

**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**

Analiza minimalizacji kosztów



Warszawa

luty 2017

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.
ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez UCB Pharma Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

UCB Pharma Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa
tel.: (+48 22) 696 99 20
fax: (+48 22) 745 23 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Piotr Szumieluk
Market Access and Governmental Affairs Manager - Poland
Head of Market Access East Europe
piotr.szumieluk@ucb.com
UCB Pharma Poland/VEDIM
ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa
tel.: (+48 22) 596 97 62

Cytowanie:

[REDACTED]. 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. Analiza minimalizacji kosztów. Warszawa, luty 2017.

Spis treści

Streszczenie	6
Słowa kluczowe	9
Skróty i akronimy	10
1 Cel analizy	11
2 Uzasadnienie kliniczne	12
3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	17
4 Zakres analizy - minimalne wymagania	22
5 Populacja	23
6 Strategia i technika analityczna	23
7 Perspektywa	23
8 Horyzont czasowy	24
9 Dyskontowanie	24
10 Parametry	24
10.1 Koszt nabycia substancji czynnych	25
10.1.1 Brywaracetam	25
10.1.2 Lakoamid	27
10.2 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych	28
10.3 Podsumowanie założeń i parametrów	30
11 Przeglądy systematyczne	33
11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	33
11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia	34
12 Wyniki	38
12.1 Analiza podstawowa z RSS	38
12.1.1 Perspektywa NFZ	38
12.1.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	39
12.1.3 Perspektywa chorego	40
12.2 Analiza bez RSS	41
12.2.1 Perspektywa NFZ	41
12.2.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	42

12.2.3	Perspektywa chorego	43
12.3	Analiza progowa.....	45
12.3.1	Perspektywa NFZ.....	45
12.3.2	Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	48
12.3.3	Perspektywa chorego	50
12.4	Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych.....	51
12.4.1	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię... 51	
12.4.2	Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną.....	52
12.4.3	Kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej	53
12.4.3.1	Perspektywa NFZ	54
12.4.3.2	Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)	57
12.4.3.3	Perspektywa chorego	59
13	Ograniczenia	60
14	Dyskusja	62
15	Wnioski końcowe	63
16	Aneks	65
16.1	Koszty jednostkowe oraz udziały DDD preparatów lakozamidu	65
16.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	66
16.3	Przegląd systematyczny wartości użyteczności	70
16.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ ¹³	76
	Spis tabel.....	80
	Spis ilustracji	83
	Piśmiennictwo	84

Streszczenie

Cel

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 nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

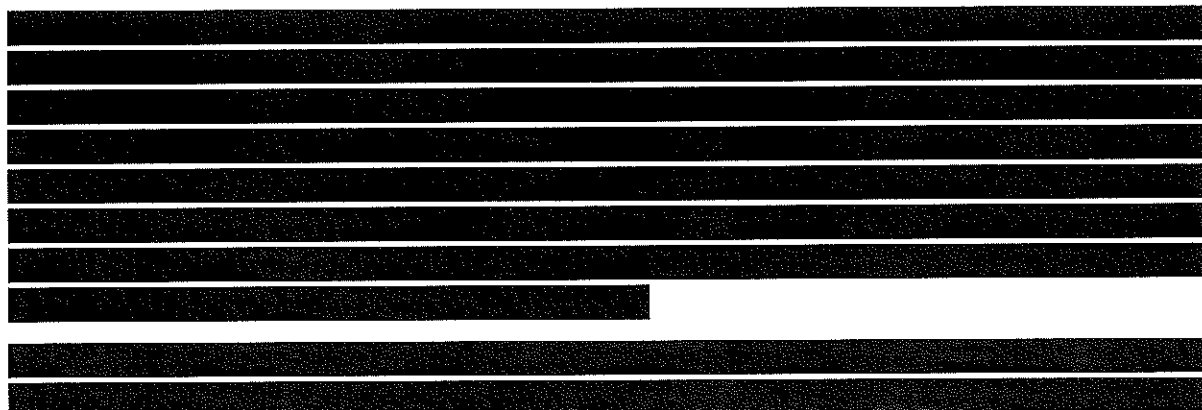
Ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania wynika z pozycjonowania leku, jako leku alternatywnego dla aktualnie finansowanego ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®).

Strategia analityczna, struktura i parametry analizy

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku zasadniczych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką. Obserwowane nieznaczne różnice w profilu bezpieczeństwa leków nie dają przesłanek do modelowania zdarzeń w kontekście zyskanych/utraconych lat życia w pełnym zdrowiu. W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność leków oraz regulacje ustawowe, koszt stosowania brywaracetamu powinien być dostosowany do kosztu lakozamidu.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z podaniem leków, rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy. Dodatkowo przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta. W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.



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 – analiza minimalizacji kosztów

[REDACTED]

Średni koszt lakozamidu oszacowano przy uwzględnieniu udziału DDD (ang. *defined daily dose*) poszczególnych opakowań leków na podstawie komunikatu DGL za styczeń-październik 2016 r.

[REDACTED]

DDD lakozamidu przyjęto na poziomie 300 mg. W ramach analizy wrażliwości DDD przyjęto na poziomie 200 mg (AW1) i 400 mg (AW2) (założenie arbitralne analizy).

W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze stosowaniem brywaracetamu i lakozamidu przyjęto na podstawie analiz ekonomicznych Bolin 2010 i Simoens 2012.

Wyniki

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na specyfikę schorzenia i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie konkretnymi lekami, osiągnięcie efektu terapeutycznego u pojedynczego chorego jakimkolwiek lekiem przeciwpadaczkowym jest trudne do przewidzenia. Stąd praktyka i rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność poszukiwania właściwych połączeń i sekwencji leczenia. Brywaracetam może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną 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.

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
– analiza minimalizacji kosztów

Słowa kluczowe

analiza minimalizacji kosztów, brywaracetam, padaczka lekooporna

Skróty i akronimy

BRV	brywaracetam
DDD	ang. <i>defined daily dose</i>
DGL	Departament Gospodarki Lekami
LAC	lakozamid
LYG	liczba dodatkowych lat życia (ang. <i>life year gained</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
QALY	liczba lat życia skorygowana jego jakością (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. <i>risk-sharing scheme</i>)
WHO	<i>World Health Organization</i>

1 Cel analizy

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 nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania wynika z pozycjonowania leku, jako leku alternatywnego dla aktualnie finansowanego ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy minimalizacji kosztów.

Tab. 1. Kontekst analizy minimalizacji kosztów.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja	chorzy 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 (III linia leczenia)
Interwencja	brivaracetam (Briviact®, UCB Pharma)
Komparator	lakozamid (Vimpat®, UCB Pharma)
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none">• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia• wspólna (płatnika publicznego i chorego)
horyzont czasowy	1 rok
scenariusz	finansowanie w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym
parametry	koszt nabycia substancji czynnych
wyniki	bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem substancji czynnych

2 Uzasadnienie kliniczne

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej¹ dla problemu decyzyjnego² nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze brywaracetamu nad lakozamidem w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.

Wnioski z analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi. Populację wnioskowaną ograniczono do chorych z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej (III linia leczenia). Nie odnaleziono 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.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem. Na podstawie odnalezionych badań bezpośrednich zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.

Do przeglądu systematycznego, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zakwalifikowano łącznie 7 badań:

- 3 badania porównujące stosowanie stałych dawek brywaracetamu z placebo (Biton 2014,³ Klein 2015,⁴ Ryvlin 2014⁵);
- 1 badanie porównujące stosowanie elastycznego dawkowania brywaracetamu z placebo (Kwan 2014⁶);
- 3 badania porównujące stosowanie lakozamidu z placebo (stałe dawki lakozamidu 200 i 400 mg/d: Chung 2010,⁷ Halasz 2009,⁸ Ben-Manachem 2007⁹).

W porównaniu pośrednim analizowano najmniejsze oraz największe zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dawki leków (BRV 50 mg vs LAC 200 mg oraz BRV 200 mg vs LAC 400 mg), a także elastyczne dawkowanie brywaracetamu z najmniejszą i największą dawką lakozamidu (BRV 20-150 mg vs LAC 200 mg oraz BRV 20-150 mg vs LAC 400 mg).

Na podstawie porównania pośredniego wykazano zbliżoną skuteczność brywaracetamu i lakozamidu w zakresie odsetka chorych z $\geq 50\%$ redukcją częstości napadów padaczkowych oraz odsetka chorych, u których nie wystąpiły napady padaczkowe (chorych wolnych od napadów padaczkowych).

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu był zbliżony do obserwowanego dla lakozamidu, jednak w przypadku porównania elastycznego dawkowania brywaracetamu

Tab. 2. Analiza skuteczności BRV vs LAC – zestawienie wyników.

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Odsetek pacjentów z ≥50% redukcją częstości napadów padaczkowych				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	1,17 [0,64; 2,15]	ns	0,02 [-0,1; 0,14]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	0,94 [0,57; 1,56]	ns	-0,02 [-0,12; 0,08]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	1,35 [0,68; 2,65]	ns	0,04 [-0,08; 0,16]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	0,94 [0,49; 1,77]	ns	-0,04 [-0,15; 0,07]	ns
Odsetek pacjentów, u których nie wystąpiły napady padaczkowe				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	4,87 [0,19; 121,90]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	1,96 [0,29; 13,23]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	2,05 [0,09; 49,19]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	1,36 [0,06; 30,65]	ns	0,00 [-0,03; 0,03]	ns

Tab. 3. Analiza bezpieczeństwa BRV vs LAC – zestawienie wyników.

