte	1 (3%)
Nordeste	8 (26%)
Sul	7 (23%)
Sudeste	14 (45%)
Centro-oeste	1 (3%)

*Foram considerados os 31 participantes que efetivamente contribuíram com a consulta pública da tecnologia em questão.

Um paciente descreveu sua experiência com a tecnologia, relatando o desconforto que sente quando a bateria está acabando, como efeito negativo e a diminuição de crises de ausência, através da utilização do ímã, parte do produto, como efeito positivo. Também foram



descritos por outros pacientes os efeitos negativos da experiência com medicamentos e com a dieta cetogênica. Foram 5 contribuições concordantes. Abaixo um depoimento representativo da opinião dos pacientes:

“Possuo o VNS desde junho de 2013. E desde quando foi inserido o gerador em mim e este foi ligado após cicatrização, minhas crises de ausência diminuíram significativamente. Antes eu tinha cinco crises por semana hoje se eu tiver cinco crises no mês é muito Hoje após 5 anos de inserção, consigo sentir quando terei uma crise na maioria das vezes e passo o imã que vem junto com o VNS para evitar que ocorram crises. Minha bateria está acabando só agora e trocarei apenas a bateria. É algo muito prático no qual nota-se rapidamente um bom resultado. ”

Ocorreram ainda contribuições de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes e interessados no tema, concordando com a recomendação preliminar, em sua maioria, que trouxeram o mesmo teor de argumentos e justificativas.

8.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

A estimulação elétrica do nervo vago foi avaliada em duas demandas e solicitações diferentes. A primeira solicitação foi proveniente da atualização do PCDT de Epilepsia, para terapia adjuvante ao tratamento farmacológico em crianças e adultos com epilepsia focal ou generalizada refratária a pelo menos dois esquemas com medicamentos anticonvulsivantes. A segunda solicitação, alvo do presente relatório, foi realizada pela empresa fabricante do dispositivo gerador de pulso, para a terapia adjuvante em pacientes pediátricos com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia.

Os membros da CONITEC presentes na 66ª reunião ordinária, no dia 10 de maio de 2018, avaliaram as duas demandas e deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes



com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia, em Centros e Unidades Habilitados conforme Protocolo de Uso.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 349/2018.

A Decisão ocorreu através da Portaria Nº 24, de 11 de setembro de 2018, que incorporou o procedimento de forma a contemplar as duas solicitações.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 24, DE 11 DE SETEMBRO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o procedimento para estimulação elétrica do nervo vago para terapia adjuvante em pacientes com epilepsia resistente a medicamentos, sem indicação para cirurgia ressectiva de epilepsia no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676-85.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. A practical clinical definition of epilepsy. ILAE official report. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.
3. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia, portaria SAS/MS no 1.319. 25 de novembro de 2013. p. 233-63.
4. Banerjee PN, WA. H. *Epilepsy: a comprehensive textbook* 2008. 45-56 p.
5. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
6. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1376-81.
7. Marino R Jr, Cukiert A, E. P. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1986:243-54.
8. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, JW S. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study Epilepsia [Internet]. 1992.
9. Fisher RS, Cross JH, French JA et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-30.
10. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*. 2011; 52: 2155–60.
11. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
12. Platt M, Sperling MR. A comparison of surgical and medical costs for refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2002; 43 Suppl 4; 25-31.
13. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Epilepsia. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2010; 51(6):1069-77.
14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN; 2015. (SIGN publication no. 143). [May 2015]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>



15. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia*. 2008; 49 (Suppl 1): 45-9.
16. French JA, Kanner AM, Bautista J et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. Neurology 2004; 62: 1252-60.
17. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP et al, Group EaEoSfTLES. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345: 311-8.
18. Miller JW, Hakimian S. Surgical treatment of epilepsy. *Continuum* 2013; 19: 730-42.
19. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs* 2006; 66: 1817-29.
20. Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2013; 13(18):1-37.
21. Cukiert A. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach. *Prog Neurol Surg*. 2015; 29:39-52.
22. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011; 115(6):1248-55.
23. Ryvlin P, Rheims S. Epilepsy surgery: eligibility criteria and presurgical evaluation. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10(1); 91-103.
24. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy by Patient Age, Epilepsy Duration, and Seizure Type. *Neurosurg Clin N Am*. 2011; 22 443-448.
25. Manual de operação do usuário. Gerador de Pulso de Terapia VNS™Cyberonics®. Modelos Demipulse 103/Demipulse Duo 104. Disponível em www.VNSTherapy.com/manuals.
26. Tatum WO and Helmers SL. Vagus nerve stimulation and magnet use: optimising benefits Epilepsy and behaviour. 2009; 15:299-302.
27. EMA. 2010. European Medicines Agency - Guidelines on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders. Committee for medicinal products for human use. 22 July 2010. Available in: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070043.pdf.
28. YHEC. York Health Economics Consortium. Hodgson R, Patterson J, Coffin D, Arber M, Edwards M, Glanville J. CYBERONICS. MSAC Assessment Report – Final Report.
29. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4.



30. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JSH, Cornips EMJ, Rijkers K, Leenen L, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2012;54(9):855-61.
31. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, Britton J, Green P, Lancman M, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology*. 2005;65(2):317-9.
32. Ghani S, Vilensky J, Turner B, Tubbs RS, Loukas M. Meta-analysis of vagus nerve stimulation treatment for epilepsy: correlation between device setting parameters and acute response. *Childs Nerv Syst*. 2015 Dec;31(12):2291-304.
33. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*. 2011a; 115(6):1248-55.
34. Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology*. 1995;45(2):224-30.
35. Handforth A, diGeorgio CM, Schachter SC, Uthman BN, Naritoku DK, Tecoma, ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. *Neurology*, 1998; 51(1), 48-55.
36. Bunker M, Cyberonics Inc. An Open Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Adjunctive Vagus Nerve Stimulation versus Adjunctive Anti-Epileptic Drug (AED) Treatment in Children with Refractory Seizures. Zaventem, Belgium: Cyberonics Inc.; 2012.
37. Boon P, D'Have M, Van Walleggem P, Michielsen G, Vonck K, CaeAEDrt J, De Reuck J. Direct medical costs of refractory epilepsy incurred by three different treatment modalities: a prospective assessment. *Epilepsia*. 2002; 43(1):96-102.
38. Bernstein AL, Hess T. Vagus nerve stimulation therapy for pharmaco-resistant epilepsy: effect on health care utilization. *Epilepsy Behav*. 2007; 10(1), 134-7.
39. Helmers SL, Duh MS, Guerin A, Sarda SP, Samuelson TM, Bunker MT, Olin BD, Jackson SD, Faught E. Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011; (2):370-5.
40. Helmers SL, Duh MS, Guerin A, Sarda SP, Samuelson TM, Bunker MT, Olin BD, Jackson SD, Faught E. Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16(5):449-58.
41. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure*. 2006; 15(7):491-503.
42. Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. *Neurosurgery*. 2004 Nov;55(5):1086-93.



43. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP, Marcus J, Sellin J, Kang M, Silverberg A, Rivera E, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav.* 2011;20(1):57-63.
44. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;7(5):491-500.
45. Galbarriatu L, Pomposo I, Aurrecoechea J, Marinas A, Agúndez M, Gómez JC, Acera MA et al. Vagus nerve stimulation therapy for treatment-resistant epilepsy: a 15-year experience at a single institution. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Oct;137:89-93.
46. Helmers SL, Griesemer DA, Dean JC, Sanchez JD, Labar D, Murphy JV et al. Observations on the use of vagus nerve stimulation earlier in the course of pharmacoresistant epilepsy: patients with seizures for six years or less. *Neurologist.* 2003 May;9(3):160-4.
47. Menascu S, Kremer U, Schiller Y, Blatt I, Watemberg N, Boxer M, Goldberg H, Korn-Lubetzki I, Steinberg M, Ben-Zeev B. The Israeli retrospective multicenter open-label study evaluating vagus nerve stimulation efficacy in children and adults. *Isr Med Assoc J.* 2013 Nov;15(11):673-7.
48. Serdaroglu A, Arhan E, Kurt G, Erdem A, Hirfanoglu T, Aydin K, Bilir E. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2016 Apr;32(4):641-6.
49. Bernstein AL, Hess T. Vagus nerve stimulation therapy for pharmacoresistant epilepsy: effect on health care utilization. *Epilepsy Behav.* 2007; 10(1), 134-7.



ANEXOS

Anexo A - Estratégias de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas pelo demandante da solicitação.

