



## **Rekomendacja nr 50/2017**

**z dnia 2 sierpnia 2017 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
Briviact, brivaracetamum, tabl. powl., 25 mg, 56 tabl.; Briviact,  
brivaracetamum, tabl. powl., 50 mg, 56 tabl.,; Briviact,  
brivaracetamum, tabl. powl., 10 mg, 14 tabl.; Briviact,  
brivaracetamum, tabl. powl., 10 mg/ml, 1 butelka 300 ml; w ramach  
kategorii dostępności: w aptece na receptę 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**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Briviact, brivaracetamum, tabl. powl., 25 mg, 56 tabl., EAN 5909991272258;
- Briviact, brivaracetamum, tabl. powl., 50 mg, 56 tabl., EAN 5909991272333;
- Briviact, brivaracetamum, tabl. powl., 10 mg, 14 tabl., EAN 5909991272241;
- Briviact, brivaracetamum, tabl. powl., 10 mg/ml, 1 butelka 300 ml, EAN 5909991272234

w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę 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 **pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny w odniesieniu do wszystkich wnioskowanych postaci leku.**

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne pod



warunkiem uwzględnienia uwag dotyczących zaproponowanego instrumentu ryzyka i ceny postaci handlowych produktu leczniczego Brivact.

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono badań dowodzących wyższości bądź równoważności brywaracetamu względem lakozamidu. Dostępne wyniki w zakresie analizy klinicznej opierają się na porównaniu pośrednim wnioskowanej technologii (brywaracetam) i komparatora (lakozamid). Należy podkreślić, iż w rezultacie oceny skuteczności stosowania brywaracetamu (BVR) w porównaniu do lakozamidu (LAK) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych punktów końcowych tj. odsetka chorych z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych oraz odsetka chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe. W analizie bezpieczeństwa także nie wykazano wyraźnej przewagi ocenianej technologii nad komparatorem z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia. Na korzyść ocenianej technologii w zakresie profilu bezpieczeństwa przemawia także mniejsze ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych, a mianowicie zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi i bólu głowy. Mając powyższe na uwadze trudno jednoznacznie wskazać, że korzyści ze stosowania BVR przewyższają ewentualne ryzyko z tym związane.

Należy jednak wskazać, że wnioskowanie na podstawie przedstawionych wyników jest ograniczone z uwagi na fakt, iż nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji odpowiadającej wnioskowanej tj. zawężonej do pacjentów z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona tylko w oparciu o jeden komparator, podczas gdy na rynku dostępne są także inne, rekomendowane i refundowane ze środków publicznych leki stosowane w leczeniu padaczki ogniskowej. Ponadto we włączonych do analizy wnioskodawcy badaniach nie oceniano wpływu ocenianej technologii na istotne klinicznie punkty końcowe, jakim jest jakość życia związana ze zdrowiem.

Wyniki analizy ekonomicznej sugerują, że stosowanie wnioskowanej technologii jest droższe z punktu widzenia wszystkich przyjętych perspektyw tj. perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz perspektywy pacjenta.

Oceniając wpływ wnioskowanej technologii na budżet płatnika oszacowano, że proponowana przez wnioskodawcę cena produktu leczniczego może spowodować, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zwiększenie wydatków płatnika publicznego. Wzrost wydatków NFZ wyniesie w I roku refundacji: [ ] bez RSS ( [ ] z RSS), zaś w II roku refundacji [ ] bez RSS ( [ ] z RSS). Podobne wnioski, wskazujące na wzrost rocznych wydatków budżetowych, wynikają także z wyników obliczeń dokonanych z perspektywy wspólnej (NFZ oraz pacjenta).

Zasadne wydaje się 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. Zetem objęcie refundacją brywaracetamu może się wiązać z większym wzrostem rocznych wydatków budżetu NFZ na leczenie chorych z padaczką ogniskową niż oszacowano w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Ponadto mając na uwadze stanowisko Rady, warto wskazać, że zaproponowany instrument podziału ryzyka wydaje się niewystarczający, a cena poszczególnych postaci handlowych powinna być jeszcze obniżona. Zatem, zgodnie z opinią Rady, wobec braku dowodów na

przewagę skuteczności klinicznej brywaracetamu nad lakozamidem, koszt terapii brywaracetamem nie powinien przekraczać kosztów terapii lakozamidem.

