

衛生福利部中央健康保險署

105 年度科學及技術類委託研究計畫「新醫療技術診療項目之經濟效益評估研究」計畫案

迷走神經刺激術

委託研究期末報告

計畫委託機關：衛生福利部中央健康保險署

計畫執行機構：輔仁大學學校財團法人輔仁大學

執行期間：105 年 10 月 29 日至 106 年 10 月 28 日

＊＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見＊＊

目錄

圖目錄.....	2
表目錄.....	3
摘要.....	4
壹、 研究背景.....	6
一、 背景與疾病介紹.....	6
二、 評估診療項目與現行之比較品.....	6
三、 研究目的.....	8
貳、 相對療效系統性文獻回顧.....	9
一、 研究方法.....	9
二、 研究結果.....	11
(一) 各國食品藥物管理署等同等單位之核准適應症.....	11
(二) 國際醫療科技評估機構報告.....	12
(三) 國際臨床指引.....	20
(四) 已發表之臨床療效文獻.....	23
參、 成本效益系統性文獻回顧.....	37
一、 研究方法.....	37
二、 研究結果.....	39
肆、 本土成本效益分析.....	47
一、 研究方法.....	47
二、 研究結果.....	51
伍、 健保財務影響分析.....	53
一、 研究方法.....	53
二、 研究結果.....	55
陸、 討論與結論.....	57
柒、 參考文獻.....	59

圖目錄

圖 1、迷走神經刺激術之相對療效篩選文獻流程圖	24
圖 2、迷走神經刺激術隨機臨床試驗之癲癇發作頻率降低 50% 統合分析，高刺激 VS. 低刺激	26
圖 3、迷走神經刺激術之成本效益篩選文獻流程圖	40

表目錄

表 1、迷走神經刺激術之隨機對照試驗的臨床效果：VNS 高度刺激 vs. VNS 低度刺激；以及 VNS 治療 vs. 無有效介入處置	19
表 2、迷走神經刺激術之非隨機比較研究的臨床效果：VNS 治療 vs. 無有效介入處置	19
表 3、迷走神經刺激術-研究特徵擷錄表.....	33
表 4、迷走神經刺激術-研究對象特質擷錄表.....	34
表 5、迷走神經刺激術-研究結果指標擷錄表.....	36
表 6、迷走神經刺激術-研究基本資料.....	43
表 7、迷走神經刺激術-參數來源.....	44
表 8、迷走神經刺激術-模型基本資料.....	45
表 9、迷走神經刺激術-研究結果與結論.....	46

摘要

本章節針對迷走神經刺激術進行相對療效和成本效益證據蒐集與評估、本土成本效益分析以及健保財務衝擊分析，並依據分析結果提出納入健保給付之建議。

本研究搜尋英國、加拿大以及澳洲等國之醫療科技評估報告，僅有查獲英國和澳洲，加拿大則無查詢到與本研究相關之醫療科技評估報告。英國 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 對於成人及兒童的頑固性癲癇病患皆有不同介入處置指引，而澳洲 MSAC (Medical Services Advisory Committee) 則是針對廠商的申請案評估與做結論建議，其支持 MBS (Medical Benefits Schedule) 給付迷走神經刺激術用於治療難治性癲癇的少數病人群。國際臨床指引方面，美國神經學會 (American Academy of Neurology, AAN) 於 2013 年發表以證據為基礎的迷走神經刺激術癲癇治療更新指引，提出幾點建議：VNS 可考慮做為兒童局部或大發作癲癇的輔助治療，以及雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 病人的輔助治療；成人使用 VNS 治療癲癇，可能會有改善情緒的額外效益；VNS 植入數年後的病人，VNS 可能仍持續具有療效；對於 VNS 最佳的刺激間隔模式設定仍然未有定論，還沒有足夠的證據支持採用標準刺激或是快速刺激模式設定來減少癲癇發作。

相對療效證據蒐集與評估方面，綜合所蒐集納入的文獻結果，皆顯示迷走神經刺激術為一項安全且耐受度較高的輔助性治療。成本效益證據蒐集與評估方面，納入的文獻皆是針對「兒童」頑固型癲癇以 VNS 與其他癲癇處置來做比較，Fallah 等於 2016 年研究顯示 VNS 相對於其他處置較昂貴且療效沒有比較好，並不符合成本效益；Kinderen 等於 2015 的研究則建議須以更大樣本數和高品質的比較性臨床試驗，並有較長時間的追蹤數據和生活品質等發作頻率之外的結果來評估 VNS 的治療成本。

本土成本效益分析部分，主要採用健保署觀點，建構符合我國本土情境之決策分析模型，以比較使用迷走神經刺激術治療兒童頑固性癲癇成本效益。依據我國本土參數所估算出的遞增成本效果比值為 2,236,471 元，表示每多獲得一個 QALY 所需多花費成本約為 223.6 萬元，約 3 個 GDP。若 VNS 能使癲癇發作頻率降低 50% 的比例增加、特材成本降低、或是 VNS 電池壽命增加的情況下，可以增加 VNS 用於治療兒童頑固性癲癇

的成本效益。

健保財務影響分析部分，本研究參考專家建議和文獻，最後選以「兒童頑固性癲癇」作為未來若健保給付迷走神經刺激術，可能的給付範圍和使用族群。本研究依據文獻和專家建議估算每年可能接受迷走神經刺激術的頑固性癲癇病患，於18歲以下約為90人；於12歲以下約為60人。設定迷走神經刺激術治療系統植入之診療成本約2萬元；後續參數調整之診療項目成本約為1500元。給付範圍為18歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加約354~381萬元的醫療服務預算；若給付範圍為12歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加約236~282萬元的醫療服務預算。依據自費價格設定迷走神經刺激治療系統總費用約為106萬元，給付範圍為18歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加9927萬元的特材預算；若給付範圍為12歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加6618萬元的特材預算。若健保同時將迷走神經刺激術之相關特材以及醫療服務納入給付，給付範圍為18歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年對健保的預算影響約為9936萬元；若給付範圍為12歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年對健保的預算影響約為6624萬元。

依據上述結果，本研究認為在迷走神經刺激術治療系統之特殊材料成本降價後，其可增加迷走神經刺激術用於兒童頑固性癲癇病患的成本效益，健保可考慮將其醫療服務與特殊材料納入給付範圍。

關鍵詞：醫療科技評估、醫藥科技評估、本土成本效益分析、
健保財務影響分析、迷走神經刺激術、癲癇

壹、研究背景

一、背景與疾病介紹

細胞利用化學反應產生放電，藉由放電以興奮或抑制其它腦細胞，當大腦皮質細胞發生電化學障礙，異常放電造成突發、短暫的神經系統症狀或徵候便稱之為發作(seizure) [1]，電性活動的影響可能為局部性(partial)或全身性(generalized) [2]。一次發作並不表示患有癲癇(epilepsy)，一般人在發燒、感染、電解質不平衡、外傷等其它因素誘發下也可能發作，但移除誘發因素後，便不再發作。定義上，癲癇是指在未刻意激發下，至少一次以上重複發作，且有慢性傾向的疾患[3]。2005年國際抗癲癇聯盟(International League Against Epilepsy, ILAE)指出癲癇的概念性定義為「癲癇是一種大腦疾患，特點是持續存在能產生癲性發作(epileptic seizure)的易感性，並出現相應的神經生物學、認知、心理學和社會功能等方面的後果」。2014年ILAE進一步提出操作型定義，即由下列任一個條件定義：(1)至少兩次非誘發性(或反射性)發作，兩次發作間隔大於24小時；(2)一次非誘發性(或反射性)發作，且其發作後10年內再次發作的可能性，與一般情形下已發生兩次非誘發性發作後再發作的可能性相當(至少60%)時；(3)診斷為癲癇症候群[3]。

全世界約有五千萬人為癲癇患者，每年約有2.4百萬人被診斷為癲癇[2]。根據全民健康保險醫療統計年報，因癲癇(ICD-9 CM code: 345)就診的數據報告，民國1998年至2014年的癲癇就診率自每十萬人423人逐年升高至每十萬人496人，所產生的醫療費用，自民國1998年的7億點值亦上升至民國2014年的15億點值；若以2014年的門、住診合計就醫人數來看，20歲以下的人數占18%(20361/116153)，65歲以上的人數占21%(24207/116153)，其餘年齡占62%(71585/116153) [4]。

二、評估診療項目與現行之比較品

所有癲癇病人應該在其個人、家人、提供第一級和第二級醫療照護者間，擬訂涵蓋生活型態與醫療處置的全面性照護計畫[5]。治療的目標在抑制發作和避免無法耐受的副作用[6, 7]。癲癇處置包括要心理治療、藥物治療、生酮飲食(ketogenic diet)、手術治療、神經刺激術(vagus nerve stimulation, VNS)等[5, 7, 8]，抗癲癇藥品(antiepileptic drugs, AEDs)是治療主流[6]。2014年ILAE以解除(resolved)來取代傳統緩解(remission)和治癒(cure)的概念，定義癲癇resolved為具有年齡相關癲癇症候群診斷的患者，目

前已經超過了診斷所需的相應年齡；或至少 10 年沒有發作過且至少 5 年未使用抗癲癇藥物。然估計約有 20%至 40%的病人對藥物的治療可能反應不佳(drug-resistant epilepsy) [9-12]，需要進一步採用侵入性的治療，其中手術治療類型包括病灶切除術 (resective surgery)、胼胝體切除 (corpus callosotomy)、多處軟膜下腦迴橫切術 (multiple subpial transection)、大腦半球切除術 (hemispherectomy) 等[12]，惟開顱手術有一定的風險，對於不能接受外科手術治療的病人，神經刺激術是另一種替代治療的選擇[13]，例如迷走神經刺激術 (VNS)、深層腦部刺激術 (deep-brain stimulation)、反應性神經刺激術 (responsive neurostimulation) [12, 13]、三叉神經刺激術 (trigeminal nerve stimulation) 等[13]，神經刺激術的優點是可以調整刺激的強度，如果刺激器置入後，不想刺激，則可以將刺激器關掉以停止刺激，惟仍有刺激器植入部位感染及電池耗用等缺點。在神經刺激術方面，我國健保目前僅給付深層腦部刺激術於帕金森氏病相關的診療項目 (如深部腦核電生理定位[56037B]和深腦刺激術治療參數調整作業[56036B]等)，然衛生福利部已核准深腦刺激術用於難治型癲癇病人 (已使用 3 種以上抗癲癇藥物，但 1 個月仍有 6 次以上的癲癇發作) [14]，迷走神經刺激術亦早在 2007 年經當時的衛生署通過可以做為癲癇輔助治療的方法，惟相關診療項目尚未收載[15]。

本研究參考臨床診療指引、健康保險署所召開之醫療服務專家會議結論、臨床醫師建議，了解迷走神經刺激術適用於不合適接受切除手術之抗癲癇藥物難治性 (refractory to anti-epileptic medication) 者之輔助治療 (adjunctive therapy) 以降低癲癇發作頻率，未有合適的比較品。對於迷走神經刺激術相較於其他可能治療方式的相對安全性、相對療效、適合的癲癇類型、成本效益、健保財務影響實應有更進一步的探討與分析。

三、 研究目的

本研究以實證科學為依據，進行迷走神經刺激術之相對療效和成本效益證據蒐集與評估、本土成本效益分析以及健保財務衝擊分析。具體而言包含：

1. 對國內外有關迷走神經刺激術治療頑固性癲癇之相對療效進行系統性文獻回顧；
2. 對國內外有關迷走神經刺激術治療頑固性癲癇之成本效益評估進行系統性文獻回顧；
3. 採用健保署觀點，建構符合我國本土情境之決策分析模型，以進行迷走神經刺激術治療頑固性癲癇之成本效果分析；
4. 完成迷走神經刺激術治療頑固性癲癇之研究報告，並提出建議方案。

貳、相對療效系統性文獻回顧

一、 研究方法

(一) 研究問題

依本研究擬回答的研究問題，分別擬訂系統性文獻回顧的 PICOS，即病人群 (Population)、治療方法(Intervention)、對照治療(Comparator)、療效測量指標(Outcome)、與研究設計 (Study design) 之納入條件。對於頑固性癲癇患者 (Population)，迷走神經刺激術 (Intervention) 相較於其他可能比較品之相對療效為何？

Population	頑固性癲癇患者 (drug resistant epilepsy、refractory epilepsy)：成人、兒童
Intervention	迷走神經刺激術 (vagus nerve stimulation)
Comparison	未限定
Outcome	發作、生活品質、安全性指標
Study design	系統性文獻回顧、隨機分派對照臨床試驗；若證據不足，採納觀察性比較研究。排除：無法獲得全文或無提供足夠研究設計說明與結果細節的論文。

(二) 文獻電子資料庫搜尋策略

擬搜尋的文獻電子資料庫 PubMed；相關醫療科技評估組織官方網站，如英國英國國家健康暨照護卓越研究院 (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)、加拿大藥品及醫療科技評估機構 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、澳洲 澳洲醫療服務諮詢委員會 (Medical Services Advisory Committee, MSAC) 等；以及國際重要臨床診療指引，如美國神經醫學會 (American Academy of Neurology)、國際抗癲癇聯盟 (International League Against Epilepsy, ILAE)。

針對我國本土相關的臨床研究文獻，除了使用前述英文關鍵字外，擬以處置的中文名稱做為關鍵字，擬蒐集的中文電子資料庫平台包括中文電子期刊服務 (Chinese Electronic Periodical Services, CEPS) 和中文電子學位論文服務 (Chinese Electronic Theses& Dissertations services, CETD)。本研究擬排除非英語且非中文的文獻。

詳細關鍵字如下：

Pubmed 資料庫搜尋之關鍵字：

#1	(drug resistant epilepsy OR drug resistant epilepsies OR refractory epilepsy OR refractory epilepsies OR Intractable Epilepsy OR Intractable Epilepsies OR Medication Resistant Epilepsy OR Medication Resistant Epilepsies OR Drug Refractory Epilepsy OR Drug Refractory Epilepsies)
#2	(Vagus Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulations OR VNS)
#3	#1 AND #2

