



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.15
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: BRIVARACETAMUM

**INDICAȚIE: TERAPIE ADJUVANTĂ ÎN TRATAMENTUL CRIZELOR CONVULSIVE PARȚIALE,
CU SAU FĂRĂ GENERALIZARE SECUNDARĂ, LA PACIENȚI EPILEPTICI, ADULȚI ȘI
ADOLESCENȚI, ÎNCEPÂND CU VÂRSTA DE 16 ANI**

Data depunerii dosarului

30.10.2017

Numărul dosarului

5684

PUNCTAJ: 62





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Brivaracetamum

1.2.1. DC: Briviact 10 mg comprimate filmate

1.2.2. DC: Briviact 25 mg comprimate filmate

1.2.3. Briviact 50 mg comprimate filmate

1.2.4. Briviact 100 mg comprimate filmate

1.2.5. DC: Briviact 10 mg/ml soluție orală

1.3 Cod ATC: N03AX23

1.4 Data eliberării APP: 14.01.2016

1.5. Deținătorul de APP: UCB Pharma S.A., Belgia

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrații	1. 10 mg 2. 25 mg 3. 50 mg 4. 100 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajelor	1. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 14 comprimate filmate 2. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 56 comprimate filmate 3. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 56 comprimate filmate 4. cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 56 comprimate filmate

Forma farmaceutică	soluție orală
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	cutie cu un flacon din sticlă brună X 300ml + o seringă pentru administrare gradată a 10ml și un adaptor pentru seringă

1.8. Preț conform avizelor Ministerului Sănătății cu nr. 51773/26.04.2018, respectiv 51773/10.05.2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj (pentru comprimate de concentrație 10mg)	124.17 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (pentru comprimate de concentrație 10mg)	8.87 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (pentru comprimate de concentrație 25, 50 și 100 mg)	453.21 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (pentru comprimate de concentrație 25, 50 și 100 mg)	8.09 lei
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (pentru soluție orală)	480.53 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (pentru soluție orală)	480.53 lei



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP-ului Briviact [1]

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Briviact este indicat ca terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani.	Adulți: Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi. Tratamentul cu brivaracetam poate fi inițiat prin administrare orală sau prin administrare intravenoasă.	Nu este specificată.

Informații suplimentare din RCP Briviact:

Grupe speciale de pacienți

- Vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei. Experiența clinică la pacienți cu vârsta ≥ 65 ani este limitată.

- Insuficiență renală

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece nu există date disponibile, brivaracetam nu este recomandat pacienților cu afecțiune renală în stadiu terminal care necesită dializă.

- Insuficiență hepatică

Expunerea la brivaracetam a fost crescută la pacienții adulți cu afecțiune hepatică cronică. La adulți, se va lua în considerare o doză inițială de 50 mg/zi. Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate.

- Copii și adolescenți

Medicul trebuie să prescrie forma farmaceutică și concentrația cele mai adecvate, în funcție de greutatea corporală și dozaj.

Conform informațiilor publicate pe site-ul WHO ATC, doza zilnică medie (de întreținere) pentru brivaracetam este 0,1 g.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic– HAS

Autoritatea de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța a publicat pe site-ul oficial la data de 12 ianuarie 2017 raportul de evaluare a medicamentului brivaracetam având indicația „*terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani*„[2].

Raportul prezintă avizul Comisiei de Transparență datat 20 iulie 2016, favorabil rambursării prin sistemul asigurărilor sociale, în procent de 65%.



În raport sunt detaliate aspecte privind:

- necesitatea terapeutică
- comparatori adecvați pentru brivaracetam
- rambursarea medicamentului la nivel internațional
- rezultatele studiilor clinice de eficacitate și siguranță
- comentariile și concluziile experților francezi.

O parte din aspectele menționate în raportul francez sunt detaliate în cele ce urmează:

Necesitatea terapeutică

Epilepsia se caracterizează prin apariția convulsiilor spontane. Prevalența epilepsiei reprezintă 0,6% până la 0,7% din populația Franței. În 75% din cazuri, boala este diagnosticată înainte de vârsta de 18 ani.

Epilepsia și comorbiditățile asociate frecvent pot avea ca rezultat o alterare marcată a calității vieții pacientului. Crizele epileptice prelungite sau frecvente și starea de rău epileptic pot complica evoluția bolii, existând riscul a deveni amenințătoare de viață.

Convulsiile parțiale se deosebesc de convulsiile generalizate, primele afectând o zonă limitată a creierului, în timp ce, ultimele afectează mai multe zone ale creierului. Convulsiile parțiale se pot transforma în convulsii generalizate. Convulsiile sunt clasificate în simple sau complexe în funcție de prezența sau absența episoadelor de pierderi de cunoștință.

Convulsiile generalizate pot fi de diferite tipuri: absențe, mioclonice, clonice, tonico-clonice, tonice sau atonice.

În marea majoritate a cazurilor, tratamentul epilepsiei este medicamentos. Alegerea unui medicament antiepileptic depinde de următorii factori:

- tipul de epilepsie,
- tipul de criză,
- comorbidități asociate
- terapii concomitente,
- dorința de contracepție sau sarcina.

Se recomandă inițial utilizarea monoterapiei, cu administrarea progresivă a dozelor pentru a evita efectele adverse incipiente ale tratamentului (tulburări digestive și somnolență). Dacă este necesar, va fi administrată progresiv doza maximă tolerată. În cazul unui eșec sau a dezvoltării intoleranței la primul antiepileptic, trebuie luat în considerare un alt medicament antiepileptic, administrat ca monoterapie, în aceleași condiții.

Asocierile terapeutice de 2 medicamente antiepileptice, sunt recomandate numai după eșecul a cel puțin două medicamente administrate ca monoterapie. Pentru cele mai grave cazuri, se recomandă utilizarea triplei terapii sau asocierea a 4 medicamente antiepileptice.

Epilepsia și tratamentul acesteia trebuie reevaluate constant, într-un centru specializat, în cazul raportării eșecului la 1 sau mai multe duble-terapii.

Nevoia de noi medicamente antiepileptice este încă actuală, în pofida unui număr mare de medicamente autorizate pentru tratamentul acestei afecțiuni. Se estimează că aproximativ 20 până la 30% din cazurile de epilepsie raportate sunt farmaco-rezistente. Aceasta reflectă o particularitate a epilepsiei parțiale, deși nivelul de rezistență la medicamente nu este cunoscut cu exactitate. Forma farmaco-rezistentă se asociază cu un risc crescut de deces.



Cele mai recente medicamente antiepileptice adjuvante pentru epilepsie parțială nu au demonstrat superioritate în ceea ce privește eficacitatea față de medicamentele antiepileptice aprobate inițial. Cu toate că profilul de siguranță al noilor medicamente antiepileptice este, în general, mai bun, acest lucru nu a avut un impact asupra ratei de întrerupere a tratamentului indiferent de cauză. În plus, reacții adverse grave care nu au fost raportate în urma administrării de antiepileptice de generație mai veche, au fost semnalate (rar) în urma utilizării noilor medicamente autorizate pentru tratamentul epilepsiei.

În concluzie, este necesară dezvoltarea terapiei antiepileptice de linia 1 și de linia 2, pentru a reduce sau a opri convulsiile în special în cazul formelor farmaco-rezistente de epilepsie.

Eficacitatea și siguranța medicamentului brivaracetam

În vederea evaluării eficacității și siguranței medicamentului brivaracetam, aplicantul a furnizat date din următoarele studii:

- trei studii comparative, dublu-orb, de fază III (N01358, N01252, N01253), care au evaluat eficacitatea și siguranța brivaracetamului administrat zilnic în 2 prize, în doză fixă de 5, 20, 50, 100 sau 200 mg în funcție de studii, versus placebo;
- un studiu comparativ dublu-orb, de fază III (studiul N01254), care a evaluat siguranța brivaracetamului administrat în doze variabile versus placebo.

În plus, au fost furnizate date suplimentare provenite din analize comparative indirecte.

➤ Eficacitate

Studiile de fază III: N01358, N01252, N01253

Obiectivul principal al acestor studii randomizate, dublu-orb, de fază III, a fost evaluarea eficacității brivaracetamului comparativ cu placebo. Dozele de brivaracetam evaluate au fost:

- în studiul N01358: 100 și 200 mg/zi,
- în studiul N01252: 20, 50 și 100 mg/zi,
- în studiul N01253: 5, 20 și 50 mg/zi.

Întrucât în RCP Briviact se recomandă inițierea tratamentului cu o doză de 50 mg/zi sau 100 mg/zi, doza maximă fiind de 200 mg/zi, rezultatele privind eficacitatea brivaracetamului administrat în doză de 5 mg/zi și respectiv de 20 mg/zi, evaluată în studiile N01252 și N01253, nu au fost prezentate.



Tabel 1: Studii de fază III care au evaluat eficacitatea brivaracetamului versus placebo

STUDII CLINICE	N01358	N01252	N01253
Perioada și locul desfășurării studiilor	9 decembrie 2010 - 22 mai 2014 208 centre de investigație din 26 țări (dintre care 2 centre au fost în Franța; nr. de pacienți înrolați = 13)	10 septembrie 2007 - 9 februarie 2009 88 centre de investigație din 12 țări (Europa și India)	7 septembrie 2007 - 2 ianuarie 2009 85 centre de investigație din 12 țări (America de Nord, America de Sud și Australia)
Principalele criterii de includere în studii	- vârstă 16 - 80 ani - epilepsie focală sau sindrom epileptic focal, conform clasificării Ligii Internaționale Împotriva Epilepsiei din 1989 - minim 8 crize parțiale raportate în perioada de observație de 8 săptămâni, înainte de includerea în studiu - minim 2 crize parțiale/lună, cu sau fără generalizare secundară, înregistrate în decursul ultimelor 3 luni - epilepsie care nu a răspuns la tratamentul inițiat cu 1 sau 2 antiepileptice administrate concomitent, cu doză stabilă, în decursul lunii precedente (stimularea nervului X a fost permisă dar nu a fost considerată ca medicație antiepileptică administrată concomitent)		
Principalele criterii de excludere din studii	- pacienți care prezintă crize parțiale simple fără afectare motorie - antecedente sau prezența crizelor tip cluster (crize foarte frecvente sau inseparabile), crize psihogene non-epileptice - antecedente sau prezența stărilor definite ca mare rău epileptic, survenite în anul anterior, sau raportate în perioada de observație - tratament concomitent cu levetiracetam, sau administrat în ultimele 90 de zile (criteriu aplicabil doar pentru studiul N01358)		
Desfășurarea studiilor	La sfârșitul perioadei de observație de 8 săptămâni, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 sau 1:1:1:1 într-unul din următoarele grupuri de tratament: - brivaracetam per os : 100 mg/zi - brivaracetam per os: 200 mg/zi - placebo per os. Randomizarea a fost stratificată în funcție de regiunea geografică, administrarea sau neadministrarea anterioară de levetiracetam, numărul de medicamente antiepileptice utilizate în prealabil (<2,2,>2) Tratamentul a fost administrat de 2X/zi și monitorizat timp de 12 săptămâni. După finalizarea perioadei de tratament, pacienților li s-a oferit posibilitatea de a fi înrolați într-un studiu de monitorizare desfășurat pe o perioadă mai lungă de timp.		
Criteriile principale de evaluare	-criteriu pentru EMA: rata de răspuns de 50%, definită ca procentul de pacienți care prezintă o reducere a frecvenței crizelor parțiale cu cel puțin 50%, după 12 săptămâni de tratament, comparativ cu perioada de observație -criteriu pentru FDA: reducerea frecvenței crizelor parțiale timp de 28 de zile, comparativ cu placebo		



Tabel 1: Studii de fază III care au evaluat eficacitatea brivaracetamului versus placebo (continuare)

STUDII	N01358	N01252	N01253
Principalele criterii secundare de evaluare	- rata de reducere a frecvenței crizelor parțiale - procentul de pacienți fără crize convulsive indiferent de tipul de criză - frecvența crizelor, indiferent de tipul de criză - perioada de timp care a decurs până la debutul primei crize parțiale - scorul determinat prin completarea chestionarului QOLIE-31P - scorul scalelor P-GES și I-GES	- proporția respondenților 50% - frecvența crizelor convulsive săptămânale, indiferent de tipul lor - reducerea frecvenței crizelor convulsive parțiale (exprimată procentual) - procentul pacienților care nu au mai prezentat crize convulsive, indiferent de tipul lor - tipul până la apariția primei crize convulsive parțiale - reducerea ratei de frecvență a crizelor convulsive (tipul IC/I) - scorul determinat prin completarea chestionarului QOLIE-31P - scorul scalelor P-GES și I-GES	





Rezultate

768 de pacienți au fost înrolați și randomizați în trei grupuri în studiul N01358 și respectiv 398 și 396 de pacienți au fost randomizați în patru grupuri în studiile N01252 și N01253.

Distribuția pacienților între grupuri este specificată în tabelul 2.

Caracteristicile pacienților și tipul epilepsiei au fost similare între grupurile de tratament.

Vârsta medie a pacienților incluși în aceste studii a fost cuprinsă între 35 și 40 de ani, iar <50% au fost femei. Pacienții au fost în medie, diagnosticați cu epilepsie în urmă cu aproximativ 20 de ani și mai puțin de 10% au avut un istoric de status epilepticus.

Profilul convulsiilor epileptice a fost similar între grupurile de tratament. Pentru 56-73% dintre pacienți crizele parțiale s-au transformat în convulsii generalizate. Mai puțin de 10% dintre pacienți au prezentat de la început convulsii generalizate.

Mai mult de 80% dintre pacienți au primit în prealabil tratament cu cel puțin două medicamente antiepileptice diferite.

Procentul de pacienți care au încheiat perioada de tratament a fost de aproximativ 91% în toate cele trei studii.

La finalizarea celor trei studii, aproximativ 88% dintre pacienți au fost ulterior înrolați în studii de monitorizare care au fost propuse pacienților de către sponsorul studiilor inițiale. Principalul motiv pentru întreruperea tratamentului a fost reprezentat de apariția unui eveniment advers (4 până la 8% dintre pacienții din grupurile de tratament).