W 4 spośród 6 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do produktu leczniczego Briviact. W pozytywnych rekomendacjach najczęściej wskazywano brywacetam jako jedną z kolejnych technologii lekowych, dopuszczoną do stosowania w ograniczonym zakresie (pacjenci oporni na leczenie). Jednakże odnaleziono także 2 rekomendacje negatywne, w których zwraca się uwagę na brak dowodów naukowych dotyczących populacji pacjentów z lekoopornymi napadami padaczkowymi częściowymi oraz brak porównania brywaracetamu z lewetyracetamem lub innymi podobnymi lekami przeciwpadaczkowymi, które mogłyby być zastąpione przez BRV.

W opinii polskiego eksperta klinicznego produkt leczniczy Briviact może być alternatywą dla innych sposobów terapii padaczki, jako lek dodany, także ze względu na jego farmakokinetykę i brak znaczących interakcji z innymi lekami. Wobec powyższego zasadne wydaje się rozszerzenie panelu refundowanych opcji terapeutycznych dla grupy chorych wykazujących oporność na leczenie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 25 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991272258 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] zł;
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 50 mg, 56 tabl., kod EAN 5909991272333 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] zł;
- Briviact (brywaracetam) tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl., kod EAN 5909991272241 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] zł;
- Briviact (brywaracetam) roztwór doustny, 10 mg/ml, 1 butelka, 300 ml, kod EAN 5909991272234 z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED] zł;

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w aptece na receptę. Przewidywany poziom odpłatności dla pacjenta – ryczałt. Wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Istnieje kilka definicji padaczki. Jedną z nich, zaproponowaną przez International League Against Epilepsy (ILAE) oraz International Bureau for Epilepsy (IBE) w 2005 r., określa padaczkę jako chorobę mózgu charakteryzującą 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 oraz związane z chorobą zaburzenia neurobiologiczne, intelektualne, psychologiczne lub społeczne.

Napad padaczkowy jest również trudny do zdefiniowania ze względu na różnorodność kliniczną. Definicja ILAE i IBE mówi o przemijających objawach podmiotowych i przedmiotowych, spowodowanych nadmierną lub synchroniczną aktywnością neuronów w mózgu.

Roczną zapadalność na padaczkę w populacji ogólnej szacuje się na 50/100 tys., a chorobowość na 5-10/1 tys. Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization) 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.).

W zależności od etiologicznego podłoża nawrót napadów po pierwszym epizodzie obserwuje się u 34-75% chorych. Rozpoczęcie leczenia u 60-70% chorych powoduje remisję, zaś mimo leczenia u 30-40% pacjentów napady występują nadal z różną częstością. Należy wtedy rozważyć rozpoznanie padaczki odpornej na leczenie.

Według danych przekazanych przez NFZ (z dnia 30.06.2017 r.) w latach 2014-2017 liczba pacjentów, którym zrefundowano lakozamid, 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 od 1 stycznia do 31 maja 2017 roku, co wskazuje na tendencję wzrostową w zachorowaniach.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN) z 2016 r. wskazują, że 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. W III linii leczenia padaczki ogniskowej (przeważnie politerapia) rekomendowane są leki: fenobarbital, klobazam, lakozamid, tiagabina, wigaбатыryna, prymidon, pregabalina, retigabina (przeznaczona jest dla pacjentów z ciężkimi zespołami padaczkowymi przy lekooporności dużego stopnia, jako terapia ratunkowa). W przypadku braku skuteczności farmakoterapii konieczne jest rozważenie leczenia alternatywnego, w tym leczenia operacyjnego.

Spośród leków rekomendowanych przez PTN do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej, aktualnie refundowane są: fenobarbital, tiagabina, wigaбатыryna, prymidon oraz lakozamid.

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.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Briviact zawiera substancję czynną brywaracetam, która charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A) – glikoproteiny przezłonowej występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Chociaż dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę neuroprzekaźników. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm przeciwdrgawkowego działania brywaracetamu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Briviact jest zarejestrowany we wskazaniu:

- terapia wspomagająca w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.

Wskazanie zaproponowane we wniosku refundacyjnym, 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.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej tj. brywaracetamu (BRV) w porównaniu z lakozamidem (LAK) przeprowadzono w oparciu 7 pierwotnych badań klinicznych. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących brywaracetam i lakozamid dla porównania pośredniego wykorzystano wspólny komparator w postaci placebo (PBO). W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono:

