

布立西坦添加治疗难治性局灶性癫痫的快速卫生技术评估[△]

丑晓华*, 张倩, 仇欣然, 张波, 姜道利[△](徐州医科大学附属医院药学部, 江苏 徐州 221004)

中图分类号 R971;R742.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)17-2320-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.17.18



摘要 **目的** 评估布立西坦(BRV)添加治疗难治性局灶性癫痫的有效性、安全性和经济性。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据等数据库及各卫生技术评估机构官网,收集BRV相关的卫生技术评估(HTA)报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究,检索时限自建库至2026年1月31日。经文献筛选、质量评价后,进行描述性分析。**结果** 共纳入21篇文献,包括13篇系统评价/Meta分析、7篇药物经济学研究(其中1篇同时开展了系统评价/Meta分析)和2篇HTA报告。有效性方面,BRV较安慰剂可显著提高50%应答率[风险比(RR)=1.81]和癫痫无发作率(RR=5.89);在第三代抗癫痫发作药物中,BRV的癫痫无发作率排第1~2位,50%应答率中等;成人最佳剂量为100 mg/d。安全性方面,BRV总不良事件发生率与安慰剂无显著差异,但因不良事件停药率略高,耐受性在第三代抗癫痫发作药物中排第1~2位;精神行为不良事件发生率(6.4%)低于左乙拉西坦(14.1%)。经济性方面,BRV在定价较低的澳大利亚、芬兰等国具有药物经济学优势;日本仅高危人群具有药物经济学优势;美国、意大利在当前价格下不具备药物经济学优势。我国BRV已纳入2025年国家医保目录,上市初期的经济性结论已过时,需重新评估。**结论** BRV疗效确切、安全性良好,尤其适合左乙拉西坦不耐受的患者。但受定价和医保政策影响,我国BRV进入医保后的经济性尚需重新评估。

关键词 布立西坦;难治性局灶性癫痫;快速卫生技术评估;有效性;安全性;经济性

Rapid health technology assessment of brivaracetam as adjunctive therapy for drug-resistant focal epilepsy
CHOU Xiaohua, ZHANG Qian, QIU Xinran, ZHANG Bo, JIANG Daoli (Dept. of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy, safety, and cost-effectiveness of brivaracetam (BRV) as adjunctive therapy in patients with drug-resistant focal epilepsy. **METHODS** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, and official health technology assessment (HTA) agency websites were searched from inception to January 31, 2026 for HTA reports, systematic reviews/meta-analyses, and pharmacoeconomic studies on BRV. After literature screening and quality assessment, a descriptive analysis was performed. **RESULTS** A total of 21 publications were included: 13 systematic reviews/meta-analyses, 7 pharmacoeconomic studies (including one study that simultaneously conducted a systematic review/meta-analysis), and 2 HTA reports. Regarding efficacy, BRV significantly improved the 50% responder rate [risk ratio (RR)=1.81] and seizure-freedom rate (RR=5.89) versus placebo. Among third-generation anti-seizure medications (ASMs), BRV ranked 1st-2nd for seizure freedom, while its 50% responder rate was at a moderate level. The optimal adult dose for seizure freedom was 100 mg/d. Regarding safety, BRV was well tolerated, overall adverse event rates did not differ from placebo, though withdrawal due to adverse event rates were higher than with placebo. Tolerability ranked 1st-2nd among the third-generation ASMs. Psychiatric/behavioral adverse event rates were lower with BRV (6.4%) than with levetiracetam (14.1%). Regarding cost-effectiveness, BRV showed pharmacoeconomic advantages in countries with lower drug pricing (Australia, Finland) and only in high-risk subgroups in Japan, but did not show such advantages at current prices in the US or Italy. BRV has been included in China's national reimbursement drug list in 2025, and the economic conclusions drawn during its initial market launch are outdated and require re-evaluation. **CONCLUSIONS** BRV has proven efficacy and good safety, especially suitable for patients intolerant to levetiracetam. However, due to pricing and medical insurance policies, the cost-effectiveness of BRV after its inclusion in China's national reimbursement drug list still needs to be re-evaluated.

KEYWORDS brivaracetam; drug-resistant focal epilepsy; rapid health technology assessment; efficacy; safety; cost-effectiveness

[△] 基金项目 国家自然科学基金项目(No.81872847)

* 第一作者 副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: chouxiaoh@163.com

通信作者 副主任药师,硕士生导师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: jiangdaoli869@163.com

癫痫是一种常见的慢性神经系统疾病,全球约有5 000万患者,抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)是其主要治疗手段^[1]。但即便规律服药,仍有约30%的患者反应不佳,发展为难治性癫痫^[1]。癫痫反复发作不仅损害患者的生活质量和心理社会功能,还会增

