

# Фармакоэкономический анализ применения зонисамида при адъювантной терапии резистентной парциальной эпилепсии у взрослых

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

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, [www.HealthEconomics.ru](http://www.HealthEconomics.ru)

**Абстракт.** Целью фармакоэкономического исследования препарата зонисамид является определение его клинико-экономической эффективности у взрослых пациентов с резистентной парциальной эпилепсией в сравнении с топираматом в условиях Российской Федерации.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с вторичной генерализацией или без неё.

Результаты фармакоэкономического модельного анализа применения зонисамида и топирамата в терапии парциальной эпилепсии на протяжении 2-х лет в условиях российской системы здравоохранения на 1 больного показали, что все рассмотренные лекарственные средства были эффективны при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии при их назначении дополнительно к другим противоэпилептическим препаратам.

Эффективность препаратов сравнения, выраженная в вероятности терапевтического ответа  $\geq 50\%$  через 2 года лечения, у топирамата — 0,227, у зонисамида — 0,194. Стоимость применения препаратов сравнения выше у топирамата — 115 082 руб., зонисамид — 97 342 руб.

Показатель эффективности затрат (CER) был наименьшим у зонисамида — 501 070 руб., у топирамата — 507 762 руб. Показатель QALY у зонисамида — 1,189, топирамата — 1,191. Показатель полезности затрат (CUR) был наименьшим у зонисамида — 81 886 руб., у топирамата — 96 609 руб.

Для всех препаратов увеличение дозы приводило к увеличению эффективности лечения, равно как и частоты неблагоприятных явлений и, связанных с ними, прекращение терапии. При увеличении дозы препаратов до максимальной показатели CER и CUR будут наименьшими у топирамата.

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 топирамата на 15,4%, по сравнению с зонисамидом.

Фармакоэкономический анализ подтвердил полученные данные по эффективности и безопасности, а также показал место препаратов сравнения в затратах на лечение больных парциальной эпилепсией. **Ключевые слова:** фармакоэкономика, зонисамид, топирамат, резистентная парциальная эпилепсия, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат

## Pharmacoeconomic analysis of adjuvant use of zonisamide therapy resistant partial epilepsy in adults

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

Center of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Moscow

**Abstract.** The purpose of pharmacoeconomic studies of the drug zonisamide is to determine its clinical and cost-effectiveness in adult patients with refractory partial epilepsy in comparison with other new antiepileptic drugs in the conditions of the Russian Federation.

Target population are Russian patients older than 18 years with the diagnosis of the resistant partial epilepsy with secondary generalization or without it.

Results of pharmacoeconomic modeling analysis application zonisamide and topiramate therapy in partial epilepsy for 2 years under the Russian healthcare system on one patient showed that all the above drugs were effective in the treatment of refractory partial epilepsy in their nomination in addition to other antiepileptic drugs.

Comparing the efficacy, expressed in the probability of therapeutic response  $\geq 50\%$  after 2 years of treatment, topiramate at — 0.227, zonisamide — 0.194. The cost of the use of drugs is higher in comparison topiramate — 115 082 rubles, zonisamide — 97 342 rubles.

Cost-effectiveness ratio (CER) was the lowest in zonisamide — 501 070 rubles, topiramate — 507 762 rubles. QALY at zonisamide — 1,189, topiramate — 1,191. Cost-utility ratio (CUR) was the lowest in zonisamide — 81 886 rubles, topiramate — 96 609 rubles.

For all drugs increased doses resulted in an increase of efficiency of treatment, as well as the frequency of adverse events and associated with them, cessation of therapy. With increasing doses up to the maximum performance CER and CUR will be at least topiramate.

None of the compared drugs does not exceed the threshold of «willingness to pay ratio», i.e. they are all pharmacoeconomical and be reimbursement.

The budget impact analysis showed that the overall cost of the therapy will be higher in the group of topiramate is 15.4%, compared with zonisamide.

Pharmacoeconomic analysis confirmed the data on efficacy and safety, and also showed the place of comparators in the cost of treatment of patients with partial epilepsy.

**Keywords:** pharmacoeconomics, zonisamide, topiramate, resistant partial epilepsy, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis

Автор, ответственный за переписку:

Белосов 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 [26, 27].

Эпилепсия поражает людей любого возраста, хотя вероятность её возникновения в молодом, а также в пожилом возрасте, выше [9]. Приступы могут проявляться различными симптомами: от нарушений внимания или мышечных подергиваний 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) 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 [18]. Парциальные приступы возникают вследствие патологической активности нейронов, локализованных в одной части мозга 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 подергивания мышц, которые медленно ослабевают. После прекращения судорог пациент находится в бессознательном состоянии.

Противоэпилептические препараты являются основным средством лечения парциальной эпилепсии. Эти средства являются не столько противоэпилептическими, сколько противосудорожными. Тем не менее мы использовали термин «противоэпилептические препараты» (ПЭП), поскольку он до сих пор широко употребляется клиницистами. Выбор соответствующей монотерапии парциальных приступов осуществляется на основании доказательств эффективности в отношении данного типа приступов [19]. 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 [14].

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

Увеличение количества доступных ПЭП в последние десятилетия позволяет осуществить выбор рациональной политерапии [7], несущей потенциальные преимущества, как для клиницистов, так и для пациентов. Более новые ПЭП в целом характеризуются лучшей переносимостью и профилем лекарственного взаимодействия [18, 25]. Возможный синергетический эффект комбинации старых и новых поколений ПЭП вероятно позволит клиницистам снизить дозы более старых препаратов, которые хуже переносятся [14].

В настоящее время для лечения эпилепсии предложено более 20 ПЭП [19]. 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 [5].

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 [15].

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 препараты. Эти новые препараты характеризуются доказанной эффективностью и переносимостью, однако не все они оказались способными заменить ПЭП более старого поколения в терапии первой линии. К этим ПЭП 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 зонисамид (Зонегран®) в качестве дополнительной терапии парциальных приступов с наличием или отсутствием вторичной генерализации у взрослых пациентов старше 18 лет.

