

Фармакоэкономический анализ применения перампанела при резистентной парциальной эпилепсии

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.

Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Резюме. Парциальная эпилепсия является наиболее распространённым типом приступов. Распространённость парциальной эпилепсии в РФ достигает 325 тыс. больных, из них рефрактерны к проводимой терапии около 276 тыс. пациентов. *Цель.* Проведение фармакоэкономического анализ препарата перампанел у пациентов старше 14 лет с резистентной парциальной эпилепсией с вторичной генерализацией или без неё в условиях РФ. *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Горизонт фармакоэкономического анализа принят за 2 года. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты двух сетевых мета-анализов. В них включены рандомизированные контролируемые клинические исследования. Критериями клинической эффективности были: снижение частоты приступов на $\geq 50\%$, частота достижения медикаментозной ремиссии, частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений. В качестве критерия полезности были рассчитаны показатели добавленных лет жизни с учётом её качества. В разработанной Марковской модели 2-летний горизонт расчёта был разбит на 6-месячные циклы. По стандартам первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии у взрослых больных были рассчитаны прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь, включающую фазу диагностики и подбор терапии, и фазу ремиссии. Были проведены анализы эффективности затрат, полезности затрат, влияния на бюджет и экономии затрат. *Результаты.* Показатель эффективности затрат (CER) у перампанела составил 613 968 руб., у лакосамида — 712 533 руб. Показатель полезности затрат (CUR) у перампанела составил 206 045 руб., у лакосамида — 244 582 руб. Ни один из сравниваемых препаратов не превышает порог «готовности общества платить». Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты. Анализ «влияния на бюджет» показал, что общие затраты на терапию будут выше в группе лакосамида на 15,7%, по сравнению с перампанелом. Экономия затрат в пользу перампанела составила 30 752 руб. на одного пациента в течение 2-х лет терапии. *Вывод.* Перампанел является доминирующей стратегией по показателям CER и CUR, позволяет снизить прямые медицинские затраты.

Ключевые слова: перампанел, лакосамид, фармакоэкономика, резистентная парциальная эпилепсия, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет.

Pharmacoeconomic analysis of perampanel for resistance partial epilepsy

Belousov D.U., Afanasyeva E.V., Efremova E.A.

Center of Pharmacoeconomics Research, Moscow

Summary. Partial epilepsy is the most common type of seizures. The prevalence of partial epilepsy in Russia reached 325 thousand patients, with resistant to therapy about 276 thousand. *Objective.* Pharmacoeconomic analysis (PHe) was conducted for perampanel use in patients older than 14 years with resistance partial epilepsy with or without secondary generalization in Russian Federation. *Methodology.* The perspective of PHe was a Ministry of Health and considers only direct medical costs (DC). The time horizon of PHe was adopted for 2 years. The data source of the clinical efficacy was two network meta-analyses. They included randomized controlled clinical trials. Clinical efficacy (Ef) criteria: reduction of seizures frequency $\geq 50\%$, the frequency of the «free from seizures», the frequency of discontinuation due to adverse events. As a criteria of utility were calculated QALY. In developed Markov model the 2-years time horizon calculation is divided into 6-month cycles. By the standards of primary health care for partial epilepsy in adults, we estimated DC for outpatient care, including diagnostic phase and selection of therapy, and remission phase. We conduct cost-effectiveness, cost-utility, budget impact and cost savings analysis. *Results.* Cost-effectiveness ratio (CER) of perampanel per patient (PP) was 613,968 rubles, lacosamid — 712,533 rubles. Cost-utility ratio (CUR) of perampanel PP was 206,045 rubles, lacosamid — 244, 582 rubles. Neither of comparators do not exceed the «willingness to pay» ratio. Sensitivity analysis confirmed this findings. Budget impact analysis showed that the overall cost of the therapy will be higher in the group of lacosamid at 15.7% then perampanel. Cost savings in favor of perampanel was 30,752 rubles PP within 2 years of therapy. *Conclusion.* Perampanel is dominant strategy in terms of CER and CUR, which reduce the DC.

Key words: perampanel, lacosamid, pharmacoeconomics, resistance partial epilepsy, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: clinvest@mail.ru, тел. +7 (910) 449-22-73, www.HealthEconomics.ru

Введение

Эпилепсия — это хроническое полиэтиологическое заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными (спонтанными) судорожными или другими приступами (которые отличаются по симптоматике и тяжести в соответствии с формой приступа), потерей сознания и сопровождающиеся изменениями личности [27, 28].

Эпилепсия поражает людей любого возраста, хотя вероятность её возникновения в детском, а также в пожилом возрасте, выше [1]. Приступы могут проявляться различными симптомами: от нарушений внимания или мышечных подёргиваний до более серьёзных и длительных судорог. Частота их возникновения может колебаться в пределах от одного приступа за период продолжительностью более года до нескольких приступов в день.

Парциальные приступы (также известные как фокальные или локализованные) характеризуются наличием очага, локализуемого в пределах одного полушария головного мозга.

Парциальные приступы являются наиболее распространённым типом, часто дебютируют в детском или подростковом возрасте и составляют около 60% всех эпилептических приступов [2]. Парциальные приступы возникают вследствие патологической активности нейронов, локализованных в одной части мозга. В ходе приступа патологическая электрическая активность может оставаться локализованной или же распространиться на другие участки мозга. Парциальные приступы могут быть подразделены на три типа: простые, сложные и вторично-генерализованные.

Простые парциальные приступы длятся 1-2 минуты, имеют различную локализацию в головном мозге. В зависимости от локализации участка электрической активности могут проявляться сенсорными, моторными, вегетативными или когнитивными нарушениями. Протекают без потери сознания.

Сложные парциальные приступы длятся до 2-х минут, локализуются в лобной или височной доле головного мозга. В зависимости от локализации участка электрической активности могут проявляться сенсорными, моторными, вегетативными или когнитивными нарушениями, а также сопровождаться автоматическим поведением и/или потерей памяти. Протекают с потерей сознания.

Вторично-генерализованные приступы длятся несколько минут. Развиваются в случае распространения очага возбуждения на весь мозг, который возникает при простом или сложном приступе. Симптомы, которыми может сопровождаться начало приступа, зависят от локализации очага. За тоническими мышечными сокращениями следуют клонические подёргивания мышц, которые медленно ослабевают. После прекращения судорог пациент находится в бессознательном состоянии.

Противоэпилептические препараты (ПЭП) являются основным средством лечения парциальной эпилепсии. Выбор соответствующей монотерапии парциальных приступов осуществляется на основании доказательств эффективности в отношении данного типа приступов [3]. Лечение начинают с наиболее низкой дозы и далее титруют до оптимального уровня. Если первоначально выбранная монотерапия неэффективна, пациента переводят на лечение ПЭП, имеющим другой механизм действия.

У многих пациентов монотерапия ПЭП способствует снижению частоты приступов, однако полное избавление от приступов может оказаться труднодостижимым. Было показано, что у 61% пациентов с впервые диагностированной эпилепсией избавление от приступов достигается при назначении первого или второго ПЭП [4].

Если полный контроль приступов не достигается на фоне монотерапии, должна быть рассмотрена целесообразность назначения дополнительной терапии.

