



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Brywaracetam we wskazaniach:

terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci powyżej 4 r.ż. i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.31.2023
(Aneks do opracowania nr: OT.4320.22.2020)

Data ukończenia: 31 sierpnia 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BRV	brywaracetam
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>Confidence interval</i>)
CZN	Cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health technology assessment</i>)
IS	Istotność statystyczna
IV	Podanie dożylne
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
ORR	Całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>Overall response rate</i>)
PO	Poziom odpłatności
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	5
2. Rekomendacje kliniczne	6
2.1. Encefalopatie padaczkowe pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i inne rzadkie genetycznie uwarunkowane encefalopatie padaczkowe	8
2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	8
2.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	9
2.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	9
2.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	11
2.2. Podsumowanie.....	11
3. Źródła.....	13
4. Załączniki.....	14
4.1. Wykaz leków zawierających brywaracetam finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	14
4.2. Strategia wyszukiwania publikacji	14

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4320.22.2020. Na podstawie ww. opracowania wydano warunkowo pozytywną Opinię Rady Przejrzystości nr 258/2020 z dn. 5 października 2020 r.¹ w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej brywaracetam we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.: terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia udzieli i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych. Stanowisko Rady Przejrzystości było pozytywne „pod warunkiem obniżenia ceny i ograniczenia populacji do dzieci powyżej 4 roku życia”. Aktualnie refundowane wskazania pozarejestryjne dla brywaracetamu uwzględniają powyższe ograniczenie populacji do dzieci powyżej 4 roku życia² i zlecenie Ministra Zdrowia przekazanie pismem znak PLR.07.12.2023.JKB z 18 maja 2023 r. dotyczy tak zawężonego wskazania względem oceny z 2020 r.

W czasie poprzedniej oceny wnioskowanych wskazań pozarejestryjnych, wskazanie zarejestrowane dla produktu leczniczego Briviact było ograniczone do pacjentów „w wieku od 4 lat”³, w lutym 2022 r. wskazanie zarejestrowane rozszerzono do pacjentów „w wieku od 2 lat”⁴. Urzędowa cena zbytu w momencie poprzedniej oceny Agencji wynosiła 381,00 zł dla produktu leczniczego Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml, 300 ml, kod EAN: 5909991272234 oraz 355,60 zł dla produktu leczniczego Briviact, tabletki powlekane, 50 mg, 56 szt., 5909991272333⁵. Obecnie UCZ jest niższa o 10% i wynosi odpowiednio 343,00 zł i 320,13 zł (DZ. URZ. Min. Zdr. 2023.72)⁶.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 4.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

¹ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/ORP/U_40_331_05102020_o_258_brivaracetamum_off_label.pdf

² <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/72/>

³ W terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką (https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.22.2020_brywaraceta.pdf)

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/briviact-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-opinion-briviact-ii-32-g_en.pdf

⁵ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/off/2020/RPT/OT.4320.22.2020_brywaraceta.pdf

⁶ <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2023/72/>

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 23-24.08.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2020 roku (OT.4320.22.2020⁷).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od września 2020 r. przeszukano następujące źródła:

polskie:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND), <https://ptnd.pl/>
- Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE), <http://www.epilepsy.org.pl/>

ogólnoeuropejskie:

- European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.org/>
- European Paediatric Neurology Society (EPNS), <https://www.epns.info/>
- European Federation of Neurological Societies (EFNS), <https://www.fens.org/>

światowe:

- International League Against Epilepsy (ILAE), <https://www.ilae.org/>
- World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>

Inne:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

Wyszukiwanie w języku angielskim:

- epilepsy / epileptic encephalopathy / Dravet syndrome / Lennox-Gastaut syndrome / Infantile Spasms Syndrome
- european / international / world
- guideline / management / recommendation / consensus / position / statement

Wyszukiwanie w języku polskim:

- padaczka / encefalopatie padaczkowe / zespół Lennox-Gastauta / zespół Dravet / zespół Westa
- wytyczne / zalecenia / rekomendacje / konsensus

W wyniku aktualizacji wytycznych analitycy Agencji odnaleźli ogólnoświatowy konsensus ekspertów z 2022 r. (International Consensus Wirrell 2022) dotyczący diagnostyki i leczenia zespołu Draveta, zalecenia niemieckojęzycznych towarzystw neuropediatrycznych German-Speaking Society of Neuropediatrics z 2022 r. (GSSN 2022) dotyczące leczenia zespołu Westa oraz aktualizację wytycznych National Institute for Health and Care Excellence z 2022 r. (NICE 2022) dotyczącą zaleceń w leczeniu padaczki u dzieci, młodzieży i dorosłych, w tym zespołu Dravet, zespołu Westa i zespołu Lennox-Gastauta

W zaleceniach International Consensus Wirrell 2022 i GSSN 2022 nie odniesiono się do stosowania brywaracetamu odpowiednio w zespole Draveta i w zespole Westa. Wytyczne NICE 2022 również nie odnoszą się do stosowania brywaracetamu w tych wskazaniach ani we wskazaniu zespół Lennox-Gastauta. Jedyne zalecenia dotyczące brywaracetamu przedstawione w wytycznych NICE 2022 obejmują zastosowanie brywaracetamu w leczeniu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych w ramach leczenia uzupełniającego drugiego rzutu, a więc we wskazaniu mieszczącym się w ramach wskazania zarejestrowanego.