Cochrane 資料庫搜尋之關鍵字：

#1	(drug resistant epilepsy OR drug resistant epilepsies OR refractory epilepsy OR refractory epilepsies OR Intractable Epilepsy OR Intractable Epilepsies OR Medication Resistant Epilepsy OR Medication Resistant Epilepsies OR Drug Refractory Epilepsy OR Drug Refractory Epilepsies)
#2	(Vagus Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulations OR VNS)
#3	#1 AND #2 AND selected in (Clinical Trial;Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews)

二、研究結果

(一) 各國食品藥物管理署等同等單位之核准適應症

國家	儀器	適應症
台灣	“Cyberonics” VNS Therapy System	抗癲癇藥物難以控制之局部癲癇發作或大發作之輔助治療。
美國 ¹ 食品藥物管理署(Food and Drug Administration, FDA)	VNS THERAPY SYSTEM	1997年7月16日： an adjunctive therapy in reducing the frequency of seizures in adults and adolescents over 12 years of age with partial onset seizures that are refractory to antiepileptic medications. 2017年6月23日： an adjunctive therapy in reducing the frequency of seizures in patients 4 years of age and older with partial onset seizures that are refractory to antiepileptic medications.
澳洲 ² 藥物管理局 (Therapeutic Goods Administration, TGA)	VNS THERAPY	an adjunctive therapy in reducing the frequency of seizures in patients whose epileptic disorder is dominated by partial seizures or generalized seizures that are refractory to antiepileptic medications
日本 ³ 獨立行政法人醫藥品醫療器材綜合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)	迷走神經刺激 裝置	薬剤抵抗性の難治性てんかん発作を有するてんかん患者（開頭手術が奏功する症例を除く）の発作頻度を軽減する補助療法として、迷走神経を刺激する電気刺激装置である。 （為一種刺激迷走神經之電刺激裝置，以降低藥物難治性癲癇病患之癲癇發作(不包括開顱手術成功的病患)的發作頻率，為一種輔助治療)

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/SCRIPTS/cdrh/devicesatfda/index.cfm>

² <https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=VNS%20&collection=tga-artg>

³ <https://www.pmda.go.jp/index.html>

(二) 國際醫療科技評估機構報告

依據電子資料庫（包括 PubMed 和 Cochrane Library）、HTA 組織官方網站（包括 NICE、和 MSAC），以及 google 網頁的搜尋結果，僅查獲英國和澳洲的醫療科技評估報告，以下按國家別重點摘要。

1. 英國

於英國 NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）共查獲 7 筆⁴與迷走神經刺激術相關之指引，其中與本研究案相關的指引為 2004 年所發表之 **IPG50 號指引「Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children」** [16]，以及 2012 年發表並在 2016 年更新的 **CG137 號臨床指引「Epilepsies: diagnosis and management」** [5]。

IPG 為 interventional procedures guidance 縮寫，係 NICE 針對英國國民健康服務（National Health Service, NHS）是否建議該項介入處置所進行的評估報告，IPG 針對該項介入處置的最終建議有四種類型，包括（1）「Use with standard arrangements for clinical governance, consent and audit」；（2）「Use with **special arrangements** for clinical governance, consent and audit」；（3）「Use only in **research**」；以及（4）「**Do not use**」。

- i. 以**標準配置**的方式使用於臨床管理、承諾同意和監測稽核情境（Use with **standard arrangements** for clinical governance, consent and audit）

這是 NICE 對於介入處置做出最高的收載補助建議（positive recommendation），表示有足夠的證據顯示該項介入處置可執行得很好且足夠安全，只要醫師遵循醫院現行政策、獲得執行處置的同意和進行結果監測，則該處置可提供給病人做為治療選擇。

由於最終仍須由 NHS 的地方層級，以及視醫師和病患之間的個別狀況來決定，因此這建議並不是代表所有符合這樣狀況或是症狀的病人應該或一定要接受此項介入處

⁴ [Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children \(IPG50\)](#)；[Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression \(IPG330\)](#)；[Transcutaneous stimulation of the cervical branch of the vagus nerve for cluster headache and migraine \(IPG552\)](#)；[Deep brain stimulation for refractory epilepsy \(IPG416\)](#)；[Epilepsies: diagnosis and management \(CG137\)](#)；[Depression in adults: recognition and management \(CG90\)](#)；以及 [Agomelatine for the treatment of major depressive episodes \(terminated appraisal\) \(TA231\)](#)

置。

- ii. 以**特殊配置**的方式使用於臨床管理、承諾同意和監測稽核情境 (Use with **special arrangements** for clinical governance, consent and audit)

NICE 會做這個建議是根據公開的研究回顧結果，顯示該項介入處置在安全性和/或效果上可能仍有任何的不確定性，例如，介入處置只有短期的臨床效益證據。此外，NICE 也會在有任何已知嚴重傷害 (harm) 風險，且需要事先向病人仔細解釋清楚的介入處置做此建議。

這建議更加強調知情同意 (informed consent) 的需要，無論是對病患 (如果需要，連同照顧者) 和資深醫務人員 (通常是醫院的主任)，同時鼓勵健康專業人員在病患接受該介入處置後密切的監測，以促進未來的研究 (例如：提交數據給國家登記系統)。

- iii. 僅適用於研究 (Use only in **research**)

這建議代表 NICE 認為此項介入處置只有在經過倫理委員會批准的正式研究背景下，才能執行。

如果該項介入處置仍然處於實驗階段，或是在發展出更正向的使用指引前，仍待解決任何的不確定性狀況下，NICE 會做成這樣的建議。

- iv. 不要使用 (**Do not use**)

如果有證據顯示該項介入處置無法執行得很好，且/或有任何無法接受的安全性風險，則 NICE 會做成此建議。

以下摘錄 NICE 的兩項指引建議：

IPG50-使用迷走神經刺激術治療兒童頑固性癲癇 (Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children) :

- VNS 的建議適應症：適用於做為抗癲癇藥物難治性 (refractory to anti-epileptic medication) 病患之輔助治療 (adjunctive therapy) 來降低癲癇發作頻率。包括癲癇症狀主要為部分發作 (partial seizures) (伴隨或未伴隨次發性全身發作) 或全身性發作的病人。(指引2.1.1, p1)

- 目前使用 VNS 治療兒童頑固性癲癇的安全性和療效證據，似乎足以支持在正常的知情同意、監測以及臨床規範配置下提供此介入處置。(指引1.1，p1)
- 應僅由兒童癲癇專科團隊進行 VNS。(指引1.2，p1)
- 幾乎所有 IPG50指引於發展期間（2004年3月以前）評估的療效證據，都顯示 VNS 僅與降低癲癇發作的頻率相關。然而，對於生活品質的影響還具有不確定性，未來的監測和研究應該包含生活品質的測量。病患、照顧者和兒童應該被告知 VNS 處置的好處仍具有不可預測性。建議使用 NICE 提供的衛教手冊（information for the public）。(指引1.3，p2)

CG137-癲癇：診斷和處置之臨床診療指引 (Epilepsies： diagnosis and management)：

以下擷錄迷走神經刺激術建議的部分：

- 成人：VNS 適用於做為抗癲癇藥物難治性（refractory to anti-epileptic medication），但不合適接受切除手術（resective surgery）者之輔助治療（adjunctive therapy）以降低癲癇發作頻率。包括癲癇症狀主要為局部發作（focal seizures）（伴隨或未伴隨次發性全身發作）或全身性發作的成人[2004, 2012修訂]。(指引1.13.1，p41)
- 兒童或青少年：VNS 適用於做為抗癲癇藥物難治性（refractory to anti-epileptic medication），但不合適接受切除手術（resective surgery）者之輔助治療（adjunctive therapy）來降低癲癇頻率。包括癲癇症狀主要為局部發作（focal seizures）（伴隨或未伴隨次發性全身發作）或全身性發作的兒童或青少年 [2004, 2012修訂]。(指引1.13.2，p42)

2. 加拿大

至2017年10月24日，於加拿大CADTH(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)官方網頁查無與本研究相關的醫療科技評估報告。

3. 澳洲

醫療服務諮詢委員會（MSAC）負責澳洲的醫療服務給付計畫（Medicare Benefits Schedule, MBS），主要在收載澳洲的國家健康照護醫療服務（項目），委員會審議的服務（項目）建議會提供給澳洲衛生部部長（Department of Health），若為正向建議則可列入

保險的給付範圍內。

本研究共納入三篇與 VNS 相關的報告，分別為 2008 年發表的 MSAC 1118 Assessment report-Vagus nerve stimulation for epilepsy[17]、2015 年 7 月發表的 Public Summary Document Application No. 1358-Vagus Nerve Stimulation Therapy[18]，以及 2016 年 11 月發表的 Public Summary Document Application No. 1358.1-Vagus Nerve Stimulation Therapy[19]，其中 No. 1358 和 No. 1358.1 分別為 Aurora Bioscience 和 LivaNova Australia 公司向澳洲政府申請收載 VNS 於 MBS 給付清單，經 MSAC 委員會針對該公司申請案審議後的公開摘要文件 (Public Summary Document, PSD)。以下摘錄 MSAC 最後的結論：

- i. MSAC 給部長的建議 (MSAC's advice to the Minister)：經過相對安全性、臨床療效和成本效益的證據考量後，MSAC 支持 MBS 迷走神經刺激術給付用於治療難治性癲癇 (refractory epilepsy) 的少數病人群，以及有高度未被滿足的臨床需求 (unmet clinical need) 情境；在這情境下，MSAC 接受高的成本效用比值 (cost-effectiveness ratio)。(No. 1358.1)
- ii. MSAC 建議所考慮的事項和理由：(No. 1358.1)

MSAC 在 2008 年 6 月和 2015 年 7 月考量 VNS 用於治療癲癇納入 MBS 的申請案件時，皆因成本效益的不確定性而不建議利用公共基金來給付。但 MSAC 接受申請案件中廠商提出的 VNS 適用對象 (population)、治療流程和比較品是合適的，該申請案的比較品為「無有效介入處置」(no active intervention)。

再次審查重新遞交的申請書，MSAC 認為修正的經濟評估模型合理的解決 2015 年 7 月 MSAC 所提出需考慮的問題。雖然模型中所使用外推估算出的反應率仍有一些殘餘的不確定性存在，MSAC 認為申請者有在 MSAC 提出疑問前，適當的提供敏感度分析來解決此問題。MSAC 指出每避免一個癲癇發作的成本較低，是由於此一病人群本身發生癲癇的頻率較高。MSAC 認為廠商估算的 \$60,000 澳幣之遞增成本效用比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 偏高，但若使用於高度未滿足臨床需要的病人群下，同意這 ICER 值是合理的。

MSAC 指出相較於植體成本，植入該裝置僅佔迷走神經刺激術治療總成本的一

小部分。MSAC 認為電脈衝發生器（約\$12,600 澳幣）和導線（約\$3,400 澳幣）的費用很高，有鑑於較高的 ICER 值，認為應該要建議植體清單諮詢委員會(Prostheses List Advisory Committee, PLAC)，將成本控制在成本效益上限的範圍內。MSAC 強烈建議醫療器材和電池的費用要降低。MSAC 認為此項醫療服務的預算影響可能不大。此外，MSAC 建議應修訂醫療服務項目的描述以符合指定通過左側迷走神經的刺激，並建議電池更換應該有一個單獨的項目。

iii. 廠商提供之相對療效證據以及 MSAC 的評論

廠商所提供的相對療效證據主要來自隨機分派對照研究（randomized control trial, RCT），包含 E03 和 E05 之樞紐試驗（pivotal evidence），以及其他非隨機比較研究（non-randomized comparative trials）的支持，主要療效結果摘錄分別如表 2

和表 2 呈現。在隨機對照研究方面，比較使用高度刺激模式的 VNS，相較於低度刺激模式的 VNS，以及相較於無任何有效的介入處置，三項 12 週至 20 週 RCT 研究的統合結果顯示，高度刺激模式相較於低度刺激模式 VNS 較能達到降低 50% 以上的發作頻率，相對風險 (relative risk, RR) 為 1.61，95% 信賴區間 (confidence interval, CI) 介於 1.00 至 2.60 ($p = 0.05$)；但統合兩項 52 週 RCT 有關高度刺激模式 VNS 相較於無任何有效介入處置的結果，顯示兩種介入處置沒有差異，RR 為 1.24 (95% CI = 0.76-2.01; $P = 0.39$)。此外，No. 1358.1 報告提供統合四項非隨機分派比較性研究，結果顯示 VNS 處置相較於無任何有效介入處置較能達到降低 50% 以上的發作頻率，RR 為 1.72 (95% CI = 1.04-2.84; $P = 0.04$)。惟上述結果，No. 1358.1 報告並未提供納入統合分析研究間有關臨床、研究設計或統計分析等同質性的說明。

MSAC 表示在前一份評估案就已經接受 VNS 用於治療這群高度未滿足臨床需求病人的臨床效益，即「在考量安全性、臨床效果等現有可得的證據強度下，儘管支持的數據有限，MSAC 接受 VAS 對於有高度未滿足需求的這少數病人有其臨床效益」。

iv. 廠商提供之經濟評估以及 MSAC 的評論

廠商再次提交的資料提供了三份新的模型前 (pre-modelling) 研究，設法解決 RCT 研究結果參數應用於模型的問題。

經濟評估模型是用於評估使用 VNS 治療澳洲藥物抗性癲癇病人群，相較於未使用 VNS 治療的成本效用 (cost-utility analysis) 以及成本後果 (cost-consequence analysis)。經濟評估採用馬可夫模型 (Markov model)，包括五個健康狀態，分別為每月癲癇次數大於 10 次以上 (非反應者)、每月癲癇次數介於 2-9 次之間 (反應者)、每月癲癇次數介於 0-1 次之間 (反應者)、每月癲癇次數為 0 次 (非反應者，未發生癲癇)，以及死亡。評估觀點未特別說明，依據使用參數推測為健康照護提供者 (health care provider perspective)。臨床效果的參數來自於試驗 E03 和 E05，以及系統性文獻回顧所蒐集大於三個月之長期效果資料。模型依據 MSAC 指定之五年做為模擬期間，並提供 7 年的結果做為參考，結果包含 QALY 和癲癇的次數。模型週期為三個月，成本和臨床結果皆折現 5%。結果顯示遞增成本效果比值为 \$59,741 澳幣，即相較於無任何介入處置，使用 VNS 治療澳洲藥物抗性癲癇病人群，每多增