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane ogółem				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	0,95 [0,48; 1,87]	ns	0,00 [-0,16; 0,16]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	0,61 [0,38; 0,99]	<0,05	-0,08 [-0,18; 0,02]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	0,66 [0,37; 1,16]	ns	-0,09 [-0,22; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	0,46 [0,27; 0,79]	<0,05	-0,14 [-0,26; -0,02]	<0,05
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia				

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 – analiza minimalizacji kosztów

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	1,12 [0,33; 3,86]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	0,46 [0,18; 1,22]	ns	-0,09 [-0,15; -0,03]	<0,05
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	0,75 [0,23; 2,40]	ns	-0,02 [-0,08; 0,04]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	0,32 [0,11; 0,92]	<0,05	-0,11 [-0,17; -0,05]	<0,05
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	0,55 [0,15; 2,03]	ns	-0,03 [-0,08; 0,02]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	0,93 [0,14; 1,45]	ns	-0,04 [-0,08; 0,002]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	0,33 [0,11; 1,00]	ns	-0,06 [-0,12; 0,004]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	0,93 [0,12; 0,96]	<0,05	-0,06 [-0,12; -0,002]	<0,05
Zawroty głowy z zaburzeniami równowagi				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	0,67 [0,27; 1,67]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	0,74 [0,33; 1,62]	ns	-0,10 [-0,17; -0,03]	<0,05
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	0,61 [0,22; 1,70]	ns	-0,06 [-0,13; 0,01]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	0,35 [0,14; 0,92]	<0,05	-0,16 [-0,23; -0,09]	<0,05
Zawroty głowy z uczuciem wirowania				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	0,17 [0,02; 1,60]	ns	-0,06 [-0,12; -0,003]	<0,05
Zmęczenie				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	2,15 [0,55; 8,38]	ns	0,02 [-0,04; 0,08]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	1,57 [0,55; 4,474]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	1,16 [0,34; 4,002]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	0,93 [0,27; 3,18]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns

	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Ból głowy				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	0,98 [0,43; 2,23]	ns	0,01 [-0,08; 0,10]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	0,60 [0,28; 1,30]	ns	-0,05 [-0,11; 0,01]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	0,47 [0,21; 1,04]	ns	-0,09 [-0,18; 0,004]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	0,43 [0,21; 0,86]	<0,05	-0,11 [-0,20; -0,02]	<0,05
Senność				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	1,53 [0,53; 4,42]	ns	0,04 [-0,03; 0,11]	ns
BRV 200 mg/d vs LAC 400 mg/d	1,56 [0,70; 3,49]	ns	0,06 [-0,01; 0,13]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	2,43 [0,71; 8,32]	ns	0,06 [-0,004; 0,12]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 400 mg/d	1,87 [0,61; 5,68]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns
Zapalenie nosogardzieli				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	2,23 [0,32; 15,52]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	0,42 [0,10; 1,72]	ns	-0,04 [-0,11; 0,03]	ns
Nudności				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	0,55 [0,15; 2,05]	ns	-0,03 [-0,09; 0,03]	ns
BRV 20-150 mg/d (elastyczne dawkowanie) vs LAC 200 mg/d	0,37 [0,12; 1,095]	ns	-0,06 [-0,13; 0,01]	ns
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	0,10 [0,01; 1,62]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns
Wymioty				
BRV 50 mg/d vs LAC 200 mg/d	1,92 [0,18; 20,48]	ns	0,00 [-0,06; 0,06]	ns

3 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania brywaracetamu ze środków publicznych w leczeniu 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, w ramach refundacji aptecznej.

Grupa limitowa

- 1) **Nie zidentyfikowano 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 spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.
- 2) **Nie zidentyfikowano również grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do brywaracetamu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków** – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.¹⁰

Ze względu na specyfikę schorzenia i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie konkretnymi lekami, osiągnięcie efektu terapeutycznego u pojedynczego chorego jakimkolwiek lekiem przeciwpadaczkowym jest trudne do przewidzenia. Stąd praktyka i rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność poszukiwania właściwych połączeń i sekwencji leczenia. Również sposób finansowania leków przeciwpadaczkowych w Polsce i osobne grupy limitowe dla każdego z leków stosowanych w padaczce wskazują, że nie jest uzasadnione łączenie leków w zunifikowane grupy refundacyjne.

Grupą limitową, najbardziej zbliżoną pod względem wnioskowanego wskazania jest grupa 244.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego – lakozamid, z jedyną substancją czynną (lakozamid), który stanowi komparator dla brywaracetamu.

W związku z powyższym, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny detalicznej.

Poziom odpłatności

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy

do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2017 roku ustalono na 2 000 PLN.¹¹

Wnioskowaną cenę zbytu netto brywaracetamu przyjęto na poziomie:

- 10 mg tabletki (14 tabl.) – [REDACTED];
- 25 mg tabletki (56 tabl.) – [REDACTED];
- 50 mg tabletki (56 tabl.) – [REDACTED];
- roztwór doustny (10 mg/ml, butelka 300 ml) [REDACTED]

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 – analiza minimalizacji kosztów

Koszt miesięcznej terapii brywaracetamem spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Brywaracetam, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (100,00 PLN).

Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy przy poziomie odpłatności ryczałtowej będzie wynosić:

- 10 mg tabletki (14 tabl.) [REDACTED].
- 25 mg tabletki (56 tabl.) – [REDACTED].
- 50 mg tabletki (56 tabl.) – [REDACTED].
- roztwór doustny 10 mg/ml, butelka 300 ml – [REDACTED].

DDD dla brywaracetamu zgodnie z WHO została ustalona na 100 mg.¹²

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zachodzą okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

W

- [REDACTED] za opakowanie 10 mg tabletki (14 tabl.);
- [REDACTED] za opakowanie 25 mg tabletki (56 tabl.);
- [REDACTED] za opakowanie 50 mg tabletki (56 tabl.);
- [REDACTED] za opakowanie roztworu doustnego 10 mg/ml, butelka 300 ml.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioskowane urzędowe ceny zbytu oraz koszty dla płatnika uwzględniające instrument dzielenia ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

4 Zakres analizy – minimalne wymagania

Zgodnie z §5 ust. 3 rozporządzenia Ministra Zdrowia (MZ):¹³ „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.” W związku z powyższym w niniejszej analizie nie przeprowadzono analiz:

- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ);
- oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ).

Ponieważ nie przeprowadzono wyżej wymienionych analiz, w niniejszym opracowaniu nie ma również oszacowania, które wynika z tych analiz, tj.:

- oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2 (§5 ust. 2 pkt 2 rozporządzenia MZ), a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ), jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Zamiennie, zgodnie z §5 ust. 4 rozporządzenia MZ oszacowano ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy których różnica, o której mowa w §5 ust. 3 rozporządzenia MZ, jest równa zero (tzw. analiza progowa) – patrz rozdz. 12.2.3.

Kolejną konsekwencją braku przedstawienia oszacowań, o których mowa w §5 ust. 2 pkt 2 i §5 ust. 2 pkt 3 rozporządzenia MZ jest ograniczenie analizy jedynie do kosztów związanych ze stosowaniem technologii (analiza minimalizacji kosztów). Takie podejście jest logicznym następstwem wynikającym z §5 ust. 3 rozporządzenia MZ: „W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną, a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3.”

Ze względu na zastosowaną technikę analityczną (analiza minimalizacji kosztów) w analizie nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5 Populacja

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym brywaracetam wskazany jest w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką.¹⁴

Populację docelową 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.

Ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania wynika z pozycjonowania leku, jako leku alternatywnego dla aktualnie finansowanego ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®, UCB).

6 Strategia i technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono *de novo* na podstawie wyników z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej.¹ Uznając porównywalną skuteczność brywaracetamu i lakozamidu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

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

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

7 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.¹³

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego)

oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).¹⁵

Powyższe perspektywy nie wykluczają przeprowadzenia w uzasadnionych sytuacjach dodatkowych analiz z innych perspektyw, np.: społecznej (przy uwzględnieniu kosztów pośrednich), świadczeniodawcy, finansów publicznych (przy uwzględnieniu świadczeń transferowych, takich jak renty, zasiłki).¹⁵

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Dodatkowo przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta.

8 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w przypadku gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok.¹⁵

W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

9 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ¹³ oraz wytycznymi AOTMiT,¹⁵ jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W niniejszej analizie nie dyskontowano efektów zdrowotnych i kosztów ze względu na 12-miesięczny horyzont analizy.

10 Parametry

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

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

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
- analiza minimalizacji kosztów

10.1 Koszt nabycia substancji czynnych

10.1.1 Brywaracetam

Wnioskowaną cenę zbytu netto brywaracetamu przyjęto na poziomie:

- 10 mg tabletki (14 tabl.) - [REDACTED];
- 25 mg tabletki (56 tabl.) - [REDACTED];
- 50 mg tabletki (56 tabl.) - [REDACTED];
- roztwór doustny (10 mg/ml, butelka 300 ml) - [REDACTED].

Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawnymi wnioskowana jest kwalifikacja brywaracetamu do odpłatności ryczałtowej (patrz rozdz. 3).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia i Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. [REDACTED]

- [REDACTED] za opakowanie 10 mg tabletki (14 tabl.);
- [REDACTED] za opakowanie 25 mg tabletki (56 tabl.);
- [REDACTED] za opakowanie 50 mg tabletki (56 tabl.);
- [REDACTED] za opakowanie roztworu doustnego 10 mg/ml, butelka 300 ml.

Wnioskowane urzędowe ceny zbytu oraz koszty dla płatnika uwzględniające instrument dzielenia ryzyka przedstawiono w poniższej tabeli.

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 – analiza minimalizacji kosztów

Udział poszczególnych opakowań brywaracetamu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy ([REDACTED])

W poniższej tabeli przedstawiono koszt brywaracetamu za DDD.

Tab. 6. Koszt brywaracetamu za DDD.

Substancja czynna	Wysokość dopłaty NFZ za DDD, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za DDD, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.1.2 Lakoamid

Koszt preparatów lakoamidu dostępnych w ramach grupy limitowej 244.0 analizowano na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za styczeń-październik 2016 r.¹⁶ (perspektywa NFZ) oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2017 r. (perspektywa chorego).¹⁷ Koszt dla NFZ na podstawie komunikatu DGL jest taki sam jak koszt na podstawie Obwieszczenia.

Średni koszt lakoamidu oszacowano przy uwzględnieniu udziału DDD (ang. *defined daily dose*) poszczególnych opakowań leków na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za styczeń-październik 2016 r.¹⁶

DDD lakoamidu przyjęto na poziomie 300 mg. W ramach analizy wrażliwości DDD przyjęto na poziomie 200 mg (AW1) i 400 mg (AW2) (założenie arbitralne analizy).

W poniższej tabeli przedstawiono średni koszt lakoamidu za DDD.

Tab. 7. Średni koszt lakozamidu za DDD.

Substancja czynna	Wysokość dopłaty NFZ za DDD, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy za DDD, PLN
Lakozamid	■	■
Analiza wrażliwości AW1	■	■
Lakozamid	■	■
Analiza wrażliwości AW2	■	■
Lakozamid	■	■

Koszty jednostkowe preparatów lakozamidu dostępnych w ramach grupy limitowej 244.0, wraz z udziałami DDD poszczególnych opakowań przedstawiono w aneksie 16.1.

10.2 Szacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

W przypadku wystąpienia okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, tj.: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”, analiza ekonomiczna powinna zawierać:

1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia;
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby — jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w punkcie 2.

Dla oszacowania wyżej wymienionych wartości, tj. oceny skumulowanych efektów zdrowotnych przeprowadzono przegląd systematyczny wartości użyteczności związanej ze stosowaniem brywaracetamu oraz analiz ekonomicznych dla brywaracetamu i lakozamidu (z uwagi na założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem), w których przedstawiono zysk QALY (ang.

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 – analiza minimalizacji kosztów

quality-adjusted life year)/LYG (ang. *life year gained*) związany ze stosowaniem tych leków.

Kryteria włączenia, strategię wyszukiwania i selekcji badań oraz listę prac włączonych i wykluczonych przedstawiono w rozdz. 11.2 oraz w aneksie 16.3.

Do analizy włączono 4 publikacje, w tym 1 oceniającą jakość życia związaną ze stosowaniem brywaracetamu (Mukuria 2016¹⁸), 2 analizy ekonomiczne dla lakozamidu (Bolin 2010,¹⁹ Simoens 2012²⁰) oraz 1 przegląd analiz ekonomicznych dla lakozamidu (Simoens 2011²¹).

W publikacji Mukuria 2016 jakość życia chorych biorących udział w 3 randomizowanych badaniach klinicznych (N=1 095 chorych leczonych brywaracetamem, okres obserwacji 12 tyg. w 2 badaniach i 16 tyg. w 1 badaniu) oceniono przy pomocy kwestionariuszy EQ-5d-3L i QOLIE-31P. Uzyskano następujące wyniki dotyczące jakości życia:

- EQ-5d-3L, średnia (SD):
 - na początku badań: 0,759 (0,232);
 - na koniec okresu obserwacji: 0,777 (0,230);
- QOLIE-31P, średnia (SD):
 - na początku badań: 55,6 (16,0);
 - na koniec okresu obserwacji: 59,9 (16,1).

Z uwagi na przedstawienie zmiany jakości życia jedynie w grupie chorych stosujących brywaracetam, bez uwzględnienia efektu placebo, w analizie wykorzystano zysk QALY oszacowany w odnalezionych analizach ekonomicznych dla lakozamidu (z uwagi na założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem).

W odnalezionych analizach ekonomicznych skumulowane wartości zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu podczas stosowania lakozamidu wyniosły:

- dla 6 mies.: 0,024 QALY/0,0025 QALY;
- dla 12 mies.: 0,033 QALY/0,034 QALY;
- dla 18 mies.: 0,037 QALY;
- dla 24 mies.: 0,038 QALY/0,041 QALY.

Szczegółowe źródła danych dotyczących wartości użyteczności wykorzystane w analizach ekonomicznych i skumulowane lata życia w pełnym zdrowiu związane ze stosowaniem ocenianych interwencji przedstawiono w rozdz. 11.2.

W niniejszej analizie, przyjęto skumulowaną wartość zyskanych lat życia w pełnym zdrowiu dla horyzontu czasowego zgodnego z horyzontem analizy (12 miesięcy).

W analizie podstawowej przyjęto wartości oszacowane w analizie Bolin 2010. W analizie wrażliwości (scenariusz AW3) uwzględniono wartości oszacowane w analizie Simoens 2012. Obserwowane niewielkie różnice mogą wynikać z przyjętych zaokrągleń.

Zgodnie z przyjętymi założeniami oraz przy założeniu porównywalnej skuteczności leków, stosowanie brywaracetamu i lakozamidu przez 12 miesięcy pozwoliło na osiągnięcie **0,033 QALY** (badanie Bolin 2010¹⁹; analiza podstawowa).

W analizie wrażliwości (scenariusz AW3), przy założeniu porównywalnej skuteczności leków, stosowanie brywaracetamu i lakozamidu przez 12 miesięcy pozwoliło na osiągnięcie **0,034 QALY** (badanie Simoens 2012²⁰).

Do uproszczonych wyliczeń współczynników kosztów użyteczności uwzględniono wyłącznie koszty leków.

10.3 Podsumowanie założeń i parametrów

Założenia, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji:

- Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem a lakozamidem 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.
- W analizie uwzględniono wyłącznie koszty nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.
- Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

[Redacted text block]

- Koszt preparatów lakozamidu dostępnych w ramach grupy limitowej 244.0 oszacowano na podstawie komunikatu DGL za styczeń-październik 2016 r. (perspektywa NFZ) oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 stycznia 2017

Parametr	Wartość	Źródło danych
Koszt LAC		
lakozamid		Obwieszczenie MZ ¹⁷
Udział poszczególnych opakowań LAC		
lakozamid		Komunikat DGL ¹⁶
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu		
brywaracetam		Bolin 2010 ¹⁹
lakozamid		Bolin 2010 ¹⁹

BRV - brywaracetam; LAC - lakozamid; DGL - Departament Gospodarki Lekami; *

DDD lakozamidu przyjęto na poziomie 300 mg; w ramach analizy wrażliwości DDD przyjęto na poziomie 200 mg (scenariusz AW1) i 400 mg (scenariusz AW2) (założenie arbitralne analizy); ** 0,034 w analizie wrażliwości (Simoens 2012²⁰, scenariusz AW3).

11 Przeglądy systematyczne

11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dla brywaracetamu przeszukiwano bazy MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Elsevier*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 13 lutego 2017 r.

W procesie wyszukiwania analiz ekonomicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Elsevier*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (patrz aneks 16.2). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.²²

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej ani języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ([REDACTED] [REDACTED])

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączono analizy ekonomiczne, jeśli spełniały następujące kryteria włączenia:

- dotyczyły populacji chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi;
- porównywały koszty i efekty zdrowotne brywaracetamu i innych leków przeciwpadaczkowych (w tym lakozamidu);
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 1 publikację, której pełny tekst oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla brywaracetamu stosowanego w populacji chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi.

Diagram wg QUOROM²³/PRISMA,²⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, a także spis publikacji wykluczonych, przedstawiono w aneksie 16.2.

11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w odniesieniu do analiz ekonomicznych, jeżeli analiza obejmuje oszacowania użyteczności stanów zdrowia, to musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Celem przeglądu systematycznego literatury była identyfikacja wartości użyteczności związanej ze stosowaniem brywaracetamu oraz identyfikacja analiz ekonomicznych dla brywaracetamu (zgodnie ze strategią wyszukiwania analiz ekonomicznych przedstawioną w rozdz. 16.2) i lakozamidu, w których przedstawiono zysk QALY (ang. *quality-adjusted life year*)/LYG (ang. *life year gained*) związany ze stosowaniem tych leków.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu lub lakozamidu przeszukiwano bazy: PubMed, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Elsevier*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (patrz aneks 16.2 i 16.3). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej ani języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 13.02.2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]

Do systematycznego przeglądu piśmiennictwa włączono publikacje, jeśli spełniały następujące kryteria:

- dotyczyły populacji chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi;
- określały użyteczności stanów zdrowia związane ze stosowaniem brywaracetamu lub zysk QALY/LYG związany ze stosowaniem brywaracetamu lub lakozamidu;
- zostały opublikowane w formie pełnotekstowej, w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Zidentyfikowano 6 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do niniejszej analizy włączono 4 publikacje, w tym 1 oceniającą jakość życia związaną ze stosowaniem brywaracetamu (Mukuria 2016¹⁸), 2 analizy ekonomiczne dla lakozamidu (Bolin

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
- analiza minimalizacji kosztów

2010,¹⁹ Simoens 2012²⁰) oraz 1 przegląd analiz ekonomicznych dla lakozamidu (Simoens 2011²¹).