加死亡风险^[2]。局灶性癫痫是最常见的癫痫发作类型,尽管近年来多种 ASMs 相继上市,部分难治性局灶性癫痫患者仍控制不佳,亟需更有效的治疗策略^[3]。

布立西坦(brivaracetam, BRV)属于第三代 ASMs,为左乙拉西坦(levetiracetam, LEV)的 4-正丙基类似物,通过结合突触囊泡蛋白 2A(synaptic vesicle protein 2A, SV2A)发挥抗癫痫作用^[4]。相比 LEV, BRV 对 SV2A 的亲合力高出 15~30 倍,血脑屏障透过性更佳,在患者精神行为方面也更耐受^[5]。BRV 于 2016 年在欧美获批,2024 年在中国上市,可用于 4 岁及以上儿童及成人局灶性癫痫的单药或添加治疗^[6]。然而,目前关于 BRV 治疗局灶性癫痫的有效性、安全性和经济性的研究比较零散,缺少系统梳理。

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)能够从临床价值、经济性等多个维度综合评价医疗技术;而快速 HTA 则能在较短的周期内快速汇总现有证据,从而及时回应临床实践与政策制定的迫切需求^[7]。鉴于此,本研究采用快速 HTA 方法,对 BRV 添加治疗在难治性局灶性癫痫中的有效性、安全性与经济性进行快速证据整合与分析,旨在为我国医保目录动态调整及临床合理用药提供及时的循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

研究类型包括 HTA 报告、系统评价/Meta 分析、药物经济学研究;语种限中、英文。

1.1.2 研究对象

研究对象为难治性局灶性癫痫患者(使用 ≥ 2 种 ASMs 仍控制不佳),年龄、性别不限。

1.1.3 干预措施

所有患者均接受常规 ASMs 治疗(如卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平、丙戊酸等);试验组在此基础上加用 BRV;对照组在常规治疗基础上加用安慰剂(placebo, PBO)或阳性对照药物[如 LEV、拉考沙胺(lacosamide, LCM)、吡仑帕奈(perampanel, PER)、西诺氨酯(cenobamate, CNB)、醋酸艾司利卡西平(eslicarbazepine acetate, ESL)等];两组背景治疗保持一致,剂量、疗程不限。

1.1.4 结局指标

(1)有效性:具体指标包括 50% 应答率(在维持期内,与基线相比,癫痫发作频率降低 $\geq 50\%$ 的患者比例)、癫痫无发作率(在维持期内,无癫痫发作的患者比例)。

(2)安全性:具体指标包括总不良事件发生率、严重不良事件发生率、因不良事件停药率、嗜睡发生率、其他常见不良事件(头晕、疲劳、恶心等)发生率、精神行为不良事件发生率等。

(3)经济性:具体指标包括增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)、质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)等。

1.1.5 排除标准

排除综述性文献、会议摘要、动物实验研究,以及重复发表和无法获取全文的文献。

1.2 文献检索策略

检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据、维普等中英文数据库;同时检索国际卫生技术评估协会、国际卫生技术评估机构网络、英国国家卫生与临床优化研究所、加拿大药物和卫生技术局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)、德国卫生保健质量与效率研究所、苏格兰药品联盟、爱尔兰国家药物经济学中心、澳大利亚药品福利咨询委员会等 HTA 机构官网。中文检索词为“布立西坦”“系统评价”“Meta 分析”“成本”“经济”;英文检索词为“brivaracetam”“systematic review”“meta-analysis”“cost”“economic”。检索时限为建库至 2026 年 1 月 31 日。

1.3 文献筛选与数据提取

两名研究者独立进行文献筛选(先阅读题目与摘要初筛,再阅读全文复筛),如遇分歧由第 3 名研究者裁定。两名研究者采用自制表格提取第一作者姓名、发表年份、研究类型、样本量、患者特征、干预/对照措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

HTA 报告中,完整的报销评审报告采用 HTA 清单(2003 年版)^[8]进行质量评价;快速响应报告因不完全适用该清单,故采用系统评价方法学质量评价工具 2(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2, AMSTAR-2)^[9]评价其方法学质量。系统评价/Meta 分析采用 AMSTAR-2 进行质量评价。药物经济学研究采用卫生经济学评价报告标准 2022(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022)量表^[10]进行质量评价。

1.5 数据处理

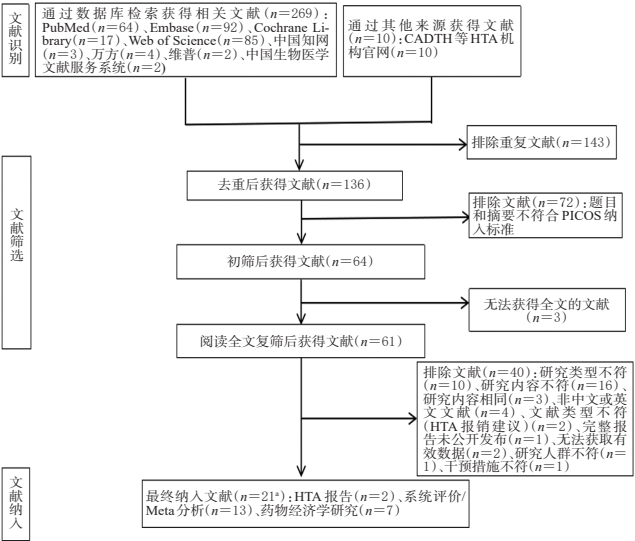
对纳入的文献进行描述性分析与结果汇总。数据以风险比(risk ratio, RR)、比值比(odds ratio, OR)、累积概率排名曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)、95% 置信区间(95% confidence interval, 95%CI)表示。因各研究在研究类型、结局指标及效应量上差异较大,且部分数据无法提取,故本研究仅进行描述性分析,未进行 Meta 分析。鉴于不同给药剂量可能影响疗效,本研究进一步按 BRV 剂量进行描述性亚组分析,对 50、100、150、200 mg/d 各剂量组纳入文献报告的 50% 应答率与癫痫无发作率进行分层汇总,描述各剂量组上述两项指标的数值范围与剂量-效应趋势。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索获得 279 篇文献,其中数据库来源 269 篇、HTA 机构官网来源 10 篇。经筛选后纳入 21 篇文献,包括 13 篇系统评价/Meta 分析^[11-23]、7 篇药物经济学研

