



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Briviact (brywaracetam)**

**we wskazaniu:**

terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia  
z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub  
nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch  
prób terapii dodanej

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4250.10.2017

Data ukończenia: 21 lipca 2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Vedim Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Vedim Sp. z o.o. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Vedim Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>european article number</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>APD</b>	Analiza Problemu Decyzyjnego
<b>EEG</b>	elektroencefalografia
<b>LAK</b>	lakoamid
<b>BRV</b>	brywaracetam
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>SIGN</b>	ang. <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
<b>AHRQ</b>	ang. <i>Agency for Health Research and Quality</i>
<b>ILAE</b>	ang. <i>International League Against Epilepsy</i>
<b>PBO</b>	placebo
<b>LEV</b>	lewetyracetam
<b>EKG</b>	elektrokardiogram
<b>NS</b>	nieistotny statystycznie
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>AW</b>	analiza wrażliwości
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i> )
<b>LPP</b>	leki przeciwpadaczkowe
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB / BIA</b>	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i> )
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>CADTH</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>

<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PHARMAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	32
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	39
4.3.	Komentarz Agencji .....	40
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	44
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	48
5.4.	Komentarz Agencji .....	49
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>50</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	52
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	53
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	55
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	56
6.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>57</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>59</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>62</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>64</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	64
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	64
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>65</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>70</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>72</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 17.05.2017 r.  
PLR.4600.358.2017.2.IS  
PLR.4600.359.2017.2.IS  
PLR.4600.360.2017.2.IS  
PLR.4600.361.2017.2.IS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Briviact (brywaracetam) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka, 300 ml, kod EAN: 5909991272234;
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 5909991272241;
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 25 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272258;
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272333.

Wnioskowane wskazanie:

- terapia dodana u chorych powyżej 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- Briviact (brywaracetam) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka, 300 ml, kod EAN: 5909991272234: [redacted];
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 5909991272241: [redacted];
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 25 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272258: [redacted];
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272333: [redacted].

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruksela

Belgia

Wnioskodawca  
VEDIM Sp. z o.o.  
ul. Kruczkowskiego 8  
00-380 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.05.2017 r., znak PLR.4600.358, PLR.4600.359.2017.2.IS, PLR.4600.360.2017.2.IS, PLR.4600.361.2017.2.IS (data wpływu do AOTMiT 18.05.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Briviact (brywaracetam) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka, 300 ml, kod EAN: 5909991272234,
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 5909991272241,
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 25 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272258,
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272333,

we wskazaniu określonym stanem klinicznym: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca oraz Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 21.06.2017 r., znak OT.4350.10.2017.KMu.10. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 10.07.2017 r pismem z dnia 7.07.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████: Analiza problemu decyzyjnego; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa 2017 r.
- ██████████: Analiza efektywności klinicznej; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa 2017 r.
- ██████████: Analiza minimalizacji kosztów; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa, luty 2017 r.
- ██████████: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa, luty 2017 r.
- ██████████: Analiza racjonalizacyjna; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa, luty 2017 r.
- ██████████: Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub*

*nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej; Warszawa, czerwiec 2017 r.*

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Briviact (brywaracetam) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka, 300 ml, kod EAN: 5909991272234;</li> <li>▪ Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 5909991272241;</li> <li>▪ Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 25 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272258;</li> <li>▪ Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272333.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	N03AX23
<b>Substancja czynna</b>	brywaracetam
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Terapia dodana u chorych w wieku powyżej 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie oczekiwanego zmniejszenia napadów z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych. Dawkę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, rano i wieczorem. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Brywaracetam charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), glikoproteiny przezbłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Chociaż dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę neuroprzekazników. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm przeciwdrgawkowego działania brywaracetamu.

Źródło: ChPL Briviact, wniosek refundacyjny

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również inne dawki leku, postacie oraz opakowania, tj.

- 10 mg: 56 tabl., 100x1 tabl., 168 (3x56 tabl.), 14x1 tabl. (opakowanie jednostkowe);
- 25 mg: 14 tabl., 100x1 tabl. (opakowanie jednostkowe), 168 (3x56) tabl.(opakowanie zbiorcze), 14x1 tabl. (opakowanie jednostkowe);
- 50 mg: 14 tabl., 100x1 tabl. (opakowanie jednostkowe), 168 (3x56) tabl.(opakowanie zbiorcze), 14x1 tabl. (opakowanie jednostkowe);
- 75 mg: 14 tabl., 56 tabl., 100x1 tabl. (opakowanie jednostkowe), 168 (3x56) tabl.(opakowanie zbiorcze), 14x1 tabl. (opakowanie jednostkowe);
- 100 mg: 14 tabl., 56 tabl., 100x1 tabl. (opakowanie jednostkowe), 168 (3x56) tabl.(opakowanie zbiorcze), 14x1 tabl. (opakowanie jednostkowe);
- 10 mg/ml: roztwór do wstrzykiwań / infuzji, fiol., 5 ml, 10 fiolek.

Źródło: strona EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_All\\_Authorised\\_presentations/human/003898/WC500200207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/003898/WC500200207.pdf) (dostęp dnia 7.07.2017 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14.01.2016 r. ( <i>European Medicines Agency</i> )
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Briviact jest wskazany w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu

Źródło: ChPL Briviact, strona EMA <http://www.ema.europa.eu/ema/> (data dostępu: 7.07.2017 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Briviact (brywaracetam) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Briviact (brywaracetam) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka, 300 ml, kod EAN: 5909991272234: [redacted];</li> <li>▪ Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 5909991272241: [redacted];</li> <li>▪ Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 25 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272258: [redacted];</li> <li>▪ Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272333: [redacted].</li> </ul>
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	ryczałt
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Źródło: wniosek refundacyjny

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Terapia dodana u chorych w wieku powyżej 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazanie refundacyjne, tj. „terapia dodana u chorych powyżej 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej” jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego, w którym nie zawarto ograniczenia odnoszącego się do braku kontroli napadów lub nietolerancji leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym oraz wnioskowany poziom odpłatności: ryczałt, w opinii analityków Agencji są zasadne.

Wnioskodawca wnioskuje o utworzenie nowej grupy limitowej. W ramach APD oraz BIA wnioskodawca przedstawił następujące argumenty za finansowaniem wnioskowanej technologii w ramach odrębnej grupy limitowej:

- brak grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do brywaracetamu;
- brak grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do brywaracetamu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;
- sposób finansowania leków przeciwpadaczkowych w Polsce i osobne grupy limitowe dla każdego z leków stosowanych w padaczce.

W opinii analityków Agencji finansowanie ocenianego leku w ramach odrębnej grupy limitowej jest zasadne.

W opinii analityków Agencji zapisy zaproponowanego RSS są jasne i możliwe do wprowadzenia.

Źródło: ChPL Briviact

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

W ostatnich latach zmieniła się definicja padaczki:

- definicja tradycyjna: choroba, w której w odstępie co najmniej 24 godzin wystąpiły dwa napady padaczkowe bez zidentyfikowanego czynnika wyzwalającego;
- definicja *International League Against Epilepsy* oraz *International Bureau for Epilepsy* (z 2005 r.): choroba mózgu charakteryzująca się trwałą predyspozycją do napadów padaczkowych z ich skutkami neurobiologicznymi, intelektualnymi, psychologicznymi i społecznymi. Warunkiem rozpoznania jest:
  - ✓ wystąpienie przynajmniej jednego napadu padaczkowego,
  - ✓ istnienie trwałej zmiany w mózgu, która zwiększa prawdopodobieństwo napadów w przyszłości,
  - ✓ związane z chorobą zaburzenia neurobiologiczne, intelektualne, psychologiczne lub społeczne.

Oba towarzystwa zgodnie uznają za padaczkę wystąpienie choćby pojedynczego napadu spowodowanego trwałą nieprawidłowością epileptogenną, nie uznają natomiast napadów spowodowanych wieloma różnymi przemijającymi przyczynami ani pojedynczych napadów w zdrowym mózgu;

- definicja WHO: choroba charakteryzująca się nawracającymi napadami różnego rodzaju – od krótkotrwałych zaburzeń uwagi lub nagłych skurczów mięśniowych do długotrwałych uogólnionych drgawek. Napady te są spowodowane nagłymi synchronicznymi, zwykle krótkotrwałymi nadmiernymi wyładowaniami grup neuronów w mózgu.

Napad padaczkowy jest również trudny do zdefiniowania ze względu na różnorodność kliniczną. Najogólniej, napad padaczkowy jest następstwem czasowej dysfunkcji neuronów mózgu, polegającej na nieprawidłowych, synchronicznych wyładowaniach, o efekcie klinicznym zależnym od funkcji tych neuronów. Definicja *International League Against Epilepsy* oraz *International Bureau for Epilepsy* mówi o przemijających objawach

podmiotowych i przedmiotowych, spowodowanych nadmierną lub synchroniczną aktywnością neuronów w mózgu. Autorzy tej definicji w jej omówieniu podkreślają trzy istotne cechy uzasadniające uznanie napadu za napad padaczkowy:

- sposób pojawienia się (zawsze nagły) i ustąpienia napadu (zwykle możliwy do zidentyfikowania),
- objawy kliniczne (napadem padaczkowym nie jest zmiana w EEG, której nie towarzyszy możliwy do zauważenia przez pacjenta albo obserwatora objaw,
- nieprawidłowa wzmożona synchroniczna aktywność neuronów mózgu (ta cecha jest trudniejsza, a niejednokrotnie niemożliwa do bezpośredniego wykazania, jednak to ona przesądza o padaczkowym charakterze incydentu; bez niej za napady padaczkowy można uznać wiele zdarzeń, które nimi nie są).

Źródło: *Stępień 2015*

### Klasyfikacja

Klasyfikacja padaczek i zespołów padaczkowych związanych i niezwiązanych z wiekiem (wg *International League Against Epilepsy* z 1989 roku), dzieli je na:

- zespoły padaczkowe związane z lokalizacją (ogniskowe, częściowe),
- zespoły uogólnione,
- zespoły niesklasyfikowane, oraz
- zespoły swoiste.

Ogólna klasyfikacja napadów padaczkowych wg *International League Against Epilepsy* z 2010 roku wskazuje na:

- napady uogólnione:
  - ✓ toniczno-kloniczne,
  - ✓ napady nieświadomości,
  - ✓ napady miokloniczne,
  - ✓ kloniczne,
  - ✓ toniczne,
  - ✓ atoniczne;
- napady ogniskowe;
- napady o nieznanym początku:
  - ✓ napady zgięciowe.

Według tej klasyfikacji uogólnione napady padaczkowe rozpoczynają się w określonym punkcie sieci neuronalnej mózgu i szybko rozprzestrzeniają się na obie półkule, obejmując zarówno korę, jak i struktury podkorowe. Napady uogólnione, wobec rozległego szerzenia się nieprawidłowych wyładowań neuronalnych powodują zaburzenie świadomości i obustronne objawy ruchowe.

Ogniskowe napady padaczkowe rozpoczynają się w obrębie sieci neuronalnej jednej półkuli mózgu, mogą się rozpoczynać w strukturach podkorowych i nieznacznie się rozprzestrzeniać. Stanowią 60% wszystkich napadów u chorych na padaczkę.

Dla dalszej klasyfikacji ogniskowych napadów padaczkowych proponowane są określenia opisowe:

- napady ogniskowe bez zaburzeń świadomości (dawniej: napady częściowe proste);
- napady ogniskowe z zaburzeniami świadomości (dawniej: napady częściowe złożone);
- napady ogniskowe przechodzące w obustronny napad drgawkowy (dawniej: napady wtórnie uogólnione).

Źródło: *Stępień 2015*

## Epidemiologia

Roczna zapadalność na padaczkę w populacji ogólnej szacuje się na 50/100 tys., a chorobowość na 5-10/1 tys. Wskaźniki te różnią się w zależności od obszaru i badanej grupy wiekowej. W krajach o niskim statusie socjoekonomicznym są wyższe niż w krajach wysokorozwiniętych (roczna zapadalność 100-190/100 tys., chorobowość 6-10/1 tys.). WHO szacuje, że na świecie na padaczkę cierpi około 40 mln osób, z czego 15% żyje w krajach rozwijających się.

Obserwuje się dwa szczyty zachorowań: pierwszy we wczesnym wieku dziecięcym, drugi w wieku podeszłym (> 65 r.ż.).

Uważa się, że u 5-10% osób w populacji ogólnej w którymś okresie życia występuje niezwiązany z gorączką napad padaczkowy, ale tylko u części z nich są podstawy do rozpoznania padaczki.

Źródło: *Stępień 2015*

## Rokowanie

Prognoza w padaczce jest ściśle związana z jej etiologią. U większości chorych rokowanie jest dobre. W zależności od etiologicznego podłoża nawrót napadów po pierwszym epizodzie obserwuje się u 34-75% chorych. Rozpoczęcie leczenia u 60-70% chorych powoduje remisję, jeżeli lek i jego dawka są dobrze dobrane. Mimo leczenia napady występują nadal z różną częstością u 30-40% pacjentów. Należy wtedy rozważyć rozpoznanie padaczki odpornej na leczenie.

Badania epidemiologiczne prowadzone w krajach o dobrej i złej dostępności do leczenia sugerują, że rokowanie jest cechą indywidualną. Wśród chorych z padaczką, standaryzowany współczynnik śmiertelności jest 2-3 krotnie większy niż w populacji ogólnej.

Źródło: *Stępień 2015*

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono jedną z nich (przedstawiono w tabeli poniżej). Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 5. Oszacowana liczebność populacji wnioskowanej według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	[REDAKTOWANE]
<p><b>Roczna liczebność populacji obejmująca wszystkich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, u których wnioskowana technologia może być zastosowana</b></p>	<p>„Stosowanie BRV powinno dotyczyć chorych z brakiem kontroli napadów po zastosowaniu dwóch monoterapii. Może być stosowany jako terapia dodana. Nie ma badań nad jego skutecznością w monoterapii napadów ogniskowych.</p> <p>Ok 1% populacji choruje na padaczkę, z czego 1/3 nie osiąga kontroli napadów po zastosowaniu dwóch pierwszych sposobów leczenia (padaczka lekooporna). BRV dla takich chorych mógłby być lekiem kolejnym w terapii dodanej.”</p>
<p><b>Roczna liczebność populacji z wnioskowanym wskazaniem, w której wnioskowana technologia medyczna jest obecnie stosowana</b></p>	<p>„Obecnie ten lek nie jest stosowany. Jedynie inne leki przeciwpadaczkowe używane są w terapii dodanej.”</p>
<p><b>Roczna liczebność populacji w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją</b></p>	<p>„Trudno określić. Chorzy z lekoopornymi napadami stanowią 1/3 wszystkich chorych na padaczkę. Jeśli przyjąć, że połowa populacji chorych na padaczkę to przypadki poniżej 16 r.ż., a wskaźnik zapadalności na padaczkę wynosi ok. 50/100 000/rok, to w Polsce, przy założeniu 1/3 przypadków opornych może to być około 3 000 chorych na rok (jeśli wszystkim podamy BRV).”</p>

<b>Ekspert</b>	
<b>Odsetki pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które w I i w II roku refundacji przejdą z leczenia lako zamidem na leczenie wnioskowaną technologią, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją</b>	„Trudno ocenić. Chorzy z lekoopornymi napadami stanowią 1/3 wszystkich chorych na padaczkę. Jeśli przyjąć, że połowa populacji chorych na padaczkę to przypadki poniżej 16 r.ż., a wskaźnik zapadalności na padaczkę wynosi ok. 50/100 000/rok, to w Polsce, przy założeniu 1/3 przypadków opornych może to być około 3 000 chorych na rok (jeśli wszystkim podamy BRV).”
<b>Roczna liczebność populacji w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, która nie kwalifikuje się do leczenia lako zamidem, a która będzie mogła zostać zakwalifikowana do leczenia wnioskowaną technologią</b>	„Trudno ocenić.”

Wskazana przez [REDAKTOR] liczebność populacji w Polsce, w której oceniana technologia będzie stosowana, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, jest wyższa niż populacja wskazana przez wnioskodawcę. Jednakże, należy zwrócić uwagę na fakt, iż wskazana przez eksperta klinicznego populacja została oszacowana przy założeniu, że brywaracetam będzie stosowany w wszystkich pacjentów z wnioskowanym wskazaniem.

Według danych przekazanych przez NFZ (dnia 30.06.2017 r.), w latach 2014 – 2017 liczba pacjentów, którym zrefundowano lako zamid, będący komparatorem dla wnioskowanej technologii oraz refundowany we wskazaniu tożsamym z wnioskowanym, wyniosła odpowiednio: 3 858 pacjentów w 2014 roku, 5 238 w 2015 roku, 5 562 w 2016 roku oraz 4 106 pacjentów do maja 2017 roku.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Dane NFZ – liczba pacjentów, którym zrefundowano lako zamid**

Lek	Liczba pacjentów			
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r. (do maja)
Vimpat (lako zamid) syrop 0,01 g/ml, 200 ml (but.szkl.)	8	21	63	75
Vimpat (lako zamid) tabl. powł. 0,05 g, 14 tabl. (blisť. PVC/PVDC)	1 389	1 233	949	529
Vimpat (lako zamid) tabl. powł. 0,1 g, 56 tabl. (blisť. PVC/PVDC)	1 492	2 079	2 135	1 465
Vimpat (lako zamid) tabl. powł. 0,15 g, 56 tabl. (blisť. PVC/PVDC)	569	991	1 187	860
Vimpat (lako zamid) tabl. powł. 0,2 g, 56 tabl. (blisť. PVC/PVDC)	400	914	1 228	1 177
<b>Suma</b>	<b>3 858</b>	<b>5 238</b>	<b>5 562</b>	<b>4 106</b>

Należy jednak zauważyć, iż przedstawione dane nie uwzględniają faktu, iż jeden pacjent może w danym roku stosować różne dawki i postaci lako zamidu. W związku z czym, przedstawione liczebności pacjentów mogą być zawyżone i nie jest możliwe oszacowanie rzeczywistej liczby pacjentów, którzy w poszczególnych latach stosowali lako zamid.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najnowszych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących sposobu postępowania w leczeniu padaczki ogniskowej:

- PTE (Polskie Towarzystwo Epileptologii);
- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne);



- ILAE (ang. *International League Against Epilepsy*);
- ANA (ang. *American Neurological Association*);
- WFN (ang. *World Federation of Neurology*);
- NICE (ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- Trip DataBase.

Wyszukiwanie własne Agencji przeprowadzono w dniach 28 czerwca oraz 3 lipca 2017 r. Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych: polskie (PTN) z 2016 roku, brytyjskie (NICE) z 2016 roku, szkockie (SIGN) z 2015 roku, amerykańskie (AHRQ) z 2011 roku oraz międzynarodowe (ILAE) z 2013 roku.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie wskazują brywaracetamu jako możliwej farmakoterapii w leczeniu padaczki ogniskowej. Jednakże, należy zwrócić uwagę na fakt, iż pierwsza rejestracja brywaracetamu została dokonana w styczniu 2016 r., natomiast wszystkie z odnalezionych wytycznych klinicznych opierają się na dowodach naukowych opublikowanych przed pierwszą rejestracją brywaracetamu.