加一個 QALY 需多花費\$59,741 澳幣。此外，每避免一個癲癇發作的遞增成本為\$21 澳幣。

MSAC 認為此經濟評估的模型應該以較為保守的假設來解釋。最重要的是模擬 5 年的結果是不利於 VNS，主要是由於所有 VNS 的花費皆在前兩年被全部計算，然而主要來自於第六年和第七年的效益未被呈現，廠商另提供一個反映出完全的利用 VNS 電池壽命的模型(模擬 7 年)，其所計算出的 ICER 值為\$28,889 澳幣/QALY。

MSAC 注意到經濟評估模型並未考慮任何可能因手術部位感染以及伴隨移出 VNS 治療特材之獨立手術處置所導致的負效用 (disutility)；在這個情況下，經濟評估可能沒有確實的估計 VNS 治療的完整成本效益。與移出 VNS 治療特材相關的負效用應為一次性事件，設定於手術執行當下的 3 個月模擬期間。因此，經濟評估若包含移除裝置所帶來的負效用應該也僅會對整體結果造成中等程度影響。

依據敏感度分析結果顯示，以下參數對於結果具有影響：改變 VNS 治療第三個月（試驗結束時）為非反應者於頭兩年所獲得的反應比例、每一個健康狀態的健康照護成本、以及模擬的時間長短。

表 1、迷走神經刺激術之隨機對照試驗的臨床效果：VNS 高度刺激 vs. VNS 低度刺激；以及 VNS 治療 vs. 無有效介入處置

Trial ID	Treatment duration	Seizure frequency			Mean percentage change
		>50% reduction	>75% reduction	100% reduction	
		Relative risk (95% CI) Result >1 favours VNS high stim.			Mean difference (95% CI) Result <0 favours VNS high stim.
Trials of VNS therapy: High vs. Low stimulation					
E03	14 weeks	2.36 (1.11 - 5.03)	4.44 (0.51 - 38.55)	Not estimable	-18.4 (-32.62 to -4.18)
E05	3 months	1.49 (0.84 - 2.66)	5.43 (1.22 - 24.12)	3.25 (0.13 - 78.88)	-12.70 (-22.99 to -2.41)
Klinkenberg 2012	20 weeks	0.75 (0.19 - 2.91)	NA	NA	NA
Meta-analysis		1.61 (1.00 - 2.60)	5.09 (1.49 - 17.36)	3.25 (0.13 - 78.88)	-14.66 (-23.00 - -6.32)
Trials of VNS therapy: High vs. No active intervention					
Ryvlin	52 weeks	1.34 (0.59 - 3.04)	NA	NA	NA
E06	52 weeks	1.19 (0.65 - 2.16)	NA	NA	12.70 (-29.78 - 55.18)
Meta-analysis		1.24 (0.76 - 2.01)	NA	NA	12.70 (-29.78 - 55.18)

表 2、迷走神經刺激術之非隨機比較研究的臨床效果：VNS 治療 vs. 無有效介入處置

Trial ID	Treatment duration	Seizure frequency		
		>50% reduction	>75% reduction	100% reduction
		Relative risk (95% CI) Result >1 favours VNS high stim.		
Comparative observational studies: VNS therapy vs. No active intervention				
Marrosu 2003	12 months	6.55 (0.41 - 105.1)	NA	NA
Boon 2002	Up to 26 months	2.16 (1.17 - 4.00)	NA	NA
Harden 2000	3 months	2.20 (0.93 - 5.18)	3.33 (1.08 - 10.34)	NA
Hoppe 2013	Up to 6.8 years	1.09 (0.64 - 1.86)	3.50 (0.83 - 14.83)	NA
Meta-analysis		1.72 (1.04 - 2.84)	3.40 (1.39 - 8.2)	NA

(三) 國際臨床指引

1. 美國神經學會 (American Academy of Neurology, AAN)

美國神經學會於 2013 年針對使用迷走神經刺激術治療癲癇議題，發表以證據為基礎的更新指引-「Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy」[20]，指引分為八大面向提供分析結論與臨床建議，分述於下：

I. 兒童癲癇，使用 VNS 做為輔助治療來降低癲癇發作頻率是否優於未使用 VNS？

結論：依據 14 篇證據等級為第三級的研究 (Class III)，要達到降低癲癇發作頻率 50% 以上 (反應者率, responder rate) 而言，VNS 可能是有效的。481 名兒童的綜合分析 (pooled analysis) 結果顯示，反應者率為 55% (95% CI: 51%-59%)，但研究顯著有異質性 (heterogeneity) 存在。無癲癇狀態 (seizure freedom) 的綜合 (pooled) 結果為 7% (95% CI: 5%-10%)。

建議：VNS 可考慮做為兒童局部或大發作癲癇的輔助治療 (Level C)。

臨床實踐：VNS 可考慮做為藥物抗性 (medication-resistant) 癲癇，且不適合進行手術或手術未成功者的有效治療選擇。

II. LGS (Lennox-Gastaut syndrome) 病患，使用 VNS 做為輔助治療來降低癲癇發作頻率是否優於未使用 VNS？

結論：依據 4 篇證據等級為第三級的研究 (Class III)，要達到降低癲癇發作頻率 50% 以上 (反應者率, responder rate) 而言，VNS 可能是有效的。113 名 LGS 病患 (包括來自多發性癲癇類型病人的研究，納入分析的數據係將 LGS 的個案數據擷錄出來) 的綜合分析 (pooled analysis) 結果顯示反應者率為 55% (95% CI: 46%-64%)。

建議：VNS 可考慮用於 LGS 病患 (Level C)。

臨床實踐：LGS 病人的 responder rate 未與一般抗藥性癲癇病人有所不同。

III. 癲癇病患，接受 VNS 治療是否能改善情緒？

結論：依據 2 篇證據等級為第三級的研究 (Class III)，VNS 用於成人癲癇似乎有改善情緒的療效。

建議：成人使用 VNS 治療癲癇，可能會有改善情緒的額外效益 (Level C)。

臨床實踐：憂鬱症是癲癇病患很常見的共病症。VNS 可能會提供部分病人改善情緒的額外效益；然而，情緒改善應該僅能視為 VNS 植入的次要理由。目前的證據未明確支持在複雜族群上，VNS 對情緒有獨立的療效。

IV. 癲癇病患，接受 VNS 治療所降低的癲癇頻率發作是否能一直持續？

結論：依據 2 篇證據等級為第三級的研究 (Class III)，在 VNS 植入 1-5 年之間，VNS 會提高 7% 降低 $\geq 50\%$ 癲癇發作的機率。

建議：VNS 植入數年後的病人，VNS 可能仍然持續具有療效 (Level C)。

臨床實踐：藥物治療一段時間後會喪失療效一直是癲癇治療的挑戰。證據顯示 VNS 可以長期維持療效且隨著時間有改善的趨勢，故可視為一個治療選擇。

V. 對於正在接受 VNS 治療的病患，使用快速刺激（通常 VNS 設定為 7 秒刺激和 30 秒休息）改善的癲癇頻率發作是否較正常刺激設置（30 秒刺激和 300 秒休息）佳？

結論：現有 3 篇證據等級為第三級的研究 (Class III)，不足於支持兩種刺激（快速刺激和正常刺激）策略間成功的比率是否有差異或是是否可做為初始治療設置。

建議：VNS 最佳的刺激間隔模式設定仍然未知，還沒有足夠的證據支持採用標準刺激或是快速刺激模式設定來減少癲癇發作。(Level U)。

臨床實踐：快速的刺激周期設定會增加工作周期 (duty cycle)，進而會加速電池更換的需要。因此當使用快速刺激設定時，應該要審慎評估。

VI. 對於正在接受 VNS 治療的病患，額外使用磁性活化刺激 (magnet-activated stimulation trains) 於前兆性 (auras) 癲癇或癲癇發作當下阻斷癲癇發作，相對於未使用者的效果如何？

結論：依據 2 篇證據等級為第三級的研究 (Class III)，磁性活化刺激所帶來的癲癇發作停止可能與 VNS 治療的整體反應相關。當磁性活化刺激用於前兆性癲癇時，依據 3 篇證據等級為第三級的研究，預期可能會阻止 1/4 到 2/3 的癲癇發作時間。

建議：可以告知病患 VNS 磁性活化刺激如果使用在前兆性癲癇可能與阻止癲癇發作有關 (Level C)，磁性活化使用而停止的癲癇發作可能是與 VNS 治療的整體反應有關。

VII. 對於正在接受 VNS 治療的病患，自上一份評估報告後是否有新的安全性考量？

臨床實踐：目前醫師仍然要注意 VNS 手術中可能會發生心律不整。癲癇的陣發性使辨別 VNS 器材引起的心律不整或是癲癇發作的額外表現是一項大挑戰，利用影像腦波 (video-EEG) 和心電圖監測心臟相關新發事件，將可排除小部分病人發生上述心臟相關事件的可能性。癲癇猝死率 (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) 隨時間的減少是使用 VNS 治療的重要發現，根據 1,819 人的世代研究，植入 VNS 後持續追蹤 3,176 人年，SUDEP 猝死率在前兩年為 5.5%，之後降低至 1.7%。VNS 於睡眠呼吸中止症效果的臨床重要性和治療迄今仍不清楚，仍需小心使用。

VIII. 對於正在接受 VNS 治療的兒童，其不良反應 (adverse effects, AEs) 是否與成人不同。

臨床實踐：相較於成人，兒童可能有較大的傷口感染風險。對兒童發生感染的部位應該要進行額外的監視 (vigilance) 追蹤評估。

(四) 已發表之臨床療效文獻

經過研究設定之 PICOS 篩選後，分別於 Pubmed 及 Cochrane 中搜尋到 114 及 68 篇迷走神經刺激術相關文獻，剔除重複文獻後，再篩選符合之標題與摘要共 148 篇，最後進行全文閱讀之篩選，本研究共蒐集到 3 篇系統性文獻回顧文章，其中 Panebianco 等發表之 Vagus nerve stimulation for partial seizures (Review) [21]和 Cukiert 發表之 Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach[22]相似，皆僅納入隨機分配研究，但以前者為 Cochrane Database of Systematic Reviews 報告較為完整，以下僅摘錄該篇文獻和由 Englot 等發表文獻。

在隨機對照試驗 (RCT) 臨床研究納入 5 篇，從其他系統性文獻回顧尋獲亦符合此研究之設定，因此額外新增 1 篇文獻，共計 6 篇，下列依序報告系統性文獻回顧及 RCT 臨床研究之結果。

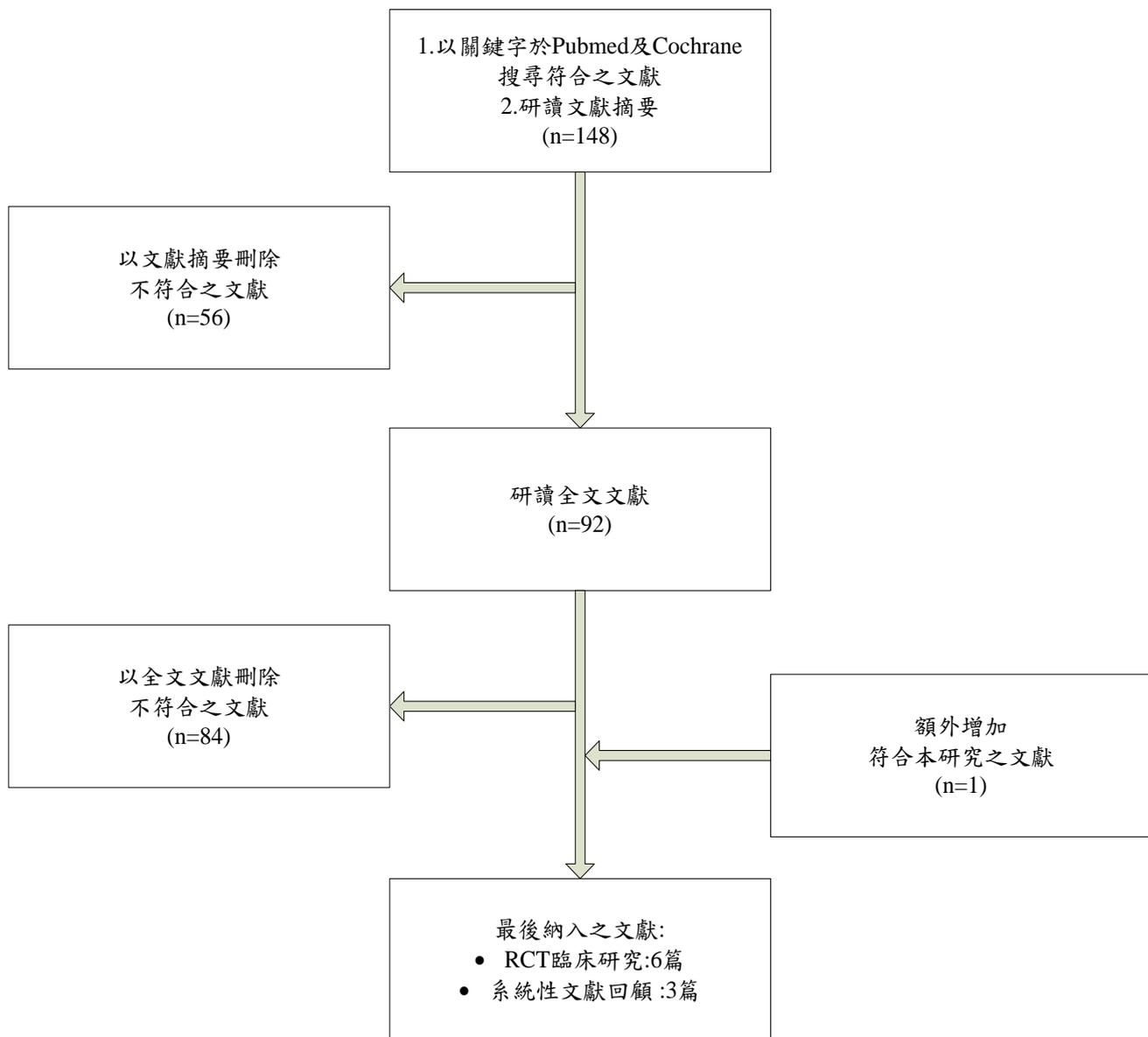


圖 1、迷走神經刺激術之相對療效篩選文獻流程圖

1. 系統性文獻回顧研究

(1) . Dario et al, 2016 [23]