Diagram wg QUOROM²³/PRISMA²⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu lub lakozamidu, a także listę publikacji włączonych i wykluczonych przedstawiono w aneksie 16.3.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu lub lakozamidu na podstawie włączonych publikacji.

Tab. 9. Wartości użyteczności stanu zdrowia związane ze stosowaniem brywaracetamu oraz zysk QALY/LYG związany ze stosowaniem lakozydum oszacowany w analizach ekonomicznych.

Publikacja	Interwencja	Źródło danych dt. użyteczności	Horyzont czasowy	Zysk QALY/jakość życia	Zysk LYG
Badania oceniające jakość życia					
Mukuria 2016 ¹⁸	• brywaracetam	Badania kliniczne: Ryvlin 2014, ⁵ Biton 2014 ³ i Kwan 2014 ⁶ (N=1 095)	• jak w badaniach klinicznych (12 tyg. w badaniach Ryvlin 2014 i Biton 2014 oraz 16 tyg. w badaniu Kwan 2014)	<u>Jakość życia:</u> EQ-5d-3L, średnia (SD): <ul style="list-style-type: none"> • na początku badań: 0,759 (0,232) • na koniec okresu obserwacji: 0,777 (0,230) QOLIE-31P, średnia (SD): <ul style="list-style-type: none"> • na początku badań: 55,6 (16,0) • na koniec okresu obserwacji: 59,9 (16,1) 	brak danych
Analizy ekonomiczne					
Bolin 2010 ¹⁹	• lakozydum	Messori 1998*	<ul style="list-style-type: none"> • 6 mies. • 12 mies. • 18 mies. • 24 mies. 	<u>Zysk QALY:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 6 mies.: 0,024 QALY; • 12 mies.: 0,033 QALY; • 18 mies.: 0,037 QALY; • 24 mies.: 0,038 QALY. 	brak danych
Simoens 2011 ^{21**}	• lakozydum	<ul style="list-style-type: none"> • Sonni 2009† • Simoens 2010†† 	• 24 mies.	<u>Zysk QALY:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sonni 2009: 0,041 QALY; • Simoens 2010: 0,038 QALY; 	brak danych

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 – analiza minimalizacji kosztów

Publikacja	Interwencja	Źródło danych dt. użyteczności	Horyzont czasowy	Zysk QALY/jakość życia	Zysk LYG
Simoens 2012 ²⁰	• lakoamid	Messori 1998*	<ul style="list-style-type: none"> • 6 mies. • 12 mies. • 18 mies. • 24 mies. 	<u>Zysk QALY:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 6 mies.: 0,025 QALY; • 12 mies.: 0,034 QALY; • 18 mies.: 0,037 QALY; • 24 mies.: 0,038 QALY. 	brak danych

QALY – liczba lat życia skorygowana jego jakością (ang. *quality-adjusted life year*); EQ-5D – EuroQol 5D; LYG – liczba dodatkowych lat życia (ang. *life year gained*);
 * Messori A, Trippoli S, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Zaccara G. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. Eur J Clin Pharmacol. 1998 Feb;53(6):421-7.

** przegląd systematyczny analiz ekonomicznych;

† Soini E, Martikainen J, Vanoli A. Cost-effectiveness and budget impact modeling of lacosamide in the treatment of partial-onset seizures in Finland. Value Health 2009;12:A367.

†† Simoens S, Dedeken P, Benhaddi H. Cost-utility analysis of lacosamide adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures in epileptic patients in Belgium. Value Health 2010;13:A393.

12 Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla brywaracetamu w porównaniu z lakozamidem 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.

[Redacted text]

12.1 Analiza podstawowa z RSS

[Redacted text]

12.1.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ w analizie z uwzględnieniem RSS [Redacted text]

[Redacted text]

Tab. 10. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Koszt za DDD, PLN	Liczba DDD	Roczny koszt, PLN
Brywaracetam	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Lakozamid	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tab. 11. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	[Redacted]	[Redacted]
Lakozamid	[Redacted]	[Redacted]

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 – analiza minimalizacji kosztów

Analiza wrażliwości

Tab. 12. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW1.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

Tab. 13. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW2.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

12.1.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) w analizie z uwzględnieniem RSS roczny koszt brywaracetamu oszacowano na ██████████

W scenariuszu AW1 analizy wrażliwości (DDD lakozamidu na poziomie 200 mg) oszacowany ██████████

Tab. 14. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Koszt za DDD, PLN	Liczba DDD	Roczny koszt, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████	██████████

Tab. 15. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

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 – analiza minimalizacji kosztów

Analiza wrażliwości

Tab. 20. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW1.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

Tab. 21. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW2.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

12.2 Analiza bez RSS

Wyniki analizy bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka przedstawiono poniżej.

12.2.1 Perspektywa NFZ

Z perspektywy NFZ w analizie bez uwzględnienia RSS roczny koszt brywaracetamu oszacowano na ██████████

W scenariuszu AW1 analizy wrażliwości (DDD lakozamidu na poziomie 200 mg) oszacowany koszt brywaracetamu ██████████

Tab. 22. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Koszt za DDD, PLN	Liczba DDD	Roczny koszt, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████	██████████

Tab. 23. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

Analiza wrażliwości

Tab. 24. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW1.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

Tab. 25. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW2.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

12.2.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) w analizie bez uwzględnienia RSS roczny koszt brywaracetamu ██████████

W scenariuszu AW1 analizy wrażliwości (DDD lakozamidu na poziomie 200 mg) oszacowany koszt brywaracetamu ██████████

Tab. 26. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Koszt za DDD, PLN	Liczba DDD	Roczny koszt, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████	██████████

Tab. 27. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

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 – analiza minimalizacji kosztów

Analiza wrażliwości

Tab. 28. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna – analiza wrażliwości AW1.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

Tab. 29. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna – analiza wrażliwości AW2.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

12.2.3 Perspektywa chorego

Z perspektywy chorego w analizie bez uwzględnienia RSS roczny koszt brywaracetamu oszacowano na ██████████

W scenariuszu AW1 analizy wrażliwości (DDD lakozamidu na poziomie 200 mg) oszacowany koszt brywaracetamu ██████████

Tab. 30. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego.

Substancja czynna	Koszt za DDD, PLN	Liczba DDD	Roczny koszt, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████	██████████

Tab. 31. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	██████████	██████████
Lakozamid	██████████	██████████

Analiza wrażliwości

Tab. 32. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW1.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	■	■
Lakozamid	■	■

Tab. 33. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW2.

Substancja czynna	Roczny koszt, PLN	Roczne obciążenia budżetowe BRV vs LAC, PLN
Brywaracetam	■	■
Lakozamid	■	■

12.3 Analiza progowa

Poniżej oszacowano cenę zbytu netto brywaracetamu, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania brywaracetamu a kosztem stosowania lakozamidu jest równa zero.

Z uwagi na różne udziały procentowe poszczególnych opakowań w rynku, a także na znaczne różnice w kosztach opakowań za DDD, testowanie zmiany ceny pojedynczego opakowania (zwłaszcza w przypadku opakowań o najmniejszym udziale w rynku) nie wpłynie w sposób znaczący na średni koszt za DDD brywaracetamu.

[Redacted content]

12.3.1 Perspektywa NFZ

Analiza z RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[Redacted content]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[Redacted content]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[Redacted content]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[Redacted text]

Tab. 34. Oszacowanie ceny progowej preparatu Briviact® - perspektywa NFZ, analiza z RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]
BRV 25 mg vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]
BRV 50 mg vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]
BRV 10 mg/ml vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]

BRV – brywaracetam; LAC – lakoamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

Analiza bez RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[Redacted text]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[Redacted text]

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 – analiza minimalizacji kosztów

[Redacted]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[Redacted]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[Redacted]

, analiza bez RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]
BRV 25 mg vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]
BRV 50 mg vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]
BRV 10 mg/ml vs LAC		
BC	[Redacted]	[Redacted]
AW1	[Redacted]	[Redacted]
AW2	[Redacted]	[Redacted]

BRV – brywaracetam; LAC – lakoamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

12.3.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

Analiza z RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[REDACTED]

Tab. 36. Oszacowanie ceny progowej preparatu Briviact® - perspektywa wspólna, analiza z RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 25 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]

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 – analiza minimalizacji kosztów

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 50 mg vs LAC	[REDACTED]	[REDACTED]
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 10 mg/ml vs LAC	[REDACTED]	[REDACTED]
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]

BRV – brywaracetam; LAC – lakoamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

Analiza bez RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 37. Oszacowanie ceny progowej preparatu Briviact® - perspektywa wspólna, analiza bez RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC	██████████	██████████
AW1	██████████	██████████
AW2	██████████	██████████
BRV 25 mg vs LAC		
BC	██████████	██████████
AW1	██████████	██████████
AW2	██████████	██████████
BRV 50 mg vs LAC		
BC	██████████	██████████
AW1	██████████	██████████
AW2	██████████	██████████
BRV 10 mg/ml vs LAC		
BC	██████████	██████████
AW1	██████████	██████████
AW2	██████████	██████████

BRV – brywaracetam; LAC – lakoamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

12.3.3 Perspektywa chorego

W przypadku dostępności tylko 1 opakowania w rynku (limit na poziomie ceny tego opakowania), ze względu na dopłatę chorego na poziomie ██████████

██████████ Zmiana ceny pojedynczego opakowania nie wpłynie na dopłatę chorego, a zatem niemożliwe jest oszacowanie ceny progowej z perspektywy chorego.