W większości wytycznych jednym z leków stosowanych w leczeniu pacjentów z padaczką ogniskową jest lakozamid, który został wskazany przez wnioskodawcę jako komparator dla wnioskowanej technologii (brywaracetamu):

- *PTN 2016*: w III linii leczenia, przeważnie w politerapii,
- *NICE 2016*: jako lek trzeciego rzutu (terapia dodana),
- *SIGN 2015*: jako terapia dodana,
- *AHRQ 2011*: lek wskazany jako jedna z możliwych form farmakoterapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Polska</b> <i>PTN 2016</i></p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia padaczki u osób dorosłych</u></b></p> <p>Leczenie przeciwpadaczkowe musi być poprzedzone wnikliwą diagnostyką z określeniem symptomatologii napadów. Wytyczne wskazują na konieczność indywidualizacji sposobów leczenia i dostępu do różnych opcji terapeutycznych. Racjonalna farmakoterapia zakłada, iż jeżeli po zastosowaniu leku o określonym mechanizmie nie widać pożądanego efektu terapeutycznego, należy zastosować lek o odmiennym mechanizmie działania.</p> <p><u>Leczenie padaczki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ I linia leczenia: zastosowanie monoterapii, monoterapii alternatywnej lub politerapii, we wzrastającej dawce, dochodzącej do dawki optymalnej. Rekomendowane leki w leczeniu padaczki ogniskowej: fenytoina, karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian.</li> <li>▪ II linia leczenia: podawanie innego leku (monoterapia); Rekomendowane leki w leczeniu padaczki ogniskowej: gabapentyna, topiramet.</li> <li>▪ III linia leczenia: przeważnie politerapia. Rekomendowane leki w leczeniu padaczki ogniskowej: fenobarbital, klobazam, lakozamid, tiagabina, wigabatryna, prymidon, pregabalina, retigabina. Regitabina przeznaczona jest dla pacjentów z ciężkimi zespołami padaczkowymi przy lekooporności dużego stopnia, jako terapia ratunkowa.</li> </ul> <p>W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego, w tym leczenia operacyjnego.</p> <p>Metodologia: przegląd piśmiennictwa, adaptacja rekomendacji międzynarodowych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>Wielka Brytania</b> NICE 2016</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w padaczce</u></b> Wytyczne wskazują na konieczność indywidualizacji leczenia farmakologicznego. <u>Leczenie wspomagające stosowane u dzieci, młodzieży i dorosłych z nawracającą padaczką ogniskową</u> W przypadku niepowodzenia lub nietolerancji pierwszej linii leczenia oraz terapii dodanych, a także braku kontroli napadów, należy rozważyć zastosowanie leczenia trzeciego rzutu. Leczenie napadów ogniskowych (częściowych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leki pierwszego rzutu (monoterapia): karbamazepina, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu;</li> <li>▪ leki drugiego rzutu (jeden lek dodany): karbamazepina, klobazam, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, walproinian sodu, topiramata.</li> <li>▪ leki trzeciego rzutu (dwa leki dodane): octan eslikarbamazepiny, lakozamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna, zonisamid.</li> </ul> <p>Metodologia: opinie ekspertów, przegląd piśmiennictwa.</p>
<p><b>Szkocja</b> SIGN 2015</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w epilepsji u dorosłych</u></b> W padaczce ogniskowej lekiem z wyboru jest lamotrygina. W przypadku, gdy lamotrygina jest źle tolerowana, alternatywną farmakoterapię stanowią karbamazepina lub lewetyracetam. Według wytycznych, w leczeniu padaczki ogniskowej lamotrygina wykazuje większą skuteczność i jest lepiej tolerowana niż karbamazepina, topiramata lub okskarbazepina. Zgodnie z odnalezionymi badaniami klinicznymi, w monoterapii można stosować zonisamid oraz lewetyracetam, przy czym zonisamid nie jest zalecany przez SMC (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>) w monoterapii nowozdiagnozowanej padaczki ogniskowej. W leczeniu młodzieży, młodych kobiet oraz pacjentów w starszym wieku, przewagę może wykazywać lamotrygina, ze względu na jej dobrą tolerancję, korzystny wpływ na funkcje poznawcze i behawioralne oraz brak wpływu na zwiększanie się masy ciała. Natomiast preparaty o kontrolowanym uwalnianiu karbamazepiny mogą redukować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. <u>Terapie dodane w leczeniu padaczki ogniskowej</u> W leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej mogą być stosowane: karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, okskarbazepina, perampnel, pregabalina, topiramata, walproinian sodu, zonisamid. W wytycznych podkreślony jest fakt, iż barbiturany, ze względu na możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami, słabą ich tolerancję oraz możliwością powodowania napadów wycofanych (ang. <i>withdrawal seizures</i>) być stosowane wyłącznie w specjalistycznych ośrodkach zajmujących się leczeniem epilepsji. Metodologia: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p>
<p><b>Międzynarodowe</b> ILAE 2013</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące rozpoczęcia leczenia farmakologicznego napadów padaczkowych</u></b> Wytyczne stanowią aktualizację zaleceń Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (ang. <i>International League Against Epilepsy, ILAE</i>) z 2006 r. W wytycznych wskazano, iż w leczeniu dzieci z napadami częściowymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leki uznane za skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: okskarbazepina;</li> <li>▪ leki uznane za prawdopodobnie skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, topiramata, kwas walproinowy, wigabatryna.</li> <li>▪ leki uznane za potencjalnie skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii:</li> </ul> <p>W leczeniu pacjentów dorosłych z napadami częściowymi wskazane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leki uznane za skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: karbamazepina, lewetyracetam, fenytoina, zonisamid;</li> <li>▪ leki uznane za najprawdopodobniej skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: kwas walproinowy;</li> <li>▪ leki uznane za prawdopodobnie skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, topiramata, wigabatryna;</li> <li>▪ leki uznane za potencjalnie skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: klonazepam, prymidon.</li> </ul> <p>W leczeniu pacjentów w wieku starszym z napadami częściowymi wskazane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leki uznane za skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: gabapentyna, lamotrygina;</li> <li>▪ leki uznane za prawdopodobnie skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: karbamazepina;</li> <li>▪ leki uznane za potencjalnie skuteczne lub skuteczne w początkowej monoterapii: topiramata, kwas walproinowy.</li> </ul> <p>Metodologia: przegląd systematyczny.</p>
<p><b>Stany Zjednoczone</b> AHRQ 2011</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące efektywności i bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego pacjentów z padaczką</u></b> Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi mogą być stosowane: karbamazepina, fe bama, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, prymidon, tiagabina, topiramata, kwas walproinowy, wigabatryna, zonisamid. Metodologia: przegląd systematyczny.</p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono jedną z nich (przedstawiono w tabeli poniżej). Przedstawiona opinia eksperta

została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Jako terapię dodaną w leczeniu padaczki stosuje się inne leki zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Epidemiologii, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.”
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię</b>	„Jeśli zostaną kolejne leki przeciwpadaczkowe nowej (trzeciej) generacji wtedy BRV będzie dla nich alternatywą.”
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Inne, zarejestrowane już w terapii dodanej leki przeciwpadaczkowe.”
<b>Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Wszystkie nowe leki przeciwpadaczkowe charakteryzują się podobną skutecznością i coraz łagodniejszymi objawami niepożądanymi.”
<b>Technologia medyczna zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</b>	„Jako terapię dodaną w leczeniu padaczki stosuje się inne leki zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Epidemiologii, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Neurologów Dziecięcych.”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.71), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniu identycznym z wnioskowanym (terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej) jest lakozamid.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>244.0. Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid</b>								
Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505	120,50	126,53	140,91	125,01	ryczałt	19,10
Vimpat, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	5909990662593	313,63	329,31	350,04	350,04	ryczałt	3,20
Vimpat, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	5909990662623	470,48	494	518,85	518,85	ryczałt	3,20
Vimpat, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	5909990662661	628,29	659,7	688,67	688,67	ryczałt	3,98
Vimpat, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	5909990662555	39,18	41,14	49,76	43,75	ryczałt	9,21
Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505	120,50	126,53	140,91	125,01	ryczałt	19,10

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie ze wspomnianym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, we wskazaniach związanych z padaczką, są:

- wskazanie rejestracyjne: padaczka – acidum valproicum, acidum valproicum + natrii valproas, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum, ethosuximidum, lamotriginum, levetiracetamum, magnesii valproas, natrii valproas, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, phenytoinum, primidonum;

- wskazanie rejestracyjne: padaczka oporna na leczenie – gabapentinum, lamotriginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, tiagabinum, topiramatum, vigabatrinum;
- wskazanie pozarejestracyjne: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – carbamazepinum;
- wskazanie pozarejestracyjne: terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej – lakozamid;
- wskazanie pozarejestracyjne: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające – lamotriginum.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
lakozamid	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ „Lakozamid jest aktualnie jedynym refundowanym lekiem w podobnym wskazaniu jak wnioskowane dla brywaracetamu;</li> <li>▪ lakozamid, ze względu na specyfikę refundacyjną, jest pozycjonowany w kolejnych liniach leczenia podobnie do spodziewanej pozycji brywaracetamu w schemacie leczenia.”</li> </ul>	Wybór zasadny.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych klinicznych opierają się na dowodach naukowych opublikowanych przed pierwszą rejestracją brywaracetamu (styczeń 2016 r.). W związku z tym, żadna z nich nie odnosi się do jego miejsca w procesie terapeutycznym padaczki ogniskowej z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2016 roku wskazane są leki rekomendowane do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej (przeważnie politerapii): fenobarbital, klobazam, lakozamid, tiagabina, wigabatryna, prymidon, pregabalina, retigabina.

Aktualnie ze środków publicznych w Polsce finansowane są różne leki we wskazaniach obejmujących padaczkę (wymienione w rozdziale 3.5. *Refundowanej technologii medycznej* niniejszej AWA). **Spośród leków rekomendowanych przez PTN do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej, aktualnie refundowane są: fenobarbital, lakozamid, tiagabina, wigabatryna i prymidon**, jednak tylko lakozamid ma ograniczone wskazanie do stosowania w terapii dodanej u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi.	-	Kryterium selekcji populacji w AKL wnioskodawcy jest szersze od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana jest zawężona i obejmuje pacjentów z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Jednakże, w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy ponad 70% pacjentów stosowało wnioskowaną technologię jako terapię dodaną do $\geq 2$ leków przeciwpadaczkowych.
Interwencja	Brywaracetam w podtrzymującej dawce 50-200 mg/d zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Briviact.	-	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lakozamid w podtrzymującej dawce 200-400 mg/d zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Vimpat,</li> <li>▪ Placebo (na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego).</li> </ul>	-	Bez uwag.
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych,</li> <li>▪ odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,</li> <li>▪ ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ pozostałe zdarzenia niepożądane:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zawroty głowy z zaburzeniami równowagi,</li> <li>✓ zawroty głowy z uczuciem wirowania,</li> <li>✓ zmęczenie,</li> <li>✓ ból głowy,</li> <li>✓ senność,</li> </ul> </li> </ul>	-	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zapalenie nosogardła,</li> <li>✓ nudności,</li> <li>✓ zakażenia górnych dróg oddechowych,</li> <li>✓ wymioty.</li> </ul>		
Typ badań	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne,</li> <li>▪ z randomizacją,</li> <li>▪ z grupą kontrolną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Badania kliniczne z grupami naprzemiennymi (ang. cross-over),</li> <li>▪ Badania kliniczne przeprowadzone bez randomizacji,</li> <li>▪ Badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej,</li> <li>▪ Publikacje pogładowe i przeglądowe ,</li> <li>▪ Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>▪ Opisy i serie przypadków oraz opinie ekspertów,</li> <li>▪ Brak publikacji pełnotekstowej,</li> <li>▪ Badania kliniczne na zwierzętach,</li> <li>▪ Badania kliniczne przeprowadzone w populacji chińskiej i japońskiej,</li> <li>▪ Badania kliniczne z inną drogą podania leku niż doustna,</li> <li>▪ Badania kliniczne z okresem leczenia krótszym niż 12 tygodni.</li> </ul>	Bez uwag.
Inne kryteria	Włączono publikacje w języku: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski</li> <li>▪ Z przeglądu efektywności praktycznej wykluczono badania, które nie zostały opublikowane pełnotekstowo.</li> </ul>	Bez uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed), Embase oraz *The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination*. Jako datę wyszukiwania podano 26 maja 2017 r. Dodatkowo przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (ang. *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), a także korzystano z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, strony internetowej producenta leku: <http://www.ucb.com/>, rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych: *ClinicalTrials.gov* oraz *Clinicaltrialsregister.eu*.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach informacji medycznej Medline (przez PubMed) oraz *The Cochrane Library* z zastosowaniem haseł dotyczących anglojęzycznej nazwy substancji czynnej (brivaracetam) oraz nazwy handlowej ocenianego produktu leczniczego (Briviact). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 19.06.2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją dla porównania pośredniego pomiędzy brywaracetamem i lakoamidem z wykorzystaniem wspólnego komparatora w postaci placebo:

- 3 badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu ze stosowaniem placebo: *Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014*;
- 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu ze stosowaniem placebo: *Kwan 2014*;
- 3 badania porównujące stosowanie lakoamidu z placebo: *Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007*.

Do oceny efektywności praktycznej włączono 2 retrospektywne badania jednoramienne:

- *Steinhoff 2017*, do którego włączono pacjentów z padaczką;
- *Steinig 2017*, do którego włączono pacjentów z padaczką ogniskową, idiopatyczną i uogólnioną.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również opublikowane przeglądy systematyczne odnoszące się do ocenianego problemu decyzyjnego (ocena skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej): *Dasari 2017, Bringo 2016, Lattanzi 2016, Zhang 2016, Zhu 2016, Ma 2015, Tian 2015, Gao 2013, Rheims 2011, Ryvlin 2011*.