Dario 等為了瞭解使用 VNS 治療可能達到無癲癇狀態 (seizure freedom) 的發生率以及預測因子，分析了 VNS 治療病人結果登記資料庫 (VNS therapy Patient Outcome Registry) 來自 978 中心 (其中 911 位於美國和加拿大治療) 的 1285 位病患；以及進行系統性文獻回顧於 78 篇相關研究納入 2869 名病患。若以資料庫病患進行分析，結果顯示接受 VNS 治療後 0 至 4 個月有 49% 病患會降低至少 50% 的癲癇發作，5.1% 的病患可達到無癲癇狀態；累積到 24 個月至 48 個月則增加至 63% 病患會降低至少 50% 的癲癇發作，8.2% 的病患可達到無癲癇狀態。多變項分析顯示，無癲癇狀態之預測因子包括癲癇發作的年齡 > 12 歲 (OR=1.89, 95% CI=1.38-2.58)、以及癲癇主要為大發作 (predominantly generalized seizures) 類型 (OR=1.36, 95% CI=1.01-1.82)。對 VNS 治療有任何反應的預測因子則為無明顯病灶 (nonlesional) 癲癇 (OR=1.38, 95% CI=1.06-1.81)。若分析依據系統性文獻回顧所蒐集到的研究個案，則結果與上述相似。在 0 至 4 個月有 40.0% 的病患對於 VNS 治療有反應，2.6% 轉換為無癲癇狀態；若累積至追蹤期間結束，有 60.1% 的反應比例，5.0% 達到無癲癇狀態。

(2) . Panebianco et al, 2015 [21]

Panebianco 等以系統性文獻回顧的方法學，搜尋了 Cochrane Epilepsy Group's Specialized Register、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Medline、SCOPUS、ClinicalTrals.gov、和 ICTRP，共篩選出 5 個多中心隨機分配研究 (納入 439 位參與者) 比較使用 VNS 刺激治療有藥物抗性部分發作癲癇 (drug-resistant partial seizures)、無法以手術治療或手術失敗的成人或兒童 [24-28]⁵，相關文獻共 14 篇 [24-37]。4 篇隨機分配研究的統合分析結果顯示，高頻率刺激相較低頻率刺激降低 50% 癲癇發作的機會高，為 1.73 倍 (95% CI=1.13-2.64)。(證據等級為中等)

⁵ 此五篇皆包含在本研究獨立執行系統性文獻回顧所納入文獻內。

2. RCT 臨床研究

隨機對照試驗 (RCT) 臨床研究共計 6 篇，各篇詳細說明如後，本研究利用統合分析方法評估迷走神經刺激術使用於頑固性癲癇病人，高刺激模式相較於低刺激模式可增加 1.68 倍 (95% CI=1.00-2.83) 癲癇發作頻率降低 50% 的機率。

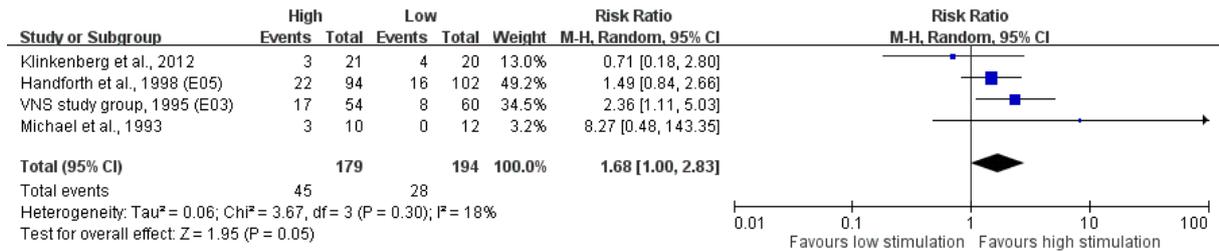
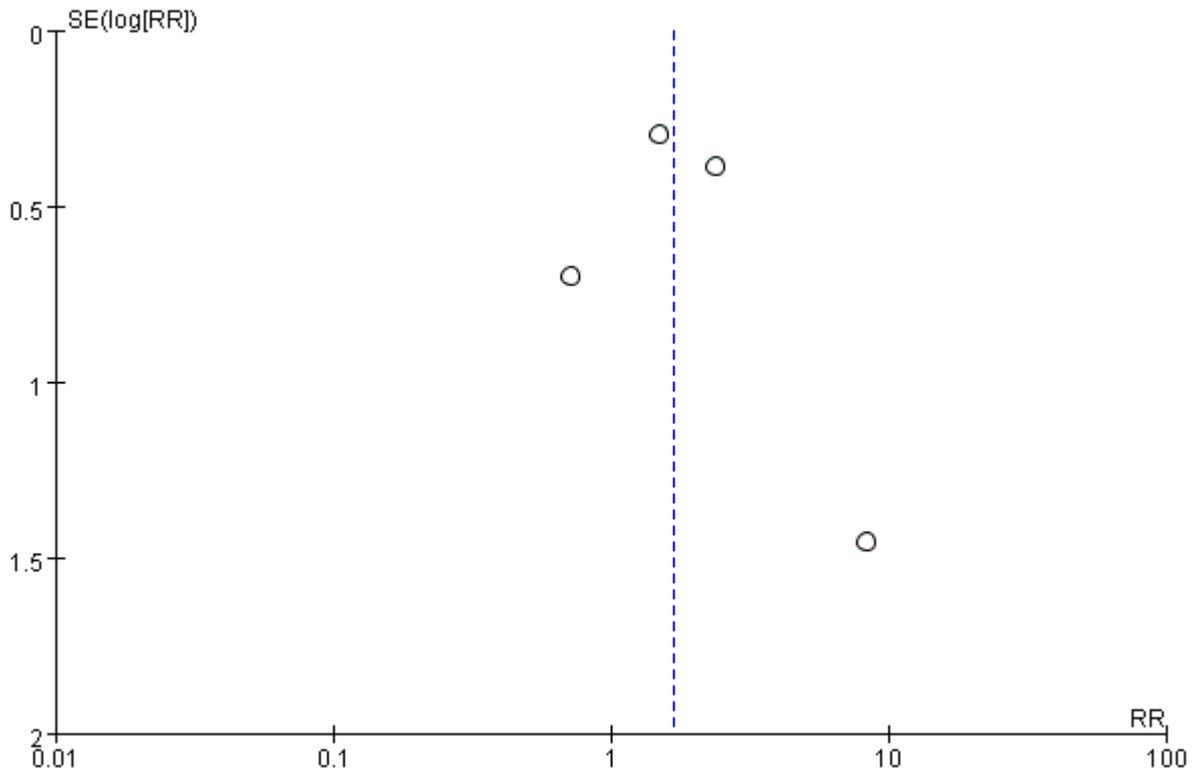


圖 2、迷走神經刺激術隨機臨床試驗之癲癇發作頻率降低 50% 統合分析，高刺激 VS. 低刺激



I. 迷走神經刺激術 (VNS) vs. 最佳藥物規範 (BMP)

(1) . Ryvlin et al, 2014 [38]

PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) 為一個前瞻性、隨機、平行、開放式作業以及長期效益之研究，於 28 個歐洲和加拿大國家進行，欲收案 16-75 歲至少 2 年局部癲癇病史且無法使用 AED 藥物控制之 362 名個案，並追蹤 2 年以評估接受迷走神經刺激術並佐以最佳藥物規範 (VNS+BMP) 的長期健康生活品質發展是否會優於僅接受單一最佳藥物規範 (best medical practice, BMP)。

研究首先會對個案進行 8 週的觀察，以了解個案健康生活品質 (主要結果，使用 89-item Quality of Life in Epilepsy Inventory, QOLIE-89)，以及其他次要結果，包括發作頻率、發作頻率降低 50% 以上、和憂鬱量表 (centre for Epidemiologic Studies Depression scale, CES-D)、抑鬱篩查量表 (Neurological Disorders Depression Inventory in Epilepsy scale, NDDI-E)、臨床整體印象進步量表 (Clinical Global Impression of Improvement scale CGI-I)、不良事件之態樣 (Adverse Event Profile, AEP) 以及抗癲癇藥物使用量 (AED load) 結果等。在第八週確認個案符合收案條件後，隨機平均分配至兩組，之後每三個月追蹤一次直到 24 個月為止。

然而此研究因收案人數不如預期，贊助者遂中止了研究。儘管研究中止，VNS 仍舊未從個案身上移除。Ryvlin 等即就 112 個案進行安全性分析，以及 48 名 VNS+BMP 和 48 名僅接受 BMP 有基線以及至少一次追蹤之生活品質結果者進行療效分析

研究利用重複測量混合模型 (mixed model repeated measures, MMRM) 分析癲癇生活品質量表分數，結果顯示 VNS+BMP 組相較於 BMP alone 的健康生活品質有較佳之改善結果 (VNS+BMP mean±SD : 3.1±0.9, BMP alone mean±SD : 0.6±0.9 ,p<0.05)。於次要結果方面，發作頻率(p=0.03)及臨床整體(p=0.01)印象進步量表(CGI-I)亦為 VNS+BMP 組有較佳之改善結果；而其餘憂鬱量表 (CES-D)、抑鬱篩查量表 (NDDI-E)、不良事件之態樣 (AEP) 以及抗憂鬱藥物負載於兩組間，無達顯著差異。

作者總結 VNS 佐以 BMP 用於治療藥物抗性之局部癲癇患者相較於單一使用 BMP 可顯著提升生活品質。

II. 迷走神經刺激術：高頻刺激 (high stimulation) vs.低頻刺激 (low stimulation)

(1) . Klinkenberg et al, 2012 [26]

Klinkenberg 等人於 2012 年發表之研究，以隨機、活性對照、雙盲、追加 (add on) 之研究設計評估使用迷走神經刺激術之頑固性癲癇兒童，術後發作頻率、發作嚴重度的耐受性及安全性。研究首先進行 12 週基線 (baseline) 評估個案發作頻率以及以修改過之 Chalfont Seizure Severity Scale (NHS3) 了解個案疾病嚴重度後，開始進行 20 週盲性階段，將個案區分為高頻刺激及低頻刺激之兩組；最後全部受試者解盲，並全以高頻刺激做為追加研究設計，觀察 19 週。於盲性階段和追加研究部分，個案之癲癇發作頻率以及嚴重程度都會以基線所實行測量方式進行持續測量個案狀態。個案滿意度和副作用則會以半結構式問卷進行評估。

研究共納入 41 位頑固性癲癇兒童，平均 11 歲又 2 個月、中位數 12 歲又 4 個月、從最小 3 歲 10 個月至最大 12 歲 4 個月。兒童初發癲癇的平均年齡為 2 歲 4 個月，曾平均最高暴露於 7.2 種抗癲癇藥物，植入 VNS 平均使用 2.4 種抗癲癇藥物，其中 15 人接受生酮飲食 (ketogenic diet)。

發作頻率降低 50% 以上的結果顯示，在盲性 (20 週) 階段觀察中，接受高頻刺激的有 3 位 (16%)、低頻刺激則有 4 位 (21%)，兩組於發作頻率降低 50% 以上使用 Fisher's exact 檢定未達顯著差異 ($p=1.00$)；而於解盲後所有個案皆使用高頻刺激並持續追蹤 19 週後，癲癇發作頻率降低 50% 以上共有 9 位 (26%)，每日發作頻率之中位數為 1.12，其與基線階段的每日發作頻率中位數 1.61 相比，前後差異以 t 檢定達顯著差異 ($p=0.02$)。

發作嚴重度以癲癇發作量表 (NHS3) 分數做為評量之結果，於盲性 (20 週) 階段，接受高頻刺激平均降低分數為 0.3、低頻刺激平均降低分數則為 0.6，兩組中位數差異使用 Mann-Whitney U 檢定未達顯著差異 ($p=0.71$)；而解盲後追蹤 (19 週) 階段，所有個案皆接受高頻刺激知平均分數為 8.3，與基線階段之分數 9.5 相比較，前後差異以 t 檢定達顯著差異 ($p<0.001$)。作者認為迷走神經刺激術對於兒童而言，是一項安全且耐受度較高的輔助性治療。

(2) . DeGiorgio et al, 2005 [24]

DeGiorgio 等人於 2005 年所發表之文獻，其研究目的為探討頑固性癲癇病患接受三種不同迷走神經刺激術之電刺激量的安全性及有效性。研究採多中心臨床、隨機試驗之研究設計，三種電刺激量分別為 (VNS on/off 時間)：治療 A 組 (7 秒/18 秒)、治療 B 組(30 秒/30 秒)以及治療 C 組(30 秒/3 分鐘)。研究納入頑固性局部性癲癇病人(intractable localization related seizures)，年齡為 12 歲以上，使用 1 個或 1 個以上的抗癲癇藥物，至少每 30 天發作過 1 次。