Tabel 2. Caracteristicile demografice și tipurile de crize convulsive parțiale prezentate de pacienții înrolați în studiile clinice de fază III N01358, N01252 și N01253

STUDII	N01358			N01252				N01253			
GRUPURI DE TRATAMENT	Placebo N=263	BRV 100 mg/j N=252	BRV 200 mg/j N=249	Placebo N=100	BRV 20 mg/j N=99	BRV 50 mg/j N=99	BRV 100 mg/j N=100	Placebo N=98	BRV 5 mg/j N=97	BRV 20 mg/j N=100	BRV 50 mg/j N=101
Vârsta (ani), <i>media</i>	39,8 (12,5)	39,1 (13,4)	39,8 (12,8)	36,4 (13,0)	35,7 (12,5)	38,9 (13,6)	38,0 (13,1)	37,5 (12,5)	38,9 (11,6)	37,3 (13,3)	38,8 (12,3)
Femei, <i>n (%)</i>	128 (49,0)	151 (59,7)	117 (46,8)	46 (46,0)	38 (38,4)	45 (45,5)	42 (42,0)	55 (56,1)	48 (49,5)	48 (48,0)	50 (49,5)
Durata epilepsiei (ani), <i>mediana</i>	20,8	20,7	21,9	20,0	20,8	21,0	20,0	23,1	19,8	21,5	26,0
Antecedente de stare de rău epileptic, <i>n (%)</i>	12 (4,6)	7 (2,8)	20 (8,0)	3 (3,0)	8 (8,1)	4 (4,0)	5 (5,0)	11 (11,2)	5 (5,2)	13 (13,0)	10 (9,9)
Profilul crizelor epileptice, <i>n (%)</i>											
Crize parțiale (I)	259 (100)	252 (100)	249 (100)	100 (100)	99 (100)	99 (100)	100 (100)	98 (100)	97 (100)	100 (100)	101 (100)
Crize parțiale simple (IA)	131 (50,6)	112 (44,4)	112 (45,0)	37 (37,0)	34 (34,3)	28 (28,3)	31 (31,0)	48 (49,0)	34 (35,1)	51 (51,0)	48 (47,5)
Crize parțiale complexe (IB)	213 (82,2)	216 (85,7)	220 (88,4)	82 (82,0)	84 (84,8)	87 (87,9)	82 (82,0)	85 (86,7)	86 (88,7)	88 (88,0)	91 (90,1)
Crize parțiale cu generalizare secundară (IC)	146 (56,4)	145 (57,5)	152 (61,0)	64 (64,0)	65 (65,7)	72 (72,7)	66 (66,0)	60 (61,2)	58 (59,8)	63 (63,0)	54 (53,5)
Crize generalizate (II)	12 (4,6)	19 (7,5)	14 (5,6)	4 (4,0)	9 (9,1)	6 (6,1)	5 (5,0)	7 (7,1)	4 (4,1)	10 (10,0)	8 (7,9)
Crize neclasificate (III)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)	0	1 (1,0)	0	1 (1,0)	0	2 (2,1)	0	0
Cluster (IV)	7 (2,7)	9 (3,6)	14 (5,6)	3 (3,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	0	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
Tratament antiepileptic anterior, <i>n (%)</i>	237 (91,5)	235 (93,3)	235 (94,4)	86 (86,0)	83 (83,8)	83 (83,8)	82 (82,0)	80 (81,6)	79 (81,4)	86 (86,0)	83 (82,2)
Numărul pacienților cu 2 și >2 medicamente antiepileptice anterioare, <i>n (%)</i>	213 (82,2)	199 (78,9)	204 (81,9)	67 (67,0)	68 (68,7)	69 (69,7)	67 (67,0)	63 (64,3)	55 (56,7)	66 (66,0)	64 (63,4)
Numărul pacienților cu 2 și > 2 antiepileptice concomitente, <i>n (%)</i>	184 (71,1)	182 (72,2)	180 (72,3)	86 (86,0)	81 (81,8)	79 (79,8)	84 (84,6)	84 (85,7)	83 (85,6)	84 (84,0)	88 (87,1)



Rezultatele obținute în studiul clinic cu protocol N01358 privind eficacitatea brivaracetamului

Rezultatele studiului N01358 (prezentate în Tabelul 3) au relevat o diferență semnificativă statistic între brivaracetam (administrat în doză de 100 sau 200 mg/zi) și placebo:

- în ceea ce privește rata de răspuns de 50% (criteriul solicitat de EMA): 16-17% mai mulți respondenți în grupurile cu brivaracetam comparativ cu placebo;

- în ceea ce privește reducerea frecvenței convulsiilor parțiale ajustate pe o perioadă de 28 de zile (criteriu solicitat de FDA): reducerea relativă cu 23% a crizelor parțiale comparativ cu placebo.

În privința criteriilor secundare de evaluare, rezultatele obținute sugerează o reducere mediană cu 20% a frecvenței crizelor convulsive parțiale în grupuri tratate cu brivaracetam, comparativ cu grupul în care s-a administrat placebo, iar în privința numărului de pacienți fără crize convulsive indiferent de tipul acestora, diferența absolută între grupurile de tratament a fost de 3 - 4%.

Calitatea vieții, evaluată prin intermediul chestionarului QOLIE-31-P, a arătat o îmbunătățire a scorului total în medie cu 3 puncte din 100 de puncte, în grupul placebo și în fiecare grup tratat cu brivaracetam.

Raportările în privința scorului global obținut ca urmare a aprecierii bolii de către pacient, au arătat că 56% dintre pacienții din grupul placebo și respectiv 69-71% dintre pacienții din grupurile tratate cu brivaracetam 100 și respectiv 200 mg/zi, au considerat că boala s-a ameliorat după terapia administrată în studiu. Scorul global al evaluării bolii de către investigator a fost similar.

Tabelul 3. Rezultatele eficacității brivaracetamului comparativ cu placebo obținute în studiul clinic N01358

GRUPURI DE TRATAMENT	Placebo N=263	BRV 100 mg/j N=254	BRV 200 mg/j N=251
Criterii principale de evaluare			
Rata de răspuns 50% (criteriu EMA), n (%)	56 (21,6)	98 (38,9)	94 (37,8)
Odds Ratio versus placebo, IC 95%		2,4 [1,6;3,6]	2,2 [1,5;3,3]
p		<0,001	<0,001
Frecvența crizelor convulsive parțiale ajustată timp de 28 de zile (criteriu FDA)			
în perioada de observație	10,0	9,5	9,3
în perioada de tratament	9,2	6,9	6,8
procentul de reducere versus placebo, IC 95%		22,8 [13,3;31,2]	23,2 [13,8;31,6]
p		<0,001	<0,001
Criterii secundare de evaluare			
Procentul de reducere a frecvenței crizelor convulsive parțiale, mediana	17,6	37,2	35,6
Pacienți fără crize convulsive, n (%)	2 (0,8)	13 (5,2)	10 (4,0)
Frecvența crizelor convulsive indiferent de tipul lor (I+II+III), mediana	8,7	6,3	5,8
Mediana perioadei de timp (zile) care a decurs până la apariția primei crize convulsive, n [IC 95%]	3 [2;3]	5 [3;7]	6 [4;7]

mg/j=mg/zi; BRV= brivaracetam



Rezultatele obținute în studiile clinice N01252 și N01253 privind eficacitatea brivaracetamului

În studiul cu protocol N01253, frecvența săptămânală a crizelor parțiale, determinată pe o perioadă de 12 săptămâni, timp în care s-a administrat medicația de studiu (obiectivul principal al ambelor studii) a fost diferită semnificativ statistic între grupul tratat cu brivaracetam 50 mg/zi și grupul tratat cu placebo, diferența de reducere a frecvenței crizelor convulsive, între grupurile de tratament fiind de 12,8%.

Această diferență nu a fost semnificativă statistic în studiul N01252, rezultatele privind eficacitatea evaluată conform criteriilor secundare pentru doza de brivaracetam de 50 mg / zi și toate rezultatele de eficacitate obținute în cazul administrării dozei de 100 mg/zi brivaracetam nu au fost luate în considerare în evaluarea acestui studiu, deoarece au fost respectate regulile procedurii de analiză ierarhizată.

Rezultatele privind obiectivele secundare din studiul N01253 au fost:

- rata de răspuns de 50% a fost 32,7% în grupul tratat cu brivaracetam 50 mg/zi și respectiv 16,7% în grupul tratat cu placebo ($p = 0,008$).
- numărul median de convulsii de orice tip evaluat săptămânal în timpul perioadei de tratament a scăzut de la 2,9 la 1,7 în grupul care a primit brivaracetam 50 mg/zi și respectiv de la 2,6 până la 2,2, în grupul tratat cu placebo.
- patru pacienți nu au mai prezentat convulsii în grupul tratat cu brivaracetam 50 mg/zi, iar în grupul placebo nu a fost înregistrat niciun pacient fără convulsii.

Dovezi suplimentare de eficacitate a brivaracetamului furnizate de solicitant

1. Analiza studiilor de fază III: N01252, N01253 și N01358

Aplicantul a prezentat o analiză a datelor de eficacitate provenite din studiile menționate. Din această analiză au fost excluși pacienții care au primit levetiracetam la înrolarea în studiile N01252 și N01253. Protocolul studiul N01358 a exclus recrutarea pacienților care primeau tratament cu levetiracetam.

În analiză au fost incluși 1321 de pacienți, dintre care:

- 418 au primit placebo,
- 161 au fost tratați cu brivaracetam în doză de 50 mg/zi
- 332 au fost tratați cu brivaracetam în doză de 100 mg/zi
- 242 au fost tratați cu brivaracetam în doză de 200 mg/zi.

Analiza a relevat următoarele:

- reducerea frecvenței convulsiilor parțiale ajustate pentru 28 de zile, de la 20 la 24% pentru pacienții care au primit brivaracetam (administrat în doze cuprinse între 50 și 200 mg/zi) comparativ cu cei care au avut medicație placebo,
- reducerea frecvenței convulsiilor parțiale în perioada de tratament de 12 săptămâni, de la 16 la 19% pentru pacienții tratați cu brivaracetam raportat la pacienții cu medicație placebo,
- rata de răspuns de 50% a crescut de la 34 până la 40% în cazul pacienților care au primit brivaracetam și a fost de 20% în cazul celor tratați cu placebo.



2. Meta-analiză de comparație indirectă

Compania care a solicitat evaluarea tehnică a brivaracetamului a prezentat o meta-analiză de comparație indirectă. Scopul acestei meta-analize a fost de a evalua eficacitatea și siguranța brivaracetamului comparativ cu alte medicamente antiepileptice indicate la pacienții adulți care prezentau convulsii parțiale. Selectarea studiilor și sursa acestora au fost considerate de către evaluatorii francezi a fi în conformitate cu cerințele standard. Studiile incluse în meta-analiză au evaluat eficacitatea și siguranța medicației antiepileptice pe o perioadă de minim 8 săptămâni.

Utilizând metoda Bayesian, au fost evaluate rezultatele provenite din 63 de studii clinice randomizate și controlate, pentru a realiza comparația dintre brivaracetam și 11 medicamente antiepileptice (eslicarbazepină, lacosamidă, gabapentină, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, perampanel, pregabalină, retigabină, topiramat și zonisamidă).

Analiza primară a datelor luate în considerare, a sugerat următoarele:

- în privința ratei de răspuns de 50%:

- ✓ toate tratamentele antiepileptice cu excepția perampanelului au fost superioare medicației placebo,
- ✓ eficacitatea brivaracetamului nu a fost diferită de cea prezentată de 10 dintre medicamentele antiepileptice,
- ✓ eficacitatea brivaracetamului s-a dovedit a fi inferioară doar levetiracetamului (OR = 1,75; 95% CI [1,03; 2,94]).

- în privința pacienților fără crize convulsive:

- ✓ cinci din nouă tratamente (brivaracetam, levetiracetam, lamotrigină, oxcarbazepina și pregabalină) au fost superioare medicației placebo;
- ✓ eficacitatea brivaracetamului nu a fost diferită de cea prezentată de 9 dintre medicamentele antiepileptice.

3. Comparație indirectă: brivaracetam versus lacosamidă

Meta-analiza de comparație indirectă a fost realizată cu datele provenite din trei studii de fază III, descrise anterior pentru brivaracetam (N01358, N01252 și N01253) și 3 studii de fază III descrise în avizul Comisiei de Transparență din 4 martie 2009 privind lacosamida (VIMPAT, studiile SP667, SP754 și SP755). Pacienții tratați concomitent cu levetiracetam și/sau au prezentat antecedente de status epilepticus în ultimele 12 luni, au fost excluși din analiza.

Datele provenite de la 1791 de pacienți au fost analizate: 992 dintre pacienții evaluați au provenit din studiiile în care s-a administrat brivaracetam (la doze de 50 până la 200 mg/zi) iar 799 de pacienți au provenit din studiile care au evaluat lacosamida (la doze de 200 și până la 400 mg/zi).

Caracteristicile pacienților aferente grupurilor de tratament au fost diferite. A fost aplicat un scor de propensiune pentru a putea fi efectuată comparația.

După aplicarea scorului de propensiune, rezultatele obținute la 12 săptămâni de tratament au evidențiat următoarele:

- frecvența mediană a crizelor convulsive parțiale a scăzut la 36,2% în cazul pacienților tratați cu brivaracetam și la 32,4% în cazul pacienților care au primit lacosamidă;
- rata de răspuns de 50% a fost de 37,0% (brivaracetam) și respectiv de 34,0% (lacosamidă);



- procentul de pacienți care nu au prezentat niciun tip de convulsii a fost de 2,7 (brivaracetam) și respectiv, 1,9% (lacosamidă).

Niciuna dintre aceste diferențe obținută prin comparație indirectă nu a fost semnificativă statistic.

➤ **Siguranța**

A. Date din studiile clinice de fază III

1. Studiul de fază III N01254

Obiectivul principal al studiului clinic randomizat, dublu-orb, de faza III, cu protocol N01254, a fost evaluarea siguranței brivaracetamului administrat în doze cuprinse între 20 și 150 mg/zi comparativ cu placebo, la pacienții cu epilepsie parțială sau generalizată necontrolată, în pofida tratamentului concomitent cu unul sau trei medicamente antiepileptice.

După o perioadă de observație cu durată de 4 săptămâni, 480 de pacienți au fost randomizați în raport de 3:1 la unul din 2 grupuri de tratament (placebo, n = 121; brivaracetam în doză variabilă, n = 359) pentru a primi medicația investigată timp de 16 săptămâni.

În ambele grupuri de tratament, procentul de pacienți care au prezentat un eveniment advers a fost de 66%. Acest eveniment advers a fost atribuit tratamentului în cazul a 32% dintre pacienții din grupul placebo și a 41% dintre pacienții din grupul tratat cu brivaracetam. Evenimentul advers a fost reprezentat în principal, de:

- somnolență (3% în grupul placebo față de 10% în grupul cu brivaracetam);
- cefalee (7% în ambele grupuri);
- fatigabilitate (4% față de 7%).

Procentul de pacienți care au prezentat un eveniment advers grav a fost de 7% în grupul placebo și de 6% în grupul tratat cu brivaracetam. Singurul eveniment advers grav care a fost raportat de > 2 pacienți a fost reprezentat de convulsii (7 pacienți din grupul cu brivaracetam și 1 pacient din grupul placebo). Evenimentele adverse grave au fost considerate legate de medicația de studiu în cazul a 3% dintre pacienții randomizați în fiecare grup de tratament.

Procentul pacienților care au întrerupt medicația de studiu datorită apariției unui eveniment advers (cel mai frecvent raportate: convulsii sau vertij) a fost de 5% în grupul placebo și de 6% în grupul tratat cu brivaracetam.

Un pacient din grupul care a primit brivaracetam a decedat în timpul studiului și acest deces a fost considerat ca fiind puțin probabil determinat de medicația administrată în studiu.

2. Studiile de fază III N01358, N01252 și N01253

Datele provenite din studiile N01358, N01252 și N01253 privind siguranța brivaracetamului au fost similare cu cele raportate în studiul N01254 descris anterior. Acestea sunt prezentate în tabelul 4.



Tabel 4. Date provenite din studiile clinice de fază III N01358, N01252, N01253 privind siguranța brivaracetamului versus placebo

STUDII	N01358			N01252				N01253			
Grupuri de tratament	Placebo N=261	BRV 100 mg/j N=253	BRV 200 mg/j N=250	Placebo N=100	BRV 20 mg/j N=99	BRV 50 mg/j N=99	BRV 100 mg/j N=100	Placebo N=98	BRV 5 mg/j N=97	BRV 20 mg/j N=100	BRV 50 mg/j N=101
Pacienți care au prezentat EA, n (%)	155 (59)	173 (68)	167 (67)	53 (53)	56 (57)	62 (63)	63 (63)	69 (70)	69 (71)	79 (79)	76 (75)
Pacienți cu EA cauzate de tratament, n (%)	58 (22)	97 (38)	110 (44)	31 (31)	23 (23)	37 (37)	42 (42)	35 (36)	43 (44)	46 (46)	56 (55)
Pacienți cu EA grave, n (%)	9 (3)	8 (3)	8 (3)	6 (6)	1 (1)	4 (4)	2 (2)	0	1 (1)	2 (2)	4 (4)
Pacienți cu EA care au determinat întreruperea tratamentului, n (%)	10 (4)	21 (8)	17 (7)	4 (4)	4 (4)	5 (5)	5 (5)	2 (2)	8 (8)	4 (4)	6 (6)
Decese, n (%)	0	0	2 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (1)

mg/j=mg/zi; EA=evenimente adverse; BRV= brivaracetam

B. Date din analiza comparativă indirectă

Unul dintre obiectivele primei meta-analize de comparație indirectă, prezentată de solicitant, a fost evaluarea ratei de întrerupere a tratamentului datorită apariției unui eveniment advers. Analiza a 12 medicamente antiepileptice, inclusiv brivaracetam, a sugerat că rata de întrerupere datorată unui eveniment advers este mai mare pentru 11 din cele 12 medicamente antiepileptice comparativ cu rata obținută ca urmare a utilizării medicației placebo; conform acestui criteriu, brivaracetamul nu s-a dovedit a fi diferit dpdv statistic de placebo (OR = 1,62, 95% CI [0,97, 2,8]). Comparația indirectă între antiepileptice nu a relevat o diferență statistică între brivaracetam și alte tratamente, cu excepția oxcarbazepinei (OR = 3,14, CI 95% [1,4, 6,6]).