- 3 badania kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu ze stosowaniem placebo:
  - Biton 2014
    - typ badania: prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (85 ośrodków w 5 krajach);
    - populacja: liczba pacjentów: 396, w tym grupa BRV 5 mg/dzień (n=97), grupa BRV 20 mg/dzień (n=100), grupa BRV 50 mg/dzień (n=101), grupa PBO (n=98);
    - interwencje: BRV 5 mg/dzień, BRV 20 mg/dzień, BRV 50 mg/dzień, PBO;
    - okres obserwacji: 12 tygodni;
    - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko niskie - alokacja pacjentów, utajenie alokacji, zaślepienie personelu/pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych, selektywne raportowanie; ogólna jakość;
  - Klein 2015
    - typ badania: prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (147 ośrodków w 27 krajach);
    - populacja: liczba pacjentów: 760, w tym grupa BRV 100 mg/dzień (n=252), grupa BRV 200 mg/dzień (n=249), grupa PBO (n=259);
    - interwencje: BRV 100 mg/dzień, BRV 200 mg/dzień, PBO;
    - okres obserwacji: 12 tygodni;
    - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko niskie - alokacja pacjentów, utajenie alokacji, zaślepienie personelu/pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych, selektywne raportowanie; ogólna jakość;
  - Ryvlin 2014
    - typ badania: prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (88 ośrodków w 12 krajach);

- populacja: liczba pacjentów: 398, w tym grupa BRV 20 mg/dzień (n=99), grupa BRV 50 mg/dzień (n=99), grupa BRV 100 mg/dzień (n=100), grupa PBO (n=100);
  - interwencje: BRV 20 mg/dzień, BRV 50 mg/dzień, BRV 100 mg/dzień, PBO;
  - okres obserwacji: 12 tygodni;
  - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko niskie - alokacja pacjentów, utajenie alokacji, niekompletność danych, selektywne raportowanie; ryzyko nieznanne - zaślepienie personelu/pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, ogólna jakość;
- 1 badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu tj. w dawce od 20 do 150 mg/dzień ze stosowaniem placebo:
    - Kwan 2014:
      - typ badania: prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (74 ośrodków w 15 krajach);
      - populacja: liczba pacjentów: 480, w tym grupa BRV (n=359), grupa PBO (n=121);
      - interwencje: BRV, PBO;
      - okres obserwacji: faza podtrzymująca 8 tygodni, faza leczenia 8 tygodni;
      - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko niskie - alokacja pacjentów, zaślepienie personelu/pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych, selektywne raportowanie; ryzyko nieznanne - utajenie alokacji, ogólna jakość;
  - 3 badania porównujące stosowanie lakozamidu z placebo:
    - Chung 2010
      - typ badania: prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (72 ośrodków w 1 kraju - USA);
      - populacja: liczba pacjentów: 405, w tym grupa LAK 400 mg/dzień (n=204), grupa LAK 600 mg/dzień (n=97), grupa PBO (n=104);
      - interwencje: LAK 400 mg/dzień, LAK 600 mg/dzień, PBO;
      - okres obserwacji: 18 tygodni;
      - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko niskie - alokacja pacjentów, utajenie alokacji, zaślepienie personelu/pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych, selektywne raportowanie; ogólna jakość;
    - Halasz 2009
      - typ badania: prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (75 ośrodków w 13 krajach);
      - populacja: liczba pacjentów: 485, w tym grupa LAK 200 mg/dzień (n=163), grupa LAK 400 mg/dzień (n=159), grupa PBO (n=163);
      - interwencje: LAK 200 mg/dzień, LAK 400 mg/dzień, PBO;
      - okres obserwacji: 16 tygodni;

- ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko niskie - alokacja pacjentów, utajenie alokacji, zaślepienie personelu/pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych, selektywne raportowanie; ogólna jakość;
- Ben-Manachem 2007
  - typ badania: prospektywne, randomizowane, równoległe, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (68 ośrodków w 8 krajach);
  - populacja: liczba pacjentów: 418, w tym grupa LAK 200 mg/dzień (n=107), grupa LAK 400 mg/dzień (n=108), grupa LAK 600 mg/dzień (n=106), grupa PBO (n=97);
  - interwencje: LAK 200 mg/dzień, LAK 400 mg/dzień, LAK 600 mg/dzień, PBO;
  - okres obserwacji: 12 tygodni;
  - ocena ryzyka błędu wg Cochrane: ryzyko niskie - alokacja pacjentów, utajenie alokacji, zaślepienie personelu/pacjenta, zaślepienie podczas oceny punktów końcowych, niekompletność danych, selektywne raportowanie; ogólna jakość.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przedstawiono również wyniki 2 badań o niższej wirygodności oceniające skuteczność praktyczną i bezpieczeństwo brywaracetamu:

- Steinhoff 2017 – retrospektywne badanie jednoramienne, 101 pacjentów w wieku 18-81 lat, z padaczką, BRV stosowany jako terapia dodana w dawce 50-400 mg;
- Steinig 2017 – retrospektywne badanie jednoramienne, 262 pacjentów w wieku 5-81 lat, z padaczką ogniskową (227/262 pacjentów, 87%), idiopatyczną i uogólnioną, BRV stosowany jako terapia dodana w dawce odpowiednio 50-200 mg dla pacjentów nieleczonych wcześniej i 50-400mg dla pacjentów leczonych wcześniej lewetyracetamem.