Увеличение количества доступных ПЭП позволяет осуществить выбор рациональной политерапии [5], несущей потенциальные преимущества, как для клиницистов, так и пациентов. Более новые ПЭП в целом характеризуются лучшей переносимостью и профилем лекарственного взаимодействия [2, 29]. Возможный синергетический эффект комбинации старых и новых поколений ПЭП вероятно позволит клиницистам снизить дозы более старых препаратов, которые хуже переносятся [4].

В настоящее время для лечения эпилепсии предложено более 20 ПЭП [3]. Каждый ПЭП имеет свои преимущества и недостатки, и врачу непросто решить, какой из препаратов необходимо назначить. Этот выбор осложняется большим разнообразием лекарственных форм.

ПЭП могут быть классифицированы различным образом:

- распределены в хронологическом порядке (препараты первого, второго и третьего поколения);
- по механизму действия [6].

Несмотря на имеющийся широкий выбор ПЭП, примерно у 20-40% всех пациентов с эпилепсией достичь удовлетворительного контроля приступов с помощью лекарственной терапии не удаётся. Эти случаи считаются резистентными к лекарственному лечению [7].

Таким образом, существует неудовлетворённая потребность в новой терапии, которая:

- является более эффективной и лучше переносится, чем лечение, применяемое в настоящее время;
- эффективна у пациентов с парциальными приступами, рефрактерными к лечению;
- позволяет добиться длительной отсрочки рецидива приступов.

В попытке устранить ограничения, связанные с переносимостью и лекарственным взаимодействием препаратов первого поколения, были разработаны относительно более новые ПЭП, которые характеризуются доказанной эффективностью и переносимостью. Однако не все они оказались способными заменить ПЭП более старого поколения в терапии первой линии. К ним относятся:

- ПЭП-II: ламотриджин, леветирацетам, окскарбазепин, топирамат, вигабатрин, габапентин, прегабалин;
- ПЭП-III: эсикарбазепина ацетат, лакосамид, зонисамид, ретигабин и перампанел.

В 2013 году в РФ был зарегистрирован ПЭП-III перампанел (Файкомпа™) в качестве дополнительной терапии парциальных приступов с наличием или отсутствием вторичной генерализации у взрослых и детей, начиная с 12 лет. Эффективность препарата Файкомпа™ при парциальных приступах была установлена в ходе четырёх рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований у взрослых и подростков (от 12 лет) с парциальными приступами при наличии или отсутствии вторичной генерализации, адекватно не контролируемых другими (от одного до комбинации из трёх) ПЭП (исследования 304, 305, 306 и 307) [30-34].

Однако, сегодня в России регуляторные органы требуют не только доказательства клинической эффективности и безопасности, но и подтверждение фармакоэкономической целесообразности применения препаратов, чему и посвящён данный анализ.

Цель анализа

Целью данного фармакоэкономического анализа препарата перампанел (Файкомпа™) является определение его клинико-экономической эффективности у пациентов с резистентной парциальной эпилепсией в сравнении с другими противоэпилептическими препаратами в условиях Российской Федерации.

Методология исследования

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 14 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с вторичной генерализацией или без неё.

Под резистентной парциальной эпилепсией мы подразумевали рефрактерность больных к монотерапии препаратами 1-й линии и вспомогательным средствам 1-й линии, когда пациенты либо не достигали 50% терапевтического ответа, либо прекращали лечение вследствие развившихся нежелательных явлений.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции Министерства

здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения. Основной аудиторией являются неврологи, эпилептологи, психиатры, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения, территориальные фонды обязательного медицинского страхования (ФОМС).

Временной горизонт. Горизонт фармакоэкономического анализа был принят за 2 года, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются противоэпилептические препараты третьего поколения (ПЭП-III), зарегистрированные в России на момент его проведения: перампанел (Файкомпа™) и лакосамид (Вимпат®). Назначение данных препаратов у взрослых пациентов рефрактерных к терапии парциальных приступов считается оптимальным выбором.

Источники данных об эффективности. В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты двух сетевых мета-анализов, в которых оценивалась сравнительная эффективность и переносимость перампанела и других ПЭП нового поколения при их использовании в качестве дополнительной терапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без неё [8, 9]. В них включены рандомизированные контролируемые клинические исследования III фазы, результаты которых были опубликованы в период между 1998 годом и сентябрём 2011 года.

Критерии клинической эффективности:

- снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ (частота 50% терапевтического ответа);
- частота достижения медикаментозной ремиссии;
- частота прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений.

Критерии полезности: значения показателей добавленных лет жизни с учётом её качества (Quality Adjusted Life Years / QALY). Для этого мы рассчитали значения полезности в разных медицинских статусах эпилепсии с учётом временного горизонта.

Параметры использования ресурсов здравоохранения: медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния; медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением используемых в фазе диагностики и подбора терапии, а также в фазе ремиссии у взрослых больных парциальной эпилепсией.

Обзор клинико-экономической модели. Предполагалось, что пациенты с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с или без вторичной генерализацией, начинают долгосроч-

ную дополнительную терапию одним из изучаемых ПЭП. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности, полезности и использования ресурсов здравоохранения.

В программе MS Excel, 2010 г. была разработана Марковская модель экономической оценки применения препарата перампанел, в которой 2-летний горизонт расчёта разбит на 6-месячные циклы (всего 4 цикла). Циклы продолжительностью от 3-х до 6 месяцев широко используются при клинико-экономическом моделировании эпилепсии [10, 11]. Указанная продолжительность цикла отражает реалии клинической практики, поскольку такие пациенты подлежат повторным обследованиям каждые 3-6 месяцев после начала лечения и каждые 6-12 месяцев после достижения ответа на лечение.

Популяция пациентов, включённых в Марковскую модель в части отражающей лечение дополнительными ПЭП второй линии терапии, представлена на схеме как «2-я линия дополнительной терапии» (рис. 1).

Учитывая существование большого количества вариантов ведения пациентов с парциальной эпилепсией, в описываемой модели представлена упрощённая схема лечения (по Стандартам медицинской помощи взрослым больным парциальной эпилепсией в амбулаторных условиях без расчёта стоимости лекарственных препаратов, см. *Анализ прямых затрат*).

Существует четыре взаимоисключающих медицинских статуса больных эпилепсией:

1. терапевтический ответ без достижения медикаментозной ремиссии;
2. терапевтический ответ с достижением медикаментозной ремиссии;

3. отсутствие терапевтического ответа;
4. прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений.

Частота терапевтического ответа, определяемого как снижение приступов на 50% и более относительно исходного уровня, является показателем, который широко используется для оценки эффективности дополнительного лечения эпилепсии. Конечной целью лечения является достижение медикаментозной ремиссии, а её частота определяется процентным показателем пациентов, которые достигли полного избавления от приступов. В случае, когда снижение частоты приступов у пациента составляет менее 50% от исходного уровня, говорят об отсутствии эффекта.

Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений (НЯ) — это прекращение приёма изучаемого препарата по причине его плохой переносимости. Затраты, связанные с развившимися НЯ, не включены в анализ, так как считается, что большая часть НЯ вызывает незначительные затраты и может быть устранена либо коррекцией дозы, либо прекращением лечения.

