



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

**Brywaracetam we wskazaniu:**

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

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

Raport nr: OT.4320.22.2020

Data ukończenia: 30 września 2020 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHRQ</b>	Agency for Healthcare Research and Quality
<b>AWB</b>	Analiza Wpływu na Budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BRV</b>	Brywaracetam
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CSWS</b>	Zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu, ang. <i>continuous spikes and waves during sleep</i>
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DMA</b>	Danish Medicines Agency
<b>Dz. U.</b>	Dziennik ustaw
<b>EE</b>	Encefalopatie padaczkowe
<b>EIEE</b>	Zespół Ohtahara (znany również jako wczesna niemowlęca encefalopatia epileptyczna), ang. <i>early infantile epileptic encephalopathy with burst-suppression</i>
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	Współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem</i> )
<b>ILAE</b>	ang. International League Against Epilepsy
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>LEV</b>	Lewetyracetam
<b>LGS</b>	Zespół Lennox-Gastauta, ang. <i>Lennox-Gastaut syndrome</i>
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PRAC</b>	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne
<b>SBU</b>	Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

---

<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych .....	8
3.1.2. Zespół Lennoxa-Gastauta .....	8
3.1.3. Zespół Westa (skurcz niemowlęcy) .....	9
3.1.4. Zespół Dravet.....	10
3.1.5. Inne encefalopatie padaczkowe .....	10
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	11
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>13</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	14
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>18</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	21
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>23</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	23
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	23
7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej.....	27
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	28
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>31</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	31
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	31
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>33</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>37</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>39</b>
Strategie wyszukiwania publikacji .....	39

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2020-08-14  
PLR.4506.53.2020PLR.4506.53.2020.KK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- brywaracetam we wskazaniu:  
terapia dodana po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennoxa-Gastauta, Zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Brywaracetam

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną brywaracetam, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 374) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających brywaracetam

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Briviact 10mg/ml roztwór doustny	300 ml	05909991272234	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia
Briviact 50mg tabl. powł.	56 szt.	05909991272333	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

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

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 13 sierpnia 2020 r. znak PLA.4506.53.2020PLR.4506.53.2020.KK (data wpływu do AOTMiT 14.08.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- brywaracetam

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

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

### 3. Problem zdrowotny

#### 3.1. Problem zdrowotny

Według klasyfikacji ILAE (International League Against Epilepsy) w ramach encefalopatii padaczkowych można wyróżnić następujące zespoły: wczesna encefalopatia miokloniczna, zespół Ohtahara, zespół Westa, zespół Dravet, stan padaczkowy napadów mioklonicznych w encefalopatiach niepostępujących, zespół Lennox-Gastauta, zespół Landau-Kleffnera, padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie oraz dodatkowo padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi u niemowląt oraz padaczka o ciężkim przebiegu z licznymi niezależnymi ogniskami iglic.

*Źródło: ILAE 2017*

Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska jako rzadkie uwarunkowane genetycznie encefalopatie, w których mógłby być stosowany brywaracetam wskazała: zespół Dravet, wczesną niemowlęcą encefalopatię miokloniczną, wczesno niemowlęcą encefalopatię padaczkową<sup>1</sup>, zespół Westa, zespół Landau-Kleffnera, zespół Lennox-Gastauta oraz padaczkę z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie.

Prof. Ewa Emich-Widera poza zespołem Dravet wskazała młodzieńczą padaczkę miokloniczną.

Natomiast Prof. Krystyna Szymańska wymieniła: zespół Dravet, zespół Westa, zespół Lennox-Gastauta, wczesną encefalopatię miokloniczną, wczesną niemowlęcą encefalopatię padaczkową (EIEE)<sup>2</sup>, ogniskową padaczkę niemowląt z migrującymi ogniskami (MPSI), zespół Landau-Kleffnera oraz inne lekooporne genetyczne encefalopatie padaczkowe: ADSL, ALG13, ARHGEF9, ARX, ATP1A3, ATRX, BRAT1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, CNTNAP2, EHMT1, FOXP1, GABRB3, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, KCNQ2, KIAA1279, LGI1, MAGI2, MBD5, MEF2C, NRXN1; PCDH19, PLCB1, PNKP, POLG, PRRT2, SCN1A, SCN2A, SCN8A, SIP1 (ZEB2), SLC16A2, SLC25A22, SLC2A1 (GLUT1), SLC9A6, SPTAN1, STXBP1, SYNGAP1, TBC1D24, TCF4, UBE3A, UBE2A.

Biorąc pod uwagę treść zlecenia MZ szczegółowy opis problemu zdrowotnego przedstawiono dla zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Dravet oraz zespołu Westa. Natomiast dla innych zespołów ograniczono się do padania ogólnej charakterystyki.

##### 3.1.1. Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych

#### G40.4 - Inne postacie uogólnionej padaczki i zespołów padaczkowych

##### Definicja

Encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania stanowią grupę zespołów padaczkowych, charakteryzujących się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych. Encefalopatie padaczkowe współwystępują z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi.

*Źródło: Zacharska 2017*

##### 3.1.2. Zespół Lennox-Gastauta

##### Definicja

Zespół Lennox-Gastauta (LGS, Lennox-Gastaut syndrome) należy do heterogennej, uogólnionej, objawowej lub kryptogennej encefalopatii padaczkowej okresu dziecięcego. LGS charakteryzuje się triadą objawów: 1) różne typy napadów (toniczne, atoniczne, napadowe upadki i nietypowe napady nieświadomości); 2) zaburzenia zachowania i intelektu; 3) rozlana czynność iglica-fala wolna (< 2,5 Hz) oraz napadowa czynność szybka (ok. 10 Hz) w EEG.

*Źródło: PPN 2010*

<sup>1</sup> Inaczej zespół Ohtahara

<sup>2</sup> Ibidem



## Epidemiologia

Częstość występowania zespołu wynosi 1mln/rok, rozpowszechnienie Zespołu Lennox-Gastauta obejmuje 5–10% pacjentów z padaczką i stanowi 1–2% padaczek dziecięcych. U blisko połowy chorych jest on konsekwencją ewoluowania zespołu Westa.

Źródło: PPN 2010

## Etiologia

Większość przypadków zespołu Lennox-Gastauta jest spowodowana istniejącymi zaburzeniami neurologicznymi. Przypadki te mogą być związane z urazami mózgu, które występują przed lub w trakcie porodu, problemami z przepływem krwi w rozwijającym się podczas ciąży mózgu, infekcjami mózgu lub innymi zaburzeniami wpływającymi na układ nerwowy. Zespół Lennox-Gastauta może wynikać również z wad rozwojowych mózgu, takich jak formy dysplazji korowej. U wielu chorych z zespołem Lennox-Gastauta występuje epilepsja rozpoczynająca się w okresie niemowlęcym (skurcze dziecięce) lub choroba pokrewna – zespół Westa, przed pojawieniem się klinicznych cech zespołu Lennox-Gastauta.

Źródło: GHR 2018

## Rokowanie

Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół Lennox-Gastauta należy do zespołów o najcięższym przebiegu. Napady padaczkowe o zróżnicowanej morfologii są lekooporne, a upośledzenie umysłowe, jak i zaburzenia zachowania, mają charakter postępujący. Ze względu na lekooporność, rokowanie, zarówno co do ustąpienia napadów, jak i rozwoju dziecka, jest niepomyślne. Śmiertelność w tym zespole waha się od 3 do 7%.

Źródło: PPN 2010

### 3.1.3. Zespół Westa (skurcz niemowlęcy)

#### Definicja

Zespół Westa to ciężki zespół padaczkowy charakteryzujący się specyficznym typem napadów, tzw. napadów zgięciowych, nazywanych również: spazmem niemowlęcym lub spazm salaam. Warunkiem rozpoznania jest triada objawów: napady zgięciowe występujące na ogół w seriach, opóźnienie rozwoju psychoruchowego i hipsarytmia w zapisie EEG.

Źródło: PPN 2010

#### Epidemiologia

Zespół Westa stanowi 2% epilepsji wieku dziecięcego, ale 25% epilepsji rozpoczynających się w pierwszym roku życia. Szacuje się, że częstość występowania skurczów dziecięcych wynosi 2,5-6,0 przypadków na 10 000 żywych urodzeń. Częstość występowania wynosi 1,5-2,0 przypadków na 10 000 dzieci w wieku do 10 lat

Źródło: Medspace 2019

#### Etiologia

Zespół Westa powstaje zazwyczaj na podłożu organicznych zmian w obrębie mózgu, w przebiegu fakomatoz, zaburzeń migracji lub encefalopatii niedotlenieniowo- niedokrwiennej. Nie zawsze jednak ustalenie etiologii jest możliwe. Opisane są także idiopatyczne przypadki zespołu Westa.

Źródło: PPN 2010

#### Rokowanie

Rokowanie dla pacjentów ze skurczem niemowlęcym jest niekorzystne. Tylko 14% niemowląt z objawowym zespołem Westa charakteryzuje się prawidłowym lub granicznie prawidłowym rozwojem poznawczym, w porównaniu z 28-50% niemowląt z idiopatycznymi skurczami niemowlęcymi. Stwierdzono, że u 50–70% pacjentów rozwijają się inne typy napadów padaczkowych, a u 18–50% pacjentów rozwija się zespół Lennox-Gastauta lub inne typy padaczki, niejednokrotnie trudno poddające się leczeniu. U większości pacjentów pozostają objawy upośledzenia umysłowego, a także objawy ogniskowe. U pacjentów z zespołem Westa przedwczesna śmierć występuje w 5–31% przypadków.

Źródło: PPN 2010, Medspace 2019

### 3.1.4. Zespół Dravet

#### Definicja

Zespół Dravet to prawdopodobnie uwarunkowana genetycznie choroba, rozpoczynająca się od połowicznych, wydłużających się w czasie, drgawek gorączkowych nawet przy wzroście temperatury ciała  $< 38^{\circ}\text{C}$ , do których dołączają się mioklonie, napady nieświadomości, napady ogniskowe złożone lub toniczno-kloniczne z częstymi stanami padaczkowymi.

#### Epidemiologia

Szacuje się, że Zespół Dravet występuje u 1 dziecka na 40,000 urodzeń.

Źródło: *Orpha 2020*

#### Etiologia

Głównymi przyczynami zespołu Dravet są mutacje w genie SCN1A (genie kodującym kanał sodowy, część błony komórkowej zaangażowanej w funkcjonowanie układu nerwowego).

Źródło: *NIH 2020*

#### Rokowanie

Rokowanie jest określane jako bardzo niekorzystne. W badaniu neurologicznym występują zmiany takie jak: częste napady, drżenie, ataksja, objawy piramidowe oraz upośledzenie umysłowe. Stopień niepełnosprawności intelektualnej jest bardzo zróżnicowany – od łagodnego do głębokiego. Większość nastolatków i dorosłych z zespołem Dravet jest zależna od opiekunów.

Źródło: *PPN 2010*

### 3.1.5. Inne encefalopatie padaczkowe

#### Zespół Ohtahara

Zespół Ohtahara (znany również jako wczesna niemowlęca encefalopatia epileptyczna, EIEE) to zespół charakteryzujący się częstymi napadami trudnymi do leczenia i ciężką wczesną encefalopatią skutkującą ograniczonym rozwojem i krótszą oczekiwaną długością życia. W zespole Ohtahara dominują napady toniczne. Napady miokloniczne są rzadkie, co odróżnia ten zespół od wczesnej encefalopatii mioklonicznej. Zespół ten pojawia się w pierwszych miesiącach życia (ok. 1-3 miesięcy). Częstość występowania Zespołu Ohtahara jest jednakowa u chłopców i dziewcząt. Zapadalność oszacowano na 1/100 000 urodzeń w Japonii i 1/50 000 urodzeń w Wielkiej Brytanii.

Źródło: *epilepsydiagnosis.org*

#### Wczesna encefalopatia miokloniczna

Wczesna encefalopatia miokloniczna jest zespołem charakteryzującym się częstymi napadami i ciężką wczesną encefalopatią, co skutkuje ograniczonym rozwojem i krótszą oczekiwaną długością życia. Napady miokloniczne są częste, co odróżnia ten zespół od zespołu Ohtahara. Zespół ten charakteryzuje się wystąpieniem napadów w ciągu pierwszych dwóch miesięcy życia (w ponad połowie przypadków napady pojawiają się w ciągu 10 dni życia). Częstość występowania jest nieznana, w literaturze opisano dotychczas tylko ok. 30 przypadków.

Źródło: *epilepsydiagnosis.org*

#### Niemowlęca padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi

Niemowlęca padaczka z migrującymi napadami ogniskowymi charakteryzuje się występowaniem opornych napadów ogniskowych w pierwszym roku życia z towarzyszącą ciężką encefalopatią. Napady ogniskowe powstają niezależnie w obu półkulach i mogą migrować z jednego regionu korowego do drugiego, kolejno w tym samym napadzie. Napady są często przedłużane epizodami stanu padaczkowego. Częstość występowania:  $< 1/1\ 000\ 000$  urodzeń. Rokowanie jest złe, z poważnym upośledzeniem neurologicznym i zmniejszoną oczekiwaną długością życia.

Źródło: *epilepsydiagnosis.org*

#### Padaczka miokloniczno-astatyczna

Zespół charakteryzujący się obecnością napadów miokloniczno-astatycznych u zdrowego dziecka. W wywiadzie można stwierdzić napady gorączkowe. Często występuje rodzinna historia napadów. Zespół ten charakteryzuje się napadami, które rozpoczynają się między 6. miesiącem a 6. rokiem życia (szczyt 2 do 4 lat). Rozwój i funkcje

poznawcze są zwykle w normie, jednak upośledzenie może rozwinąć się w momencie wystąpienia napadu lub po nim.

Źródło: *epilepsydiagnosis.org*

### Zespół ciąglego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu

Zespół ciąglego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu (ang. continuous spikes and waves during sleep, CSWS) jest rzadką encefalopatią padaczkową okresu dziecięcego charakteryzującą się napadami, zapisem elektroencefalograficznym (EEG) pod postacią elektrycznego stanu padaczkowego w czasie snu i regresem neuropoznawczym w przynajmniej 2 obszarach rozwoju. Po okresie prawidłowego lub tylko nieznacznie nieprawidłowego rozwoju, napady ujawniają się zwykle około 2. – 4. roku życia. Często są to napady jednostronne, toniczno-kloniczne lub kloniczne, typowo występujące w czasie snu. Częstość występowania jest nieznana. CSWS jest rzadkim schorzeniem dotyczącym ok. 0,5-1,5% dzieci z padaczką.