#### *Skuteczność kliniczna*

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BVR vs LAK w odniesieniu do badanych punktów końcowych niezależnie od zastosowanej dawki ocenianej technologii (BVR) i komparatora (LAK):

- odsetek chorych z  $\geq 50\%$  redukcją częstości napadów padaczkowych częściowych:
  - Stałe dawkowanie BVR:
    - BRV 50 mg vs LAK 200 mg;
    - BRV 200 mg vs LAK 400 mg;
  - Elastyczne dawkowanie BVR:
    - BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg;
    - BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg.
- odsetek chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe:
  - Stałe dawkowanie BVR:
    - BRV 50 mg vs LAK 200 mg;
    - BRV 200 mg vs LAK 400 mg;
  - Elastyczne dawkowanie BVR:

- BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg;
- BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg.

#### Skuteczność praktyczna

Wyniki badania Steinhoff 2017 wskazują, że u 27,8% pacjentów (28/101) zaobserwowano 50% redukcję częstości napadów w czasie trzech miesięcy obserwacji, natomiast u 7% pacjentów (7/101) stwierdzono całkowity brak napadów.

W badaniu Steinig 2017, w okresie obserwacji wynoszącym 3 miesiące, 50% redukcję częstości napadów padaczkowych uzyskano u 41,2% (108/262) pacjentów, a u 14,9% (39/262) odnotowano brak napadów. Natomiast w półrocznym okresie obserwacji u 40,5% (77/192) pacjentów przyjmujących BRV zaobserwowano 50% redukcję częstości napadów padaczkowych, a u 15,3% (29/192) uzyskano całkowity brak napadów.

#### Bezpieczeństwo

W wyniku porównania pośredniego BVR vs LAK odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie ocenianych punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem:
  - stałe dawkowanie:
    - BRV 200 mg vs LAK 400 mg – mniejszą o 46% szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem przy stałym dawkowaniu BRV; iloraz szans (ang. *odds ratio*): OR (95% CI) = 0,54 (0,33; 0,87);
  - elastyczne dawkowanie:
    - BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg – mniejszą o 60% szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem przy elastycznym dawkowaniu BRV; OR (95% CI) = 0,40 (0,24; 0,69);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia:
  - elastyczne dawkowanie:
    - BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg – mniejszą o 69% szansę wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia; OR (95% CI) = 0,31 (0,11; 0,91).
- pozostałe zdarzenia niepożądane:
  - ✓ zawroty głowy z zaburzeniami równowagi:
    - elastyczne dawkowanie:
      - BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg – mniejszą o 68% szansę wystąpienia działań niepożądanych – zawrotów głowy z zaburzeniami równowagi; OR (95% CI) = 0,32 (0,12; 0,82);
  - ✓ ból głowy:
    - elastyczne dawkowanie:
      - BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg – mniejszą o 69% szansę wystąpienia działań niepożądanych – bólów głowy; OR (95% CI) = 0,31 (0,21; 0,84).

W wyniku porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BVR vs LAK w odniesieniu do punktów końcowych:



- zdarzenia niepożądane ogółem:
  - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg);
  - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg);
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia:
  - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg; BRV 200 mg vs LAK 400 mg);
  - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg);
- ciężkie zdarzenia niepożądane:
  - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg; BRV 200 mg vs LAK 400 mg);
  - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg; BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg);
- pozostałe zdarzenia niepożądane:
  - ✓ zawroty głowy z zaburzeniami równowagi:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg; BRV 200 mg vs LAK 400 mg);
    - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg);
  - ✓ zawroty głowy z uczuciem wirowania:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg);
  - ✓ zmęczenie:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg; BRV 200 mg vs LAK 400 mg);
    - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg; BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg);
  - ✓ ból głowy:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg; BRV 200 mg vs LAK 400 mg);
    - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg);
  - ✓ senność:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg; BRV 200 mg vs LAK 400 mg);
    - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg; BRV 20-150 mg vs LAK 400 mg);
  - ✓ zapalenie nosogardła:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg);
    - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg);
  - ✓ nudności:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg);
    - elastyczne dawkowanie (BRV 20-150 mg vs LAK 200 mg);
  - ✓ zakażenia górnych dróg oddechowych:
    - stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg);
  - ✓ wymioty:

- o stałe dawkowanie (BRV 50 mg vs LAK 200 mg);

W odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach dotyczących BVR i włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy należy wskazać, że:

- w badaniu Biton 2014 odnotowano 2 zgony w czasie trwania badania: jeden w grupie chorych otrzymujących brywaracetam w dawce innej niż wnioskowana, natomiast drugi 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 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 oceniających lakozamid – Chung 2010 i Halasz 2009 nie odnotowano zgonów podczas trwania badania. Natomiast w badaniach Ryvlin 2014 (dotyczy BVR) oraz Ben-Menachem 2007 (dotyczy LAK) nie podano informacji na temat wystąpienia zgonów w trakcie trwania badania.