Rata evenimentelor adverse grave nu a fost diferită dpdv statistic între brivaracetam și alte antiepileptice, cu excepția lacosamidei (OR = 2,02; 95% CI [1,04; 9,25]). Cu toate acestea, această diferență semnificativă statistic nu a fost confirmată de cea de-a doua analiza comparativă indirectă prezentată de solicitant, în care brivaracetamul a fost comparat cu lacosamida.

C. Date din RCP Briviact

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente ($\geq 10\%$): vertij, somnolență,
- frecvente ($\geq 1\%$, $<10\%$): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $<1\%$): neutropenie, ideatie suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

În urma evaluării datelor prezentate de solicitant, experții francezi au subliniat următoarele aspecte:

- crizele convulsive epileptice sunt simptome legate de condiții foarte heterogene.
- pe termen mediu și lung, epilepsia poate duce la afectarea semnificativă a calității vieții pacientului.



- Briviact face parte dintr-un tratament simptomatic și reprezintă o alternativă în tratamentul convulsiilor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani diagnosticați cu epilepsie, în combinație cu un alt antiepileptic.
- pentru Briviact raportul eficacitate/efectele adverse este important.
- **beneficiu terapeutic pentru sănătatea publică este important.**
- în comparație cu alte medicamente antiepileptice, Briviact nu prezintă beneficii adiționale terapeutice.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE

Institutul Național de Excelență în Sănătate și Îngrijiri Medicale din Regatul Unit nu a publicat pe site-ul oficial raportul de evaluare a medicamentului brivaracetam indicat ca tratament adjuvant pentru epilepsie.

2.2.2. SMC

Agenția scoțiană de evaluare a tehnologiilor medicale a evaluat medicamentul brivaracetam cu indicația menționată la punctul 1.9 [3]. Raportul de evaluare cu nr. 1160/16 a fost publicat pe site-ul instituției scoțiene la data de 11 iulie 2016. Experții scoțieni au analizat datele de eficacitate și siguranță provenite din studiile clinice N01252, N01253 și N01358 descrise la punctul 2.1.

Rezultatele obținute în aceste studii sunt sistematizate în tabelele următoare:

Tabel 5. Rezultatele din studiile clinice N01252 și N01253 în privința criteriilor principale și secundare

	Studiul clinic N01252			Studiul clinic N01253	
	Brivaracetam 50mg/zi N=99	Brivaracetam 100mg/zi N=100	Placebo N=100	Brivaracetam 50mg/zi N=101	Placebo N=96
Criterii principale de evaluare					
Mediana frecvenței inițiale a convulsiilor cu debut parțial determinată săptămânal	1.80	2.0	2.1	2.9	2.6
Mediana reducerii frecvenței convulsiilor focale determinată săptămânal, comparativ cu placebo, %	6.5%	12%	-	13%	-
Valoarea p	p=0.261	p=0.037 (nominal)	-	p=0.025	-
Criterii secundare de evaluare					
≥50% rata de răspuns, % (n/N)	27% (27/99)	36% (36/100)	20% (20/100)	33% (33/101)	17% (16/96)
Proporția pacienților fără convulsii, % (n/N)	0%	4.0% (4/100)	0%	4.0% (4/101)	0%
Valoarea p	p=0.339	p=0.023	-	p=0.008	



Tabel 6. Rezultatele obținute în studiul clinic cu protocol N01358 în privința criteriilor principale și secundare

	Brivaracetam 100mg/zi (n=252)	Brivaracetam 200mg/zi (n=249)	Placebo (n=259)
Criterii principale de evaluare			
Mediana frecvenței convulsiilor cu debut parțial determinată inițial, pe o perioadă de 28 de zile	9.5	9.3	10.0
Mediana reducerii frecvenței convulsiilor focale determinată pe o perioadă de 28 de zile, comparativ cu placebo, %	23%	23%	-
Valoarea p	p<0.001	p<0.001	-
≥50% rata de răspuns, % (n/N)	39% (98/252)	38% (94/249)	22% (26/259)
Valoarea p	p<0.001	p<0.001	-
Criterii secundare de evaluare			
Proporția pacienților fără convulsii, % (n/N)	5.2% (13/252)	4.0% (10/249)	0.8% (2/259)

Rezultatele interimare provenite din alte 2 studii clinice (N01125 și N01199) aflate în curs de desfășurare la data evaluării au fost examinate de experții scoțieni. În aceste studii s-a administrat brivaracetam într-o doză inițială identică cu cea administrată în studiul anterior, care a fost ulterior ajustată până la 200 mg/zi.

Pentru studiul clinic N01125 au fost recrutați 853 de pacienți, dintre care, la data de 17 ianuarie 2014, până la care au fost înregistrate datele clinice în vederea efectuării analizei intermediare, 293 de pacienți erau încă în tratament cu brivaracetam, după 96 de luni de medicație administrată. Reducerea mediană față de valoarea inițială a frecvenței crizelor per 28 de zile a fost de 42% în cazul pacienților tratați cu brivaracetam. 43% a fost procentul pacienților cu o rată de răspuns la tratament de 50%.

În studiul N01199, au fost înrolați 668 de pacienți, dintre care 239 erau încă în tratament (în cazul expunerii la brivaracetam de până la 90 de luni) la data ultimei înregistrări a datelor clinice în vederea inițierii primei analize intermediare. Reducerea mediană față de momentul inițial a frecvenței crizelor timp de 28 de zile a fost de 55% pentru pacienții tratați cu brivaracetam. 54% a fost procentul pacienților cu o rată de răspuns la tratament de 50%.

Profilul de siguranță al brivaracetamului comparativ cu alte medicamente antiepileptice nu a putut fi apreciat de către experții scoțieni întrucât nu au existat date. Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) a constatat că profilul de siguranță al brivaracetamului este acceptabil, în limita așteptărilor, pe baza experienței cu levetiracetam.

Compania care a solicitat evaluarea brivaracetamului în vederea rambursării, a raportat date de siguranță colectate în studiile pivot descrise anterior (N01252, N01253). Evenimentele adverse legate de medicament au apărut la 47% (94/200), 40% (141/353), 44% (109/250) și 30% (139/459) dintre pacienții tratați cu brivaracetam 50 mg/zi, brivaracetam 100mg/zi, brivaracetam 200 mg/zi, respectiv grupuri tratate cu medicație placebo.

Evenimentele adverse grave au fost determinate de administrarea medicației de studiu în cazul a 0,5% (1/200), 0,8% (3/353), 0,8% (2/250) și 0,4% (2/459) dintre pacienții tratați cu brivaracetam în doze de 50 mg/zi, 100 mg/zi și 200 mg/zi și respectiv dintre pacienții care au primit placebo.



Cele mai frecvente evenimente adverse asociate medicației administrate în studii (care au apărut la $\geq 5\%$ dintre pacienți din orice grup) au fost: somnolența (14% [toate dozele de brivaracetam] față de 8,5% [placebo]), amețeli (11% față de 7,2%), cefalee (10,0% față de 10,2%) și fatigabilitate (8,2% față de 3,7%).

Antiepilepticele pot induce tulburări psihotice. Una dintre manifestările frecvente întâlnite la pacienții cu epilepsie este psihoza. Având în vedere raportările din studiile clinice în care s-a administrat brivaracetam și faptul că nu a putut fi exclusă o relație de cauzalitate cu brivaracetam (pacienții tratați cu brivaracetam au raportat ideeație/comportament suicidal), tulburarea psihotică a fost inclusă în secțiunea efecte nedorite din rezumatul caracteristicilor produsului Briviact (ideeația suicidală a fost inclusă în RCP Briviact ca un efect de clasă al antiepilepticelor înregistrat cu o frecvență mai mică).

Impactul economic produs de terapia cu brivaracetam

Compania a prezentat o analiză de cost-minimizare, în care brivaracetamul a fost comparat cu lacosamida. Rezultatele acestei analize au relevat că terapia cu brivaracetam administrată timp de 2 ani, are un cost de 3,080£, în timp ce, costul terapiei cu lacosamida, pentru aceeași perioadă de timp, a fost de 3,082£. Diferența dintre cele două tratamente a fost de 2£.

Aplicantul a efectuat două analize de sensibilitate, în care a inclus evenimentele adverse grave și a aplicat rate de discount diferite. Analiza în care au fost luate în considerare evenimentele adverse s-a bazat pe faptul că terapia cu lacosamida se asociază cu rate crescute de apariție a evenimentelor adverse, comparativ cu brivaracetamul. Aceasta a demonstrat că brivaracetamul produce un impact bugetar negativ, raportat la terapia cu lacosamidă.

Cu toate că au fost identificate unele deficiențe ale analizei prezentate de solicitant, experții scoțieni au concluzionat că modelul economic este demonstrat.

Brivaracetamul a primit în urma evaluării datelor prezentate aviz favorabil rambursării pentru utilizare restricționată în cazurile de epilepsie refractară.

2.2.3. IQWIG

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale (IQWIG) din Germania au fost publicate 2 rapoarte de evaluare a medicamentului brivaracetam cu indicația epilepsie.

Primul raport de evaluare este datat 12 mai 2016[4]. Raportul menționează comparatorii adecvați pentru brivaracetam propuși de experții Comitetului Federal, în vederea stabilirii eficacității adiționale a brivaracetamului față de alte medicamente antiepileptice. Aceștia sunt reprezentați de: eslicarbazepină, gabapentin, lacosamid, lamotrigină, levetiracetam, oxcarbazepină, pregabalin, topiramat, acid valproic și zonisamidă.

Compania care a solicitat evaluarea brivaracetamului a depus documentele necesare doar pentru evaluarea comparativă cu 2 dintre medicamentele specificate de Comitetul Federal German (lacosamidă și eslicarbazepină). Argumentul oferit de companie privind alegerea efectuată a fost că toate medicamentele specificate de Comitetul Federal German reprezintă opțiuni de tratament individual complementar antiepileptic.

În vederea evaluării au fost prezentate, de către aplicant, 3 comparații indirecte bazate pe studii randomizate și controlate (întrucât nu au fost disponibile rezultate provenite din studii de comparație directă):

- brivaracetam versus lacosamidă
- brivaracetam versus eslicarbazepină
- brivaracetam versus lacosamidă și eslicarbazepină (analiză combinată a studiilor privind lacosamida și eslicarbazepina).



Compania a identificat și a prezentat 6 studii care au evaluat terapia cu brivaracetam (N01114, N01193, N01252, N01253, N01254 și N01358), 4 studii care au evaluat terapia cu lacosamidă (EP0008, SP667, SP754 și SP755) și 5 studii cu eslicarbazepină (BIA-2093-201, BIA-2093-301, BIA-2093-302, BIA-2093-303 și BIA-2093-304).

Pentru fiecare din cele 15 studii clinice, comparatorul comun pentru brivaracetam, lacosamidă sau eslicarbazepină a fost reprezentat de terapia standard antiepileptică + placebo.

Evaluatorii germani au solicitat aplicantului furnizarea de dovezi care să susțină că terapia cu lacosamidă sau eslicarbazepină a reprezentat tratamentul optim pentru pacienții incluși în studiile prezentate. Compania nu a furnizat aceste dovezi. Cu toate acestea, au existat alte motive pentru care comparațiile indirecte prezentate de solicitant (brivaracetam versus lacosamid și brivaracetam versus eslicarbazepină) nu au putut fi utilizate în evaluarea beneficiului terapeutic adițional pentru medicamentul brivaracetam.

➤ *Studiile cu brivaracetam*

Dintre cele 6 studii incluse de companie în comparațiile indirecte, numai studiul N01254 a fost considerat de experții germani ca având potențial relevant pentru o comparație indirectă. Design-ul celorlalte studii a inclus unul sau mai multe aspecte contraindicate unei evaluări în vederea stabilirii beneficiilor terapeutice.

Aceste aspecte au fost clasificate, după cum urmează:

- absența titrărilor de doze (doza de brivaracetam nu a fost titrată individual așa cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului Briviact): 4 din cele 5 studii prezentate (nu a fost luat în considerare studiul considerat relevant pentru realizarea comparației indirecte)
- durata foarte scurtă de desfășurare a studiului: 2 din cele 5 studii prezentate (nu a fost luat în considerare studiul considerat relevant pentru realizarea comparației indirecte).

➤ *Comparația indirectă: brivaracetam versus lacosamidă*

Comparația indirectă dintre brivaracetam și lacosamidă nu a fost realizată întrucât studiile prezentate de companie au fost considerate inadecvate pentru evaluarea beneficiilor aduse de terapia cu brivaracetam. Majoritatea studiilor incluse de companie drept dovezi nu au fost similare pentru realizarea unei comparații indirecte. În plus, aplicantul nu a prezentat analize pentru toate obiectivele relevante, deși datele corespunzătoare erau disponibile.

➤ *Comparația indirectă: brivaracetam versus eslicarbazepină*

Comparația indirectă dintre brivaracetam și eslicarbazepina nu a fost realizată întrucât studiile prezentate de companie au fost considerate inadecvate pentru evaluarea beneficiilor aduse de terapia cu brivaracetam. Argumentele evaluatorilor germani au fost identice cu cele menționate anterior (la *Comparația indirectă: brivaracetam versus lacosamidă*).

➤ *Compararea indirectă a brivaracetamului față de lacosamid / eslicarbazepină*

Deoarece ambele comparații indirecte brivaracetam versus lacosamidă sau brivaracetam versus eslicarbazepină au fost inadecvate, comparația indirectă brivaracetam versus lacosamid + eslicarbazepină (analiză combinată) nu a fost posibilă pentru evaluarea beneficiului terapeutic suplimentar adus de brivaracetam.



Pe baza rezultatelor prezentate de companie, amplitudinea și probabilitatea beneficiului adițional determinat de medicamentul brivaracetam comparativ cu alte medicamente antiepileptice nu au fost demonstrate, în opinia evaluatorilor germani.

În cel de-al doilea raport de evaluare publicat pe site-ul IQWiG, datat 13 iulie 2016, se menționează că la data de 20 iunie 2016 Comitetul Federal din Germania a însărcinat Institutul pentru Calitate și Eficiență în Sănătate (IQWiG) să efectueze o evaluare suplimentară în vederea stabilirii existenței unui beneficiu adițional asociat administrării de brivaracetam, comparativ cu alte medicamente antiepileptice [5].

Reevaluarea brivaracetamului ca tratament pentru epilepsie s-a efectuat în urma depunerii de către compania solicitantă a altor comparații indirecte dar și a rezultatelor solicitate inițial de către evaluatorii germani, respectiv date privind frecvența convulsiilor și evenimentele adverse specifice, care au lipsit din dosarul inițial. În această nouă evaluare au fost incluse numai studiile N01254, EP0008 și SP755.

Studiul N01254 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat în vederea aprobării centralizate a brivaracetamului. Studiul a avut 2 brațe de tratament: brivaracetam într-o doză individuală de 20 mg / zi până la 150 mg / zi și placebo. Brivaracetam și placebo au fost administrate suplimentar față de terapia standard cu 1 până la 3 medicamente antiepileptice. Studiul a fost realizat în Europa de Vest, Europa de Est și Asia.

Au fost incluși pacienții cu epilepsie parțială sau generalizată, cu vârste cuprinse între 16 și 70 de ani. Populația pacienților cu epilepsie parțială a fost relevantă pentru evaluarea beneficiului actual prezentat de brivaracetam: 431 din cei 480 de pacienți incluși au fost diagnosticați cu epilepsie parțială (90%).