究^[18,24-29]和2篇HTA报告^[30-31]。其中姚巧等^[18]同时开展了系统评价/Meta分析和药物经济学评价,因此该文献在上述两类研究类型中均被计入。纳入的2篇HTA报告均来自CADTH,分别为2016-2017年报销审评报告^[30]和2020年安全性快速响应报告^[31]。文献筛选流程图见图1。



a: 其中1篇文献同时进行了系统评价/Meta分析和药物经济学研究。

图1 文献筛选流程

表1 纳入的系统评价/Meta分析的基本特征及质量评价结果

第一作者与发表年份	纳入研究类型	纳入研究数	患者例数	干预措施 vs. 对照措施	结局指标	AMSTAR-2质量评级
Bresnahan R, 2022 ^[11]	RCT	6	2 411	BRV vs. PBO	①②③④	高
Lattanzi S, 2022 ^[12]	RCT	16	6 753	BRV等5种ASMs vs. PBO	①②③④	高
Chen Y K, 2024 ^[13]	RCT	29	11 750	BRV等7种ASMs vs. PBO	①②④⑤	中
Mulheron S, 2024 ^[14]	RCT	23	5 000	CNB vs. BRV等5种ASMs	①②③④	低
Deng N J, 2025 ^[15]	RCT	53	13 700	BRV等17种ASMs vs. PBO	①⑥⑦	中
Charokopou M, 2019 ^[16]	RCT	65	未明确	BRV等15种ASMs vs. PBO	①②④⑦	低
张超, 2024 ^[17]	RCT	57	15 667	BRV等15种ASMs vs. PBO	①⑦	中
姚巧, 2024 ^[18]	RCT	12	5 369	LCM, PER, BRV vs. PBO	①②③④⑤	中
Hu T Y, 2020 ^[19]	RCT	62	12 739	BRV等16种ASMs vs. PBO	①②③	低
Tian X, 2015 ^[20]	RCT	5	1 590	BRV vs. PBO	①②③	低
Zhang L, 2016 ^[21]	RCT	13	3 684	LEV vs. BRV(间接)	①②③④	中
Meng Y, 2020 ^[22]	RCT	9	2 538	BRV vs. PBO	⑧	极低
Hassan M A, 2025 ^[23]	观察性研究	11	805	BRV(单臂)	①②③	极低

RCT: 随机对照试验; ①: 50%应答率; ②: 癫痫无发作率; ③: 总不良事件发生率; ④: 因不良事件停药率; ⑤: 严重不良事件发生率; ⑥: 嗜睡发生率; ⑦: 其他常见不良事件(包括头晕、疲劳、恶心等)发生率; ⑧: 精神行为不良事件发生率。

表2 纳入的药物经济学研究的基本特征及质量评分结果

第一作者及发表年份	国家	研究视角	研究人群	研究时限	分析方法/模型	干预措施 vs. 对照措施	CHEERS 2022评分/分
姚巧, 2024 ^[18]	中国	卫生体系	≥12岁rFE患者	未明确	无模型	LCM vs. PER vs. BRV	16/28(合格)
Barrachina-Martinez I, 2018 ^[24]	西班牙	卫生体系	≥16岁rFE患者	5年	预算影响分析	BRV vs. 其他ASMs	26/28(优秀)
Mehta D, 2022 ^[25]	美国	长期护理机构	≥4岁rFE患者	12个月	GEE+IPTW	ESL vs. BRV	24/28(良好)
Väätäinen S, 2020 ^[26]	芬兰	医保支付方/全社会视角	成人rFE患者	5年	离散事件模拟	BRV vs. PER	27/28(优秀)
Paoletti M, 2025 ^[27]	意大利	卫生体系	成人rFE患者	终身(60年)	马尔可夫	CNB vs. BRV等4种ASMs	27/28(优秀)
Maruyama Y, 2025 ^[28]	美国、日本、澳大利亚	卫生体系	成人新诊断rFE患者	10年	决策树+马尔可夫	BRV vs. 初始LEV→换用BRV	25/28(良好)
Halloush S, 2025 ^[29]	约旦	医保支付方	成人rFE患者	2年	马尔可夫	BRV vs. ESL, LCM, PER	23/28(良好)

rFE: 难治性局灶性癫痫; GEE: 广义估计方程; IPTW: 逆概率处理加权。

表3 纳入的HTA报告的基本特征及质量评价结果

评估机构及发表年份	国家	研究人群	干预措施 vs. 对照措施	结局指标	质量评价工具	质量评价结果
CADTH, 2017 ^[30]	加拿大	成人难治性局灶性癫痫患者	BRV vs. 其他第三代ASMs	疗效、安全、经济性(ICER/QALY)	HTA清单(2003年版)	高
CADTH, 2020 ^[31]	加拿大	有精神疾病史或LEV不耐受的癫痫患者	BRV vs. LEV	精神行为不良事件(攻击、抑郁、幻觉等)	AMSTAR-2	高