Eksperti NICE zalecają w kolejnych liniach leczenia w populacji dziecięcej z Zespołem Draveta dietę ketogeniczną oraz terapię leviteracetamem lub topiramatem, w przypadku Zespołu Lennox-Gastauta dietę ketogeniczną i felbamat, natomiast w przypadku Zespołu Westa w wytycznych opisane jest jedynie leczenie pierwszej i drugiej linii. W żadnym przypadku zalecenia nie obejmują stosowania brywaracetamu w późniejszych liniach leczenia (po leczeniu I i II linii).

⁷ https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/234/RPT/OT.4320.22.2020_brywaracetam.pdf [data dostępu: 30.08.2023r.]

W wytycznych przedstawionych w poprzednim opracowaniu AOTMiT z 2020 roku (OT.4320.22.2020) nie odniesiono się do terapii III i kolejnych linii leczenia u pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi, ani do możliwości stosowania brywaracetamu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>NICE 2022⁸ (Wielka Brytania)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> niektórzy autorzy złożyli deklarację o konflikcie interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne National Institute for Health and Care Excellence dotyczące padaczki u dzieci, młodzieży i dorosłych z 2022 r.</u></p> <p>Wytyczne wskazują na zastosowanie brywaracetamu w leczeniu uogólnionych napadów toniczno-klonicznych w ramach leczenia uzupełniającego drugiego rzutu - wskazanie zarejestrowane tj. w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat z padaczką.</p> <p>Ponadto wytyczne NICE oprócz zaleceń dotyczących wskazania zarejestrowanego dla brywaracetamu, przedstawiają również zalecenia dotyczące zespołów padaczkowych rozpoczynających się w okresie dzieciństwa: Zespołu Draveta, Zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Westa, padaczki skroniowej oraz Zespołu Doose. W żadnym z tych wskazań wytyczne nie rekomendują brywaracetamu w terapii w ramach kolejnych linii leczenia.</p> <p>Leki przeciwpadaczkowe stosowane w zespołach padaczkowych rozpoczynających się w dzieciństwie są lekami niezarejestrowanymi, chyba że dopuszczono je do stosowania w przypadku konkretnego zespołu.</p> <p>Zespół Draveta (ang. Dravet syndrome)</p> <p>Wytyczne omawiają postępowanie w przypadku pierwszej lub drugiej linii leczenia, zalecenia te nie obejmują stosowania wnioskowanego brywaracetamu na żadnym etapie leczenia.</p> <p>W ramach dalszych możliwości leczenia (po leczeniu pierwszej i drugiej linii)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli potrójna terapia jest nieskuteczna u dziecka w wieku poniżej 2 lat lub leczenie drugiej linii jest nieskuteczne u dzieci w wieku powyżej 2 lat, należy rozważyć jedną z poniższych opcji dodatkowych (po konsultacji z zespołem ds. diety ketogennej lub neurologiem posiadającym wiedzę specjalistyczną w zakresie padaczki): <ul style="list-style-type: none"> ○ Dieta ketogeniczna ○ Leviteracetam ○ Topiramát <p>Jeśli pierwszy wybór będzie nieskuteczny, należy rozważyć inne opcje dodatkowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli wszystkie inne możliwości leczenia zespołu Draveta okażą się nieskuteczne, należy rozważyć podanie bromku potasu pod okiem neurologa specjalizującego się w leczeniu padaczki. <p>Inne uwagi dotyczące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ wytyczne wymieniają przeciwwskazane leki, które mogą zaostrzać drgawki u osób z zespołem Draveta: karbamazepina, gabapentyna, lakoamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, pregabalina, tiagabina, wigabatryna <p>Zespół Lennox-Gastauta (ang. Lennox-Gastaut syndrome)</p> <p>Wytyczne omawiają postępowanie w przypadku pierwszej lub drugiej linii leczenia, zalecenia te nie obejmują stosowania wnioskowanego brywaracetamu na żadnym etapie leczenia.</p> <p>W ramach dalszych opcji leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli napady utrzymują się po leczeniu trzeciego rzutu, należy rozważyć dietę ketogenną jako leczenie dodatkowe (po konsultacji z zespołem ds. diety ketogennej) • Jeśli wszystkie inne możliwości leczenia okażą się nieskuteczne, należy rozważyć felbamat jako leczenie uzupełniające (po konsultacji z neurologiem specjalizującym się w padaczkę) <p>W kwietniu 2022 r. felbamat nie został dopuszczony do stosowania w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Inne uwagi dotyczące leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ wytyczne wymieniają leki, które mogą zaostrzać drgawki u osób z zespołem Draveta: karbamazepina, gabapentyna, lakoamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, pregabalina, tiagabina, wigabatryna. <p>Zespół Westa (ang. infantile spasms syndrome):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wytyczne omawiają postępowanie jedynie w przypadku pierwszej lub drugiej linii leczenia, zalecenia te nie obejmują stosowania wnioskowanego brywaracetamu na żadnym etapie leczenia <p>Jeżeli pierwszy wybór leczenia drugiej linii okaże się nieskuteczny, należy rozważyć kolejne opcje drugiej linii leczenia.</p>

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813>
[data dostępu: 24.08.2023 r.]