Смертность считается не зависящей от получаемого лечения и медицинского статуса, поэтому в анализ не была включена.

Ниже, на рис. 2, а также в подробном описании, представлен детальный ход лечения, послуживший основой для модели:

- пациентов включали в модель в случаях непереносимости препаратов предшествующей монотерапии и препаратов 1-й линии дополнительной терапии, либо в случае неудовлетворительного контроля над приступами;



Рис. 1. Схема Марковской модели

- пациенты, начинавшие лечение препаратами 2-й линии дополнительной терапии, могли либо прекратить лечение вследствие развившихся НЯ, либо продолжить лечение;
- прекращение лечения вследствие развившихся НЯ считается вероятным только во время первого цикла, после которого вероятность прекращения считается равной нулю;
- ввиду отсутствия данных по отдельным препаратам, частоту неудач из-за отсутствия терапевтического ответа на дополнительную терапию после первого цикла принято считать не зависящей от препарата;
- пациентам, которые прекратили лечение вследствие развившихся НЯ, в следующем цикле (описано ниже) назначался определённый перечень препаратов (см. *Потребление медицинских ресурсов*). После этого схема лечения не изменяется всё оставшееся время до конца горизонта расчёта модели;
- в отношении пациентов, которые продолжают лечение, существует следующая альтернатива: наличие либо отсутствие терапевтического ответа. Пациенты, у которых терапевтический ответ отсутствует, в следующем цикле, переводятся на другой вид лечения (последующая терапия) — см. *Потребление медицинских ресурсов*. Таким образом, в модели последующая терапия проводится комбинацией препаратов. После этого пациенты получают лечение в соответствии с данной схемой до конца горизонта расчёта модели. Следует отметить, что такая схема является искусственным упрощением, к

которому приходится прибегнуть из практических соображений;

- при наличии терапевтического ответа существует вероятность того, что часть пациентов достигнет полной медикаментозной ремиссии. Вероятность достижения полной медикаментозной ремиссии зависела от достижения первичного терапевтического ответа без медикаментозной ремиссии. Вероятность достижения медикаментозной ремиссии одинакова для первого и последующих циклов, так как данные по каждому циклу не представлены.

Анализ прямых медицинских затрат. По Стандартам первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии у взрослых больных были рассчитаны прямые медицинские затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь, включающую фазу диагностики и подбор терапии, и фазу ремиссии [12, 13].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.05.2013 г., утверждённые приказом Московского городского ФОМС от 30.04.2013 г. №60.

В отношении базового лечения было сделано допущение, что все пациенты всех групп лечения получали основную противоэпилептическую терапию, следовательно, лечебный эффект от базового ПЭП (приведённого в Стандартах) в модели не учитывался, а учитывалось лишь влияние дополнительным ПЭП. Поэтому экономический расчёт базовой медикаментозной терапии по Стандартам не проведён.

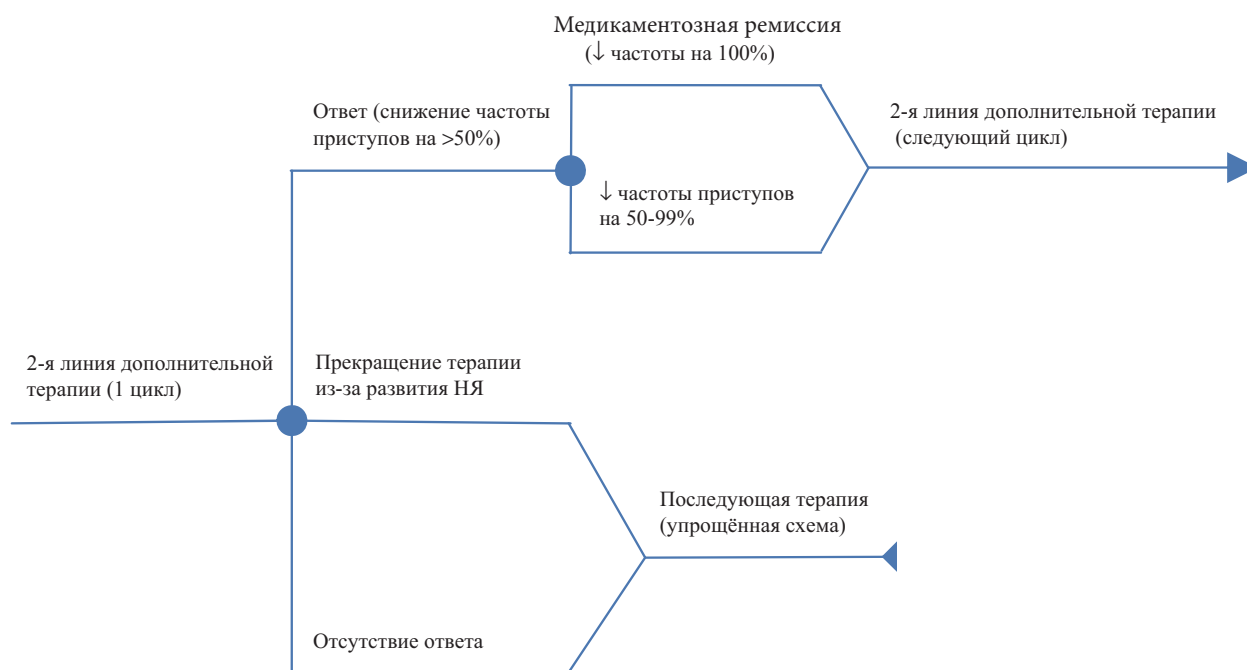


Рис. 2. Модель дополнительной терапии при резистентной парциальной эпилепсии с использованием препаратов второй линии

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) был проведён с расчётом показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) для каждого препарата. Доминирующей стратегией считалась та, у которой был наименьший показатель CER, рассчитанный по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef,$$

где DC — *прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;*

Ef — *эффективность, выраженная в вероятности достижения >50% терапевтического ответа.*

Анализ полезности затрат (Cost-Utility Analysis / CUA) был проведён с расчётом показателя полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR), который оценён посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через индекс QALY. На протяжении курса лечения в модели будет оцениваться динамика QALY в разных медицинских статусах.

CUR представляет собой общую сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, который выражается в QALY. CUR формально определяется путём сравнения затрат на проведение терапии в группах перампанела и лаксамида, и деления этого значения на индекс QALY. Если терапия является менее дорогостоящей и обеспечивает улучшение состояния здоровья, её принимают за экономически «доминирующую» [14]. Формула для расчёта показателя CUR следующая:

$$CUR = DC \div Ut,$$

где DC — *прямые медицинские затраты на лечение 1 больного;*

Ut — *полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.*

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания и результатов производилось по дисконтной ставке 3,5% в год [15].

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Для решения проблем, связанных с формальным ограничением анализа CUA, в модель был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (wtP — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2013 г. wtP составлял: 66 689 094 077 546 руб. ÷ 143,3 млн. человек = 465 381 руб./чел./год × 3 = 1 396 143 руб. [16-19]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения ПЭП, т.е. является

экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Анализ чувствительности (Sensitivity analysis / SA). Для определения устойчивости полученных результатов был произведён однофакторный анализ чувствительности, путём изменений показателей стоимости, эффективности и пользы в модели у сравниваемых стратегий, посредством последовательного увеличения каждого из них на +25% и уменьшение на -25% с шагом в 5%. Также был проведён анализ чувствительности влияния дозы препаратов сравнения.