По химической структуре зонисамид не связан с другими ПЭП. Он имеет длительный период полувыведения (60 часов), который обеспечивает однократный режим дозирования (раз в сутки) и поддержание стабильных концентраций препарата в крови, даже в случае пропуска приёма дозы, и обладает широким спектром активности. Зонисамид не проявляет клинически значимых взаимодействий с такими ПЭП, как карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин или с пероральными контрацептивами.

Зонисамид является эффективным и хорошо переносимым препаратом для дополнительной терапии, обладает способностью к снижению числа всех типов парциальных приступов, значительно улучшает качество жизни и состояние здоровья пациентов с парциальной эпилепсией, которые ранее не поддавались контролю одним или несколькими ПЭП. Удержание на дополнительной терапии зонисамидом является высоким, при этом 65,3% пациентов продолжают принимать препарат в течение не менее 1 года [37].

Дополнительная терапия зонисамидом была исследована с участием различных групп пациентов с парциальной формой эпилепсии, которая ранее не поддавалась контролю одним или несколькими ПЭП.

Выдача разрешения на применение зонисамида в качестве дополнительной терапии была основана на исследованиях, проведённых с участием пациентов с начальной парциальной эпилепсией, которые нуждаются в лечении одним или несколькими сопутствующими ПЭП (до трёх ПЭП в исследовании 302; один или два ПЭП в исследованиях 922, 912-США, 912-ЕС) [6, 10, 20, 21]. В других обсервационных исследованиях (например, ZADE, ZEUS) включали пациентов, преимущественно принимающих дополнительную терапию зонисамидом с одним или двумя сопутствующими ПЭП [8, 13]. На основании обзора *Leppik I.E.*, 2006 г. [16] был сделан вывод, что в клинической практике у пациентов, получавших дополнительную терапию зонисамидом, могут проявляться менее тяжёлые приступы, чем в клинических исследованиях; достигнутые показатели отсутствия приступов, вероятно, также будут выше, чем в долгосрочных клинических исследованиях.

В последнее время 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 исследования

Целью фармакоэкономического исследования препарата зонисамид является определение его клинико-экономической эффективности у взрослых пациентов с резистентной парциальной эпилепсией в сравнении с топираматом в условиях Российской Федерации.

### Методология исследования

**Целевой популяцией** являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом резистентная парциальная эпилепсия с вторичной генерализацией или без неё.

По состоянию на сегодняшний день нет унифицированного определения резистентной или рефрактерной эпилепсии. Часто говорят, что пациенты имеют резистентную к лечению эпилепсию, если им не помогли 3 и более ПЭП.

В контексте данного исследования под резистентной парциальной эпилепсией мы подразумевали рефрактерность больных к монотерапии препаратами 1-й линии, когда пациенты либо не достигали 50% терапевтического ответа (снижение частоты приступов на 50 и более %), либо прекращали лечение вследствие развившихся нежелательных явлений (НЯ).

**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, страховые компании.

**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 НЯ.

**Препараты сравнения.** В качестве дополнительной терапии у взрослых пациентов с резистентными парциальными приступами рекомендуются следующие ПЭП нового поколения: тиагабин, вигабатрин, леветирацетам, топирамат, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, эсикарбазепина ацетат, лакозамид, перампанел и зонисамид. Назначение данных препаратов считается оптимальным выбором.

В качестве препаратов сравнения мы отобрали топирамат, т.к. он занимает весомое место в розничной продаже ПЭП.

**Источники данных об эффективности.** В фармакоэкономическом анализе в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых

клинических исследований (РККИ), посвящённые изучению эффективности, безопасности и переносимости ПЭП нового поколения (с уровнем доказательности AI) при их назначении в качестве дополнительной (адъювантной) терапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без неё.

Под уровнем доказательности AI мы подразумевали наличие у препаратов сравнения, по крайней мере, одного исследования с доказательностью I класса, т.е. проспективного РККИ репрезентативной выборки больных с маскированной оценкой исходов.

#### Критерии клинической эффективности:

- снижение частоты приступов на  $\geq 50\%$  (частота терапевтического ответа  $\geq 50\%$  или так называемый коэффициент респондентов);
- частота прекращения терапии из-за развития НЯ.

**Критерии полезности:** значения показателей добавленных лет жизни с учётом её качества (Quality Adjusted Life Years / QALY). Для этого мы рассчитали значения полезности у препаратов сравнения в разных медицинских статусах эпилепсии с учётом двухлетнего временного горизонта. В качестве медицинских статусов мы использовали: смертельный исход, терапевтический ответ, отсутствие ответа, прекращение терапии из-за развития НЯ и предшествующую монотерапию.

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

Разработанная в программе MS Excel, 2010 г. модель экономической эффективности зонисамида является Марковской моделью, в которой 2-летний горизонт расчёта разбит на 3-месячные циклы (всего 8 циклов). Циклы продолжительностью от 3-х до 6-ти месяцев широко используются при клинико-экономическом моделировании эпилепсии [12, 17]. 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 (рис. 1).

Учитывая существование большого количества вариантов ведения пациентов с парциальной эпилепсией, в описываемой модели представлена упрощённая