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono charakterystykę wybranych badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Brywaracetam</b>			
<b>Biton 2014</b>  <i>Źródło finansowania:</i> <i>UCB Pharma</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wielośrodkowe (85 ośrodków w 5 krajach),</li> <li>▪ randomizowane, równoległe,</li> <li>▪ z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>▪ okres obserwacji: 12 tygodni,</li> <li>▪ interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ BRV 5 mg/dzień,</li> <li>✓ BRV 20 mg/dzień,</li> <li>✓ BRV 50 mg/dzień,</li> <li>✓ PBO.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 16-70 lat,</li> <li>▪ osoby z dobrze zdiagnozowaną padaczką częściową (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE z 1989),</li> <li>▪ występowanie dwóch lub więcej napadów częściowych w ciągu miesiąca w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 8 lub więcej częściowych napadów padaczkowych w 8-tygodniowym prospektywnym okresie wyjściowym,</li> <li>▪ pacjenci z niekontrolowanym napadami przyjmujący jednocześnie 1 do 2 leków przeciwpadaczkowych w optymalnych, stabilnych dawkach przez okres <math>\geq 1</math> przed badaniem przesiewowym i przez cały okres leczenia,</li> <li>▪ dopuszczono stymulację nerwu błędnego, ale nie uznano jej za jednocześnie przyjmowany lek przeciwpadaczkowy,</li> <li>▪ benzodiazepiny przyjmowane częściej niż raz na tydzień z powodu jakichkolwiek wskazań uznano za jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy,</li> <li>▪ jednoczesne stosowanie lewetyracetamu (LEV) było ograniczone do 20% wszystkich randomizowanych pacjentów.</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ redukcja częstotliwości napadów ogniskowych w stosunku do placebo w 12 tygodniowym okresie obserwacji,</li> <li>▪ mediana procentowej redukcji częstości napadów ogniskowych względem wartości wyjściowych,</li> <li>▪ <math>\geq 50\%</math> redukcja częstotliwości napadów,</li> <li>▪ współczynnik wolny od napadów.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ ciężkie zdarzenia niepożądane:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zagrażające życiu,</li> <li>✓ powodujące zgony,</li> <li>✓ powodujące trwałą lub znaczną niepełnosprawność,</li> <li>✓ powodujące wady wrodzone,</li> <li>✓ wymagające hospitalizacji</li> </ul> </li> <li>✓ wyniki badań laboratoryjnych, fizykalnych i neurologicznych, masa ciała, wyniki EKG.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczebność populacji: 396 BRV 5 mg/dzień (n=97) BRV 20 mg/dzień (n=100) BRV 50 mg/dzień (n=101) PBO (n=98)	
<b>Klein 2015</b>  <i>Źródło finansowania:</i> UCB Pharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wieloośrodkowe (147 ośrodków w 27 krajach),</li> <li>▪ randomizowane, równoległe,</li> <li>▪ z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>▪ okres obserwacji: 12 tygodni,</li> <li>▪ interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ BRV 100 mg/dzień,</li> <li>✓ BRV 200 mg/dzień,</li> <li>✓ PBO.</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 16-80<sup>th</sup> lat,</li> <li>▪ osoby z dobrze zdiagnozowaną ogniskową padaczką lub zespołem padaczkowym niekontrolowanym, przyjmujące jednocześnie jeden lub dwa leki przeciwpadaczkowe w stabilnych dawkach przez co najmniej 1 miesiąc przed wizytą (3 miesiące dla fenobarbitalu, fenytoiny i primidonu),</li> <li>▪ diagnoza padaczki ogniskowej potwierdzona przez badanie EEG w okresie ostatnich 5 lat i poprzez rezonans magnetyczny/tomografię komputerową w okresie 2 lat,</li> <li>▪ występowanie ≥ 8 częściowych napadów ogniskowych podczas 8-tygodniowej fazy wstępnej z ≥ 2 napadami podczas 4-tygodniowych okresów oraz występowanie ≥ 2 częściowych napadów ogniskowych z lub bez wtórnego uogólnienia na miesiąc w okresie 3 miesięcy przed pierwszą wizytą,</li> <li>▪ pacjenci, którzy nie stosują lewetyracetamu (LEV) i niestosowali go w okresie 90 dni poprzedzających pierwszą wizytę.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> 760 BRV 100 mg/dzień (n=252) BRV 200 mg/dzień (n=249) PBO (n=259)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ procentowa redukcja skorygowanej po 28 dniach częstotliwości napadów częściowych w porównaniu z placebo,</li> <li>▪ ≥ 50% redukcja częstotliwości napadów,</li> <li>▪ mediana procentowej redukcji częstotliwości napadów częściowych w stosunku do wartości początkowej,</li> <li>▪ współczynnik wolny od napadów.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ wyniki badań laboratoryjnych i EKG.</li> </ul>
<b>Kwan 2014</b>  <i>Źródło finansowania:</i> UCB Pharma	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wieloośrodkowe (74 ośrodków w 15 krajach),</li> <li>▪ randomizowane, równoległe,</li> <li>▪ z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>▪ okres obserwacji: faza podtrzymująca 8 tygodni, faza leczenia 8 tygodni,</li> <li>▪ interwencje:               <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ BRV</li> <li>✓ PBO</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 16-70 lat,</li> <li>▪ pacjenci z niekontrolowanymi ogniskowymi lub uogólnionymi napadami padaczkowymi, przyjmujący 1 – 3 leki przeciwpadaczkowe,</li> <li>▪ osoby, które doświadczyły ≥ 2 napadów ogniskowych / miesiąc (z lub bez uogólnienia wtórnego) lub ≥ 2 dni z pierwotnymi napadami uogólnionymi / miesiąc w przeciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym, oraz ≥ 4 dni z napadami ogniskowymi lub uogólnionymi (dowolnego rodzaju) w 4-tygodniowym okresie wyjściowym,</li> <li>▪ pacjenci leczeni stabilną stymulacją nerwu błędnego byli włączani do badania.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> 480 BRV (n=356) PBO (n=121)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu z placebo w ciągu 1-tygodnia,</li> <li>▪ ≥ 50% redukcja częstotliwości napadów,</li> <li>▪ współczynnik wolny od napadów.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>▪ ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ zgony,</li> <li>▪ wyniki badań laboratoryjnych, fizykalnych i neurologicznych, wyniki EEG.</li> </ul>
<b>Ryvlin 2014</b>  <i>Źródło finansowania:</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wieloośrodkowe (88 ośrodków w 12 krajach),</li> <li>▪ randomizowane,</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 16-70 lat,</li> <li>▪ osoby z ogniskową epilepsją lub zespołem padaczkowym (wg klasyfikacji</li> </ul>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ procentowa redukcja skorygowanej wartości początkowej częstotliwości napadów ogniskowych w porównaniu</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
UCB Pharma	<p>równoległe,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>▪ okres obserwacji: 12 tygodni,</li> <li>▪ interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ BRV 20 mg/dzień</li> <li>✓ BRV 50 mg/dzień</li> <li>✓ BRV 100 mg/dzień</li> <li>✓ PBO</li> </ul> </li> </ul>	<p>napadów padaczkowych ILAE z 1989 r.),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dobrze scharakteryzowana padaczka ogniskowa z historią ogniskowych napadów padaczkowych z lub bez uogólnienia wtórnego oraz dwoma lub większą liczbą ogniskowych napadów padaczkowych / miesiąc w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i 8 lub większą liczbą ogniskowych napadów padaczkowych w 8-tygodniowym prospektywnym okresie wyjściowym,</li> <li>▪ włączono pacjentów otrzymujących jednocześnie 1 lub 2 leki przeciwpadaczkowe w stabilnej i optymalnej dawce przez <math>\geq 1</math> miesiąc przed badaniem przesiewowym i przez cały okres badania,</li> <li>▪ dopuszczono stymulację nerwu błędnego, ale nie uznano jej za jednocześnie przyjmowany lek przeciwpadaczkowy,</li> <li>▪ benzodiazepina przyjmowana częściej niż raz na tydzień z powodu jakichkolwiek wskazań, uznana za jednocześnie stosowany lek przeciwpadaczkowy.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> 398 BRV 20 mg/dzień (n=99) BRV 50 mg/dzień (n=99) BRV 100 mg/dzień (n=100) PBO (n=100)</p>	<p>z placebo w ciągu 1 tygodnia,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ częstotliwość napadów ogniskowych w trakcie okresu obserwacji,</li> <li>▪ <math>\geq 50\%</math> redukcja częstotliwości napadów,</li> <li>▪ współczynnik wolny od napadów.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>▪ ciężkie zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ zagrażające życiu,</li> <li>✓ powodujące zgony,</li> <li>✓ powodujące trwałą lub znaczną niepełnosprawność,</li> <li>✓ powodujące wady wrodzone,</li> <li>✓ wymagające hospitalizacji lub przedłużającej się hospitalizacji,</li> </ul> </li> <li>▪ badania laboratoryjne, fizykalne i neurologiczne, masa ciała, wyniki EKG.</li> </ul>
<b>Lakozamid</b>			
<p><b>Chung 2010</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wieloośrodkowe (72 ośrodki w USA),</li> <li>▪ randomizowane, równoległe,</li> <li>▪ z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>▪ okres obserwacji: 18 tygodni,</li> <li>▪ interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ LAK 400 mg/dzień</li> <li>✓ LAK 600 mg/dzień</li> <li>✓ PBO</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 16-70 lat,</li> <li>▪ osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE z 1981 r.),</li> <li>▪ diagnoza potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej,</li> <li>▪ występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP,</li> <li>▪ wystąpienie w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tygodni fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni,</li> <li>▪ pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez (przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej).</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> 405 LAK 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie) (n=204) LAK 600 mg/dzień (300 mg dwa razy dziennie) (n=97) PBO (n=104)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą,</li> <li>▪ odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> z redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą,</li> <li>▪ odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,</li> <li>▪ przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,</li> <li>▪ zmiany w odczycie 12-odprowadzeniowego EKG,</li> <li>▪ wskaźniki masy ciała,</li> <li>▪ wyniki badań laboratoryjnych,</li> <li>▪ wyniki badań fizykalnych i neurologicznych.</li> </ul>
<b>Halasz 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wieloośrodkowe (75 ośrodków w 13</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiany częstości napadów</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.</p>	<p>krajach),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ randomizowane, równoległe</li> <li>▪ z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>▪ okres obserwacji: 16 tygodni,</li> <li>▪ interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ LAK 200 mg/dzień</li> <li>✓ LAK 400 mg/dzień</li> <li>✓ PBO</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 16-70 lat,</li> <li>▪ osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi częściowymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE z 1981 r.),</li> <li>▪ diagnoza potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej,</li> <li>▪ występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP,</li> <li>▪ wystąpienie w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz w ciągu 8 tygodni fazy wstępnej co najmniej 4 napadów częściowych w ciągu 28 dni, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni,</li> <li>▪ pacjenci utrzymujący stałe dawkowanie 1-3 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez (przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania i podczas fazy wstępnej).</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> 485 LAK 200 mg/dzień (100 mg dwa razy dziennie) (n=163) LAK 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie) (n=159) PBO (n=163)</p>	<p>padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą,</li> <li>▪ odsetek chorych, u których nie nastąpiła zmiana lub nastąpił wzrost częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>▪ przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,</li> <li>▪ zmiany w odczycie 12-odprowadzeniowego EKG,</li> <li>▪ wskaźniki masy ciała,</li> <li>▪ wyn ki badań laboratoryjnych,</li> <li>▪ wyn ki badań fizykalnych i neurologicznych.</li> </ul>
<p><b>Ben-Manachem 2007</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SCHWARZ BIOSCIENCES Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wieloośrodkowe (68 ośrodków w 8 krajach),</li> <li>▪ randomizowane, równoległe,</li> <li>▪ z podwójnym zaślepieniem,</li> <li>▪ okres obserwacji: 12 tygodni,</li> <li>▪ interwencje: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ LAK 200 mg/dzień</li> <li>✓ LAK 400 mg/dzień</li> <li>✓ LAK 600 mg/dzień</li> <li>✓ PBO</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek 18-65 lat,</li> <li>▪ osoby ze zdiagnozowanymi napadami padaczkowymi prostymi lub złożonymi, wtórnie uogólnionymi lub nie (wg klasyfikacji napadów padaczkowych ILAE z 1981 r.),</li> <li>▪ diagnoza potwierdzona przez wynik badania EKG i rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej,</li> <li>▪ występowanie napadów częściowych od co najmniej 2 lat pomimo przyjmowania co najmniej 2 LPP,</li> <li>▪ podczas 8 tygodniowej fazy wstępnej badania wystąpienie w ciągu 28 dni co najmniej 4 napadów częściowych, z okresem wolnym od napadów nie dłuższym niż 21 dni,</li> <li>▪ w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania oraz w okresie wstępnym utrzymywanie stałego dawkowania 1 do 2 LPP, ze stymulacją nerwu błędnego lub bez.</li> </ul> <p><u>Liczebność populacji:</u> 418 (randomizowano 421, wykluczono 3 chorych) LAK 200 mg/dzień (100 mg dwa razy dziennie) (n=107) LAK 400 mg/dzień (200 mg dwa razy dziennie) (n=108) LAK 600 mg/dzień (300 mg dwa razy dziennie) (n=106) PBO (n=97)</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiany częstości napadów padaczkowych w przeliczeniu na 28 dni między fazą wstępną a fazą podtrzymującą,</li> <li>▪ odsetek chorych z <math>\geq 50\%</math> redukcją częstości napadów padaczkowych między fazą wstępną a fazą podtrzymującą,</li> <li>▪ procentowa zmiana częstotliwości napadów,</li> <li>▪ osiągnięcie stanu bez napadów,</li> <li>▪ dni bez napadów,</li> <li>▪ jakość życia.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zdarzenia niepożądane ogółem,</li> <li>▪ zmiany w odczycie 12-odprowadzeniowego EKG u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku,</li> <li>▪ wyn ki badań laboratoryjnych,</li> <li>▪ wyn ki badań fizykalnych i neurologicznych.</li> </ul>

# dane zgodne z publikacją

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4.7 oraz 4.8 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.1 „Wyniki wyszukiwania badań wtórnych” oraz w rozdziale 7 „Wyniki badań skuteczności praktycznej”.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego w skali Jadad i *Cochrane Handbook*, natomiast badań wtórnych w skali AMSTAR.

W skali Jadad badania: *Biton 2014*, *Klein 2015*, *Kwan 2014*, *Chung 2010*, *Halasz 2009* oraz *Ben-Manachem 2007* uzyskały 5/5 pkt, natomiast badanie *Ryvlin 2014* uzyskało 4/5 pkt (utrata jednego punktu ze względu na brak opisu zaślepienia). Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego w skali *Cochrane Handbook*.

Ocena badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wskazuje na ich wysoką jakość.

Wyniki zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań pierwotnych wg *Cochrane Handbook*

Oceniany element	<i>Biton 2014</i>	<i>Klein 2015</i>	<i>Kwan 2014</i>	<i>Ryvlin 2014</i>	<i>Chung 2010</i>	<i>Halasz 2009</i>	<i>Ben-Manachem 2007</i>
Alokacja pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Utajnienie alokacji	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie personelu i pacjenta	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie
Niekompletność danych	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólna jakość	niskie	niskie	nieznane	nieznane	niskie	niskie	niskie

Badania wtórne oceniono w skali AMSTAR. Badania *Lattanzi 2016*, *Ma 2015*, *Tian 2015* oraz *Zhu 2016*, uzyskały 7/11 pkt, natomiast badania *Dasari 2017*, *Brigo 2016*, *Zhang 2016*, *Gao 2013*, *Rheims 2011* i *Ryvlin 2011* oceniono na 6/11 pkt. Ocena ta wskazuje na umiarkowaną jakość włączonych badań wtórnych.

Analitycy Agencji zgadzają się z powyższymi ocenami.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):

- „Populację wnioskowaną ograniczono do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznej zawężonej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. W badaniach dla brywaracetamu ponad 70% chorych stosowało analizowaną interwencję jako terapię dodaną do  $\geq 2$  leków przeciwpadaczkowych, co jest zgodne z populacją wnioskowaną”;
- „W kontekście zdefiniowanego problemu decyzyjnego ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem (...)”;
- „Maksymalny czas stosowania brywaracetamu wynosił 12 tyg. w badaniach *Biton 2014*, *Klein 2015* i *Ryvlin 2014* oraz 16 tyg. w badaniu *Kwan 2014*. Maksymalny czas stosowania lakozamidu wynosił 21 tyg. w badaniach *Ben-Manachem 2007* i *Chung 2010* oraz 18 tyg. w badaniu *Halasz 2009*”;

- „Okres obserwacji, w którym oceniono skuteczności i bezpieczeństwo wynosił 12-tyg. w badaniach: *Biton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014* oraz 16-tyg. w badaniu *Kwan 2014*”;
- „W żadnym z badań nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej, jednak domyślnie przyjęto hipotezę *superiority*, ponieważ we wszystkich badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo”;
- „Ograniczeniem porównania pośredniego mogą być różnice w charakterystyce populacji chorych. W badaniach dla BRV większość chorych wcześniej stosowała 2-4 LPP w ciągu 5 lat, a w badaniach dla lakoزامиду  $\geq 7$  LPP w życiu, stąd podane w publikacjach informacje nie pozwalają jednoznacznie sformułować wniosku odnośnie różnic lub podobieństw populacji badań obu leków. Pewnym ograniczeniem może być także status zażywania przez chorych lewetyracetamu. W badaniach: *Biton 2014, Kwan 2014* i *Ryvlin 2014, Chung 2010* pacjenci otrzymywali lewetyracetam jako terapię dodaną do analizowanej interwencji. W badaniu *Klein 2015* chorzy przyjmowali lewetyracetam jedynie przed rozpoczęciem badania”.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- We włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem;
- Wszystkie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badania pierwotne odnoszące się do brywaracetamu były finansowane przez podmiot odpowiedzialny;
- Należy zwrócić uwagę, iż oceniany produkt leczniczy (brywaracetam) oraz komparator (lakoزامid) stanowią terapię dodaną. W związku z czym, wszyscy pacjenci włączeni do badań, jednocześnie z brywaracetamem lub lakoزامidem lub placebo, otrzymywali aktywne leczenie składające się z co najmniej 1 leku przeciwpadaczkowego, najczęściej: karbamazepiny, lamotryginy, kwasu walproinowego (*Briton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014, Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Menachem 2007*), lewetyracetamu (*Briton 2014, Ryvlin 2014, Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Menachem 2007*), okskarbazepiny (*Briton 2014, Klein 2015, Ryvlin 2014, Chung 2010, Ben-Menachem 2007*), fenytoiny (*Briton 2014, Chung 2010, Ben-Menachem 2007*), topiramatu (*Klein 2015, Chung 2010, Ben-Menachem 2007*), zonisamidu (*Chung 2010*), lakoزامidu (*Klein 2015*).
- W badaniu *Klein 2015*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo brywaracetamu z placebo pacjenci jednocześnie stosowali lakoزامid: w grupie stosującej BRV w dawce 100 mg oraz w dawce 200 mg odpowiednio 13,% i 15,3% pacjentów jednocześnie stosowało lakoزامid, natomiast w grupie placebo: 13,9% pacjentów.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

Do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera.

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 10. AKL wnioskodawcy):**

- „(...) przeprowadzone porównanie pośrednie metodą Buchera za pomocą wspólnej referencji – placebo (kontynuacja dotychczasowej terapii), należy interpretować ostrożnie. Należy zaznaczyć jednak, że porównanie pośrednie stanowi aktualnie jedyną możliwość porównania brywaracetamu z lakoزامidem.”
- „Ograniczeniem analizy jest także metodyka porównania pośredniego, a więc porównanie najmniejszych i największych dawek leków zgodnych z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAK 400 mg). Zastosowane podejście jest jednak zgodne z przedstawionym w najnowszym opublikowanym opracowaniu wtórnym *Brigo 2016* oraz umożliwia bardziej przejrzystą analizę dostępnych danych. Ze względu na brak opublikowanych badań dla elastycznego dawkowania lakoزامidu, w analizie przedstawiono porównanie pośrednie elastycznego dawkowania brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakoزامidu (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg).”

##### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- W kilku przypadkach analitycy Agencji zidentyfikowali inne wartości z publikacji źródłowych niż przedstawione w AKL wnioskodawcy – zostały one umieszczone w odpowiednich tabelach w rozdziale 4.2. *Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa*. W jednym przypadku zmiana wartości wpłynęła na zmianę wnioskowania: ciężkie zdarzenia niepożądane, porównanie pośrednie brywaracetamu z lakozamidem, w przypadku porównania BRV stosowanego w elastycznych dawkach z lakozamidem stosowanym w dawce wynoszącej 400 mg, wg AKL wnioskodawcy: OR=0,93 [95% CI: 0,12; 0,96],  $p < 0,05$ , natomiast wg obliczeń własnych Agencji: OR=0,36 [95% CI: 0,13; 1,01], NS.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej AWA przedstawiono analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa brywaracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni. Wyniki odnoszące się do stosowania brywaracetamu zaimplementowano z badań: *Biton 2014*, *Ryvlin 2014*, *Klein 2015* i *Kwan 2014*, natomiast wyniki odnoszące się do stosowania lakozamidu zaimplementowano z badań: *Chung 2010*, *Halasz 2009* oraz *Ben-Manachem 2007*.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione w tabelach czcionką **bold**.

**Komentarz analityków Agencji:** podczas interpretacji wyników porównania ocenianych technologii należy mieć na uwadze ograniczenia przeprowadzonego porównania (opisane w niniejszej AWA w rozdziale 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*), m.in. w kontekście wnioskowanej populacji, która jest zawężona do pacjentów z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla najmniejszej oraz największej dawki brywaracetamu, zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego Briviact (dawka najmniejsza 50 mg oraz dawka największa 200 mg), a także wyniki odnoszące się do elastycznego dawkowania brywaracetamu (20-150 mg). W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki dla najmniejszej (200 mg) i największej (400 mg) dawki lakozamidu. Wyniki odnoszące się do dawki 100 mg brywaracetamu przedstawiono w aneksie AKL wnioskodawcy (rozdz. 15.3.).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe: odsetek chorych z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

#### **Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych**

Poniżej w tabeli zestawiono wyniki odnoszące się do odsetków pacjentów, u których stwierdzono  $\geq 50\%$  redukcję częstości napadów padaczkowych.

Tabela 14. Wyniki dotyczące odsetka chorych z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Odsetek pacjentów, n (%)
Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych	<b>Brywaracetam</b>			
	<b>Stale dawki</b>			
	<i>Biton 2014</i>	BRV 50 mg	101	33 (32,7)
		PBO	96	16 (16,7)
	<i>Ryvlin 2014</i>	BRV 50 mg	99	27 <sup>^</sup> (27,3)
		PBO	100	20 <sup>^</sup> (20,0)
	<i>Klein 2015</i>	BRV 200 mg	249	94 <sup>^</sup> (37,8)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Odsetek pacjentów, n (%)
		PBO	259	56 <sup>^</sup> (21,6)
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>			
	<i>Kwan 2014</i>	BRV 20-150 mg	323	98 <sup>^</sup> (30,3)
		PBO	108	18 <sup>^</sup> (16,7)
	<b>Lakozamid</b>			
	<i>Chung 2010</i>	LAK 400 mg	201	77 <sup>^</sup> (38,3)
		PBO	104	19 <sup>^</sup> (18,3*)
	<i>Halasz 2009</i>	LAK 200 mg	160	56 <sup>^</sup> (35,0)
		LAK 400 mg	158	64 <sup>^</sup> (40,5)
		PBO	159	41 <sup>^</sup> (25,8*)
	<i>Ben-Manachem 2007</i>	LAK 200 mg	107	35 <sup>^</sup> (32,7)
		LAK 400 mg	107	44 <sup>^</sup> (41,1)
		PBO	96	21 <sup>^</sup> (21,9*)

<sup>^</sup> obliczenia wnioskodawcy; \* dane z publikacji źródłowej

### Porównanie bezpośrednie brywaracetamu z placebo (BRV vs PBO)

Pacjenci istotnie statystycznie częściej osiągnęli co najmniej 50% redukcję częstości napadów padaczkowych w grupie brywaracetamu w porównaniu z placebo. Istotną statystycznie przewagę BRV nad PBO stwierdzono dla obu dawek brywaracetamu: 50 mg i 200 mg oraz dla dawkowania elastycznego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki dotyczące  $\geq 50\%$  redukcji napadów padaczkowych częściowych.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p-wartość
$\geq 50\%$ redukcji napadów padaczkowych częściowych	<b>Stałe dawkowanie</b>				
	<i>Biton 2014</i> <i>Ryvlin 2014</i>	BRV 50 mg	200/196	<b>1,90 [1,19; 3,04]</b>	<b>p=0,008</b>
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
	<i>Kwan 2014</i>	BRV 20-150 mg	323/108	<b>2,18 [1,25; 3,81]</b>	<b>p=0,006</b>

### Porównanie pośrednie brywaracetamu z lakozamidem (BRV vs LAK)

W wyniku przeprowadzenia porównania pośredniego brywaracetamu z lakozamidem, wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetków chorych z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem, zarówno dla dawek stałych i dawkowania elastycznego brywaracetamu.