Dodatkowo oceniano także bezpieczeństwo praktyczne brywaracetamu w populacji pacjentów z padaczką na podstawie 2 odnalezionych badań:

- badanie Steinhoff 2017 – działania niepożądane wystąpiły u 37% pacjentów (37/101). Najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (15,8%, 16/101), senność (9,9%, 10/101), ataksja (5%, 5/101) i wzrost częstości/nasilenia napadów padaczkowych (5%, 5/101). W 6. miesięcznym okresie obserwacji współczynnik pozostania pacjentów przy leczeniu wyniósł 51,5% (52/101). Zgodnie z opinią 30,6% (31/101) pacjentów głównym powodem przerwania terapii był brak skuteczności leczenia brywaracetamem.
- badanie Steinig 2017 – zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem BRV stwierdzono u 37,8% (99/262) pacjentów. Najczęściej raportowano senność (16%, 42/262), zawroty głowy (11,8%, 31/262), behawioralne zdarzenia niepożądane (ok. 9%, 24/262), zmiany nastroju (ok. 9%, 24/262), bóle głowy (ok. 4,5%, 12/262), nudności i wymioty (ok. 4,2%, 11/262). W czasie okresu obserwacji ok. 26% pacjentów (68/262) przerwało leczenie brywaracetamem.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów i dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Briviact odnotowano następujące działania niepożądane:

- 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.

W ChPL wnioskowanej technologii medycznej znajdują się także specjalne ostrzeżenia dotyczące:

- myśli i zachowań samobójczych – u pacjentów leczonych w różnych wskazaniach produktami przeciwpadaczkowymi, w tym brywaracetamem, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Pacjentów należy obserwować pod kątem objawów występowania myśli i zachowań samobójczych i rozważyć odpowiednie leczenie;
- zaburzeń czynności wątroby – istnieją ograniczenia dotyczące stosowania brywaracetamu u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, zaleca się dostosowanie dawki;
- substancji pomocniczych:
  - 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).

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie oceniano wpływu brywaracetamu na istotne klinicznie punkty końcowe, np. jakość życia związana ze zdrowiem;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem (komparator wybrany przez wnioskodawcę), zaś wyniki porównania pośredniego cechują się niższą wiarygodnością z uwagi na ograniczenia samej metody;
- wnioskodawca przeprowadził porównanie wyłącznie z lakozamidem, który jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu identycznym z wnioskowanym dla brywaracetamu. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii leczenia padaczki ogniskowej (szerokie wskazanie) rekomendowanych do stosowania jest znacznie więcej leków i są one również finansowane ze środków publicznych. Wobec tego analiza wnioskodawcy nie przedstawia pełnego obrazu efektywności brywaracetamu na tle pozostałych technologii opcjonalnych możliwych do zastosowania w analizowanej grupie chorych.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniach włączonych do porównania pośredniego BRV z LAK (stanowiącego aktualnie jedyną możliwość porównania ww. technologii) w badaniach dla brywaracetamu większość chorych wcześniej stosowała 2-4 LPP w ciągu 5 lat, a w badaniach dla lakozamidu  $\geq 7$  LPP w życiu. Stąd nie jest możliwe jednoznaczne sformułowanie wniosku odnośnie różnic lub podobieństw populacji badań obu leków na podstawie informacji zamieszczonych w publikacjach;
- nie odnaleziono badań przeprowadzonych w zawężonej populacji chorych tj. z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. 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;