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

13篇系统评价/Meta分析中,含高质量文献2篇^[11-12]、中等质量文献5篇^[13,15,17-18,21]、低或极低质量文献6篇^[14,16,19-20,22-23](表1)。7篇药物经济学研究^[18,24-29]覆盖西班牙、美国、芬兰、意大利、日本、澳大利亚、约旦、中国等国家,质量优秀3篇^[24,26-27]、良好3篇^[25,28-29]、合格1篇^[18](表2)。2篇HTA报告^[30-31]均为高质量(表3)。

2.3 有效性评价

2.3.1 50%应答率

10项系统评价/Meta分析^[11-18,20-21]和1项HTA报告^[30]分析了BRV的50%应答率。其中,Bresnahan等^[11]的Cochrane系统评价显示,BRV较PBO的RR为1.81(95%CI为1.53~2.14)。Lattanzi等^[12]的网状Meta分析中,BRV较PBO的OR为1.98(95%CI为1.48~2.63),SUCRA为46.2%,在5种第三代ASMs中列第4位。需要说明的是,SUCRA值反映的是某一方案成为最佳治疗方案的概率,并非绝对疗效的排序,应结合效应量解读。该研究未进行局部不一致性检验,因此其排序结果需谨慎解读。

Chen等^[13]的网状Meta分析中,BRV的SUCRA在7种ASMs中排第4位。张超等^[17]的网状Meta分析显示,BRV的RR为1.74(95%CI为1.37~2.21),SUCRA为

31.1%,在15种ASMs中排第12位。但两项研究均未报告异质性检验,结论需谨慎解读。姚巧等^[18]的网状Meta分析明确进行了节点劈裂法检验($P>0.05$),提示网络证据一致性良好,结果显示BRV的50%应答率与LCM、PER无明显差异,SUCRA排序为BRV(78.8%)>LCM(67.0%)>PER(54.3%)。

低质量研究中,Charokopou等^[16]的网状Meta分析显示,包括BRV在内的15种ASMs的50%应答率均高于PBO(OR为1.83~3.58),但药物间无显著差异。该研究指出,网状Meta分析难以消除人群异质性偏倚,其结果不应作为临床用药选择的唯一依据。Tian等^[20]的剂量分层研究结果显示,20、50、100 mg/d这3个BRV剂量组的50%应答率均高于PBO组,且3组间无显著差异;150 mg/d组与PBO组的50%应答率无明显差异。Zhang等^[21]的间接比较结果提示,BRV与LEV在各剂量水平的50%应答率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

CADTH的HTA报告^[30]证实BRV的50%应答率高于PBO,但也指出现有证据网络中的药物之间缺乏直接比较,排名存在不确定性。儿科方面,Hassan等^[23]的Meta分析显示,BRV在患儿中的50%应答率为51.5%(95%CI为32.6%~70.5%);但该研究异质性较高($I^2=87.91\%$, $P<0.001$)、证据质量较低,结论仅供参考。

综上,BRV的50%应答率高于PBO。虽然其在不同网状Meta分析中的SUCRA排名存在波动(第2~12位不等),但绝对效应量相对稳定,疗效较为可靠。

2.3.2 癫痫无发作率

8项系统评价/Meta分析^[11-13,16,18-21]和1项HTA报告^[30]显示,BRV的癫痫无发作率高于PBO。

其中,Bresnahan等^[11]的研究显示,BRV较PBO的RR为5.89(95%CI为2.30~15.13)。Lattanzi等^[12]的网状Meta分析中,BRV的SUCRA为72.4%,在同类药物里排第2位,仅次于CNB;节点劈裂法检验的 $P>0.05$,提示网络证据一致性良好。Chen等^[13]报告100 mg/d BRV优于其他6种第三代ASMs,节点劈裂法检验和全局检验的结果均提示网络证据一致性可接受。姚巧等^[18]的研究显示,BRV的SUCRA为89.5%,高于LCM和PER;节点劈裂法检验的 $P>0.05$,提示网络证据一致性良好。Zhang等^[21]的间接比较结果显示,BRV与LEV在癫痫无发作率上无显著差异(异质性检验的 I^2 为50%~75%,采用随机效应模型进行合并分析)。

低质量研究中,Hu等^[19]基于癫痫无发作率将BRV列为难治性局灶性癫痫的首选药物之一,但未报告异质性检验,导致结论的可靠性有限。Charokopou等^[16]认为,包括BRV在内的15种ASMs疗效相当,均优于PBO。Tian等^[20]发现,50 mg/d的BRV的癫痫无发作率高于PBO。