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Porównanie pośrednie BRV vs LAK. Odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych.

Punkt końcowy	Interwencja	OR [95%CI]*	p-wartość
Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych	<b>Stałe dawkowanie</b>		
	BRV 50 mg vs LAK 200 mg	1,18 [0,65; 2,17]	NS
	BRV 200 mg vs LAK 400 mg	0,97 [0,59; 1,60]	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg	1,35 [0,69; 2,66]	NS
	BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg	0,96 [0,51; 1,83]	NS

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.2 *BRV vs LAK – porównanie pośrednie*, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe

Poniżej w tabeli, zestawiono wyniki odnoszące się do pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.

Tabela 17. Wyniki dotyczące odsetka chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Odsetek pacjentów, n(%)
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe	<b>Brywaracetam</b>			
	<b>Stale dawki</b>			
	<i>Biton 2014</i>	BRV 50 mg	101	4 <sup>^</sup> (4,0)
		PBO	96	0 <sup>^</sup> (0,0)
	<i>Ryvlin 2014</i>	BRV 50 mg	99	0 (0,0)
		PBO	100	0 (0,0)
	<i>Klein 2015</i>	BRV 200 mg	249	10 (4,0)
		PBO	259	2 (0,8)
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>			
	<i>Kwan 2014<sup>#</sup></i>	BRV 20-150 mg	323	5 (1,5)
		PBO	108	0 (0,0)
	<b>Lakozamid</b>			
	<i>Chung 2010</i>	LAK 400 mg	201	4 <sup>^</sup> (2,0)
		PBO	104	0 <sup>^</sup> (0,0)
	<i>Halasz 2009</i>	LAK 200 mg	160	5 (3,1*)
		LAK 400 mg	158	3 (1,9*)
		PBO	159	3 (1,9*)
	<i>Ben-Manachem 2007</i>	LAK 200 mg	107	1 (0,9 <sup>^</sup> )
LAK 400 mg		107	5 (4,7 <sup>^</sup> )	
PBO		96	0 (0,0 <sup>^</sup> )	

<sup>#</sup> wyn ki dla ITT focal population - osoby z napadami częściowymi, u których raportowano punkty końcowe związane z oceną skuteczności; <sup>^</sup>obliczenia wnioskodawcy; \* obliczenia własne Agencji

### **Porównanie bezpośrednio brywaracetamu z placebo (BRV vs PBO)**

Wykazano istotną statystycznie przewagę brywaracetamu stosowanego w dawce 200 mg nad placebo w odniesieniu do braku napadów padaczkowych. Przewagę BRV nad placebo wykazano również dla dawki brywaracetamu wynoszącej 50 mg oraz dla dawkowania elastycznego, jednakże różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Brak napadów padaczkowych.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p-wartość
Brak napadów padaczkowych	<b>Stale dawkowanie</b>				
	<i>Biton 2014</i> <i>Ryvlin 2014</i>	BRV 50 mg	200/196	9,00 [0,48; 168,28]*	NS
		<i>Klein 2015</i>	BRV 200 mg	249/259	<b>5,38 [1,17; 24,79]**</b>
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
	<i>Kwan 2014</i>	BRV 20-150 mg	323/108	3,75 [0,21; 68,32]	NS

\* obliczenia własne Agencji;; \*\* wyn ki w modelu efektów losowych

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania bezpośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.1.2 „*Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe*”, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Porównanie pośrednie brywaracetamu z lakozamidem BRV vs LAK

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem, niezależnie od zastosowanej dawki ocenianej technologii i komparatora.

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe. Porównanie pośrednie BRV vs LAK.**

Punkt końcowy	Interwencja	OR [95%CI]*	p-wartość
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe.	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50 mg vs LAK 200 mg	4,54 [0,18; 116,44]	NS
	BRV 200 mg vs LAK 400 mg	1,66 [0,23; 12,11]	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg	1,89 [0,08; 47,39]	NS
	BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg	1,15 [0,05; 27,49]	NS

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.2.2. „*Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe*”, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Skuteczność praktyczna

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań *Steinhoff 2017* i *Steinig 2017*, będącymi badaniami oceniającymi skuteczność praktyczną brywaracetamu w populacji z padaczką.

W badaniu *Steinhoff 2017* (retrospektywne badanie jednoramienne, 101 pacjentów w wieku 18-81 lat, pacjenci z padaczką, BRV stosowany jako terapia dodana w dawce 50-400 mg) u 28 pacjentów (27,8%) zaobserwowano 50% redukcję częstości napadów w czasie trzech miesięcy obserwacji, natomiast u 7 pacjentów (7%) stwierdzono całkowity brak napadów.

W badaniu *Steinig 2017* (retrospektywne badanie jednoramienne, 262 pacjentów w wieku 5-81 lat, 227 (87%) pacjentów z padaczką ogniskową, BRV stosowany jako terapia dodana) wykazano, iż w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące 50% redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskano u 41,2% pacjentów a u 14,9% odnotowano brak napadów. W półrocznym okresie obserwacji u 40,5% pacjentów przyjmujących BRV zaobserwowano 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, a u 15,3% uzyskano całkowity brak napadów.

Szczegółowe wyniki badań *Steinhoff 2017* i *Steinig 2017* z zakresu skuteczności przedstawiono w AKL wnioskodawcy, w rozdziale 7. „*Wyniki badań skuteczności praktycznej*”.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa na potrzeby przeprowadzenia porównania pośredniego brywaracetamu (BRV) i lakozamidu (LAK) przedstawiono również porównanie brywaracetamu z placebo (PBO).

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz pozostałe zdarzenia niepożądane: zawroty głowy z zaburzeniem równowagi, zawroty głowy z uczuciem wirowania, zmęczenie, ból głowy, senność, zapalenie nosogardła, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, wymioty.



**Zdarzenia niepożądane ogółem****Porównanie bezpośrednie brywaracetamu z placebo (BRV vs PBO)**

W porównaniu bezpośrednim brywaracetamu z placebo nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie bezpośrednie – BRV vs PBO.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	OR [95%CI]	p-wartość
Zdarzenia niepożądane ogółem	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Ryvlin 2014	BRV 50 mg	62/99 (62,6%)	1,49 [0,84; 2,62]	NS
		PBO	53/100 (53,0%)		
	Klein 2015	BRV 200 mg	167/250 (66,8%)	1,38 [0,96; 1,97]	NS
		PBO	155/261 (59,4%)		
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
Kwan 2014	BRV 20-150 mg	237/359 (66,0%)	1,03 [0,67; 1,59]	NS	
	PBO	79/121 (65,3%)			

**Porównanie pośrednie brywaracetamu z lakoamidem (BRV vs LAK)**

W porównaniu pośrednim brywaracetamu z lakoamidem stwierdzono, iż zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie brywaracetamu stosowanego w dawce 200 mg oraz stosowanego w elastycznych dawkach w porównaniu z grupą stosującą lakoamid w dawce wynoszącej 400 mg. W odniesieniu do pozostałych dawek BRV i LAK różnice były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem. Porównanie pośrednie – BRV vs LAK.

Punkt końcowy	Interwencja	OR [95%CI]	p-wartość
Zdarzenia niepożądane ogółem	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50 mg vs LAK 200 mg	0,94 [0,48; 1,84]*	NS
	BRV 200 mg vs LAK 400 mg	<b>0,54 [0,33; 0,87]*</b>	<b>p&lt;0,05</b>
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg	0,65 [0,37; 1,15]*	NS
	BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg	<b>0,40 [0,24; 0,69]*</b>	<b>p&lt;0,05</b>

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.7 „Zdarzenia niepożądane ogółem”, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

**Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia****Porównanie bezpośrednie brywaracetamu z placebo (BRV vs PBO)**

Wyniki odnoszące się do zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, w bezpośrednim porównaniu brywaracetamu z placebo nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. Porównanie bezpośrednie – BRV vs PBO.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	OR [95%CI]	p-wartość
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	<b>Stale dawkowanie</b>				
	<i>Biton 2014</i> <i>Ryvlin 2014</i>	BRV 50 mg	11/200 (5,5%)*	1,86 [0,68; 5,14]*	NS
		PBO	6/198 (3,0%)*		
	<i>Klein 2015</i>	BRV 200 mg	17/250 (6,8%)	1,83 [0,82; 4,08]	NS
		PBO	10/261 (3,8%)		
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
<i>Kwan 2014</i>	BRV 20-150 mg	22/359 (6,1%)	1,25 [0,50; 3,16]	NS	
	PBO	6/121 (5,0%)			

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania bezpośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.3 „Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia”, jednakże różnice nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Porównanie pośrednie brywaracetamu z lakoamidem (BRV vs LAK)

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie pacjentów stosujących BRV w elastycznym dawkowaniu w porównaniu z grupą stosującą lakoamid w najwyższej dawce (400 mg). W przypadku pozostałych dawek brywaracetamu i lakoamidu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. Porównanie pośrednie – BRV vs LAK.

Punkt końcowy	Interwencja	OR [95%CI]	p-wartość
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50 mg vs LAK 200 mg	1,10 (0,32; 3,81)*	NS
	BRV 200 mg vs LAK 400 mg	0,46 [0,18; 1,20]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg	0,74 [0,23; 2,38]*	NS
BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg	<b>0,31 [0,11; 0,91]*</b>	<b>p&lt;0,05</b>	

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.8 „Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia”, jednakże różnice nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniach *Biton 2014*, *Klein 2015* i *Ryvlin 2014*, włączonych do analizy wnioskodawcy, zdarzeniami niepożądanymi definiowanymi jako ciężkie były zdarzenia powodujące: zagrożenie życia, zgon, trwałą lub znaczną niepełnosprawność, wady wrodzone oraz konieczność hospitalizacji. Natomiast w badaniach *Kwan 2014*, *Ben-Menachem 2007*, *Chung 2010* i *Halasz 2009* nie zdefiniowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W badaniu *Biton 2014* odnotowano 2 zgony w czasie trwania badania: jeden w grupie chorych otrzymujących brywaracetam w dawce innej niż wnioskowana, drugi natomiast w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg, u pacjenta, który na dwa tygodnie przed zgonem na stałe odstawił lek.

W badaniu *Klein 2015* również odnotowano 2 zgony podczas trwania badania: oba w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce wynoszącej 200 mg. Jeden zgon określono jako nagłą niewyjaśnioną śmierć w padaczkę, natomiast przyczyna drugiego zgonu jest nieznana. Według autorów badania żaden z raportowanych zgonów nie był związany ze stosowaniem brywaracetamu.

W badaniu *Kwan 2014* zaraportowano jeden zgon w grupie chorych przyjmujących brywaracetam w dawce 50 mg. Przyczyną zgonu było utonięcie prawdopodobnie spowodowane napadem padaczkowym. Według autorów badania mało prawdopodobne było, iż zgon był związany ze stosowanym leczeniem.

W badaniach *Chung 2010* i *Halasz 2009* nie odnotowano zgonów podczas trwania badania, natomiast w badaniach *Ryvlin 2014* oraz *Ben-Menachem 2007* nie podano informacji na temat wystąpienia zgonów w trakcie trwania badania.

W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy, raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w grupie pacjentów stosujących brywaracetam były:

- w badaniu *Biton 2014*, w grupie stosującej BRV w dawce 50 mg: zapalenie oskrzeli, ból brzucha i wymioty, ból w klatce piersiowej z dusznością, napady *grand mal*;
- w badaniu *Kwan 2014*: drgawki, stany padaczkowe;
- w badaniu *Ryvlin 2014*: złamania szczęki, drgawki, amnezja, napady *grand mal*, zapalenie żołądka, zaburzenia psychiatryczne, stan padaczkowy, złamania kości ramiennej.

### Porównanie bezpośrednie brywaracetamu z placebo (BRV vs PBO)

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie brywaracetamu stosowanego w dawce 50 mg w porównaniu z placebo, natomiast w odniesieniu do pozostałych dawek BRV ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie BRV występowały rzadziej niż w grupie placebo. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane. Porównanie bezpośrednie – BRV vs PBO.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	OR [95%CI]	p-wartość
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<b>Stale dawkowanie</b>				
	<i>Biton 2014</i> <i>Ryvlin 2014</i>	BRV 50 mg	7/200 (3,5%)*	1,16 [0,40; 3,39]	NS
	<i>Klein 2015</i>	BRV 200 mg	6/198 (3,0%)*	0,93 [0,35; 2,44]	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
	<i>Kwan 2014</i>	BRV 20-150 mg PBO	19/359 (5,3%) 9/121 (7,4%)	0,70 [0,31; 1,58]	NS

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania bezpośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.4 „Ciężkie zdarzenia niepożądane”, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Porównanie pośrednie brywaracetamu z lakozamidem (BRV vs LAK)

Wyniki porównania pośredniego wskazują na mniejszą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie brywaracetamu w porównaniu z lakozamidem, jednakże różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – ciężkie zdarzenia niepożądane. Porównanie pośrednie – BRV vs LAK.

Punkt końcowy	Interwencja	OR [95%CI]	p-wartość
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50 mg vs LAK 200 mg	0,55 [0,15; 2,09]*	NS
	BRV 200 mg vs LAK 400 mg	0,48 [0,15; 1,52]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg	0,33 [0,11; 1,00]	NS
	BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg	0,72 [0,40; 1,28]*	NS

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.9 „Ciężkie zdarzenia niepożądane”, w przypadku porównania BRV stosowanego w elastycznych dawkach z lakozamidem stosowanym w dawce wynoszącej 400 mg zmieniło się wnioskowanie w porównaniu z analizą wnioskodawcy. Natomiast wnioskowanie z porównania pośredniego BRV 50 mg vs LAK 200 mg nie uległo zmianie.

### Pozostałe zdarzenia niepożądane

#### Porównanie bezpośrednie brywaracetamu i placebo (BRV vs PBO)

W porównaniu bezpośrednim, w grupie pacjentów stosujących BRV w dawce 200 mg istotnie statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały zawroty głowy z zaburzeniami równowagi.

Zmęczenie obserwowano istotnie statystycznie częściej w grupie BRV, podawanym zarówno w dawce 50 mg i 200 mg, w porównaniu z grupą placebo.

Istotnie statystycznie częściej w grupie BRV, w odniesieniu do dawki 200 mg i dawkowania elastycznego, występowała senność.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych dla porównania bezpośredniego brywaracetamu i placebo.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa - pozostałe zdarzenia niepożądane. Porównanie bezpośrednie – BRV vs PBO.

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	OR [95%CI]	p-wartość
Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014 Ryvlin 2014	BRV 50 mg	23/200 (11,5%)*	1,71 [0,85; 3,43]	NS
		PBO	14/198 (7,1%)*		
	Klein 2015	BRV 200 mg	36/250 (14,4%)	3,21 [1,66; 6,21]	p=0,0005
		PBO	13/261 (5,0%)		
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
	Kwan 2014	BRV 20-150 mg	31/359 (8,6%)	1,54 [0,66; 3,59]	NS
PBO		7/121 (5,8%)			
Zawroty głowy z uczuciem wirowania	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Ryvlin 2014	BRV 50 mg	7/99 (7,1%)	0,67 [0,11; 4,08]	NS
		PBO	5/100 (5,0%)		
Zmęczenie	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014 Ryvlin 2014	BRV 50 mg	14/200 (7,0%)*	3,63 [1,18; 11,23]	p=0,03
		PBO	4/198 (2,0%)*		
	Klein 2015	BRV 200 mg	29/250 (11,6%)	3,29 [1,57; 6,91]	p=0,002
		PBO	10/261 (3,8%)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	n/N (%)	OR [95%CI]	p-wartość
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
	Kwan 2014	BRV 20-150 mg	28/359 (7,8%)	1,96 [0,74; 5,20]	NS
PBO		5/121 (4,1%)			
Ból głowy	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014 Ryvlin 2014	BRV 50 mg	31/200 (15,5%)*	1,40 [0,78; 2,49]*	NS
		PBO	23/198 (11,6%)*		
	Klein 2015	BRV 200 mg	20/250 (8,0%)	0,94 [0,50; 1,78]	NS
		PBO	22/261 (8,4%)		
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
	Kwan 2014	BRV 20-150 mg	51/359 (14,2%)	0,67 [0,39; 1,14]	NS
		PBO	24/121 (19,8%)		
Senność	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014 Ryvlin 2014	BRV 50 mg	23/200 (11,5%)*	1,85 [0,91; 3,76]*	p=0,09
		PBO	13/198 (6,6%)*		
	Klein 2015	BRV 200 mg	42/250 (16,8%)	<b>2,43 [1,38; 4,28]</b>	<b>p=0,002</b>
		PBO	20/261 (7,7%)		
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
Kwan 2014	BRV 20-150 mg	40/359 (11,1%)	<b>2,91 [1,12; 7,55]</b>	<b>p=0,03</b>	
	PBO	5/121 (4,1%)			
Zapalenie nosogardła	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014 Ryvlin 2014	BRV 50 mg	6/200 (3,0%)*	3,03 [0,60; 15,20]*	NS
		PBO	2/198 (1,0%)*		
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
Kwan 2014	BRV 20-150 mg	14/359 (3,9%)	0,57 [0,23; 1,40]	NS	
	PBO	8/121 (6,6%)			
Nudności	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014 Ryvlin 2014	BRV 50 mg	7/200 (3,5%)*	0,99 [0,34; 2,88]*	NS
		PBO	7/198 (3,5%)*		
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>				
Kwan 2014	BRV 20-150 mg	20/359 (5,6%)	0,65 [0,30; 1,44]	NS	
	PBO	10/121 (8,3%)			
Zakażenia górnych dróg oddechowych	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014	BRV 50 mg	0/101 (0%)	0,10 [0,01; 1,95]	NS
PBO		4/98 (4,1%)			
Wymioty	<b>Stale dawkowanie</b>				
	Biton 2014	BRV 50 mg	5/101 (5,0%)	5,05 [0,58; 44,05]	NS
PBO		1/98 (1,0%)			

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL wnioskodawcy w rozdziale 6.5 „Pozostałe zdarzenia niepożądane”, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### Porównanie pośrednie brywaracetamu z lakozamidem (BRV vs LAK)

W porównaniu pośrednim brywaracetamu z lakozamidem, istotnie statystycznie częściej w grupie brywaracetamu stosowanym w elastycznym dawkowaniu niż w grupie lakozamidu w dawce 400 mg występowały zawroty głowy z zaburzeniami równowagi oraz bóle głowy.