- w żadnym z badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono hipotezy klinicznej. W związku z powyższym w przedmiotowej analizie przyjęto hipotezę superiority;
- oceniany produkt leczniczy (brywaracetam) oraz komparator (lakoamid) stanowią terapię dodaną. Tym samym wszyscy pacjenci włączeni do badań, jednocześnie z BVR lub LAK lub placebo, otrzymywali aktywne leczenie składające się z co najmniej 1 leku przeciwpadaczkowego, najczęściej: karbamazepiny, lamotryginy, kwasu walproinowego, lewetyracetamu, okskarbazepiny, fenytoiny, topiramatu, zonisamidu, lakoamidu. Tym samym, z uwagi na mnogość stosowanych schematów leczenia, trudno jest określić w jakiej mierze efekt zdrowotny jest generowany przez oceniany lek a w jakiej przez inne terapie;
- w badaniu Klein 2015, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo brywaracetamu z placebo pacjenci jednocześnie stosowali lakoamid: w grupie stosującej BRV w dawce 100 mg oraz w dawce 200 mg odpowiednio 13,% i 15,3% pacjentów jednocześnie stosowało lakoamid, natomiast w grupie placebo: 13,9% pacjentów;
- maksymalny czas stosowania porównywanych technologii był zróżnicowany w badaniach. Dla brywaracetamu wynosił od 12 do 16 tyg., zaś dla lakoamidu od 18 do 21 tyg. i był stosunkowo krótki w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego;
- okres obserwacji, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo, a który w uwzględnionych badaniach był zróżnicowany i wynosił od 12 do 16 tyg. i był stosunkowo krótki w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego;
- wszystkie włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy badania pierwotne odnoszące się do brywaracetamu były finansowane przez podmiot odpowiedzialny;
- w jednym z odnalezionych przeglądów systematycznych (Gao 2013) wskazano, iż stosowanie brywaracetamu, zaraz po stosowaniu retygabiny, może być bardziej skuteczne od pozostałych leków przeciwpadaczkowych. Inne odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych. Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na*

pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) oraz perspektywę pacjenta. Zastosowano horyzont czasowy wynoszący 12 miesięcy.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszt nabycia substancji czynnych (brywaracetamu i lakoamidu), uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w wariancie podstawowym, z perspektywy płatnika publicznego, w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, koszty terapii brywaracetamem są wyższe niż koszty terapii lakoamidem. Dodatkowy wydatek dla NFZ wynosi, w wariancie bez RSS: ██████████, a w wariancie z RSS: ██████████. Analogiczne wnioski wynikają z obliczeń dla perspektywy wspólnej. Dodatkowy wydatek z perspektywy wspólnej dla NFZ wynosi, w wariancie bez RSS: ██████████, a w wariancie z RSS: ██████████. Z perspektywy pacjenta roczny koszt brywaracetamu w porównaniu do lakoamidu jest wyższy o ██████████ (oszacowanie z perspektywy pacjenta nie zależy od przyjętego RSS).

Konkluzje wynikające z analizy wrażliwości są zbieżne z wnioskami z analizy podstawowej poza jednym z przyjętych wariantów. Mianowicie w wariancie z RSS, przeprowadzonym z perspektywy płatnika publicznego, przyjmującym DDD lakoamidu na 400 mg, zaobserwowano oszczędności dla płatnika publicznego w 12. miesięcznym horyzoncie czasowym, w wysokości ██████████.

#### Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto, na niepewność powyższych oszacowań wpływają następujące czynniki:

- założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem a lakoamidem oraz ocena wyłącznie kosztów terapii jest założeniem upraszczającym. Wnioskodawca uzasadnił przyjęte podejście brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę brywaracetamu lub lakoamidu w analizowanej populacji chorych. Należy jednak wskazać, że choć w porównaniu pośrednim nie wykazano różnic w skuteczności, to zostały one wykazane w bezpieczeństwie, przy czym 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. Jednakże, w związku z różnicami w bezpieczeństwie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych mogłyby się różnić pomiędzy analizowanymi interwencjami, zaś wnioskodawca przyjął, że koszty te nie różnicują BRV i LAK, wobec czego wyniki analizy mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów terapii wraz z jej następstwami;

- uwzględnienie średnich kosztów za DDD poszczególnych substancji czynnych ze względu na stosowanie przez chorych różnych dawek substancji czynnych (w zależności od reakcji pacjenta na leczenie), które choć upraszcza obliczenia nie oddaje rzeczywistej wysokości kosztów terapii.
- na potrzeby analizy 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;
- 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;
- w analizie wrażliwości wnioskodawcy użyto wartości przyjętych arbitralnie, co stanowi ograniczenie przedstawionych oszacowań. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia wyboru parametru jakim jest wielkość DDD, ani uzasadnienia wybranych wielkości skrajnych, podczas gdy wartość DDD jest ona ustalona przez WHO na 300 mg.
- W analizie ekonomicznej uwzględniono jako komparator dla ocenianej technologii wyłącznie lakozamid, choć są zalecane i finansowane w III linii leczenia padaczki także inne leki, zaś ich koszty są niższe od kosztu LAK. Tym samym różnica w kosztach terapii BRV i technologii alternatywnych może być większa niż wykazana w analizie wnioskodawcy.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, poniżej przedstawiono oszacowania urzędowej ceny zbytu, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie jest wyższy niż koszt komparatora. Oszacowana przez wnioskodawcę urzędowa cena zbytu, z perspektywy NFZ, wynosi:

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

Oszacowana przez wnioskodawcę urzędowa cena zbytu, z perspektywy wspólnej, wynosi:

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

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) oraz perspektywy pacjenta. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono wyłącznie koszty medyczne bezpośrednie. Populacja wskazana w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy jest zgodna z populacją wskazaną we wniosku refundacyjnym. Wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania zarejestrowanego. Liczebność populacji ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowano na 5 500 (3 000 – 8 000). Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym określono na [redacted] osób w I roku refundacji i [redacted] osób w II roku refundacji.