共有 64 名個案納入研究，並有 61 位完成研究 (退出原因包括植入部位感染、無法耐受以及失聯)。研究結果顯示，三組於三個月治療期間的累積發作頻率皆顯著降低，治療 A 組發作頻率降低 22% ($p=0.0078$)，治療 B 組降低 26% ($p=0.0270$) 及治療 C 組降低 29% ($p=0.0004$)，若以統計方法比較三組累積發作降低頻率，無論在 50%或 75%降低皆未達統計上顯著差異。

作者認為三種迷走神經刺激術之電刺激量可達到相同的效果，結果亦支持在起始治療時可使用標準治療模式，電刺激 30 秒/休息 5 分鐘。

(3) . Handforth et al, 1998 [25] (E05)

Handforth 等人於 1998 年發表的文獻，以多中心臨床、追加試驗 (add on)、雙盲、隨機及活性對照試驗之研究設計，比較接受高、低頻刺激之迷走神經刺激術用於治療 12 歲至 65 歲每個月至少發生 6 次局部性癲癇發作，包含意識狀態之改變 (複雜性癲癇發作、次發性癲癇發作)，且無法以抗癲癇藥物控制患者 (medically refractory partial-onset seizures) 的安全性及有效性。

研究分成兩階段：3 個月基線 (baseline) 及治療 (treatment) 階段。於基線階段病患會接受四次臨床評估，病患需每日紀錄發作之情形、不良症狀以及用藥情況。經過四次臨床評估後，病患若符合收案條件則會迷走神經刺激術。治療階段始於 VNS 植入後兩週，會以隨機方式分派至高 (on/off cycle: 30 秒/5 分鐘)、低頻刺激組 (on/off cycle: 30 秒/3 小時) 進行觀察。

於 1995 年 1 月 31 日至 1996 年 8 月 29 日，研究於 20 個美國中心共收案 254 位病患，55 位未符合 VNS 植入條件，1 位手術感染，最後共有 198 位成功植入 VNS 個案，以隨機分派至接受高頻刺激組之病患 (94 位) 和低頻刺激組 (102 位)。

結果顯示，高頻刺激組平均總發作頻率降低 27.9%，低頻刺激組平均總發作頻率降低 15.2%，兩組無論使用 nonparametric Aligned Ranks test ($p=0.04$) 或 t test 皆達顯著差異 ($p=0.02$)；此外，局部發作頻率伴隨意識形態改變的結果方面，高頻刺激組降低比例 (13.4%) 顯著高於低頻刺激組 (26.6%) ($p=0.03$)。在整體健康 (well-being) 的改善部分，研究使用整體評估分數 (global evaluation) 來評量，並由訪員、自身以及同伴進行，結果顯示由訪員 ($p=0.02$) 以及自身 ($p=0.004$) 評估的分數高頻刺激組得到較好的改善。作者認為迷走神經刺激術對於頑固性癲癇患者是一個有效且安全的輔助性治療，其對於頑固性癲癇病患而言，亦代表著一項新的非藥物治療選擇。

(4) . VNS study group, 1995 [39] (E03)

VNS study group 於 1995 年所發表之文獻，以多中心臨床、隨機、盲性、活性對照、前瞻和平行(parallel)之研究設計，評估 12 歲以上藥物抗性癲癇病患(medically intractable seizures) 使用不同頻率刺激的有效性與安全性。研究納入 125 位病患進行 12 週基線(baseline) 階段評估，其中 114 位完成 VNS 植入，接著隨機分派至高頻、低頻刺激組觀察 14 週(最後 12 週用以療效評估)，最後解盲後再持續追蹤。

研究結果顯示，在平均發作頻率百分比降低(mean seizure frequency percent reduction) 方面，高頻刺激組(n=54) 相較於基值，平均發作頻率百分比降低 24.5%；而低頻刺激組(n=60) 平均發作頻率百分比降低 6.1%，兩組之間有顯著統計差異(p=0.01)。此外，高頻刺激組發作頻率相較於基線亦顯著下降(p<0.01, 95% CI=-14.1%~-34.9%)，然低頻刺激組發作頻率相較於基線則未達統計上顯著差異(p=0.21, 95% CI=3.6%~-15.8%)。在發作頻率降低 50%以上方面，接受高頻刺激與低頻刺激分別達 31%和 13%，兩組差異達統計上顯著意義(p=0.02)。兩組皆未有病患達無癲癇發作狀態。安全性部分，一名未有心血管疾病病史個案於植入 VNS 後三個月發生心肌梗塞。

作者總結認為 VNS 可視為無法以抗癲癇藥物控制且不適合進行手術個案之有效的治療選擇。

(5) . Micheal et al, 1993 [27]

Michael 等人在 1993 年所發表的文獻，以雙盲、對照及隨機試驗之研究設計，在病患接受迷走神經刺激術前接受 12 週的基線階段觀察，再以雙盲方式隨機分派至高、低頻刺激組，隨後接受 14 週的治療觀察，最後進行解盲並將接受低頻刺激之病患轉換成接受高頻刺激，與原先高頻刺激組一同進行長期（3、6、9 及 12 個月）觀察。

研究共有 22 名病患來自於三個研究中心（包含美國和歐洲）完成了 14 週的對照試驗研究，研究結果顯示平均發作頻率百分比降低(mean seizure frequency percent reduction, SFPR) 部分，接受高頻刺激組的 10 位病患相較於基線 (baseline) 組平均發作頻率百分比降低 33.1% (p=0.0084)；接受低頻刺激組的病患共 12 位，相較於基線組平均發作頻率百分比降低 0.6% (p=0.918)；而高、低頻刺激兩組相比較，其平均發作頻率百分比降低達顯著差異 (p=0.0115)。在 12 個月的解盲後所有病患轉至接受高頻刺激之追蹤觀察期間，15 位完成一年追蹤的病患平均發作頻率百分比於 6、9、12 個月分別為 21.3% (p=0.0134)、31.3% (p=0.0088) 和 35.6% (p=0.0005)，相較於基線皆達統計上顯著差異。沒有死亡或嚴重副作用發生。作者認為 VNS 對於藥物抗性癲癇病患應為一個安全而有效的治療。

表 3、迷走神經刺激術-研究特徵擷錄表

第一作者 /發表年	目標族群		醫療科技	比較品	研究設計
Ryvlin et al, 2014[38]	頑固性癲癇 (pharmacoresistant focal seizures)	成人	迷走神經刺激術 (VNS) +最佳藥物規範 (BMP)	最佳藥物規範 (BMP)	前瞻性研究、隨機試驗、平行試驗、開放式作業、長期效益分析
Klinkenberg et al, 2012[26]	頑固性癲癇 (intractable epilepsy)	兒童	迷走神經刺激術- 高頻刺激 (high stimulation)	迷走神經刺激術- 低頻刺激 (low stimulation)	隨機試驗、活性對照試驗、雙盲試驗、追加試驗 (add on)
DeGiorgio et al, 2005[24]	頑固性癲癇 (intractable localization related seizures)	成人、兒童	迷走神經刺激術 治療 A 組 (7 seconds on/ 18 seconds off)	迷走神經刺激術 治療 B 組、治療 C 組 (30seconds on/30 seconds off, 30 seconds on/3 minutes off)	多中心臨床試驗、隨機試驗
Handforth et al, 1998[25]	頑固性癲癇 (refractory partial-onset seizures)	成人、兒童	迷走神經刺激術- 低頻刺激 (low stimulation)	迷走神經刺激術- 高頻刺激 (high stimulation)	多中心臨床試驗、追加試驗 (add on)、雙盲試驗、隨機試驗、活性對照試驗
VNS study group, 1995[39]	頑固性癲癇 (medically intractable seizures)	成人、兒童	迷走神經刺激術- 高頻刺激 (high stimulation)	迷走神經刺激術- 低頻刺激 (low stimulation)	多中心臨床試驗、隨機試驗、對照試驗
Micheal et al, 1993[27]	頑固性癲癇 (refractory partial seizures)	成人、兒童	迷走神經刺激術- 高頻刺激 (high stimulation)	迷走神經刺激術- 低頻刺激 (low stimulation)	雙盲試驗、對照試驗、隨機試驗

表 4、迷走神經刺激術-研究對象特質擷錄表

第一作者/發表年	對象來源	平均年齡	性別	納入標準	排除標準	收案或研究時間
Ryvlin et al, 2014[38]	歐洲及加拿大的 28 個地點	VNS+BMP：38 歲 BMP：41 歲	男、女	<ol style="list-style-type: none"> 1. 過去有單獨或合併使用至少 3 種 AEDs 藥物失敗者 2. 於進入研究前一個月持續接受至少 1 種 AED 治療 3. 於進入研究前 2 個月，每月至少 1 次局部性發作 	-	2006/02 至 2008/07
Klinkenberg et al, 2012[26]	馬斯垂克大學醫學中心	11 歲 2 個月	男、女	<ol style="list-style-type: none"> 1. 已有接受足夠及穩定的 AED 藥物 2. 植入年齡為 4-18 歲 3. 無可行的癲癇手術 4. 獲得父母與監護人的知情同意書 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 無癲癇發作 2. 前三個月有全般性癲癇 3. 前五個月有進展式的腦病變、退化疾病、惡性腫瘤 4. 有不確定性的醫療疾病 5. 有精神分裂或任何精神疾病狀況 6. 高風險的併發症 7. 有酒精及藥物濫用之紀錄、患有精神疾病需要電痙攣療法、前六個月使用慢性鎮定劑（抗精神病用藥以及抗抑鬱藥） 8. 定期接受抗組織胺、甲氧氯普胺、中樞神經系統活性化化合物 9. 前 30 天使用試驗之藥物 	-
DeGiorgio et al, 2005[24]	-	-	男、女	<ol style="list-style-type: none"> 1. 年齡需滿 12 歲以上 2. 使用一種或多種 AEDs 藥物 3. 30 天內至少有一次意識狀態改變之發作 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 患有心臟、肺或消化性潰瘍疾病 2. 曾接受迷走神經切斷術 3. 30 天內有全身麻醉 4. 同時有服用研究性藥物或臨床試驗器材 5. 難控制的醫療狀況 	-
Handforth et al, 1998[25]	-	高頻刺激：32.1 歲 低頻刺激：34.2 歲	男、女	<ol style="list-style-type: none"> 1. 病患至少 6 次的局部性癲癇發作，包含意識狀態之改變（複雜性癲癇發作、次發性癲癇發作），其超過 30 天且發作間隔不超過 21 天 2. 病患可併有其他癲癇類型 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 惡化性神經系統或醫療條件 2. 懷孕 3. 肺部疾病 4. 主動消化性潰瘍 5. 非癲癇發作史 	1995/01/31 至 1996/08/29

第一作者 /發表年	對象來源	平均年齡	性別	納入標準	排除標準	收案或 研究時間
				3. 病患提供正確的癲癇發作次數 4. 年齡範圍在 12 歲至 65 歲 5. 可接受女性服用適量避孕藥物 6. 使用 1-3 種是受抗癲癇藥物的固定療法，至少一個月或五個半衰期加上兩星期	6. 前 12 個月內有一次以上持續癲癇發作狀態 7. 先前有子宮頸迷走神經切斷術 8. 無法給予適當的同意 9. 先前接受過迷走神經刺激術 10. 腦部刺激術 11. 切除性癲癇手術 12. 無法執行的肺部功能測試 13. 遵從臨床觀察者	
VNS study group, 1995[39]	北美及歐洲的 17 個中心	高頻刺激：33.1 歲 低頻刺激：33.5 歲	男、女	1. 發作頻率為每個月發作 6 次以上 2. 根據國際抗癲癇組織之分類，主要的局部發作類型（單純性、複雜性以及續發行全身性）為主 3. 年齡須於 12 歲以上	1. 罹患進行性或不穩定性之精神疾病 2. 不穩定的醫療情況 3. 懷孕 4. 進入試驗時有服用三種以上的 AEDs 藥物 5. 進入試驗時有服用研究性的 AED 用藥	-
Micheal et al, 1993[27]	美國貝勒醫學院、奧勒岡健康科學大學、佛羅里達大學	32 歲	男、女	-	-	-

表 5、迷走神經刺激術-研究結果指標擷錄表

第一作者 /發表年	組別	納入人數	分析人數	研究品質 (Sign 50 的結果)
Ryvlin et al, 2014[38]	迷走神經刺激術 (VNS) +最佳藥物規範 (BMP)	48 人	48 人	Acceptable (+)
	最佳藥物規範 (BMP)	48 人	48 人	
Klinkenberg et al, 2012[26]	迷走神經刺激術- 高頻刺激	21 人	19 人	Acceptable (+)
	迷走神經刺激術- 低頻刺激	20 人	19 人	
	解盲後追蹤	34 人	34 人	
DeGiorgio et al, 2005[24]	迷走神經刺激術(治療 A 組)	19 人	19 人	Acceptable (+)
	迷走神經刺激術(治療 B 組)	19 人	19 人	
	迷走神經刺激術(治療 C 組)	23 人	23 人	
Handforth et al, 1998[25]	迷走神經刺激術- 高頻刺激	95 人	94 人	Acceptable (+)
	迷走神經刺激術- 低頻刺激	103 人	102 人	
VNS study group, 1995[39]	迷走神經刺激術- 高頻刺激	54 人	54 人	High Quality (++)
	迷走神經刺激術- 低頻刺激	60 人	60 人	
Micheal et al, 1993[27]	迷走神經刺激術- 高頻刺激	10 人	10 人	High Quality (++)
	迷走神經刺激術- 高頻刺激	12 人	12 人	
	解盲後追蹤組	22 人	15 人	

參、成本效益系統性文獻回顧

一、 研究方法

(一) 研究問題

對於頑固性癲癇患者 (Population)，迷走神經刺激術 (Intervention) 相較於其他可能比較品之成本效益 (Outcome) 為何？

Population	頑固性癲癇患者 (drug resistant epilepsy、refractory epilepsy)：成人、兒童
Intervention	迷走神經刺激術 (vagus nerve stimulation)
Comparison	未限定
Outcome	成本 (cost)、遞增成本效果比值 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、效用 (utility)
Study design	成本分析、成本效果分析、成本效用分析以及成本效益分析等研究。排除無法獲得全文或無提供足夠研究設計說明與結果細節的論文。