CADTH的HTA报告^[30]肯定了BRV的癫痫无发作率优势,但该结论基于间接比较证据,其癫痫无发作率排名的稳健性有限。儿科方面,Hassan等^[23]的Meta分析

显示,BRV的癫痫无发作率为20.7%(95%CI为15.8%~25.6%);但该研究异质性较高($I^2=87.91\%$)、证据质量较低,解读需谨慎。

2.3.3 不同剂量下的疗效差异

本研究以50%应答率和癫痫无发作率为指标,进一步考察了不同剂量BRV间的疗效差异。3项研究^[12-13,20]分析了不同剂量BRV的疗效。Lattanzi等^[12]发现,100 mg/d BRV的癫痫无发作率最优(SUCRA为78.3%),高于50 mg/d BRV(SUCRA为65.2%)和200 mg/d BRV(SUCRA为61.5%);节点劈裂法检验的 $P>0.05$,提示网络一致性良好。Chen等^[13]研究也显示,在癫痫无发作率方面,100 mg/d BRV在同类药物中排第1位。Tian等^[20]未观察到各剂量组BRV的50%应答率差异,但50 mg/d BRV的癫痫无发作率高于PBO。

综上,100 mg/d可作为成人难治性局灶性癫痫使用BRV的优选剂量。但不同研究在受试人群和基础用药方案上存在差异,所得结论仍需“头对头”的RCT验证。而且,目前尚缺乏BRV在儿童中进行剂量比较的高质量研究。

2.4 安全性评价

2.4.1 总不良事件发生率

5项系统评价/Meta分析^[11-12,16,18,23]和1项HTA报告^[30]显示,BRV的总体安全性良好。Bresnahan等^[11]的Cochrane系统评价显示,BRV的总不良事件发生率与PBO无显著差异(RR=1.08,95%CI为1.00~1.17)。Lattanzi等^[12]的网状Meta分析中,BRV的总不良事件发生率(SUCRA为67.0%)与LCM相当。Charokopou等^[16]和姚巧等^[18]的研究结果一致,均未发现BRV与其他ASMs在总不良事件发生率上有明显差异。儿童方面,Hassan等^[23]的Meta分析显示,BRV的总不良事件发生率为68.4%。此外,CADTH的HTA报告^[30]认为BRV的总体耐受性良好,不良事件以轻中度为主。

2.4.2 严重不良事件发生率

4项系统评价/Meta分析^[13,16,18,23]及1项HTA报告^[30]显示,BRV的严重不良事件发生率较低。Chen等^[13]的网状Meta分析显示,BRV在第三代ASMs中的严重不良事件发生率处于较低水平,与LCM等药物相比具有优势。姚巧等^[18]的研究显示,BRV与LCM、PER的严重不良事件发生率无显著差异,其SUCRA为73.7%,在3种药物中表现最佳。Charokopou等^[16]的研究显示,BRV的严重不良事件发生率与其他ASMs相当(OR=0.89,95%CI为0.50~1.55)。儿童方面,Hassan等^[23]的Meta分析显示,BRV的严重不良事件发生率为22.7%。CADTH的HTA报告^[30]亦确认BRV的严重不良事件发生率较低。

2.4.3 因不良事件停药率

5项系统评价/Meta分析^[11-12,16,18,23]显示,BRV的因不良事件停药率略高于PBO,但与其他ASMs比较略低或无明显差异。Bresnahan等^[11]的Cochrane系统评价显示,BRV的因不良事件停药率显著高于PBO(RR=1.54,

95%CI为1.02~2.33)。Lattanzi等^[12]的研究显示,BRV因不良事件停药率的SUCRA为62.3%,仅次于PBO,提示其耐受性较好。Charokopou等^[16]同样发现,BRV的不良事件停药率略高于PBO,但与其他ASMs比较无显著差异(OR=1.94,95%CI为1.02~3.69)。姚巧等^[18]的研究显示,BRV因不良事件停药率的SUCRA为59.9%,与LCM、PER相当。在儿童方面,Hassan等^[23]的Meta分析显示,BRV的因不良事件停药率为10%。总体而言,BRV的因不良事件停药率在同类药物中处于中低水平,表明其耐受性良好。

2.4.4 精神行为不良事件发生率

1项系统评价/Meta分析^[23]、1项药物经济学研究^[28]及2项HTA报告^[30-31]显示,BRV的精神行为安全性优于LEV。其中,Maruyama等^[28]报道BRV的精神行为不良事件发生率为6.4%,显著低于LEV的14.1%;因LEV不耐受换用BRV后,93.1%的患者症状改善。Hassan等^[23]的儿科Meta分析显示,儿童中的精神行为不良事件发生率为6.8%。CADTH的HTA报告^[30]指出,BRV的攻击性/易怒(3.2%)和抑郁(2.0%)发生率均与PBO相当。CADTH 2020年报告^[31]显示,既往LEV治疗中出现精神行为不良事件的患者换用BRV后,多数患者的精神行为症状改善或消失。总体来看,BRV在精神行为安全性方面优于LEV。