Unul dintre criteriile de includere în studiu a fost reprezentat de pacienți care au prezentat cel puțin 2 crize convulsive parțiale pe lună în cursul ultimelor 3 luni înainte de înrolarea în studiu și cel puțin 4 convulsii cu debut parțial, cu sau fără generalizare secundară, în cele 4 săptămâni înainte de perioada inițială.

La sfârșitul perioadei inițiale de 4 săptămâni, pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 3: 1 pe unul din 2 brațe de tratament, 323 pacienți au fost incluși pe brațul brivaracetam, iar 108 pacienți pe brațul cu placebo.

Factorii de stratificare au fost reprezentați de:

- tipul de epilepsie (localizare / generalizată),
- regiune geografică
- tratamentul concomitent cu levetiracetam la începutul studiului.

Proporția pacienților cu levetiracetam ca terapie de bază a fost limitată la 20%. După randomizare, doza inițială de 20 mg pe zi brivaracetam a fost crescută treptat și individual, într-o fază de titrare de 8 săptămâni. Apoi, doza obținută a fost stabilă pentru încă 8 săptămâni (perioada de întreținere). Doza inițială de 20 mg pe zi nu a fost relevantă pentru evaluarea beneficiului actual prezentat de brivaracetam, deoarece doza inițială aprobată este de 50 mg pe zi (în conformitate cu RCP). Sfârșitul studiului a fost urmat de o fază de titrare de reducere a dozei administrate sau de tranziție la un studiu de extensie cu design deschis, cu un singur braț de tratament.

Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de frecvența crizelor parțiale săptămânale, apărute în timpul fazei de tratament cu durată de 16 săptămâni (titrare + întreținere). Obiectivele relevante legate de pacient au fost reprezentate de: procentul de pacienți fără convulsii, rata de răspuns de 50%, impactul asupra calității vieții asociate sănătății (prin utilizarea chestionarului QOLIE-31-P) și rata de evenimentele adverse.



Studiul EP0008 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat în China și Japonia. Studiul a avut 3 brațe de tratament: lacosamid în doze de 200 mg/zi până la 400 mg/zi și placebo. Lacosamida și placebo au fost administrate suplimentar față de terapia standard cu 1 până la 3 antiepileptice.

Au fost incluși pacienții care prezentau convulsii epileptice cu declanșare parțială, cu sau fără generalizare secundară, cu vârste cuprinse între 16 și 70 de ani. Unul dintre criteriile de includere în studiu a fost reprezentat de pacienți care prezentau convulsii cu debut parțial timp de cel puțin 2 ani, în pofida tratamentului cu cel puțin 2 antiepileptice cu o medie de 4 convulsii pe lună, cu perioade între convulsii de cel mult 21 de zile.

548 de pacienți au fost înscriși în studiu. La sfârșitul unei perioade de referință de 8 săptămâni, pacienții au fost repartizați aleatoriu în raport de 1:1:1, stratificat în funcție de țară (China/Japonia), la unul din 3 brațe de tratament: 181 de pacienți au fost alocați pe brațul cu lacosamidă în doză de 400 mg/zi, 183 de pacienți au fost alocați pe brațul cu lacosamidă în doză de 200mg/zi, iar 184 de pacienți au fost alocați pe brațul placebo.

După randomizare, a urmat o fază de titrare de 4 săptămâni, timp în care doza utilizată pe brațul cu lacosamidă a fost crescută treptat până la doza de 400 mg pe zi. Dacă s-a considerat necesar, doza a fost redusă cu 100 mg la sfârșitul fazei de titrare. Ulterior, doza obținută a fost considerată stabilă timp de 12 săptămâni (perioada de întreținere). Sfârșitul studiului a fost urmat de o fază de scădere progresivă a dozei de medicament investigat sau de o tranziție la un studiu de extensie, cu design deschis, cu un singur braț de tratament. Obiectivul principal al studiului a fost reprezentat de modificarea frecvenței convulsiilor cu debut parțial pe o perioadă de 28 de zile, începând de la includerea în studiu și până la perioada de administrare a dozei de întreținere. Alte obiective relevante pentru pacient au fost: procentul de pacienți care nu au mai prezentat convulsii, rata de răspuns de 50% și rata de evenimente adverse.

Studiul SP755 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat în Europa și Australia. Studiul a avut 3 brațe de tratament: lacosamida în doze de 200 mg/zi până la 400 mg/zi și placebo. Lacosamida și placebo au fost administrate suplimentar față de terapia standard cu 1 până la 3 antiepileptice.

Au fost incluși pacienții care prezentau convulsii epileptice cu declanșare parțială, cu sau fără generalizare secundară, cu vârste cuprinse între 16 și 70 de ani. Unul dintre criteriile de includere în studiu a fost reprezentat de pacienți care prezentau convulsii cu debut parțial timp de cel puțin 2 ani, în pofida tratamentului cu cel puțin 2 antiepileptice, cu o medie de 4 convulsii pe lună, cu cel mult 21 de zile între crize.

485 de pacienți au fost înscriși în studiu. La sfârșitul unei perioade inițiale de 8 săptămâni, pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 1: 1: 1, stratificat în funcție de țară, la unul din 3 brațe de tratament: 159 pacienți la brațul relevant cu lacosamidă de 400 mg/zi, 163 pacienți la placebo, iar restul au fost alocați pe brațul cu lacosamidă de 200 mg/zi.

După randomizare, a urmat o fază de titrare de 4 săptămâni, timp în care doza de lacosamidă a fost ajustată treptat până la 400 mg pe zi. Dacă a fost necesar, doza a putut fi redusă cu 100 mg la sfârșitul fazei de titrare. Ulterior, doza obținută a rămas stabilă timp de 12 săptămâni (perioada de întreținere). Sfârșitul studiului a fost urmat de o fază de reducere treptată a dozei sau de o tranziție la un studiu de extensie cu regim deschis de administrare a medicației de studiu și cu un singur braț de tratament.

Obiectivul principal al studiului, pentru aprobarea defășurării în SUA, a fost reprezentat de modificarea frecvenței convulsiilor parțiale pe o perioadă de 28 de zile de la perioada inițială până la perioada de întreținere, iar pentru aprobarea defășurării studiului în Europa, obiectivul studiului a fost reprezentat de rata de răspuns de 50% evaluată în intervalul dintre perioada inițială și perioada de întreținere.



Obiectivele relevante ale pacienților au fost: procentul de pacienți care nu au mai prezentat convulsii, impactul terapiei administrate asupra calității vieții legate de sănătate (QOLIE-31) și rata de evenimente adverse.

Rezultatele acestor studii sunt redată în tabelele următoare:

Tabel 7: Caracteristicile pacienților înrolați (aspecte demografice) - brivaracetam versus lacosamidă

STUDII CLINICE	N	Vârsta (ani) media (SD)	Sex (F/B) %	Etnicitate (caucazieni/rasa neagră/asiatici/alții %)	Înteruperea tratamentului n %	Înteruperea studiului n (%)
GRUPURI DE TRATAMENT						
STUDIU PENTRU EVALUAREA BRIVARACETAMULUI						
N01254^d						
BRV 20-150 mg	323	36 (12)	49/51	58/0/42/0	33 (10.2)	33 (10.2)
Placebo	108	37 (12)	44/56	57/0/42/1 ^e	10 (9.3)	10 (9.3)
STUDII PENTRU EVALUAREA LACOSAMIDEI						
EP0008^f						
LCM 400 mg	181	32 (12)	42/58	0/0/100/0	30 (16.8) ^g	31 (17.3)
Placebo	184	32 (12)	45/55	0/0/100/0	15 (8.2) ^g	17 (9.3)
SP755^f						
LCM 400 mg	159	38 (13)	57/43	99/0/1/0	35 (22.2) ^g	36 (22.8)
Placebo	163	39 (11)	43/57	99/0/1/0	16 (10.1) ^g	18 (11.3)

Pentru calcularea numărului de întreruperi de tratament au fost luați în considerare pacienți care au intrat în faza de tratament, în perioada de creștere a dozei medicamentului administrat în studiu și în perioada de întreținere a dozei medicamentului din studiu.

Pentru calcularea numărului de întreruperi a studiului au fost luați în considerare pacienți care intrat în faza de tratament și care au participat la reducerea treptată a dozei medicamentului administrat în studiu și la faza de conversie (tranziție).

BRV=brivaracetam

LCM=lacosamidă

N= numărul de pacienți randomizați

SD=deviație standard

^d: date referitoare la numărul de pacienți incluși în populația considerată a fi în intenție de tratament

^e: alții include pacienți americani, pacienți care locuiesc în Alaska, Hawaii, în insulele Oceanului Pacific sau cei aparținând rasei mixte

^f: date referitoare la numărul de pacienți incluși în setul complet de analiză

^g: calcul efectuat de către experții institutului



Tabel 8: Caracteristicile pacienților înrolați (caracteristicile afecțiunii) - brivaracetam vs. lacosamida

Studii		Vârsta de debut a bolii (ani) media (SD)	Durata bolii și randomizarea (ani) media (SD) Mediana (min; max)	Numărul de convulsii cu debut parțial apărute pe o perioadă de 4 săptămâni, evaluate inițial, mediana (min; max)
Grupuri de tratament	N			
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului				
N01254^a				
BRV 20-150 mg	323	14.7 (10.3)	21.8 (12.5) 20.0 [0.9; 60.3] [Q1; Q3]: [13.0; 30.42]	8.8 [1.6; 714.4] ^b 1s: 2.2 [0.4; 178.6]
Placebo	108	14.6 (11.3)	22.1 (11.7) 21.67 [1.8; 63.0] [Q1; Q3]: [15.00; 27.00]	9.2 [3.2; 479.6] ^b 1s: 2.3 [0.8; 119.9]
Studii pentru evaluarea lacosamidei				
EP0008^c				
LCM 400 mg	181	ND	17.9 (11.7) 15.45 [0.4; 56.4]	10.0 [2.6; 221.0]
Placebo	184	ND	16.8 (11.5) 14.34 [1.2; 59.0]	10.5 [3.6; 707.6]
SP755^c				
LCM 400 mg	159	ND	22.8 (13.2) 22.3 [1.8; 61.9]	10.3 [3.1; 2415.8]
Placebo	163	ND	21.3 (12.3) 20.2 [2.2; 50.8]	9.9 [3.6; 220.0]

^a : date referitoare la numărul de pacienți incluși în populația aflată în intenție de tratament

^b : calcul efectuat de către experții institutului, multiplicat cu factorul 4

^c : date referitoare la numărul de pacienți incluși în setul complet de analiza

Q= cvartilă

N = numărul de pacienți randomizați

ND= absența datelor

1 s: 1 săptămână

SD=deviația standard



**Tabel 9: Rezultatele privind morbiditatea (rata de răspuns 50%, absența convulsiilor):
brivaracetam vs. lacosamida**

Obiective Comparații Studii	Brivaracetam vs. lacosamida		Placebo		Diferența între grupuri
	N	Pacienți cu rezultate	N	Pacienți cu rezultate	RR [95% CI]; valoarea p
	n (%)		n (%)		
Morbiditate					
50%rata de răspuns					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^b	323	98 (30.3)	108	18 (16.7)	1.82 [1.16; 2.86]; 0.008 ^c
Studii pentru evaluarea lacosamidei administrată în doză de 400mg					
EP0008 ^d	179	82 (45.8)	183	28 (15.3)	2.99 [2.06; 4.36]; < 0.001 ^c
SP755 ^d	158	61 (38.6)	159	33 (20.8)	1.86 [1.30; 2.67]; < 0.001 ^c
Total	Heterogenicitate: I ² = 68.8%, p = 0.073				
Comparație indirectă ajustată ^e :					
brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					
N01254 și EP0008:					0.61 [0.34; 1.10]; 0.098
N01254 și SP755:					0.98 [0.55; 1.75]; 0.942
Absența convulsiilor					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^b					
Întreținere (8 s)	323	21 (6.5)	108	0 (0)	14.47 [0.88; 236.81]; 0.061
Treatment ^a (16 s)	323	5 (1.5)	108	0 (0)	3.70 [0.21; 66.38]; 0.221 ^c
Studii pentru evaluarea lacosamidei în doză de 400mg					
EP0008 ^d					
Întreținere (12 s)	179	8 (5.4)	183	0 (0)	17.38 [1.01; 298.85]; 0.049
Treatment ^a (16 s)	Absența datelor evaluabile				
SP755 ^d					
Întreținere (12 s)	158	3 (1.9)	159	3 (1.9)	1.01 [0.21; 4.91]; 0.994
Treatment ^a (16 s)	Absența datelor evaluabile				
Total întreținere	Heterogenicitate: I ² = 71.3%, p = 0.062				

^a: durata fazei de tratament (titrare + întreținere)

^b: date referitoare la numărul de pacienți incluși în populația aflată în intenție de tratament

^c: calculul RR, CI 95% și a valorii p de către experții institutului german

^d: date referitoare la numărul de pacienți incluși în setul complet de analiza

^e: efectuarea ajustării comparației indirecte de către experții institutului german

CI= interval de încredere

N= nr. de pacienți analizați

RR=riscul relativ

S=săptămână

n= nr. de pacienți cu cel puțin un rezultat



Tabel 10: Rezultatele privind morbiditatea (frecvența convulsiilor): brivaracetam vs. lacosamida

Obiective Studii	Brivaracetam / lacosamida			Placebo			Diferența între grupuri
	N ^a	Media valorilor inițiale (SD)	Modificări la finalul studiului media LS ^b (SE)	N ^a	Media valorilor inițiale (SD)	Modificări la finalul studiului media LS ^b (SE)	MD [95% CI]; valoarea p
Morbiditate							
Frecvența ^c convulsiilor							
Studii pentru evaluarea brivaracetamului							
N01254 ^d	323	1.38 (0.73)	per 1 S : 1.171 (0.035)	108	1.37 (0.74)	timp de 1 S : 1.201 (0.053)	-0.03 [-0.15; 0.09]; ND
			per 28 de zile 4.68 (2.52) ^e			timp de 28 de zile: 4.8 (2.2) ^e	Analiza 1 ^f : -0.12 [-0.62; 0.38]; ND
							Analiza 2 ^g : -0.12 [-0.27; 0.03]; ND
Studii pentru evaluarea lacosamidei administrată în doză de 400 mg							
EP0008	179	20.70 (28.06)	per 28 de zile 2.016 (ND)	183	26.71 (57.90)	per 28 de zile 2.520 (ND)	-0.50 [-0.64; -0.37]; ND
SP755	158	42.0 (203.39)	per 28 de zile 2.255 (ND)	159	21.8 (31.18)	per 28 de zile 2.418 (ND)	-0.16 [-0.32; -0.01]; ND
Total							Heterogenicitate: I ² = 90.3%, p = 0.001
Comparație indirectă ajustată ^h :							
brivaracetam vs. lacosamide 400 mg							
Analiza 1 ^f :							
N01254 și EP0008:							0.39 [-0.13; 0.90]; 0.146
N01254 și SP755:							0.04 [-0.48; 0.57]; 0.872
Analiza 2 ^g :							
N01254 și EP0008:							0.39 [0.18; 0.59]; < 0.001
N01254 și SP755:							0.04 [-0.17; 0.26]; 0.695

^a: numărul de pacienți care au fost luați în considerare în vederea efectuării analizei calculului privind estimarea efectului; valorile de la începutul studiului s-ar putea să se fi bazat pe alt nr. de pacienți

^b: analiza populației de pacienți care au fost incluși în setul complet de analiza

^c: date privind perioada de întreținere: studiul N01245: 8 săptămâni, studiul EP0008 și studiul SP755: fiecare cu câte 12 săptămâni

^d: date referitoare la numărul de pacienți incluși în populația aflată în intenție de tratament

^e: SD=deviație standard

^f: Analiza 1: multiplicarea cu 4 a mediei celor mai mici pătrate și a erorii standard asociată grupurilor de tratament (calcul efectuat de către experții institutului)

^g: Analiza 2: multiplicarea cu 4 a valorilor medii, SE-eroarea standard estimată ca media erorii standard (=0,075) a efectului estimat în studiile cu lacosamidă (calculul experților institutului)