(二) 已發表之成本效益文獻

擬搜尋文獻電子資料庫 PubMed 和 Cochrane；針對我國本土相關的臨床研究文獻，除了使用前述英文關鍵字外，擬以處置的中文名稱做為關鍵字，擬蒐集的中文電子資料庫平台包括中文電子期刊服務 (Chinese Electronic Periodical Services, CEPS) 和中文電子學位論文服務 (Chinese Electronic Theses&Dissertations services, CETD)。本研究擬排除非英語且非中文的文獻。

詳細關鍵字如下：

Pubmed 資料庫搜尋之關鍵字：

#1	(drug resistant epilepsy OR drug resistant epilepsies OR refractory epilepsy OR refractory epilepsies OR Intractable Epilepsy OR Intractable Epilepsies OR Medication Resistant Epilepsy OR Medication Resistant Epilepsies OR Drug Refractory Epilepsy OR Drug Refractory Epilepsies)
#2	(Vagus Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulation OR Vagal Nerve

	Stimulations OR VNS)
#3	(cost OR costs OR cost effectiveness analysis OR cost utility analysis OR cost benefit analysis OR economic analysis OR cost saving)
#4	#1 AND #2 AND #3

Cochrane 資料庫搜尋之關鍵字：

#1	(drug resistant epilepsy OR drug resistant epilepsies OR refractory epilepsy OR refractory epilepsies OR Intractable Epilepsy OR Intractable Epilepsies OR Medication Resistant Epilepsy OR Medication Resistant Epilepsies OR Drug Refractory Epilepsy OR Drug Refractory Epilepsies)
#2	(Vagus Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulations OR VNS)
#3	#1 AND #2 AND selected in (Technology ; Economic)

二、 研究結果

經過研究設定之 PICOS 篩選後，分別於 Pubmed 搜尋到 39 篇，於 Cochrane 搜尋到 15 篇，扣除重複文獻及不符合之標題與摘要後，共納入 48 篇，再經由全文文獻篩選，最後符合本研究所設定之 PICOS 的文獻共 2 篇（各篇篩除原因詳見附錄），皆針對頑固型癲癇之「兒童」使用迷走神經刺激術（Vagus Nerve Stimulation）與其他介入做比較。

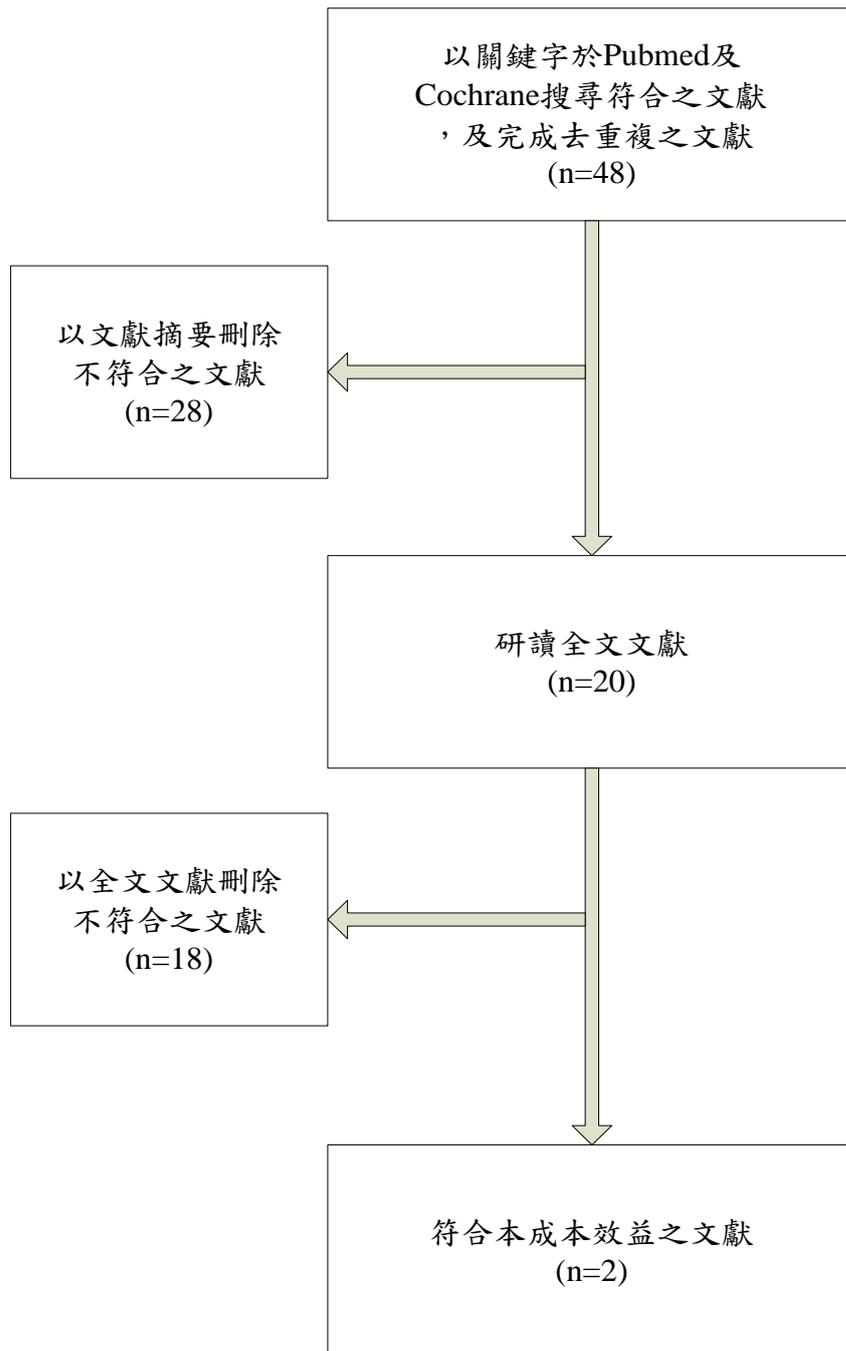


圖 3、迷走神經刺激術之成本效益篩選文獻流程圖

(1) . Fallah et al., 2016 [40]

Fallah 等人 2016 年的研究，利用決策樹模型 (decision tree model) 模擬頑固型癲癇且有結節性硬化症之兒童使用不同治療方法之成本效用。經濟評估模型採第三者付費觀點，其評估期間為 5 年，成本折現 3%。具體而言研究之分析目的包含：

- A. 患有頑固性癲癇且結節性硬化症復發之孩童在使用兩種抗癲癇藥品 (antiseizure drugs, ASDs) 治療失敗之情況下，使用四種治療方法之比較：接受切除性癲癇手術、植入迷走神經刺激術、生酮飲食療法、或是使用 carbamazepine 做為新增之 ASD 治療
- B. 患有頑固性癲癇且結節性硬化症復發之孩童在使用三種 ASDs 失敗之情況下，使用五種治療方法之比較：接受切除性癲癇手術、植入迷走神經刺激術、生酮飲食療法、使用 clobazam 做為新增之 ASD 治療，或是使用實驗性藥物 mTOR 抑制劑

研究結果顯示，目的 (1) 在使用兩種 ASDs 失敗之情況下，相較於其他三種治療選擇，使用 carbamazepine 做為第三個 ASD 藥物治療之成本最低，為 \$6568 美元，而切除性手術之成本最高，為 \$73,383 美元；生酮飲食療法所獲得的 QALY 最少，為 3.60 QALYs，而獲得最多 QALY 為切除性手術，為 4.38 QALYs；迷走神經刺激術費用高且療效較差，相較於其他治療選擇不具成本效益 (dominated)。

目的 (2) 在使用三種 ASDs 失敗之情況下，使用五種治療方法相比之下，成本最低為生酮飲食療法 16,227 美元，成本最高為 mTOR 抑制劑，為 646,046 美元；生酮飲食法所獲得之 QALY 最低，為 3.60 QALYs，而切除性手術獲得之 QALY 最高，為 4.38 QALYs；若以願付價格法 (willing to pay, WTP) 之個人願意支付費用每 QALY 為 100,000 美元計算，接受切除性手術最具成本效益，其成本效益比值為 77,675 美元/4.38 QALYs。迷走神經刺激術及 mTOR 抑制劑相對於其他療效較昂貴且療效較差，不符合成本效益 (dominated)。

(2) . Kinderen et al., 2015 [41]

Kinderen 等人於 2015 年的研究，利用馬可夫模型模擬頑固型癲癇之兒童接受迷走神經刺激術治療、生酮飲食療法以及一般照護之成本效益。其經濟評估採健康照護觀點，參數來自於文獻和專家建議，評估時間為 5 年，成本折現為 4%、效果折現為 1.5%。模型架構採用四個健康狀態來表示個案接受治療後的結果，包括 (1) 無癲癇 (seizure-free)、(2) 有改進的狀態-癲癇改善狀態高於 50% 以上 (improvement)、(3) 無改進的狀態-癲癇改善狀態低於 50% 以下 (no improvement)、(4) 死亡-包含意外死於癲癇狀態或因其他原因死亡 (death)。

在模擬時間為 5 年的研究結果顯示，42% 的病患接受迷走神經刺激術後癲癇發作降低 50% 以上，其平均每病患獲得 3.40 QALY，而平均健康照護成本為 31,581 歐元；30% 的病患使用生酮飲食療法後癲癇發作降低 50% 以上，其平均每病患獲得 3.34 QALYs，而平均健康照護成本卻降低為 30,935 歐元。迷走神經刺激術相較於生酮飲食療法，其成本效益比值為 11,378 歐元。作者認為迷走神經刺激術及生酮飲食療法需以長時間及眾多的病患進行觀察，才會符合成本效益。

表 6、迷走神經刺激術-研究基本資料

第一作者 /發表年	文獻篇名	目標族群			醫療科技 (介入策略)	比較品 (比較策略)	成本效益 分析方法	贊助者
		癲癇類型	成人/兒童	共病症				
Fallah et al, 2016[40]	Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex	頑固性癲癇 (drug resistant epilepsy)	兒童	結節性硬化症	迷走神經刺激術	1. 切除性癲癇手術 2. 生酮飲食療法 3. 使用 carbamazepine 做為第三個 ASD 藥物治療	CUA	-
Kinderen et al, 2015[41]	Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy	頑固性癲癇 (intractable epilepsy)	兒童	-	迷走神經刺激術	1. 生酮飲食療法 2. 一般照護	CEA、CUA	荷蘭健康研究及發展組織 (Netherlands organization for health research and development)

表 7、迷走神經刺激術-參數來源

第一作者 /發表年	醫療科技的相對療效	醫療科技及比較品成本	效用（健康生 活品質校正權重）
Fallah et al, 2016[40]	以統合分析方式蒐集參數之資訊，使用癲癇術後結果分類為依據，其分為四類術後結果(Engel I~IV)，排除使用 ASD 的第三種療法者的兩種結果(無癲癇狀態以及持續發生癲癇狀態)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 醫療服務成本及手術成本：以文獻回顧方式蒐集 2. 門診病患使用 ASD 成本：以微觀 (Microcosting) 方式蒐集其參數 	以 Tufts Medical Center 的網站中使用 CEA Resgistry 資料庫取得其參數
Kinderen et al, 2015[41]	以專家會議方式訂定其參數之資訊，使用癲癇四種狀態結果為分類依據，其分為 (1) 無癲癇、(2) 有改進的狀態 (癲癇改善狀態高於 50% 以上)、(3) 無改進的狀態 (癲癇改善狀態低於 50% 以下)、(4) 死亡 (包含意外死於癲癇狀態或因其他原因死亡)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 癲癇有關的住院治療成本：從 2001 年 Guerrini 等人的文獻中獲得其參數 2. 生酮飲食法的最初成本：來自荷蘭 Kempenhaeghe 癲癇中心第三期的標準協定書中獲得其參數 3. 迷走神經的成本：自 Dutch 的成本研究報告書中取得其參數 	參考其四篇文獻 (Messori et al., 1998; Salomon et al., 2012; Suh and Lee, 2009; Verdian et al., 2008) 取得參數

表 8、迷走神經刺激術-模型基本資料

第一作者 /發表年	模型架構	評估觀點	評估期間	折現	療效評估指標	成本項目
Fallah et al, 2016[40]	Decision tree	第三者付費觀點 (third-party payer)	5 年	成本：3%	QALY	治療的健康照護成本包含下列： 1. 往後的住院 2. ASD 的治療
Kinderen et al, 2015[41]	馬可夫模型 (Markov model)	健康照護觀點 (health care)	5 年	效果：1.5% 成本：4%	QALY	生酮飲食療法的成本包含下列： 1. 癲癇中心 5 天的住院費 2. 神經專科醫師、小兒科醫師、營 養學者、癲癇護理訪問費 3. 實驗成本 迷走神經刺激術的成本包含下列： 1. 教學醫院 2 天的住院費 2. 手術費 3. 設備儀器費 4. 癲癇護理訪問費