12.4 Oszacowanie ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych

12.4.1 Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię

Iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia) w przypadku analizy podstawowej ([REDACTED]

W analizie wrażliwości (scenariusz AW3: zysk QALY na podstawie analizy Simoens 2012) iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość w przypadku analizy z uwzględnieniem RSS wynosi [REDACTED]

Tab. 38. Iloraz kosztu stosowania brywaracetamu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących brywaracetam – perspektywa NFZ.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Analiza z RSS			
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (AW3)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza wrażliwości (AW3)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 39. Iloraz kosztu stosowania brywaracetamu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących brywaracetam – perspektywa wspólna.

Analiza	Zysk QALY	Koszt terapii, PLN	CUR, PLN/QALY
Analiza z RSS			
Analiza podstawowa	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

12.4.3.1 Perspektywa NFZ

Analiza z RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[REDACTED]

www.ksiegarnia.net.pl

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 – analiza minimalizacji kosztów

Tab. 44. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakoamidu - perspektywa NFZ, analiza z RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC	[redacted]	[redacted]
AW1	[redacted]	[redacted]
AW2	[redacted]	[redacted]
BRV 25 mg vs LAC		
BC	[redacted]	[redacted]
AW1	[redacted]	[redacted]
AW2	[redacted]	[redacted]
BRV 50 mg vs LAC		
BC	[redacted]	[redacted]
AW1	[redacted]	[redacted]
AW2	[redacted]	[redacted]
BRV 10 mg/ml vs LAC		
BC	[redacted]	[redacted]
AW1	[redacted]	[redacted]
AW2	[redacted]	[redacted]

BRV – brywaracetam; LAC – lakoamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

Analiza bez RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 45. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakoamidu - perspektywa NFZ, analiza bez RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 25 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 50 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 10 mg/ml vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]

BRV – brywaracetam; LAC – lakoamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

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 – analiza minimalizacji kosztów

12.4.3.2 Perspektywa wspólna (NFZ i chorego)

Analiza z RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[REDACTED]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[REDACTED]

Tab. 46. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakozamidu - perspektywa wspólna, analiza z RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 25 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 50 mg vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]
BRV 10 mg/ml vs LAC		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
AW1	[REDACTED]	[REDACTED]
AW2	[REDACTED]	[REDACTED]

BRV – brywaracetam; LAC – lakoamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

Analiza bez RSS

Brywaracetam 10 mg 14 tabl.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Brywaracetam 25 mg 56 tabl.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Brywaracetam 50 mg 56 tabl.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Brywaracetam 10 mg/ml 300 ml.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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 – analiza minimalizacji kosztów

Tab. 47. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakozamidu - perspektywa wspólna, analiza bez RSS.

Porównanie	Cena progowa, PLN/opak.	Zmiana, %
BRV 10 mg vs LAC		
BC		
AW1		
AW2		
BRV 25 mg vs LAC		
BC		
AW1		
AW2		
BRV 50 mg vs LAC		
BC		
AW1		
AW2		
BRV 10 mg/ml vs LAC		
BC		
AW1		
AW2		

BRV – brywaracetam; LAC – lakozamid; BC – analiza podstawowa (ang. *base case*); AW – analiza wrażliwości.

12.4.3.3 Perspektywa chorego

W przypadku dostępności tylko 1 opakowania w rynku (limit na poziomie ceny tego opakowania), ze względu na dopłatę chorego na poziomie 3,20 PLN za opakowanie leku, koszt za DDD w zależności od opakowania wyniesie

Zmiana ceny pojedynczego opakowania nie wpłynie na dopłatę chorego, a zatem niemożliwe jest oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej nie jest wyższy od współczynnika koszt/efekt dla technologii opcjonalnej z perspektywy chorego.

13 Ograniczenia

W niniejszej analizie przedstawiono ocenę 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.

Ograniczenie stosowania leku względem zarejestrowanego wskazania wynika z pozycjonowania leku, jako leku alternatywnego dla aktualnie finansowanego ze środków publicznych lakozamidu (Vimpat®).

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.

Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia substancji czynnych, uznając, że pozostałe koszty związane z: rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, leczeniem powikłań, stosowaniem innych leków i leczeniem działań niepożądanych nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Przyjęto upraszczające założenie o pełnym przestrzeganiu zaleceń lekarskich i braku możliwości zmiany lub przerwania terapii w analizowanym horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy. Dodatkowo przedstawiono koszty ponoszone przez pacjenta. W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.



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
– analiza minimalizacji kosztów

[REDAKTOWANE]

Udział poszczególnych opakowań brywaracetamu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy ([REDAKTOWANE])

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

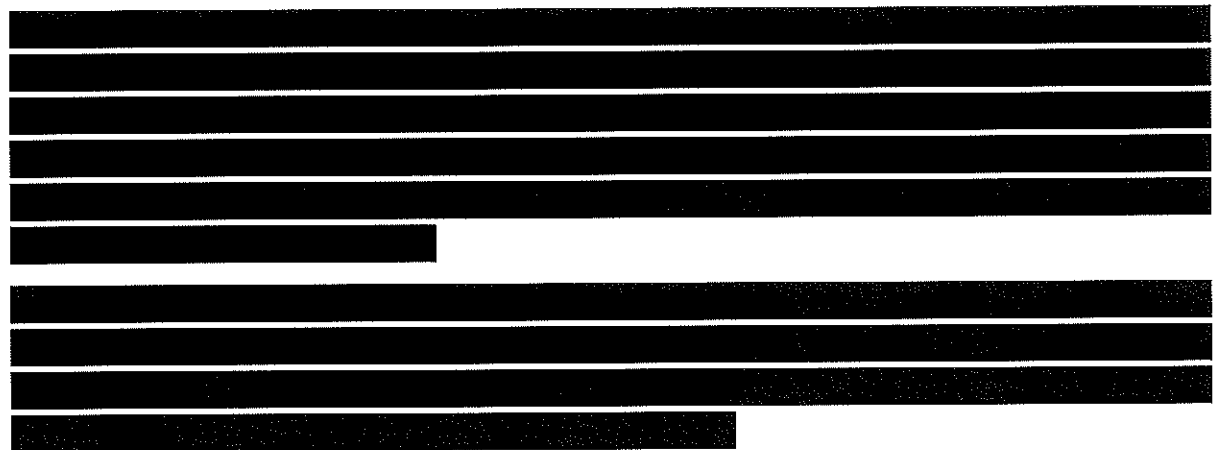
W celu oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych dla analizowanych opcji terapeutycznych, dane dotyczące skumulowanego zysku lat życia w pełnym zdrowiu związanego ze lakozamidem przyjęto na podstawie analiz ekonomicznych Bolin 2010 i Simoens 2012. Obserwowane niewielkie różnice w zysku QALY mogą wynikać z przyjętych zaokrągleń. Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu (patrz rozdz. 12.4) założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu analizowanych leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii. Ze względu na fakt, że porównywane technologie wykazują brak istotnych różnic w wynikach zdrowotnych, kalkulacja ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt dla technologii wnioskowanej, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników koszt/efekt dla technologii opcjonalnych, wymaga jedynie podania ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której różnica kosztów brywaracetamu i lakozamidu wynosi 0.

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.

14 Dyskusja

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej przyjęto założenie o braku zasadniczych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy brywaracetamem i lakozamidem w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką. Obserwowane nieznaczne różnice w profilu bezpieczeństwa leków nie dają przesłanek do modelowania zdarzeń w kontekście zyskanych/utraconych lat życia w pełnym zdrowiu. W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Mając na uwadze potencjalnie równą skuteczność leków oraz regulacje ustawowe, koszt stosowania brywaracetamu powinien być dostosowany do kosztu lakozamidu.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem średnich kosztów za DDD poszczególnych substancji czynnych. Zastosowane podejście jest 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.



Ze względu na specyfikę schorzenia i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie konkretnymi lekami, osiągnięcie efektu terapeutycznego u pojedynczego chorego jakimkolwiek lekiem przeciwpadaczkowym jest trudne do przewidzenia. Stąd praktyka i rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność poszukiwania właściwych połączeń i sekwencji leczenia. Brywaracetam może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną 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.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla brywaracetamu, a zatem nie jest możliwe omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników i założeń analiz.

15 Wnioski końcowe

W niniejszym opracowaniu przedstawiono analizę minimalizacji kosztów stosowania brywaracetamu (Briviact®) w porównaniu z lakoamidem zakładając finansowanie brywaracetamu ze środków publicznych zgodnie z obowiązującą ustawą refundacyjną 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.