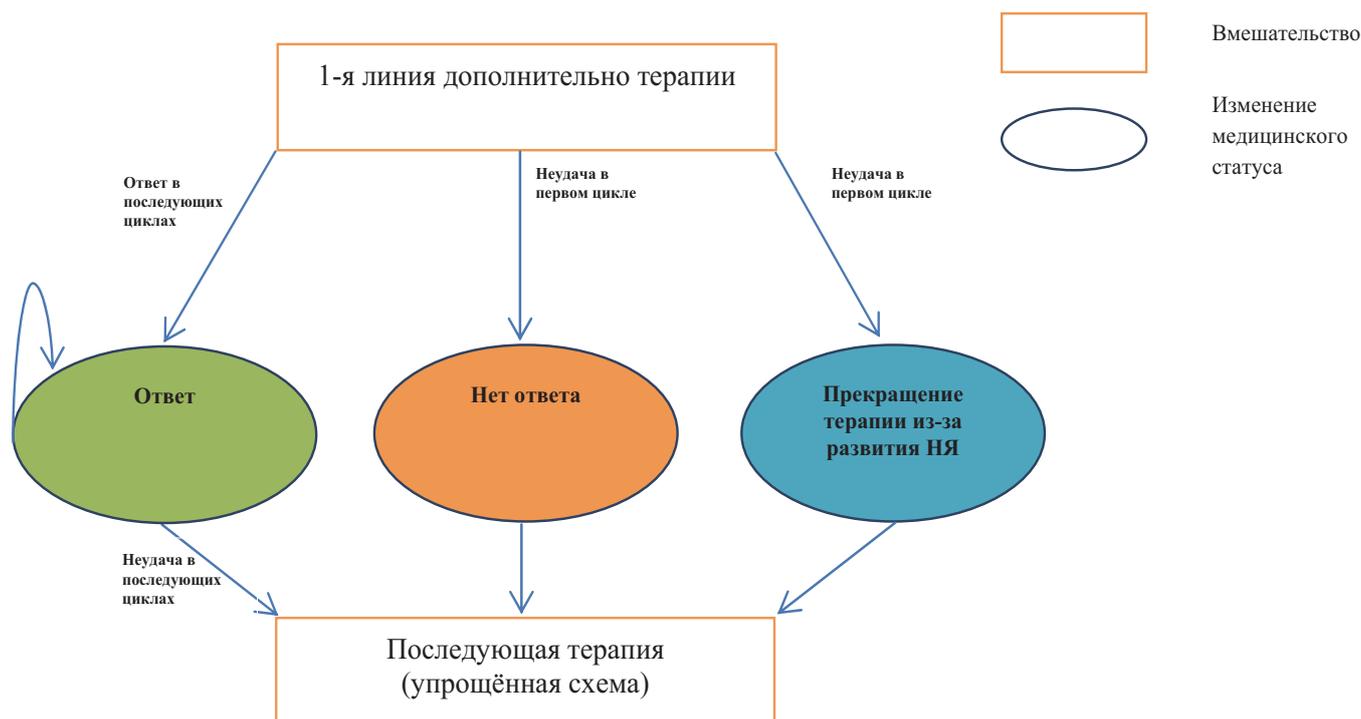


Рис. 1. Схема Марковской модели

схема лечения (по Стандартам медицинской помощи взрослым больным парциальной эпилепсией в амбулаторных условиях без расчёта стоимости лекарственных препаратов, см. *Анализ прямых затрат*).

Существует пять взаимоисключающих медицинских статуса больных эпилепсией:

- терапевтический ответ без «свободы от приступов»;
- терапевтический ответ со «свободой от приступов»;
- отсутствие терапевтического ответа;
- прекращение терапии из-за развития НЯ;
- смерть.

Частота терапевтического ответа, определяемого как снижение приступов более чем на 50 и более % относительно исходного уровня, является показателем, который широко используется для оценки эффективности дополнительного лечения эпилепсии. Конечной целью лечения является «свобода от приступов», 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 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.

Мы считали смертность не зависящей от получаемого лечения и медицинского статуса, поэтому в анализ она 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 парциальными приступами эпилепсии;
- 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 препарат второго выбора (см. *Потребление медицинских ресурсов*). После этого схема лечения не изменяется всё оставшееся время до конца горизонта расчёта модели;

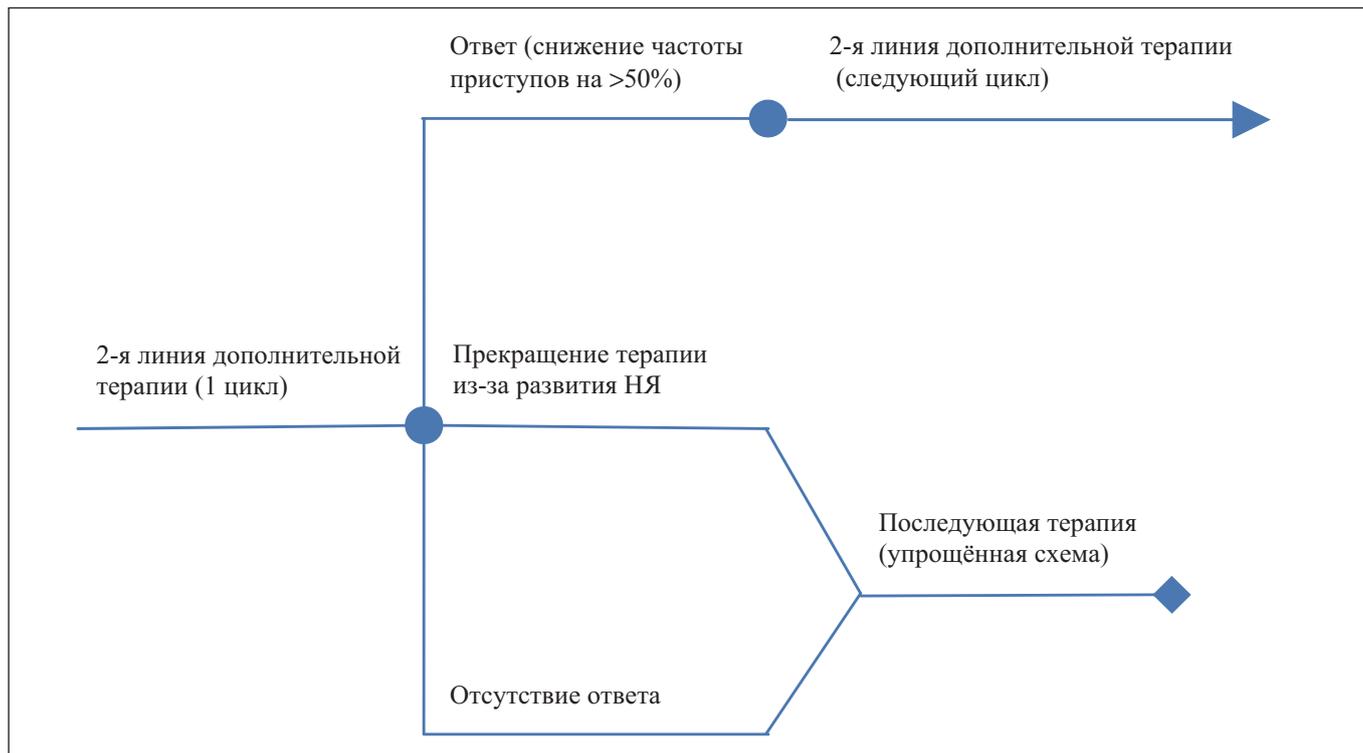


Рис. 2. Марковская модель дополнительной терапии при резистентной парциальной эпилепсии

- 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**. 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-за практических соображений;
- при наличии терапевтического ответа пациенты переходят в следующий цикл терапии.