^h: ajustarea comparației indirecte, utilizând metoda Bucher (calcul efectuat de către experții institutului)

LS=cele mai mici patrate; CI=interval de încredere; MD=diferența medie; ND= absența datelor; N=nr. de pacienți analizați;



**Tabel 11: Rezultatele privind impactul asupra calității vieții,
comparație indirectă brivaracetam vs. lacosamida**

Obiective Studii	Brivaracetam / lacosamida			Placebo			Diferența între grupuri SMD [95% CI]; Valoarea p
	N ^a	Media valorilor inițiale (SD)	Media modificărilor finale ^b (SD)	N ^a	Media valorilor inițiale (SD)	Media modificărilor finale ^b (SD)	
Impactul asupra calității vieții							
QOLIE-31 scorul total							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului N01254 ^c	284	55.9 (15)	4.2 (13.7)	98	54.4 (13.8)	3 (12.6)	0.09 [-0.14; 0.32]; 0.447
Studiu pentru evaluarea lacosamidei 400mg SP755	146	54.3 (14.6)	2.5 (13.3)	152	57.5 (15.5)	1.7 (11.3)	0.06 [-0.16; 0.29]; 0.576
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							-0.02 [-0.35; 0.30]; ND
QOLIE-31 funcția cognitivă							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului N01254 ^c	290	57.6 (23)	5.5 (18.6)	99	56.1 (23.1)	2.3 (19.9)	0.17 [-0.06; 0.40]; 0.148
Studiu pentru evaluarea lacosamidei SP755	146	54.2 (21.2)	3.1 (16.6)	152	57.9 (22)	1.6 (16.5)	0.09 [-0.14; 0.32]; 0.436
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							-0.08 [-0.40; 0.24]; ND
QOLIE-31 status emoțional							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului N01254 ^c	287	60.3 (17.9)	2.8 (18.1)	99	58.7 (18)	2 (19.3)	0.04 [-0.19; 0.27]; 0.710
Studiu pentru evaluarea lacosamidei 400mg SP755	146	58 (16.4)	1.7 (16)	152	61.8 (16.4)	2 (14)	-0.02 [-0.25; 0.21]; 0.863
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							-0.06 [-0.39; 0.26]; ND



**Tabel 11: Rezultatele privind impactul asupra calității vieții,
comparație indirectă brivaracetam vs. lacosamida (Continuare)**

Obiective Studii	Brivaracetam / lacosamida			Placebo			Diferența între grupuri
	N ^a	Media valorilor inițiale (SD)	Media modificărilor finale ^b (SD)	N ^a	Media valorilor inițiale(SD)	Media modificărilor finale ^b (SD)	SMD [95% CI]; Valoarea p
QOLIE-31 - activități zilnice							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului							
N01254 ^c	290	58.1 (21.8)	2.7 (23.5)	99	54.5 (21.2)	5.6 (21.9)	-0.13 [-0.35; 0.10]; 0.282
Studiu pentru evaluarea lacosamidei							
SP755	146	54.5 (24.3)	1.1 (21.5)	152	56.9 (23.2)	1.3 (20)	-0.01 [-0.24; 0.22]; 0.934
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							0.12 [-0.21; 0.44]; ND
QOLIE-31 vitalitate/fatigabilitate							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului							
N01254 ^c	286	50.1 (19.7)	3.3 (19.1)	99	49.2 (17.3)	3 (18)	0.02 [-0.21; 0.24]; 0.892
Studiu pentru evaluarea lacosamidei 400mg							
SP755	146	51.7 (17)	2.4 (16.9)	152	56.3 (18.8)	0.4 (16.2)	0.12 [-0.11; 0.35]; 0.299
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							0.10 [-0.22; 0.43]; ND
QOLIE-31: temeri privind convulsiile							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului							
N01254 ^c	291	43.1 (25.7)	10.3 (22)	99	47.1 (28)	4.7 (23.2)	0.25 [0.02; 0.48]; 0.032
Studiu pentru evaluarea lacosamidei 400mg							
SP755	146	48.4 (24.9)	6.4 (22.4)	152	50.6 (28.1)	3.4 (19.3)	0.14 [-0.08; 0.37]; 0.217
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							-0.11 [-0.43; 0.22]; ND



**Tabel 11: Rezultatele privind impactul asupra calității vieții,
comparație indirectă brivaracetam vs. lacosamida (Continuare)**

Obiective Studii	Brivaracetam / lacosamida			Placebo			Diferența între grupuri SMD [95% CI]; Valoarea p
	N ^a	Media valorilor inițiale(SD)	Media modificărilor finale ^b (SD)	N ^a	Media valorilor inițiale (SD)	Media modificărilor finale b (SD)	
QOLIE-31: efectul medicației							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului N01254 ^c	290	59.2 (25.5)	-0.2 (25.8)	99	58.3 (24.8)	2.8 (27.2)	-0.11 [-0.34; 0.11]; 0.326
Studiu pentru evaluarea lacosamidei 400mg SP755	146	55.9 (28.7)	-1 (24.5)	152	54.7 (29)	3.3 (26.6)	-0.17 [-0.40; 0.06]; 0.149
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							-0.05 [-0.38; 0.27]; ND
QOLIE-31: estimare generală							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului N01254 ^c	291	55 (17)	4.1 (19.2)	98	55.6 (17.8)	-0.5 (17.4)	0.24 [0.02; 0.47]; 0.037
Studiu pentru evaluarea lacosamidei 400mg SP755	146	55.7 (16.3)	3.3 (17.6)	153	58.9 (15.9)	2.3 (16.8)	0.06 [-0.17; 0.28]; 0.616
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							-0.19 [-0.51; 0.14]; ND
QOLIE-31 stare de sănătate							
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului N01254 ^c	289	53.7 (21.2)	6.2 (22)	99	52.8 (18.5)	3.7 (18.8)	0.12 [-0.11; 0.35]; 0.313
Studiu pentru evaluarea lacosamidei 400mg SP755	146	51.5 (19.1)	3.9 (19)	153	56.7 (19.7)	2.6 (17.8)	0.07 [-0.16; 0.30]; 0.543
Comparație indirectă ajustată ^d : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg							-0.05 [-0.37; 0.27]; ND

^a: numărul de pacienți considerați în analiza calculului privind estimarea efectului; valorile de la începutul studiului s-ar putea să se fi bazat pe alt nr. de pacienți

^b: în legătură cu modificările înregistrate în perioada de la începutul studiului și până la ultima vizită din perioada de administrare a dozei de întreținere, pentru pacienți care au completat chestionarul

^c: populația din studiu stratificată în funcție de prezența convulsiilor cu debut parțial

^d: comparație indirectă ajustată în conformitate cu abordarea Bucher

CI=interval de încredere; SMD: diferența medie standardizată; N=numărul de pacienți analizați; ND=absența datelor; QOLIE: calitatea vieții pacientului epileptic; SD=deviație standard



**Tabel 12: Rezultatele privind mortalitatea și evenimentele adverse,
comparație indirectă brivaracetam vs. lacosamida**

Obiective Studii	Brivaracetam sau lacosamida		Placebo		Diferența între grupuri
	N	Pacienți care au prezentat rezultate n (%)	N	Pacienți care au prezentat rezultate n (%)	RR [95% CI]; Valoarea p
Mortalitatea indiferent de cauză					
Decese					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	1 (0.3)	108	0 (0)	1.01 [0.04; 24.52]; ND
Studii pentru evaluarea lacosamidei					
EP0008	180	0 (0)	184	0 (0)	NC
SP755	159	0 (0)	163	0 (0)	NC
Total					
Comparația indirectă ajustată^b:					
brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					NC
Evenimente adverse					
AEs					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	211 (65.3)	108	69 (63.9)	–
Studii pentru evaluarea lacosamidei 400mg					
EP0008	180	143 (79.4)	184	128 (69.6)	–
SP755	159	109 (68.6)	163	87 (53.4)	–
Total					
Comparație indirectă ajustată^b:					
brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					
Evenimente adverse severe					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	15 (4.6)	108	9 (8.3)	0.56 [0.25; 1.24]; 0.151
Studii pentru evaluarea lacosamidei 400mg					
EP0008	180	9 (5.0)	184	3 (1.6)	3.07 [0.84; 11.14]; 0.089
SP755	159	15 (9.4)	163	6 (3.7)	2.56 [1.02; 6.44]; 0.045
Total					2.72 [1.29; 5.76]; ND
Comparație indirectă ajustată^b:					
brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					0.20 [0.07; 0.61]; ND



**Tabel 12: Rezultatele privind mortalitatea și evenimentele adverse,
comparație indirectă brivaracetam vs. lacosamida (continuare)**

Obiective	Brivaracetam sau lacosamida		Placebo		Diferența între grupuri
	N	Pacienți care au prezentat rezultate n (%)	N	Pacienți care au prezentat rezultate n (%)	RR [95% CI]; Valoarea p
Întreruperea medicației de studiu datorită evenimentelor adverse					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	21 (6.5)	108	6 (5.6)	1.17 [0.49; 2.82]; 0.726
Studii pentru evaluarea lacosamidei 400mg					
EP0008	180	28 (15.6)	184	12 (6.5)	2.39 [1.25; 4.54]; 0.008
SP755	159	24 (15.1)	163	8 (4.9)	3.08 [1.42; 6.64]; 0.004
Total					2.65 [1.62; 4.34]; ND
Comparație indirectă ajustată^b: brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					0.44 [0.16; 1.21]; ND
Fatigabilitate					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	27 (8.4)	108	4 (3.7)	2.26 [0.81; 6.30]; 0.120
Studii pentru evaluarea lacosamidei 400mg					
EP0008	180	0 (0)	184	0 (0)	NC
SP755	159	10 (6.3)	163	6 (3.7)	1.71 [0.64; 4.59]; 0.288
Total					1.71 [0.64; 4.59]; 0.288
Comparație indirectă ajustată^b: brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					1.32 [0.32; 5.49]; ND
Vertij					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	28 (8.7)	108	7 (6.5)	1.34 [0.60; 2.97]; 0.476
Studii pentru evaluarea lacosamidei 400mg					
EP0008	180	64 (35.6)	184	17 (9.2)	3.85 [2.35; 6.31]; < 0.001
SP755	159	25 (15.7)	163	8 (4.9)	3.20 [1.49; 6.89]; 0.003
Total					3.65 [2.41; 5.52]; ND
Comparație indirectă ajustată^b: brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					0.37 [0.15; 0.90]; ND



**Tabel 12: Rezultatele privind mortalitatea și evenimentele adverse,
comparație indirectă brivaracetam vs. lacosamida (continuare)**

Obiective	Brivaracetam sau lacosamida		Placebo		Diferența între grupuri
Studii	N	Pacienți care au prezentat rezultate n (%)	N	Pacienți care au prezentat rezultate n (%)	RR [95% CI]; Valoarea p
Afectare gastrointestinală (h)					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	64 (19.8 ^e)	108	24 (22.2 ^e)	0.89 [0.59; 1.35]; ND
Studii pentru evaluarea lacosamidei 400mg					
EP0008	180	42 (23.3)	184	31 (16.8)	1.38 [0.91; 2.10] ^e ; ND
SP755	159	26 (16.4)	163	15 (9.2)	1.78 [0.98; 3.23]; ND
Total					1.50 [1.07; 2.11]; 0.019 ^e
Comparație indirectă ajustată ^b : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					0.59 [0.35; 1.02]; 0.057 ^e
Tulburări psihiatrice					
Studiu pentru evaluarea brivaracetamului					
N01254 ^a	323	28 (8.7 ^e)	108	12 (11.1 ^e)	0.78 [0.41; 1.48]; ND
Studii pentru evaluarea lacosamidei 400mg					
EP0008	180	14 (7.8)	184	8 (4.3)	1.79 [0.77; 4.16]; ND
SP755	159	11 (6.9)	163	10 (6.1)	1.13 [0.49; 2.58]; ND
Total					1.41 [0.78; 2.55]; ND
Comparație indirectă ajustată ^b : brivaracetam vs. lacosamida 400 mg					0.55 [0.23; 1.32]; ND

^a: date referitoare la numărul de pacienți din populația de studiu afată în intenție de tratament stratificată în funcție de următorii factori: convulsii cu debut parțial, MedDRA clasificarea evenimentelor adverse

^b: comparație indirectă ajustată în conformitate cu abordarea Bucher

^c: date referitoare la faza de tratament (titrarea și menținerea dozei de medicament investigat)

^e: calculul experților institutului german

^h: afectarea gastrointestinală include în principal: greața, voma și diareea.

- tulburările psihiatrice nu pot fi încadrate în anumiți termeni

AEs=evenimente adverse; RR=riscul relativ; CI=interval de încredere; NC= nu poate fi calculat; N=nr. pacienților analizați; ND=absența datelor



Concluziile experților germani au fost următoarele:

- nu există nicio diferență între brivaracetam și lacosamida în ceea ce privește "mortalitatea indiferent de cauză". Un singur deces a fost raportat în studiul N01254.
- în privința frecvenței convulsiei,
 - ❖ în studiul N01254 nu a fost obținut niciun rezultat semnificativ statistic în avantajul sau dezavantajul brivaracetamului față de placebo;
 - ❖ în ambele studii în care a fost evaluată lacosamida, s-a obținut un rezultat statistic semnificativ în favoarea lacosamidei față de placebo, cu un efect anticonvulsivant semnificativ mai mare în studiul EP0008 decât în studiul SP755;
 - ❖ comparația studiilor N01254 și SP755 nu a arătat nici un efect semnificativ statistic între terapia cu brivaracetam și cea cu lacosamidă (Deoarece ambele studii cu lacosamida au avut rezultate heterogene, comparația indirectă a brivaracetamului cu lacosamida a fost efectuată separat);
 - ❖ comparația dintre studiile N01254 și EP0008, a relevat un efect semnificativ statistic în dezavantajul brivaracetamului comparativ cu lacosamida.
- în privința ratei de răspuns de 50%,
 - ❖ toate cele 3 studii au arătat un rezultat semnificativ din punct de vedere statistic în avantajul brivaracetamului sau lacosamidei față de placebo, efectul fiind semnificativ mai mare în studiul EP0008 decât în celelalte 2 studii;
 - ❖ comparațiile studiilor N01254 și SP755 și a studiilor N01254 și EP0008, nu au evidențiat efecte semnificative statistic asupra avantajului sau dezavantajului utilizării brivaracetamului față de lacosamidă.
- în privința procentului de pacienți fără convulsii, nu au fost disponibile rezultate care să permită efectuarea unei comparații indirecte între studii.
- în privința impactului terapiei administrate asupra calității vieții, nu a rezultat niciun avantaj și niciun dezavantaj al brivaracetamului față de lacosamidă.
- în privința ratei de evenimente adverse grave:
 - ❖ în studiul N01254, au fost raportate mai puține evenimente adverse grave în urma administrării de brivaracetam comparativ cu placebo (fiecare în asociere cu terapia standard);
 - ❖ meta-analiza studiilor cu lacosamida, a arătat că evenimentele adverse grave sunt mai frecvente în urma administrării terapiei cu lacosamidă decât cu placebo (fiecare în combinație cu terapia de bază);
 - ❖ comparația indirectă a relevat un efect semnificativ statistic în favoarea brivaracetamului comparativ cu lacosamida.
- în privința ratei de întrerupere a medicației ca urmare a apariției evenimentelor adverse:
 - ❖ în studiul N01254, administrarea brivaracetamului nu a produs o creștere a acestei rate, comparativ cu medicația placebo;
 - ❖ meta-analiza studiilor în care s-a evaluat lacosamida a arătat că întreruperile datorate evenimentelor adverse au fost mai frecvente pe brațul cu lacosamidă decât pe brațul cu placebo;
 - ❖ comparația indirectă între brivaracetam și lacosamidă nu a relevat niciun efect semnificativ statistic în favoarea sau defavoarea brivaracetamului față de lacosamidă.