W analizie z uwzględnieniem RSS z [REDACTED]
[REDACTED]

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) [REDACTED]
[REDACTED]

Z perspektywy chorego roczny koszt brywaracetamu oszacowano [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

W analizie bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ roczny koszt [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Z perspektywy wspólnej (NFZ i chorego) roczny koszt brywaracetamu oszacowano na

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Z perspektywy chorego roczny koszt brywaracetamu oszacowano na [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ze względu na specyfikę schorzenia i zróżnicowaną odpowiedź na leczenie konkretnymi lekami, osiągnięcie efektu terapeutycznego u pojedynczego chorego jakimkolwiek lekiem przeciwpadaczkowym jest trudne do przewidzenia. Stąd praktyka i rekomendacje kliniczne wskazują na konieczność poszukiwania właściwych połączeń i sekwencji leczenia. Brywaracetam może stanowić alternatywną opcję terapeutyczną 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.

www.healthyquest.com

16 Aneks

16.1 Koszty jednostkowe oraz udziały DDD preparatów lakozamidu

Tab. 48. Koszty jednostkowe oraz udziały DDD preparatów lakozamidu dostępnych w ramach grupy limitowej 244.0.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Wysokość dopłaty NFZ, PLN	Udział DDD, %
LAKOZAMID										
Vimpat, tabl. powł., 50 mg	14 szt.	5909990662555	39,18	41,14	49,76	43,75	ryczałt	9,21	■	■
Vimpat, tabl. powł., 100 mg	56 szt.	5909990662593	313,63	329,31	350,04	350,04	ryczałt	3,2	■	■
Vimpat, tabl. powł., 150 mg	56 szt.	5909990662623	470,48	494	518,85	518,85	ryczałt	3,2	■	■
Vimpat, tabl. powł., 200 mg	56 szt.	5909990662661	628,29	659,7	688,67	688,67	ryczałt	3,98	■	■
Vimpat, syrop, 10 mg/ml	200 ml (but.)	5909990935505	120,5	126,53	140,91	125,01	ryczałt	19,1	■	■

16.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką przeszukiwano bazy: MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Elsevier*), *The Cochrane Library* i *the Centre for Reviews and Dissemination*.

Strategie wyszukiwania zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.²² W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej ani języka publikacji. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 13.02.2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED].

Poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *the Centre for Reviews and Dissemination* oraz schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla brywaracetamu (diagram QUOROM²³/PRISMA²⁴).

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	202 569
#2	Cost allocation [MH]	1 972
#3	Cost-benefit analysis [MH]	67 751
#4	Cost control [MH]	30 808
#5	Cost savings [MH]	10 039
#6	Cost of illness [MH]	21 309
#7	Cost sharing [MH]	3 970
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	202 569
#9	brivaracetam [Supplementary Concept]	57
#10	brivaracetam [TW]	132
#11	UCB 34714[TW] OR UCB34714[TW] OR UCB-34714[TW]	11
#12	Briviact[TW]	6
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	133
#14	#8 AND #13	0

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 – analiza minimalizacji kosztów

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy EMBASE (*Elsevier*); dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'cost benefit analysis'/exp	72 385
#2	'cost effectiveness analysis'/exp	120 896
#3	'cost of illness'/exp	16 192
#4	'cost control'/exp	57 728
#5	'cost minimization analysis'/exp	2 922
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	245 299
#7	'brivaracetam'/exp OR 'brivaracetam'	367
#8	'UCB 34714' OR 'UCB34714' OR 'UCB-34714'	44
#9	Briviact	15
#10	#7 OR #8 OR #9	368
#11	#6 AND #10	7

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and cost analysis] explode all trees	25 164
#2	MeSH descriptor: [Cost allocation] explode all trees	16
#3	MeSH descriptor: [Cost-benefit analysis] explode all trees	18 185
#4	MeSH descriptor: [Cost control] explode all trees	1 284
#5	MeSH descriptor: [Cost savings] explode all trees	1 009
#6	MeSH descriptor: [Cost of illness] explode all trees	1 304
#7	MeSH descriptor: [Cost sharing] explode all trees	42
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 164
#9	brivaracetam	68
#10	UCB 34714 or UCB34714 or UCB-34714	4
#11	Briviact	1
#12	#9 OR #10 OR #11	69
#13	#8 AND #12	0

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 13.02.2017 r.

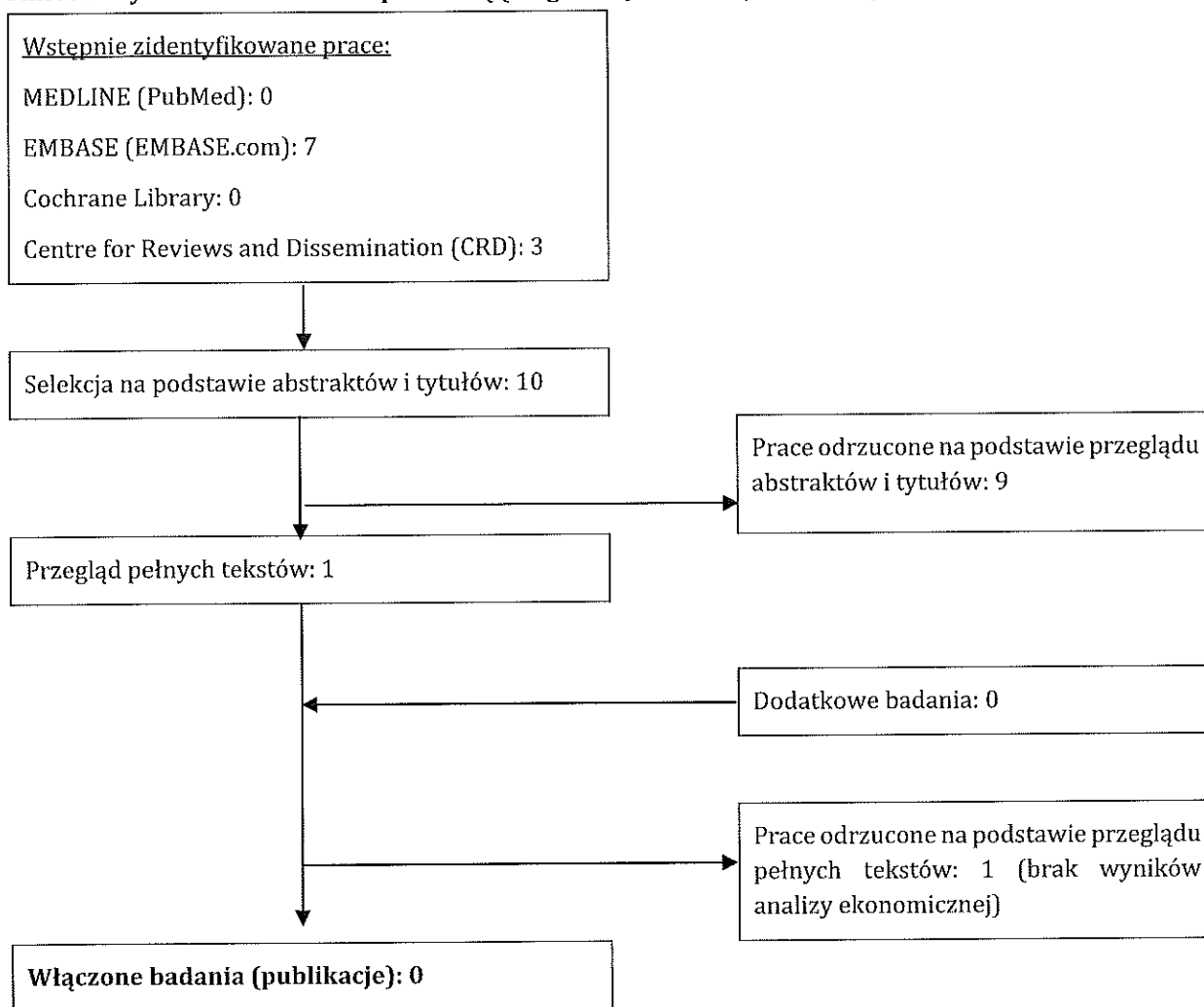
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(brivaracetam)	3
#2	(UCB 34714 or UCB34714 or UCB-34714)	0
#3	(briviact)	0
#4	#1 OR #2 OR #3	3

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dla brywaracetamu stosowanego w populacji chorych w wieku od 16 lat z padaczką, z napadami częściowymi i częściowymi wtórnie uogólnionymi.

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 – analiza minimalizacji kosztów

Diagram wg QUOROM²³/PRISMA,²⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji publikacji, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką (diagram QUOROM²³/PRISMA²⁴).



Tab. 53. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla brywaracetamu.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	IQWiG-Berichte – Nr. 391. Brivaracetam – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-08, Version: 1.0, Stand: 12.05.2016	Brak wyników analizy ekonomicznej

16.3 Przegląd systematyczny wartości użyteczności

Celem przeglądu systematycznego literatury była identyfikacja wartości użyteczności związanej ze stosowaniem brywaracetamu oraz identyfikacja analiz ekonomicznych dla brywaracetamu (zgodnie ze strategią wyszukiwania analiz ekonomicznych przedstawioną w rozdz. 16.2) i lako zamidu, w których przedstawiono zysk QALY (ang. *quality-adjusted life year*)/LYG (ang. *life year gained*) związany ze stosowaniem tych leków.