Źródło: *Orpha 725*

### Zespół Landau-Kleffnera

Zespół Landau-Kleffnera jest encefalopatią związaną z wiekiem, w której regres rozwoju objawia się głównie w sferze językowej, a zmiany elektroencefalograficzne (EEG) zlokalizowane są głównie w okolicach skroniowo-ciemiennowych. Napady mogą nie wystąpić we wszystkich przypadkach, a jeśli są obecne, są rzadkie i samoograniczające się. Częstość występowania jest trudna do oszacowania ze względu na różnorodne definicje tego schorzenia. Stosunek płci męskiej do żeńskiej wynosi 2:1.

Źródło: *Orpha 98818*

## 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad raportem otrzymano 3 opinie ekspertów klinicznych, którzy odnieśli się do liczebności populacji wnioskowanej.

Dr hab. n. med. Ewa Emich-Widera, Konsultant Krajowy ds. neurologii dziecięcej wskazała, iż „w Polsce nie ma adekwatnych rejestrów liczby chorych. Generalnie częstość występowania zespołu Lennox-Gastauta określa się na 2-4/10 000 urodzeń; zespół Dravet na 1:20 000 do 40 000; wśród osób, u których pierwsze napady wystąpiły przed ukończeniem 6% r.ż.; zespół Westa jest najczęściej występującą padaczką w 1 r.ż. – dane fińskie (...) określają (przyp. analityka: częstość jego występowania) na 2/ 100 000, w USA występuje u 0,26% wszystkich dzieci.”

Szczegółowe opinie dr. hab. Krystyny Szymańskiej i prof. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Rozpoznanie	Dr hab. Krystyna Szymańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej			Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Zespół Lennox-Gastauta</b>	0,26/1 000 (LGS rozpoznaje się przed 10 r.ż.)	2/100 000 dzieci w wieku od 0 do 14 lat w ciągu roku.	95% (dane są szacunkiem własnym)	1,5/10 000	60-100	80%
<b>Zespół Dravet</b>	1/20 000 do 1/40 000. Inne dane 1/15 700 – 1/30 000 żywych urodzeń. (DS rozpoczyna się w 1. r.ż., stanowi 1,4%)	1/20 000 do 1/40 000	50% (dane są szacunkiem własnym)	1/20 000 – 1/40 000	≥30	50%

Rozpoznanie	Dr hab. Krystyna Szymańska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej			Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
	wszystkich padaczek u dzieci <15 lat)					
<b>Zespół Westa</b>	1,6/10 000 do 4,5/10 000	2-5/10 000 żywych urodzeń	20% (dane są szacunkiem własnym)	1,6-4,5/10 000	≥50	40%
<b>Inne rzadkie genetycznie uwarunkowane encefalopatie padaczkowe</b>	Brak danych	-	-	<1/40 000	20	70%

LGS – ang. Lennox Gastaut Syndrome, Zespół Lennox-Gastauta, DS – ang. Dravet's syndrome, Zespół Draveta

#### Komentarza analityków Agencji:

Zgodnie z danymi GUS w 2019 r. populacja dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat w Polsce obejmowała 6 949 000 osób. Uwzględniając dane uzyskane od ekspertów klinicznych oraz dane GUS liczba pacjentów we wnioskowanym wskazaniu, u których oceniana technologia mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok. 1 668 – 2 112. Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce wśród pacjentów we wnioskowanych wskazaniach, u których oceniana technologia mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją, oszacowana na podstawie opinii ekspertów wynosi ok. 135 – 497 pacjentów.

Należy zaznaczyć, że dane przekazane przez ekspertów są bardzo rozbieżne.

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej brywaracetam. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowanych jest jeden lek zawierający brywaracetam - Briviact, który dostępny jest w postaci roztworu doustnego i tabletek powlekanych. Lek ten jest dostępny w ramach refundacji aptecznej, z poziomem odpłatności ryczałt, we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16. roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.

Tabela 3. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających brywaracetam

Nazwa handlowa	Briviact
Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Briviact, roztwór doustny, 10 mg/ml</li> <li>Briviact, tabl. powl., 50 mg</li> </ul>
Kod ATC	N03AX23
Substancja czynna	Brywaracetam
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	<p><u>Dzieci i młodzież</u> Zadaniem lekarza jest wybór najbardziej odpowiedniej postaci produktu i jego mocy na podstawie masy ciała pacjenta i zalecanej dawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Dzieci (w wieku od 4 lat) i młodzież o masie ciała 50 kg lub większej</u> – zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawki 100 mg/dobę w zależności od oceny lekarza potrzeby kontroli występowania napadów drgawkowych. Dawkę tę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, rano i wieczorem. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 100 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie skutecznych dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.</li> <li><u>Dzieci (w wieku od 4 lat) i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg</u> – zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie brywaracetamem można również rozpocząć od dawki 2 mg/kg mc./dobę w zależności od oceny lekarza potrzeby kontroli występowania napadów drgawkowych. Dawkę tę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, rano i wieczorem. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 2 mg/kg mc./dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie skutecznych dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę.</li> <li><u>Dzieci w wieku poniżej 4 lat</u> – dotychczas nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 4 lat.</li> </ul> <p><u>Dorośli</u> Zalecana dawka początkowa wynosi 50 mg/dobę lub 100 mg/dobę, w zależności od oceny lekarza odnośnie oczekiwanego zmniejszenia napadów z uwzględnieniem możliwych działań niepożądanych. Dawkę należy podawać w dwóch równych dawkach podzielonych, rano i wieczorem. W zależności od reakcji pacjenta i tolerancji leczenia, dawkę można dostosować w zakresie dawek od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u> W razie pominięcia jednej lub większej liczby dawek, zaleca się przyjęcie pojedynczej dawki, gdy ty ko pacjent sobie o tym fakcie przypomni, oraz przyjęcie kolejnej dawki o zwykłej porze rano lub wieczorem. Może to pozwolić uniknąć spadku stężenia brywaracetamu w osoczu poniżej poziomu skuteczności i zapobiec wystąpieniu napadu padaczkowego.</p> <p><u>Przerwanie stosowania</u> W razie konieczności przerwania stosowania brywaracetamu, zaleca się jego stopniowe odstawianie, zmniejszając dawkę o 50 mg/dobę co tydzień. Po jednym tygodniu leczenia dawką 50 mg/dobę, w ostatnim tygodniu terapii zaleca się zastosowanie dawki 20 mg/dobę.</p>
Wskazania zarejestrowane	W terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnie uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką.
Zakres wskazań objętych refundacją	Terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Brywaracetam charakteryzuje się wysokim i wybiórczym powinowactwem do białka pęcherzyków synaptycznych 2A (SV2A), glikoproteiny przez błonową występującej presynaptycznie w neuronach i komórkach endokrynowych. Chociaż dokładna rola tego białka pozostaje niewyjaśniona, wykazano, że moduluje ono egzocytozę

<b>Nazwa handlowa</b>	<b>Briviact</b>
	neuroprzebiegów. Uważa się, że wiązanie z białkiem SV2A stanowi główny mechanizm przeciwdrgawkowego działania brywaracetamu.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016 r.

Źródło: ChPL Briviact (dostęp: 23.09.2020)

### Komentarz Agencji

Z charakterystyki produktu leczniczego Briviact (brywaracetam) wynika, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania substancji czynnej brywaracetam u dzieci poniżej 16. roku życia zostało ustalone na podstawie ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych w populacji pacjentów dorosłych i młodzieży.

Do 2018 r. lek Briviact (brywaracetam) był zarejestrowany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat w leczeniu padaczki charakteryzującej się występowaniem napadów częściowych z lub bez wtórnego uogólnienia, natomiast 31 maja 2018 r. Europejska Agencja Leków rozszerzyła wskazanie o leczenie wspomagające dzieci od 4 r.ż. z częściowymi i/lub uogólnionymi napadami padaczkowymi. Profil bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u osób dorosłych.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Briviact w populacji pediatrycznej EMA uznała za pozytywny, pod warunkiem dostosowania dawki do podawania dzieciom oraz potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z ChPL Briviact, brywaracetam zarejestrowany jest w terapii wspomagającej w leczeniu napadów częściowych i częściowych wtórnym uogólnionych u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat z padaczką. Natomiast wskazanie objęte zleceniem dotyczy wielu rodzajów encefalopatii padaczkowych o podłożu genetycznym charakteryzujących się występowaniem różnego typu napadów. Prof. Mazurkiewicz-Beldzińska w swojej opinii wskazała, iż u pacjentów z encefalopatiami mogą występować napady polimorficzne (początkowo), napady zgięciowe, napady uogólnione oraz napady ogniskowe. Profesor Szymańska również wskazała szereg rodzajów napadów: uogólnione miokloczne, kloniczne, toniczne, atoniczne, nietypowe nieświadomości, toniczno-kloniczne, zgięciowe oraz ogniskowe. Biorąc pod uwagę rodzaje napadów towarzyszących zespołom padaczkowym określonym w zleceniu, oceniane wskazanie wydają się częściowo zawierać we wskazaniu rejestracyjnym.

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Briviact (brywaracetam) był oceniany w Agencji w 2017 r. w ramach AWA dotyczącej stosowania brywaracetamu w terapii dodanej u chorych powyżej 16. roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Briviact. W uzasadnieniu dla pozytywnego stanowiska wskazano udokumentowaną skuteczność brywaracetamu potwierdzoną wynikami wysokiej jakości badań. Zaznaczono jednak, że badania włączone do przeglądu nie odpowiadały w pełni wnioskowanemu wskazaniu. Należy wskazać, że obecna ocena dotyczy dzieci poniżej 16 r.ż. i stosowania brywaracetamu w późniejszych liniach leczenia.

W poniższej tabeli zestawiono dotychczasowe oceny rozpatrywanej technologii.

**Tabela 4. Dotychczasowe oceny produktów leczniczych zawierających brywaracetam**

Uchwała/Opinia/Stnowisko	Stanowisko / opinia / rekomendacja
Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 84/2017 z dnia <b>31 lipca 2017 r.</b> w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam), we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po	<b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją</b> produktu leczniczego Briviact we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową. Rada uważa, że proponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.



Uchwała/Opinia/Stanowisko	Stanowisko / opinia / rekomendacja
zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej	<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Skuteczność leku została udokumentowana wynikami siedmiu wysokiej jakości badań. Dokonano porównania pośredniego brywaracetamu z lakozamidem względem placebo. Brak jest badań bezpośrednio porównujących brywaracetam z lakozamidem.</p> <p>Badania włączone do przeglądu nie odpowiadają w pełni wnioskowanemu wskazaniu. Oceniane wskazanie jest zawężone w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym, w którym nie zawarto ograniczenia odnoszącego się do braku kontroli napadów lub nietolerancji leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej.</p>
<p>Rekomendacja nr 50/2017 z dnia 2 sierpnia 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Briviact (brywaracetam) w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę we wskazanym określonym stanie klinicznym: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej</p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Briviact w ramach kategorii dostępności: w aptece na receptę we wskazanym określonym stanie klinicznym: terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej pod warunkiem pogłębienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka lub obniżenia ceny w odniesieniu do wszystkich wnioskowanych postaci leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe, stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne pod warunkiem uwzględnienia uwag dotyczących zaproponowanego instrumentu ryzyka i ceny postaci handlowych produktu leczniczego Briviact.</p>

Źródło: OT.4250.10.2017

### 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Prof. Emich-Widera, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii dziecięcej jako aktualnie stosowane technologie wymieniła leki przeciwpadaczkowe stosowane w I i II linii: wigabatrynę, ACTH (zespół Westa), kwas walproinowy, klobazam, styrypentol (zespół Dravet), kwas walproinowy, lamotryginę, topiramát, rufinamid (zespół Lennox-Gastauta).

Dr hab. n. med. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, jako aktualnie stosowane technologie we wnioskowanym wskazaniu wskazała styrypentol (zespół Dravet), oraz wigabatrynę (zespół Westa), a ponadto Syncacthen (tetrakozaktyd).

Prof. dr hab. n.med. Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej wymieniła kwas walproinowy, lewetyracetam oraz benzodiazepiny nie określając wskazań, w których są stosowane.

Wytyczne kliniczne dla większości zespołów padaczkowych nie wskazują sekwencji stosowania terapii, a także możliwych do zastosowania w kolejnych liniach leczenia skojarzeń (wytyczne NICE 2020 wskazują jedynie sekwencję terapii dla wskazania Lennox-Gastauta). W wytycznych NICE 2020 wskazano ogólnie, iż terapię skojarzoną (terapię wspomagającą lub terapię dodaną) można rozważyć tylko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosły efektów terapeutycznych i nie doprowadziły do zmniejszenia lub zniesienia napadów oraz że jeśli leczenie pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym nie powiodło się z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub utrzymujących się napadów, należy rozpocząć podawanie drugiego leku (który może być alternatywnym lekiem pierwszej lub drugiej linii) w dawce przynoszącej efekt terapeutyczny lub maksymalnej tolerowanej dawce.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych refundacją w Polsce w określonych wskazaniach objęte są następujące substancje czynne:

- padaczka oporna na leczenie – gabapentyna, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, lamotrygina;
- padaczka – kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian magnezu, kwas walproinowy + walproinian sodu, karbamazepina, klonazepam, diazepam, etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, tiagabina, topiramát;
- terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej: brywaracetam, lakozamid;

- terapia wspomagająca (w skojarzeniu z klobazamem i walproinianem) u pacjentów cierpiących na ciężką miokloniczną padaczkę niemowląt (zespół Dravet) z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie klobazamem i walproinianem; złośliwa ogniskowa migrująca padaczka niemowląt – styrypentol;
- zespół Westa – wigabatryna.

Dodatkowo w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych dostępne są:

- terapia dodana u chorych poniżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej trzech prób terapii dodanej – lakozamid;
- drgawki inne niż określone w ChPL – diazepam;
- stany napadowe w przebiegu stwardnienia guzowego – monoterapia: wigabatryna.

Podsumowując we wskazaniu padaczka oporna na leczenie jest obecnie finansowanych 8 substancji czynnych (kilkadziesiąt preparatów): gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, lakozamid.