- în privința apariției evenimentelor adverse speciale:
 - ❖ în studiul N01254 nu a fost obținut niciun rezultat semnificativ statistic în avantajul sau dezavantajul brivaracetamului față de placebo;
 - ❖ meta-analiza studiilor cu lacosamida a arătat un rezultat semnificativ statistic în defavoarea lacosamidei comparativ cu placebo;
 - ❖ comparația indirectă a relevat un efect semnificativ statistic în favoarea brivaracetamului comparativ cu lacosamida pentru evenimente adverse de tipul amețeli, tulburările oculare și cele produse la nivel respirator, toracic și mediastinal.

În urma evaluării rezultatelor prezentate de companie, experții germani au stabilit că există un avantaj al brivaracetamului față de lacosamidă, bazat exclusiv pe rezultate privind evenimentele adverse (evenimente adverse grave și specifice). Cu toate acestea, datele disponibile privind morbiditatea pun sub semnul întrebării faptul că brivaracetamul are cel puțin aceeași eficacitate ca lacosamida.

O altă concluzie a experților germani a fost că analiza prezentată de companie, respectiv comparația indirectă realizată între brivaracetam și lacosamidă nu a relevat niciun avantaj față de lacosamidă, cu excepția evenimentelor adverse.

Această evaluare a fost transmisă Comitetului Federal German care urmează să decidă asupra existenței unui beneficiu suplimentar dpdv economic adus de brivaracetam.

2.2.4. G-BA

Raportul de evaluare a medicamentului brivaracetam pentru indicația epilepsie nu a fost publicat pe site-ul oficial al Comitetului Federal German.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că medicamentul brivaracetam este rambursat în 14 state membre ale Uniunii Europene pentru tratamentul epilepsiei, după cum urmează: Belgia, Danemarca, Finlanda, Grecia, Germania, Ungaria, Irlanda, Italia, Luxemburg, Olanda, Slovacia, Spania, Suedia și Regatul Unit.

4. PROTOCOLUL NAȚIONAL PENTRU TERAPIA MEDICAMENTOASĂ CRONICĂ A EPILEPSIEI

Conform Ordinului Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 actualizat, cu ultimul amendament din 11 iulie 2018, principiile terapeutice generale în cazul epilepsiei sunt:

1. Prima criză epileptică nu se tratează decât dacă:
 - se însoțește de modificări EEG caracteristice;
 - există în antecedentele personale recente crize epileptice de alt tip decât cel actual;
 - criza însoțește o leziune cerebrală definită obiectivabilă (imagistic sau prin alta metoda);
 - criza face parte din tabloul clinic al unui sindrom epileptic.



2. Tratamentul cronic al epilepsiei se face de regulă, cu un singur medicament antiepileptic din categoria celor indicate pentru tipul de criză respectiv, administrat în doze optime (care pot urca până la doza maximă recomandată a acelui medicament sau doza maxima tolerată - care poate fi mai mică decât doza maximă recomandată);

3. Dacă la primul medicament utilizat dintre cele recomandate crizele nu sunt complet controlate, se va schimba tratamentul cu un alt medicament dintre cele recomandate pentru tipul de criză respectiv, de asemenea în monoterapie, după aceleași principii ca cele de mai sus;

4. Dacă nici la al doilea medicament nu se obține un răspuns terapeutic optim, se poate trece fie la monoterapie cu un al treilea medicament recomandabil fie la o asociere de două medicamente, dintre asocierile recomandate pentru tipul de criză respectiv, fiind foarte puțin probabil că se va obține un răspuns bun la încercări ulterioare de monoterapie, dacă diagnosticul a fost corect și dacă treptele de terapie de mai sus au fost corect realizate;

5. Dacă răspunsul terapeutic la o asociere de 2 medicamente antiepileptice corect alese continuă să nu fie satisfăcător, pacientul trebuie spitalizat într-o clinică universitară de neurologie sau un centru specializat în epilepsie pentru reevaluare diagnostică și terapeutică, unde se poate opta pentru: un alt medicament administrat în monoterapie, o altă asociere de 2 medicamente sau în mod cu totul excepțional și bine argumentat științific de 3 medicamente antiepileptice, tratament neurochirurgical, stimulare vagală sau altă metoda alternativă sau asociată terapiei medicamentoase.

Medicamente recomandate pentru principalele tipuri de epilepsie la adult:

1. Crizele focale/Parțiale:

- linia I: Carbamazepina, Valproatul
- linia II: Fenitoina, Oxcarbazepina, Levetiracetam, Lamotrigina, Topiramatul, Gabapentina
- linia III: Pregabalina (de asociere)
- asocieri:
 - ✓ Carbamazepina + Valproat
 - ✓ Valproat + Lamotrigina
 - ✓ Carbamazepina + Lamotrigina
 - ✓ Carbamazepina + Topiramat
 - ✓ Valproat + Topiramat
 - ✓ Carbamazepina/Valproat + Pregabalina/Gabapentina
 - ✓ Carbamazepina/Valproat + Levetiracetam

2. Crize generalizate:

a. absente:

- linia I: Valproat sau Ethosuximida
- linia II: Lamotrigina sau Topiramat
- linia III: Levetiracetam
- asocieri cate 2 intre cele de mai sus



b. mioclonice:

- linia I: Valproat
- linia II: Levetiracetam, Topiramat
- linia III: Clonazepam,
- asocieri cate 2 intre cele de mai sus

c. tonico-clonice:

- linia I: Valproat, Lamotrigina
- linia II: Levetiracetam, Carbamazepina, Topiramat, Fenitoina
- linia III: Oxcarbazepina, Gabapentina, Fenobarbital
- asocieri:
 - ✓ Valproat + oricare altul dintre cele de mai sus
 - ✓ Levetiracetam + oricare altul dintre cele de mai sus

5. DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Medicamente rambursate în România pentru tratarea epilepsiei

Medicamentele rambursate pentru tratarea epilepsiei, conform Hotărârii de Guvern nr. 720/2008 actualizată, cu ultimul amendament din data de 29 august 2018, sunt enumerate în tabelul următor:

G11 Epilepsie		
1	Phenobarbitalum	N03AA02
2	Phenytoinum	N03AB02
3	Abrogat prin art. I, pct. 7, lit. h) din Hotărârea Guvernului nr. 741/2015	
4	Carbamazepinum	N03AF01
5	Oxcarbazepinum	N03AF02
6	Acidum valproicum + săruri	N03AG01
7	Lamotriginum**	N03AX09
8	Topiramatum**	N03AX11
9	Gabapentinum**	N03AX12
10	Levetiracetamum (forma orală)**	N03AX14
11	Pregabalinum**	N03AX16
12	Stiripentol**	N03AX17

Dintre opțiunile terapeutice compensate, solicitantul a propus stiripentol drept comparator în vederea calculării impactului bugetar.



Indicația aprobată de către Agenția Europeană pentru medicamentul cu DCI Stiripentol și denumire comercială Diacomit (06/08/2014) este *„utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă a convulsiilor tonico-clonice generalizate refractare la pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.,,*

Indicația compensată în România pentru stiripentol este: *„Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam și valproat, ca terapie adjuvantă la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.,,* Conform Ordinului Ministerului Sănătății și al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1300/500/2008 *pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, în vigoare, tratamentul cu stiripentol (metodologia de includere în tratament cu stiripentol) vizează pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (emis, sindromul dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam și valproat.*

În O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, definiția medicamentului comparator este: *„DCI care se află pe lista cu DCI corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, care are aceeași indicație aprobată, se adresează aceluiași segment populațional și are aceleași proprietăți farmacodinamice cu DCI evaluate.,,*

Reiterăm că medicamentul supus evaluării respectiv brivaracetam cu denumirea comercială Briviact are următoarea indicație aprobată: *„terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani.,,*

Având în vedere aspectele prezentate, considerăm că medicamentul propus de solicitant nu respectă definiția comparatorului prevăzută în legislația curentă.

Dintre medicamentele rambursate în țara noastră pentru tratamentul epilepsiei, o parte au indicația restricționată față de RCP aprobat național sau centralizat.

În Ordinul Ministerului Sănătății și al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 actualizat cu ultimul amendament din 11 iulie 2018 sunt prezentate o parte dintre indicațiile medicamentelor compensate. Acestea sunt menționate în tabelul următor:

Nr. crt.	DCI	Indicații compensate în România conform Ordinul Ministrului Sănătății și al Președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1301/500/2008 actualizat, versus indicația din RCP corespunzător
1.	Lamotriginum	OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat 1. Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice (Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste) 2. Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut; Lamotriginum este administrat ca terapie adjuvantă dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de primă intenție în sindromul Lennox-Gastaut (Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste). 3. Tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice și convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani) 4. Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absențe tipice (Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani) RCP Lamictal 25 mg comprimate (inovativ) 1. Adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste



		- <i>Tratament adjuvant sau ca monoterapie în crizele convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonico-clonice.</i> - <i>Crizele convulsive asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.</i> <i>Lamictal este administrat ca terapie adjuvantă dar poate fi folosit ca medicament antiepileptic (MAE) de primă intenție în sindromul Lennox-Gastaut.</i> <i>2 Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani</i> - <i>Tratament adjuvant al crizelor convulsive parțiale și generalizate, incluzând convulsii tonicoclonice și convulsii asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.</i> - <i>Monoterapie în crizele convulsive sub formă de absențe tipice.</i> RCP Lamotrix (generic) 1. Lamotrigina este indicată ca monoterapie sau tratament adjuvant în epilepsie la adulți și adolescenți cu vârsta de 13 ani și peste în crizele convulsive parțiale simple, crizele convulsive parțiale complexe, crizele convulsive generalizate secundare tonico-clonice și crizele convulsive generalizate primare tonico-clonice. 2. Pentru aceleași indicații lamotrigine poate fi administrată ca tratament adjuvant la copii cu vârsta peste 2 ani. 3. Lamotrigina este de asemenea indicată pentru tratamentul crizelor convulsive asociate cu sindromul LennoxGastaut.
2.	Topiramatum	OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat Tratamentul crizelor epileptice parțiale, crizelor primare cu contractii tonico-clonice generalizate, crizelor din sindromul Lennox-Gastaut, insuficient controlate prin administrarea altor merdicamente antiepileptice RCP Topamax 25 mg comprimate filmate (inovativ) 1. <i>Monoterapie la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, având convulsii parțiale, cu sau fără convulsii secundar generalizate și convulsii tonico-clonice primar generalizate.</i> 2. <i>Tratament adjuvant la copii cu vârsta de 2 ani și peste, adolescenți și adulți având convulsii inițial parțiale, cu sau fără generalizare secundară sau convulsii tonico-clonice primar generalizate și pentru tratamentul convulsiilor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.</i>
3.	Levetiracetamum	OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat 1. Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice 2. Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice si unde au existat reactii adverse in antecedente la alte antiepileptice 3. Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice si unde au existat interactiuni medicamentoase cu alte medicamente compensate adecvate 4. Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice si unde transferul la alt medicament compensat adecvat este posibil sa genereze consecinte clinice adverse RCP Levetiracetam Accord 250 mg comprimate filmate (generic) 1. <i>Levetiracetam Accord este indicat ca monoterapie în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu epilepsie nou diagnosticată, începând cu vârsta de 16 ani.</i> 2. <i>Levetiracetam Accord este indicat ca terapie adăugată • în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți cu epilepsie adulți, adolescenți, copii și sugari începând cu vârsta de 1 lună. • în tratamentul crizelor mioclonice la pacienți cu epilepsie mioclonică juvenilă, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani. • în tratamentul crizelor tonico-clonice primare generalizate, la pacienți cu epilepsie generalizată idiopatică, adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.</i>
		OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat Tratamentul crizelor epileptice parțiale insuficient controlate prin administrarea altor medicamente antiepileptice



4.	Gabapentinum	RCP Gabagamma 600 mg comprimate filmate (generic) Gabapentina este indicată ca terapie adjuvantă în tratamentul convulsiilor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de minimum 6 ani. Gabapentina este indicată ca monoterapie în tratamentul convulsiilor parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la adulți și adolescenți cu vârsta de minimum 12 ani.
5.	Pregabalinum	OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat Tratamentul adjuvant al epilepsiei la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară
		RCP Lyrica (inovativ) Lyrica este indicat ca tratament adăugat, la adulții cu convulsii parțiale, cu sau fără generalizare secundară.
6.	Oxcarbazepinum	OMS/CNAS 1301/500/2008 actualizat Tratamentul crizelor epileptice parțiale și al crizelor primare cu contracții tonico-clonice generalizate, care nu pot fi suficient controlate cu alte medicamente anti-epileptice
		RCP TRILEPTAL 300 mg comprimate filmate RCP TRILEPTAL 600 mg comprimate filmate „Trileptal este indicat la adulți și la copii cu vârsta peste 6 ani pentru tratamentul crizelor epileptice parțiale însoțite sau nu de convulsii tonico-clonice generalizate secundar. Trileptal este indicat pentru utilizare în monoterapie sau ca terapie adjuvantă la adulții și copiii peste 6 ani.,,

Pentru medicamentele ale căror indicații nu sunt prevăzute în ordinul menționat anterior, indicațiile aferente medicamentelor rambursabile sunt cele menționate în RCP actualizate:

Nr. crt.	DCI	DC menționate în CaNaMed	Indicații aferente antiepilepticilor compensate în România, prevăzute în RCP
1.	Phenobarbitalum	Fenobarbital Arena 100 mg comprimate Fenobarbital Zentiva 100 mg comprimate	„- ca antiepileptic: Se administrează în monoterapie sau asociat cu alte antiepileptice pentru tratamentul epilepsiei: epilepsia parțială cu sau fără generalizare secundară, epilepsia generalizată: crize tonice, clonice, tonico-clonice.,,
		Fenobarbital Zentiva 100 mg/ml soluție injectabil	„Ca antiepileptic: Se administrează în monoterapie sau asociat cu alte antiepileptice pentru tratamentul epilepsiei: epilepsia parțială cu sau fără generalizare secundară, epilepsia generalizată: crize tonice, clonice, tonico-clonice. De asemenea, se administrează în status epilepticus.,,
2.	Phenytoinum	Fenitoină-Richter 100 mg comprimate	„- Tratamentul crizelor epileptice majore (crize generalizate tonico-clonice) și crizelor parțiale, îndeosebi cele jacksoniene. - Profilaxia și tratamentul crizelor epileptice secundare intervențiilor neurochirurgicale și/sau traumatisme craniene severe.,,
		Fenitoina Sodica Accord 50 mg/ml	RCP Fenitoina Sodica Accord 50 mg/ml nu poate fi accesat la data evaluării.
		Phenhydan 250 mg/5 ml soluție injectabilă	„- Status epilepticus, convulsii frecvente; - Profilaxia convulsiilor care apar în timpul sau după intervențiile neurochirurgicale.,,