**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 [32, 33].

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

В отношении базового лечения было сделано допущение, что все пациенты всех групп лечения получали сравнимую противоэпилептическую тера-

пию, следовательно, ПЭП, описанные в Стандартах, в модели не учитывались, поэтому, во избежание двойного учёта, экономический расчёт базовой медикаментозной терапии по Стандартам не проведён.

**Анализ эффективности затрат** (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Был проведён анализ 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  $\geq 50\%$  терапевтического ответа.

**Анализ полезности затрат** (Cost-Utility Analysis / CUA). Показатель полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR) будет оценён посредством расчёта добавленных лет качественной жизни через показатель QALY (Quality Adjusted Life Years). На протяжении курса лечения в модели будет оцениваться динамика полезности в разных медицинских статусах.

CUR представляет собой общую сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, который выражается в виде добавленных лет жизни с поправкой на её качество (индекс QALY). CUR формально определяется путём сравнения затрат на проведение терапии препаратами сравнения,

и деления этого значения на индекс QALY. Если терапия является менее дорогостоящей и обеспечивает улучшение состояния здоровья (качество жизни), её принимают за «экономически доминирующую» [4]. 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 [36].

**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. [23, 30, 34, 35]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения ПЭП, т.е. является фармакоэкономически целесообразным 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). Анализ проведён на двухлетнюю перспективу.

При проведении анализа «влияния на бюджет» 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 [32, 33].

В качестве источника данных о стоимости медицинских услуг были использованы Тарифы на медицинские услуги, введённые в действие с 01.05.2013 г., утверждённые приказом МГФОМС от 30.04.2013 №60.

Стоимость лекарственной терапии в расчёт не бралась.

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

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

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
<b>Всего:</b>	<b>6 307,74</b>
<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
<b>Всего:</b>	<b>42 912,09</b>
<b>ИТОГО:</b>	<b>49 219,82</b>

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
<b>Всего:</b>	<b>5 174,75</b>
<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
<b>Всего:</b>	<b>13 182,99</b>
<b>ИТОГО:</b>	<b>18 357,74</b>

**Стоимость препаратов сравнения.** Основанием для определения затрат на приобретение ПЭП стала их целевая средняя суточная доза. При расчёте средних розничных цен на препараты сравнения мы воспользовались базой данных аналитической компании IMS по розничным продажам лекарств в РФ за 2013 г. [24]. Была рассчитана средняя цена за 1 упаковку. Из рыночной доли каждой формы выпуска новых ПЭП была высчитана средняя доля на рынке в стоимости за 1 мг. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Так как некоторые препараты ещё не вошли на фармацевтический рынок России в 2013 г., то для приведения цен на них в соответствие с рыночным курсом валют, мы воспользовались условным кросс-курсом валют, который на момент расчётов составлял 50 руб./Евро.

**Зонисамид.** Препарат зонисамид на момент фармакоэкономического анализа не был в продаже на территории РФ [24], однако, он был включён в расчёты, вследствие его вывода на рынок РФ в 2014 году.

Средняя целевая доза зонисамида для взрослых пациентов с резистентной парциальной эпилепсией составляет 300 мг/сут. [1, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 21].

На момент расчётов мы взяли оптовую цену, предоставленную нам производителем — компанией ООО «Эйсай»:

- 25 мг капсулы №14 — 7,70€;
- 50 мг капсулы №28 — 21,68€;
- 100 капсулы мг №56 — 65,30€.

Для расчёта розничной цены на зонисамид мы увеличили отпускную цену в оптовом звене на 30%, а для приведения цен в соответствие с рыночным курсом валют, мы воспользовались условным кросс-курсом Евро/руб., который на момент расчётов составлял 50 руб./€ (табл. 3).

**Топирамат.** Средняя целевая доза топирамата — 400 мг/сут. [2, 3].

Таблица 3

Средняя стоимость препаратов сравнения в сутки в розничной сети

Препарат	Средняя целевая доза, мг/сут.	Цена в сут., руб.
Топирамат	400	246,42
Зонисамид	300	227,38

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

- прекращение терапии из-за развития НЯ;
- терапевтический ответ — снижение частоты приступов на 50% и более;
- отсутствие терапевтического ответа;
- последующая терапия (упрощённая схема).

**Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений.** Для упрощения модели, в случае если пациенты прекратят терапию из-за развития НЯ, мы рассчитали последующую схему терапии, которая включала в качестве дополнительного препарата второго выбора (2-я линия) среднюю рыночную долю каждой формы выпуска новых ПЭП в стоимости за 1 мг (леветирацетам 2 000 мг/сут. — 244,23 руб./сут.; топирамат 400 мг/сут. — 246,42 руб./сут.; зонисамид 300 мг/сут. — 227,38 руб./сут.; ламотриджин 300 мг/сут. — 150,99 руб./сут.). Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Стоимость дополнительного ПЭП при отмене терапии из-за развития НЯ в дальнейшем цикле Марковской модели составила 217,26 руб./сут. или 6 593,78 руб./мес.

Также предполагался расчёт прямых медицинских затрат по Стандартам помощи больным с парциальной эпилепсией в фазе диагностики и подбора терапии (за 4 цикла терапии), которые по нашим расчётам составляют 12 305 руб. [49 219,82 руб./год ÷ 4 цикла по 3 месяца в год] (табл. 1 и 5); а также переход на последующую терапию (в модели этот расчёт взят за 1 мес.).

**Терапевтический ответ** предполагал расчёт прямых медицинских затраты по Стандартам помощи больным с парциальной эпилепсией в фазе ремиссии (за 4 цикла терапии), которые по нашим расчётам составляют 4 589 руб. [18 357,74 руб./год ÷ 4 цикла по 3 месяца в год] (табл. 2 и 5).