W odniesieniu do pozostałych dawek ocenianej interwencji i komparatora, a także pozostałych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa - pozostałe zdarzenia niepożądane. Porównanie pośrednie – BRV vs LAK.

Punkt końcowy	Interwencja	OR [95%CI]	p-wartość
Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	0,67 [0,27; 1,66]*	NS
	BRV 200mg vs LAK 400mg	0,66 [0,30; 1,46]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150mg vs LAK 200mg	0,60 [0,22; 1,70]*	NS
	BRV 20-150mg vs LAK 400mg	<b>0,32 [0,12; 0,82]*</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Zawroty głowy z uczuciem wirowania	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	0,17 [0,02; 1,60]	NS
Zmęczenie	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	2,13 [0,55; 8,32]*	NS
	BRV 200mg vs LAK 400mg	1,54 [0,54; 4,40]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150mg vs LAK 200mg	1,15 [0,33; 3,95]*	NS
	BRV 20-150mg vs LAK 400mg	0,92 [0,27; 3,13]*	NS
Ból głowy	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	0,98 [0,43; 2,24]*	NS
	BRV 200mg vs LAK 400mg	0,59 [0,27; 1,27]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150mg vs LAK 200mg	0,47 [0,21; 1,04]	NS
	BRV 20-150mg vs LAK 400mg	<b>0,42 [0,21; 0,84]*</b>	<b>p&lt;0,05</b>
Senność	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	1,52 [0,53; 4,37]*	NS
	BRV 200mg vs LAK 400mg	1,44 [0,65; 3,21]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
	BRV 20-150mg vs LAK 200mg	2,39 [0,70; 8,20]*	NS
	BRV 20-150mg vs LAK 400mg	1,73 [0,57; 5,23]*	NS
Zapalenie nosogardła	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	2,24 [0,32; 15,64]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
BRV 20-150mg vs LAK 200mg	0,42 [0,10; 1,73]*	NS	
Nudności	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	0,55 [0,15; 2,02]*	NS
	<b>Elastyczne dawkowanie</b>		
BRV 20-150mg vs LAK 200mg	0,36 [0,12; 1,08]*	NS	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	0,10 [0,005; 2,23]*	NS
Wymioty	<b>Stale dawkowanie</b>		
	BRV 50mg vs LAK 200mg	1,89 [0,18; 20,19]*	NS

\* obliczenia własne Agencji

**Komentarz analityków Agencji:** Wyniki porównania pośredniego otrzymane na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji nieznacznie odbiegają od wyników przedstawionych w AKL

wnioskodawcy w rozdziale 6.10 „Pozostałe zdarzenia niepożądane”, jednakże różnice te nie wpływają na zmianę wnioskowania.

### **Bezpieczeństwo na podstawie badań skuteczności praktycznej**

Dodatkowo, w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki badań *Steinhoff 2017* i *Steinig 2017*, będącymi badaniami oceniającymi skuteczność praktyczną brywaracetamu w populacji z padaczką.

W badaniu *Steinhoff 2017* (retrospektywne badanie jednoramienne, 101 pacjentów w wieku 18-81 lat, pacjenci z padaczką, BRV stosowany jako terapia dodana w dawce 50-400 mg) wykazano, iż działania niepożądane wystąpiły u 37 pacjentów (37%). Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (15,9%), senność (11%), ataksja (5%) i wzrost częstości/nasilenia napadów padaczkowych (5%). W 6. miesięcznym okresie obserwacji współczynnik pozostania przy leczeniu wyniósł 51,5% (52 pacjentów). Zgodnie z opinią pacjentów (30,6%), głównym powodem przerwania leczenia był brak skuteczności leczenia brywaracetamem.

W badaniu *Steinig 2017* (retrospektywne badanie jednoramienne, 262 pacjentów w wieku 5-81 lat, 227 (87%) pacjentów z padaczką ogniskową, BRV stosowany jako terapia dodana) zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem BRV stwierdzono u 99 pacjentów (37,8%). Najczęściej raportowano: senność (42 pacjentów), zawroty głowy (31 pacjentów), behawioralne zdarzenia niepożądane (24 pacjentów), zmiany nastroju (24 pacjentów), bóle głowy (12 pacjentów), nudności i wymioty (11 pacjentów). W czasie okresu obserwacji 68 pacjentów przerwało leczenie brywaracetamem.

Szczegółowe wyniki badań *Steinhoff 2017* i *Steinig 2017* z zakresu skuteczności przedstawiono w AKL wnioskodawcy, w rozdziale 7. „Wyniki badań skuteczności praktycznej”.

## **4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**

### **4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Briviact (brywaracetam).

### **4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Briviact (brywaracetam) (ChPL Briviact), działaniami niepożądanymi są:

- występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), senność;
- występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): grypa, zmniejszenie łaknienia, depresja, lęk, bezsenność, drażliwość, drgawki, zawroty głowy (pochodzenia obwodowego), zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, nudności, wymioty, zaparcia, zmęczenie;
- występujące niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): neutropenia, nadwrażliwość typu I, myśli samobójcze, zaburzenia psychiatryczne, agresja, pobudzenie.

Wśród specjalnych ostrzeżeń w ChPL Briviact zamieszczono m.in. informacje tj.:

- Myśli i zachowania samobójcze: U pacjentów leczonych w różnych wskazaniach produktami przeciwpadaczkowymi, w tym brywaracetamem, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała także niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany a dostępne dane nie wykluczają występowania zwiększonego ryzyka w przypadku stosowania brywaracetamu. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów występowania myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie.

Należy poradzić pacjentom (i ich opiekunom), aby w razie wystąpienia oznak myśli i zachowań samobójczych, zgłaszali się po pomoc medyczną.

- Zaburzenia czynności wątroby: istnieją ograniczenia dotyczące stosowania brywaracetamu u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się dostosowanie dawki;
- Substancje pomocnicze:
  - ✓ zawartość sodu: roztwór doustny zawiera sól, co należy uwzględnić w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu;
  - ✓ nietolerancja fruktozy: roztwór doustny zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadką, dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku;
  - ✓ składniki, które mogą powodować nietolerancję: roztwór doustny zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218), który może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Dnia 13.07.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa brywaracetamu.

### 4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące porównania skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Briviact (brywaracetam, BRV) w porównaniu z lakozamidem. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących brywaracetam względem wybranego komparatora, w związku z czym w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie brywaracetamu z lakozamidem, poprzez wspólny komparator, którym było placebo.

Nie odnaleziono badań odnoszących do populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, w związku z czym do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono badania dla szerszej populacji, niezawężonej do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Niemniej jednak, we włączonych badaniach ponad 70% pacjentów stosowało brywaracetam jako terapię dodaną. W badaniach dla BRV większość chorych wcześniej stosowała 2-4 LPP w ciągu 5 lat, a w badaniach dla lakozamidu  $\geq 7$  LPP w życiu. Należy zwrócić uwagę, iż podane w publikacjach informacje nie pozwalają jednoznacznie sformułować wniosku odnośnie różnic lub podobieństw populacji badań obu leków.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań dowodzących wyższości bądź równoważności brywaracetamu względem lakozamidu.

We włączonych do analizy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotny klinicznie punkt końcowy, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem.

W ramach oceny efektywności praktycznej oceniano 2 retrospektywne badania jednoramienne: *Steinhoff 2017*, w którym populację stanowili pacjenci z padaczką oraz *Steinig 2017*, do którego zakwalifikowano pacjentów z padaczką ogniskową, idiopatyczną i uogólnioną. W obu badaniach oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa brywaracetamu jako terapii wspomagającej w praktyce klinicznej.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy odnaleziono 10 przeglądów systematycznych (*Dasari 2017*, *Brigo 2016*, *Lattanzi 2016*, *Zhang 2016*, *Zhu 2016*, *Ma 2015*, *Tian 2015*, *Gao 2013*, *Rheims 2011*, *Ryvlin 2011* – opisane w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.1. „Wyniki wyszukiwania badań wtórnych”, na str. 35-42), które według wnioskodawcy odpowiadały analizowanemu problemowi decyzyjnemu, tj. „ocenie skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej”. Należy jednak zauważyć, iż wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w wieku powyżej 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Badania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczyły szerszych populacji niż wnioskowana: dorośli pacjenci z napadami częściowymi (*Brigo 2016*, *Gao 2013*, *Tian 2015*), dorośli z opornymi napadami częściowymi (*Zhang 2016*), padaczka lekooporna (*Lattanzi 2016*, *Ma 2015*, *Ryvlin 2011*), leczenie wspomagające w leczeniu padaczki lekoopornej (*Dasari 2017*), pacjenci ze zdiagnozowanymi zaburzeniami



neurologicznymi (*Zhu 2016*), pacjenci leczeni lekami przeciwpadaczkowymi (*Rheims 2011*). We wszystkich odnalezionych przeglądach porównywano brywaracetam z placebo, natomiast w 3 przeglądach (*Brigo 2016*, *Zhang 2016*, *Gao 2013*) przeprowadzono porównanie pośrednie brywaracetamu z innymi LPP, w tym z lakozamidem (*Brigo 2016*, *Gao 2013*).

Wnioski płynące z odnalezionych przeglądów systematycznych są zbieżne z przedstawionymi analizami wnioskodawcy: nie wykazano różnic między brywaracetamem i lakozamidem dla odsetka chorych z  $\geq 50\%$  redukcją napadów oraz odsetka wolnych od napadów. Jedynie w publikacji *Gao 2013*, wskazano, iż stosowanie brywaracetamu, zaraz po stosowaniu retygabiny, może być bardziej skuteczne od pozostałych leków przeciwpadaczkowych.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

„Ocena kosztów stosowania brywaracetamu (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej”.

##### Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*)

##### Porównywane interwencje

- brywaracetam
- lakozamid

##### Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)
- perspektywa wspólna, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz świadczeniobiorcy
- perspektywa świadczeniobiorcy

##### Horyzont czasowy

- 1 rok.

##### Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu *Microsoft Excel*.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie brywaracetamu i lakozamidu poprzez placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych, tj. odsetek pacjentów z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetek pacjentów, u których nie wystąpiłyby napady padaczkowe. W związku z tym zdecydowano się na przeprowadzenie analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów, a co za tym idzie nie wykorzystano żadnych danych związanych z efektami zdrowotnymi.

##### Uwzględnione koszty

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych (brywaracetamu i lakozamidu), uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Uwzględniony koszt brywaracetamu jest średnim kosztem obliczonym przy wykorzystaniu cen zbytu netto proponowanych przez wnioskodawcę oraz danych na temat procentowego udziału w sprzedaży poszczególnych opakowań założonego przez wnioskodawcę.

Uwzględniony koszt lakozamidu, jest średnim kosztem obliczonym przy uwzględnieniu udziału DDD (ang. *defined daily dose*) poszczególnych opakowań leków na podstawie komunikatu DGL okres styczeń-październik 2016 r. Koszty jednostkowe opakowań lakozamidu przyjęto przy uwzględnieniu [REDACTED].

### Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania, gdyż horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza 1 roku.

### Inne założenia

Przyjęto założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy, udział poszczególnych opakowań produktu leczniczego Briviact (10 mg, 25 mg, 50 mg, 10 mg/ml) przyjęto zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę, odpowiednio: [REDACTED].

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano dwa warianty dotyczące DDD (ang. *defined daily dose*) dla lakozamidu: AW1: 200 mg, AW2: 400 mg (wartość DDD dla lakozamidu w analizie podstawowej: 300 mg).

Założono finansowanie brywaracetamu w ramach odrębnej grupy limitowej z ryczałtowym poziomem odpłatności.

W poniższej tabeli przedstawiono wybrane parametry modelu wnioskodawcy.

**Tabela 28. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło
Cena zbytu netto, Briviact, 10 mg, 14 tab.	[REDACTED]	wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto, Briviact, 25 mg, 56 tab.	[REDACTED]	wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto, Briviact, 50 mg, 56 tab.	[REDACTED]	wniosek refundacyjny
Cena zbytu netto, Briviact, 10mg/ml, 300 ml	[REDACTED]	wniosek refundacyjny
Opakowanie Briviact, 10 mg, 14 tab.	[REDACTED] liczby zużytych DDD	dane wnioskodawcy
Opakowanie Briviact, 25 mg, 56 tab.	[REDACTED] liczby zużytych DDD	dane wnioskodawcy
Opakowanie Briviact, 50 mg, 56 tab.	[REDACTED] liczby zużytych DDD	dane wnioskodawcy
Opakowanie Briviact, 10mg/ml, 300 ml	[REDACTED] liczby zużytych DDD	dane wnioskodawcy
Koszt brywaracetamu za DDD – wariant bez RSS (wysokość dopłaty NFZ za DDD)	[REDACTED]	obliczenia wnioskodawcy
Koszt brywaracetamu za DDD – wariant z RSS (wysokość dopłaty NFZ za DDD)	[REDACTED]	obliczenia wnioskodawcy
Średni koszt lakozamidu za DDD – analiza podstawowa (wysokość dopłaty NFZ za DDD)	[REDACTED]	obliczenia wnioskodawcy
Średni koszt lakozamidu – AW1 (wysokość dopłaty NFZ za DDD)	[REDACTED]	obliczenia wnioskodawcy
Średni koszt lakozamidu – AW2 (wysokość dopłaty NFZ za DDD)	[REDACTED]	obliczenia wnioskodawcy

Wybrane ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- „Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę brywaracetamu lub lakozamidu w analizowanej populacji chorych”;
- „Założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem a lakozamidem oraz ocena wyłącznie kosztów terapii jest założeniem upraszczającym analizy, ale uzasadnionym w kontekście zebranych dowodów”;
- „Obserwowane nieznaczne różnice w profilu bezpieczeństwa leków nie dają przesłanek do modelowania zdarzeń w kontekście zyskanych/utraconych lat życia w pełnym zdrowiu. Tym samym w analizie przeprowadzono porównanie kosztów”;
- „Ograniczenie analizy stanowi uwzględnienie średnich kosztów za DDD poszczególnych substancji czynnych. Zastosowane podejście jest jednak uzasadnione ze względu na stosowanie przez chorych różnych dawek substancji czynnych (w zależności od reakcji pacjenta na leczenie), a także umożliwia bardziej przejrzyste porównanie kosztów stosowanych terapii”;
- „Na potrzeby analizy progowej przyjęto założenie o dostępności tylko 1 opakowania w rynku, co automatycznie skutkuje limitem na poziomie ceny tego opakowania. Należy zaznaczyć, że jest to sytuacja teoretyczna, która nie będzie miała miejsca w przypadku dostępności wszystkich 4 opakowań leku”.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Według modelu wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii brywaracetamem są wyższe niż koszty terapii lakozamidem. Dodatkowy wydatek dla NFZ wynosi, w wariantcie bez RSS: ██████████, a w wariantcie z RSS: ██████████.

Również z perspektywy wspólnej oraz perspektywy świadczeniobiorcy zaobserwowano wzrost wydatków przy stosowaniu brywaracetamu, w porównaniu do stosowania lakozamidu (wyniki z perspektywy świadczeniobiorcy zostały przedstawiona w AE Wnioskodawcy na str. 40 oraz 43).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
Brywaracetam	██████████	-	██████████	-
Lakozamid	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>				
Brywaracetam	██████████	-	██████████	-
Lakozamid	██████████	██████████	██████████	██████████

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości brywaracetamu nad obecnie refundowanym lakoamidem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Briviact, brywaracetam) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (produktów leczniczych zawierających lakoamid), jest równa zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Z uwagi na fakt, iż w analizie ekonomicznej wnioskodawcy założono taką samą wartość QALY zarówno dla wnioskowanej technologii (tj. produktu leczniczego Briviact, brywaracetam) jak i dla technologii opcjonalnej (produktów leczniczych zawierających lakoamid), oszacowania wynikające z zapisów w § 5 ust. 4 oraz § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, są tożsame.

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa, z perspektywy NFZ, wynosi:

- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 25 mg: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 50 mg: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg/ml: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS.

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa, z perspektywy wspólnej, wynosi:

- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 25 mg: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 50 mg: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg/ml: [ ] w wariacie bez RSS oraz [ ] w wariacie z RSS.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości przy zmianie parametru, tj. wielkość DDD lako zamidu. Wielkość DDD dla lako zamidu użyta w analizie podstawowej to 300 mg. W analizie wrażliwości przyjęto arbitralnie zmianę tej wartości, tj. AW1: 200 mg, AW2: 400 mg.

Przy przyjętych założeniach, w jednym z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie z analizy ekonomicznej ulega zmianie, tj.: w wariantcie z RSS, z perspektywy płatnika publicznego, w wariantcie przyjmującym DDD lako zamidu na 400 mg, zaobserwowano oszczędności dla płatnika publicznego w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, w wysokości [redacted].

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości z perspektywy świadczeniobiorcy zostały przedstawione w AE wnioskodawcy na str. 41 oraz 44.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej.

**Tabela 30. Wyniki analizy wrażliwości AW1 i AW2**

Substancja czynna	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]	Roczny koszt terapii [zł]	Różnica rocznych kosztów terapii [zł]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
Brywaracetam	[redacted]	-	[redacted]	-
Lako zamid	[redacted] (AW1 / AW2)	[redacted] (AW1 / AW2)	[redacted] (AW1 / AW2)	[redacted] (AW1 / AW2)
<b>Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy</b>				
Brywaracetam	[redacted]	-	[redacted]	-
Lako zamid	[redacted] (AW1 / AW2)	[redacted] (AW1 / AW2)	[redacted] (AW1 / AW2)	[redacted] (AW1 / AW2)

Oszacowane przez wnioskodawcę cena progowa, przy uwzględnieniu wariantów z analizy wrażliwości (AW1 / AW2), z perspektywy NFZ, wynosi:

- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 25 mg: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 50 mg: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg/ml: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Oszacowane przez wnioskodawcę cena progowa, przy uwzględnieniu wariantów z analizy wrażliwości (AW1 / AW2), z perspektywy wspólnej, wynosi:

- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 25 mg: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 50 mg: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg/ml: [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę kliniczną wykonano techniką minimalizacji kosztów, co jest zasadne z powodu braku odnalezienia badań, które wykazałyby różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną – brywaracetamem, a komparatorem – lakoamidem.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny, w ramach którego odnaleziono 4 badania porównujące brywaracetam z placebo ( <i>Biton 2014, Ryvlin 2014, Kwan 2014, Klein 2015</i> ) oraz 3 badania porównujące lakoamid z placebo ( <i>Ben-Manachem 2007, Halasz 2009, Chung 2010</i> ). Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych, tj. odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetek pacjentów, u których nie wystąpiłyby napady padaczkowe.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy co jest zasadne, ponieważ jest on wystarczający, aby wykazać trwałe różnice w kosztach porównywanych produktów leczniczych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej nie przekracza roku, w związku z czym, nie jest konieczne uwzględnianie rocznej stopy dyskontowej.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	W ramach wyszukiwania użyteczności przeprowadzonego przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej nie odnaleziono wartości użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dotyczącą wielkości DDD dla lakoamidu, w dwóch wariantach: AW1 – 200 mg, AW2 – 400 mg.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W związku z faktem, że wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych nie wykazały większej skuteczności technologii wnioskowanej względem technologii opcjonalnej, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe.