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA) был проведён на 2-летнюю перспективу.

При проведении BIA использовано реальное количество российских пациентов, подходящих к целевой популяции, рассчитанное на основании данных эпидемиологических исследований и государственной статистики на 2012 г.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года, произведены в MS Excel, 2010 г., доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные данные выражены в рублях в показателях CER, CUR, QALY и экономии затрат.

Результаты исследования

Анализ прямых медицинских затрат. Расчёт прямых медицинских затрат на лечение взрослых больных парциальной эпилепсией производили с использованием Стандартов амбулаторно-поликлинической первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе диагностики и подбора терапии, и в фазе ремиссии [12, 13].

В качестве источника данных о стоимости медицинских услуг были использованы тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.05.2013, утверждённые приказом Московского городского ФОМС от 30.04.2013 №60.

Стоимость лекарственной терапии в расчёт не бралась.

Результаты анализа прямых медицинских затрат в фазе диагностики и подбора терапии показаны в табл. 1.

Результаты анализа прямых медицинских затрат в фазе ремиссии показаны в табл. 2.

Стоимость препаратов сравнения. Основанием для определения затрат на приобретение препарата стала средняя суточная доза. Для определения средних суточных доз мы воспользовались рекомендациями ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology): для лаксамида — 300 мг/сут., для перампанела — 8 мг сут. [23]. Для проведения цен в соответствии с рыночным курсом валют, мы воспользовались условным кросс-курсом Euro/руб., который на момент расчётов составлял 50 руб./€.

Таблица 1

Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии

Наименование	Сумма, руб.
<i>Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния</i>	
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	531,46
Лабораторные методы исследования	3 405,37
Инструментальные методы исследования	2 370,91
Всего:	6 307,74
<i>Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением</i>	
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	423,56
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	30,84
Лабораторные методы исследования	13 050,00
Инструментальные методы исследования	29 407,69
Всего:	42 912,09
ИТОГО:	49 219,82

Таблица 2

Прямые медицинские затраты в фазу ремиссии

Наименование	Сумма, руб.
<i>Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния</i>	
Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста	183,84
Лабораторные методы исследования	2 620,00
Инструментальные методы исследования	2 370,91
Всего:	5 174,75
<i>Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением</i>	
Приём (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста	201,86
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием	30,84
Лабораторные методы исследования	6 000,00
Инструментальные методы исследования	6 950,29
Всего:	13 182,99
ИТОГО:	18 357,74

Лакосамид. При расчёте средних розничных цен на препарат Вимпат® мы воспользовались базой данных розничных продаж лекарств в РФ за 2013 г. [24]. Была рассчитана средняя цена за 1 упаковку. Из рыночной

доли каждой формы препарата была высчитана средняя доля в стоимости за 1 мг (табл. 3). Средняя цена лакосамида составила за 1 мг 1,24 руб., а при среднесуточной дозе 300 мг цена в сутки составит 372,77 руб.

Таблица 3

Средняя стоимость лакосамида в розничной сети

Препарат	Цена за уп., €	Стоимость уп., руб.	Кол-во уп.	Доля, %	Доля в цене за 1 мг, руб.
Вимпат тб. плен/об 50 мг бл №14	18,7	935	2 876	53,31	0,71
Вимпат тб. плен/об 100 мг бл №14	31,1	1 555	2 182	40,44	0,45
Вимпат тб. плен/об 150 мг бл №56	194,5	9 725	162	3,00	0,03
Вимпат тб. плен/об 200 мг бл №56	259,0	12 950	171	3,17	0,04
Вимпат р-р д/инфузий 10 мг/мл фл 20 мл №1	53,2	2 660	4	0,07	0,01
Средняя стоимость 1 мг в розничной сети					1,24

Перампанел. Так как препарата Файкомпа™ ещё нет в розничной сети, то на момент расчётов мы взяли оптовую цену (предоставленную производителем фирмой ООО «Эйсай»):

- 2 мг №7 — 27,39€;
- 4 мг №28 — 115,65€;
- 6 мг №28 — 121,74€;
- 8 мг №28 — 127,83€;
- 10 мг №28 — 133,91€;
- 12 мг №28 — 140,00€.

Для расчёта розничной цены на препарат мы увеличили отпускную цену в оптовом звене на 30% (табл. 4).

Поскольку Файкомпа™ назначается один раз в день, то для фармакоэкономического анализа, стоимость препарата была рассчитана как «цена за таблетку». Средняя цена за таблетку 8 мг составила 296,75 руб./сут.

Потребление медицинских ресурсов. Модель предполагала оценку потребления ресурсов (затрат) в связи со следующими медицинскими статусами:

- прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений;
- терапевтический ответ с полной достижением медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 100%;
- терапевтический ответ без достижения медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 50-99%;
- отсутствие терапевтического ответа;
- последующая терапия (упрощённая схема).

Для упрощения модели, последующая схема терапии включала определённый перечень препаратов (табл. 5). Для расчёта упрощённой схемы последующей терапии были взяты средние розничные цены на лекарства и их доля на рынке в РФ за 2013 г., рассчитанные по данным аналитической компании IMS [24]. Для определения средних суточных доз мы воспользовались рекомендациями ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [23]. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии; предполагалось, что схема лечения не изменится до конца временного горизонта модели.

Взаимосвязь потребления медицинских ресурсов, связанных с добавлением нового ПЭП, другими медицинскими статусами, и прямыми медицинскими затратами, показана в табл. 6.

Показатели клинической эффективности. Клинические данные, использованные для моделирования экономической эффективности, были получены с помощью сетевого мета-анализа, основанного на систематизированном обзоре литературы [8, 9]. При помощи сетевого мета-анализа были получены вводные клинические данные о препаратах сравнения, использованных в модели:

- снижение частоты приступов на $\geq 50\%$ (частота $> 50\%$ терапевтического ответа);
- частота достижения медикаментозной ремиссии;
- частота прекращения терапии из-за развития НЯ.

Модель разработана с учётом конечных точек эффективности, зарегистрированных по результатам поддерживающей фазы каждого соответствующего исследования (то есть, без учёта периода подбора дозы).

Таблица 4

Средняя стоимость перампанела в розничной сети

Препарат	Цена за уп., €	Цена за 1 уп., руб.	Цена за 1 мг/руб.	Цена за 1 тб./руб.
Файкомпа тб. 2 мг №7	35,61	1 780,35	127,17	254,34
Файкомпа тб. 4 мг №28	150,35	7 515,25	67,12	268,47
Файкомпа тб. 6 мг №28	158,26	7 913,10	47,10	282,61
Файкомпа тб. 8 мг №28	166,18	8 308,95	37,09	296,75
Файкомпа тб. 10 мг №28	174,08	8 704,15	31,09	310,86
Файкомпа тб. 12 мг №28	182,00	9 100,00	27,08	325,00

Примечание. Данные предоставлены компанией ООО «Эйсай».