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 odpowiednio o:

- [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS w pierwszym roku refundacji;
- [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS w drugim roku refundacji.

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

- [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS w pierwszym roku refundacji;
- [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS w drugim roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, że największy wpływ na wyniki mają założenia dotyczące liczebności populacji. Dodatkowo testowano także wpływ zmiany odsetka pacjentów stosujących terapię skojarzoną brywaracetamem i lakozamidem oraz przejmowania rynku lakozamidu przez brywaracetam.

Wnioski płynące z przeprowadzonej analizy wrażliwości są spójne z wnioskami analizy podstawowej tj. wprowadzenie refundacji brywaracetamu zwiększy roczne wydatki płatnika publicznego.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wy wpływają następujące czynniki:

- 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. Zatem objęcie refundacją brywaracetamu może się wiązać z większym wzrostem rocznych wydatków budżetu NFZ na leczenie chorych z padaczką ogniskową niż oszacowano w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy. 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, Leki zawierające wymienione substancje czynne są aktualnie finansowane w Polsce ze środków publicznych, a także rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne do stosowania w III linii leczenia padaczki ogniskowej.

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest także uzależniona od następujących aspektów:

- brak jest jednoznacznych danych dotyczących liczby chorych z padaczką bezpośrednio kwalifikujących się do leczenia brywaracetamem w Polsce. W związku z powyższym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie historycznych danych rynkowych odnoszących się do lakozamidu, a także uwzględniono opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy dotyczące oszacowania przejmowania przez brywaracetam rynku lakozamidu i odsetka pacjentów, u których stosowana będzie terapia skojarzona brywaracetamu i lakozamidu; przewidywane liczby chorych kwalifikujących się do leczenia brywaracetamem w kolejnych latach analizy są danymi szacunkowymi i mogą być obciążone błędem;
- 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 obniżać 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, prowadzi do wniosków o stosowaniu wielu opakowań w ciągu miesiąca (przyjmowanie kilku tabletek substancji czynnej zamiast jednej), tym samym nie odzwierciedla rzeczywistego zużycia, a co z tym idzie kosztu terapii dla płatnika publicznego;
- założenia wnioskodawcy dotyczące przejęcia rynku lakozamidu przez brywaracetam obarczone są niepewnością.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**



Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował mechanizm oparty na założeniu, że główne źródło oszczędności, pozwalające na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Briviact w ramach wykazu A1, stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji (adalimumab i lakoamid) po terminie wygaśnięcia ochrony patentowej dla tych preparatów. Oszczędności będą generowane dla adalimumabu od maja 2018 roku, natomiast w przypadku lakoamidu od września 2018 roku.

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

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych klinicznych wskazujących brywaracetam jako możliwą farmakoterapię we wnioskowanym wskazaniu.

Odnaleziono natomiast 4 wytyczne dotyczące leczenia padaczki ogniskowej. W większości z nich jednym z leków stosowanych w terapii pacjentów z padaczką ogniskową jest lakoamid, który zaleca się stosować w III linii leczenia lub jako terapię dodaną. Warto zaznaczyć, że lek ten został wskazany przez wnioskodawcę jako komparator dla brywaracetamu z uwagi na identyczne wskazanie. Brak odniesienia się w wytycznych do brywaracetamu może być spowodowany faktem, że pierwsza rejestracja produktu leczniczego Briviact została dokonana 14 stycznia 2016 r., natomiast wszystkie z odnalezionych wytycznych klinicznych opierają się na dowodach naukowych opublikowanych przed wskazaną datą.