Jako komparator zostały wybrane produkty lecznicze zawierające lakoamid, które są aktualnie refundowane w ramach grupy limitowej 244.0, *Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakoamid*, we wskazaniu zbieżnym ze wskazaniem wnioskowanym, tj. terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Podejście to jest w opinii analityków Agencji właściwe.

Przyjęto 12-miesięczny horyzont czasowy. W opinii analityków Agencji podejście to jest uzasadnione i pozwala na ocenę różnic między kosztami porównywanych technologii.

W wykonanym przez wnioskodawcę przeglądzie analiz ekonomicznych dnia 13.02.2017 r., w bazach medycznych Medline – via PubMed, Embase – via Elsevier, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*, nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dla brywaracetamu stosowanego w populacji chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, opublikowanych w języku angielskim, w dniu 11.07.2017 r. w bazie Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid), bazie *The Cochrane Library* oraz w dniu 06.07.2017 r. wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach Agencji HTA (NICE, SMC, AWSMG, HAS, CADTH, PBAC, NCPE, PHARMAC). W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej odpowiadającej ocenianemu problemowi decyzyjnemu, natomiast odnaleziono sześć rekomendacji refundacyjnych (szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 9. *Rekomendacje refundacyjne* niniejszej AWA). Niektóre z nich, SMC, CADTH oraz PBAC z 2016 i 2017 roku po części odnoszą się do zagadnień ekonomicznych analizowanego problemu decyzyjnego. Założenia dotyczące wyboru techniki analitycznej, horyzontu czasowego, a także kategorii kosztów w większości przypadków są zbieżne z tymi przyjętymi przez wnioskodawcę w ramach ocenianej analizy ekonomicznej.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie użyteczności stanów zdrowia dnia 11.07.2017 r. w bazach: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz *The Cochrane Library*, przy czym nie zidentyfikowano publikacji innych niż wskazane przez wnioskodawcę.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu została przeprowadzona prawidłowo. W modelu ekonomicznym wnioskodawcy korzystano z Obwieszczenia MZ z dnia 28 grudnia 2016 roku, podczas gdy na dzień złożenia wniosku dostępne było bardziej aktualne Obwieszczenie MZ tj., z dnia 23.02.2017 r. Przy czym zakres danych zaczerpniętych do wykonania AE wnioskodawcy nie uległ zmianie.

Dane dotyczące udziału poszczególnych opakowań brywaracetamu, zostały przyjęte w oparciu o informacje od wnioskodawcy, przy czym wykorzystane źródła nie zostały przedstawione Agencji w związku z czym nie było możliwości przeprowadzenia weryfikacji tych założeń.

Dodatkowo, w analizie wrażliwości wnioskodawcy użyto wartości przyjęte arbitralnie, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań. Ponadto, wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia wyboru parametru jakim jest wielkość DDD, a jest ona ustalona przez WHO na 300 mg.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca nie przedstawił raportu z przeprowadzonej walidacji oraz nie załączył żadnej informacji, czy walidację taką przeprowadził.

W toku prac nad weryfikacją analiz wnioskodawcy analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów obliczeniowych w wersji elektronicznej modelu. Analitycy Agencji w ramach wyszukiwania własnego nie odnaleźli również analiz ekonomicznych właściwych dla wnioskowanego problemu decyzyjnego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.



## 5.4. **Komentarz Agencji**

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnalazł analiz ekonomicznych, które odpowiadałyby analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne, SMC, CADTH oraz PBAC z 2016 i 2017 roku, które po części odnoszą się do zagadnień ekonomicznych analizowanego problemu decyzyjnego. Założenia dotyczące wyboru techniki analitycznej, horyzontu czasowego, a także kategorii kosztów w większości przypadków są zbieżne z tymi przyjętymi przez wnioskodawcę w ramach ocenianej analizy ekonomicznej.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Briviact (brywaracetam) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

##### Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Briviact (brywaracetam) stanowią dorośli i młodzież w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego.

##### Perspektywa

- Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),
- Perspektywa wspólna, tj. płatnika publicznego i pacjenta,
- Perspektywa pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego. Przyjęto wprowadzenie finansowania brywaracetamu od września 2017 r.

##### Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie, tj.:

- koszt brywaracetamu,
- koszt lakozamidu.

##### Kluczowe założenia

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta (odrębnie i łącznie) w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji leku Briviact;
- scenariusza „nowego”, w którym lek Briviact zostanie objęty refundacją.

W scenariuszu „nowym” założono umieszczenie produktu leczniczego Briviact w nowej, odrębnej grupie limitowej.

Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Ponadto, przyjęto limit ceny dla leku Briviact na poziomie ceny detalicznej preparatu Briviact 50 mg tabletki (56 tabl.), który, według z przewidywaniami wnioskodawcy zdobędzie 90% rynku brywaracetamu.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja docelowa

W modelu wnioskodawcy uwzględniono populację, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją brywaracetamu.

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia brywaracetamem oszacowano na podstawie historycznej dynamiki rozwoju rynku lakozamidu. Historyczne dane sprzedażowe zaczerpnięto z komunikatów DGL dla lakozamidu, a następnie przeprowadzono ekstrapolację liniową sprzedaży w kolejnych latach. Założono kwalifikację do leczenia brywaracetamem na podstawie przejmowania rynku lakozamidu przez brywaracetam oraz stosowania terapii skojarzonej brywaracetamu i lakozamidu.

Na podstawie opinii ekspertów wnioskodawcy oszacowano, iż brywaracetam przejmie w kolejnych latach refundacji kolejno [redacted] rynku lakozamidu. Dodatkowo, również na podstawie opinii ekspertów wnioskodawcy, oszacowano, iż brywaracetamem w skojarzeniu z lakozamidem będzie leczonych [redacted] pacjentów aktualnie leczonych lakozamidem.

#### Koszty

Wnioskowaną cenę zbytu netto brywaracetamu przyjęto na poziomie zgodnym z wnioskiem refundacyjnym:

- Briviact, 10 mg, 14 tab.: [redacted];
- Briviact, 25 mg, 56 tab.: [redacted];
- Briviact, 50 mg, 56 tab.: [redacted];
- Briviact, 10mg/ml, 300 ml: [redacted].

Uwzględniono również proponowany instrument dzielenia ryzyka, tj. [redacted]

Koszty uwzględnionych preparatów lakozamidu:

- perspektywa NFZ: zostały zaczerpnięte z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za styczeń-październik 2016 r.;
- perspektywa pacjenta: zostały zaczerpnięte z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r.

Koszt lakozamidu dla NFZ zaczerpnięty z komunikatu DGL jest taki sam jak koszt zaczerpnięty z Obwieszczenia MZ.

Średni koszt lakozamidu oszacowano przy uwzględnieniu udziału DDD (ang. *defined daily dose*) poszczególnych opakowań leków na podstawie komunikatu DGL. [redacted]

Ze względu na wygaśnięcie praw ochrony patentowej dla lakozamidu, w analizie przyjęto, że urzędowa cena zbytu poszczególnych preparatów lakozamidu zostanie zmniejszona o [redacted] od dnia 01.09.2018 r. W związku z powyższym, dla II roku refundacji przyjęto koszt komparatora po zmniejszeniu urzędowej ceny zbytu, bez uwzględniania RSS wnioskodawcy.

#### Udziały w rynku

Udział w rynku leku Briviact oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy.

Przyjęto, iż sprzedaż produktu leczniczego Briviact odbywać się będzie kosztem sprzedaży lakozamidu. Założono, że lekiem Briviact leczonych będzie odpowiednio [ ] chorych leczonych lakozamidem w I i II roku refundacji.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	5 500 (3 000 – 8 000)	5 500 (3 000 – 8 000)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[ ]	[ ]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[ ]	[ ]

\* Zgodnie z danymi wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty sumaryczne	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty sumaryczne	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
Koszty sumaryczne	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Briviact roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych w wieku od 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, zwiększą się o odpowiednio:

- [ ] oraz [ ] w kolejnych latach horyzontu analizy w wariantcie bez uwzględnienia RSS;
- [ ] zł oraz [ ] zł w kolejnych latach horyzontu analizy w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

Roczne wydatki budżetowe z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta) zwiększą się o odpowiednio:

- [ ] oraz [ ] w kolejnych latach horyzontu analizy w wariantcie bez uwzględnienia RSS;
- [ ] zł oraz [ ] zł w kolejnych latach horyzontu analizy w wariantcie z uwzględnieniem RSS.

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki analizy podstawowej przeprowadzonej z perspektywy pacjenta (rozdz. 3.10.3. i 3.11.3. AWB wnioskodawcy).

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	W BIA wnioskodawcy założenia dotyczące finansowania leków oparto na Obwieszczeniu MZ z dnia 28.12.2016 r, natomiast na dzień złożenia wniosku dostępne było Obwieszczenie MZ z dnia 23.02.2017 r. Jednakże ceny, limity oraz poziomy odpłatności uwzględnionych w analizie leków nie uległy zmianie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały w analizowanym rynku leków zostały oszacowane na podstawie opinii ekspertów
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Należy zwrócić uwagę, iż aktualnie refundowane ze środków publicznych są fenobarbital, lakoamid, tiagabina, wigabatryna i prymidon, wskazywane w wytycznych PTN 2016 jako leki rekomendowane do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej. W związku z tym, objęcie refundacją brywaracetamu może w większym stopniu wpłynąć na zmiany w analizowanym rynku leków niż przedstawiono w AWB wnioskodawcy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Briviact nie jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskodawca zakłada odpłatność ryczałtową, co jest zgodne z kryteriami art. 14 ustawy o refundacji. (AWB wnioskodawcy str. 15-17)
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej. (AWB wnioskodawcy str. 14)
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono analizę podstawową w trzech wariantach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym. Dodatkowo, przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany odsetka chorych stosujących terapię skojarzoną brywaracetamem i lakoamidem oraz wpływ przejmowania rynku lakoamidu przez brywaracetam na wyniki końcowe analizy.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej modelu elektronicznego wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych błędów wpływających na wyniki analizy wpływu na budżet.

Wnioskodawca zakłada odpłatność ryczałtową, co jest zgodne z art. 14 ustawy o refundacji.

W opinii analityków Agencji zasadne jest finansowanie wnioskowanego leku w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Jako argumenty wskazano:

- brak grupy limitowej, w której byłyby leki o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do brywaracetamu;
- brak grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do brywaracetamu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków;
- każdy lek przeciwpadaczkowy refundowany w Polsce finansowany jest w ramach osobnej grupy limitowej.

### Populacja

Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego.

Populacja wskazana w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy jest zgodna z populacją wskazaną w wniosku refundacyjnym.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie historycznych danych rynkowych odnoszących się do lakozamidu oraz opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy do oszacowania przejmowania przez brywaracetam rynku lakozamidu i odsetka pacjentów, u których stosowana będzie terapia skojarzona brywaracetamu i lakozamidu. Nie odnaleziono alternatywnego źródła danych dotyczących populacji we wnioskowanym wskazaniu. Oszacowana liczebność pacjentów kwalifikujących się do leczenia brywaracetamem w kolejnych latach analizy może być obciążona błędem, co zostało podkreślone w analizie wnioskodawcy.

W ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego testowano niepewne parametry dotyczące ekstrapolacji danych sprzedażowych dla lakozamidu. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne odsetki pacjentów stosujących terapię skojarzoną brywaracetamem i lakozamidem oraz alternatywne odsetki przejmowania przez brywaracetam rynku lakozamidu. Wszystkie założenia dokonane w ramach analizy scenariuszowej i analizy wrażliwości dokonano w sposób arbitralny, co stanowi ograniczenie analizy wnioskodawcy.

### Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy dane kosztowe zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r., natomiast na dzień złożenia wniosku refundacyjnego dostępne było bardziej aktualne obwieszczenie z dnia 23 lutego 2017 r. Należy zauważyć, iż koszty wynikające ze stosowania technologii opcjonalnej, tj. lakozamidu, nie uległy zmianie w obu dokumentach. Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.), jednakże nie nastąpiła zmiana cen lub struktury grup limitowych odnosząca się do komparatora. W związku z powyższym, wykonanie obliczeń własnych w tym zakresie nie było konieczne.

### Udziały w rynku

Założenia odnoszące się do przejmowania rynku lakozamidu przez brywaracetam zostały oparte o opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy, co stanowi ograniczenie. Należy jednak zauważyć, iż nie odnaleziono alternatywnego źródła tych danych. Powyższe ograniczenie zostało wskazane przez wnioskodawcę.

### **Ograniczenia według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 8 AWB)**

- „Wśród zidentyfikowanych ograniczeń analizy znajduje się brak jednoznacznych danych dotyczących liczby chorych z padaczką bezpośrednio kwalifikujących się do leczenia brywaracetamem w Polsce. Skutkuje to przyjęciem założeń co do wielkości populacji docelowej w oparciu o historyczny rozwój rynku lakozamidu w pierwszych dwóch latach refundacji (od maja 2014 r.). Oba leki są identycznie pozycjonowane, a zatem przyjęto, że rozwój rynku dla brywaracetamu powieli zachowanie rynku lakozamidu. Eksperti kliniczni wskazali, że jest bardzo mało prawdopodobne, żeby drugi lek pozycjonowany w kolejnej linii leczenia osiągnął taki sam poziom sprzedaży jak pierwszy (lakozamid), i stąd skorygowano docelowy poziom rynku przejmując █████ w pierwszym i █████ w drugim roku wartości rynku lakozamidu. Założenie wydaje się być uzasadnione, mając na uwadze niedawne doświadczenia z lakozamidem i wprowadzanie nowego leku przez ten sam podmiot (UCB Pharma S.A.), tj. spodziewane podobne oddziaływania rynkowe.”

- „Przewidywane liczby chorych kwalifikujących się do leczenia brywaracetamem w kolejnych latach analizy są danymi szacunkowymi i mogą być obciążone błędem. Stąd zostały one poddane analizie wrażliwości w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny i maksymalny).”
- „Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących oszczędności dla budżetu płatnika związanych ze zmniejszeniem liczby wizyt czy hospitalizacji związanych z lepszą kontrolą choroby, nie zostały one uwzględnione w analizie. Przy czym, wygenerowane oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (przez chorych skutecznie leczonych brywaracetamem) wydają się być prawdopodobne i będą obniżały całkowity wpływ na budżet płatnika w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.”
- „Ograniczenie analizy stanowi uwzględnienie średnich kosztów za DDD poszczególnych substancji czynnych. Zastosowane podejście powoduje, że przeliczanie poszczególnych opakowań leków na miesięczne zużycie, co prowadzi do wniosków o stosowaniu wielu opakowań w ciągu miesiąca (przyjmowanie kilku tabletek substancji czynnej zamiast jednej). Uwzględnienie średnich kosztów za DDD leków umożliwia jednak bardziej przejrzyste porównanie kosztów stosowanych terapii.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Lekami rekomendowanymi przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne (*PTN 2016*) do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 r., obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce poza lakozamidem, są: fenobarbital, tiagabina, wigabatryna i prymidon. W przypadku objęcia refundacją leku Briviact (brywaracetam), wnioskowana technologia może przejąć nie tylko część rynku lakozamidu, ale również część rynku produktów leczniczych zawierających: fenobarbital, tiagabinę, wigabatrynę i prymidon. Należy zwrócić uwagę, iż część leków zawierających fenobarbital, tiagabinę, wigabatrynę i prymidon jest tańsza niż produkty lecznicze zawierające lakozamid, w związku z czym, **objęcie refundacją brywaracetamu może się wiązać z większym wzrostem rocznych wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych z padaczką ogniskową niż oszacowano w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy;**
- W związku z powyższym, założenia wnioskodawcy dotyczące przejścia rynku lakozamidu przez brywaracetam obarczone są niepewnością.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, w ramach której oszacowano alternatywne liczebności populacji (patrz rozdz. 3.1.3., str. 20-23 AWB).

Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany odsetka pacjentów stosujących terapię skojarzoną brywaracetamem i lakozamidem (wariant A i wariant B), a także wpływ przejmowania rynku lakozamidu przez brywaracetam na wyniki analizy (wariant C i wariant D).

Szczegóły przyjętych założeń w analizie wrażliwości znajdują się w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy w tabeli 18., str. 41.

**Tabela 35. Wyniki scenariuszy skrajnych: oszacowania wnioskodawcy [zł]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant najbardziej prawdopodobny				
Wariant minimalny				
Wariant maksymalny				
<b>Scenariusze dodatkowe</b>				
Wariant A				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant B				
Wariant C				
Wariant D				

Wariant A oraz wariant C analizy wrażliwości są bardziej korzystne z perspektywy NFZ niż wariant najbardziej prawdopodobny, gdyż wiążą się z mniejszym obciążeniem budżetowym niż oszacowania przedstawione w scenariuszu podstawowym.

Wnioski płynące z przeprowadzonej analizy wrażliwości są spójne z wnioskami analizy podstawowej: wprowadzenia refundacji brywaracetamu zwiększy roczne wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono dodatkowo wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy pacjenta (rozdz. 3.10.3. i 3.11.3. AWB wnioskodawcy).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki przeprowadzonej analizy wpływu na budżet zostały przedstawione z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz z perspektywy pacjenta.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Briviact (brywaracetam) we wnioskowanym wskazaniu, wiąże się ze zwiększeniem rocznych wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Należy zwrócić uwagę, iż obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce poza lakozamidem są również inne, tańsze, produkty lecznicze, wskazywane w polskich wytycznych jako leki rekomendowane do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej, w związku z czym, objęcie refundacją brywaracetamu może się wiązać z większym wzrostem rocznych wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych z padaczką ogniskową niż oszacowano w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy zaproponowano rozwiązania, które miałyby uwolnić środki w budżecie na refundację produktu leczniczego Briviact. W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem AWB. Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji:

- adalimumab (Humira, grupa limitowa 1050.1);
- lakozamid (grupa limitowa 244.0).

Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji. W związku z wygaśnięciem praw ochrony patentowej dla adalimumabu, oszczędności będą generowane od maja 2018 roku, natomiast w przypadku lakozamidu, oszczędności będą generowane od września 2018 roku.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Roczne koszty refundacji preparatów adalimumabu oraz lakozamidu przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. listopad 2015 – październik 2016, przy konserwatywnym założeniu o braku wzrostu sprzedaży leku w kolejnych latach.