**Отсутствие терапевтического ответа.** Для упрощения модели, в случае если пациенты прекратят терапию из-за отсутствия эффекта, мы рассчитали последующую схему терапии, которая включала в качестве дополнительного препарата второго выбора (2-я линия) рыночную долю каждой формы выпуска новых ПЭП в стоимости за 1 мг. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Стоимость дополнительного ПЭП при отсутствии терапевтического ответа в дальнейшем цикле Марковской модели составила 217,26 руб./сут. или 6 593,78 руб./мес.

**Последующая терапия (упрощённая схема).** Для упрощения модели, в случае если пациенты прекратят терапию из-за развития НЯ или отсутствия эффекта, мы рассчитали последующую схему терапии, которая включала в качестве дополнительного препарата второго выбора (2-я линия) рыночную долю каждой формы выпуска новых ПЭП в стоимости за 1 мг. Расчёт произведён на 1 месячный курс терапии (в среднем в мес. 30,35 дня). Стоимость дополнительного ПЭП в дальнейшем цикле Марковской модели составила 217,26 руб./сут. или 6 593,78 руб./мес.

Взаимосвязь потребления медицинских ресурсов, связанных с добавлением нового ПЭП, другими медицинскими статусами, и прямыми медицинскими затратами, показана в табл. 4.

**Показатели клинической эффективности.** Клинические данные, использованные для моделирования экономической эффективности, были получены из результатов РККИ с уровнем доказательности А1 ПЭП нового поколения при их назначении в качестве дополнительной терапии парциальной эпилепсии с вторичной генерализацией или без неё [1, 2, 6, 8, 10, 11, 13, 16, 20, 21]. Были получены вводные клинические данные по эффективности о препаратах сравнения, использованных в модели:

- снижение частоты приступов на  $\geq 50\%$  (терапевтический ответ);
- 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).

**Вероятность терапевтического ответа.** Терапевтический ответ в первом цикле модели определялся как общее снижение частоты парциальных приступов за 28-дневный период на 50% и более, 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).

**Зонисамид.** В исследовании *Brodie M.J., et al., 2005* г. с уровнем доказательности А1 оценивали дозозависимую эффективность и безопасность зонисамида у пациентов с рефрактерными парциальными приступами были обнаружены достоверные различия между терапевтическим ответом при приёме в следующих дозах: 100 мг/сут. — 18,6%; 300 мг/сут. — 41,8% и 500 мг/сут. — 51,3% [6].

**Топирамат.** В исследовании *Faught E., et al., 1996* г. с уровнем доказательности А1, в котором оценивали эффективность топирамата в лечении рефрактерных парциальных приступов при его назначении в дополнение к другим ПЭП [11] в дозах 200, 400 и 600 мг/сут. В результате были обнаружены достоверные различия между терапевтическим ответом при приёме дозы 200 мг/сут. (27%) и 400 мг/сут. (49%). Однако

Таблица 4

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

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 3 мес. цикла терапии)	12 304,96	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес. терапии)	6 593,78	—
Отсутствие терапевтического ответа			
Последующая терапия (упрощённая схема)	Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии (за 3 мес. цикла терапии)	12 304,96	табл. 1
	Последующая терапия (за 1 мес. терапии)	6 593,78	—
Терапевтический ответ	Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии (за 3 мес. цикла терапии)	4 589,44	табл. 2

дальнейшее повышение дозы до 600 мг/сут. не привело к увеличению терапевтического ответа (48%).

Вероятности достижения терапевтического ответа в первом цикле модели у препаратов сравнения показаны в табл. 6.

Таблица 6

**Вероятность терапевтического ответа в первом цикле**

Препарат	Вероятность
Зонисамид 300 м	0,42
Топирамат 400 мг	0,49

В табл. 7 представлены вероятности достижения ответа в последующих циклах, рассчитанные на основании опубликованных литературных источников. 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) [17].

Таблица 7

**Вероятность терапевтического ответа в последующих циклах**

Цикл	Вероятность
2	0,874
3	0,852
4	0,869
5	0,900
6	0,896
7	0,946
8	0,937

**Прекращение терапии из-за развития нежелательных явлений.** Показатель вероятности прекращения терапии из-за НЯ, используемый во всех циклах, был рассчитан на основании РККИ с уровнем доказательности AI [6, 11]. 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.

**Зонисамид.** В исследовании Brodie M.J., 2005 г. [6] частота прерывания терапии вследствие развития НЯ при лечении зонисамидом при дозе 100 мг/сут. составила 0%, 300 мг/сут. — 7% и 500 мг/сут. — 29%.

**Топирамат.** В исследовании Faught E., et al., 1996 г. [11] частота прерывания терапии вследствие разви-

тия НЯ при лечении топираматом при дозе 200 мг/сут. составила 4%, 400 мг/сут. — 9% и 600 мг/сут. — 13%.

Значения вероятности (в первом цикле) для каждого вида лечения представлены в табл. 8.

Таблица 8

**Вероятность прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений**

Препарат	Вероятность
Зонисамид 300 мг	0,07
Топирамат 400 мг	0,09

**Показатели полезности.** Показатели полезности, использованные в модели, не зависят от метода лечения, однако, зависят от медицинского статуса пациента. Чтобы вывести показатели полезности, зависящие от медицинского статуса и не зависящие от метода лечения, требовалось рассчитать значения показателей добавленных лет жизни с учётом её качества (QALY), которые необходимы для проведения анализа полезности затрат (CUA), для чего был рассмотрен 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 [22]. В ходе исследования пациентов просили заполнить общий опросник оценки качества жизни EQ-5D на исходном этапе, а затем через 3 и через 6 месяцев. Популяция, исследуемая Selai C.E. и соавт., 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. 9).

Таблица 9

**Показатели полезности**

Медицинский статус	Значение полезности
Смертельный исход	0,00
Терапевтический ответ *	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»: средневзвешенные значения полезности для снижения частоты приступов на  $\geq 50\%$ , при частоте приступов  $\leq 1$  приступа в месяц (полезность = 0,88) и при частоте приступов  $> 1$  случая в месяц (полезность = 0,92), в среднем = 0,90 [22].

**Анализ эффективности затрат.** Моделирование исходов лечения препаратами 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 зонисамида составляет 0,194, а у топирамата — 0,227 (табл. 10).