表 9、迷走神經刺激術-研究結果與結論

第一作者 /發表年	結果				結論
Fallah et al, 2016[40]	1.患有頑固性癲癇且結節性硬化症復發之兒童在使用兩種 ASDs 失敗之情況下，使用四種治療方法之成本效用分析表				迷走神經刺激術(VNS)相對於其他三類治療方法(癲癇切除手術、生酮飲食療法、使用 carbamazepine 做為第三個 ASD 藥物治療)，較昂貴且相對於其他治療之療效較差，不符合成本效益。
	Treatment strategy	5-Year total cost	5-Year total utility (QALY)	Incremental cost/utility ratio (ICUR)	
	Third ASD (carbamazepine)	\$6,568.49	4.14		
	Ketogenic diet	\$13,458.85	3.6	Dominated	
	VNS implantation	\$50,742.96	3.89	Dominated	
	Resective surgery	\$73,383.93	4.38	\$268,335.11/QALY	
	2.患有頑固性癲癇且結節性硬化症復發之兒童在使用三種 ASDs 失敗之情況下，使用五種治療方法之成本效用分析表				
	Treatment strategy	5-Year total cost	5-Year total utility (QALY)	Incremental cost/utility ratio (ICUR)	
	Ketogenic diet	\$16,227.58	3.6		
	Fourth ASD (carbamazepine)	\$50,861.83	4.11	\$67,579.03/QALY	
	VNS implantation	\$53,511.68	3.89	Dominated	
	Resective surgery	\$77,675.46	4.38	\$77,831.39/QALY	
mTOR inhibitor (everolimus)	\$646,045.93	4.07	Dominated		
Kinderen et al,2015[41]	1.三種療效之成本效益分析結果				以經濟觀點來說，在 12 個月的觀察研究中，癲癇的一般照護比迷走神經刺激術以及生酮飲食療法較具成本效益；以長時間觀察(5 年)，迷走神經成本效益增加的機率為 51%，生酮飲食療法(所有病患於初期未住院且皆使用基本生酮飲食療法)成本效益增加的機率為 63%；迷走神經刺激術及生酮飲食療法需以長時間及眾多的病患進行觀察，才會符合成本效益。
		Expected costs in€ (95%CI)	Expected QALYs (95%CI)	ICER (€ per QALY)	
	At 12 months				
	KD	14,036 (13,310—14,735)	0.693 (0.579—0.747)	KD-VNS Dominant	
	VNS	19,922 (19,391—20,259)	0.688 (0.571—0.742)	KD-CAU 346,899	
	CAU	3306 (2405—3851)	0.662 (0.536—0.710)	VNS-CAU 641,068	
	At 5 years				
	KD	30,935 (27,610—33,347)	3.338 (2.823—3.612)	KD-VNS 11,378	
	VNS	31,581 (29,233—33,356)	3.395 (2.876—3.747)	KD-CAU 86,025	
	CAU	15,029 (11,155—17,389)	3.153 (2.604—3.372)	VNS-CAU 68,489	

肆、本土成本效益分析

一、研究方法

(一) 研究問題

主要採用健保署觀點，建構符合我國本土情境之決策分析模型，以比較使用迷走神經刺激術治療兒童頑固性癲癇成本效益。

(二) 研究方法與材料

1. 分析方法：本研究採成本效用分析 (cost-utility analysis)。
2. 觀點：健保署觀點 (health payer perspective)，意即為所納入成本僅包含健保給付項目，未包含民眾自費部分。
3. 比較方案：以迷走神經刺激術作為介入策略，比較組則為未接受迷走神經刺激術。
4. 目標族群：為兒童頑固性癲癇病患。
5. 模擬分析期間：本研究設定模擬分析的追蹤期間為 6 年，為迷走神經刺激術電池壽命。
6. 決策分析模型：由於頑固性癲癇病患之癲癇發作頻率並非為一穩定狀態，使用決策樹或馬可夫決策模型 (Markov decision model)，難以完全符合臨床實踐；又此類型模型建構需搭配個案詳細臨床數據，雖已尋求臨床醫師合作，許多參數仍難以建構，故本研究參考 Forbes 等 (2003) [42, 43] 研究，以需要被治療的人數 (numbers needed to treat, NNT) 的概念進行成本效用分析。其概念為新治療法比舊治療法多 1 個成功治療案例所需治療的病人數。
7. 療效評估指標：生活品質校正生命年 (quality-adjusted life years, QALYs)。
8. 折現率：療效與成本折現率皆為 3%
9. 參數基礎值假設：

(1) 迷走神經刺激術療效

Tsai 等 (2016) 發表台灣兒童使用迷走神經刺激術治療頑固性癲

癇之療效，觀察 2 年後癲癇發作頻率降低 50%的機率約為 25%，估計每治療 4 位就有一位可以達到降低 50%以上的癲癇發作。

另，本研究執行之相對療效系統性文獻共納入 6 篇隨機對照試驗 (RCT) 臨床研究，利用統合分析方法評估迷走神經刺激術使用於頑固性癲癇病人，高刺激模式相較於低刺激模式可增加 1.68 倍 (95% CI=1.00-2.83) 癲癇發作頻率降低 50%的機率；估計每治療 10 位就有一位可以達到降低 50%以上的癲癇發作。

(2). 癲癇成本

台灣已公開發表估計癲癇成本的文獻鮮少，對於使用迷走神經刺激術對於醫療耗用的影響研究更是難以取得。Forbes 等 (2003, 2008) [42, 43] 的迷走神經刺激術成本效用研究，納入多篇研究以估算使用迷走神經刺激術治療頑固性癲癇，減少癲癇發作後對於成本的影響。雖然各國醫療成本因醫療體系和臨床治療有所差異而無法互相推算，然仔細觀察 Forbes 等 (2003, 2008) 的研究，顯示在癲癇發作頻率降低 50%後，其醫療成本也減少了約 45%，此一現象亦可於日本的研究發現[44]。

本研究利用 2010 年百萬歸人檔定義出頑固性癲癇兒童⁶，估計 12 歲以下頑固性癲癇兒童，每人平均每年看診次數約為 33.5 次，醫療費用部分，每人每年平均看診所耗用之藥物費用約為 1 萬 6 千元，每人每年平均健保總醫療費用約為 4 萬 6 千元；住院方面，平均住院次數約為 3.9 次，每人每年平均住院耗用之健保總費用約為 38 萬元。每人每年總醫療花費約為 42.8 萬元。

綜合上述，本研究假設若頑固性癲癇兒童使用迷走神經刺激術後，年醫療費用會降低 45%，此降低成本即為使用迷走神經刺激術會節省的

⁶ 癲癇患者以國際疾病分類代碼 (ICD9-CM) 之前三碼為 345 且主、次診斷三次以上者，方可納入分析；抗癲癇藥物係以藥理特性分類蒐尋其藥品學名名稱，首先以 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 分類系統建立初步藥品清單，再經由衛生福利部中央健康保險署的「健保用藥品項網路查詢服務」，查詢藥品清單之歷年健保給付品項的健保藥品代碼及相關藥品資訊，進而完成完整的藥品資料清單，以此清單進行資料之分析。若個案於觀察時間內(2009-2013)服用兩種以上抗癲癇藥物，則定義為頑固性癲癇。

醫療成本，約 19.2 萬元。

(3). 迷走神經刺激術治療相關醫療服務成本

本研究依據衛生福利部中央健康保險署的業務單位所提供「103 年第 9 次全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準專家諮詢會議」之資料作為參考，迷走神經刺激術治療系統植入之診療成本約 2 萬元；後續參數調整之診療項目成本約為 2000 元。個案在植入迷走神經刺激術治療系統植入後，於一年內可能需要多次的參數調整，此會依據不同病人狀況而有所不同，本研究遂以每人每月可能調整一次參數進行評估。

(4). 迷走神經刺激術治療系統成本

本研究於各醫院官方網頁搜尋迷走神經刺激術所須使用特殊材料自費價格，共有臺灣大學附設醫院新竹分院、台中榮民總醫院及中山醫學大學附設醫院提供迷走神經刺激治療系統自費價格，依據此三家醫院平均自費金額（迷走神經刺激治療系統總費用包含迷走神經刺激產生器及導線，型號包括 102 或 103）作為參考，平均金額約 106 萬元。

(5). 生活品質校正生命年

依據 Messori 等（1998）[45]和 Forbes 等（2003, 2008）的研究，設定植入迷走神經刺激術後，個案可獲得 0.285 個生活品質校正生命年。

10. 經濟評估結果：經濟評估結果將以遞增成本效果比值（incremental cost-effectiveness ratio，以下簡稱 ICER 值）為指標，其計算公式如下：

$$\text{Incremental cost - effectiveness ratio (ICER)} = \frac{\Delta c}{\Delta e} = \frac{c_1 - c_0}{e_1 - e_0}$$

11. 由於我國目前對醫藥衛生介入計畫符合成本效益的 ICER 值的閾值仍未有共識，因此本研究暫時以 WHO 所建議的以人均 GDP 作為評斷是否符合成

本效益的參考，並以小於人均 GDP 視為非常符合成本效益，根據行政院主計處所公告 105 年人均 GDP 為 22,540 美元，換算台幣約為 728,718 元（1 美元：32.33 台幣）。

表 10、迷走神經刺激術成本效用分析參考表

項目	參數
NNT	4
特材費用	1063666
植入 VNS 費用	21495
VNS 參數調整費用	1490
癲癇病患平均總醫療花費	427914
生活品質校正生命年	0.285
醫療費用節省之比例	0.45
電池使用壽命(年)	6

二、 研究結果

本研究依據上述所建構之參數，針對 12 歲以下頑固型癲癇孩童進行成本效用分析。

(一) 成本效用分析

12 歲以下頑固型癲癇病患，每治療 4 位就有一位成功達到癲癇發作降低 50% 以上，每位個案皆須負擔迷走神經刺激術治療系統成本和相關醫療服務成本 $(=(1,063,666+21,495+12*1490)*4)$ ，包括第一年每月的參數調整，以及次年的每半年參數調整 $(=1490*2*4)$ ，扣除植入 VNS 後降低癲癇發作所節省的成本，即為遞增成本效果比值的分子。依據文獻，植入 VNS 可獲得 0.285 個 QALY，此即為遞增成本效果比值的分母。綜合上述，遞增成本效果比值為 2,236,471 元，表示每多獲得一個 QALY 所需花費成本約為 223.6 萬元，約 3 個 GDP。

年	支出	植入 VNS 所節省的成本	未折現成本	折現成本	未折現效用	折現效用
0	4,412,164	-	4,412,164	4412164		
1	11,920	189,000	- 177,080	-171922	0.285	0.277
2	11,920	189,000	- 177,080	-166915	0.285	0.269
3	11,920	189,000	- 177,080	-162053	0.285	0.261
4	11,920	189,000	- 177,080	-157333	0.285	0.253
5	11,920	189,000	- 177,080	-152751	0.285	0.246
6			3,349,684	3,452,888	1.71	1.54
					ICER=2,236,471	

(二) 敏感度分析

1. 療效參數—需要治療的個案數：

- (1). 本研究統合分析之結果顯示，每 10 位接受迷走神經刺激術治療的頑固型癲癇患者才有一位成功會達到降低 50% 以上的癲癇發作。依據其結果將接受迷走神經刺激術治療的頑固型患者更改為 10 位進行推估，ICER 值增加為 652 萬元。

- (2). 若依據 Forbes 等 (2003, 2008) [42, 43] 研究，需要治療的個案數設定為 2，則 ICER 值降低為 80.7 萬元，接近 1 個 GDP。
2. 迷走神經刺激術治療系統成本：若特材成本能降低 50%，ICER 值會降低至 85.8 萬元。
 3. 迷走神經刺激術治療系統電池壽命：若電池壽命延長為 8 年，ICER 值會降低至 158.4 萬元。

綜合上述，依據我國本土參數所估算出的遞增成本效果比值為 2,236,471 元，表示每多獲得一個 QALY 所需多花費成本約為 223.6 萬元，約 3 個 GDP。若 VNS 能使癲癇發作頻率降低 50% 的比例增加、特材成本降低、或是 VNS 電池壽命增加的情況下，可以增加 VNS 用於治療兒童頑固性癲癇的成本效益。

伍、 健保財務影響分析

一、 研究方法

本研究計算若健保署給付迷走神經刺激術後可能帶來的財務衝擊，由於目前尚未有明確的給付規範，本研究參考專家建議和文獻[46,47]，最後選以「兒童頑固性癲癇」作為未來若健保給付迷走神經刺激術，可能的給付範圍和使用族群。兒童定義為 18 歲以下，另 12 歲以下的病患族群對於迷走神經刺激術的反應率（response rate）較高，故本研究分別呈現 18 歲以下病患族群以及 12 歲以下病患族群之預算影響分析。以下說明分析架構：

- （一） 情境設定：原情境為迷走神經刺激術診療項目未納入健保給付，民眾皆為自費；新情境為健保署將迷走神經刺激術診療項目納入給付。此情境為新增關係，財務衝擊即為健保署引進迷走神經刺激術診療項目後所新增加的成本。
- （二） 目標族群（可能適用）人數估算：依據已公開發表研究報告、市場調查報告、既有統計資料、或是健保資料庫分析結果，做為推估可能接受迷走神經刺激術診療項目的病人數。
- （三） 市佔率和預計會實際使用人數估算：諮詢臨床專家，估計目標族群中，有多少比例的病患會實際使用迷走神經刺激術診療項目。
- （四） 納入考量的成本：迷走神經刺激術診療項目成本，以過去健保署提案之支付標準成本分析表做為參考依據；並同時考量迷走神經刺激術治療系統之特材成本。
- （五） 財務衝擊：依據納入考量的成本、目標族群、市佔率等參數估算新情境和原情境下成本，將新情境成本扣除原情境下成本即為健保將迷走神經刺激術診療項目納入給付所帶來的財務衝擊。

(六) 敏感度分析：若上述參數具有較高的不確定性，佐以敏感度分析供決策者參考。

二、 研究結果

(一) 目標族群-使用兩種以上抗癲癇藥物之頑固性癲癇病患

本研究參考已發表文獻，顯示兒童癲癇的盛行率於已開發國家為每千人 3.2-5.5 人[48]，以及 Berg 等（2006）研究顯示兒童癲癇發展為頑固性癲癇約需 3~5 年，比例約為 23.2%[49]。依據上述參數，以國家發展委員會所公告之中華民國人口推估(105 年至 150 年)中推估，每年 18 歲以下頑固性癲癇盛行個案每年約為 1750 人；12 歲以下頑固性癲癇盛行個案每年約為 1200 人；又依據文獻顯示，33.8%頑固性癲癇個案會緩解（remission）或未再發生癲癇（seizure free）[49]，進一步推測每年藥物無法有效控制癲癇發作達一年以上的頑固性癲癇個案於 18 歲以下約為 600 人；12 歲以下約為 400 人。