Таблица 5

Последующая терапия (упрощённая схема): дополнительные препараты [24]

Препарат	Кол-во уп., шт.	Доля, %	Средняя доза, мг/сут	Средняя цена, 1 мг/руб.	Стоимость, руб./мес. *	Стоимость в мес. с учётом доли, руб.
Оскарбазепин (Трилептал)	65 855	42	1000	0,07	2 124,50	886,22
Топирамат (Топамакс)	56 571	36	300	1,00	9 105,00	3 262,66
Леветирацетам (Кеппра)	35 445	22	1500	0,15	6 828,75	1 533,18
Итого средняя стоимость дополнительных препаратов в мес. с учётом доли						5 682,06

Примечание. * — в среднем в мес. 30,35 дня.

Таблица 6

Использованные в модели ресурсы: взаимосвязь медицинского статуса и прямых медицинских затрат

Медицинский статус	Наименование медицинских затрат	Стоимость, руб.	Ссылка
Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 6 мес. цикла)	24 609,91	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес.)	5 682,06	табл. 5
Отсутствие терапевтического ответа	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 6 мес. цикла)	24 609,91	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес.)	5 682,06	табл. 5
Последующая терапия (упрощённая схема)	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 1 мес. цикла)	8 203,30	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес. цикла)	5 682,06	табл. 5
Терапевтический ответ с полной медикаментозной ремиссией — снижение частоты приступов на 100%	Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (за 6 мес. цикла)	9 178,87	табл. 2
Терапевтический ответ без медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 50-99%	Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (за 6 мес. цикла)	9 178,87	табл. 2

Вероятность терапевтического ответа. Терапевтический ответ в первом цикле модели определялся как общее снижение частоты парциальных приступов за 28-дневный период на $\geq 50\%$, при условии, что пациенты не выбывали вследствие развития НЯ (то есть, вероятность терапевтического ответа определялась только пациентами, которые не прекратили терапию в связи с развитием НЯ). Отношения шансов, полученные в ходе сетевого мета-анализа [8, 9], были преобразованы в вероятности (табл. 7).

Таблица 7

Вероятность терапевтического ответа в первом цикле [8, 9]

Препарат	Отношение шансов	Вероятность
Перампанел	2,151	0,417
Лакосамид	2,126	0,426

В табл. 8 представлены вероятности достижения ответа в последующих циклах, рассчитанные на основании опубликованных литературных источников [25]. Эти вероятности являются условными и соответствуют клиническим отзывам, согласно которым у пациентов, имевших терапевтический ответ на более ранних циклах, вероятность терапевтического ответа на последующих циклах выше. Таким образом, по мере снижения вероятности прекращения лечения, вероятность достижения ответа на последующих циклах растёт. Значение этих вероятностей не зависит от выбора лечения (то есть в модели применяются равные значения для всех методов лечения) [10].

Таблица 8

Вероятность терапевтического ответа в последующих циклах [10]

Цикл	Вероятность
2	0,874
3	0,852
4	0,869

Медикаментозная ремиссия. Вероятность достижения полной медикаментозной ремиссии, используемая во всех циклах, была рассчитана на основании отношений шансов, полученных при помощи сетевого мета-анализа [8, 9]. Вероятность достижения медикаментозной ремиссии, как и вероятность $\geq 50\%$ терапевтического ответа, зависит от полученного пациентом лечения, и, соответственно, тоже находится в зависимости от вероятности достижения ответа. Значения показателей вероятности, использованные в модели, представлены в табл. 9.

Таблица 9

Вероятность медикаментозной ремиссии для всех циклов [8, 9]

Препарат	Отношения шансов	Вероятность
Перампанел	2,507	0,115
Лакосамид	3,028	0,134

Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений. Показатель вероятности прекращения терапии из-за НЯ, используемый во всех циклах, был рассчитан на основании отношений шансов, полученных при помощи сетевого

мета-анализа [8, 9]. Модель предполагает, что случаи прекращения терапии вследствие НЯ будут иметь место только в первом цикле, после чего пациент прекратит приём препарата, получаемого в первом цикле. Соответственно, допускается, что в последующих циклах вероятность прекращения терапии из-за НЯ будет равной нулю. Значения вероятности (в первом цикле) для каждого вида лечения представлены в табл. 10.

Таблица 11

Вероятность прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений

Препарат	Отношения шансов	Вероятность
Перампанел	2,690	0,143
Лакосамид	3,242	0,167

Показатели полезности. Показатели полезности, использованные в модели, не зависят от метода лечения, однако, зависят от медицинского статуса пациента. Их значения необходимы для расчёта индекса QALY и проведения анализа полезности затрат (CUA). Для этого был проанализирован ряд статей, в которых оценивалась полезность ПЭП для пациентов, страдающих резистентной эпилепсией.

Selai C.E. и соавт., (2005 г.) провели проспективное, обсервационное 6-месячное исследование дополнительной терапии ПЭП с участием взрослых

пациентов с резистентной эпилепсией [26]. В ходе исследования пациентов просили заполнить общий опросник оценки качества жизни EQ-5D на исходном этапе, а затем через 3 и 6 месяцев. Популяция была сходной с популяцией пациентов, рассматриваемой в данной экономической оценке, поэтому показатели полезности, полученные *Selai C.E.*, были взяты за основу для установления значений, используемых в настоящей модели (табл. 12).

Анализ эффективности затрат. Моделирование исходов лечения препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на 1000 больных показал, что на момент окончания горизонта расчёта модели (24 мес.) вероятность терапевтического ответа (снижение частоты приступов на $\geq 50\%$) у перампанела составляет 0,270, лакосамида — 0,276 (табл. 13).

Расчёт использования медицинских ресурсов (затрат) на одного больного при лечении препаратами сравнения на 2-летнюю перспективу показал, что на момент окончания горизонта анализа модели у перампанела они составляют 165 673 руб., лакосамида — 196 425 руб. (табл. 14).

При расчёте средних затрат и эффективности препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного, показатель эффективности затрат (CER) у перампанела составил 613 968 руб., лакосамида — 712 533 руб. (табл. 15). Препарат перампанел доминирует по показателю CER.

Таблица 12

Показатели полезности [26]

Медицинский статус	Значение полезности
Смертельный исход	0,00
Терапевтический ответ: медикаментозной ремиссии	0,94
Терапевтический ответ: отсутствие медикаментозной ремиссии*	0,90
Отсутствие ответа	0,83
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84
Предшествующая монотерапия	0,83

Примечание. * — Оценка *Selai C.E. и соавт.* статуса «терапевтический ответ, отсутствие медикаментозной ремиссии: средневзвешенные значения полезности для снижения частоты приступов на $\geq 50\%$, при частоте приступов ≤ 1 приступа в месяц (полезность = 0,88) и при частоте приступов > 1 случая в месяц (полезность = 0,92).

Таблица 13

Результаты моделирования исходов на 1000 больных

Препарат / Исход	Количество больных (вероятность)	
	Перампанел	Лакосамид
Препарат		
Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений	143 (0,143)	167 (0,167)
Терапевтический ответ: с полной медикаментозной ремиссией — снижение частоты приступов на 100%	31 (0,031)	37 (0,037)
Терапевтический ответ: без медикаментозной ремиссии — снижение частоты приступов на 50-99%	239 (0,239)	239 (0,239)
Отсутствие терапевтического ответа	587 (0,587)	557 (0,557)

Анализ затрат на одного больного, руб.