Таблица 10

Результаты моделирования исходов на 1000 больных через 24 месяца

Препарат / Исход	Зонисамид	Топирамат
Прекращение терапии из-за развития НЯ, чел.	70	90
Терапевтический ответ, чел.	194	227
Отсутствие терапевтического ответа, чел.	736	683

Расчёт использования медицинских ресурсов (затрат) на одного больного при лечении препаратами сравнения на 2-летнюю перспективу показал, что на момент окончания горизонта анализа модели (24 мес.) у топирамата они составляют 115 082 руб., зонисамида — 97 342 руб. (табл. 11).

При расчёте средних затрат и эффективности препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного, показатель эффективности затрат (CER) у зонисамида составил 501 070 руб., топирамата — 507 762 руб. (табл. 12).

Таким образом, зонисамид доминирует по показателю CER.

Таблица 12

Анализ эффективности затрат на одного больного на двухлетнюю перспективу

Показатели	Зонисамид	Топирамат
Средние затраты, руб.	97 342	115 082
Эффективность (вероятность терапевтического ответа $> 50\%$ )	0,194	0,227
<b>CER, руб.</b>	<b>501 070</b>	<b>507 742</b>
	Доминирует	

**Анализ полезности затрат.** Моделирование исходов лечения препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на 1000 больных показал, что на момент окончания горизонта расчёта модели (24 мес.) сред-

нее значение полезности у топирамата равно 1,191, зонисамида — 1,189 (табл. 13).

Таблица 13

Расчёт показателей полезности на одного больного

Медицинский статус	Стандартные значения полезности	Вероятность для препарата сравнения	Расчётные значения полезности
<b>Зонисамид</b>			
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ	0,90	0,194	0,175
Отсутствие ответа	0,83	0,736	0,611
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,070	0,059
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
<b>QALY</b>			<b>1,189</b>
<b>Топирамат</b>			
Смертельный исход *	0,00	0,000	0,000
Терапевтический ответ	0,90	0,227	0,204
Отсутствие ответа	0,83	0,683	0,567
Прекращение терапии из-за развития НЯ	0,84	0,090	0,076
Предшествующая монотерапия **	0,83	0,415	0,344
<b>QALY</b>			<b>1,191</b>

**Примечания.** \* — Фоновая смертность принята за ноль; \*\* — в эпидемиологическом исследовании Мильчаковой Л.Е. 41,5% пациентов получали монотерапию [29].

При расчёте средних затрат и значений полезности при применении препаратов сравнения на 2-летнюю перспективу на одного больного мы получили, что показатель полезности затрат (CUR) у зонисамида — 81 886 руб., топирамата — 96 609 руб. (табл. 14).

Таким образом, зонисамид доминирует по показателю CUR.

Таблица 11

Анализ затрат на одного больного, руб.

Препарат	Цикл 1 (0-3 мес.)	Цикл 2 (3-6 мес.)	Цикл 3 (6-9 мес.)	Цикл 4 (9-12 мес.)	Цикл 5 (12-15 мес.)	Цикл 6 (15-18 мес.)	Цикл 7 (18-21 мес.)	Цикл 8 (21-24 мес.)	Итого (за 24 мес.)
Зонисамид	29 771	13 464	12 164	10 423	9 007	8 272	7 254	6 988	<b>97 342</b>
Топирамат	30 964	16 722	15 099	12 957	11 223	10 310	9 071	8 737	<b>115 082</b>

Таблица 14

Анализ полезности затрат на одного больного за два года

Показатели	Зонисамид	Топирамат
Средние затраты, руб.	97 342	115 082
QALY	1,189	1,191
<b>CUR, руб.</b>	<b>81 886</b>	<b>96 609</b>
	Доминирует	

**Дисконтирование.** Полученные результаты экономической оценки препаратов сравнения были дисконтированы по ставке дисконта равной 3,5% в год. Результаты дисконтирования показаны в табл. 15, зонисамид доминирует по показателям CER и CUR.

Таблица 15

Дисконтированные результаты экономического анализа

Показатели	Зонисамид	Топирамат
Средние затраты, руб.	90 645	107 164
Эффективность (вероятность терапевтического ответа >50%)	0,181	0,211
QALY	1,107	1,109
<b>CER, руб.</b>	<b>501 070</b>	<b>507 762</b>
<b>CUR, руб.</b>	<b>81 886</b>	<b>96 609</b>

**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 фармакоэкономически целесообразными.

**Анализ чувствительности.** Мы провели анализ чувствительности влияния цены препаратов сравнения на показатели CER и CUA (табл. 16).

**Изменения цены и влияние на показатель CER.** Если цену зонисамида увеличить на 5%, то показатель CER выйдет за рамки показателя у топирамата.

**Изменения цены и влияние на показатель CUR.** Если цену зонисамида увеличить на 25%, то показатель CUR не выйдет за рамки показателя у топирамата.

Изменение цены не влияет на показатель CUR у ламотриджина.

**Влияние изменения дозы препаратов сравнения.** Так же был проведен анализ чувствительности влияния дозы препаратов сравнения на показатели CER и CUA (табл. 17). Для этого мы воспользовались максимальными суточными дозами препаратов: зонисамид — 500 мг/сут., топирамат — 600 мг/сут.

С увеличением дозы препаратов увеличивается вероятность терапевтического ответа и прекращения терапии из-за развития НЯ (табл. 17), что в свою очередь влияет на показатели эффективности затрат и полезности затрат (табл. 18).

Таблица 17

Взаимосвязь между дозой, терапевтическим ответом и прекращением терапии из развития НЯ

Препарат	Доза, мг	Вероятность терапевтического ответа в 1-цикле	Вероятность прекращения терапии из-за развития НЯ
Зонисамид	500	0,513	0,290
Топирамат	600	0,480	0,130

Как видно из табл. 18, если увеличить дозу препаратов сравнения до максимальной, то наименьший показатель CER и CUR будет у топирамата.