Wigabatryna podlega refundacji w leczeniu zespołu Westa. Natomiast w terapii wspomagającej u pacjentów z zespołem Dravet z uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi opornymi na leczenie oraz złośliwej ogniskowej migrującej padaczce niemowląt refundowane są produkty zawierające substancję czynną styrypentol. Wskazaniem rejestracyjnym refundowanych we wskazaniach padaczka lekooporna i padaczka lamotryginy, kwasu walproinowego i topiramatu jest leczenie zespołu Lennox-Gastauta. Należy mieć na uwadze, iż pacjenci z encefalopatiami mogą uzyskiwać refundację części leków w ramach wskazania padaczka lub padaczka lekooporna.

Dodatkowo, w latach 2017-2020 przedmiotem oceny Agencji w ramach importu docelowego we wskazaniu padaczka lekooporna były następujące substancje czynne: felbamat, sultiam, rufinamid, etosuksymid, zonisamid, tetrakozyd oraz produkt Bedrolite (susz z konopi). W zespole Lennox-Gastauta oceniano felbamat, rufinamid, terakozyd, a w zespole Westa oraz Rasmussena – rufinamid i tetrakozyd. Tetrakozyd oceniano również w zespole Kinsbourne'a, zespole Landau-Kleffnera oraz padaczce lekoopornej z napadami ogniskowymi po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia. Sultiam oceniano w leczeniu padaczki lekoopornej w przebiegu encefalopatii o fenotypie zespołu Retta. W terapii padaczki lekoopornej w przebiegu mutacji KCNT1 analizowano natomiast skuteczność chinidyny. We wskazaniach: wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa lekooporna na podłożu skojarzonej mutacji CSCNA1A GRIN2A (EIEE42 FESD) po nieskutecznym leczeniu: kwasem walproinowym, lamotryginą, lewetiracetamem, lakozamidem, topiramatem, klobazamem; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Dravet po nieskuteczności lub przeciwwskazaniach do stosowania: walproinianów, styrypentolu, klobazamu, diety ketogennej; padaczka lekooporna w przebiegu zespołu Jacobsena po nieskuteczności III lub kolejnej linii leczenia ocenie podlegał także produkt Bedrolite.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż komparator dla analizowanego produktu mogą stanowić różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych, dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta. Jednocześnie za komparator dla brywaracetamu w części encefalopatii, dla których istnieje niewiele skutecznych terapii, komparator może stanowić brak aktywnego leczenia.



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja otrzymała opinię od 3 ekspertów klinicznych na temat stosowania brywaracetamu w ocenianych wskazaniach. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Dr hab. Krystyna Szymańska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, wyraziła swoje poparcie dla objęcia finansowaniem substancji czynnej brywaracetam w ocenianych wskazaniach *„jeśli padaczka jest lekooporna zawsze warto próbować zmiany leczenia na nowy lek jeśli opisano jego pozytywny efekt bądź w danym zespole padaczkowym bądź w danej mutacji genu w encefalopatiach padaczkowych lub encefalopatiach rozwojowych z padaczką. W każdej padaczce lekoopornej powinna być możliwość podjęcia leczenia brywaracetamem z refundacją.”* Ekspertka podkreśliła również, iż *„w przypadku jednoczesnego podawania brywaracetamu z silnym induktorem CYP, ryfampicyną, należy rozważyć dostosowanie dawki. Ponadto należy zachować ostrożność podczas dodawania lub kończenia leczenia silnym induktorem enzymu – dziurawcem zwyczajnym.”*

Prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Będzzińska, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii dziecięcej, wskazała, że *„lek jest bezpieczny i dobrze tolerowany”*.

Dr hab. Ewa Emich-Widera, Konsultant Krajowy ds. neurologii dziecięcej wskazała potencjalne problemy związane ze stosowaniem brywaracetamu: objawy niepożądane nieistotne tj. senność, zmniejszenie/zwiększenie apetytu, objawy psychobehawioralne. Dodała jednak, że według badań lek jest dobrze tolerowany, objawy niepożądane są łagodne lub co najwyżej umiarkowane.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dedykowanych populacji pediatrycznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- International League Against Epilepsy (<https://www.ilae.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.09.2020 r. odnaleziono 3 dokumenty opisujące postępowanie terapeutyczne u dzieci <16 r.ż. chorych na zespoły padaczkowe.

NICE 2020 w zaleceniach ogólnych wskazuje, że jeśli leczenie pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym nie powiodło się z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub utrzymujących się napadów, należy rozpocząć podawanie drugiego leku (który może być alternatywnym lekiem pierwszej lub drugiej linii) w dawce przynoszącej efekt terapeutyczny lub maksymalnej tolerowanej dawce, a następnie systematycznie zmniejszać dawkę pierwszego podawanego leku.

Terapię skojarzoną (terapię wspomagającą lub terapię dodaną) można rozważyć tylko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosły efektów terapeutycznych i nie doprowadziły do zmniejszenia lub zniesienia napadów. W przypadku braku korzyści terapeutycznych takiego postępowania rekomendowane jest, aby powrócić do poprzedniego schematu leczenia, który okazał się najbardziej akceptowalny dla pacjenta, zapewniając najlepszą równowagę między skutecznością leczenia, a tolerancją skutków ubocznych.

Jako leczenie wspomagające w zespole Dravet NICE 2020 rekomenduje klobazam lub styrypentol. Podanie karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny nie jest rekomendowane.

W przypadku zespołu Lennox-Gastauta, jeśli I linia leczenia walproinianem sodu jest nieskuteczna lub nietolerowana, należy zastosować lamotryginę jako leczenie wspomagające. Należy też rozważyć stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: rufinamidu i topiramatu. W zespole Lennox-Gastauta nie rekomenduje się stosowania karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny. W przypadku niepowodzenia terapii lekami przeciwpadaczkowymi I i kolejnych linii można rozpocząć terapię felbamatem.

W przypadku zespołu Westa zalecenia odnoszą się jedynie do I linii leczenia. U niemowląt chorych na zespół Westa, z drgawkami, które nie są spowodowane stwardnieniem guzowatym zaleca się leczenie glikokortykosteroidami (prednizolon lub tetrakozaktyd) lub wigabatryną. Niemowlętom z zespołem Westa spowodowanym stwardnieniem guzowatym zaleca się stosowanie wigabatryny.

W rekomendacji ILAE 2015 wskazano leki skuteczne, prawdopodobnie skuteczne i nieskuteczne w encefalopatiach padaczkowych. Wskazano na skuteczność styrypentolu (w połączeniu z walproinianem sodu i klobazamem) w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta. W zespole Westa ACTH jest rekomendowane tylko w krótkotrwałej kontroli skurczów. Brak skutecznej terapii w pozostałych zespołach padaczkowych tj.: w łagodnej mioklonicznej padaczce niemowląt i zespole Ohtahara. Prawdopodobną skuteczność w łagodnej mioklonicznej padaczce niemowląt wykazuje: walproinian sodu, topiramatu, lamotrygina i klonazepam.

SIGN 2005 w przypadku objawowych uogólnionych padaczek rekomenduje walproinian sodu, lamotryginę i klobazam w celu redukcji częstości ataków. W opornym na leczenie zespole Westa rekomenduje wysokie dawki walproinianu sodu i nitrazepam.

W żadnych z wytycznych nie odniesiono się do terapii III i kolejnych linii leczenia u pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi. W wytycznych nie odniesiono się również do możliwości stosowania brywaracetamu.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NICE 2020 (Europa)	<p><b>Wytyczne dot. postępowania w padaczce i zespołach padaczkowych</b></p> <p><u>Informacje ogólne:</u></p> <p>Strategia leczenia opornych padaczek powinna być zindywidualizowana i dobrana w zależności od rodzaju napadów, jednoczesnej terapii wspomagającej i chorób współistniejących, stylu życia i preferencji pacjenta oraz jego rodziny i / lub opiekunów.</p> <p>Rozpoznanie należy poddać krytycznej ocenie, jeśli objawy choroby utrzymują się pomimo optymalnej dawki leków przeciwpadaczkowych I linii leczenia.</p> <p>Jeśli leczenie pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym nie powiodło się z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub utrzymujących się napadów, należy rozpocząć podawanie drugiego leku (który może być alternatywnym lekiem pierwszej lub drugiej linii) w dawce przynoszącej efekt terapeutyczny lub maksymalnej tolerowanej dawce, a następnie systematycznie zmniejszać dawkę pierwszego podawanego leku.</p> <p>W przypadku braku skuteczności drugiego leku przeciwpadaczkowego można zmniejszyć dawkę podawanych leków w zależności od względnej skuteczności, tolerancji pacjenta na lek, występowania skutków ubocznych przed rozpoczęciem stosowania kolejnej linii leczenia.</p> <p>Zaleca się, aby <b>terapię skojarzoną</b> (terapię wspomagającą lub terapię dodaną) rozważyć tyko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie doprowadziły do ustąpienia napadów. Jeśli próby terapii skojarzonej nie przyniosą korzyści terapeutycznej, należy powrócić do schematu leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona), który okazał się najbardziej akceptowalny dla pacjenta zapewniając najlepszą równowagę między skutecznością w zmniejszaniu częstotliwości napadów i tolerancją skutków ubocznych.</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia w zespole Dravet</u></p> <p>Należy rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• topiramatu u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym u młodych dziewcząt, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym);</li> <li>• walproinianu sodu lub topiramatu w przypadku chłopców, dziewcząt, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p>Nie należy oferować walproinianu sodu jako I linii leczenia kobietom i dziewczynom w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane i jednocześnie wdrożona jest metoda zapobiegania ciąży.</p> <p>Jeśli leczenie w pierwszej linii u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Dravet jest nieskuteczne lub nietolerowane należy rozważyć klobazam lub styrypentol jako leczenie wspomagające.</p> <p>Nie rekomendowane jest podanie karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny lub wigabatryny.</p> <p>Jeżeli leczenie I linii jest nieskuteczne lub źle tolerowane należy rozważyć zastosowanie klobazamu lub styrypentolu jako leczenie wspomagające.</p> <p>Nie zaleca się stosowania karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, okskarbazepiny, fenytoiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny.</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia w zespole Lennox–Gastauta</u></p> <p>Nie należy stosować walproinianu sodu jako I linii leczenia u kobiet i dziewcząt w wieku rozrodczym (w tym młodym dziewczętom, które mogą wymagać leczenia w wieku rozrodczym), chyba że inne opcje są nieskuteczne lub nietolerowane i jednocześnie wdrożone są metody zapobiegania ciąży.</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• walproinianu sodu lub topiramatu w przypadku chłopców, dziewczynek, mężczyzn i kobiet, którzy nie są w wieku rozrodczym.</li> </ul> <p>Jeśli I linia leczenia walproinianem sodu jest nieskuteczna lub nietolerowana, należy zastosować lamotryginę jako leczenie wspomagające u dzieci, młodzieży i dorosłych z zespołem Lennox-Gastauta.</p> <p>Należy rozważyć stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: rufinamidu i topiramatu.</p> <p>Nie rekomendowane jest zastosowanie karbamazepiny, gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, tiagabiny ani wigabatryny.</p> <p>Leczenie fe bamatem powinno być prowadzone tylko w ośrodkach zapewniających specjalistyczną opiekę w zakresie padaczki trzeciego stopnia i gdy leczenie lekami przeciwpadaczkowymi (walproinianu sodu, lamotrygina, rufinamid i topiramatu) okazało się nieskuteczne lub źle tolerowane.</p> <p><u>Pierwsza linia leczenia zespół Westa:</u></p> <p>Zaleca się leczenie glikokortykosteroidami (prednizolon lub tetrakozaktyd) lub wigabatryną u niemowląt chorych na zespół Westa z drgawkami, które nie są spowodowane stwardnieniem guzowatym. Należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania wigabatryny lub steroidów.</p> <p>Wigabatrynę należy podać niemowlętom z zespołem Westa spowodowanym stwardnieniem guzowatym. Jeśli wigabatryna jest nieskuteczna, należy zaproponować steryd (prednizolon lub tetrakozaktyd). Należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania wigabatryny lub steroidów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Konflikt interesów: niektórzy autorzy złożyli deklaracje o konflikcie interesów.</i>  <i>Brak informacji o źródle finansowania</i>  <i>Brak informacji o sile zaleceń i poziomie dowodów</i></p>
<p><b>ILAE 2015</b> (Świat)</p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania w przypadku napadów padaczkowych u dzieci</b>  Należy rozważyć leczenie dziecięcej encefalopatii epileptycznych poprzez szybkie wprowadzanie rosnących dawek leków przeciwpadaczkowych.</p> <p><u>Zespół Westa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ACTH jest rekomendowane w krótkotrwałej kontroli skurczów [rekomendacja: B]</li> <li>• Doustne steroidy prawdopodobnie wykazują skuteczność w krótkotrwałej kontroli skurczów [rekomendacja: C]</li> <li>• Brak wystarczających danych dla optymalnego przygotowania, dawkowania i czasu trwania leczenia steroidami [rekomendacja: U]</li> <li>• Można rozważyć podawanie niskich dawek ACTH jako alternatywę dla wysokich dawek ACTH w leczeniu napadów padaczkowych [rekomendacja: B].</li> <li>• Wigabatryna prawdopodobnie wykazuje skuteczność w krótkotrwałej kontroli skurczów [rekomendacja: C], szczególnie w przypadku zespołu Westa spowodowanego stwardnieniem guzowatym [rekomendacja: C].</li> </ul> <p><u>Zespół Dravet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Styrypentol (w połączeniu z walproinianem sodu i klobazamem) – skuteczny [dowód: silny, rekomendacja A]</li> <li>• Topiramát – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja C]</li> <li>• Zonisamid – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Walproinian sodu – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Bromki – prawdopodobnie skuteczne [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Dieta ketogeniczna – prawdopodobnie skuteczna [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Lamotrygina – zaostrzenie [dowód: silny, rekomendacja: A]</li> <li>• Karbamazepina – zaostrzenie [dowód: silny, rekomendacja: A]</li> <li>• Fenytoina – zaostrzenie [dowód: silny, rekomendacja: A]</li> </ul> <p><u>Łagodna miokloniczna padaczka niemowląt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Walproinian sodu – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Topiramát – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Lamotrygina – prawdopodobnie skuteczna [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Klonazepam – prawdopodobnie skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> </ul> <p><u>Zespół Ohtahara:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Topiramát – słabo skuteczny [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Konwencjonalne leki przeciwpadaczkowe – słabo skuteczne [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• ACTH, prednizon – słabo skuteczne [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> <li>• Pirydoksyna – słabo skuteczna [dowód: słaby, rekomendacja: C]</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: niektórzy autorzy złożyli deklaracje o konflikcie interesów.</i>  <i>Brak informacji o źródle finansowania</i></p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> A – Uznany za skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy lub jako przydatny / przewidywalny lub nieprzydatny / przewidujący; B – Prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy, lub jako przydatny / przewidujący lub nieprzydatny / przewidujący; C – Prawdopodobnie skuteczny, nieskuteczny lub szkodliwy lub jako przydatny / przewidywalny lub nieprzydatny / przewidujący; U – dowody nieodpowiednie lub sprzeczne; leczenie, test lub predyktor niesprawdzony</p>
<p><b>SIGN 2005</b> (Szkocja)</p>	<p><b>Wytyczne dot. postępowania w padaczkach u dzieci i młodych dorosłych</b>  W objawowych uogólnionych padaczkach (zespole Lennox Gastaut, zespole Dravet, padaczce z napadami nieświadomości i padaczkach mioklonicznych) walproinian sodu, lamotrygina i klobazam redukują częstość ataków. [Grade - 1++, 3]</p> <p><u>Postępowanie w zespole Westa i skurczach niemowlęcych</u>  Celem terapii jest zminimalizowanie ataków i hipsarytmii. W zespole Westa powiązany z stwardnieniem guzowatym wigabatryna jest skuteczniejsza niż kortykosteroidy, znosząc cechy typu autystycznego. W przypadku innych etiologii, w tym kryptogennych postaci zespołu Westa, prednizon lub kortykotropina wydają się być bardziej skuteczne niż wigabatryna. [Grade - 1*]</p> <p>Wysokie dawki walproinianu sodu (100-300 mg / kg / dobę) i nitrazepam są skuteczne w opornym zespole Westa. Topiramát ma również pewne działanie w kontrolowaniu napadów zgięciowych opornych na inne leki. [Grade - 3]</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W zespole Westa kortykotropina i kortykosteroidy powinny być stosowane w pierwszej linii leczenia. [Grade - B]</p> <p><u>Zespoły padaczkowe</u></p> <p>Lamotrygina i topiramát są efektywne jako terapia wspomagająca w zespole Lennox-Gastauta. [Grade - 1<sup>++</sup>] Klobazam, klonazepam i nitrazepam mogą być pomocne w zespołach idiopatycznych [Grade - 1<sup>*</sup>] i objawowych uogólnionych padaczkach. [Grade - 3]</p> <p>Styrypentol wykazuje działanie przeciwpadaczkowe w zespole Dravet, gdy jest stosowany z klobazamem i walproinianem sodu. [Grade 1<sup>++</sup>] Topiramát może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. [Grade - 3]</p>
	<p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p> <p><i>Brak informacji o źródle finansowania</i></p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1<sup>++</sup> - wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne i randomizowane badania kontrolne, lub randomizowane badania z bardzo małym prawdopodobieństwem popełnienia błędu; 1<sup>+</sup> - prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne badań randomizowanych, lub randomizowane badania z małym prawdopodobieństwem popełnienia błędu; 1<sup>*</sup> - metaanalizy, przeglądy systematyczne badań randomizowanych lub randomizowane badania z dużym prawdopodobieństwem popełnienia błędu; 2<sup>++</sup> - wysokiej jakości metaanalizy badań kontrolnych lub kohortowych, badania kontrolne lub kohortowe z małym ryzykiem wystąpienia błędu; 2<sup>+</sup> - prawidłowo przeprowadzone badanie kontrolne lub kohortowe. Wysokiej jakości opis przypadku lub badania kohortowe z bardzo małym ryzykiem stronniczości lub błędu.; 2<sup>*</sup> - badania kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem stronniczości lub błędu.; 3 – opisy przypadków; 4 – opinie ekspertów</p> <p><u>Poziom rekomendacji:</u></p> <p>A – przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny RCT, albo RCT oceniony jako 1<sup>++</sup> i bezpośrednio odnoszący się do populacji docelowej lub opracowania naukowe składające się głównie z badań ocenianych jako 1<sup>+</sup> bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i prezentujące spójne wyniki; B – opracowania naukowe składające się z badań ocenianych jako 2<sup>++</sup>, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i prezentujące spójne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań o poziomie 1<sup>++</sup> lub 1<sup>+</sup>. C – opracowania naukowe składające się z badań ocenianych jako 2<sup>+</sup>, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i prezentujące spójne wyniki lub ekstrapolowane dowody z badań o poziomie 2<sup>++</sup>.; D – poziom dowodów 3 lub 4, lub ekstrapolowane dowody z badań o poziomie 2<sup>+</sup>.</p>