W celu odnalezienia badań dotyczących użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu lub lako zamidu przeszukiwano bazy: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (*Elsevier*), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej ani języka publikacji. Elektroniczne systemy baz danych były przeszukiwane z datą odcięcia 13.02.2017 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby [REDACTED]

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności stanu zdrowia związanej ze stosowaniem brywaracetamu oraz analiz ekonomicznych dla lako zamidu w bazach MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination*, schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań (diagram QUOROM²³/PRISMA²⁴) oraz spis badań włączonych do analizy.

Strategię wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu przedstawiono w rozdz. 16.2).

Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brivaracetam [Supplementary Concept]	57
#2	brivaracetam [TW]	132
#3	UCB 34714[TW] OR UCB34714[TW] OR UCB-34714[TW]	11
#4	Briviact[TW]	6
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	133
#6	utility[TIAB] OR disutility[TIAB] OR EQ5D[TIAB] OR SF36[TIAB] OR QALY[TIAB]	156 810
#7	#5 AND #6	1

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 – analiza minimalizacji kosztów

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'brivaracetam'/exp OR 'brivaracetam'	367
#2	'UCB 34714' OR 'UCB34714' OR 'UCB-34714'	44
#3	Briviact	15
#4	#1 OR #2 OR #3	368
#5	utility:ab,ti OR disutility:ab,ti OR eq5d:ab,ti OR sf36:ab,ti OR qaly:ab,ti	209 652
#6	#4 AND #5	2

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy the Cochrane Library; dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	brivaracetam	68
#2	UCB 34714 or UCB34714 or UCB-34714	4
#3	Briviact	1
#4	#1 OR #2 OR #3	69
#5	utility or disutility or eq5d or sf36 or qaly	15 233
#6	#4 AND #5	2

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy the Centre for Reviews and Dissemination; dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(brivaracetam)	3
#2	(UCB 34714 or UCB34714 or UCB-34714)	0
#3	(briviact)	0
#4	#1 OR #2 OR #3	3

Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lakozamidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [MH]	202 569
#2	Cost allocation [MH]	1 972
#3	Cost-benefit analysis [MH]	67 751

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	Cost control [MH]	30 808
#5	Cost savings [MH]	10 039
#6	Cost of illness [MH]	21 309
#7	Cost sharing [MH]	3 970
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	202 569
#9	lacosamide[Supplementary Concept]	309
#10	lacosamide[TW] OR erlosamide[TW] OR harkoseride[TW]	566
#11	"ADD-234037"[TW] OR "ADD 234037"[TW] OR "ADD234037"[TW]	3
#12	Vimpat[TW]	25
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	566
#14	#8 AND #13	7

Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lakoamidu w systemie bazy EMBASE (*Elsevier*); dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'cost benefit analysis'/exp	72 385
#2	'cost effectiveness analysis'/exp	120 896
#3	'cost of illness'/exp	16 192
#4	'cost control'/exp	57 728
#5	'cost minimization analysis'/exp	2 922
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	245 299
#7	'lacosamide'/exp	2 235
#8	lacosamide OR erlosamide OR harkoseride	2 363
#9	'add-234037' OR 'add 234037' OR 'add234037'	14
#10	Vimpat	201
#11	#7 OR #8 OR #9 OR #10	2 363
#12	#6 AND #11	59

Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lakoamidu w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Costs and cost analysis] explode all trees	25 164
#2	MeSH descriptor: [Cost allocation] explode all trees	16

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 – analiza minimalizacji kosztów

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#3	MeSH descriptor: [Cost-benefit analysis] explode all trees	18 185
#4	MeSH descriptor: [Cost control] explode all trees	1 284
#5	MeSH descriptor: [Cost savings] explode all trees	1 009
#6	MeSH descriptor: [Cost of illness] explode all trees	1 304
#7	MeSH descriptor: [Cost sharing] explode all trees	42
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	25 164
#9	lacosamide OR erlosamide OR harkoseride	167
#10	'add-234037' OR 'add 234037' OR 'add234037'	0
#11	Vimpat	17
#12	#9 OR #10 OR #11	167
#13	#8 AND #12	2

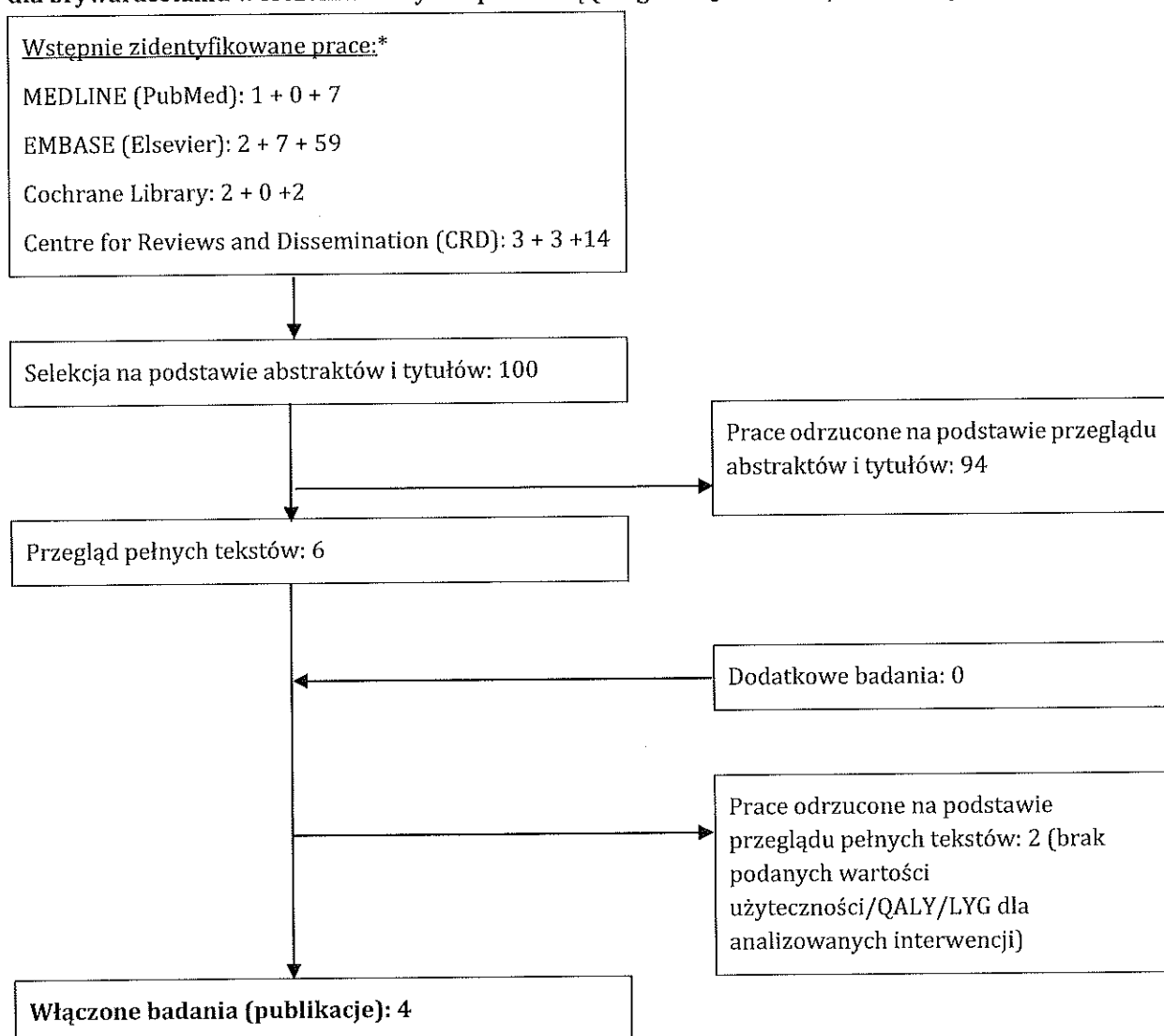
Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lacosamidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 13.02.2017 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(lacosamide)	14
#2	(vimpat)	1
#3	#1 OR #2	14

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 4 publikacje dotyczące użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu lub lakoزامиду (patrz tabela poniżej).

Diagram wg QUOROM²³/PRISMA,²⁴ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji publikacji, przedstawiono na poniższym rysunku.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką (diagram QUOROM²³/PRISMA²⁴).



* przegląd użyteczności dla brywaracetamu + przegląd analiz ekonomicznych dla brywaracetamu + przegląd analiz ekonomicznych dla lakoزامidu.

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 – analiza minimalizacji kosztów

Tab. 62. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących wartości użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu/lakozamidu w leczeniu chorych z padaczką.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Mukuria 2016	Mukuria C, Young T, Keetharuth A, Borghs S, Brazier J. Sensitivity and responsiveness of the EQ-5D-3L in patients with uncontrolled focal seizures: an analysis of Phase III trials of adjunctive brivaracetam. <i>Qual Life Res.</i> 2016 Dec 21. doi: 10.1007/s11136-016-1483-3. [Epub ahead of print]
2	Bolin 2010	Bolin K, Berggren F, Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden. <i>Acta Neurol Scand.</i> 2010 Jun;121(6):406-12.
3	Simoens 2011	Simoens S. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Jul;27(7):1329-38.
4	Simoens 2012	Simoens S, De Naeyer L, Dedeken P. Cost effectiveness of lacosamide in the adjunctive treatment of patients with refractory focal epilepsy in Belgium. <i>CNS Drugs.</i> 2012 Apr 1;26(4):337-50.