Таблица 18

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

Показатели	Доза в исследовании	Максимальная доза
<b>Зонисамид</b>		
Дозы	300 мг/сут.	500 мг/сут.
CER, руб.	501 070	902 984
CUR, руб.	81 886	179 457
<b>Топирамат</b>		
Дозы	400 мг/сут.	600 мг/сут.
CER, руб.	507 762	765 141
CUR, руб.	96 609	142 599

Таблица 16

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

Изменение цены, руб.	-25%	-20%	-15%	-10%	-5%	0%	+5%	+10%	+15%	+20%	+25%
<b>Зонисамид, руб.</b>											
<b>CER, руб.</b>	415 229	432 384	449 554	466 724	483 894	<b>501 070</b>	518 235	535 405	552 575	569 745	586 915
<b>CUR, руб.</b>	67 858	70 661	73 467	76 273	79 079	<b>81 886</b>	84 691	87 497	90 303	93 109	95 915
<b>Топирамат, руб.</b>											
<b>CER, руб.</b>	421 563	439 415	457 267	475 118	492 970	<b>507 762</b>	528 674	546 526	564 378	582 230	600 096
<b>CUR, руб.</b>	80 208	83 605	87 002	90 398	93 795	<b>96 609</b>	100 588	103 985	107 381	110 778	114 177

**Анализ «влияния на бюджет».** В фармакоэкономический анализ «влияние на бюджет» вошли российские пациенты старше 14 лет с верифицированным диагнозом парциальная эпилепсия, с вторичной генерализацией или без неё.

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. 19) [28].

Таблица 19

**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 [29]. 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. 20.

Таблица 20

**Половозрастная структура распространённости эпилепсии у взрослого населения РФ на 100 000 человек населения [29]**

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. [31] мы получим сведения о количестве больных старше 14 лет с эпилепсией (табл. 21).

Таблица 21

**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
<b>ВСЕГО:</b>	<b>167 509</b>	<b>222 333</b>

Как видно из табл. 21 в РФ в 2012 г. насчитывается около 389 тыс. больных эпилепсией старше 14 лет (57% мужчин и 43% женщин). Сравнивая данные официальной статистики (табл. 19) и эпидемиологического исследования (табл. 21) 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 [29].

В приведённом выше эпидемиологическом исследовании также описано распределение по клинической форме и типам эпилептических приступов [29]. У 16,53% больных была установлена идиопатическая генерализованная эпилепсия, у 83,47% — 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. 21) мы рассчитали, что целевой популяцией фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» являются 325 401 больной парциальной эпилепсией с вторичной генерализацией или без неё (табл. 22).

Таблица 22

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

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

В эпидемиологическом исследовании у 14,96% больных отмечена ремиссия (отсутствие приступов в течение последнего года) [29], соответственно, целевой популяцией для анализа «влияние на бюджет» будет 276 721 пациента с резистентной парциальной эпилепсией. Если предположить, что все эти больные

получат лечение одним из препаратов сравнения, то общие затраты на терапию будут выше в группе топирамата (табл. 23, рис. 3).

Таблица 23

Экстраполяция результатов моделирования исходов на всю популяцию больных старше 14 лет с парциальной эпилепсией в РФ

Затраты	Зонисамид	Топирамат
Затраты на препарат сравнения, руб.	17 434 234 642	21 007 794 866
Прямые медицинские затраты в фазе диагностики и подбора терапии, руб.	2 743 553 288	2 633 304 736
Прямые медицинские затраты в фазе ремиссии, руб.	2 840 952 973	3 314 445 135
Последующая терапия, руб.	3 917 859 206	4 890 147 713
<b>Общие затраты, руб.</b>	<b>26 936 600 109</b>	<b>31 845 692 450</b>

Зонисамид по сравнению с топираматом снижает общие прямые медицинские затраты на 15,4%.

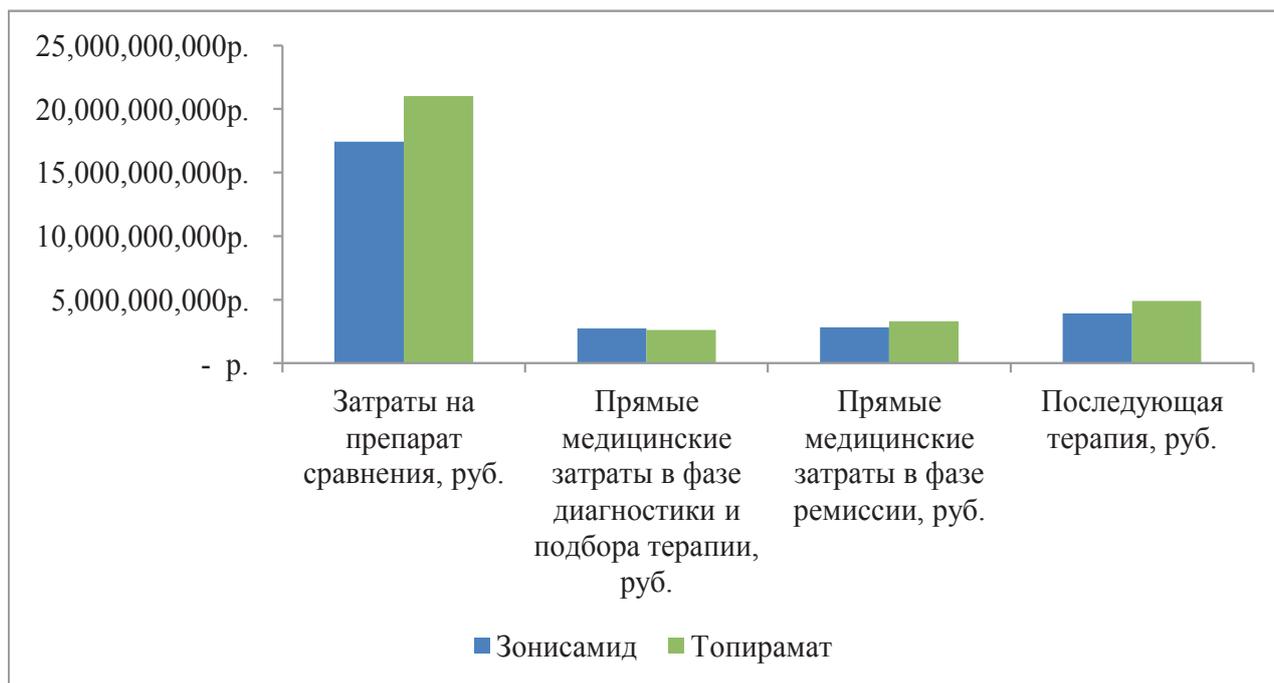


Рис. 3. Экстраполяция результатов моделирования исходов на всю популяцию больных старше 14 лет с парциальной эпилепсией в РФ