(二) 可能接受迷走神經刺激術治療之個案數

目前迷走神經刺激術尚未納入健保，病患家屬可能考量經濟因素而未接受此項手術。若未來迷走神經刺激術納入健保給付後，本研究經諮詢專家了解，頑固性兒童癲癇病患家屬或照顧者考量迷走神經刺激術為一輔助治療，須花費一段時間進行刺激器參數、電流、頻寬調整，部分病患仍需持續服藥；或是雖其侵入性較一般腦部手術低，但仍為一侵入性治療等相關因素，並非全部個案皆會接受迷走神經刺激術。再考量醫師評估部分個案可藉由手術治療使癲癇病情改善、緩解甚至根絕癲癇發作的情形；或是扣除不適合進行迷走神經刺激術個案，估計每年可能接受迷走神經刺激術的個案有限，約佔所有頑固性癲癇個案的 15%，於 18 歲以下約為 90 人（為 $600*15%=90$ ）；若僅計算 12 歲以下則約 60 人（為 $400*15%=60$ ）；此數值也可能有高估之虞。依據澳洲 MSAC 公開的給付報告，澳洲人口約為 2400 萬人，其估計迷走神經刺激術納入給付第一年至第五年約有 60-150 人會接受植入手術，前五年共約 500 名個案，此數值為不限於使用於兒童的估計值。

(三) 健保醫療服務預算之影響

本研究依據衛生福利部中央健康保險署的業務單位所提供「103 年第 9 次全民健康保險醫療服務給付項目及支付標準專家諮詢會議」之資料作為參考，迷走

神經刺激術治療系統植入之診療成本約 2 萬元；後續參數調整之診療項目成本約為 1500 元。個案在植入迷走神經刺激術治療系統植入後，於一年內可能需要多次的參數調整，此會依據不同病人狀況而有所不同，本研究遂假設第一年每人每月可能調整 1 次參數，次年後每年調整 2 次參數來進行預算影響評估，避免過度低估。在同時考慮每人會進行一次迷走神經刺激術治療系統植入，和 20 次參數調整的預算，本研究推估若迷走神經刺激術治療系統的 2 項相關醫療服務皆納入健保給付，給付範圍為 18 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加約 354~381 萬元的醫療服務預算；若給付範圍為 12 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加約 236~282 萬元的醫療服務預算。

(四) 健保特殊材料預算之影響

本研究於各醫院官方網頁搜尋迷走神經刺激術所須使用特殊材料自費價格，共有臺灣大學附設醫院新竹分院、台中榮民總醫院及中山醫學大學附設醫院提供迷走神經刺激治療系統自費價格，依據此三家醫院平均自費金額（迷走神經刺激治療系統總費用包含迷走神經刺激產生器及導線，型號包括 102 或 103）作為參考，平均金額約 106 萬元。

若迷走神經刺激術治療系統納入健保給付，給付範圍為 18 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加 9927 萬元的特材預算；若給付範圍為 12 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加 6618 萬元的特材預算。

(五) 對健保總額預算之影響

綜合上述，若健保同時將迷走神經刺激術之相關特材以及醫療服務納入給付，給付範圍為 18 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年對健保的預算影響約為 9954 萬元；若給付範圍為 12 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年對健保的預算影響約為 6663 萬元。值得注意的是，此部分預算影響未呈現 6~8 年後使用迷走神經刺激術之個案會有更換電池的需求。

陸、討論與結論

本研究已針對迷走神經刺激術進行相對療效和成本效益證據蒐集與評估，而關於迷走神經刺激術之療效證據，亦選擇合適的經濟評估方法，建構符合本土情境的決策分析模型進行分析，並進行預算衝擊分析，本研究亦依據分析結果提出納入健保給付之相關建議。

本研究搜尋英國、加拿大以及澳洲等國之醫療科技評估報告，僅有查獲英國和澳洲，加拿大則無查詢到與本研究相關之醫療科技評估報告。英國 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 對於成人及兒童的頑固性癲癇病患皆有不同的介入處置指引，而澳洲 MSAC (Medical Services Advisory Committee) 則是針對廠商的申請案評估與做結論建議，其支持 MBS (Medical Benefits Schedule) 給付迷走神經刺激術用於治療難治性癲癇的少數病人群。國際臨床指引方面，美國神經學會 (American Academy of Neurology, AAN) 於 2013 年發表以證據為基礎的迷走神經刺激術癲癇治療更新指引，提出幾點建議：VNS 可考慮做為兒童局部或大發作癲癇的輔助治療，以及雷葛氏症候群 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS) 病人的輔助治療；成人使用 VNS 治療癲癇，可能會有改善情緒的額外效益；VNS 植入數年後的病人，VNS 可能仍持續具有療效；對於 VNS 最佳的刺激間隔模式設定仍然未有定論，還沒有足夠的證據支持採用標準刺激或是快速刺激模式設定來減少癲癇發作。

相對療效證據蒐集與評估方面，綜合所蒐集納入的文獻結果，皆顯示迷走神經刺激術為一項安全且耐受度較高的輔助性治療。成本效益證據蒐集與評估方面，納入的文獻皆是針對「兒童」頑固型癲癇以 VNS 與其他癲癇處置來做比較，Fallah 等於 2016 年研究顯示 VNS 相對於其他處置較昂貴且療效沒有比較好，並不符合成本效益；Kinderen 等於 2015 的研究則建議須以更大樣本數和高品質的比較性臨床試驗，並有較長時間的追蹤數據和生活品質等發作頻率之外的結果來評估 VNS 的治療成本。

成本效益分析部分，主要採用健保署觀點，建構符合我國本土情境之決策分析模型，以比較使用迷走神經刺激術治療兒童頑固性癲癇成本效益。依據我國本土參數所估算出的遞增成本效果比值為 2,236,471 元，表示每多獲得一個 QALY 所需多花費成本約為 223.6 萬元，約 3 個 GDP。若 VNS 能使癲癇發作頻率降低 50% 的比例增加、特材成本降低、或是 VNS 走電池壽命增加的情況下，可以增加 VNS 用於治療兒童頑固性癲癇的成本效益。

健保財務影響分析部分，本研究參考專家建議和文獻，最後選以「兒童頑固性癲癇」作為未來若健保給付迷走神經刺激術，可能的給付範圍和使用族群。本研究依據文獻和專家建議估算每年可能接受迷走神經刺激術的頑固性癲癇病患，於 18 歲以下約為 90 人；於 12 歲以下約為 60 人。設定迷走神經刺激術治療系統植入之診療成本約 2 萬元；後續參數調整之診療項目成本約為 1500 元。給付範圍為 18 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加約 354~381 萬元的醫療服務預算；若給付範圍為 12 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加約 236~282 萬元的醫療服務預算。依據自費價格設定迷走神經刺激治療系統總費用約為 106 萬元，給付範圍為 18 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加 9927 萬元的特材預算；若給付範圍為 12 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年健保需增加 6618 萬元的特材預算。若健保同時將迷走神經刺激術之相關特材以及醫療服務納入給付，給付範圍為 18 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年對健保的預算影響約為 9936 萬元；若給付範圍為 12 歲以下藥物無法有效控制的頑固性癲癇個案，每年對健保的預算影響約為 6624 萬元。

依據上述結果，本研究認為在迷走神經刺激術治療系統的特殊材料成本降價後，其可增加迷走神經刺激術用於兒童頑固性癲癇病患的成本效益，健保可考慮將其醫療服務與特殊材料納入給付範圍。

柒、參考文獻

1. Atlas: Epilepsy Care in the World 2005. World Health Organization.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43298/1/9241563036_eng.pdf.
Published 2005. Accessed August 15, 2016.
2. Epilepsy. World Health Organization.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Accessed August 15, 2016.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-482.
4. 全民健康保險醫療統計. 衛生福利部.
http://www.mohw.gov.tw/CHT/DOS/Statistic.aspx?f_list_no=312&fod_list_no=1604. Accessed August 15, 2016.
5. Excellence NifHaC. Epilepsies: diagnosis and management, Clinical guideline [CG137]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>. Published 2012. Accessed August 15, 2016.
6. Schachter SC. Seizure disorders. *Med Clin North Am* 2009; 93(2): 343-351, viii.
7. Goldenberg MM. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35(7): 392-415.
8. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365(10): 919-926.
9. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49(7): 1230-1238.
10. Kong ST, Ho CS, Ho PC, Lim SH. Prevalence of drug resistant epilepsy in adults with epilepsy attending a neurology clinic of a tertiary referral hospital in Singapore. *Epilepsy Res* 2014; 108(7): 1253-1262.
11. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 1: 3-7.
12. Laxer KD, Trinkka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & behavior : E&B* 2014; 37: 59-70.
13. Provincial Guidelines for the Management of Medically-Refractory Epilepsy in Adults and Children who are not Candidates for Epilepsy Surgery. Critical Care Services Ontario.
http://www.braininstitute.ca/sites/default/files/epilepsy_snapshot-provincial_guidelines_for_management_of_mre_in_adults_and_children_who

- [are not candidates for surgery.pdf](#). Published March 2016. Accessed August 16, 2016.
14. 黃匯淳. 癲癇，可以不再發作. *中國醫訊* 2014; 130: 9-10.
 15. 李旭東. 迷走神經刺激術-專治頑固型癲病患. *台中榮總醫訊* 2012; 170: 1-3.
 16. National Institute for Health and Care Excellence. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children, Interventional procedures guidance(IPG) 50. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg50>. Published 2004. Accessed March 17, 2017.
 17. Medical Services Advisory Committee. 1118 Assessment report-Vagus nerve stimulation for epilepsy. Australian Government. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1118-public>. Published 2008. Accessed March 17, 2017.
 18. Medical Services Advisory Committee. Public Summary Document, Application No. 1358 – Vagus Nerve Stimulation Therapy. Australian Government. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1358-public>. Published 2015. Accessed March 17, 2017.
 19. Committee MSA. Public Summary Document, Application No. 1358.1-Vagus Nerve Stimulation Therapy (resubmission). Australian Government. <http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1358.1-public>. Published 2016. Accessed March 17, 2017.
 20. Morris GL, 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013; 81(16): 1453-1459. doi: 1410.1212/WNL.1450b1013e3182a1393d1451. Epub 2013 Aug 1428.
 21. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (4): Cd002896.
 22. Cukiert A. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy: An Evidence-Based Approach. *Prog Neurol Surg* 2015; 29: 39-52.
 23. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and Predictors of Seizure Freedom With Vagus Nerve Stimulation for Intractable Epilepsy. *Neurosurgery* 2016; 79(3): 345-353.
 24. DeGiorgio C, Heck C, Bunch S, et al. Vagus nerve stimulation for epilepsy: randomized comparison of three stimulation paradigms. *Neurology* 2005; 65(2): 317-319.
 25. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation

- therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51(1): 48-55.
26. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54(9): 855-861.
 27. Michael JE, Wegener K, Barnes DW. Vagus nerve stimulation for intractable seizures: one year follow-up. *J Neurosci Nurs* 1993; 25(6): 362-366.
 28. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995; 45(2): 224-230.
 29. Amar AP, Heck CN, Levy ML, et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery* 1998; 43(6): 1265-1276; discussion 1276-1280.
 30. Dodrill CB, Morris GL. Effects of Vagal Nerve Stimulation on Cognition and Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 2001; 2(1): 46-53.
 31. Aalbers MW, Klinkenberg S, Rijkers K, et al. The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in children with refractory epilepsy: an exploratory study. *Neuroimmunomodulation* 2012; 19(6): 352-358.
 32. Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995; 20(3): 221-227.
 33. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2000; 42(2-3): 203-210.
 34. Holder LK, Wernicke JF, Tarver WB. Treatment of refractory partial seizures: preliminary results of a controlled study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(10 Pt 2): 1557-1571.
 35. Lotvall J, Lunde H, Augustinsson LE, Hedner T, Svedmyr N, Ben-Menachem E. Airway effects of direct left-sided cervical vagal stimulation in patients with complex partial seizures. *Epilepsy Res* 1994; 18(2): 149-154.
 36. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 2. Safety, side effects, and tolerability. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35(3): 627-636.
 37. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve

- stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35(3): 616-626.
38. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia* 2014; 55(6): 893-900.
 39. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995; 45(2): 224-230.
 40. Fallah A, Weil AG, Wang S, Lewis E, Baca CB, Mathern GW. Cost-utility analysis of competing treatment strategies for drug-resistant epilepsy in children with Tuberous Sclerosis Complex. *Epilepsy & behavior : E&B* 2016; 63: 79-88.
 41. de Kinderen RJ, Postulart D, Aldenkamp AP, et al. Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy. *Epilepsy research* 2015; 110: 119-131.
 42. Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, Roberts RC. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12(5): 249-256.
 43. Forbes R. Cost-utility of vagus nerve stimulation (VNS) therapy for medically refractory epilepsy--an update. *Seizure* 2008; 17(4): 387-388.
 44. Onomura A, Yamamoto T, Iseki H, Iwasaki K, Umezu M. Advantages by Vagus Nerve Stimulation Therapy in Patient in Medically Refractory Epilepsy Based on Analysis of Direct Medical Cost of One General Hospital in Japan. *レギュラトリーサイエンス学会誌* 2015; 5(2): 111-120.
 45. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Zaccara G. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. *European journal of clinical pharmacology* 1998; 53(6): 421-427.
 46. Tsai JD, Chang YC, Lin LC, Hung KL. The neuropsychological outcome of pediatric patients with refractory epilepsy treated with VNS--A 24-month follow-up in Taiwan. *Epilepsy & behavior : E&B* 2016; 56: 95-98.
 47. Chen CY, Lee HT, Chen CC, et al. Short-term results of vagus nerve stimulation in pediatric patients with refractory epilepsy. *Pediatrics and neonatology* 2012; 53(3): 184-187.
 48. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with*

videotape 2015; 17(2): 117-123.

49. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Annals of neurology* 2006; 60(1): 73-79.