2.4.5 其他常见不良事件发生率

BRV的常见不良事件包括嗜睡、头晕、疲劳等,多为轻中度并且具有剂量依赖性^[15-16,20,22]。与PBO相比,BRV的嗜睡(OR=2.18,95%CI为1.18~4.01)和疲劳(OR=2.69,95%CI为1.27~5.71)风险显著升高,但与其他第三代ASMs相比无显著差异^[16]。Deng等^[15]的研究结果与此一致。剂量方面,Meng等^[22]的剂量安全性网状Meta分析显示,BRV 50 mg/d剂量组在神经系统不良事件(SUCRA为0.142)和精神行为不良事件(SUCRA为0.037)上的风险最高,提示该剂量需加强监测。Tian等^[20]也发现,BRV 50 mg/d剂量组的疲劳(RR=3.00,95%CI为1.20~7.47)和烦躁(RR=2.95,95%CI为1.03~8.44)发生率显著高于PBO组;BRV 150 mg/d剂量组的嗜睡发生率显著高于PBO组(RR=2.21,95%CI为1.02~4.80)。

2.5 经济性评价

7项药物经济学研究^[18,24-29]显示,BRV在不同研究中的经济性差异明显,与药品定价、医保政策及患者风险分层有关。

在定价较低的国家,BRV具有良好的药物经济学优势。芬兰的Väättäinen等^[26]采用离散事件模拟模型,以5年为研究时限,从医保支付方视角进行分析,结果显示,BRV较PER的ICER为5 345欧元/QALY,远低于研究预设的25 358欧元/QALY和38 036欧元/QALY两个意愿支付阈值,提示BRV较PER具有成本-效用优势;从全社

会视角(纳入间接成本)分析时,BRV较PER具有绝对优势。约旦Halloush等^[29]基于2年研究时限的马尔可夫模型发现,BRV较ESL和PER具有绝对优势;与LCM相比,BRV每增加1%应答率的ICER为2 744约旦第纳尔,低于WHO推荐的3倍约旦人均国内生产总值意愿支付阈值(约9 000约旦第纳尔),具有成本-效用优势。西班牙Barrachina-Martinez等^[24]的5年预算影响分析表明,BRV进入医保后可为瓦伦西亚自治区医疗系统节省约4.2万欧元。加拿大CADTH的HTA报告^[30]指出,CNB较BRV具有绝对优势,BRV的经济性取决于药品定价。

Maruyama等^[28]采用决策树+马尔可夫模型,以10年为研究时限,从美国、日本、澳大利亚三国的卫生体系视角出发,比较了“BRV治疗”与“初始LEV治疗,出现精神行为不良事件后换用BRV”两种策略的经济性。结果显示,在澳大利亚(BRV年药费为1 314美元),BRV方案具有明确优势(ICER为12 156美元/QALY);在日本(BRV年药费为2 965美元),BRV仅在高危人群(LEV所致精神行为不良反应风险>24%)中具有成本-效用优势(概率达70%)。

而美国、意大利等国当前价格下的BRV不具有成本-效用优势。具体而言,美国BRV策略需降价68%才具有成本-效用优势^[28];Mehta等^[25]的美国长期护理机构回顾性成本分析结果显示,启动ESL较BRV可使全因成本降低33.3%($P<0.000\ 1$);意大利Paoletti等^[27]的终身马尔可夫模型分析显示,CNB较BRV具有绝对优势。

在中国的相关研究中,姚巧等^[18]基于BRV上市初期(未进医保)价格的最小成本分析显示,BRV的经济性劣于PER;但该研究也同时前瞻性地指出,若BRV进入集采并纳入医保,其经济性可能被逆转。目前,BRV已于2025年纳入国家医保目录^[32],25 mg和50 mg规格的支付标准分别为4.24元/片和7.21元/片。以临床常用维持剂量100 mg/d计算,其日均费用为14.42元(50 mg规格)~16.96元(25 mg规格),年费用约5 263元(50 mg规格)~6 190元(25 mg规格)。然而,当前尚无基于上述新医保支付标准的中国本土药物经济学研究,也缺乏针对中国人群的真实世界成本-效用分析。建议后续基于国家医保支付标准,针对中国难治性局灶性癫痫患者开展真实世界研究与成本-效用分析,为医保续约和临床决策提供本土证据。目前亦缺乏专门针对儿童人群的BRV药物经济学研究。Mehta等^[25]的研究虽纳入了≥4岁儿童,但未进行年龄分层分析,无法提供儿童特异性数据。

3 讨论

3.1 BRV添加治疗难治性局灶性癫痫的有效性分析

BRV相比PBO能明显提高50%应答率和癫痫无发作率^[11-15,17-21,23]。Cochrane系统评价显示,其50%应答率为PBO的1.81倍,癫痫无发作率为PBO的5.89倍^[11]。在第三代ASMs中,BRV的癫痫无发作率排第1~2位,