Szczegółowe rekomendacje dotyczące leczenia padaczki ogniskowej są następujące:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2016 – Wielka Brytania:
  - wskazano konieczność indywidualizacji leczenia farmakologicznego;
  - leczenie wspomagające stosowane u dzieci, młodzieży i dorosłych z nawracającą padaczką ogniskową:
    - 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):
    - leki trzeciego rzutu (dwa leki dodane): octan eslikarbamazepiny, lakoamid, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, tiagabina, wigabatryna, zonisamid.
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2015 – Szkocja:

- w leczeniu lekoopornej padaczki ogniskowej mogą być stosowane (terapię dodane): karbamazepina, gabapentyna, lakozamid, okskarbazepina, perampnol, pregabalina, topiramid, walproinian sodu, zonisamid;
- International League Against Epilepsy (ILAE) 2013 – międzynarodowe:
  - wskazano jedynie leki rekomendowane w początkowej monoterapii pacjentów z napadami częściowymi.
- Agency for Health Research and Quality (AHRQ) 2011 – USA:
  - w leczeniu pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi mogą być stosowane: karbamazepina, felbamat, gabapentyna, lakozamid, lamotrygina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, pregabalina, prymidon, tiagabina, topiramid, kwas walproinowy, wigabatryna, zonisamid.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 6 rekomendacji, w tym:

a) 4 pozytywne:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2017 – Kanada, rekomendacja pozytywna, warunkowa:
  - wskazanie: napady częściowe u osób z padaczką. Warunek: terapia wspomagająca leczenie napadów częściowych u osób dorosłych z padaczką, niedostatecznie kontrolowanych; przyjmowanie  $\geq 2$  LPP; brak leczenia lewaracetamem, mniej kosztowne leki przeciwpadaczkowe są nieefektywne lub klinicznie nieodpowiednie, dzienny koszt leczenia BRV nie powinien przekraczać dziennego kosztu leczenia innymi terapiami wspomagającymi.;
  - uzasadnienie: nie wykazano korzyści klinicznych (OFA+CHL vs CHL – 9 miesięcy dłuższy PFS, brak różnic w OS). Wymagany jest specjalny nadzór w trakcie stosowania OFA;
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2016 – Francja, rekomendacja pozytywna:
  - wskazanie: 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;
  - uzasadnienie: Briviact jest jedną z kolejnych technologii lekowych. Nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej zastosowania brywaracetamu w porównaniu do innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w tym wskazaniu;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 – Szkocja, rekomendacja pozytywna, warunkowa:
  - wskazanie: 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;
  - uzasadnienie: istotna statystycznie większa redukcja częstości napadów częściowych w grupie stosującej brywaracetam w porównaniu do placebo. Dopuszczony do stosowania w ograniczonym zakresie (pacjenci oporni na leczenie; produkt do zastosowania przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu padaczki);
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2016 – Walia, rekomendacja pozytywna:
  - wskazanie: brak określenia wskazania ocenianego;
  - uzasadnienie: 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.

b) 2 negatywne:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2017 – Australia, rekomendacja negatywna:
  - wskazanie: lekooporne, nietrwale napady padaczkowe częściowe, leczone  $\geq 2$  LPP, brak jednoczesnego leczenia lewetyracetamem;
  - uzasadnienie: 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;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016 – Australia, rekomendacja negatywna:
  - wskazanie: lekooporne napady padaczkowe częściowe, osoby od 16 r.ż.;
  - uzasadnienie: brak dowodów naukowych dotyczących analizowanej populacji pacjentów oraz brak porównania z lewetyracetamem lub innymi podobnymi LPP, które według PBAC mogłyby być zastąpione przez BRV. Wg PBAC stosowanie BRV byłoby bardziej odpowiednie u pacjentów niewymagających terapii trójlekowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym Briviact (brywaracetam) 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. Z kolei w 2 krajach (Niemcy, Węgry) nie jest refundowany Briviact w dawce 10 mg, w postaci roztworu. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi najczęściej 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 których przekazano informacje, nie stosuje się instrumentów podziału ryzyka.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z dnia 17.05.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4600.358.2017.2.IS, PLR.4600.359.2017.2.IS, PLR.4600.360.2017.2.IS, PLR.4600.361.2017.2.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Briviact, brivaracetamum, tabl. powł., 25 mg, 56 tabl., EAN 5909991272258; Briviact, brivaracetamum, tabl. powł., 50 mg, 56 tabl., EAN 5909991272333; Briviact, brivaracetamum, tabl. powł., 10 mg, 14 tabl., EAN 5909991272241; Briviact, brivaracetamum, tabl. powł., 10 mg/ml, 1 butelka 300 ml, EAN 5909991272234 w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272234, we wskazaniu: 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; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272241, we wskazaniu: 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; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 83/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272258, we wskazaniu: 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; Stanowiska Rady Przejrzystości nr 84/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272333, we wskazaniu:

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.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272234, we wskazaniu: 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.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272241, we wskazaniu: 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.
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272258, we wskazaniu: 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.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 84/2017 z dnia 31 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam) kod EAN: 5909991272333, we wskazaniu: 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.
5. 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: 21.07.2017 r.