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	<i>Siła zaleceń i poziom dowodów:</i> metodologia GRADE
International Consensus Wirrell 2022 (Świat) <i>Konflikt interesów:</i> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji	<u>Międzynarodowy konsensus dotyczący diagnostyki i leczenia zespołu Draveta</u> Wytyczne w czwartej linii leczenia zespołu Draveta zalecają stosowanie topiramatu i diety ketogenną. Nie odniesiono się do brywaracetamu. Siła zaleceń i poziom dowodów: zalecenia przyjęte na drodze konsensusu ekspertów (metoda Delphi).
GSSN 2022 (Niemcy/Austria /Szwajcaria) <i>Konflikt interesów:</i> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <i>Źródło finansowania:</i> Brak informacji	<u>Zalecenia międzydiscyplinarnego zespołu dotyczące leczenia zespołu Westa (napadów padaczkowych u niemowląt)</u> W przypadku niepowodzenia leków pierwszego rzutu, mogą być rozważone inne opcje terapeutyczne, takie jak dieta ketogenna, sultiam, topiram, walproinian, zonisamid lub benzodiazepiny (siła zaleceń: silna. poziom dowodów: niski, konsensus > 75% ekspertów). W zaleceniach nie doprecyzowano, które leki powinny być stosowane po co najmniej trzech nieudanych wcześniejszych próbach leczenia. W zaleceniach nie odniesiono się do brywaracetamu

GSSN - German-Speaking Society of Neuropediatrics; NICE - National Institute for Health and Care Excellence

2.1. Encefalopatie padaczkowe pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i inne rzadkie genetycznie uwarunkowane encefalopatie padaczkowe

2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analizy Agencji przeprowadziły aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2020 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających brywaracetam w leczeniu encefalopatii padaczkowych pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 29.08.2023 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 19.09.2020 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4320.22.2020.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dzieci i młodzież poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych, po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia

Interwencja: brywaracetam (roztwór doustny lub tabletki)

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 4.2 do niniejszego opracowania.

2.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 2 badania pierwotne: jedno badanie retrospektywne (Ferragut Ferrejtans 2022) i jedno badanie przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – RWE, ang. real world evidence (Russo 2022).

Ponadto włączono 2 przeglądy systematyczne: jeden z metaanalizą (Song 2023) oraz jeden bez metaanalizy (Verrotti 2020).

2.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

BADANIA PIERWOTNE

Russo 2022

Badanie dotyczyło skuteczności i tolerancji leczenia uzupełniającego brywaracetamem (BRV) u dzieci i młodzieży z ciężką postacią padaczki lekoopornej, u których zastosowano wcześniej więcej niż 5 leków przeciwpadaczkowych (AED, ang. *antiepileptic drugs*). Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono na grupie 45 pacjentów pediatrycznych (w tym 28 płci męskiej, średni wiek wszystkich pacjentów $12,4 \pm 4,4$ lat) z ciężką padaczką lekooporną (padaczka ogniskowa 14 chorych, uogólniona padaczka 2 chorych, encefalopatia padaczkowa 29 pacjentów), leczoną BRV przez co najmniej 1 miesiąc, z okresem obserwacji wynoszącym > 6 miesięcy. Terapię rozpoczynano od minimalnej dawki BRV od 1 i 2 mg/kg/dobę podawane dwa razy na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosiła 4 mg/kg/dobę. Odpowiedź na leczenie (zmniejszenie częstości występowania napadów padaczkowych $\geq 50\%$) wystąpiła u 19/45 pacjentów (42,2%) u 4/45 pacjentów (8,9%) uzyskano redukcję napadów o $\geq 75\%$, a u 2/45 pacjentów (4,4%) zaobserwowano uwolnienie się od napadów. Czynniki prognostycznymi istotnie związanymi z lepszym rokowaniem były: początek padaczki > 12. miesiąca życia ($p = 0,001$), czas trwania choroby ≤ 6 lat ($p = 0,036$) i niższa częstotliwość napadów na początku badania ($p = 0,008$). Nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie danych demograficznych, typów/etiologii padaczki i stanu psychicznego, niepełnosprawności lub zmiennych terapeutycznych. 21 pacjentów (46,6%) przerwało stosowanie BRV, w tym 13 pacjentów (28,9%) z powodu braku skuteczności, 8 pacjentów (17,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych.

Według autorów badania wykazano, że brywaracetam był skutecznym i tolerowanym leczeniem u dzieci i młodzieży z ciężką padaczką lekooporną, zwłaszcza gdy początek napadu nastąpił w wieku > 12 miesięcy, czas trwania padaczki ≤ 6 lat, a częstość napadów przed leczeniem BRV była niska.

Ferragut Ferrejtans 2022

Retrospektywne badanie dotyczyło oceny skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa brywaracetamu (BRV) u dzieci chorych na padaczkę, które otrzymały leczenie BRV przed 16. rokiem życia i przeszły okres obserwacji wynoszący co najmniej 3 miesiące. W badaniu udział wzięło 66 pacjentów (w tym 65% płci męskiej, mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia 8,8 lat), którzy otrzymali BRV. U 93,4% badanych zdiagnozowano padaczkę lekooporną (2 lub więcej linii leczenia lekami przeciwpadaczkowymi (ASD ang. *antiepileptic drugs*) przed podaniem BRV: 2ASDs 61,1%, 3 ASDs 15,1% i 4 lub więcej 72,3%), a u 40,9% (27) encefalopatię padaczkową (17 pacjentów z niesklasyfikowaną encefalopatią padaczkową, 5 pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut). Mediana maksymalnej stosowanej dawki wynosiła 4,3 mg/kg/dobę. U 30,3% przypadków częstotliwość napadów zmniejszyła się o ponad 50% (14/66 pacjentów), a u 9% (6/66 pacjentów) napady ustąpiły. U 40,9% (27/66) nie zaobserwowano redukcji w częstotliwości napadów, a u 28,85% (19/66) redukcja była mniejsza niż 50%. Większą skuteczność zaobserwowano u pacjentów, którzy otrzymali większe dawki oraz, u których przeprowadzono bezpośrednią zmianę z lewetiracetamu (LEV) na BRV. Wykazano, że brak skuteczności LEV nie była związana z brakiem odpowiedzi na leczenie BRV. Po 6–12 miesiącach korzystną odpowiedź zaobserwowano u 13/66 pacjentów (19,7%), z czego u 4/66 nie wystąpiły napady. U 24/66 pacjentów (36,4 %) BRV musiało zostać wycofane: 14 z powodu braku skuteczności (21,2 %) u 10 ze względu na pojawienie się skutków ubocznych (15,1%). Działania niepożądane (często: drażliwość, zaburzenia zachowania, zaburzenia funkcji poznawczych i senność) stwierdzono u 24,2% (16/66) pacjentów.