与CNB相近,优于ESL、LCM和PER^[12-13,18]。这种表现可能与其高亲和力结合SV2A及高脑脊液通透性有关^[4-5]。CADTH的HTA报告^[30]也支持上述结论。其每天100 mg的剂量方案在成人癫痫无发作方面的优势更为突出^[12-13],可能是最佳剂量选择。研究数据显示,BRV在儿童中的50%应答率为51.5%、癫痫无发作率为20.7%,提示该药在儿童难治性局灶性癫痫中具有一定的疗效潜力^[23];虽然该研究异质性较高($I^2=87.91\%$)、证据质量较低,但该结果仍提示BRV在儿童中具有应用前景,需更多高质量研究验证。

3.2 BRV添加治疗难治性局灶性癫痫的安全性分析

BRV总体耐受性良好,总不良事件发生率与PBO相当,但因不良事件停药率略高于PBO^[11]。在第三代ASMs中,BRV的耐受性排第1~2位,与LCM同属最佳^[12-13,18]。CADTH的HTA报告^[30]显示,其常见不良事件为嗜睡、头晕、疲劳,严重不良事件发生率低。

BRV的精神行为不良事件风险低于LEV(6.4% vs. 14.1%)^[28,31],这可能与二者对SV2A的结合特性不同有关^[5]。CADTH的HTA报告^[30]显示,BRV的精神行为不良事件发生率与PBO接近。BRV的起始剂量为50 mg/d时,其神经系统和精神行为不良事件风险增加^[20,22],故建议临床用药时应从更低剂量开始,缓慢递增。BRV在儿童中的总不良事件发生率为68.4%、精神行为不良事件发生率为6.8%^[23],但证据质量偏低,需更多高质量研究验证。

3.3 BRV添加治疗难治性局灶性癫痫的经济性分析

BRV的经济性在不同地域存在明显差异,这主要取决于当地药品定价和医保政策。在定价较低的澳大利亚、芬兰等国,BRV具有成本-效用优势;而在定价较高的美国,则其不具备成本-效用优势^[26,28]。该差异源于各国意愿支付阈值不同——澳大利亚常以50 000澳元/QALY为意愿支付阈值^[33];日本约为45 000美元/QALY^[34];美国为100 000~150 000美元/QALY^[35]。Maruyama等^[28]的研究比较了“BRV治疗”与“初始LEV治疗,出现精神行为不良事件后换用BRV”两种策略。结果显示,“BRV治疗”策略在澳大利亚通过,在日本仅高危人群达标,在美国却不被认可。与其他药物的比较结果显示,BRV在芬兰^[26]和约旦^[29]比PER更具经济性;在意大利的经济性劣于CNB^[27];在美国的经济性劣于ESL^[25],在约旦则相反^[29]。经济性结论本质上取决于ICER与当地意愿支付阈值的相对关系。

在中国,BRV已纳入2025年国家医保目录^[32],按常用剂量估算的年费用远低于中国意愿支付阈值(2倍2025年人均国内生产总值,约27 900美元)^[36],因此,BRV降价后具备成本-效用优势的可能性较大,尤其在高危人群中。但目前国内尚无基于新医保支付标准的本土药物经济学研究,亟须开展基于当前支付标准的本土成本-效用分析,为上述推断提供实证依据。

3.4 本研究的局限性

本研究存在一定局限性:一是仅进行了定性描述,未进行Meta分析合并,结论的稳健性可能受到影响;二是BRV在儿童中的高质量证据不足,部分纳入文献的方法学质量偏低,相关结论需谨慎解读;三是虽有基于上市初期价格的中国人群经济性研究^[18],但BRV现已纳入医保,尚缺乏基于新支付标准的药物经济学评价结果。

综上所述,BRV添加治疗难治性局灶性癫痫的有效性与安全性均较好。在第三代ASMs中,BRV的癫痫无发作率排第1~2位;精神行为不良事件风险低于LEV,可作为LEV不耐受患者的替代选择。但其经济性在不同地域具有明显差异,这取决于当地药品定价与医保政策。基于2025年国家医保支付标准,BRV的年治疗费用已降至5 263~6 190元,建议开展本土药物经济学研究进一步验证其经济性。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Feigin V L, Vos T, Nair B S, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Public Heal*, 2025, 10(3): e203-e227.
- [2] Löscher W, Potschka H, Sisodiya S M, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(3): 606-638.
- [3] Abou-Khalil B W. Update on antiseizure medications 2022 [J]. *Continuum*, 2022, 28(2): 500-535.
- [4] Klitgaard H, Matagne A, Nicolas J M, et al. Brivaracetam: rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(4): 538-548.
- [5] Gillard M, Fuks B, Leclercq K, et al. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 664(1/2/3): 36-44.
- [6] 陈万强,葛永桂,刘琦. 布立西坦治疗癫痫研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(7): 446-448.
- [7] 唐惠林,门鹏,翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 1-4.
- [8] Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1-7.
- [9] Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
- [10] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guid-