### Основные выводы

Результаты фармакоэкономического модельного анализа применения зонисамида и топирамата в терапии парциальной эпилепсии на протяжении 2-х лет в условиях российской системы здравоохранения на 1 больного показали, что:

- все рассмотренные лекарственные средства были эффективны при лечении рефрактерной парциальной эпилепсии при их назначении дополнительно к другим ПЭП;
- эффективности препаратов сравнения, выраженная в вероятности терапевтического ответа  $\geq 50\%$  через 2 года лечения, у топирамата — 0,227, зонисамида — 0,194;
- стоимость применения препаратов сравнения выше у топирамата — 115 082 руб., далее следует зонисамид — 97 342 руб.;
- показатель эффективности затрат (CER) был наименьшим у зонисамида — 501 070 руб., далее следовал топирамат — 507 762 руб.;
- показатель QALY у зонисамида — 1,189, топирамата — 1,191;
- показатель полезности затрат (CUR) был наименьшим у зонисамида — 81 886 руб., топирамат — 96 609 руб.;
- для всех препаратов увеличение дозы приводило к увеличению эффективности лечения, равно как и частоты неблагоприятных явлений и, связанных с ними, прекращение терапии;
- при увеличении дозы препаратов до максимальной показатели CER и CUR будут наименьшими у топирамата;
- 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 топирамата на 15,4%, по сравнению с зонисамидом;
- фармакоэкономический анализ подтвердил полученные данные по эффективности и без-

опасности, а также показал место препаратов сравнения в затратах на лечение больных парциальной эпилепсией.

### Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений. В качестве данных об эффективности были использованы регистрационные клинические исследования, в которых назначение новых ПЭП в качестве адъювантной терапии является основным методом их проведения. Это ведёт к тому, что зачастую проводимые исследования далеки от идеальных: они непродолжительны; включают пациентов, не соответствующих тем, которые реально встречаются в неврологической практике; в них часто используются субоптимальные режимы повышения доз и сами дозы.

Отсутствуют прямые сравнения данных терапии зонисамидом и топираматом. Непрямое сравнение терапии корректирует различия между исследованиями, но не может заменить прямое сравнение данных.

При выборе ПЭП в клинической практике, помимо факторов, которые отражены в любом непрямом сравнении терапии, значимыми также являются и другие факторы, такие как сопутствующие препараты, принимаемые пациентом, и сопутствующие заболевания, а также то, какие ПЭП пациент принимал ранее.

Так же 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. Baulac M., Brodie M.J., Patten A., Segieth J., Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;7:579—588.
2. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: the European experience. // *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 1:S28-30.
3. Ben-Menachem E., Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. // *Epilepsia*. 2000; 41: 1276-1283.
4. Briggs A., Sculpher M. An introduction to Markov modeling for economic evaluation. // *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 397-409.
5. Brodie M.J. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure* 2010;19(10):650-5.
6. Brodie M.J., Duncan R., Vespignani H., Solyom A., Bitensky V., Lucas C. Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2005;46:31—41.
7. Brodie M.J., Sills G.J. Combining antiepileptic drugs — Rational polytherapy? *Seizure* 2011;20(5):369-75.
8. Dupont S., Striano S., Trinko E., Springub J., Giallonardo A.T., Smith P., et al. Zonisamide for partial onset seizures: an open-label study (ZEUS). *Epilepsia* 2009;50(Suppl 4):2—262:Abstract T206.
9. 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>.

10. *Faught E., Ayala R., Montouris G.G., Leppik I.E., and the Zonisamide 922 Trial Group.* Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774—1779.
11. *Faught E., Wilder B.J., Ramsay R.E. et al.* Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. *Topiramate YD Study Group.* // *Neurology.* 1996; 46: 1684-1690.
12. *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.
13. *Helmstaedter C., Stefan H., Witt J.A.* Quality of life in patients with partial-onset seizures under adjunctive therapy with zonisamide: results from a prospective non-interventional surveillance study. *Epileptic Disord* 2011;13:263—278.
14. *Kwan P., Brodie M.J.* Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342(5):314-9.
15. *Kwan P., Schachter S.C., Brodie M.J.* Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365(10):919-26.
16. *Leppik I.E.* Practical prescribing and long-term efficacy and safety of zonisamide. *Epilepsy Res* 2006;68S:S17—S24.
17. 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.
18. NICE. Newer drugs for epilepsy in adults. Technology appraisal 76. March 2004.
19. *Perucca E., Tomson T.* The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10(5):446-56.
20. *Sackellaras J.C., Ramsay R.E., Wilder B.J., Browne T.R. 3rd, Shellenberger M.K.* Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:610—617.
21. *Schmidt D., Jacob R., Loiseau P., Deisenhammer E., Kilinger D., Despland A., et al.* Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993;15:67—73.
22. *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.
23. *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.
24. Аналитическая информация компании IMS, 2014 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>.
25. *Белоусов Д.Ю.* Побочные эффекты противоэпилептических препаратов второго поколения. // *Качественная клиническая практика*, 2008 г., №2, стр. 79-81.
26. *Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С., Медников О.И.* Исследование медико-социальных проблем эпилепсии в России. // *Фарматека*. 2005. № 6. С. 116.
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.
28. 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>.
29. *Миличакова 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.
30. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
31. Российский статистический ежегодник — 2013 г., [Электронный ресурс]. URL: [http://www.gks.ru/bgd/regl/b13\\_13/IssWWW.exe/Stg/d1/04-05.htm](http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_13/IssWWW.exe/Stg/d1/04-05.htm).
32. 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.
33. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии в фазе ремиссии. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1107н.
34. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю.* Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
35. *Ягудина 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.
36. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г.* Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.
37. *Wroe S.J., Yeates A.B., Marshall A.* Long-term safety and efficacy of zonisamide in patients with refractory partial-onset epilepsy. // *Acta Neurol Scand* 2008; 118(2):87-93.