3.	Carbamazepinum	Carbamazepin Bioeel 200 mg, comprimate	„Carbamazepin Bioeel 200 mg este indicat în: - tratamentul epilepsiei: convulsii parțiale simple (convulsii focale), convulsii parțiale complexe (convulsii psihomotorii) cu sau fără generalizare secundară; - convulsii generalizate tonico-clonice (epilepsie grand mal); Carbamazepina nu este eficientă în crizele akinetice (petit mal) și convulsiile mioclonice. Mai mult unele evidențe sugerează o exacerbare a convulsiilor ce poate surveni la pacienții cu absențe atipice.,,
		Carbamazepină Arena 400 mg, comprimate Carbamazepină Farmex 200 mg comprimate Carbamazepină LPH 200 mg comprimate Carbamazepina Slavia 200 mg Carbamazepină Terapia 200 mg comprimate Carbepsil 200 mg comprimate Carbepsil 400 mg comprimate Timonil retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită Timonil retard 300 mg comprimate cu eliberare prelungită Timonil retard 600 mg comprimate cu eliberare prelungită Carbamazepină Arena 200 mg comprimate	„Epilepsie: - convulsii parțiale simple (convulsii focale), convulsii parțiale complexe (convulsii psihomotorii) cu sau fără generalizare secundară; - convulsii generalizate tonico-clonice (crize de tip grand mal);,,
		Neurotop retard 300 mg comprimate cu eliberare prelungită Neurotop retard 600 mg comprimate cu eliberare prelungită	„Crize epileptice de tip grand mal, convulsii focale, convulsii având originea în lobul temporal, forme complexe de convulsii, convulsii cu predominanța modificărilor psihice,,
		Tegretol 200 mg	RCP Tegretol 200 mg nu poate fi accesat la data evaluării.
		Tegretol 400 mg	RCP Tegretol 400 mg nu poate fi accesat la data evaluării.
		Tegretol CR 200 mg comprimate cu eliberare prelungită Tegretol CR 400 mg comprimate cu eliberare prelungită	„Epilepsie - Crize simple sau complexe (cu sau fără pierderea conștienței), cu sau fără generalizări secundare; - Crize generalizate cu o componentă tonico-clonică; - Crize cu forme mixte. Tegretol CR se recomandă atât în monoterapie cât și în politerapie. De obicei, Tegretol CR nu este eficient în absențe (petit mal) și în tratamentul crizelor mioclonice.,,
		Timonil 100 mg/5 ml suspensie orală	„Timonil este indicat în: - tratamentul epilepsiei: - convulsii parțiale simple (convulsii focale), convulsii parțiale complexe (convulsii psihomotorii); - convulsii generalizate tonico-clonice, epilepsie grand mal, cu origine focală (sleep grand mal, grand mal difuză); - forme mixte de epilepsie; - Notă: TIMONIL nu este eficient în crizele akinetice (petit mal) și convulsiile mioclonice. Mai mult, unele evidențe sugerează o exacerbare a convulsiilor care poate surveni la pacienții cu absențe atipice.,,
			„Epilepsie



4.	<i>Acidum valproicum + săruri</i>	Convulex 150 mg capsule moi gastrorezistente Convulex 300 mg capsule moi gastrorezistente Convulex 500 mg capsule moi gastrorezistente	Tratamentul tuturor formelor de epilepsie (convulsii parțiale simple și complexe, secundar generalizate, convulsii epileptice generalizate cum sunt crizele tonico-clonice (grand mal), crizele akinetice (petit mal), crizele mioclonice și alte forme mixte de epilepsie).,,
		Depakine 57,64 mg/ml sirop Depakine 200 mg comprimate gastrorezistente Depakine Chrono 300 mg comprimate cu eliberare prelungită Depakine Chrono 500 mg comprimate cu eliberare prelungită	„Tratamentul epilepsiei, în monoterapie sau în asociere cu alt tratament antiepileptic: - convulsii generalizate clonice, tonice, tonico-clonice, absențe, convulsii mioclonice, atonice și sindrom Lennox-Gastaut; - convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară.,,
		Orfiril long 1000 mg mini-plicuri cu mini-comprimate cu eliberare prelungită Orfiril long 150 mg capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită Orfiril long 300 mg capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită Orfiril long 500 mg mini-plicuri cu mini-comprimate cu eliberare prelungită	„Orfiril long este indicat în: - tratamentul tuturor formelor de epilepsie (convulsii parțiale simple și complexe, secundar generalizate, convulsii epileptice generalizate cum sunt crizele tonico-clonice (grand mal), crizele akinetice (petit mal), crizele mioclonice și alte forme mixte de epilepsie);,,
		Valepil 200 mg/5 ml sirop	„Tratamentul epilepsiei parțiale sau generalizate, în special în următoarele tipuri: -absențe; -convulsii mioclonice; -convulsii tonico-clonice; -atonie; -convulsii mixte. Tratamentul epilepsiei parțiale: -convulsii simple sau complexe; -convulsii secundar generalizate; -sindroame specifice (West, Lennox-Gastaut).,,

Calculul costului terapiei cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact)

Briviact 25 mg comprimate filmate, Briviact 50 mg comprimate filmate și Briviact 100mg comprimate filmate (UCB Pharma S.A., Belgia), sunt comercializate în cutii cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 56 comprimate filmate cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 453.21 lei (preț/UT=8.09 lei).

Briviact 10 mg comprimate filmate este comercializat în cutie cu blistere din PVC/PCTFE-Al x 14 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 124.17 lei (8.87 lei/cp).

Conform RCP: Briviact 10 mg comprimate filmate/ Briviact 25 mg comprimate filmate/ Briviact 50 mg comprimate filmate/ Briviact 75 mg comprimate filmate/ Briviact 100 mg comprimate filmate:

"Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.,,



Considerând doza inițială de 100 mg, administrată în două prize pe zi (50mg x 2/zi), timp de 12 săptămâni și respectiv doza de 200 mg, administrată în două prize pe zi (100 mg x 2/zi), timp de 40 de săptămâni, **costul anual al terapiei cu Briviact este 5,889.52 lei** (8.09 X2 X7 X12 + 8.09 X2 X7 X40).

Considerând doza de 100 mg, administrată în două prize pe zi (50mg x 2/zi) administrată timp de 52 de săptămâni, **costul anual al terapiei cu Briviact este 5,889.52 lei.**

Considerând doza de 100 mg, administrată în două prize pe zi (25mg X2 x 2/zi) administrată timp de 52 de săptămâni, **costul anual al terapiei cu Briviact este 11,779.04 lei.**

Considerând doza de 100 mg, administrată în două prize pe zi (10mg X5 x 2/zi) administrată timp de 52 de săptămâni, **costul anual al terapiei cu Briviact este 32,286.8 lei.**

Briviact 10 mg/ml soluție orală este comercializat în cutie cu un flacon din sticlă brună X 300ml + o seringă pentru administrare gradată a 10ml și un adaptor pentru seringă, având prețul cu amănuntul maximal cu TVA de 480.53 lei.

Conform RCP Briviact, fiecare ml conține brivaracetam 10 mg.

Considerând doza inițială de 50 mg, administrată în două prize pe zi (25mg x 2/zi), timp de 12 săptămâni (conform modului de administrare din studiile clinice) și respectiv doza de 100 mg, administrată în două prize pe zi (50 mg x 2/zi), timp de 40 de săptămâni, **costul anual al terapiei cu Briviact este 5,285.83 lei** (11 flacoane X 480.53).

Comparatori adecvați pentru brivaracetam

Dintre medicamentele compensate, considerăm comparatori potriviți pentru brivaracetamum:

1. lamotriginum,
2. levetiracetamum,
3. pregabalinum,
4. topiramatum,
5. gabapentinum,
6. phenobarbitalum,
7. phenytoinum,
8. carbamazepinum,
9. oxcarbazepinum și
10. acidum valproicum + săruri.

Calculul costurilor terapiilor a fost efectuat utilizând prețul medicamentelor publicat în CaNaMed versiunea martie 2017, ce include actualizarea din 01 februarie 2018.

Conform prevederilor O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „... *costul terapiei se face raportat la medicamentul generic cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării*...”,



**1. Impactul bugetar produs de terapia cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus
terapia cu DCI Lamotriginum (DC Lamotrix)**

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Lamotrix 50 mg comprimate (Medochemie Ltd - Cipru) se comercializează în cutie x 3 blistere din PVC/ Al x 10 comprimate cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 14.90 lei (preț/UT=0.49 lei).

Lamotrix 100 mg comprimate (Medochemie Ltd - Cipru) se comercializează în cutie x 3 blistere din PVC/ Al x 10 comprimate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 27.95 lei (preț/UT=0.93 lei).

Lamotrix 200 mg (Medochemie Ltd - Cipru) se comercializează în cutie x 3 blistere din PVC/ Al x 10 comprimate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 53.04 lei (preț/UT=1.768 lei).

Conform RCP Lamotrix 50 mg comprimate: „Doza inițială de lamotrigină în monoterapie este de 25 mg pe zi, într-o singură priză, timp de 2 săptămâni, urmată de 50 mg pe zi, într-o singură priză, timp de 2 săptămâni. Ulterior, doza trebuie crescută cu maximum 50-100 mg la intervale de 1 - 2 săptămâni până la obținerea răspunsului optim. Doza uzuală de întreținere este de 100-200 mg pe zi, într-o singură priză sau fracționat, în 2 prize. La unii pacienți este necesară administrarea a 500 mg pe zi pentru obținerea răspunsului dorit,,

Costul terapiei anuale cu Lamotrix este 592.606 lei $(0.49/2 \times 7 \times 2 + 0.49 \times 7 \times 2 + 0.93 \times 7 \times 2 + 1.768 \times 7 \times 46)$.

Comparând costurile anuale ale terapiei cu Briviact și Lamotrix se constată că administrarea medicamentului **Briviact generează cheltuieli bugetare de 893.83 %**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

**2. Impactul bugetar produs de terapia cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu
DCI Levetiracetamum (DC Levetiracetam Accord și Levetiracetam Teva)**

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Levetiracetam Accord 250 mg (Accord Healthcare Limited - Marea Britanie) se comercializează în cutie cu blistere Al/ PVC x 30 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 10.20 lei.

Levetiracetam Teva 500 mg (Teva Pharma BV - Olanda) se comercializează în cutie x blister PVC/ PVDC/ Al x 30 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 16.84 lei.

Levetiracetam Accord 750 mg (Accord Healthcare Limited - Marea Britanie) se comercializează în cutie cu blistere Al/ PVC x 30 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 30.59 lei.

Levetiracetam Accord 1000 mg (Accord Healthcare Limited - Marea Britanie) se comercializează în cutie cu blistere Al/ PVC x 30 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 39.46 lei.

Conform RCP Levetiracetam Accord:

„Doza recomandată pentru începerea tratamentului este de 250 mg de două ori pe zi și trebuie crescută după două săptămâni la o doză terapeutică inițială de 500 mg de două ori pe zi. În funcție de răspunsul clinic, doza poate fi ulterior crescută cu 250 mg de două ori pe zi la fiecare două săptămâni. Doza maximă este de 1500 mg de două ori pe zi,,



Considerând doza inițială de 500 mg/zi (1 cp de 250mg X2/zi), administrată timp de 2 săptămâni, urmată de: creșterea dozei la 1000mg/zi (1cp de 500mgX2 /zi), pentru 2 săptămâni, iar ulterior de creșteri frecvente ale dozei la:

- 1500mg/zi (2cp de 750mg/zi) timp de 2 săptămâni,
- 2000mg/zi (2cp de 1000mg/zi) timp de 2 săptămâni
- 2500mg/zi (2cp de 1000mg+ 2cp de 250mg) timp de 2 săptămâni
- 3000 mg/zi (2cp de 1000mg+ 2cp de 500mg) timp de 42 săptămâni,

costul terapiei anuale cu levetiracetam este 1,240.44 lei (2X14X10.20/30 + 2X14X16.84/30 + 2X14X30.59/30 +2X14X39.46/30 + (2X14X39.46/30 + 2X14X10.20/30)+ (2X7X42X39.46/30 + 2X7X42X16.84/30).

Comparând costurile anuale ale terapiilor cu Briviact și Levetiracetam se constată că administrarea medicamentului **Briviact generează cheltuieli bugetare de 374.79 %**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

3. Impactul bugetar produs de terapia cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu DCI Pregabalinum (DC Siranalen)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Conform RCP Siranalen 75 mg capsule, RCP 150 mg capsule și RCP Siranalen 300 mgcapsule:

„Tratamentul cu pregabalină poate fi inițiat cu o doză de 150 mg pe zi administrată fracționat în două sau trei prize. În funcție de răspunsul individual și tolerabilitatea pacientului, doza poate fi crescută la 300 mg pe zi după o săptămână. Doza maximă de 600 mg pe zi poate fi atinsă după încă o săptămână.”

Siranalen 150 mg capsule (Medochemie Ltd – Cipru) se comercializează în:

- cutie cu blist. PVC/Al x 14 caps. cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 12.30 lei.
- cutie cu blist. PVC/Al x 56 caps. cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 47.60 lei.

Siranalen 300 mg capsule (Medochemie Ltd – Cipru) se comercializează în:

- cutie cu blist. PVC/Al x 14 caps. cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 25.07 lei.
- cutie cu blist. PVC/Al x 56 caps. cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 92.19 lei.

Siranalen 75 mg(Medochemie Ltd – Cipru) se comercializează în:

- cutie cu blist. PVC/Al x 14 caps. cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 11.06 lei.
- cutie cu blist. PVC/Al x 56 caps. cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 42.87 lei.

Considerând doza inițială de 150 mg/zi (1 cp de 75mg X2/zi), administrată timp de 1 săptămână, urmată de o creștere a dozei la 300mg/zi (1cp de 150mgX2 /zi), pentru 1 săptămână, iar ulterior de creșterea dozei la 600mg/zi (2cp de 300mg/zi) timp de 50 de săptămâni, **costul terapiei anuale cu Siranalen este 187.985 lei** (11.06+ 12.30+ 92.19/56 X 2 X 50).

Comparând costurile anuale ale terapiilor cu Briviact și Siranalen se constată că administrarea medicamentului **Briviact generează cheltuieli bugetare de 3,032.9%**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.



4. Impactul bugetar produs de terapia cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu DCI Topiramatum (DC Topiramat Actavis 100 mg, Topiramat Actavis 50 mg și Topilex 25 mg)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Topiramat Actavis 100 mg (Actavis Srl - România) se comercializează în cutie x 6 blistere din OPA-Al- PVC/ Al x 10 comprimate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 58.79 lei (0.98 lei/cp).

Topiramat Actavis 50 mg (Actavis Srl - România) se comercializează în cutie x 6 blistere din OPA-Al- PVC/ Al x 10 comprimate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 37.56 lei (0.62 lei/cp).

Topilex 25 mg (Lannacher Heilmittel Ges.M.B.H. - Austria) se comercializează în cutie x blist PVC-PE-PVDC/ Al x 30 comprimate filmate, cu un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 11.69 lei (0.39 lei/cp).

Conform RCP Topiramat Actavis 100 mg comprimate filmate, recomandările privind administrarea pentru pacienții adulți sunt:

„Doza și creșterea treptată a acesteia trebuie stabilite în funcție de răspunsul clinic. Ajustarea dozei trebuie să înceapă cu administrarea a 25 mg seara timp de 1 săptămână. Dozajul trebuie apoi mărit la intervale de 1 sau 2 săptămâni prin creșteri de 25 sau 50 mg/zi, administrate în două prize separate. Dacă pacientul nu poate să tolereze schema de ajustare, se pot utiliza creșterea mai mici ale dozei sau se va mări intervalul între creșterile acesteia.

Doza țintă inițială recomandată pentru monoterapia cu topiramat la adulți este între 100 mg/zi și 200 mg/zi împărțite în 2 prize. Doza maximă zilnică recomandată este de 500 mg/zi, împărțită în 2 prize. Unii pacienți cu forme refractare de epilepsie au tolerat monoterapia cu topiramat în doze de 1000 mg/zi. Aceste recomandări de dozaj se aplică tuturor adulților, inclusiv vârstnicilor, în absența unei afecțiuni renale.,,

Considerând doza inițială de 25 mg administrată timp de 1 săptămână, urmată de creșteri succesive săptămânale cu 25 mg, până la doza maximă zilnică recomandată este de 500 mg/zi, **costul terapiei anuale cu topiramat este 380.52 lei.**

Comparând costurile anuale ale terapiei cu brivaracetamum și topiramatum se constată că administrarea medicamentului **brivaracetamum generează cheltuieli bugetare de 1,447.75 %**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

5. Impactul bugetar produs de terapia cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu DCI Gabapentinum (DC Gabapentin Aurobindo)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Gabapentin Aurobindo 300 mg (Aurobindo Pharma Limited - Marea Britanie) se comercializează în cutie x blistere poliamida/ Al/PVC- Al x 50 capsule, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 22.39 lei (0.45 lei/cps)

Conform RCP Gabapentin Aurobindo 300 mg,

„În cadrul studiilor clinice, dozele eficiente au fost cuprinse între 900 și 3600 mg pe zi. Tratamentul poate fi inițiat prin stabilirea treptată a dozei, așa cum a fost descris în Tabelul 1 sau prin administrarea a 300 mg de trei ori pe zi, în prima zi. Ulterior, în funcție de răspunsul individual al pacientului și de tolerabilitatea acestuia, doza poate fi crescută cu 300 mg pe zi la intervale de 2-3 zile, până la doza maximă de 3600 mg pe zi. La anumiți pacienți, poate fi adecvată



stabilirea treptată mai lentă a dozei de gabapentină. Timpul minim necesar pentru atingerea dozei de 1800 mg pe zi este de o săptămână, pentru atingerea dozei de 2400 mg pe zi este de 2 săptămâni în total și pentru atingerea dozei de 3600 mg pe zi de 3 săptămâni în total. Dozele mai mari de 4800 mg pe zi au fost bine tolerate în cadrul studiilor clinice de lungă durată. Doza zilnică trebuie divizată în 3 prize, iar intervalul de timp maxim dintre doze nu trebuie să depășească 12 ore, pentru a preveni apariția convulsiilor de întrerupere.