PRZEGLĄDY

Verrotti 2020

Celem przeglądu była analiza skuteczności i tolerancji BRV u pacjentów w wieku pediatrycznym. W przeglądzie uwzględniono wyniki 3 badań (Strzelczyk 2018, Nissenkorn 2019, Liu 2019) dotyczących stosowania BRV w wybranych zespołach padaczkowych.

W retrospektywnym badaniu Strzelczyk 2018, w którym udział wzięli zarówno pacjenci dorośli jak i dzieci (średni wiek $29,8 \pm 15,8$, 12 pacjentów z 41 miało <18 lat), pozytywną odpowiedź odnotowano wśród pacjentów z młodzieńczą padaczką miokloniczną: u 60% pacjentów doszło do znacznego zmniejszenia częstości napadów, a u 40% napady ustąpiły. Wszyscy pacjenci dotknięci dziecięcą padaczką z napadami nieświadomości i zespołem Jeavonsa nie odpowiadali na leczenie BRV, u 50% pacjentów u których zdiagnozowano padaczkę miokloniczno-astatyczną (2 chorych) zaobserwowano znaczną redukcję napadów.

Badanie Nissenkorn 2019 jednoramiennie, retrospektywne badanie przekrojowe obejmowało 31 (21 (64,5%) poniżej 16 r.ż.) pacjentów w wieku $13,8 \pm 4,07$ (6,9–20 lat) leczonych brywaracetamem. Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia stosowali średnio $9,1 \pm 4,5$ (zakres 3–16) leków przeciwpadaczkowych. Czas trwania terapii wynosił od 2 do 24 miesięcy ($6,7 \pm 7,3$ mies.). Okres obserwacji trwał 3 miesiące. Wiek w momencie wystąpienia padaczki wynosił $5,7 \pm 3,7$ lat. U 20 pacjentów zdiagnozowano padaczkę ogniskową; 11 miało zespoły padaczkowe: 5 pacjentów zespół Lennox-Gastauta (LGS), 3 pacjentów z zespołem Jeavonsa i 3 chorych z padaczką miokloniczno-atoniczną. Brywaracetam podawano średniej dawce $3,8 \pm 1,8$ mg/kg, jako terapia dodana do średnio $2,1 \pm 1,25$ leków przeciwpadaczkowych. W grupie chorych na LGS 2 na 5 pacjentów odpowiedziało na leczenie BRV, natomiast u 2 pacjentów zgłoszono nasilenie napadów padaczkowych. Wśród pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 50% uzyskano u 40% (2/5) pacjentów. Redukcję napadów padaczkowych o 90% uzyskano u pacjentów z zespołem Jeavonsa, w związku z czym wprowadzono monoterapię. Podobny wynik stwierdzono u dorosłych pacjentów z uogólnioną padaczką lekooporną, u których BRV stosowano niezgodnie z zaleceniami producenta w monoterapii, uzyskując klinicznie istotną poprawę w zakresie liczby napadów.

W publikacji Liu 2019 przedstawiono wyniki otwartego, jednoramiennego badania fazy IIa, w którym oceniano krótkoterminowe (3 tygodnie) bezpieczeństwo stosowania, tolerancję, farmakokinetykę w stanie stacjonarnym oraz wstępną skuteczność brywaracetamu w postaci roztworu doustnego u dzieci w wieku od 1 miesiąca do <16 lat chorych na padaczkę. Dawkę brywaracetamu w postaci roztworu doustnego w dwóch podzielonych dawkach dobowych zwiększano co tydzień: około 0,8, 1,6 i 3,2 mg/kg/dobę u pacjentów w wieku ≥ 8 lat oraz 1,0, 2,0 i 4,0 mg/kg/dobę u pacjentów w wieku <8 lat. Do badania włączono 100 pacjentów z padaczką (51,5% pacjentów z napadami ogniskowymi, 40,4% z uogólnionymi oraz 13,1% o typie nieokreślonym). Co najmniej dwie uprzednie linie leczenia stosowało ok. 62,6% pacjentów (w tym 30,3% powyżej pięciu). Badanie ukończyło 90 (90%) chorych. Okres wstępny trwał 1 tyg. okres oceny 3. tyg. W badaniu udział wzięło 6 pacjentów z LGS, 3 z DS, 1 z zespołem Westa, 1 z zespołem Doose'a i 7 innych chorych z encefalopatiami padaczkowymi. U 4 z 9 pacjentów, którzy kontynuowali leczenie, wystąpiła odpowiedź na leczenie BRV, w tym u wszystkich osób z zespołem Draveta i zespołem Doose'a. Żaden z pacjentów z LGS lub inną encefalopatią nie odpowiedział na BRV w porównaniu z 43% odpowiedzi uzyskanymi wśród dorosłych pacjentów (dotkniętych LGS). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowano u 66/99 (66,7%) pacjentów, w tym TEAE związane z zastosowanym leczeniem u 32/99 (32,3%) pacjentów. Do najczęściej (u $\geq 5\%$) obserwowanych TEAE należały: konwulsje, drażliwość, gorączka, senność i zmniejszony apetyt. U 6 (6,1%) pacjentów wystąpiła konieczność przerwania terapii w wyniku TEAE.