№ цикла	Цикл 1 (0-6 мес.)	Цикл 2 (6-12 мес.)	Цикл 3 (12-18 мес.)	Цикл 4 (18-24 мес.)	Всего (24 мес.)
Лакосамид					
Дней в цикле	182	182	182	182	729
Больных в цикле, чел.	1000	426	372	317	-
Затраты на препарат, руб.	67 889 906	28 921 100	25 277 041	21 536 039	143 624 086
Вероятность прекращения терапии из-за развития НЯ	0,167	0,000	0,000	0,000	-
Количество больных, прекративших терапию из-за развития НЯ, чел.	167	0	0	0	167
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	4 109 855	-	-	-	4 109 855
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	-	5 693 427	5 693 427	5 693 427	17 080 281
Вероятность терапевтического ответа ≥50%	0,426	0,874	0,852	0,869	-
Количество больных с терапевтическим ответом ≥50%, чел.	426	372	317	276	276
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (однократно), руб.	3 910 199	3 417 514	2 911 722	2 530 286	12 769 720
<i>из них с медикаментозной ремиссией на 100%, чел.</i>	<i>134</i>	<i>57</i>	<i>43</i>	<i>37</i>	<i>37</i>
<i>из них снижение частоты приступов на 50-99%, чел.</i>	<i>292</i>	<i>315</i>	<i>275</i>	<i>239</i>	<i>239</i>
Вероятность отсутствия терапевтического ответа	0,407	0,126	0,148	0,131	-
Количество больных с отсутствием терапевтического ответа, чел.	407	54	55	42	557
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	10 016 234	1 320 962	1 356 103	1 022 685	13 715 985
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	-	1 829 942	1 878 625	1 416 737	5 125 304
ИТОГО:	85 926 194	41 182 945	37 116 918	32 199 175	196 425 232
Итого на 1 больного, руб.	85 926	41 183	37 117	32 199	196 425
Перампанел					
Дней в цикле	182	182	182	182	729
Больных в цикле, чел.	1000	417	364	311	-
Затраты на препарат, руб.	54 045 269	22 536 877	19 697 230	16 782 040	113 061 416
Вероятность прекращения терапии из-за развития НЯ	0,143	0,000	0,000	0,000	-
Количество больных, прекративших терапию из-за развития НЯ, чел.	143	0	0	0	143
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	3 519 217	-	-	-	3 519 217
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	-	4 875 210	4 875 210	4 875 210	14 625 630
Вероятность терапевтического ответа ≥50%	0,417	0,874	0,852	0,869	-
Количество больных с терапевтическим ответом ≥50%, чел.	417	364	311	270	270
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (однократно), руб.	3 827 589	3 345 313	2 850 206	2 476 829	12 499 938
<i>из них с медикаментозной ремиссией на 100%, чел.</i>	<i>48</i>	<i>42</i>	<i>36</i>	<i>31</i>	<i>31</i>
<i>из них снижение частоты приступов на 50-99%, чел.</i>	<i>369</i>	<i>323</i>	<i>275</i>	<i>239</i>	<i>239</i>
Вероятность отсутствия терапевтического ответа	0,440	0,126	0,148	0,131	-
Количество больных с отсутствием терапевтического ответа, чел.	440	53	54	41	587
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбор терапии (однократно), руб.	10 828 361	1 293 054	1 327 453	1 001 079	14 449 948
Последующая терапия (упрощённая схема), руб.	2 500 108	1 791 282	1 838 935	1 386 806	7 517 131
ИТОГО:	74 720 544	33 841 735	30 589 036	26 521 965	165 673 280
Итого на 1 больного, руб.	74 721	33 842	30 589	26 522	165 673

Таблица 15

Анализ эффективности затрат на одного больного

Показатели	Перампанел	Лакосамид
Средние затраты, руб.	165 673	196 425
Эффективность (вероятность терапевтического ответа $\geq 50\%$)	0,270	0,276
CER, руб.	613 968	712 553

Таблица 16

Расчёт показателей полезности на одного больного

Медицинский статус	Стандартные значения полезности	Вероятность для препарата сравнения	Расчётные значения полезности
Перампанел			
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ: медикаментозная ремиссия	0,94	0,031	0,029
Терапевтический ответ: отсутствие медикаментозной ремиссии	0,90	0,238	0,215
Отсутствие ответа	0,83	0,588	0,487
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,143	0,120
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
QALY			1,196
Лакосамид			
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ: медикаментозная ремиссия	0,94	0,037	0,035
Терапевтический ответ: отсутствие медикаментозной ремиссии	0,90	0,238	0,215
Отсутствие ответа	0,83	0,558	0,463
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,167	0,140
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
QALY			1,197

Примечания: * — фоновая смертность принята за ноль; ** — в эпидемиологическом исследовании Мильчаковой Л.Е. 41,5% пациентов получали монотерапию [21].

Анализ полезности затрат. Моделирование исходов лечения препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу у 1000 больных показал, что на момент окончания горизонта анализа модели среднее значение полезности у перампанела и лакосамида равно — 1,19 QALY (табл. 16).

При расчёте затрат и значений полезности (QALY) при применении препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного мы получили, что показатель полезности затрат (CUR) у перампанела составляет 206 045 руб., лакосамида — 244 582 руб. (табл. 17). Препарат перампанел доминирует по показателю CUR.

Таблица 17

Анализ полезности затрат на одного больного

Показатели	Перампанел	Лакосамид
Средние затраты, руб.	165 673	196 425
QALY	1,196	1,197
CUR, руб.	206 045	244 582

Дисконтирование. Полученные результаты экономической оценки препаратов сравнения были дисконтированы по ставке дисконта равной 3,5% в год. Результаты дисконтирования показаны в табл. 18: перампанел доминирует и по показателю CER и по CUR.

Таблица 18

Дисконтирование результатов экономического анализа

Показатели	Перампанел	Лакосамид
Средние затраты, руб.	154 275	182 911
Эффективность (вероятность терапевтического ответа $\geq 50\%$)	0,251	0,257
QALY	1,114	1,115
CER, руб. (дисконтированное)	613 968	712 553
CUR, руб. (дисконтированное)	138 530	164 112

Таблица 19

Анализ чувствительности: изменение цены препаратов сравнения и влияние на CER и CUR

Изменение цены, руб.	-25%	-20%	-15%	-10%	-5%	Базовый вариант	+5%	+10%	+15%	+20%	+25%
<i>Перампанел, руб.</i>											
CER, руб.	509 218	530 171	551 124	572 078	593 017	613 968	634 924	655 877	676 816	697 770	718 723
CUR, руб.	170 891	177 923	184 955	191 987	199 014	206 045	13 077	220 123	227 136	234 168	241 200
<i>Лакосамид, руб.</i>											
CER, руб.	582 308	608 361	634 400	660 453	686 506	712 553	738 612	764 665	790 718	816 757	842 810
CUR, руб.	199 876	208 818	217 756	226 699	235 642	244 582	253 527	262 469	271 412	280 350	289 292

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Ни один из сравниваемых препаратов не превышает порог «готовности общества платить», равный в 2013 году 1 396 143 рублей, т.е. все они являются экономически приемлемыми для системы лекарственного возмещения РФ (табл. 17-18).