Base	Termos
<i>Medline (via Pubmed)</i>	((("Vagus Nerve Stimulation"[Mesh] OR "Vagus Nerve Stimulation"[tiab] OR "Vagus Nerve Stimulations"[tiab] OR "Vagal Nerve Stimulation"[tiab] or "Vagal Nerve Stimulations"[tiab] OR VNS[tiab])) AND ("Epilepsy"[Mesh] OR "Epilepsy, Complex Partial"[Mesh] OR "Epilepsy, Frontal Lobe"[Mesh] OR "Epilepsy, Temporal Lobe"[Mesh] OR "Epilepsy, Absence"[Mesh] OR "Epilepsy, Tonic-Clonic"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh] OR "Epilepsies, Myoclonic"[Mesh] OR "Epilepsies, Partial"[Mesh] OR "Drug Resistant Epilepsy"[Mesh] OR "Drug Resistant Epilepsy"[tiab]) AND ((randomized controlled trial [pt] or (controlled clinical trial [pt]) or (randomized [tiab]) or (randomly [tiab]) or (trial [tiab]) or (groups [tiab]))) not (animals [mh] not (humans [mh] and animals [mh])))
<i>The Cochrane Library (CDSR)</i>	"Vagus Nerve Stimulation" or "Vagal Nerve Stimulation" or VNS AND Epilepsy or Complex Partial Epilepsy or Frontal Lobe Epilepsy or Temporal Lobe Epilepsy or Tonic-Clonic Epilepsy or Generalized Epilepsy or Myoclonic Epilepsies or Partial Epilepsies or Drug Resistant Epilepsy AND
	randomized controlled trial or controlled clinical trial or randomized or randomly or trial or groups not (animals not humans and animals)
<i>LILACS</i>	((Vagus Nerve Stimulation) OR (Vagal Nerve Stimulation) OR (estimulação do nervo vago) OR VNS) AND (Epilepsy OR (Drug Resistant Epilepsy))



Anexo B - Estratégias de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas pela Secretaria-executiva da CONITEC.

Bases de Dados	Estratégia	Encontrados	Utilizados
<i>PubMed</i>	Search (((("Vagus Nerve Stimulation"[MeSH Terms]) OR ("Vagus Nerve Stimulation" OR "Vagus Nerve Stimulation" OR "Vagus Nerve Stimulation" OR "Vagal Nerve Stimulation" OR "Vagal Nerve Stimulation")))) AND ((Epilepsy[MeSH Terms]) OR (Epilepsy OR "Epilepsy, Complex Partial" OR "Epilepsy, Frontal Lobe" OR "Epilepsy, Temporal Lobe" OR "Epilepsy, Absence" OR "Epilepsy, Tonic-Clonic" OR "Epilepsy, Generalized" OR "Epilepsy, Myoclonic" OR "Epilepsy, Partial")) AND ("Drug Resistant Epilepsy"[MeSH Terms]) OR "Drug Resistant Epilepsy")	161	0
	Com filtros: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Systematic Reviews	25	0
<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	"Vagus Nerve Stimulation" OR "Vagal Nerve Stimulation" OR VNS in Title, Abstract, Keywords and Epilepsy OR "Epilepsy, Complex Partial" OR "Epilepsy, Frontal Lobe" OR "Epilepsy, Temporal Lobe" OR "Epilepsy, Absence" OR "Epilepsy, Tonic-Clonic" OR "Epilepsy, Generalized" OR "Epilepsy, Myoclonic" OR "Epilepsy, Partial" in Title, Abstract, Keywords and "Drug Resistant Epilepsy" in Cochrane Reviews	18	0
<i>LILACS</i>	((Vagus Nerve Stimulation) OR (Vagal Nerve Stimulation) OR (estimulação do nervo vago) OR VNS) AND (Epilepsy OR (Drug Resistant Epilepsy))	18	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	"Vagus Nerve Stimulation" OR "Vagal Nerve Stimulation" OR VNS AND Epilepsy AND "Drug Resistant Epilepsy"	5	0



Anexo C - Resultados das buscas nas bases de dados e literatura cinzenta.

Bases	Número de registros
MEDLINE (via Pubmed)	158
LILACS	17
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)	12
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	75
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	16
ClinicalTrials.gov	26
International League Against Epilepsy	8
INAHTA	46
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	13
MSAC Applications	4
CADTH	12
Cyberonics / LivaNova	1
TOTAL	388



Anexo D – Fluxograma da seleção dos estudos selecionados pelo demandante.