W przeglądzie przedstawiono wyniki metaanalizy wszystkich uwzględnionych w przeglądzie badań RCT z udziałem dzieci, oceniając bezpieczeństwo i tolerancję BRV wśród 149 pacjentów. 94% badanych zgłosiło co najmniej jedną reakcję. Większość z nich pojawiła się na początku leczenia (31% w pierwszym tygodniu i około 80% w pierwszych trzech miesiącach). 56 spośród 140 działań niepożądanych uznano za związane z lekiem. Zgłoszono dwa zgony jednak nie były one związane z leczeniem. TEAE były na ogół łagodne, najczęściej występowały senność i zmniejszenie apetytu (6% i 10% przypadków). Poważne reakcje pojawiły się u 30 pacjentów (20%) i polegały na nasileniu napadów padaczkowych lub stanie padaczkowym. Przerwanie leczenia z powodu TEAE było rzadkie (tylko 34 pacjentów spośród wszystkich dzieci w badaniu retrospektywnym i jedynie 12 z 149 pacjentów z badania RCT), co potwierdza dobrą tolerancję BRV. Objawy ustępowały zawsze po odstawieniu leczenia. Przerwanie terapii było częściej spowodowane brakiem skuteczności (42 pacjentów) niż brakiem tolerancji.

Song 2023

Przegląd systematyczny z meta-analizą dotyczył bezpieczeństwa i skuteczności stosowania brywaracetamu u dzieci ze zdiagnozowaną padaczką. Do przeglądu ostatecznie włączono 9 badań opisujących stosowanie

brywaracetamu w monoterapii lub terapii uzupełniającej u łącznie 503 dzieci (w wieku ≤ 18 lat). Wśród włączonych badań znalazło się 5 publikacji (badania włączone do analizy głównej: Nissenkorn 2019 i Visa-Reñé 2020 oraz badania dodatkowe: Liu 201, McGuire 2019 oraz Patel 2020), które zostały uwzględnione w ramach poprzedniego opracowania Agencji z 2020 r. (OT.4230.22.2020). W raporcie uwzględniono także dwie publikacje pierwotne (Russo 2022 i Ferragut Ferrejtans 2022) uwzględnione w niniejszym raporcie. W przeglądzie nie wyodrębniono wyników dotyczących wnioskowanej populacji tj. dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych. Przedstawione wyniki dotyczyły dzieci chorych na padaczkę bez względu na typ choroby. Nie wskazano jaki odsetek pacjentów stosował leczenie wcześniejszych linii. Odsetek odpowiedzi rozumianej jako zmniejszenie częstości napadów $\geq 50\%$ wyniósł 35% (95% CI: 0,24–0,47), objawy ustąpiły u 18% pacjentów (95% CI: 0,10–0,25). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłoszono u 39% pacjentów (95% CI: 0,09–0,68). Najczęściej zgłaszanym TEAE była senność (9% pacjentów, (95%CI:0,07 0,12)). Zaburzenia psychiczne lub zaburzenia zachowania pojawiały się u 12% badanych.

2.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Spoto 2021

Celem przeglądu była ocena przyczyn genetycznych i możliwości leczenia w przypadku napadów występujących u noworodków. W przeglądzie autorzy powołują się na dostępność badań obserwacyjnych (Gowda 2021⁹, Nissenkorn 2019), które wykazały skuteczną odpowiedź pacjentów z padaczką encefalopatyczną we wczesnym okresie niemowlęctwa (tj. zespołem Lennox-Gastauta, zespół Draveta, młodzieńcza padaczka miokloniczna i miokloniczno-atoniczna). W przeglądzie zawarto również informację o trwającym jednoramiennym otwartym badaniu NCT03325439, mającym na celu ocenę farmakokinetyki brywaracetamu (BRV) u noworodków z napadami padaczkowymi, które nie były odpowiednio kontrolowane za pomocą poprzednich AED, w celu określenia optymalnej dawki BRV, a także ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BRV. W fazie eksploracyjnej i potwierdzającej badania stosowano BRV w postaci doustnej, natomiast w fazie rozszerzonej badania zakładano możliwość zmiany postaci BRV na doustną.

Należy zwrócić uwagę, że badanie, na które powołują się autorzy przeglądu, zostało przedwcześnie zakończone w 2022 r. ze względu na trudności związane z włączaniem pacjentów (enrolment challenges), zakończenie badania nie było powiązane z kwestiami bezpieczeństwa¹⁰. Wstępne wyniki badania NCT03325439 dotyczące farmakokinetyki, tolerancji i bezpieczeństwa brywaracetamu są dostępne jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego i nie obejmują postaci doustnej¹¹.

2.2. Podsumowanie

Głównym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest niejednorodność populacji. Dotyczą one różnych typów padaczek, w tym ocenianych encefalopatii padaczkowych i nie wyodrębniają wyników dla ocenianych wskazań. Odnalezione badania obejmują pacjentów pediatrycznych z padaczką lekooporną, w tym pacjentów po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia, ale nie wyodrębniają wyników dla tej subpopulacji. Niemniej jednak wskazują, że odpowiedź na leczenie brywaracetamem (BRV) występuje u znacznego odsetka pacjentów pediatrycznych z różnymi postaciami encefalopatii padaczkowych opornych na wcześniejsze leczenie.