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających brywaracetam w analizowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen,
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment,
- DMA – Danish Medicines Agency,
- GMMG – Greater Manchester Medicines Management Group,
- GR – Gezondheidsraad,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,



- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- KCE – Belgian Health Care Knowledge Centre,
- TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy.

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe obejmujące nazwę substancji czynnej – *brivaracetam*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 10.09.2020 r. odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne opublikowane w 2018 r. przez komisję AWMSG oraz SMC dotyczące zastosowania substancji czynnej brywaracetam w populacji pediatrycznej we wskazaniu terapia wspomagająca w leczeniu częściowych napadów padaczkowych (POS, ang. *partial-onset seizures*) z wtórnym uogólnieniem lub bez, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat. Rekomendacje te nie odnoszą się jednak do encefalopatii występujących w przebiegu chorób genetycznych. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla substancji brywaracetam**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia dodana w leczeniu częściowych napadów padaczkowych (POS, ang. <i>partial-onset seizures</i>) z wtórnym uogólnieniem lub bez pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> pod warunkiem zdiagnozowania padaczki odpornej na leczenie oraz braku kontroli lub źle tolerowanych innych pomocniczych leków przeciwpadaczkowych.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Nie ma bezpośrednich badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo terapii brywaracetamem, a czterema komparatorami (octan eslikarbazepiny (Zebinix), lakozamid (Vimpat), okskarbazepina (Trileptal), zonisamid (Zonegran)). Wyniki porównania pośredniego metodą Bayes'a wykazały, że brywaracetam charakteryzuje się podobną skutecznością do octanu eslikarbazepiny, lakozamidu, okskarbazepiny i zonisamidu w osiągnięciu co najmniej 50% redukcji częstości napadów w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Zbiornicze dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji z jednego zakończonego i jednego trwającego badania dotyczące 149 pacjentów w wieku od 4 do ≤ 15 lat wykazały, iż większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana; nie stwierdzono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych. Stwierdzono, że profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów w wieku 4 lat i powyżej był ogólnie zgodny z obserwowanym u dorosłych.</p> <p>Wpływ na budżet wynikający z refundacji substancji brywaracetam we wnioskowanym wskazaniu będzie minimalny.</p>
SMC 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia dodana w leczeniu częściowych napadów padaczkowych (POS, ang. <i>partial-onset seizures</i>) z lub bez wtórnego uogólnienia u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat do 15 lat</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> pod warunkiem zdiagnozowania padaczki odpornej na leczenie.</p> <p><u>Uwagi:</u></p> <p>Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu padaczek.</p>

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających brywaracetam we wskazaniach wymienionych w zleceniu MZ. Wyszukiwanie przeprowadzono 19 września 2020 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11. Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji i populacji. Selekcji abstraktów dokonało dwóch analityków. W przypadku niezgodności, wątpliwości rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia badań do analizy

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	pacjenci poniżej 16. roku życia z encefalopatiami padaczkowymi pod postacią zespołu Lennox-Gastauta, zespołu Dravet, zespołu Westa i innych rzadkich genetycznie uwarunkowanych encefalopatii padaczkowych, po co najmniej trzech nieudanych próbach leczenia u dzieci i młodzieży	<ul style="list-style-type: none"> <li>niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia</li> <li>badania dotyczące leczenia napadów padaczkowych, w których nie podano informacji o włączeniu pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	brywaracetam jako terapia dodana (niezależnie od drogi podania)	niespełniające kryteriów włączenia
<b>Komparator</b>	nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych.	niespełniające kryteriów włączenia
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście; abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu lub listu,</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

### 7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem brywaracetamu (BRV) w terapii dodanej u dzieci i młodzieży z opornymi na leczenie encefalopatiami padaczkowymi (EE) włączono trzy jednoramienne badania retrospektywne:

- Willems 2018 – brywaracetam stosowano u populacji dzieci i młodzieży (poniżej <18 r.ż.) oraz u dorosłych pacjentów z EE, w tym z zespołem Lennox-Gastauta, z napadami związanymi ze stwardnieniem guzowatym, padaczką miokloniczną Unverrichta-Lundborga, padaczką z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie, zespołem Dravet, ceroidolipofuscynozą neuronalną, zespołem Angelmana oraz pacjentów z mutacją SCN9A, KCN2A, GRIN-2B, RBFOX1 oraz z padaczkami o innej etiologii;
- Nissenkorn 2019 – brywaracetam stosowano w populacji dzieci i młodzieży (poniżej <20 r.ż.), w tym u pacjentów z zespołem Lennox-Gastauta oraz padaczką ogniskową, zespołem Jeavonsa (mioklonie powiek z napadami nieświadomości), zespołem Doosa;

- Visa-Rene 2020 – brywaracetam stosowano w populacji dzieci i młodzieży (poniżej <18 r.ż.), głównie u pacjentów z różnego rodzaju encefalopatiami, w tym zespołem Lennox–Gastauta, zespołem Dravet, zespołem Westa, zespołem Doose, padaczką z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie i innymi encefalopatiami oraz u pacjentów z napadami ogniskowymi.

Ze względu na brak pełnego raportowania danych dla subpopulacji pediatrycznej z EE oraz małą liczbę włączonych pacjentów, w ramach niniejszej analizy klinicznej przedstawiono również wyniki dla populacji całkowitej analizowanej w powyższych badaniach.

**Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<p><b>Willems 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak zewnętrznego źródła finansowania</p> <p><i>Niektórzy autorzy zgłosili konflikt interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, retrospektywne badanie kohortowe</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci, którzy nie przyjmowali wcześniej LEV – BRV w początkowej dawce między 25 mg a 100 mg (średnia 66,3 mg <math>\pm</math> 26,0 mg, mediana 50 mg), docelowa dawka mieściła się w zakresie od 100 mg do 200 mg (średnia 138,5 <math>\pm</math> 50,6 mg, mediana 100 mg)</li> <li>• pacjenci po zmianie leczenia LEV na BRV – początkowa dawka w zakresie 25 mg do 300 mg (średnia 122,1 <math>\pm</math> 72,1 mg, mediana 100 mg), z docelową dawką w zakresie 60 mg do 300 mg (średnia 175,2 <math>\pm</math> 70,1 mg, mediana 187,5 mg)</li> </ul> <p><u>Czas trwania terapii:</u> 211 dni, średnia (zakres 1 dzień – 24 miesiące; mediana 140 dni)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznana encefalopatia padaczkowa</li> <li>• padaczka lekooporna</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> zakres 3–62 lata (mediana 26 lat), <b>9 pacjentów &lt;18r.ż.</b>, 34 pacjentów &gt; 18r.ż.</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=43, w tym pacjenci z</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespołem Lennox-Gastauta: 20 (45,5%)</li> <li>• z napadami związanymi z stwardnieniem guzowatym: 3 (6,8%)</li> <li>• zespołem Unverricht-Lundborg: 2 (4,5%)</li> <li>• zespołem ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu: 2 (4,5%)</li> <li>• zespołem Dravet: 1 (2,3%)</li> <li>• mutacją SCN9A :1 (2,3%)</li> <li>• ceroidolipofuscynozą neuronalną: (2,3%)</li> <li>• mutacją KCN2A (2,3%)</li> <li>• mutacją GRIN-2B (2,3%)</li> <li>• mutacją RBFOX1 (2,3%)</li> <li>• zespołem Angelmana (2,3%)</li> <li>• z padaczkami o innej etiologii: 10 pacjentów (22,7%)</li> </ul> <p><u>Liczba uprzednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych:</u> średnia 4,4 <math>\pm</math> 4,3 (zakres 0-17)</p> <p><u>Bezpośrednie przejście z LEV na BRV:</u> 23 pacjentów, pacjenci z ekspozycją na LEV w wywiadzie: 13</p> <p><u>Pacjenci zaczynający terapię BRV bez wcześniejszej ekspozycji na LEV:</u> 7 os.</p> <p><u>Liczba leków stosowanych w terapii wraz BRV:</u> średnia 2,9 (mediana 3, zakres 1-4)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana częstości napadów padaczkowych (odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie o 50% lub więcej częstości napadów po trzech miesiącach leczenia)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (wystąpienie zdarzeń niepożądanych)</li> </ul>
<p><b>Nissenkorn 2019</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> zadeklarowano brak zewnętrznego źródła finansowania</p> <p><i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i></p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoramienne, retrospektywne badanie przekrojowe</p> <p><u>Interwencja:</u> brywaracetam w średniej dawce 3,8 <math>\pm</math> 1,8 mg/kg, jako terapia dodana do średnio 2,1 <math>\pm</math> 1,25 leków przeciwpadaczkowych</p> <p><u>Czas trwania terapii:</u> od 2 do 24 miesięcy (6,7 <math>\pm</math> 7,3 mies.)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 3 miesiące</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci oraz młodzież do 20 r.ż. (średnia wieku wynosiła 13,8 <math>\pm</math> 4,07 lat)</li> <li>• pacjenci leczeni brywaracetam przez co najmniej 2 tygodnie</li> <li>• rozpoznana padaczka z napadami ogniskowymi lub inny typ padaczki, w tym zespół Lennox-Gastauta, zespół Jeavonsa, zespół Doose (padaczka z napadami mioklonicznie-atonicznymi)</li> <li>• padaczka lekooporna</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak informacji</p> <p><u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> N=31 (n=21 (64,5%) pacjentów poniżej 16 r.ż.); 20 pacjentów z padaczką z napadami</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana częstości napadów padaczkowych (odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako zmniejszenie o 50% lub więcej częstości napadów po trzech miesiącach leczenia)</li> <li>• ocena bezpieczeństwa (wystąpienie zdarzeń niepożądanych)</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
		ogniskowymi oraz 11 z zespołami padaczkowymi tj. <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół Lennox-Gastauta (n=5)</li> <li>• zespół Jeavons (n=3)</li> <li>• zespół Doose (n=3)</li> </ul> <u>Liczba uprzednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych</u> : średnia 9,1 ± 4,5 (zakres 3–16) <u>Liczba leków stosowanych w terapii wraz BRV</u> : średnia 2,1 (zakres 1-7)	
<b>Visa-Rene 2019</b> <u>Źródło finansowania</u> : brak informacji <i>Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów.</i>	<u>Typ badania</u> : obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne  <u>Cel badania</u> : ocena efektywności klinicznej brywaracetamu w populacji pediatrycznej po 12 mies. od rozpoczęcia stosowania  <u>Interwencja</u> : brywaracetam jako terapia wspomagająca <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia dawka początkowa 2,8 mg/kg/dobę, mediana dawki dobowej 2 mg/kg/dobę</li> </ul> <u>Okres obserwacji</u> : ≥ 12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowana padaczka</li> <li>• wiek &lt; 18 lat</li> <li>• rozpoczęcie leczenia między czerwcem a wrześniem 2017 r. w jednym z dwóch katalońskich szpitali uniwersyteckich (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida oraz Hospital Vall d'Hebron, Barcelona)</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia</u> : brak informacji  <u>Liczba pacjentów</u> : 46 (ogółem), w tym pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>encefalopatią padaczkową: 18 (39,1%)</b>, w tym z zespołem Lennox–Gastauta (n=6), zespołem Draveta (n=3), zespołem Westa (n = 1), zespołem Doose (n = 1), padaczka z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie (n = 1) oraz innymi (n =6)</li> <li>• napadami ogniskowymi: 24 (52,15%)</li> <li>• napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi: 2 (4,3%)</li> <li>• padaczką z napadami nieświadomości: 2 (4,3%)</li> </ul> <u>Wiek pacjentów</u> : mediana 11 lat (zakres: 6-13) <u>Liczba uprzednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;3: 30/46 (65%)</li> </ul> <u>Liczba leków stosowanych w terapii wraz BRV</u> : mediana 2 (zakres 1-4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako ≥50% redukcja częstości napadów padaczkowych</li> <li>• ocena profilu bezpieczeństwa w 3, 6, 12 miesiącu od rozpoczęcia leczenia</li> </ul>