Roczne koszty refundacji leków przyjęto w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z redukcji cen leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 36. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności**

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 m-cy [zł]	Kwota refundacji po redukcji cen [zł]	Oszczędności [zł]
adalimumab				
lakozamid				
<b>Suma</b>				

Łączna suma szacowanych przez wnioskodawcę środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań jest co najmniej równa oszacowanemu przez wnioskodawcę wzrostowi kosztów refundacji z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania brywaracetamu jako terapii dodanej u chorych w wieku powyżej 16 lat z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.health.gov.on.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Australia – <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.07.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *brivaracetam*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji: 4 pozytywne i 2 negatywne.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na:

- istotną statystycznie większą redukcję częstości występowania napadów częściowych w porównaniu ze stanem wyjściowym w grupie osób stosujących brywaracetam w porównaniu do grupy placebo (CADTH, SMC), oraz większy odsetek osób stosujących brywaracetam, w porównaniu do placebo, osiągnęło 50% redukcję napadów padaczkowych (CADTH);
- niższy średni roczny koszt stosowania brywaracetamu na pacjenta niż koszt stosowania lakozamidu, perampanelu oraz eslikarbazepiny. Wskazano jednak, że jest wyższy od kosztu stosowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (CADTH);
- brywaracetam jest jedną z kolejnych technologii lekowych mających zastosowanie w leczeniu napadów częściowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów dorosłych oraz młodzieży od 16 r.ż. z padaczką, w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (HAS).

W rekomendacjach negatywnych (PBAC) zwraca się głównie uwagę na:

- brak dowodów naukowych dotyczących analizowanej populacji pacjentów oraz brak porównania z lewetyracetamem lub innymi podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi, które według PBAC mogłyby być zastąpione przez brywaracetam;
- brak wystarczającego uzasadnienia proponowanego zawężenia wskazania z lekoopornych napadów padaczkowych częściowych do lekoopornych napadów częściowych niewystarczająco kontrolowanych stosowaniem co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego pierwszej linii oraz co najmniej dwóch leków drugiej linii lub osób niekwalifikujących się do ciągłej terapii lewetyracetamem;
- brak wyboru odpowiedniego komparatora (stosowanie brywaracetamu byłoby bardziej odpowiednie u pacjentów niewymagających terapii trójlekowej, podczas gdy stosowanie lakozamidu jest wskazane dla osób wymagających terapii trójlekowej. Bardziej właściwym komparatorem byłby lewetyracetam lub inny podobny lek przeciwpadaczkowy).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla brywaracetamu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2017	Napady częściowe u osób z padaczką.	<p><b>Produkt leczniczy:</b> Brivlera (brywaracetam) w postaci tabletek – w dawkach: 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg oraz 100 mg.</p> <p><b>Rekomendacja:</b> CADTH rekomenduje finansowanie brywaracetamu w terapii wspomagającej leczenie napadów częściowych u osób dorosłych z padaczką, niedostatecznie kontrolowanych za pomocą terapii konwencjonalnej, pod warunkiem spełnienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ kryteriów klinicznych, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pacjent aktualnie przyjmuje dwa lub więcej leków przeciwpadaczkowych,</li> <li>✓ pacjent nie jest leczony lewaracetamem,</li> <li>✓ mniej kosztowne leki przeciwpadaczkowe są nieefektywne lub klinicznie nieodpowiednie,</li> </ul> </li> <li>▪ warunków, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pacjent pozostaje pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu padaczki, oraz</li> <li>✓ dzienny koszt leczenia brywaracetamem nie powinien przekraczać dziennego kosztu leczenia innymi, alternatywnymi terapiami wspomagającymi.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> w 4 randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących brywaracetamu (czas leczenia: od 12 do 16 tygodni; dawka: 50-200 mg/dzień), wykazano istotną statystycznie większą redukcję częstości występowania napadów częściowych w porównaniu ze stanem wyjściowym w grupie osób stosujących brywaracetam w porównaniu do grupy placebo (u pacjentów w wieku 16 lat i starszych z niekontrolowanym napadami częściowymi), oraz większy odsetek osób stosujących brywaracetam, w porównaniu do placebo, osiągnęło 50% redukcję napadów padaczkowych. Przy koszcie tabletki brywaracetamu wynoszącym 4,32 \$, średni roczny koszt stosowania brywaracetamu na pacjenta jest niższy niż koszt stosowania lakozamidu, perampanelu oraz eslikarbazepiny (3 154 \$ vs odpowiednio 3 408 \$, 3 449 \$ oraz 3 489 \$), ale jest wyższy od kosztu stosowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów padaczkowych częściowych.</p> <p><b>Komentarz analityków Agencji:</b> analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym. Za komparator przyjęto lakozamid, perampanel oraz eslikarbazepinę (analitycy CADTH wskazali, że oprócz komparatorów wskazanych przez wnioskodawcę, istnieją starsze i mniej kosztowne leki przeciwpadaczkowe możliwe do zastosowania w napadach padaczkowych częściowych, które nie są odpowiednio kontrolowane przez terapię standardową, są to m.in.: lewetyracetam, lamotrygina, gabapentyna oraz klobazam).</p>
PBAC 2017, 2016	2017 – wskazanie opisane w kolumnie obok	<p><b>Produkt leczniczy:</b> Briviact (brywaracetam) w postaci tabletek – w dawkach: 25 mg, 50 mg, 75 mg i 100 mg oraz roztworu doustnego w dawce 10 mg/ml.</p> <p><b>Wnioskowane wskazanie:</b> lekooporne, nietrwale napady padaczkowe częściowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ leczenie musi być złożone z dwóch lub więcej leków przeciwpadaczkowych, w tym z co najmniej jednego leku wspomagającego drugiej linii,</li> <li>▪ niewystarczająca kontrola innymi lekami przeciwpadaczkowymi – co najmniej jednym lekiem pierwszej linii oraz dwoma drugiej linii, oraz</li> <li>▪ leczenie nie może być stosowane w połączeniu z lewetyracetamem.</li> </ul> <p><b>Rekomendacja:</b> negatywna.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> PBAC nie rekomenduje refundowania brywaracetamu w lekoopornych napadach padaczkowych przez wzgląd na brak dowodów naukowych dotyczących analizowanej populacji pacjentów oraz brak porównania z lewetyracetamem lub innymi podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi, które według PBAC mogłyby być zastąpione przez brywaracetam. Aktualny wniosek pozycjonuje terapię brywaracetamem jako trzecią linię terapii wspomagającej, na równi z lakozamidem oraz perampanelem, jednak wg PBAC takie założenie jest błędne, ponieważ brywaracetam powinien być stosowany na wcześniejszym etapie. Zgodnie ze wcześniejszym stanowiskiem, PBAC za bardziej odpowiednie komparatory dla brywaracetamu uważa leki drugiej linii leczenia tj. lewetyracetam, lamotrygina, topiramid.</p> <p><b>Komentarz analityków Agencji:</b> analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Jako komparator wybrano lakozamid.</p>
	2016 – lekooporne napady padaczkowe częściowe (niewystarczająca kontrola innymi lekami przeciwpadaczkowymi – co najmniej jednym	<p><b>Produkt leczniczy:</b> Briviact (brywaracetam) w postaci tabletek – w dawkach: 25 mg, 50 mg, 75 mg i 100 mg oraz roztworu doustnego w dawce 10 mg/ml.</p> <p><b>Rekomendacja:</b> negatywna.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> PBAC nie rekomenduje refundowania brywaracetamu w lekoopornych napadach padaczkowych przez wzgląd na brak dowodów naukowych dotyczących analizowanej populacji pacjentów oraz brak porównania z lewetyracetamem lub innymi</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	lekiem pierwszej linii oraz dwoma drugiej linii lub wystarczająca kontrola poprzez stosowanie lewetiracetamu, jednak brak możliwości kontynuowania terapii przez wzgląd na skutki uboczne), osoby od 16 r.ż.	<p>podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi, które według PBAC mogłyby być zastąpione przez brywaracetam. Wg PBAC nie uzasadniono wystarczająco proponowanego zawężenia wskazania z lekoopornych napadów padaczkowych częściowych do lekoopornych napadów częściowych niewystarczająco kontrolowanych stosowaniem co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego pierwszej linii oraz co najmniej dwóch leków drugiej linii lub osób niekwalifikujących się do ciągłej terapii lewetiracetamem. Wg PBAC stosowanie brywaracetamu byłoby bardziej odpowiednie u pacjentów niewymagających terapii trójlekowej, podczas gdy stosowanie lakozamidu jest wskazane dla osób wymagających terapii trójlekowej. Bardziej właściwym komparatorem byłby lewetiracetam lub inny podobny lek przeciwpadaczkowy (np. lamotrygina, topiramata). Odnotowano, że populacja z badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy nie odpowiadała wnioskowanemu wskazaniu – grupa osób stosujących brywaracetam otrzymywała mniej wcześniejszych terapii lekami przeciwpadaczkowymi, niż grupy stosujące lakozamid.</p> <p><b>Komentarz analityków Agencji:</b> analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Jako komparator wybrano lakozamid.</p>
HAS 2016	Terapia wspomagająca leczenie napadów częściowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych i młodzieży od 16 r.ż. z padaczką.	<p><b>Produkt leczniczy:</b> Briviact (brywaracetam) w postaci: tabletek w dawkach – 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg; roztworu doustnego w dawce 10 mg/ml oraz roztworu do iniekcji/infuzji w dawce 10 mg/ml.</p> <p><b>Rekomendacja:</b> pozytywna (proponowana stawka zwrotu: 65%)</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> produkt leczniczy Briviact (brywaracetam) jest jedną z kolejnych technologii lekowych mających zastosowanie w leczeniu napadów częściowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów dorosłych oraz młodzieży od 16 r.ż. z padaczką, w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej zastosowania brywaracetamu w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w tym wskazaniu.</p> <p><b>Komentarz analityków Agencji:</b> jako komparatory dla brywaracetamu wskazano inne leki przeciwpadaczkowe mogące być stosowane jako terapia wspomagająca napadów częściowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych i młodzieży od 16 r.ż.</p>
SMC 2016	Terapia wspomagająca leczenie napadów częściowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych wtórnie uogólnionych u osób dorosłych oraz młodzieży od 16 r.ż. z padaczką.	<p><b>Produkt leczniczy:</b> Briviact (brywaracetam) w postaci: powlekanych tabletek w dawkach – 10 mg, 25 mg, 75 mg, 100 mg; roztworu doustnego w dawce 10 mg/ml oraz roztworu do iniekcji/infuzji w dawce 10 mg/ml.</p> <p><b>Rekomendacja:</b> dopuszczony do stosowania w ograniczonym zakresie (pacjenci oporni na leczenie; produkt do zastosowania przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu padaczki).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> przeprowadzona metaanaliza trzech badań klinicznych III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz stałą dawką brywaracetamu, wskazuje na istotną statystycznie większą redukcję częstości napadów częściowych w grupie stosującej brywaracetam w porównaniu do placebo.</p> <p><b>Komentarz analityków Agencji:</b> analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Dla populacji osób stosujących terapię wspomagającą leczenie częściowych napadów padaczkowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych uogólnionych za komparator przyjęto lakozamid. W dokumencie SMC wskazano, że w opinii ekspertów klinicznych, brywaracetam będzie mógł zastąpić większą liczbę stosowanych produktów leczniczych, niemniej jednak wskazano, że wnioskodawca przedstawił też dodatkowe dane, które mogą sugerować, że stosowanie brywaracetamu jest kosztowo-efektywne również względem esl karbazepiny oraz perampanelu. Wg autorów dokumentu SMC, dane płynące z analizy klinicznej dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzasadniały przeprowadzenie analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów. Analiza nie obejmowała kosztów związanych z okresem dostosowywania dawki, co analitycy SMC uznali za ograniczenie oszacowań.</p> <p>W 2-letnim horyzoncie czasowym koszt stosowania brywaracetamu był niższy od kosztu stosowania lakozamidu o 2 £ (3 080 £ vs 3 082 £).</p>
AWMSG 2016	Brak określenia wskazania ocenianego.	<p><b>Produkt leczniczy:</b> Briviact (brywaracetam) w postaci: tabletek w dawkach – 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg; roztworu doustnego w dawce 10 mg/ml oraz roztworu do iniekcji/infuzji w dawce 10 mg/ml.</p> <p><b>Rekomendacja:</b> dopuszczony do stosowania w ograniczonym zakresie (pacjenci z padaczką oporną na leczenie, nieodpowiednio kontrolowaną lub z nietolerancją na inne leki przeciwpadaczkowe stosowane w terapii wspomagającej, we wskazaniu zarejestrowanym, tzn. terapia wspomagająca leczenia napadów padaczkowych częściowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych wtórnie uogólnionych, u osób dorosłych i młodzieży od 16 r.ż. z padaczką).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> brak</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Postać leku	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	wszystkie wnioskowane	0%	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	wszystkie wnioskowane	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	wszystkie wnioskowane	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	wszystkie wnioskowane	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	Briviact 10 mg roztw., 25 mg tabl., 50 mg tabl.	90%	nie dotyczy	nie dotyczy
	Briviact 10 mg, tabl.	nie dotyczy		
Holandia	Briviact 10 mg roztw., 25 mg tabl., 50 mg tabl.	częściowa	nie dotyczy	nie dotyczy
	Briviact 10 mg, tabl.	nie dotyczy		
Irlandia	wszystkie wnioskowane	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	Briviact 10 mg tabl., 25 mg tabl., 50 mg tabl.	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
	Briviact 10 mg, roztw.	nie dotyczy		
Norwegia	wszystkie wnioskowane	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	Briviact 10 mg roztw., 25 mg tabl., 50 mg tabl.	100%	jeśli pierwsza linia zawiedzie lub jest nietolerowana	nie dotyczy
	Briviact 10 mg, tabl.	nie dotyczy	nie dotyczy	
Słowenia	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	wszystkie wnioskowane	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	Briviact 10 mg tabl., 25 mg tabl., 50 mg tabl.	90%	trzecia linia	nie dotyczy
	Briviact 10 mg, roztw.	nie dotyczy	nie dotyczy	
Wielka Brytania	wszystkie wnioskowane	100%	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	wszystkie wnioskowane	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Briviact jest finansowany w 12 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 3 krajach (Hiszpania, Holandia, Słowacja) nie jest refundowany Briviact w dawce

10 mg, w postaci tabletek, natomiast w 2 krajach (Niemcy, Węgry) nie jest refundowany Briviact w dawce 10 mg, w postaci roztworu. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 90 – 100%. W 2 krajach (Słowacja, Węgry) finansowanie leku Briviact jest ograniczone do drugiej lub trzeciej linii leczenia. Według informacji przekazanej przez wnioskodawcę, w żadnym z krajów, dla którego przekazano informacje, nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, przy czym w ramach niniejszego opracowania uwzględniono jedną z nich (przedstawiono w tabeli poniżej). Przedstawiona opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 39. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	[REDAKTOWANE]
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	„Brywaracetam – BRV (Briviact) jest nowym lekiem przeciwpadaczkowym zaliczanym do leków trzeciej generacji, który w badaniach klinicznych okazał się skutecznym i bezpiecznym lekiem w terapii dodanej.”
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	„Nie mam takich uwag.”
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	„Brywaracetam – BRV (Briviact) jest nowym lekiem przeciwpadaczkowym zaliczanym do leków trzeciej generacji, który w badaniach klinicznych okazał się skutecznym i bezpiecznym lekiem w terapii dodanej. Stosowanie BRV może być alternatywą dla innych sposobów terapii padaczki jako lek dodany także ze względu na jego farmakokinetykę i brak znaczących interakcji z innymi lekami.”

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie występowało o opinie organizacji reprezentujących pacjentów.



## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.05.2017 r., znak PLR.4600.358, PLR.4600.359.2017.2.IS, PLR.4600.360.2017.2.IS, PLR.4600.361.2017.2.IS (data wpływu do AOTMiT 18.05.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Briviact (brywaracetam) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka, 300 ml, kod EAN: 5909991272234,
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN: 5909991272241,
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 25 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272258,
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 50 mg, 56 tabl., kod EAN: 5909991272333,

we wskazaniu określonym stanem klinicznym: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z odpłatnością ryczałtową.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej.

Produkt leczniczy Briviact (brywaracetam) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### Problem zdrowotny

Istnieje kilka definicji padaczki, jedną z nich jest definicja *International League Against Epilepsy* oraz *International Bureau for Epilepsy* (z 2005 r.) mówiąca, że jest to choroba mózgu charakteryzująca się trwałą predyspozycją do napadów padaczkowych z ich skutkami neurobiologicznymi, intelektualnymi, psychologicznymi i społecznymi. Warunkiem rozpoznania jest:

- wystąpienie przynajmniej jednego napadu padaczkowego,
- istnienie trwałej zmiany w mózgu, która zwiększa prawdopodobieństwo napadów w przyszłości,
- związane z chorobą zaburzenia neurobiologiczne, intelektualne, psychologiczne lub społeczne.

Napad padaczkowy jest również trudny do zdefiniowania ze względu na różnorodność kliniczną.

Definicja *International League Against Epilepsy* oraz *International Bureau for Epilepsy* mówi o przemijających objawach podmiotowych i przedmiotowych, spowodowanych nadmierną lub synchroniczną aktywnością neuronów w mózgu. Autorzy tej definicji w jej omówieniu podkreślają trzy istotne cechy uzasadniające uznanie napadu za napad padaczkowy:

- sposób pojawienia się (zawsze nagły) i ustąpienia napadu (zwykle możliwy do zidentyfikowania),
- objawy kliniczne (napadem padaczkowym nie jest zmiana w EEG, której nie towarzyszy możliwy do zauważenia przez pacjenta albo obserwatora objaw),
- nieprawidłowa wzmożona synchroniczna aktywność neuronów mózgu (ta cecha jest trudniejsza, a niejednokrotnie niemożliwa do bezpośredniego wykazania, jednak to ona przesądza o padaczkowym charakterze incydentu; bez niej za napady padaczkowy można uznać wiele zdarzeń, które nimi nie są).

Prognoza w padaczce jest ściśle związana z jej etiologią. U większości chorych rokowanie jest dobre. W zależności od etiologicznego podłoża nawrót napadów po pierwszym epizodzie obserwuje się u 34-75% chorych. Rozpoczęcie leczenia u 60-70% chorych powoduje remisję, jeżeli lek i jego dawka są dobrze dobrane. Mimo leczenia napady występują nadal z różną częstością u 30-40% pacjentów. Należy wtedy rozważyć rozpoznanie padaczki opornej na leczenie.

Roczna zapadalność na padaczkę w populacji ogólnej szacuje się na 50/100 tys., a chorobowość na 5-10/1 tys. Uważa się, że u 5-10% osób w populacji ogólnej w którymś okresie życia występuje niezwiązany z gorączką napad padaczkowy, ale tylko u części z nich są podstawy do rozpoznania padaczki.

## Refundowane technologie medyczne

Technologią alternatywną dla stosowania brywaracetamu (produkt leczniczy Briviact) jest stosowanie lakozamidu.