Tabel 1

SCHEMA TERAPEUTICA- STABILIREA TREPTATA A DOZEI INITIALE		
Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
300 mg o dată pe zi	300 mg de două ori pe zi	300 mg de trei ori pe zi

Pentru efectuarea costului terapiei anuale cu Gabapentin Aurobindo 300 mg s-a utilizat următoarea schemă de tratament:

1. 3 cps de 300mg administrate timp de 3 zile,
2. 4 cps de 300mg administrate timp de 2 zile,
3. 5 cps de 300mg administrate timp de 2 zile,
4. 6 cps de 300mg administrate timp de 3 zile,
5. 7cps de 300mg administrate timp de 3 zile,
6. 8 cps de 300mg administrate timp de 2 zile,
7. 9 cps de 300mg administrate timp de 2 zile,
8. 10 cps de 300mg administrate timp de 2 zile,
9. 11 cps de 300mg administrate timp de 2 zile,
10. 12 cps de 300mg administrate timp de 343 zile.

Prin urmare, **costul terapiei anuale cu Gabapentin Aurobindo 300 mg este 1916.1 lei.**

Comparând costurile anuale ale terapiei cu brivaracetamum și gabapentinum se constată că administrarea medicamentului **brivaracetamum generează cheltuieli bugetare de 207 %**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

6. Impactul bugetar produs de terapia cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu DCI Phenobarbitalum (DC Fenobarbital Zentiva)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Fenobarbital Zentiva 100 mg (Zentiva SA) se comercializează în cutie x 1 blister Al/ PVC x 25 comprimate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 4.56 lei (0,18 lei/cp).

Conform RCP Fenobarbital Zentiva 100 mg,

„Doza recomandată este de 2-3 mg/kg și zi, administrată în priză unică, seara, înainte de culcare.,,

Pentru un adult de 70 kg, doza zilnică de fenobarbital este cuprinsă între 140 mg și 210 mg, echivalentul a 2 cp de 100mg /zi.

Costul terapiei anuale cu Fenobarbital Zentiva 100 mg este 131.04 lei (2x0,18 x7x52).



Comparând costurile anuale ale terapiilor cu brivaracetamum și phenobarbitalum se constată că administrarea medicamentului **brivaracetamum generează cheltuieli bugetare de 4,394.44 %**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

7. Impactul bugetar produs de terapia cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu

DCI Phenytoinum (DC Fenitoina Richter)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Fenitoina Richter 100 mg (Gedeon Richter România SA – România) se comercializează în cutie x 2 blistere Al/PVC x 10 comprimate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 2.88 lei (0.144 lei /cp).

Conform RCP Fenitoina Richter 100 mg, „Doza inițială este de 1 comprimat Fenitoină-Richter (100 mg fenitoină) de 2 ori pe zi, crescând progresiv doza până se obține controlul simptomelor, până la maximum 6 comprimate Fenitoină-Richter (600 mg fenitoină) pe zi, fracționate în 3 prize. Intervalul între ajustările dozei trebuie să fie de 7-10 zile. Doza de întreținere este de 3 comprimate Fenitoină-Richter (300 mg fenitoină) pe zi, în 2 prize. Creșteri mici ale dozei determină creșteri mari ale concentrației plasmatică.,,

Considerând creșteri de 200mg la fiecare 10 zile, **costul terapiei anuale cu Fenitoina Richter 100 mg este 323.136 lei.**

Comparând costurile anuale ale terapiilor cu brivaracetamum și phenytoinum se constată că administrarea medicamentului **brivaracetamum generează cheltuieli bugetare de 1,722.61%**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

8. Impactul bugetar al terapiei cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu

DCI Carbamazepinum (DC Carbamazepina Arena)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Carbamazepina Arena 200 mg se comercializează în cutie x 100 blistere din PVC/ Al x 10 comprimate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 125.85 lei (0,12 lei /cp).

Conform RCP Carbamazepină Arena 200 mg comprimate: „Se recomandă inițierea tratamentului cu 200 mg carbamazepină de 2 ori pe zi. Ulterior, doza se crește gradat, la intervale de o săptămână, cu până la 200 mg carbamazepină pe zi, până la obținerea răspunsului optim, care în general se observă la doza de 400 mg carbamazepină, de 2-3 ori pe zi (800- 1200 mg). La unii pacienți, doza eficientă poate ajunge la 1600 mg sau chiar 2000 mg carbamazepină pe zi. Doza de întreținere eficientă este 800 – 1200 mg carbamazepină pe zi.,,

Costul terapiei anuale cu Carbamazepină Arena 200 mg este 47.16 lei (0,12x2x7 + 0,12x3x7 + 0,12x4x7 + 0,12x5x7 + 0,12x6x48).

Comparând costurile anuale ale terapiilor cu brivaracetamum și carbamazepinum se constată că administrarea medicamentului **brivaracetamum generează cheltuieli bugetare de 12,388.37%**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.



9. Impactul bugetar al terapiei cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu DCI Oxcarbazepinum (DC Trileptal)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Trileptal® 300 mg (Novartis Pharma GmbH - Germania) se comercializează în cutie x 5 blistere PVC-PE-PVDC/ Al x 10 comprimate filmate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 44.35 lei (0.887 lei/cp)

Trileptal® 600 mg (Novartis Pharma GmbH - Germania) se comercializează în cutie x 5 blistere PVC-PE-PVDC/ Al x 10 comprimate filmate, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 68.61 lei (1.37 lei/cp).

Conform RCP Trileptal,

*„**Doza inițială recomandată:** Tratamentul cu Trileptal trebuie inițiat cu o doză de 600 mg pe zi (8-10 mg/kg și zi) administrată fracționat în două prize.*

***Doza de întreținere:** Dacă este indicat clinic, doza poate fi mărită cu maximum 600 mg pe zi la intervale de aproximativ o săptămână, de la doza de început, pentru a obține răspunsul clinic dorit. Efectele terapeutice sunt observate la doze între 600 mg pe zi și 2400 mg pe zi.*

Studiile controlate la pacienții cu monoterapie, netratați în mod curent cu medicamente antiepileptice, au arătat că doza de 1200 mg pe zi este eficientă; totuși, s-a observat că doza de 2400 mg pe zi este eficientă la pacienții refractari, la care monoterapia cu Trileptal a înlocuit tratamentul cu alte medicamente antiepileptice.

***Doza maximă recomandată:** în condiții de spitalizare, creșterile de doză până la 2400 mg pe zi au fost obținute în decurs de 48 de ore.,*

Costul terapiei anuale cu Trileptal este 1,942.836 $[0.887 \times 2 \times 7 + 1.37 \times 2 \times 7 + 2 \times 7 \times (1.37 + 0.887) + 4 \times 1.37 \times 7 \times 49]$.

Comparând costurile anuale ale terapiei cu brivaracetamum și oxcarbazepinum se constată că administrarea medicamentului **brivaracetamum generează cheltuieli bugetare de 203%**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

10. Impact bugetar al terapiei cu DCI Brivaracetamum (DC Briviact) versus terapia cu DCI Acidum valproicum + săruri (DC Depakine Chrono)

Costul anual al terapiei cu Briviact comprimate este 5,889.52 lei.

Depakine Chrono 500 mg comprimate cu eliberare prelungită (Sanofi - Aventis France - Franța) se comercializează în cutie x 1 flac. PP x 30 compr. elib. prel., având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 14.07 lei (0.469 lei/cp).

Conform RCP Depakine Chrono 500 mg comprimate cu eliberare prelungită,
*„**Doza inițială** este de obicei de 10-15 mg valproat de sodiu/kg și zi, care pentru majoritatea pacienților (60-100 kg) corespunde la 1-3 comprimate cu eliberare prelungită Depakine Chrono 500 mg. Doza trebuie crescută progresiv până la nivelul optim și trebuie divizată în 1-2 prize zilnice.*



Adulți: doza recomandată este de obicei de 20-30 mg valproat de sodiu/kg și zi, care, dacă pacientul are greutatea între 60 și 100 kg, corespunde la 2-6 comprimate cu eliberare prelungită Depakine Chrono 500 mg. În cazul în care cu această doză nu se obține controlul convulsiilor, doza poate fi crescută în continuare. Pacientul trebuie monitorizat atent, dacă este tratat cu doze zilnice mai mari de 50 mg valproat de sodiu/kg.,,

Costul terapiei anuale cu Depakine Chrono 500 mg comprimate cu eliberare prelungită (considerând doza de 2000mg/zi, corespunzătoare unui adult de 70kg) **este 682.864 lei (4X0.469X7X52)**

Comparând costurile anuale ale terapiilor cu brivaracetamum și acidum valproicum + săruri se constată că administrarea medicamentului **brivaracetamum generează cheltuieli bugetare de 762%**, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

5. PUNCTAJUL OBTINUT

Criterii de evaluare	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic		
1.1. HAS - BT important	15	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1.1. NICE - nu a publicat raportul de evaluare	7	7
2.1.2. SMC – recomandă rambursarea cu restricție față de indicația din RCP		
2.2. IQWiG-raportul de evaluare este publicat	15	15
GBA – nu a fost publicat raportul tehnic		
3. Statutul de compensare în statele membre ale UE		
Statutul de compensare al DCI brivaracetamum în statele membre ale UE -14 state	25	25
4. Calculul costurilor terapiei		
Brivaracetamum produce un impact bugetar pozitiv raportat la terapia cu: lamotriginum, levetiracetamum, pregabalinum, topiramatum, gabapentinum, phenobarbitalum, phenytoinum, carbamazepinum, oxcarbazepinum și acidum valproicum + săruri.	0	0
TOTAL PUNCTAJ	62 de puncte	

6. PRECIZĂRI DETM

Începând din 26 iulie 2018, indicația din RCP Briviact a fost actualizată pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului, prin includerea pacienților pediatrici cu vârste începând de la 4 ani.

Indicația din RCP Briviact evaluată de către autoritățile franceze, scoțiene și germane, în vederea rambursării, a fost: „*terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani,*”. Principalele studiile care au stat la baza autorizării centralizate, în cazul acestei indicații, conform raportului publicat de Agenția Europeană a Medicamentului, datat 19 noiembrie 2015, sunt reprezentate de: N01252, N01253 și N01358. Aceste studii (detaliate în raportul francez -descriș la punctul 2.1.) au înrolat mai multe categorii de pacienți:

- pacienți care au primit tratament antiepileptic anterior (în cazul celor 3 studii clinice, valoarea maximă a numărului de pacienți a fost de 94,4%, iar valoarea minimă a fost 81,4%)
- *pacienți care nu au primit tratament antiepileptic anterior (prin excludere putem deduce că valoarea maximă a numărului de pacienți a fost de 18,6%, iar valoarea minimă a fost 5,6%)*



- pacienți care au primit anterior înrolării în studiu 2 și peste 2 medicamente antiepileptice (cazul celor 3 studii clinice, valoarea maximă a numărului de pacienți a fost de 82,2%, iar valoarea minimă a fost 56,7%)
- pacienți care au primit anterior înrolării în studiu 1 singur medicament antiepileptic (*prin excludere putem deduce că valoarea maximă a numărului de pacienți, a fost de 43,3%, iar valoarea minimă a fost 17,8%*)
- pacienți care au primit anterior înrolării în studiu 2 și peste 2 medicamente antiepileptice administrate concomitent (cazul celor 3 studii clinice, valoarea maximă a numărului de pacienți a fost de 87,1%, iar valoarea minimă a fost 71,1%).

Din raportul emis de Agenția Europeană a Medicamentului lipsește analiza datelor privind eficacitatea brivaracetamului corelată cu fiecare categorie de pacienți. Această analiză, ar fi restricționat probabil populația de pacienți căreia i se adresează medicamentul brivaracetam.

Prin urmare, terapia cu brivaracetam vizează mai multe categorii de pacienți, inclusiv pacienții care prezintă forme de epilepsie rezistentă la tratament (conform definiției actuale a epilepsiei rezistente la tratament).

În prezent, epilepsia rezistentă la medicamente este definită ca ***eșec după administrarea a 2 medicamente antiepileptice tolerate de pacient, alese adecvat și utilizate în mod corespunzător (fie ca monoterapie, fie în asociere) pentru a obține un efect susținut de absență a convulsiilor***, conform articolului intitulat „*Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*”, publicat în revista *Epilepsia* în anul 2010 [6]. Această definiție nu a fost disponibilă la momentul inițierii programului de dezvoltare clinică a brivaracetamului, conform raportului de evaluare a medicamentului brivaracetam publicat pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului.

Cu privire la impactul bugetar aferent terapiei cu brivaracetam comparativ cu alte antiepileptice compensate, menționăm că acesta a fost efectuat și detaliat luând în considerare doza destinată pacienților adulți cu epilepsie.

Precizăm că utilizarea dozelor pentru celelalte antiepileptice recomandate pacienților adolescenți (în cazul în care acestea sunt diferite de cele administrate adulților), nu ar schimba rezultatul impactului bugetar. Reiterăm că, în cazul brivaracetamului, se recomandă utilizarea aceleiași regim de administrare pentru adulți și adolescenți.

Întrucât compania care a solicitat evaluarea a achitat tariful corespunzător unei singure forme farmaceutice, calculul terapiei a fost efectuat pentru forma farmaceutică comprimat filmat.

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, **medicamentul cu DCI brivaracetamum** întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.



8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Brivaracetamum care are indicația: „*terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienți epileptici, adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani*”.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. RCP Briviact 10 mg comprimate filmate Briviact 25 mg comprimate filmate Briviact 50 mg comprimate filmate Briviact 75 mg comprimate filmate Briviact 100 mg comprimate filmate, Briviact 10 mg/ml soluție orală, [http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR - Product Information/human/003898/WC500200206.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/ro_RO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003898/WC500200206.pdf)
2. HAS, Commission de la Transparence BRIVIACT 10 mg, comprimé pelliculé, BRIVIACT 25 mg, comprimé pelliculé, , BRIVIACT 50 mg, comprimé pelliculé, BRIVIACT 75 mg, comprimé pelliculé, BRIVIACT 100 mg, comprimé pelliculé, BRIVIACT 10 mg/ml, solution buvable, BRIVIACT 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion, Avis 20 juillet 2016, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15170 BRIVIACT PIC INS Avis2 CT15170.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15170_BRIVIACT_PIC_INS_Avis2_CT15170.pdf)
3. SMC brivaracetam 10mg, 25mg, 75mg, 100mg film-coated tablets; 10mg/mL oral solution; 10mg/mL solution for injection/infusion (Briviact®), SMC No. (1160/16), [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1369/brivaracetam briviact final june 2016 for website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1369/brivaracetam_briviact_final_june_2016_for_website.pdf)
4. IQWiG Reports – Commission No. A16-08, 12 May 2016, Brivaracetam – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V, file:///C:/Downloads/A16-08_Brivaracetam_Extract-of-dossier-assessment%20(7).pdf
5. IQWiG Reports – Commission No. A16-38, 13 July 2016, Brivaracetam (epilepsy) – Addendum to Commission A16-081, file:///C:/Downloads/A16-38_Brivaracetam_Addendum-to-Commission-A16-08_V1-0%20(10).pdf
6. Patrick Kwan et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies, *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010

Șef DETM
Dr. Vlad NEGULESCU