Анализ чувствительности. Был проведён анализ чувствительности влияния цены препаратов сравнения на показатели CER и CUR (табл. 19).

Если цену перампанела увеличить на 20%, то показатели CER и CUR не выйдут за рамки показателей лакосамида.

Так же был проведён анализ чувствительности влияния дозы препаратов сравнения на показатели CER и CUR (табл. 20). Для этого мы воспользовались максимальными дозами препаратов: для перампанела — 12 мг/сут., лакосамида — 400 мг/сут.

Как видно из табл. 20, если увеличить дозу перампанела до максимальной — 12 мг/сут., то показатель CER не выйдет за рамки показателя лакосамида; тоже самое относится и к показателю CUR.

Таблица 20

Анализ чувствительности: изменение дозы препаратов сравнения до максимальной и влияние на показатели CER и CUR

Изменение дозы	Базовый вариант	Максимальные значения
<i>Перампанел 12 мг/сут.</i>		
CER, руб.	613 968	823 465
CUR, руб.	206 045	276 351
<i>Лакосамид 400 мг/сут.</i>		
CER, руб.	712 553	886 223
CUR, руб.	244 582	304 194

Анализ «влияния на бюджет». В фармакоэкономический анализ «влияние на бюджет» были включены российские пациенты старше 14 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия, с вторичной генерализацией или без неё. Согласно используемому определению, это пациенты, которые ранее получали монотерапию или

адьювантную терапию ПЭП, но нуждаются в дополнительной терапии второй линии.

Согласно данным официальной статистики в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 347 304 (242,8 на 100 000 населения) больных с диагнозом «эпилепсия, эпилептический статус» (табл. 21) [20].

Таблица 21

Зарегистрировано больных с диагнозом «эпилепсия, эпилептический статус» по данным официальной статистики, 2012 г.

Дети (0-14 лет)	Дети (15-17 лет)	Взрослые	ИТОГО
заболеваемость по данным обращаемости в ЛПУ			
95 504 (430,1)	26 072 (604,9)	225 728 (193,7)	347 304 (242,8)
из них с диагнозом, установленным впервые в жизни			
15 233 (68,6)	3 005 (69,7)	19 430 (16,7)	37 668 (26,3)

Примечание. () — стандартизированное значение на 100 000 населения

В проведённом в РФ масштабном эпидемиологическом исследовании эпилепсии, были получены стандартизированные значения распространённости и заболеваемости эпилепсии у населения старше 14 лет [21]. Распространённость эпилепсии у больных старше 14 лет составляет 322,1 чел. на 100 000 населения (среди мужчин — 400,4, женщин — 256,3). Половозрастная структура стандартизованных значений распространённости эпилепсии показана в табл. 22.

Таблица 22

Половозрастная структура распространённости эпилепсии у взрослого населения РФ на 100 000 человек населения [21]

Возраст, лет	Пол		
	Мужчины	Женщины	Оба пола
14-29	406	302	353
30-39	384	281	329
40-49	384	269	321
50-59	532	268	384
60-69	326	200	250
70 и старше	327	164	213

Экстраполируя данные о распространённости эпилепсии из эпидемиологического исследования на половозрастную численность населения РФ на 1 января 2013 г. [22] мы получим сведения о количестве больных старше 14 лет с эпилепсией (табл. 23).

Таблица 23

Численность больных эпилепсией старше 14 лет в РФ, 2012 г.

Возраст, лет	Женщин, чел.	Мужчин, чел.
15-19	10 556	14 846
20-24	16 095	22 408
25-29	18 809	25 690
30-34	16 011	21 689
35-39	15 040	19 609
40-44	13 231	17 835
45-49	13 505	17 374
50-54	16 565	27 958
55-59	15 698	24 071
60-64	10 211	11 685
65-69	5 467	5 608
70 и более	16 321	13 561
ВСЕГО:	167 509	222 333

Как видно из табл. 23 в РФ в 2012 г. насчитывалось около 389 тыс. больных эпилепсией старше 14 лет (57% мужчин и 43% женщин). Сравнивая данные официальной статистики (табл. 21) и эпидемиологического исследования (табл. 23) в 2012 году больных старше 14 лет с эпилепсией было зарегистрировано на 138 тыс. человек меньше. Можно сделать предположение, что, со временем, часть пациентов уходит из-под регулярного наблюдения или не попадает в сводки медицинской статистики, поэтому для полноты охвата целевой популяции больных, в дальнейшей расчётах мы использовали данные эпидемиологического исследования [21].

В приведённом выше эпидемиологическом исследовании также описано распределение по клинической форме и типам эпилептических приступов [21]. У 16,53% больных была установлена идиопатическая генерализованная эпилепсия, у 83,47% — симптоматическая (парциальная или криптогенная) эпилепсия. Преобладающими были парциальные приступы (простые и сложные) с вторичной генерализацией — 42,68%, несколько типов парциальных приступов — 23,69%, простые или сложные парциальные — 8,12%, первично-генерализованные тонико-клонические — 7,92%, абсансы — 4,94%.

Экстраполируя эти данные на распространённость эпилепсии среди больных старше 14 лет в 2012 г. (табл. 23) мы рассчитали, что целевой популяцией фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» являются 325 401 больной парциальной эпилепсией с вторичной генерализацией или без неё (табл. 24).

Таблица 24

Распространённость эпилептических приступов у больных старше 14 лет по клинической форме и типам, 2012 г.

Форма / типы приступов	%	Количество больных
парциальные приступы	83,47	325 401
простые	8,12	31 655
сложные	8,12	31 655
вторично-генерализованные	42,68	166 385
несколько типов	23,69	92 354
генерализованные приступы	16,53	64 441
тонико-клонические	7,92	30 876
абсансы	4,94	19 258
неклассифицированные	4,53	17 660

В эпидемиологическом исследовании у 14,96% больных отмечена ремиссия (отсутствие приступов в течение последнего года) [21], соответственно, целевой популяцией для анализа «влияние на бюджет» будет 276 721 пациент с резистентной парциальной эпилепсией.

Если предположить, что все эти больные получают лечение одним из препаратов сравнения, то общие затраты на терапию будут выше в группе лакосамида на 15,7%. Перампанел снижает прямые медицинские затраты на терапию в фазе ремиссии эпилепсии на 2,1%, на последующую терапию — на 0,3% (табл. 25).