W ramach aktualizacji dowodów naukowych przedstawionych w poprzednim opracowaniu odnaleziono dwa badania retrospektywne. Badanie Russo 2022 dotyczyło skuteczności i tolerancji leczenia uzupełniającego brywaracetamem u dzieci i młodzieży (N=45, średni wiek 12,4 \pm 4,4 lat) z ciężką postacią padaczki lekoopornej (padaczka ogniskowa N=14, padaczka uogólniona N=2, encefalopatie padaczkowe N=29), u których zastosowano wcześniej więcej niż 5 leków przeciwpadaczkowych. Do badania włączono pacjentów z leczonych BRV przez co najmniej 1 miesiąc, z okresem obserwacji wynoszącym > 6 miesięcy. Odpowiedź na leczenie

⁹ badanie Gowda 2021 nie zostało uwzględnione w niniejszym raporcie, ponieważ zostało opublikowane jedynie w postaci listu do redakcji: Gowda VK, et al. Effectiveness and Safety of Brivaracetam in Children. *Indian J Pediatr* 88, 506 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03697-6> [data dostępu: 30 sierpnia 2023 r.]

¹⁰ NCT03325439; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03325439>, [data dostępu: 30 sierpnia 2023 r.]

¹¹ Krauwinkel W, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of intravenous brivaracetam in neonates with seizures: interim analysis of a phase 2/3, open-label trial. 34th International Epilepsy Congress (IEC) | Virtual Congress | August 28 – September 1, 2021 https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10139682/1/IEC%202021%20BRV%20N01349%20interim%20%28final%20PK%29%20poster_upload_16Aug21.pdf [data dostępu : 30 sierpnia 2023 r.]

wystąpiła u 42,2% pacjentów. Według autorów badania wykazano, że brywaracetam jest skutecznym i tolerowanym lekiem u dzieci i młodzieży z ciężką padaczką lekooporną, zwłaszcza gdy początek napadu nastąpi w wieku > 12 miesięcy, czas trwania padaczki ≤6 lat, a częstość napadów przed leczeniem BRV jest niska.

Retrospektywne badanie Ferragut Ferrejtans 2022 dotyczyło oceny skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci chorych na padaczkę (N=66, mediana wieku w chwili rozpoczęcia leczenia 8,8 lat), które otrzymały leczenie BRV przed 16. rokiem życia i przeszły okres obserwacji wynoszący co najmniej 3 miesiące. U 93,4% badanych zdiagnozowano padaczkę lekooporną (2 lub więcej linii leczenia przed podaniem BRV: 2ASDs 61,1%, 3 ASDs 15,1% i 4 lub więcej 72,3%), a u 40,9% encefalopatie padaczkowe (17 pacjentów z niesklasyfikowaną encefalopatią padaczkową, 5 pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta). U 30,3% pacjentów częstość napadów zmniejszyła się o ponad 50%, a u 9% pacjentów napady ustąpiły. U 24/66 pacjentów (36,4 %) BRV musiało zostać wycofane: 14 z powodu braku skuteczności (21,2 %) u 10 ze względu na pojawienie się skutków ubocznych (15,1%). Działania niepożądane (często: drażliwość, zaburzenia zachowania, zaburzenia funkcji poznawczych i senność) stwierdzono u 24,2% (16/66) pacjentów.

Spśród dwóch odnalezionych przeglądów systematycznych, w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Song 2023 przedstawione wyniki dotyczące stosowania brywaracetamu u dzieci chorych na padaczkę bez względu na typ choroby. Odsetek odpowiedzi rozumianej jako zmniejszenie częstości napadów ≥ 50% wyniósł 35% (95% CI: 0,24–0,47), objawy ustąpiły u 18% pacjentów (95% CI: 0,10–0,25). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) zgłoszono u 39% pacjentów (95% CI: 0,09–0,68). Najczęściej zgłaszanym TEAE była senność (9% pacjentów, (95%CI: 0,07 0,12)). Zaburzenia psychiczne lub zaburzenia zachowania pojawiały się u 12% badanych.

Podobnie w przeglądzie Verrotti 2020, którego celem była analiza skuteczności i tolerancji BRV u pacjentów w wieku pediatrycznym, uwzględniono badania obejmujące pacjentów z różnymi postaciami padaczki. W przeglądzie przywołano m.in. wyniki badań, które zostały opisane w poprzednim opracowaniu Agencji: Nissenkorn 2019 (wśród głównych dowodów naukowych), Strzelczyk 2018 i Liu 2019 (opisane jako dodatkowe dowody naukowe).

W poprzednim opracowaniu Agencji OT.4320.22.2020 analizę główną skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brywaracetamu oparto na trzech jednoramiennych badaniach retrospektywnych: Willems 2018, Nissenkorn 2019 oraz Visa-Rene 2019, które również były niejednorodne pod względem populacji, zarówno w zakresie wskazania jak i wieku pacjentów. W opracowaniu OT.4320.22.2020 jako podstawowe ograniczenia odnalezionych badań wskazano: brak grupy kontrolnej, retrospektywny charakter, małą liczebność próby oraz brak pełnego raportowania wyników podgrupach.