### Ocena jakości badań włączonych do analizy

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 r. ocenę jakości badań jednoramiennych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NICE. Badania Willems 2018, Nissenkorn 2019 oraz Visa-Rene 2020 uzyskały odpowiednio 4/8 punktów, 5/8 punktów i 5/8 pkt. W badaniu Willems 2018 punkty odjęto za: brak określenia kryteriów wyłączenia z badania, brak zdefiniowania wszystkich punktów końcowych badania, retrospektywny charakter próby oraz brak informacji o kolejności włączania pacjentów do badania. Natomiast w badaniach Nissenkorn 2019 oraz Visa-Rene 2020 punktacje obniżono przede wszystkim za brak zdefiniowanych kryteriów wyłączenia pacjentów z badania, brak podania kryteriów kolejności włączania pacjentów do badania. Ponadto nie wszystkie wyniki zostały przedstawione dla poszczególnych podgrup pacjentów uwzględnionych w badaniu.

### Ocena skuteczności

#### Willems 2018

##### Subpopulacja pacjentów poniżej 18 r.ż. z EE

Po 3 miesiącach obserwacji brak odpowiedzi na leczenie obserwowano u 4/9 pacjentów (44,4%). Redukcję częstości napadów o ponad 50% i 25% raportowano odpowiednio u 4/9 (44,4%) i 1/9 (11%) pacjentów. Brak występowania napadów odnotowano u 2/9 (22,2%).

### Populacja całkowita (dzieci i dorośli z EE)

Po 3 miesiącach terapii u 20/43 (46,5%) pacjentów raportowano zmianę w częstotliwości napadów, w tym: brak napadów (n = 4; 9% (w tym u 3 pacjentów, u których twierdzono brak napadów przed rozpoczęciem badania), co najmniej 25% (n = 4; 9%) lub 50% (n = 12; 27%) redukcję liczby napadów. Brak odpowiedzi na leczenie raportowano u 21 pacjentów (48%), natomiast zwiększenie częstotliwości napadów odnotowano u dwóch (5%) pacjentów. U jednego pacjenta odpowiedź nie była mierzalna.

Odpowiedź na leczenie utrzymującą się przez ponad 6 miesięcy i 12 miesięcy raportowano odpowiednio u 19 pacjentów (43%, w tym u 2 (5%) brak napadów) oraz u 9 pacjentów (20%, u jednego (2%) brak napadów).

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między pacjentami, którzy rozpoczęli leczenie brywaracetamem i nie przyjmowali wcześniej lewetyracetamu, a tymi pacjentami, którzy przeszli wcześniejsze leczenie lewetyracetamem (p = 0,515).

### **Nissenkorn 2019**

#### Subpopulacja pacjentów poniżej 20 r.ż. z EE

Wśród pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut (n=5), zespołem Jeavons (n=3) oraz zespołem Doose (n=3) zmniejszenie częstotliwości napadów o co najmniej 50% uzyskano odpowiednio u 40% (2/5), 66,7% (2/3) i 66,7% (2/3) pacjentów.

#### Populacja całkowita (dzieci i młodzież poniżej <20 r.ż. z różnymi rodzajami napadów padaczkowych)

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie wynosił 45,2% (14/31). Nie wykazano IS różnicy między pacjentami poniżej i powyżej 16 r.ż. (40% vs 54,5%). U pacjentów odnotowano średnie zmniejszenie częstotliwości napadów padaczkowych o 59% ± 19,1%.

U 13/29 (44,82%) pacjentów wcześniej leczonych lewetyracetamem uzyskano zmniejszenie częstotliwości napadów o co najmniej 50% po zastosowaniu terapii brywaracetamem. U 5 pacjentów, którzy uzyskali już redukcję częstotliwości napadów padaczkowych podczas terapii lewetyracetamem, odnotowano utrzymanie się częstotliwości napadów na takim samym poziomie po przejściu na brywaracetam. U 8 pacjentów stwierdzono lepszą kontrolę napadów po przejściu na leczenie brywaracetamem. U 6 pacjentów, u których wcześniejsze leczenie lewetyracetamem nie powiodło się, wystąpiło zmniejszenie liczby napadów o 64,17 ± 12,4%.

### **Visa – Rene 2020**

#### Subpopulacja pacjentów poniżej 18 r.ż. z EE

U 9/18 (50%) pacjentów z encefalopatią kontynuowano terapię po 12 miesiącach obserwacji. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 4/9 (44%) pacjentów, w tym u wszystkich pacjentów z zespołem Draveta (3/3) i pacjenta z zespołem Doose (1/1). Natomiast odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut oraz innymi encefalopatiami.

#### Populacja całkowita (dzieci i młodzież poniżej <18 r.ż. z różnymi rodzajami napadów padaczkowych)

Leczenie z zastosowaniem brywaracetamu przez okres co najmniej 12 mies. kontynuowało 20/46 (43,5%) pacjentów. Odpowiedź na leczenie raportowano u 19/36 (52,7%) i 13/20 (65%) pacjentów, u których BRV stosowano odpowiednio po 3 i 12 miesiącach obserwacji. Brak występowania napadów padaczkowych obserwowano u 30% pacjentów ocenianych w po 3 i 12 miesiącach. Pogorszenie stanu pacjenta raportowano u 2/36 pacjentów po 3 mies. leczenia.

Najwyższy odsetek odpowiedzi na leczenie po 12 mies. w zależności od typu napadów raportowano u pacjentów z napadami ogniskowymi bez zaburzeń świadomości, tj. 77,7% (7/9 pacjentów, w tym 4/9 bez napadów).

### **Ocena bezpieczeństwa**

#### Willems 2018

Nie podano odrębnych wyników w zakresie oceny bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów pediatrycznych z EE.

W populacji całkowitej badania, działania niepożądane związane z leczeniem brywaracetamem odnotowano u 7/44 (16%) pacjentów. Działania niepożądane u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na LEV odnotowano

u 6 (14%) pacjentów, w tym u 4 (9,1%) zwiększenie drażliwości, a u 3 (6,8%) problemy z agresją. Działania niepożądane u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na LEV odnotowano u 4 pacjentów.

Leczenie przerwano u 19/44 pacjentów, w tym z powodu braku skuteczności (n=12, 27%), wystąpienia zdarzeń niepożądanych (n = 5; 11%) lub obu powyższych przyczyn jednocześnie (n = 2; 5%). Do zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii należały drażliwość, agresja oraz sedacja/senność.

#### Nissenkorn 2019

Nie podano odrębnych wyników w zakresie oceny bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z EE.

W populacji całkowitej badania, u 3/31 (9,6%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane tj. psychoza (pacjent z współwystępowaniem depresji, wcześniej leczony lewetyracetamem podczas, którego również wystąpiła psychoza), łagodna senność (n=1) oraz senność i nudności (n=1).

#### Visa – Rene 2020

Nie podano odrębnych wyników w zakresie oceny bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów z EE.

W populacji całkowitej włączonej do badania, wystąpienie co najmniej jednego AE po 12 mies. leczenia brywaracetamem w terapii wspomagającej, raportowano u 43,5% pacjentów (20/46). Ciężkie AE, zakłócające lub powodujące niezdolność do wykonywania codziennych czynności obserwowano u 15% pacjentów (2/20). Natomiast łagodne lub umiarkowane AE wystąpiły u 85% badanych (17/20). U 16 pacjentów wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadziło do przerwania terapii, w tym u 13/16 pacjentów ich wystąpienie raportowano w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, AE psychobehawioralne (w tym drażliwość i agresja) oraz niezwiązane z zachowaniem (senność, sedacja, bezsenność, zawroty głowy) obserwowano odpowiednio u 2/20, 9/20 i 10/20 pacjentów.

### **7.2.1. Ograniczenia analizy klinicznej**

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo brywaracetamu w omawianych wskazaniach względem innej aktywnej terapii. Analitycy Agencji nie odnaleźli przeglądów systematycznych lub randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

Analizę oparto o jednoramienne badania retrospektywne, w których raportowano wyniki dla niewielkiej liczby pacjentów pediatrycznych z EE o podłożu genetycznym. Ogółem dzieci i młodzież z EE stanowili jedynie 21% (9/43) ogółu pacjentów w badaniu Willems 2018, 8/31 (26%) w badaniu Nissenkorn 2019 oraz 39% (18/46) w badaniu Visa-Rene 2020.

Odnalezione dane dotyczące skuteczności BRV u dzieci dotyczyły jedynie zespołów: Lennoxa-Gastauta, Westa, Dravet. Dodatkowo do badania Willems 2018, ukierunkowanym na ocenę pacjentów z EE, włączono pacjentów również z innymi typami EE (np. zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas snu, padaczki związane z mutacją wybranych genów, etc.), jednocześnie w publikacji nie podano wskazań w podziale na pacjentów pediatrycznych i dorosłych. Istotny jest również fakt, iż wyniki w zakresie bezpieczeństwa we włączonych badaniach raportowano w populacji całkowitej, nie podając odrębnych wyników dla subpopulacji dzieci z EE, co ogranicza wnioskowanie w zakresie efektywności klinicznej BRV w ocenianym wskazaniu.

W wyniku przeglądu nie odnaleziono danych dotyczących wczesno niemowlęcej encefalopatii mioklonicznej, wczesno niemowlęcej encefalopatii padaczkowej, zespołu Landau-Kleffnera i innych encefalopatii o podłożu genetycznym.

Należy również wskazać, iż włączone badania cechują się poważnymi ograniczeniami. Jako podstawowe należy wskazać: brak grupy kontrolnej, retrospektywny charakter, mała liczebność próby oraz pełnego raportowania wyników podgrupach.

## 7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowo zdecydowano o przedstawieniu w formie skrótowej wyników badania Patel 2020, McGuire 2019, Liu 2019, Strzelczyk 2018 oraz Schubert 2018 niespełniających kryteriów włączenia do niniejszego opracowania, lecz raportujących wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w terapii dodanej u pacjentów poniżej 16 r.ż. w leczeniu różnego rodzaju napadów padaczkowych, w tym głównie padaczki ogniskowej oraz padaczki uogólnionej.

### Patel 2020

Badanie stanowi zbiorczą analizę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania BRV raportowanych w dwóch otwartych, wieloośrodkowych badaniach jednoramiennych (punkt odcięcia 15 marca 2017 r.). Badanie NCT00422422 obejmowało 3-tygodniowy okres stosowania BRV (w dawce 0,8-4 mg/kg/dobę) u pacjentów z padaczką w wieku od 1 miesiąca do 16 lat. Pacjenci, którzy ukończyli badanie, mogli kontynuować leczenie w ramach długoterminowego badania NCT01364597, do którego włączano również bezpośrednio pacjentów w wieku od 4 do 17 lat z napadami ogniskowymi (1-5 mg/kg/dobę).

Ogółem analizowana populacja liczyła 149 pacjentów, 34 z badania krótkookresowego (26 pacjentów kontynuowało leczenie w ramach badania długoterminowego) oraz 115 nowych pacjentów. W momencie odcięcia danych 90 pacjentów nadal stosowało BRV (całkowity czas ekspozycji na leczenie 299,4 pacjentolat). 116, 107, 78, 28 i 14 pacjentów stosowało BRV odpowiednio przez okres 6, 12, 24, 36 i 48 miesięcy. U dwóch pacjentów terapia z zastosowaniem BRV trwała 5,5 roku. Średnia liczba uprzednio stosowanych leków przeciwpadaczkowych wynosiła 3,6.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events, TEAE) raportowano u 140/149, najczęściej (u  $\geq 20\%$  pacjentów): zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (24,8%), zapalenie gardła (22,1%), konwulsje (21,5%) i gorączka (20,1%). TEAE uznane za związane z zastosowanym leczeniem obserwowano u 56/149 (37,6%) pacjentów, najczęściej senność (6,0%). Ciężkie TEAE wystąpiły u 30 pacjentów (20,1%). Dwa pacjentów zmarło, niemniej nie wskazano na związek z leczeniem BRV. W wyniku AE leczenie przerwało 12/149 (8%) pacjentów, najczęściej (u  $\geq 2$  pacjentów) z powodu wystąpienia agresji (3/149, 2,0%). Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w skalach oceny zachowania dzieci były niewielkie; większość pacjentów pozostała w swojej podstawowej kategorii.

### McGuire 2019

Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu padaczek u pacjentów pediatrycznych po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych leków przeciwpadaczkowych.