Таблица 25

Экстраполяция результатов моделирования исходов на всю популяцию больных резистентной парциальной эпилепсией в РФ

Затраты	Лакосамид	Перампанел	Разница	% разницы
Затраты на препарат сравнения, руб.	39 743 857 524	31 286 512 838	8 457 344 686	-21,3
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии, руб.	4 932 791 264	4 972 452 488	- 39 661 224	0,8
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии, руб.	3 533 654 863	3 459 000 182	74 654 680	-2,1
Последующая терапия, руб.	6 144 760 462	6 127 375 559	17 384 902	-0,3
ИТОГО:	54 355 064 112	45 845 341 068	8 509 723 045	-15,7

Основные выводы

Результаты фармакоэкономического модельного анализа применения лакосамида (Вимпат®) и перампанела (Файкомпа™) в дополнительной терапии резистентной парциальной эпилепсии на протяжении 2-х лет в условиях российской системы здравоохранения на 1 больного показали, что:

- стоимость применения препарата перампанел ниже на 15,7%, чем у лакосамида: 165 673 руб. и 196 425 руб., соответственно;
- эффективности препаратов сравнения, выраженная в вероятности достижения терапевтического ответа $\geq 50\%$, одинакова: перампанел — 0,270, лакосамида — 0,276;
- индекс QALY также равен: перампанел — 1,196, лакосамида — 1,197;
- показатель эффективности затрат (CER) был наименьшим у перампанела — 613 968 руб., по сравнению с лакосамидом — 712 553 руб.;
- показатель полезности затрат (CUR) был наименьшим у перампанела — 206 045 руб., по сравнению с лакосамидом — 244 582 руб.;
- экономия затрат на одного больного в пользу перампанела составила 30 752 руб. в течение 2-х лет терапии;
- анализ чувствительности подтвердил полученные данные. При увеличении:
 - *цены* перампанела на 20%, показатели CER и CUR не выйдут за рамки показателей лакосамида;
 - *дозы* перампанела и лакосамида до максимальной: 12 мг/сут. и 400 мг/сут., соответственно, показатели CER и CUR не выйдут за рамки показателей лакосамида;
- ни один из сравниваемых препаратов не превышает порог «готовности общества платить», т.е. все они являются фармакоэкономически целесообразными, и подлежат лекарственному возмещению;
- анализ «влияния на бюджет» показал, что общие затраты на терапию будут выше в группе лакосамида на 15,7%, по сравнению с перампанелом, который снижает прямые медицинские затраты на терапию в фазе ремиссии эпилепсии на 2,1%;

- фармакоэкономический анализ подтвердил полученные данные по эффективности и безопасности, а также показал место препаратов сравнения в затратах на лечение больных резистентной парциальной эпилепсией.

Ограничения исследования

Представленный сравнительный фармакоэкономический анализ имеет ряд ограничений. Наиболее важными моментами которого являются:

1. отсутствие прямого сравнения данных терапии лакосамидом и перампанелом. Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заметить прямое сравнение данных;
2. регистрационные рандомизированные контролируемые клинические исследования далеки от идеальных:
 - a. непродолжительны,
 - b. включают пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в неврологической практике,
 - c. в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы;
3. при выборе ПЭП в клинической практике, помимо факторов, которые отражены в любом непрямом сравнении терапии, значимыми также являются и другие факторы:
 - a. какие ПЭП пациент принимал ранее,
 - b. сопутствующие препараты, принимаемые пациентом,
 - c. сопутствующие заболевания.

Мы не ставили себе задачу включать в анализ все возможные методы лечения эпилепсии и описывать все необходимые критерии для выбора того или иного ПЭП. Решение о том, каким способом лечить пациента, остаётся прерогативой врача и самого пациента, с учётом особенностей каждой конкретной ситуации.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Эйсай», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Литература

1. Epilepsy Action. Developing epilepsy in later life. Electronic citation 2011 [cited 19 Jan 2011]. Available from: URL: <http://www.epilepsy.org.uk/info/developing-epilepsy-later-life>.
2. NICE. Newer drugs for epilepsy in adults. Technology appraisal 76. March 2004; 2004.
3. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. // *Lancet Neurol* 2011;10(5):446-56.
4. Kwan P., Brodie M.J. Early identification of refractory epilepsy. // *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
5. Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs — Rational polytherapy? // *Seizure* 2011;20(5):369-75.
6. Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. // *Seizure* 2010;19(10):650-5.
7. Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J. Drug-resistant epilepsy. // *N Engl J Med* 2011;365(10):919-26.
8. Shah D., Fleurence R., Tongbram V., Fortier K., Khan N. Systematic review and network meta-analyses for adjunctive anti-epileptic drugs in patients with refractory partial onset epilepsy: final report: Confidential report prepared for Eisai by Oxford Outcomes; 2012.

9. *Shah D., Fleurence R., Tongbram V., Fortier K., Khan N.* Systematic review and network meta-analyses for adjunctive anti-epileptic drugs (perampanel, lacosamide, eslicarbazepine, retigabine) in patients with refractory partial onset epilepsy: final report: Confidential report prepared for Eisai by Oxford Outcomes; 2012.
10. NCGC. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical guideline: methods, evidence and recommendations. draft for consultation. july 2010. London: National Clinical Guideline Centre; 2011.
11. *Hawkins N., Epstein D., Drummond M., Wilby J., Kainth A., Chadwick D., et al.* Assessing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals in epilepsy in adults: the results of a probabilistic decision model. // *Medical Decision Making* 2005;25(5):493-510.
12. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе ремиссии. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1107н.
13. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии). Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1404н.
14. *Briggs A., Sculpher M.* An introduction to Markov modeling for economic evaluation. // *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409.
15. *Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
16. *Suhrcke M., McKee M., Rocco L.* Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
17. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2012 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
18. *Язудина Р.И., Куликов А.Ю.* Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
19. *Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т.* Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ». // *Фармакоэкономика*, №1, Том 4, 2011 г. стр. 7-12.
20. Заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Москва — 2013 г., [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemost-vsego-naseleniya.html>.
21. *Мильчакова Л.Е.* Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии. // Автореферат на соискание уч. ст. д.м.н., М.:2008.
22. Российский статистический ежегодник — 2013 г., [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/IssWWW.exe/Stg/d1/04-05.htm.
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Электронный ресурс]. URL: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX.
24. Аналитическая информация, IMS, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
25. Abbott Laboratories. An open-label extension study of tiagabine hcl in the treatment of patients with partial seizures. Abbott Park, Illinois: Abbott Laboratories; 1998.
26. *Selai C.E., Trimble M.R., Price M.J., Remak E.* Evaluation of health status in epilepsy using the EQ-5D questionnaire: a prospective, observational, 6-month study of adjunctive therapy with anti-epileptic drugs. // *Curr Med Res Opin* 2005;21(5):733-9.
27. *Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Чикина Е.С., Медников О.И., Бекетов А.С.* Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. // *Качественная клиническая практика*, №4, 2004 г. Специальный выпуск. 88 стр. [Электронный ресурс].
28. *Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С., Медников О.И.* Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. // *Фарматека*. 2005. № 6. С. 116.
29. *Белоусов Д.Ю.* Побочные эффекты противоэпилептических препаратов второго поколения. // *Качественная клиническая практика*, 2008 г., №2, стр. 79-81.
30. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report, Final, v1.0 (Study 304; Protocol E2007-G000-304). 2011.
31. Eisai. An open-label extension phase of the double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group studies to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report: interim report (Study 307; Protocol E2007-G000-307). 2011.
32. Eisai. Perampanel Phase 3 clinical data summary. Internal slide deck. 2011.
33. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report, Final, v1.0 (Study 305; Protocol E2007-G000-305). 2011.
34. Eisai. A double-blind, placebo-controlled, dose-escalation, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of E2007 (perampanel) given as adjunctive therapy in subjects with refractory partial seizures. Clinical Study Report, Final, v2.0 (Study 306; Protocol E2007-G000-306). 2011.