- ance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022,25(1):3-9.
- [11] Bresnahan R, Panebianco M, Marson A G. Brivaracetam add-on therapy for drug-resistant epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022,3(3):CD011501.
- [12] Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, et al. Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Drugs*, 2022,82(2):199-218.
- [13] Chen Y K, Li W Z, Lu C F, et al. Efficacy, tolerability and safety of add-on third-generation antiseizure medications in treating focal seizures worldwide: a network meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials[J]. *EClinicalMedicine*, 2024,70:102513.
- [14] Mulheron S, Leahy T P, McStravick M, et al. A comparison of cenobamate with other newer antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Seizure Eur J Epilepsy*, 2024,118:80-90.
- [15] Deng N J, Li X Y, Zhang Z X, et al. Effectiveness and safety of single anti-seizure medication as adjunctive therapy for drug-resistant focal epilepsy based on network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2025,16:1500475.
- [16] Charokopou M, Harvey R, Srivastava K, et al. Relative performance of brivaracetam as adjunctive treatment of focal seizures in adults: a network meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2019,35(8):1345-1354.
- [17] 张超, 牛玉明, 鄢金柱, 等. 抗癫痫发作药物治疗难治性局灶性癫痫的网状Meta分析[J]. *医学新知*, 2024,34(11):1243-1265.
- [18] 姚巧, 吕振, 陈玉婷, 等. 拉考沙胺、吡仑帕奈及布立西坦添加治疗难治性癫痫部分性发作的网状Meta分析及药物经济学评价[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2024,33(6):336-344.
- [19] Hu T Y, Wang H Q, Zhang W P, et al. Network meta-analysis of antiepileptic drugs in focal drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2020,167:106433.
- [20] Tian X, Yuan M Z, Zhou Q J, et al. The efficacy and safety of brivaracetam at different doses for partial-onset epilepsy: a meta-analysis of placebo-controlled studies[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015,16(12):1755-1767.
- [21] Zhang L, Li S P, Li H, et al. Levetiracetam vs. brivaracetam for adults with refractory focal seizures: a meta-analysis and indirect comparison[J]. *Seizure*, 2016,39:28-33.
- [22] Meng Y, Wu J H, Shi J X, et al. Comparison of the safety of brivaracetam at various doses among patients with epilepsy: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Exp Ther Med*, 2020,20(6):133.
- [23] Hassan M A, Awad A A, Marey A, et al. Efficacy and safety of brivaracetam as adjunctive therapy in pediatric epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2025,46(8):3525-3536.
- [24] Barrachina-Martínez I, Vivas-Consuelo D, Piera-Balbastre A. Budget impact analysis of brivaracetam adjunctive therapy for partial-onset epileptic seizures in Valencia Community, Spain[J]. *Clin Drug Investig*, 2018,38(4):353-363.
- [25] Mehta D, Lee I, Liu H C, et al. Comparative economic outcomes in patients with focal seizures initiating eslicarbazepine acetate versus brivaracetam in the long-term care setting in the USA[J]. *J Comp Eff Res*, 2022,11(17):1293-1308.
- [26] Väättäinen S, Soini E, Peltola J, et al. Economic value of adjunctive brivaracetam treatment strategy for focal onset seizures in Finland[J]. *Adv Ther*, 2020,37(1):477-500.
- [27] Paoletti M, Ragonese A, Budassi L, et al. Cost-effectiveness of cenobamate as a therapeutic alternative for the treatment of focal epilepsy in adults with inadequate seizure control[J]. *Glob Reg Health Technol Assess*, 2025,12:118-129.
- [28] Maruyama Y, Kimura H, Nishida T, et al. A cross-national cost-effectiveness analysis of brivaracetam focusing on psychiatric and behavioral adverse effects[J]. *Epilepsia Open*, 2025,10(5):1684-1694.
- [29] Halloush S, Alkhatib N S, Alfayez O M, et al. Economic evaluation of brivaracetam in the adjunctive treatment of patients with focal-onset seizure in Jordan[J]. *Medicine*, 2025,104(44):e45347.
- [30] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Brivaracetam (Brivlera): common drug review (CDR) clinical review report[R/OL]. [2026-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK447904/>.
- [31] Subramonian A, Farrah K. Brivaracetam versus levetiracetam for epilepsy: a review of comparative clinical safety [R/OL]. (2020-12-01) [2026-09-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567269/>.
- [32] 国家医保局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、生育保险和工伤保险药品目录》以及《商业健康保险创新药品目录》(2025年)的通知: 医保发〔2025〕33号 [EB/OL]. (2025-12-07) [2026-04-29]. https://www.nhsa.gov.cn/art/2025/12/7/art_104_18970.html.
- [33] Wang S H, Gum D, Merlin T. Comparing the ICERs in medicine reimbursement submissions to NICE and PBAC: does the presence of an explicit threshold affect the ICER proposed [J]. *Value Health*, 2018,21(8):938-943.
- [34] Shiroiwa T, Igarashi A, Fukuda T, et al. WTP for a QALY and health states: more money for severer health states [J]. *Cost Eff Resour Alloc*, 2013,11:22.
- [35] Vanness D J, Lomas J, Ahn H. A health opportunity cost threshold for cost-effectiveness analysis in the United States[J]. *Ann Intern Med*, 2021,174(1):25-32.
- [36] 吴晶, 刘国恩. 中国药物经济学评价指南: 2025中英双语版[M]. 北京: 中国计划出版社, 2025:33-38.
(收稿日期: 2026-03-25 修回日期: 2026-08-19)
(本文责编: 胡晓霖)