W badaniu Willems 2018, obejmującym dzieci, młodzież i dorosłych m.in. z zespołem Lennox-Gastauta, z napadami związanymi z stwardnieniem guzowatym, padaczką miokloniczną Unverrichta-Lundborga, padaczką z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie, zespołem Dravet, ceroidolipofuscynozą neuronalną, zespołem Angelmana oraz pacjentów z mutacją SCN9A, KCN2A, GRIN-2B, RBFOX1 oraz z padaczkami o innej etiologii, dla subpopulacji poniżej 18 r.ż., po 3 miesiącach obserwacji redukcję częstości napadów o ponad 50% i 25% raportowano odpowiednio u 4/9 (44,4%) i 1/9 (11%) pacjentów. Brak napadów odnotowano u 2/9 (22,2%).

W badaniu Nissenkorn 2019 w populacji poniżej 20 r.ż., wśród pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta (n=5), zespołem Jeavonsa (n=3) oraz zespołem Doose (n=3), zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 50% uzyskano odpowiednio u 40% (2/5), 66,7% (2/3) i 66,7% (2/3) pacjentów.

W badaniu Visa-Rene 2019 w populacji pacjentów poniżej 18 r.ż. z encefalopatiami padaczkowymi (18/46, 39%), w tym z zespołem Lennox-Gastauta (n=6), zespołem Dravet (n=3), zespołem Westa (n=1), zespołem Doosa (n=1), padaczką z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie (n=1) i innymi encefalopatiami (n=6) oraz u pacjentów z napadami ogniskowymi (24/46, 52%), w subpopulacji pacjentów encefalopatiami padaczkowymi 9/18 (50%) pacjentów kontynuowało terapię brywaracetamem po 12 miesiącach obserwacji. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 4/9 (44%) pacjentów, w tym u wszystkich pacjentów z zespołem Dravet (3/3) i pacjenta z zespołem Doose (1/1). Natomiast odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta oraz innymi encefalopatiami.

3. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ferragut Ferrejtans 2022 F. Ferragut Ferretjans, et al., Efficacy of Brivaracetam in children with epilepsy, *Epilepsy Research*, Volume 177,2021,106757,ISSN 0920-1211, <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106757>.
- Nissenkorn 2019 A. Nissenkorn, et al. Treatment with brivaracetam in children – The experience of a pediatric epilepsy center, *Epilepsy & Behavior* 101 (2019) 106541, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106541>
- Russo 2022 A. Russo, et al. Brivaracetam add-on treatment in pediatric patients with severe drug-resistant epilepsy: Italian real-world evidence, *Seizure*,Volume 102,2022,Pages 120-124,ISSN 1059-1311, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.10.001>.
- Song 2023 Song T, Feng L, Xia Y, Pang M, Geng J, Zhang X and Wang Y (2023) Safety and efficacy of brivaracetam in children epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.* 14:1170780. doi: 10.3389/fneur.2023.1170780
- Spoto 2021 Spoto, G, et al. An Overview of Genetic Causes and Treatment Options. *Brain Sci.* 2021, 11, 1295. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101295>
- Verrotti 2020 Verrotti A, Grasso EA, Cacciatore M, Matricardi S, Striano P. Potential role of brivaracetam in pediatric epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2021 Jan;143(1):19-26. doi: 10.1111/ane.13347. Epub 2020 Oct 13. PMID: 32966640.

Rekomendacje kliniczne

- GSSN 2022 Ramantani G, et al. Treatment of Infantile Spasm Syndrome: Update from the Interdisciplinary Guideline Committee Coordinated by the German-Speaking Society of Neuropediatrics. *Neuropediatrics.* 2022 Dec;53(6):389-401. doi: 10.1055/a-1909-2977. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35882373; PMCID: PMC9643068.
- International Consensus Wirrell 2022 Wirrell EC, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2022 Jul;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12. PMID: 35490361; PMCID: PMC9543220.
- NICE 2022 Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline, Published: 27 April 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813> [data dostępu: 24.08.2023 r.]

Pozostałe publikacje

- ChPL Briviact Charakterystyka Produktu Leczniczego Briviact (data ostatniej aktualizacji 24.03.2023)

4. Załączniki

4.1. Wykaz leków zawierających brywaracetam finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2023 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2023.72)

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
249.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - briwaracetam								
Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml	300 ml	05909991272234	343,00	360,15	381,65	381,65	ryczałt	3,20
Briviact, tabl. powł., 50 mg	56 szt.	05909991272333	320,13	336,14	357,04	357,04	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	epileptic condition*[Title/Abstract] OR epileptic encephalopath*[Title/Abstract] OR epilepsy syndrome*[Title/Abstract] OR epilepsy[Title/Abstract]	131 537
#2	early-onset[Title/Abstract] OR childhood-onset[Title/Abstract] OR pediatric-onset[Title/Abstract] OR paediatric-onset[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract]	1 692 940
#3	(epileptic condition*[Title/Abstract] OR epileptic encephalopath*[Title/Abstract] OR epilepsy syndrome*[Title/Abstract] OR epilepsy[Title/Abstract]) AND (early-onset[Title/Abstract] OR childhood-onset[Title/Abstract] OR pediatric-onset[Title/Abstract] OR paediatric-onset[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract])	23 946
#4	Dravet syndrome[Title/Abstract]	1 438
#5	Epilepsies, Myoclonic[MeSH Terms]	5 451
#6	(Dravet syndrome[Title/Abstract]) OR (Epilepsies, Myoclonic[MeSH Terms])	6 067
#7	Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract]	1 556
#8	Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]	494
#9	(Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract]) OR (Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms])	1 674
#10	West Syndrome[Title/Abstract]	1 414
#11	Infantile Spasms Syndrome[Title/Abstract]	45
#12	Spasms, Infantile[MeSH Terms]	4 236
#13	((West Syndrome[Title/Abstract]) OR (Infantile Spasms Syndrome[Title/Abstract])) OR (Spasms, Infantile[MeSH Terms])	4 699
#14	((((Dravet syndrome[Title/Abstract]) OR (Epilepsies, Myoclonic[MeSH Terms])) OR ((Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract]) OR (Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]))) OR (((West Syndrome[Title/Abstract]) OR (Infantile Spasms Syndrome[Title/Abstract])) OR (Spasms, Infantile[MeSH Terms])))	11,362
#15	((epileptic condition*[Title/Abstract] OR epileptic encephalopath*[Title/Abstract] OR epilepsy syndrome*[Title/Abstract] OR epilepsy[Title/Abstract]) AND (early-onset[Title/Abstract] OR childhood-onset[Title/Abstract] OR pediatric-onset[Title/Abstract] OR paediatric-onset[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract])) OR (((Dravet syndrome[Title/Abstract]) OR (Epilepsies, Myoclonic[MeSH Terms])) OR ((Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract]) OR (Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]))) OR (((West Syndrome[Title/Abstract]) OR (Infantile Spasms Syndrome[Title/Abstract])) OR (Spasms, Infantile[MeSH Terms]))	32 574
#16	briwaracetam	441
#17	Briviact	441