Wszystkie z odnalezionych wytycznych klinicznych opierają się na dowodach naukowych opublikowanych przed pierwszą rejestracją brywaracetamu (styczeń 2016 r.). W związku z tym, żadna z nich nie odnosi się do jego miejsca w procesie terapeutycznym padaczki ogniskowej z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Aktualnie ze środków publicznych w Polsce finansowane są różne leki we wskazaniach obejmujących padaczkę (wymienione w rozdziale 3.5. *Refundowanej technologie medyczne* niniejszej AWA), jednak tylko lakozamid jest finansowany we wskazaniu identycznym z wnioskowanym, tzn. terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach skuteczności klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie brywaracetamu z lakozamidem względem placebo. Włączono 4 randomizowane badania kliniczne porównujące brywaracetam z placebo (*Biton 2014, Klein 2015, Kwan 2014, Ryvlin 2014*) oraz 3 randomizowane badania kliniczne porównujące lakozamid z placebo (*Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007*). Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odpowiadają w pełni wnioskowanemu wskazaniu (rozdz. 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*)

#### Odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych

W wyniku porównania pośredniego brywaracetamu z lakozamidem wykazano brak istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetków chorych z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem: BRV 50 mg vs LAK 200 mg: OR=1,18 [95% CI: 0,65; 2,17], BRV 200 mg vs LAK 400 mg: OR=0,97 [95% CI: 0,59; 1,60], BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg: OR=1,35 [95% CI: 0,69; 2,66] oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg: OR=0,96 [95% CI: 0,51; 1,83].

#### Odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe

W wyniku porównania pośredniego, w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe, stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic, niezależnie od zastosowanej dawki ocenianej technologii i komparatora: BRV 50 mg vs LAK 200 mg: OR=4,54 [95% CI: 0,18; 116,44], BRV 200 mg vs LAK 400 mg: OR=1,66 [95% CI: 0,23; 12,11], BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg: OR=1,89 [95% CI: 0,08; 47,39] oraz BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg: OR=1,15 [95% CI: 0,05; 27,49].

#### Skuteczność praktyczna

Skuteczność praktyczną brywaracetamu oceniano w 2 retrospektywnych badaniach jednoramiennych. W badaniu *Steinhoff 2017* (pacjenci z padaczką, BRV stosowany jako terapia dodana w dawce 50-400 mg) u 27,8% pacjentów zaobserwowano 50% redukcję częstości napadów w czasie trzech miesięcy obserwacji, natomiast u 7% pacjentów stwierdzono całkowity brak napadów. W badaniu *Steinig 2017* (87% pacjentów z padaczką ogniskową, BRV stosowany jako terapia dodana) 50% redukcję częstości napadów padaczkowych w 3. miesięcznym okresie obserwacji uzyskano u 41,2% pacjentów, a w 6. miesięcznym: 40,5%. Brak napadów dla tych samych okresów obserwacji odnotowano dla odpowiednio: 14,9% i 15,3% pacjentów.

### Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie pośrednie względem placebo (7 randomizowanych badań klinicznych: *Biton 2014, Klein 2015, Kwan 2014, Ryvlin 2014* – porównanie brywaracetamu z placebo oraz badania *Chung 2010, Halasz 2009, Ben-Manachem 2007* – porównanie lakozamidu z placebo). Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odpowiadają w pełni wnioskowanemu wskazaniu (rozdz. 4.1.3.2. *Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy*)

#### Zdarzenia niepożądane ogółem

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało, iż zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie brywaracetamu stosowanego w dawce 200 mg oraz stosowanego w elastycznych dawkach w porównaniu z grupą stosującą lakozamid w dawce wynoszącej 400 mg: BRV 200 mg vs LAK 400 mg: OR=0,54 [95% CI: 0,33; 0,87],  $p < 0,05$ ; BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg: OR=0,40 [95% CI: 0,24; 0,69],  $p < 0,05$ .

W odniesieniu do pozostałych dawek BRV i LAK różnice były nieistotne statystycznie.

#### Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie pacjentów stosujących BRV w elastycznym dawkowaniu w porównaniu z grupą stosującą lakozamid w najwyższej dawce (400 mg): BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg: OR=0,31 [95% CI: 0,11; 0,91],  $p<0,05$ . W przypadku pozostałych dawek brywaracetamu i lakozamidu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego.

#### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W 2 badaniach zdefiniowano ciężkie zdarzenia niepożądane jako: zdarzenia powodujące: zagrożenie życia, zgon, trwałą lub znaczną niepełnosprawność, wady wrodzone oraz konieczność hospitalizacji.

W badaniach odnoszących się do brywaracetamu, zgony odnotowano w 3 badaniach: *Biton 2014*: 2 zgony (1 zgon pacjenta stosującego inną dawkę niż wnioskowane; 1 zgon odnotowany 2 tygodnie po odstawieniu stałej dawki BRV); *Klein 2015*: 2 zgony (1 zgon: nagłą niewyjaśnioną śmierć w padaczkę; 1 zgon z przyczyny nieznannej) oraz *Kwan 2014*: 1 zgon (wg autorów badania mało prawdopodobne było, iż zgon był związany ze stosowanym leczeniem). W 1 badaniu nie podano informacji na temat wystąpienia zgonów w trakcie trwania badania.

W badaniach oceniających bezpieczeństwo lakozamidu, w 2 badaniach nie odnotowano zgonów podczas trwania badania, natomiast w 1 badaniu nie podano informacji na temat wystąpienia zgonów.

W badaniach odnoszących się do brywaracetamu, raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie oskrzeli, ból brzucha i wymioty, ból w klatce piersiowej z dusznością, napady *grand mal*, drgawki, stany padaczkowe, złamania szczęki, amnezja, zapalenie żołądka, zaburzenia psychiatryczne, złamania kości ramiennej.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na mniejszą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie brywaracetamu w porównaniu z lakozamidem, jednakże różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

#### Pozostałe zdarzenia niepożądane

W analizie wnioskodawcy porównywano częstotliwość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych, raportowanych w badaniach: zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi, zawrotów głowy z uczuciem wirowania, zmęczenia, bólów głowy, senności, zapalenia nosogardła, nudności, zakażeń górnych dróg oddechowych oraz wymiotów.

W porównaniu pośrednim brywaracetamu z lakozamidem, istotnie statystycznie częściej w grupie brywaracetamu stosowanym w elastycznym dawkowaniu niż w grupie lakozamidu w dawce 400 mg występowały zawroty głowy z zaburzeniami równowagi (BRV 20-150mg vs LAK 400mg: OR=0,32 [95% CI: 0,12; 0,82],  $p<0,05$ ) oraz bóle głowy (BRV 20-150mg vs LAK 400mg: OR=0,42 [95% CI: 0,21; 0,84],  $p<0,05$ ).

W odniesieniu do pozostałych dawek ocenianej interwencji i komparatora, a także pozostałych punktów końcowych różnice nie były istotne statystycznie.

#### Bezpieczeństwo praktyczne

Bezpieczeństwo praktyczne brywaracetamu oceniano w 2 retrospektywnych badaniach jednoramiennych. W badaniu *Steinhoff 2017* (pacjenci z padaczką, BRV stosowany jako terapia dodana w dawce 50-400 mg) działania niepożądane wystąpiły u 37% pacjentów. Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (15,9%), senność (11%), ataksja (5%) i wzrost częstości/nasilenia napadów padaczkowych (5%). W badaniu *Steinig 2017* (87% pacjentów z padaczką ogniskową, BRV stosowany jako terapia dodana) zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem BRV stwierdzono u 37,8% pacjentów. Najczęściej raportowano: senność, zawroty głowy, behawioralne zdarzenia niepożądane, zmiany nastroju, bóle głowy, nudności i wymioty.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Według wnioskodawcy celem analizy jest ocena kosztów stosowania brywaracetamu (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancja leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, w porównaniu z lakozamidem.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) oraz z perspektywy świadczeniobiorcy.

Według modelu wnioskodawcy, w wariantach podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii brywaracetamem są wyższe niż koszty terapii

lakozamidem. [REDACTED]

Według modelu wnioskodawcy, w wariantcie podstawowym, z perspektywy wspólnej, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii brywaracetamem są wyższe niż koszty terapii lakozamidem. [REDACTED]

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości brywaracetamu nad obecnie refundowanym lakozamidem, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa, z perspektywy NFZ, wynosi:

- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 25 mg: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 50 mg: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg/ml: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS.

Oszacowana przez wnioskodawcę cena progowa, z perspektywy wspólnej, wynosi:

- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 25 mg: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 50 mg: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS,
- dla produktu leczniczego Briviact 10 mg/ml: [REDACTED] w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS.

Wyniki analizy progowej dla wariantu analizy wrażliwości AW1 (wielkość DDD dla lakozamidu 200 mg) w każdym z rozpatrywanych przypadków dają niższą cenę progową wnioskowanych produktów leczniczych niż analiza podstawowa. W przypadku wariantu analizy wrażliwości AW2 (wielkość DDD dla lakozamidu 400 mg) w każdym z rozpatrywanych przypadków dają wyższą cenę progową wnioskowanych produktów leczniczych niż analiza podstawowa.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Briviact (brywaracetam).

Populację docelową dla produktu leczniczego Briviact (brywaracetam) stanowią dorośli i młodzież w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego. Przyjęto wprowadzenie finansowania brywaracetamu od września 2017 r.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Briviact (brywaracetam) roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej zwiększą się o odpowiednio [REDACTED] ([REDACTED] z RSS) oraz [REDACTED] ([REDACTED] z RSS) w kolejnych latach horyzontu analizy, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Roczne wydatki z perspektywy wspólnej wzrosną o odpowiednio [REDACTED] ([REDACTED] z RSS) oraz [REDACTED] ([REDACTED] z RSS) w kolejnych latach horyzontu analizy, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza istniejącego.

Należy zwrócić uwagę, iż obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce poza lakozamidem są również inne, tańsze, produkty lecznicze, wskazywane w polskich wytycznych jako leki rekomendowane do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej, w związku z czym, objęcie refundacją brywaracetamu może

się wiązać z większym wzrostem rocznych wydatków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leczenie chorych z padaczką ogniskową niż oszacowano w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dnia 06.07.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *brivaracetam*. Odnaleziono 6 rekomendacji: 4 pozytywne i 2 negatywne.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na:

- istotną statystycznie większą redukcję częstości występowania napadów częściowych w porównaniu ze stanem wyjściowym w grupie osób stosujących brywaracetam w porównaniu do grupy placebo (CADTH, SMC), oraz większy odsetek osób stosujących brywaracetam, w porównaniu do placebo, osiągnęło 50% redukcję napadów padaczkowych (CADTH);
- niższy średni roczny koszt stosowania brywaracetamu na pacjenta niż koszt stosowania lakozamidu, perampanelu oraz eslikarbazepiny. Wskazano jednak, że jest wyższy od kosztu stosowania innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych jako terapia wspomagająca w leczeniu napadów padaczkowych częściowych (CADTH);
- brywaracetam jest jedną z kolejnych technologii lekowych mających zastosowanie w leczeniu napadów częściowych z obecnością lub bez obecności napadów częściowych wtórnie uogólnionych u pacjentów dorosłych oraz młodzieży od 16 r.ż. z padaczką, w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (HAS).

W rekomendacjach negatywnych (PBAC) zwraca się głównie uwagę na:

- brak dowodów naukowych dotyczących analizowanej populacji pacjentów oraz brak porównania z lewetyracetamem lub innymi podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi, które według PBAC mogłyby być zastąpione przez brywaracetam;
- brak wystarczającego uzasadnienia proponowanego zawężenia wskazania z lekoopornych napadów padaczkowych częściowych do lekoopornych napadów częściowych niewystarczająco kontrolowanych stosowaniem co najmniej jednego leku przeciwpadaczkowego pierwszej linii oraz co najmniej dwóch leków drugiej linii lub osób niekwalifikujących się do ciągłej terapii lewetyracetamem;
- brak wyboru odpowiedniego komparatora (stosowanie brywaracetamu byłoby bardziej odpowiednie u pacjentów niewymagających terapii trójlekowej, podczas gdy stosowanie lakozamidu jest wskazane dla osób wymagających terapii trójlekowej. Bardziej właściwym komparatorem byłby lewetyracetam lub inny podobny lek przeciwpadaczkowy).

## 13. Źródła

<b>Badania pierwotne i wtórne</b>	
Ben-Manachem 2007	Ben-Menachem, Biton V, Jatuzis D. i wsp., Efficacy and Safety of Oral Lacosamide as Adjunctive Therapy in Adults with Partial-Onset Seizures, <i>Epilepsia</i> , 48(7):1308–1317, 2007
Biton 2014	Biton V., Berkovic S.F., Abou-Khalil B i wsp., Brivaracetam, a Novel Antiepileptic Drug: Is it Effective and Safe? Results from One Phase III Randomized Trial, <i>Epilepsy Currents</i> , Vol. 14, No. 4 (July/August) 2014 pp. 196–198
Bringo 2016	Brigo F., Bragazzi N.L., Nardone R. i wsp., Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampnel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: Results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs, <i>Seizure</i> 42 (2016) 29–37
Chung 2010	Chung S., Sperling M.R., Biton V. i wsp., Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial, <i>Epilepsia</i> , 51(6):958–967, 2010 doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x
Dasari 2017	Dasari A., Bansal D., Gudala K., Brivaracetam Add-on Therapy for Epilepsy: Evidence Based Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials, <i>Journal of Neurological Sciences [Turkish]</i> 34:(1)# 57; 1-15, 2017
Gao 2013	Gao L., Xia L., Zhao F.-L., Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, <i>Epilepsy Research</i> (2013) 103, 31–44
Halasz 2009	Halasz P., Kalviainen R., Mazurkiewicz-Beldzinska M. i wsp., Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial, <i>Epilepsia</i> , 50(3):443–453, 2009 doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x
Klein 2015	Klein P, Schiemann J., Sperling M.R. i wsp., A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures, <i>Epilepsia</i> , 56(12):1890–1898, 2015 doi: 10.1111/epi.13212
Kwan 2014	Kwan P., Trinka E., Van Paesschen W. i wsp., Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: Results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial, <i>Epilepsia</i> , 55(1):38–46, 2014 doi: 10.1111/epi.12391
Lattanzi 2016	Lattanz S., Cagnetti C., Foschi N. i wsp., Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy A systematic review and meta-analysis, Published Ahead of Print on March 4, 2016 as 10.1212/WNL.0000000000002545, <i>American Academy of Neurology</i>
Ma 2015	Ma J., Huang S., You C., Adjunctive brivaracetam for patients with refractory partial seizures: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, <i>Epilepsy Research</i> 114 (2015) 59–65
Rheims 2011	Rheims S., Perucca E., Cucherat M. i wsp., Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis, <i>Epilepsia</i> , 52(2):219–233, 2011 doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02915.x
Ryvlin 2011	Ryvlin P., Cucherat M., Rheims S., Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials, <i>Lancet Neurol</i> 2011; 10: 961–68
Ryvlin 2014	Ryvlin P., Werhahn K.J., Blaszczyk B. i wsp., Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, <i>Epilepsia</i> , 55(1):47–56, 2014 doi: 10.1111/epi.12432
Steinhoff 2017	Steinhoff B.J., Bacher M., Bucurenciu I. i wsp., Real-life experience with brivaracetam in 101 patients with difficult-to-treat epilepsy—A monocenter survey, <i>Seizure</i> 48 (2017) 11–14
Steinig 2017	Steinig I., von Podewils F., Moddel G. i wsp., Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany, <i>Epilepsia</i> , **(*)-1–9, 2017 doi: 10.1111/epi.13768
Tian 2015	Tian X., Meizhen Y., Qingju Z. i wsp., The efficacy and safety of brivaracetam at different doses for partial-onset epilepsy: a metaanalysis of placebo-controlled studies, <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 16:12, 1755-1767, DOI: 10.1517/14656566.2015.1058360
Zhang 2016	Zhang L., Li S., Li H. i wsp., Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: A meta-analysis and indirect comparison, <i>Seizure</i> 39 (2016) 28–33
Zhu 2016	Zhu L., Chen D., Chen T. i wsp., The adverse event profile of brivaracetam: A meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Seizure</i> 45 (2017) 7–16
<b>Rekomendacje kliniczne i refundacyjne</b>	
AHRQ 2011	Agency for Healthcare Research and Quality, Effectiveness and safety of antiepileptic medications in patients with epilepsy, Effective Health Care Program, Comparative Effectiveness Review, numer 40, AHRQ Publication No. 11(12)-EHC082-EF December 2011
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation, Advice No: 2516 – September 2016, Brivaracetam (Briviact®) 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg tablets, 10 mg/ml oral solution, 10 mg/ml solution for injection/infusion
CADTH	CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation, Brivaracetam (Brivlera — UCB Canada Inc.) Indication: Partial-Onset Seizures in Patients with Epilepsy, CDEC Meeting — September 21, 2016; CDEC Reconsideration — January 18, 2017 Notice of Final Recommendation — January 25, 2017
HAS	Haute Autorite de Sante, Commission De La Transparence, Avis 20 juillet 2016: brivaracétam
	Haute Autorite de Sante, Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, Briviact (brivaracetam), antiepileptic, July 2016

ILAE 2013	Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B i wsp., Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, <i>Epilepsia</i> , **(*)1-13, 2013, doi: 10.1111/epi.12074
NICE 2016	National Institute for Health and care Excellence, <i>Epilepsies: diagnosis and management, clinical guideline</i> , published: 11 January 2012, nice.org.uk/guidance/cg137, Last updated February 2016
PBAC	Public Summary Document – March 2017 PBAC Meeting, BRIVARACETAM, Tablets 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg and oral solution, 10 mg/mL, Briviact®, UCB Pharma. Public Summary Document – July 2016 PBAC Meeting, BRIVARACETAM tablets, 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg and oral solution, 10 mg/mL Briviact®, UCB Pharma.
PTN 2016	Rejda K., Rola R., Mazurkiewicz- Beldzińska M i wsp., Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2016, tom 12, nr 1, s. 15-27
SIGN 2015	Healthcare Improvement Scotland, SIGN 143, <i>Diagnosis and management of epilepsy in adults, A national clinical guideline</i> , May 2015
SMC	Scottish Medicines Consortium. brivaracetam 10mg, 25mg, 75mg, 100mg film-coated tablets; 10mg/mL oral solution; 10mg/mL solution for injection/infusion (Briviact®), SMC No. (1160/16)
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Briviact	Charakterystyka produktu Leczniczego Briviact, EMA (data dostępu 05.06.2017 r.)
Stępień 2015	Neurologia pod red. naukową A. Stępnia, tom III, <i>Medical Tribune Polska</i> , Warszawa 2015: rozdział Padaczka (K. Pierzchała), str. 171-197
<b>Strony internetowe</b>	
strona EMA: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/003898/WC500200207.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR - All Authorised presentations/human/003898/WC500200207.pdf</a> (dostęp dnia 7.07.2017 r.)	
strona EMA <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/">http://www.ema.europa.eu/ema/</a> (data dostępu: 7.07.2017 r.)	

## 14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE]: Analiza problemu decyzyjnego; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa 2017 r.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE]: Analiza efektywności klinicznej; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa 2017 r.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE]: Analiza minimalizacji kosztów; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa, luty 2017 r.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE]: Analiza wpływu na system ochrony zdrowia; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa, luty 2017 r.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE]: Analiza racjonalizacyjna; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa, luty 2017 r.
- Załącznik 6. [REDAKTOWANE]: Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych; *Brywaracetam (Briviact) w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej*; Warszawa, czerwiec 2017 r.