Analizie poddano 20 pacjentów (średni wiek: 12,5 lat), w tym 11 z padaczką ogniskową, 6 z uogólnioną, 3 z typem mieszanym. Mediana czasu stosowania BRV wyniosła 8,2 mies. Średnia liczba uprzednio stosowanych terapii wyniosła 2,4. Brywaracetam był stosowany w terapii dodanej (średnio ok. 2 leki stosowane wraz z brywaracetamem).

Co najmniej 50% redukcję napadów raportowano u 8/20 (40%) pacjentów. Brak zmian obserwowano u 11/20 (55%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane raportowano u 6/20 (30%) pacjentów, w tym senność (n=2, 10%), zawroty głowy (n=1, 5%), zdarzenia związane ze zmianą zachowania (n=3, 15%). Nie raportowano wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia.

### Liu 2019

Publikacja przedstawia wyniki otwartego, jednoramiennego badania fazy IIa, którego celem była ocena krótkoterminowego bezpieczeństwa stosowania BRV w terapii dodanej (w postaci roztworu doustnego). U pacjentów z padaczką w wieku od 1 mies. do < 16 roku życia. Skuteczność oceniono w analizie eksploracyjnej. Do badania włączono 100 pacjentów z padaczką (51,5% pacjentów z napadami ogniskowymi, 40,4% z uogólnionymi oraz 13,1% o typie nieokreślonym), w tym 90 (90%) ukończyło badanie. Co najmniej dwie uprzednie linie leczenia stosowało ok. 62,6% pacjentów (w tym 30,3% powyżej pięciu). Badanie obejmowało 1 tyg. okres wstępny (ang. baseline) oraz 3. tyg. okres oceny.

Co najmniej 50% redukcję częstości napadów raportowano u 17/80 (21,3%) pacjentów (z obliczeń wykluczono pacjentów z brakiem napadów w czasie rozpoczęcia badania (baseline)). Ogółem bez napadów pozostawało 14/97 pacjentów (14,4%). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. treatment



emergent adverse events, TEAE) raportowano u 66/99 (66,7%) pacjentów, w tym TEAE związane z zastosowanym leczeniem u 32/99 (32,3%) pacjentów. Do najczęściej ( $u \geq 5\%$ ) obserwowanych TEAE należały: konwulsje, drażliwość, gorączka, senność i zmniejszony apetyt. U 6 (6,1%) pacjentów wystąpiła konieczność przerwania terapii w wyniku TEAE.

### Schubert 2018

Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w terapii dodanej w leczeniu padaczki ogniskowej. Do badania włączono pacjentów w wieku  $\leq 17$  lat. Do badania włączono 34 pacjentów (średni wiek: 12,2 lat, zakres: 3–17 lat). Mediana czasu stosowania BRV wyniosła 180 dni (25 dni – 24 miesiące). Średnia liczba uprzednio stosowanych terapii wyniosła 1,7 (mediana =1, zakres: 0-9).

Po trzech miesiącach leczenia, odpowiedź na leczenie ( $\geq 50\%$  redukcję napadów) wystąpiła u 16/34 (47%) pacjentów, w tym u 10 pacjentów obserwowano brak napadów. Odpowiedź utrzymującą się przez co najmniej 6 oraz 12 miesięcy obserwowano odpowiednio u 12 pacjentów (35%; czterech pacjentów bez napadów (12%) i 7 pacjentów (21%; brak pacjentów bez napadów). Leczenie przerwano ogółem u 3 pacjentów, odpowiednio po 3, 7 i 12 mies. leczenia. Główne przyczyny przerwania leczenia stanowiły zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE,  $n=3$ , 9%), w tym głównie zdarzenia związane ze zmianą zachowania ( $n=2$ , 6%).

Ogółem TEAE raportowano u 4/34 (12%), najczęściej: sedację, senność (6%) i zmianę apetytu (6,1%), zdarzenia związane ze zmianą zachowania (6%).

### Strzelczyk 2018

Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania brywaracetamu w leczeniu padaczek uogólnionych (ang. genetic generalized epilepsies).

Do badania włączono 61 pacjentów (średni wiek: 29,8 lat, zakres: 9–90 lat), w tym 12 (20%) poniżej 18 r.ż. Mediana czasu stosowania BRV wyniosła 180 dni (25 dni – 24 miesiące). Średnia liczba uprzednio stosowanych terapii wyniosła 2,4. Brywaracetam był stosowany w terapii dodanej (średnio ok. 2 leki stosowane wraz z brywaracetamem). Zakres czasu stosowania BRV wynosił od 7 dni do 24 miesięcy.

Po trzech miesiącach obserwacji, odpowiedź na leczenie ( $\geq 50\%$  redukcję napadów) wystąpiła u 3/10 (3%) pacjentów poniżej 18 r.ż. U wszystkich tych pacjentów nie obserwowano występowania napadów (seizure-free). Wskaźnik odpowiedzi w populacji ogólnej wyniósł 36% (22/61 pacjentów), w tym u 25% (15/61) pacjentów raportowano brak napadów.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano jedynie dla populacji całkowitej badania. Ogółem TEAE raportowano u 16/41 (26%) pacjentów, najczęściej: senność i ataksja (16%) oraz zdarzenia związane ze zmianą zachowania (15%).

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL:

Profil bezpieczeństwa brywaracetamu u dzieci był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u osób dorosłych. W prowadzonych metodą otwartej próby, niekontrolowanych, długoterminowych badaniach myśli samobójcze obserwowano u 4,7% dzieci i młodzieży (częściej u młodzieży) w porównaniu z 2,4% zgłoszeń od pacjentów dorosłych, natomiast zaburzenia dotyczące zachowania zgłaszano u 24,8% dzieci i młodzieży w porównaniu z 15,1% u pacjentów dorosłych. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane, charakter inny niż poważne i ich wystąpienie nie prowadziło do przerwania stosowania badanego leku. Dodatkowym działaniem niepożądanym zgłaszanym u dzieci była nadmierna aktywność psycho ruchowa (4,7%). Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 1 miesiąca do  $< 4$  lat. Brak danych klinicznych dotyczących noworodków.

W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach dotyczących pacjentów z padaczką, 2388 chorych otrzymywało brywaracetam, przy czym 1740 z nich leczono przez  $\geq 6$  miesięcy, 1363 przez  $\geq 12$  miesięcy, 923 przez  $\geq 24$  miesięcy i 569 przez  $\geq 60$  miesięcy (5 lat).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $> 10\%$ ) w przypadku leczenia brywaracetamem były: senność (14,3%) i zawroty głowy (11,0%). Ich nasilenie było zwykle łagodne lub umiarkowane. Senność i zmęczenie (8,2%) zgłaszano częściej podczas zwiększania dawki. W ciągu pierwszych 7 dni leczenia zgłaszano podobne działania niepożądane jak w całym okresie leczenia.

Odsetek przypadków odstawienia leku z powodu działań niepożądanych wynosił 3,5%, 3,4% i 4,0% u pacjentów przydzielonych losowo do grupy przyjmującej brywaracetam w dawce, odpowiednio: 50 mg/dobę, 100 mg/dobę i 200 mg/dobę oraz 1,7% u pacjentów przyjmujących placebo. Działaniem niepożądanym najczęściej prowadzącym do odstawienia brywaracetamu były zawroty głowy (0,8%) i drgawki (0,8%).

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) u pacjentów to zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego) oraz senność. U pacjentów zgłaszano również występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działania niepożądane w postaci grypy, zmniejszenia łaknienia, depresji, lęku, bezsenności, drażliwości, drgawek, zawrotów głowy (pochodzenia obwodowego), zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, nudności i wymiotów, zaparć i zmęczenia. Działania niepożądane po podaniu dożylnym są podobne do obserwowanych po podaniu doustnym. Podanie dożylnie wiązało się z występowaniem bólu w miejscu podania u 2,8% pacjentów.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące stosowania brywaracetamu u pacjentów dotyczą:

- myśli i zachowań samobójczych – u pacjentów leczonych w różnych wskazaniach produktami przeciwpadaczkowymi, w tym brywaracetamem, opisywano przypadki myśli i zachowań samobójczych.

#### **EMA, FDA, URPL**

Na stronach EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnej brywaracetam, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w ramach katalogu leków dostępnych w aptece na receptę obecnie ze środków publicznych finansowane są 2 prezentacje leku Briviact, zawierające substancję czynną brywaracetam w wskazaniu - terapia dodana u chorych powyżej 16. roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Produkty te dostępne są w ramach grupy limitowej 249.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - briwaracetam.

Tabela 9. Refundacja produktów leczniczych zawierających brywaracetam

Nazwa leku	Postać i dawka, opakowanie	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Briviact	roztwór doustny, 10 mg/ml, 300 ml	5909991272234	381,00	400,05	422,55	ryczałt	3,20
	tabletki powlekane, 50 mg, 56 szt.	5909991272333	355,60	373,38	395,21		3,20

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

Ponadto, poza dwoma refundowanymi prezentacjami leku Briviact (roztwór doustny, 10 mg/ml oraz tabletki powlekane, 50 mg), na polskim rynku dostępne są również 4 inne postaci tego leku, które nie są aktualnie refundowane (tabletki powlekane, 10, 25, 75, 100 mg, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 10 mg/ml).

### 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

Zgodnie z danymi GUS w 2019 r. liczebność dzieci i młodzieży w wieku 0-17 lat wyniosła 6 949 000 osób. Uwzględniając dane uzyskane od ekspertów klinicznych oraz dane GUS liczba pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi uwarunkowanymi genetycznie, u których oceniana technologia mogłaby być stosowana po objęciu jej refundacją wyniosłaby ok. 1 668 – 2 112.

Jednak biorąc pod uwagę m.in. opinię prof. Marii Mazurkiewicz-Bełdzińskiej, która wskazała, iż populacja wnioskowana dotyczy bardzo wąskiej grupy pacjentów, a także fakt, iż leczenie encefalopatii padaczkowych dobierane jest w sposób indywidualny, często z zastosowaniem wielu produktów leczniczych, również w schemacie terapii skojarzonych, a skuteczność kolejnych stosowanych leków jest trudna do przewidzenia, nie ma możliwości określenia populacji, która będzie stosowała wnioskowaną technologię w przypadku pozytywnej decyzji. Dlatego jedynie w celach poglądowych przedstawiono oszacowania, według których wszyscy pacjenci nowozdiagnozowani, którzy zdaniem ekspertów kwalifikują się do terapii brywaracetamem w danym roku, stosują brywaracetam jako terapię dodaną po nieskuteczności przynajmniej III linii leczenia. Liczebność powyższej populacji oszacowana na podstawie opinii ekspertów wynosi od ok. 135 do 497 pacjentów. Założenie to objęte jest znaczną niepewnością ze względu na m.in. duże rozbieżności w opiniach ekspertów, brak innego źródła informacji i brak danych dotyczących pacjentów kwalifikujących się do analizowanej terapii, u których rozpoznanie postawiono we wcześniejszych latach.

Dawkowanie brywaracetamu uzależnione jest od masy ciała pacjentów oraz indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Zgodnie z dawkowaniem podanym w ChPL Briviact (brywaracetam) zalecana dawka początkowa wynosi 1 mg/kg mc./dobę u dzieci i młodzieży z masą ciała <50 kg oraz 50 mg/ dobę u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥50 kg. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi odpowiednio 2 mg/kg mc./dobę (w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie skutecznych dawek terapeutycznych od 1 mg/kg mc./dobę do 4 mg/kg mc./dobę) u pacjentów z masą ciała poniżej 50 kg i 100 mg/dobę u pacjentów z masą ciała ≥50 kg (w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, dawkę można modyfikować w zakresie skutecznych dawek terapeutycznych od 50 mg/dobę do 200 mg/dobę).

Ze względu na stosowanie zróżnicowanych dawek oraz trudności z określeniem średniej masy ciała pacjentów pediatrycznych do oszacowania kosztu refundacji produktu leczniczego zawierającego brywaracetam we wnioskowanych wskazaniach wykorzystano dane dotyczące dawkowania z włączonego do analizy klinicznej badania Willem 2018, gdzie średnia docelowa dawka brywaracetamu wynosiła od 139 do ok. 175 mg/dobę.

Wyniki oszacowań przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 10. Koszt refundacji produktu leczniczego zawierającego brywaracetam z uwzględnieniem liczby nowozdiagnozowanych pacjentów w ciągu roku w Polsce we wnioskowanych wskazaniach: oszacowania Agencji**

Perspektywa	Koszt terapii dziennej [PLN] 135 - 497 pacjentów		Koszt terapii rocznej [PLN] 135 – 497 pacjentów	
	Dawka 139 mg/dobę	Dawka 175 mg/dobę	Dawka 139 mg/dobę	Dawka 175 mg/dobę
NFZ	2 207 – 8 124	2 778 – 10 228	805 418 – 2 965 131	1 014 016 – 3 733 080

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji przy przyjęciu, iż populacja docelowa obejmuje rocznie ok. 135 pacjentów, średni roczny koszt terapii brywaracetamem w dawce 139 mg/dobę wyniesie 0,8 mln PLN. Przy uwzględnieniu dawki 175 mg/dobę koszt roczny wyniesie 1,0 mln PLN.

Średni roczny koszt terapii 497 pacjentów preparatem zawierającym brywaracetam, w dawce 139 mg/dobę wyniesie 3,0 mln PLN. Przy uwzględnieniu dawki 175 mg/dobę koszt roczny wyniesie 3,7 mln PLN.

Należy zaznaczyć, że przedstawione oszacowania charakteryzują się ograniczeniami wynikającymi z przyjętej dawki brywaracetamu oraz niepewnością danych dotyczących liczebności wnioskowanej populacji.



## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2020 r., poz. 357 z późn. zm.), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), pismem z dnia 13 sierpnia 2020 r. znak PLA.4506.53.2020PLR.4506.53.2020.KK (data wpływu do AOTMiT 14.08.2020 r.) Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- brywaracetam

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

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

Produkt leczniczy Briviact (brywaracetam) był oceniany w Agencji w 2017 r. w ramach AWA dotyczącej stosowania brywaracetamu w terapii dodanej u chorych powyżej 16. roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości, jak i Rekomendacja Prezesa wskazywały na zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Briviact.

### Problem zdrowotny

Encefalopatie padaczkowe o wczesnym wieku zachorowania stanowią grupę zespołów padaczkowych, charakteryzujących się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych. Encefalopatie padaczkowe współwystępują z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi.