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	(brivaracetam) OR (Briviact)	441
#19	((epileptic condition*[Title/Abstract] OR epileptic encephalopath*[Title/Abstract] OR epilepsy syndrome*[Title/Abstract] OR epilepsy[Title/Abstract]) AND (early-onset[Title/Abstract] OR childhood-onset[Title/Abstract] OR pediatric-onset[Title/Abstract] OR paediatric-onset[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract])) OR (((Dravet syndrome[Title/Abstract] OR (Epilepsies, Myoclonic[MeSH Terms])) OR ((Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract] OR (Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]))) OR (((West Syndrome[Title/Abstract] OR (Infantile Spasms Syndrome[Title/Abstract])) OR (Spasms, Infantile[MeSH Terms]))) AND ((brivaracetam) OR (Briviact)) Sort by: Publication Date	50
#20	((epileptic condition*[Title/Abstract] OR epileptic encephalopath*[Title/Abstract] OR epilepsy syndrome*[Title/Abstract] OR epilepsy[Title/Abstract]) AND (early-onset[Title/Abstract] OR childhood-onset[Title/Abstract] OR pediatric-onset[Title/Abstract] OR paediatric-onset[Title/Abstract] OR children[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract])) OR (((Dravet syndrome[Title/Abstract] OR (Epilepsies, Myoclonic[MeSH Terms])) OR ((Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract] OR (Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]))) OR (((West Syndrome[Title/Abstract] OR (Infantile Spasms Syndrome[Title/Abstract])) OR (Spasms, Infantile[MeSH Terms]))) AND ((brivaracetam) OR (Briviact)) Filters: from 2020/9/20 - 2023/8/29 Sort by: Publication Date	24

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"epileptic condition*".ab,kw,ti.	572
#2	"epileptic encephalopath*".ab,kw,ti.	5 770
#3	"epilepsy syndrome*".ab,kw,ti.	4 368
#4	epilepsy.ab,kw,ti.	186 267
#5	1 or 2 or 3 or 4	188 475
#6	early-onset.ab,kw,ti.	68 730
#7	childhood-onset.ab,kw,ti.	10 736
#8	pediatric-onset.ab,kw,ti.	2 357
#9	paediatric-onset.ab,kw,ti.	599
#10	children.ab,kw,ti.	1 571 932
#11	"infant*".ab,kw,ti.	544 815
#12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	2 036 882
#13	5 and 12	38 186
#14	Dravet syndrome.ab,kw,ti.	2 380
#15	exp Epilepsies, Myoclonic/	15 781
#16	14 or 15	16 112
#17	Lennox-Gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2 609
#18	exp Lennox-Gastaut syndrome/	4 582
#19	17 or 18	5 032
#20	West Syndrome.ab,kw,ti.	2 224
#21	Infantile Spasms Syndrome.ab,kw,ti.	54
#22	exp Spasms, Infantile/	9113
#23	20 or 21 or 22	10 005
#24	16 or 19 or 23	27 496
#25	13 or 24	58 607
#26	brivaracetam.af.	1361
#27	Briviact.af.	54
#28	26 or 27	1 363
#29	25 and 28	281
#30	29 and 2020:2023.(sa_year).	160

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 29.08.2023 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(epileptic condition* OR epileptic encephalopath* OR epilepsy syndrome* OR epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8 677
#2	(early-onset OR childhood-onset OR pediatric-onset OR paediatric-onset OR children OR infant*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21 7583
#3	#1 AND #2	2 343
#4	(Dravet syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	164
#5	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	100
#6	#4 OR #5	214
#7	(Lennox-Gastaut syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	321
#8	MeSH descriptor: [Lennox Gastaut Syndrome] explode all trees	83
#9	#7 OR #8	321
#10	(West Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	320
#11	(Infantile Spasms Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	125
#12	MeSH descriptor: [Spasms, Infantile] explode all trees	101
#13	#10 OR #11 OR #12	439
#14	#6 OR #9 OR #13	878
#15	#3 OR #14	2910
#16	brivaracetam	178
#17	Briviact	5
#18	#16 OR #17	178
#19	#15 AND #18	21
#20	#19 with Cochrane Library publication date Between Sep 2020 and Sep 2023	8