Tab. 63. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących wartości użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu/lakozamidu w leczeniu chorych z padaczką.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Simoens S. Pharmacoeconomics of anti-epileptic drugs as adjunctive therapy for refractory epilepsy. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2010 Jun;10(3):309-15.	Brak podanych wartości użyteczności/QALY/LYG dla analizowanych interwencji
2	Bolin K, Forsgren L. The cost effectiveness of newer epilepsy treatments: a review of the literature on partial-onset seizures. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2012 Oct 1;30(10):903-23.	Brak podanych wartości użyteczności/QALY/LYG dla analizowanych interwencji

16.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹³

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	12	tak
	b) analizę wrażliwości,	10.2, 12	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	11.1 i 16.2	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	12.4	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	12.4	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	12.4	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	-	nie dotyczy
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy

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 – analiza minimalizacji kosztów

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości prognozy,	-	nie dotyczy
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10.3	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	10.3	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	12	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	12.3	tak
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	12.1, 12.3, 12.4	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	12.2, 12.3, 12.4	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, 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 dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,	12.4	tak
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	12.4	tak
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	12.4	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	9	nie dotyczy
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	11.2, 16.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	10.1.2, 10.2	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	10.1.2, 10.2	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	10.1.2, 10.2, 12	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	12.1.1, 12.2.1, 12.3.1, 12.4	tak

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 – analiza minimalizacji kosztów

Analiza ekonomiczna		Rozdział	Komentarz
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	12.1.2, 12.2.2, 12.3.2, 12.4	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	8	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	16.2, 16.3	tak
Ogólne adnotacje			
13	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy minimalizacji kosztów.....	11
Tab. 2. Analiza skuteczności BRV vs LAC – zestawienie wyników.....	14
Tab. 3. Analiza bezpieczeństwa BRV vs LAC – zestawienie wyników.....	14
Tab. 4. Wartość refundacji preparatów brywaracetamu.....	21
Tab. 5. Wartość refundacji preparatów brywaracetamu.....	26
Tab. 6. Koszt brywaracetamu za DDD.....	27
Tab. 7. Średni koszt lakozamidu za DDD.....	28
Tab. 8. Zestawienie wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji.....	31
Tab. 9. Wartości użyteczności stanu zdrowia związane ze stosowaniem brywaracetamu oraz zysk QALY/LYG związany ze stosowaniem lakozamidu oszacowany w analizach ekonomicznych.....	36
Tab. 10. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ.....	38
Tab. 11. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ.....	38
Tab. 12. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW1.....	39
Tab. 13. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW2.....	39
Tab. 14. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa wspólna.....	39
Tab. 15. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa wspólna.....	39
Tab. 16. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa wspólna – analiza wrażliwości AW1.....	40
Tab. 17. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa wspólna – analiza wrażliwości AW2.....	40
Tab. 18. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa chorego.....	40
Tab. 19. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa chorego.....	40
Tab. 20. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW1.....	41
Tab. 21. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (z RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW2.....	41
Tab. 22. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ.....	41
Tab. 23. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ.....	41
Tab. 24. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW1.....	42
Tab. 25. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa NFZ – analiza wrażliwości AW2.....	42
Tab. 26. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna.....	42

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 – analiza minimalizacji kosztów

Tab. 27. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna.....	42
Tab. 28. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna – analiza wrażliwości AW1.....	43
Tab. 29. Różnica w kosztach terapii. Analiza bez RSS – perspektywa wspólna – analiza wrażliwości AW2.....	43
Tab. 30. Zestawienie rocznych kosztów terapii 1 chorego. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego.....	43
Tab. 31. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego.....	43
Tab. 32. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW1.....	44
Tab. 33. Różnica w kosztach terapii. Analiza podstawowa (bez RSS) – perspektywa chorego – analiza wrażliwości AW2.....	44
Tab. 34. Oszacowanie ceny progowej preparatu Briviact® - perspektywa NFZ, analiza z RSS.....	46
Tab. 35. Oszacowanie ceny progowej preparatu Briviact® - perspektywa NFZ, analiza bez RSS.....	47
Tab. 36. Oszacowanie ceny progowej preparatu Briviact® - perspektywa wspólna, analiza z RSS.....	48
Tab. 37. Oszacowanie ceny progowej preparatu Briviact® - perspektywa wspólna, analiza bez RSS.....	50
Tab. 38. Iloraz kosztu stosowania brywaracetamu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących brywaracetam – perspektywa NFZ.....	51
Tab. 39. Iloraz kosztu stosowania brywaracetamu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących brywaracetam – perspektywa wspólna.....	51
Tab. 40. Iloraz kosztu stosowania brywaracetamu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących brywaracetam – perspektywa chorego.....	52
Tab. 41. Iloraz kosztu stosowania lakozamidu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących lakozamid – perspektywa NFZ.....	52
Tab. 42. Iloraz kosztu stosowania lakozamidu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących lakozamid – perspektywa wspólna.....	53
Tab. 43. Iloraz kosztu stosowania lakozamidu i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących lakozamid – perspektywa chorego.....	53
Tab. 44. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakozamidu - perspektywa NFZ, analiza z RSS.....	55
Tab. 45. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakozamidu - perspektywa NFZ, analiza bez RSS.....	56
Tab. 46. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakozamidu - perspektywa wspólna, analiza z RSS.....	57
Tab. 47. Kalkulacja ceny zbytu netto brywaracetamu, przy której współczynnik koszt/efekt dla brywaracetamu jest równy współczynnikowi koszt/efekt dla lakozamidu - perspektywa wspólna, analiza bez RSS.....	59
Tab. 48. Koszty jednostkowe oraz udziały DDD preparatów lakozamidu dostępnych w ramach grupy limitowej 244.0.....	65

Tab. 49. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.02.2017 r.....	66
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 13.02.2017 r.....	67
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 13.02.2017 r.....	67
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 13.02.2017 r.....	68
Tab. 53. Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla brywaracetamu.....	69
Tab. 54. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.02.2017 r.....	70
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 13.02.2017 r.....	71
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 13.02.2017 r.....	71
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 13.02.2017 r.....	71
Tab. 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lakozamidu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 13.02.2017 r.....	71
Tab. 59. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lakozamidu w systemie bazy EMBASE (Elsevier); dane na dzień 13.02.2017 r.....	72
Tab. 60. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lakozamidu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 13.02.2017 r.....	72
Tab. 61. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla lakozamidu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 13.02.2017 r.....	73
Tab. 62. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących wartości użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu/lakozamidu w leczeniu chorych z padaczką.....	75
Tab. 63. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących wartości użyteczności/QALY/LYG związanych ze stosowaniem brywaracetamu/lakozamidu w leczeniu chorych z padaczką.....	75

Spis ilustracji

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla brywaracetamu w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych i młodzieży w wieku od 16 lat z padaczką (diagram QUOROM ²³ /PRISMA ²⁴).	69
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących wartości użyteczności dla brywaracetamu w leczeniu chorych z padaczką (diagram QUOROM ²³ /PRISMA ²⁴).....	74

Piśmiennictwo

- 1 ██████████. 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. Analiza kliniczna. Warszawa, luty 2017.
- 2 ██████████ 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. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, luty 2017.
- 3 Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):57-66.
- 4 Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, Brandt C, Kwan P. 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. *Epilepsia*. 2015 Dec;56(12):1890-8.
- 5 Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):47-56.
- 6 Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):38-46.
- 7 Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010 Jun;51(6):958-67.
- 8 Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2009 Mar;50(3):443-53.
- 9 Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007 Jul;48(7):1308-17.
- 10 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 04.01.2017 r.]
- 11 Rozporządzenie Rady Ministrów w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. Warszawa, dnia 9 września 2016 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20160001456&min=1> [dostęp 04.01.2017 r.]

¹² WHO ATC/DDD. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 04.01.2017 r.]

¹³ 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf [dostęp 11.01.2017 r.]

¹⁴ Briviact®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf [dostęp 04.01.2017 r.]

¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.

¹⁶ Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami (DGL): Wartość refundacji cen leków według kodów EAN, styczeń-październik 2016. <http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6958.html> [dostęp 13.02.2017 r.]

¹⁷ Obwieszczenie z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2017 r.; <http://www.bip.mz.gov.pl/legislacja/akty-prawne-1/obwieszczenie-z-dnia-28-grudnia-2016-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2017-r/> [dostęp 04.01.2017 r.]

¹⁸ Mukuria C, Young T, Keetharuth A, Borghs S, Brazier J. Sensitivity and responsiveness of the EQ-5D-3L in patients with uncontrolled focal seizures: an analysis of Phase III trials of adjunctive brivaracetam. *Qual Life Res.* 2016 Dec 21. doi: 10.1007/s11136-016-1483-3. [Epub ahead of print]

¹⁹ Bolin K, Berggren F, Forsgren L. Lacosamide as treatment of epileptic seizures - cost utility results for Sweden. *Acta Neurol Scand.* 2010 Jun;121(6):406-12.

²⁰ Simoens S, De Naeyer L, Dedeken P. Cost effectiveness of lacosamide in the adjunctive treatment of patients with refractory focal epilepsy in Belgium. *CNS Drugs.* 2012 Apr 1;26(4):337-50.

²¹ Simoens S. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures: a review of the clinical and economic literature. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jul;27(7):1329-38.

²² Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#econ> [dostęp 11.01.2017 r.].

²³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet* 1999; 354:1896-900.

²⁴ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.