Zespół Lennox-Gastauta należy do heterogennej, uogólnionej, objawowej lub kryptogennej encefalopatii padaczkowej okresu dziecięcego. Zespół Lennox-Gastauta obejmuje 5–10% pacjentów z padaczką i stanowi 1–2% padaczek dziecięcych. Spośród zespołów padaczkowych wieku dziecięcego zespół Lennox-Gastauta należy do zespołów o najcięższym przebiegu.

Zespół Westa to ciężki zespół padaczkowy charakteryzujący się specyficznym typem napadów, tzw. napadów zgięciowych. Warunkiem rozpoznania jest triada objawów: napady zgięciowe występujące na ogół w seriach, opóźnienie rozwoju psychoruchowego i hipsarytmia w zapisie EEG. Zespół Westa stanowi 2% epilepsji wieku dziecięcego, ale 25% epilepsji rozpoczynających się w pierwszym roku życia. Szacuje się, że częstość występowania skurczów dziecięcych wynosi 2,5-6,0 przypadków na 10 000 żywych urodzeń. Rokowanie dla pacjentów ze skurczem niemowlęcym jest niekorzystne, przedwczesna śmierć występuje w 5–31% przypadków.

Zespół Dravet to prawdopodobnie uwarunkowana genetycznie choroba, rozpoczynająca się od połowicznych, wydłużających się w czasie, drgawek gorączkowych. Szacuje się, że zespół Dravet występuje u 1 dziecka na 40 000 urodzeń. Rokowanie jest określone jako bardzo niekorzystne, większość chorych z zespołem Dravet jest zależna od opiekunów.

### Alternatywne technologie medyczne

Prof. Emich-Widera jako aktualnie stosowane technologie wymieniła leki przeciwpadaczkowe stosowane w I i II linii: wigabatrynę, ACTH (zespół Westa), kwas walproinowy, klobazam, styrypentol (zespół Dravet), kwas walproinowy, lamotryginę, topiramát, rufinamid (zespół Lennox-Gastauta). Dr hab. Krystyna Szymańska, wskazała styrypentol (zespół Dravet), wigabatrynę (zespół Westa) oraz Syncacthen (tetrakozaktyd). Natomiast prof. dr hab. Maria Mazurkiewicz-Beldzińska nie określając wskazań, w których są stosowane wymieniła: kwas walproinowy, lewetyracetam oraz benzodiazepiny.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. refundacją w Polsce objętych jest 8 substancji czynnych: gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, lakozamid. Dodatkowo, w latach 2017-2020 przedmiotem oceny Agencji w ramach importu docelowego we wskazaniu padaczka lekooporna były następujące substancje czynne: felbamát, sultiam, rufinamid, etosuksymid, zonisamid, tetrakozaktyd oraz produkt Bedrolite (suszy z konopi).

Wytyczne kliniczne dla większości zespołów padaczkowych nie wskazują sekwencji stosowania terapii, a także możliwych do zastosowania w kolejnych liniach leczenia skojarzeń (wytyczne NICE 2020 podają kolejność zalecanych terapii jedynie dla wskazania zespół Lennox-Gastaut). W wytycznych NICE 2020 wskazano ogólnie, iż terapię skojarzoną (terapię wspomagającą lub terapię dodaną) można rozważyć tylko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosły efektów terapeutycznych i nie doprowadziły do zmniejszenia lub zniesienia napadów oraz że jeśli leczenie pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym nie powiodło się z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub utrzymujących się napadów, należy rozpocząć podawanie drugiego leku (który może być alternatywnym lekiem pierwszej lub drugiej linii) w dawce przynoszącej efekt terapeutyczny lub maksymalnej tolerowanej dawce.

Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż komparator dla analizowanego produktu mogą stanowić różne skojarzenia leków przeciwpadaczkowych, dobrane indywidualnie do typu zespołu padaczkowego, towarzyszących objawów i stanu klinicznego pacjenta. Jednocześnie za komparator dla brywaracetamu w części encefalopatii, dla których istnieje niewiele skutecznych terapii, komparator może stanowić brak aktywnego leczenia.

### **Analiza skuteczności**

Nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność brywaracetamu w terapii dodanej, opornych na leczenie encefalopatii padaczkowych o podłożu genetycznym względem innej aktywnej terapii. Analizę oparto o trzy jednoramienne badania retrospektywne: Willems 2018, Nissenkorn 2019 oraz Visa-Rene 2019.

#### Willems 2018

Brywaracetam stosowano w populacji dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż. (9/43, 21%) oraz u dorosłych pacjentów (34/43, 79%) z EE, w tym z zespołem Lennox-Gastaut, z napadami związanymi z stwardnieniem guzowatym, padaczką miokloniczną Unverrichta-Lundborga, padaczką z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie, zespołem Dravet, ceroidolipofuscynozą neuronalną, zespołem Angelmana oraz pacjentów z mutacją SCN9A, KCN2A, GRIN-2B, RBFOX1 oraz z padaczkami o innej etiologii. W publikacji nie podano wskazań w podziale na pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Dla subpopulacji poniżej 18 r.ż., po 3 miesiącach obserwacji brak odpowiedzi na leczenie obserwowano u 4/9 pacjentów (44,4%). Redukcję częstości napadów o ponad 50% i 25% raportowano odpowiednio u 4/9 (44,4%) i 1/9 (11%) pacjentów. Brak występowania napadów odnotowano u 2/9 (22,2%).

#### Nissenkorn 2019

Brywaracetam stosowano w populacji poniżej 20 r.ż., w tym u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut, zespołem Jeavonsa (mioklonie powiek z napadami nieświadomości), zespołem Doosa oraz padaczką ogniskową. Wśród pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut (n=5), zespołem Jeavonsa (n=3) oraz zespołem Doose (n=3), zmniejszenie częstości napadów o co najmniej 50% uzyskano odpowiednio u 40% (2/5), 66,7% (2/3) i 66,7% (2/3) pacjentów.

#### Visa-Rene 2019

Brywaracetam stosowano głównie w populacji pacjentów poniżej 18 r.ż. z encefalopatiami padaczkowymi (18/46, 39%), w tym z zespołem Lennox-Gastaut (n=6), zespołem Dravet (n=3), zespołem Westa (n=1), zespołem Doosa (n=1), padaczką z ciągłymi wyładowaniami zespołów iglica-fala we śnie (n=1) i innymi encefalopatiami (n=6) oraz u pacjentów z napadami ogniskowymi (24/46, 52%).

W subpopulacji pacjentów z EE, 9/18 (50%) pacjentów kontynuowało terapię po 12 miesiącach obserwacji. Wystąpienie odpowiedzi na leczenie raportowano u 4/9 (44%) pacjentów, w tym u wszystkich pacjentów z zespołem Dravet (3/3) i pacjenta z zespołem Doose (1/1). Natomiast odpowiedzi na leczenie nie osiągnięto u pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut oraz innymi encefalopatiami.

### **Analiza bezpieczeństwa**

We włączonych badaniach, wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania BRV raportowano w populacji całkowitej, nie podając wyników wyłącznie dla subpopulacji dzieci z EE.

#### Willems 2018

Działania niepożądane związane z leczeniem brywaracetamem odnotowano u 7/44 (16%) pacjentów. Działania niepożądane u pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na LEV odnotowano u 6 (14%) pacjentów, w tym u 4 (9,1%) zwiększenie drażliwości, a u 3 (6,8%) problemy z agresją. Działania niepożądane u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na LEV odnotowano u 4 pacjentów.

Leczenie przerwano u 19/44 pacjentów, w tym z powodu braku skuteczności (n=12, 27%), wystąpienia zdarzeń niepożądanych (n = 5; 11%) lub obu powyższych przyczyn jednocześnie (n = 2; 5%). Do zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii należały drażliwość, agresja oraz sedacja/senność.

#### Nissenkorn 2019

U 3/31 (9,6%) pacjentów odnotowano zdarzenia niepożądane tj. psychoza (pacjent z współwystępowaniem depresji, wcześniej leczony lewetyracetamem podczas, którego również wystąpiła psychoza), łagodna senność (n=1) oraz senność i nudności (n=1).

#### Visa – Rene 2020

Wystąpienie co najmniej jednego AE po 12 mies. leczenia brywaracetamem w terapii wspomagającej, raportowano u 43,5% pacjentów (20/46). Ciężkie AE, zakłócające lub powodujące niezdolność do wykonywania codziennych czynności obserwowano u 15% pacjentów (2/20). Natomiast łagodne lub umiarkowane AE wystąpiły u 85% badanych (17/20). U 16 pacjentów wystąpienie zdarzeń niepożądanych prowadziło do przerwania terapii, w tym u 13/16 pacjentów ich wystąpienie raportowano w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Zdarzenia niepożądane ogólnoustrojowe, AE psychobehawioralne (w tym drażliwość i agresja) oraz AE niezwiązane z zachowaniem (w tym senność, sedacja, bezsenność, zawroty głowy) obserwowano odpowiednio u 2/20, 9/20 i 10/20 pacjentów.

#### **Rekomendacje kliniczne i refundacyjne**

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty opisujące postępowanie terapeutyczne u dzieci chorych na zespół padaczkowe: NICE 2020, ILAE 2015, SIGN 2005.

NICE 2020 w zaleceniach ogólnych wskazuje, że jeśli leczenie pierwszym lekiem przeciwpadaczkowym nie powiodło się z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub utrzymujących się napadów, należy rozpocząć podawanie drugiego leku (który może być alternatywnym lekiem pierwszej lub drugiej linii) w dawce przynoszącej efekt terapeutyczny lub maksymalnej tolerowanej dawce, a następnie systematycznie zmniejszać dawkę pierwszego podawanego leku.

Terapię skojarzoną można rozważyć tylko wtedy, gdy próby monoterapii lekami przeciwpadaczkowymi nie przyniosły efektów terapeutycznych i nie doprowadziły do zmniejszenia lub zniesienia napadów. W przypadku braku korzyści terapeutycznych takiego postępowania rekomendowane jest, aby powrócić do poprzedniego schematu leczenia, który okazał się najbardziej akceptowalny dla pacjenta, zapewniając najlepszą równowagę między skutecznością leczenia, a tolerancją skutków ubocznych.

Jako leczenie wspomagające w zespole Dravet NICE 2020 rekomenduje klobazam lub styrypentol. W przypadku zespołu Lennox-Gastaut, jeśli I linia leczenia walproinianem sodu jest nieskuteczna lub nietolerowana, należy zastosować lamotryginę jako leczenie wspomagające. Należy też rozważyć stosowanie innych leków przeciwpadaczkowych: rufinamidu i topiramatu. W przypadku niepowodzenia terapii lekami przeciwpadaczkowymi I i kolejnych linii można rozpocząć terapię felbamatem.

W przypadku zespołu Westa zalecenia odnoszą się jedynie do I linii leczenia. SIGN 2005 w opornym na leczenie zespole Westa rekomenduje wysokie dawki walproinianu sodu i nitrazepam.

W rekomendacji ILAE 2015 wskazano jedynie leki skuteczne, prawdopodobnie skuteczne i nieskuteczne w encefalopatiach padaczkowych.

W żadnych z wytycznych nie odniesiono się do terapii III i kolejnych linii leczenia u pacjentów z encefalopatiami padaczkowymi. W wytycznych nie odniesiono się również do możliwości stosowania brywaracetamu.

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje refundacyjna opublikowane w 2018 r. przez komisję AWMSG oraz SMC dotyczące zastosowania substancji czynnej brywaracetam w populacji pediatrycznej we wskazaniu terapia wspomagająca w leczeniu częściowych napadów padaczkowych (POS, ang. partial-onset seizures) z wtórnym uogólnieniem lub bez, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat. Rekomendacje te nie odnoszą się jednak do encefalopatii występujących w przebiegu chorób genetycznych.

#### **Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce**

W celach poglądowych przedstawiono oszacowania, według których wszyscy pacjenci nowozdiagnozowani, kwalifikujący się do terapii brywaracetamem wg ekspertów klinicznych w danym roku stosują brywaracetam jako terapię dodaną po nieskuteczności przynajmniej III linii leczenia. Oszacowana na podstawie opinii ekspertów liczebność wyżej określonej populacji wynosi ok. 135 do 497 pacjentów rocznie. Założenie to objęte jest znaczną niepewnością ze względu na m.in. duże rozbieżności w opiniach ekspertów, brak innego źródła informacji

oraz brak informacji dotyczącej rozpoczynania terapii przez pacjentów z rozpoznaniem postawionym we wcześniejszych latach.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji przy przyjęciu, iż populacja docelowa obejmuje rocznie ok. 135 pacjentów, średni roczny koszt terapii brywaracetamem w dawce 139 mg/dobę wyniesie 0,8 mln PLN. Przy uwzględnieniu dawki 175 mg/dobę koszt roczny wyniesie 1,0 mln PLN.

Średni roczny koszt terapii 497 pacjentów preparatem zawierającym brywaracetam, w dawce 139 mg/dobę wyniesie 3,0 mln PLN. Przy uwzględnieniu dawki 175 mg/dobę koszt roczny wyniesie 3,7 mln PLN.

#### **Opinia ekspertów klinicznych**

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano 3 opinie ekspertów klinicznych. Eksperci wyrazili pozytywne opinie na temat zasadności stosowania analizowanej technologii we wnioskowanych wskazaniach.

## 10. Źródła

### Analiza kliniczna

- Nissenkorn 2019 A. Nissenkorn, et al. Treatment with brivaracetam in children – The experience of a pediatric epilepsy center, *Epilepsy & Behavior* 101 (2019) 106541, <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106541>
- Willems 2018 L. Willems, et al. Efficacy, Retention, and Tolerability of Brivaracetam in Patients With Epileptic Encephalopathies: A Multicenter Cohort Study From Germany, *Frontiers in Neurology*, 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00569
- Visa-Reñé 2020 Visa-Reñé N, Raspall-Chaure M, Paredes-Carmona F, Coromina JS, Macaya-Ruiz A. Clinical experience with brivaracetam in a series of 46 children. *Epilepsy Behav.* 2020 Jun;107:107067.

### Badania dodatkowe

- Schubert 2018 Schubert-Bast S, Willems LM, Kurlmann G, Knake S, Müller-Schlüter K, Rosenow F, Strzelczyk A. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of focal epilepsy in children and adolescents. *Epilepsy Behav.* 2018 Dec;89:89-93
- Liu 2019 Liu E, Dilley D, McDonough B, Stockis A, Daniels T. Safety and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Pediatric Patients < 16 Years with Epilepsy: An Open-Label Trial. *Paediatr Drugs.* 2019 Aug;21(4):291-301
- Strzelczyk 2018 Strzelczyk A, Kay L, Bauer S, Immisch I, Klein KM, Knake S, Kowski A, Kunz R, Kurlmann G, Langenbruch L, Möddel G, Müller-Schlüter K, Reif PS, Schubert-Bast S, Steinhoff BJ, Steinig I, Willems LM, von Podewils F, Rosenow F. Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia.* 2018 Aug;59(8):1549-1556.
- McGuire 2020 McGuire S, Silva G, Lal D, Khurana DS, Legido A, Hasbani D, Carvalho KS, Melvin J, Valencia I. Safety and Efficacy of Brivaracetam in Pediatric Refractory Epilepsy: A Single-Center Clinical Experience. *J Child Neurol.* 2020 Feb;35(2):102-105
- Patel 2020 Patel AD, Badalamenti V, Gasalla T, Elmoufti S, Elshoff JP. Safety and tolerability of adjunctive brivaracetam in children with focal seizures: Interim analysis of pooled data from two open-label trials. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Mar;25:68-76.

### Wytyczne

- AWMSG 2018 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – 2318: Brivaracetam (Briviact®) 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg and 100 mg film-coated tablets; 10 mg/ml oral solution; 10 mg/ml solution for injection/infusion, 2018
- ILAE 2015 International League Against Epilepsy (ILAE), Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics, *Epilepsia*,56(8):1185–1197,2015 doi:10.1111/epi.13057
- NICE 2020 National Institute for Health and Care Excellence, Epilepsies: diagnosis and management, aktualizacja 2020
- SIGN 2005 Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and management of epilepsies in children and young people, A national clinical guideline, 2005
- SMC 2018 Scottish Medicines Consortium, Brivaracetam, 10mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg film-coated tablets; 10mg/mL oral solution; 10mg/mL solution for injection/infusion (Briviact), 2018
- ChPL Briviact Charakterystyka Produktu Leczniczego Briviact (dostęp 29.09.2020)

### Pozostałe publikacje

- GHR 2018 Genetics Home Reference, Lennox-Gastaut syndrome, Lister Hill National Center for Biomedical Communication, 2018
- Jain 2013 P. Jain, Diagnosis and Management of Epileptic Encephalopathies in Children, *Epilepsy Research and Treatment* Volume2013,ArticleID501981,9pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/501981>
- Medspace 2019 Infantile Spasm (West Syndrome), <https://emedicine.medscape.com/article/1176431-overview#a6>, [dostęp: 08.09.2020r.]
- Opinia Rady Przejrzystości Nr 84/2017 Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 84/2017 z dnia 31 lipca 2017 r. w sprawie oceny leku Briviact (brywaracetam), we wskazaniu terapia dodana u chorych powyżej 16 roku życia z padaczką ogniskową z brakiem kontroli napadów lub nietolerancją leczenia po zastosowaniu co najmniej dwóch prób terapii dodanej
- Orpha 2020 Dravet syndrome
- Orpha 725 Zespół ciągłego zapisu iglica-fala podczas wolnofalowego snu
- Orpha 98818 Zespół Landau-Kleffnera
- Pilut 2018 E. Szczygieł-Pilut, et al. Atypowe napady nieświadomości u chorej w wieku 23 lat - opis przypadku, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2018, 14, 3: 173–177
- PTN 2010 Polski Przegląd Neurologiczny, Sesja 6. Zespoły padaczkowe, 2010, tom 6, supl. A

Zacharska 2017 D. Hoffman-Zacharska, Encefalopatie padaczkowe – diagnostyka następnej generacji, Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa DOI:10.20966/chn.2017.52.396



## 11. Załączniki

### Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
44	((((((((((early myoclonic encephalopathy) OR ("early myoclonic encephalopathy"[Title/Abstract])) OR ((Ohtahara syndrome[MeSH Terms] OR (Ohtahara syndrome[Title/Abstract])) OR ((Dravet Syndrome[MeSH Terms] OR (Dravet Syndrome[Title/Abstract])) OR ((myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[MeSH Terms] OR (myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[Title/Abstract])) OR ((Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms] OR (Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract])) OR ((Landau-Kleffner syndrome[MeSH Terms] OR (Landau-Kleffner syndrome[Title/Abstract])) OR (((CSWS[Title/Abstract] OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[Title/Abstract] AND Wave During Sleep[Title/Abstract])) OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[MeSH Terms])) OR ((Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[Title/Abstract] OR (Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[MeSH Terms])) OR ((severe epilepsy with multiple independent spike foci[Title/Abstract] OR (Severe epilepsy with multiple independent spike foci[MeSH Terms])) OR ((Late infantile epileptic encephalopathy[MeSH Terms] OR (Late infantile epileptic encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((Atypical benign partial epilepsy of childhood[MeSH Terms] OR (Atypical benign partial epilepsy of childhood[Title/Abstract])) OR ((Hypothalamic epilepsy[MeSH Terms] OR (Hypothalamic epilepsy[Title/Abstract])) OR ((Epileptic Encephalopathy[MeSH Terms] OR (Epileptic Encephalopathy[Title/Abstract])) AND (brivaracetam[Title/Abstract] OR (brivaracetam[MeSH Terms]))	128
43	(brivaracetam[Title/Abstract] OR (brivaracetam[MeSH Terms])	274
42	brivaracetam[Title/Abstract]	274
41	brivaracetam[MeSH Terms]	0
40	((((((((((early myoclonic encephalopathy) OR ("early myoclonic encephalopathy"[Title/Abstract])) OR ((Ohtahara syndrome[MeSH Terms] OR (Ohtahara syndrome[Title/Abstract])) OR ((Dravet Syndrome[MeSH Terms] OR (Dravet Syndrome[Title/Abstract])) OR ((myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[MeSH Terms] OR (myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[Title/Abstract])) OR ((Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms] OR (Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract])) OR ((Landau-Kleffner syndrome[MeSH Terms] OR (Landau-Kleffner syndrome[Title/Abstract])) OR (((CSWS[Title/Abstract] OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[Title/Abstract] AND Wave During Sleep[Title/Abstract])) OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[MeSH Terms])) OR ((Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[Title/Abstract] OR (Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[MeSH Terms])) OR ((severe epilepsy with multiple independent spike foci[Title/Abstract] OR (Severe epilepsy with multiple independent spike foci[MeSH Terms])) OR ((Late infantile epileptic encephalopathy[MeSH Terms] OR (Late infantile epileptic encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((Atypical benign partial epilepsy of childhood[MeSH Terms] OR (Atypical benign partial epilepsy of childhood[Title/Abstract])) OR ((Hypothalamic epilepsy[MeSH Terms] OR (Hypothalamic epilepsy[Title/Abstract])) OR ((Epileptic Encephalopathy[MeSH Terms] OR (Epileptic Encephalopathy[Title/Abstract]))	120,129
39	(Epileptic Encephalopathy[MeSH Terms] OR (Epileptic Encephalopathy[Title/Abstract])	119,286
38	Epileptic Encephalopathy[Title/Abstract]	1,989
37	Epileptic Encephalopathy[MeSH Terms]	118,675
36	((((((((((early myoclonic encephalopathy) OR ("early myoclonic encephalopathy"[Title/Abstract])) OR ((Ohtahara syndrome[MeSH Terms] OR (Ohtahara syndrome[Title/Abstract])) OR ((Dravet Syndrome[MeSH Terms] OR (Dravet Syndrome[Title/Abstract])) OR ((myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[MeSH Terms] OR (myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[Title/Abstract])) OR ((Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms] OR (Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract])) OR ((Landau-Kleffner syndrome[MeSH Terms] OR (Landau-Kleffner syndrome[Title/Abstract])) OR (((CSWS[Title/Abstract] OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[Title/Abstract] AND Wave During Sleep[Title/Abstract])) OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[MeSH Terms])) OR ((Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[Title/Abstract] OR (Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[MeSH Terms])) OR ((severe epilepsy with multiple independent spike foci[Title/Abstract] OR (Severe epilepsy with multiple independent spike foci[MeSH Terms])) OR ((Late infantile epileptic encephalopathy[MeSH Terms] OR (Late infantile epileptic encephalopathy[Title/Abstract])) OR ((Atypical benign partial epilepsy of childhood[MeSH Terms] OR (Atypical benign partial epilepsy of childhood[Title/Abstract])) OR ((Hypothalamic epilepsy[MeSH Terms] OR (Hypothalamic epilepsy[Title/Abstract]))	8,752
35	(Hypothalamic epilepsy[MeSH Terms] OR (Hypothalamic epilepsy[Title/Abstract])	1,030
34	Hypothalamic epilepsy[Title/Abstract]	5
33	Hypothalamic epilepsy[MeSH Terms]	1,030
32	(Atypical benign partial epilepsy of childhood[MeSH Terms] OR (Atypical benign partial epilepsy of childhood[Title/Abstract])	49

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
31	Atypical benign partial epilepsy of childhood[Title/Abstract]	49
30	(Late infantile epileptic encephalopathy[MeSH Terms]) OR (Late infantile epileptic encephalopathy[Title/Abstract])	188
29	Late infantile epileptic encephalopathy[Title/Abstract]	7
28	Late infantile epileptic encephalopathy[MeSH Terms]	187
27	(severe epilepsy with multiple independent spike foci[Title/Abstract]) OR (Severe epilepsy with multiple independent spike foci[MeSH Terms])	13
26	severe epilepsy with multiple independent spike foci[Title/Abstract]	13
25	(Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[Title/Abstract]) OR (Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[MeSH Terms])	97
24	Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[MeSH Terms]	47
23	Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures[Title/Abstract]	76
22	((CSWS[Title/Abstract]) OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike[Title/Abstract] AND Wave During Sleep[Title/Abstract])) OR (Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[MeSH Terms])	643
21	CSWS[Title/Abstract]	542
20	Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike[Title/Abstract] AND Wave During Sleep[Title/Abstract]	23
19	Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep[MeSH Terms]	167
18	(Landau-Kleffner syndrome[MeSH Terms]) OR (Landau-Kleffner syndrome[Title/Abstract])	498
17	Landau-Kleffner syndrome[Title/Abstract]	428
16	Landau-Kleffner syndrome[MeSH Terms]	280
15	(Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]) OR (Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract])	1,385
14	Lennox-Gastaut syndrome[Title/Abstract]	1,285
13	Lennox-Gastaut syndrome[MeSH Terms]	332
12	(myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[MeSH Terms]) OR (myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[Title/Abstract])	4
11	myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[Title/Abstract]	1
10	myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders[MeSH Terms]	3
9	(Dravet Syndrome[MeSH Terms]) OR (Dravet Syndrome[Title/Abstract])	5,179
8	Dravet Syndrome[Title/Abstract]	967
7	Dravet Syndrome[MeSH Terms]	4,724
6	(Ohtahara syndrome[MeSH Terms]) OR (Ohtahara syndrome[Title/Abstract])	235
5	Ohtahara syndrome[Title/Abstract]	213
4	Ohtahara syndrome[MeSH Terms]	80
3	(early myoclonic encephalopathy) OR ("early myoclonic encephalopathy"[Title/Abstract])	103
2	"early myoclonic encephalopathy"[Title/Abstract]	97
1	early myoclonic encephalopathy	103

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 17.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	early myoclonic encephalopathy.mp.	167
2	early myoclonic encephalopathy.ab,kw,ti.	150
3	1 or 2	167
4	exp ohtahara syndrome/	395
5	Ohtahara syndrome.ab,kw,ti.	340
6	4 or 5	512



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
7	exp severe myoclonic epilepsy in infancy/	1888
8	Dravet Syndrome.ab,kw,ti.	1668
9	7 or 8	2270
10	myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders.mp.	1
11	myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders.ab,kw,ti.	1
12	10 or 11	1
13	exp Lennox Gastaut syndrome/	3601
14	Lennox-Gastaut syndrome.ab,kw,ti.	2124
15	13 or 14	3975
16	exp Landau Kleffner syndrome/	889
17	Landau-Kleffner syndrome.ab,kw,ti.	679
18	16 or 17	1041
19	(Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep).ab,kw,ti.	25
20	(Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	28
21	CSWS.ab,kw,ti.	860
22	19 or 20 or 21	874
23	Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures.mp.	4
24	Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures.ab,kw,ti.	4
25	23 or 24	4
26	severe epilepsy with multiple independent spike foci.mp.	17
27	severe epilepsy with multiple independent spike foci.ab,kw,ti.	17
28	26 or 27	17
29	Late infantile epileptic encephalopathy.mp.	2
30	Late infantile epileptic encephalopathy.ab,kw,ti.	2
31	29 or 30	2
32	Atypical benign partial epilepsy of childhood.mp.	32
33	Atypical benign partial epilepsy of childhood.ab,kw,ti.	31
34	32 or 33	32
35	Hypothalamic epilepsy.mp.	4
36	Hypothalamic epilepsy.ab,kw,ti.	3
37	35 or 36	4
38	Epileptic Encephalopathy.mp.	3483
39	Epileptic Encephalopathy.ab,kw,ti.	3354
40	38 or 39	3483
41	3 or 6 or 9 or 12 or 15 or 18 or 22 or 25 or 28 or 31 or 34 or 37 or 40	9789
42	exp brivaracetam/	710
43	brivaracetam.ab,kw,ti.	470
44	42 or 43	730
45	exp epilepsy/	223991

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
46	Epileptic.ab,kw,ti.	57208
47	45 or 46	235090
48	Encephalopathy.mp.	84267
49	Encephalopathy.ab,kw,ti.	67484
50	48 or 49	84267
51	47 and 50	11768
52	41 or 51	17724
53	44 and 52	56

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 17.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(early myoclonic encephalopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#2	(Ohtahara syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#3	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	68
#4	(Dravet Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	102
#5	#5 or #6	146
#6	(myoclonic encephalopathy in non-progressive disorders):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#7	(Lennox-Gastaut syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	251
#8	MeSH descriptor: [Landau-Kleffner Syndrome] explode all trees	1
#9	(Landau-Kleffner syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#10	#11 or #12	8
#11	(Epileptic Encephalopathy with Continuous Spike and Wave During Sleep):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#12	(CSWS):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15
#13	#14 or #15	17
#14	(Epilepsy in Infancy with Migrating Focal Seizures):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#15	(severe epilepsy with multiple independent spike foci):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	(Late infantile epileptic encephalopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#17	(Atypical benign partial epilepsy of childhood):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#18	(Hypothalamic epilepsy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#19	(Epileptic Encephalopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	95
#20	#2 or #4 or #7 or #10 or #13 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	452
#21	(brivaracetam):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127
#22	#23 and #24	4

## Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

