

Фармакоэкономическая оценка нового противоэпилептического средства для адъювантной терапии резистентных парциальных эпилептических приступов – бриварацетама – в российских условиях

Плавинский С. Л.

д.м.н., ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, E-mail: s.plavinskij@gmail.com

Шабалкин П. И.

к.м.н., ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, E-mail: p.shabalkin@gmail.com

Аннотация

За последние годы в терапии резистентных парциальных эпилептических приступов появилось значительное количество новых препаратов, одним из которых является бриварацетам. Сетевые мета-анализы показывают, что он имеет аналогичную эффективность с другими новыми препаратами и, возможно, лучший профиль безопасности. Анализ минимизации затрат показывает, что годовая стоимость терапии бриварацетатом на 21 тыс. руб. ниже, чем лакосамидом, на 25 тыс. руб. ниже, чем эсикарбазепином и на 95 тыс. руб. ниже, чем перампанелом. Постепенная замена основных препаратов на бриварацетам позволит сократить расходы бюджета Российской Федерации в пределах от 187 млн. руб. (при 30% замещении) до 468 млн. руб. (при 75% замещении).

Ключевые слова: парциальные эпилептические приступы, бриварацетам, лакосамид, эсикарбазепин, перампанел, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Введение

Эпилепсия является четвертым по частоте встречаемости неврологическим расстройством в мире после мигрени, инсульта и болезни Альцгеймера. Всего ею страдают 65 миллионов человек и, хотя существуют различные подходы к терапии этого недуга, почти треть пациентов страдают эпилепсией, не отвечающей на существующие методы лечения. Пациенты, страдающие эпилепсией, сталкиваются с большим количеством проблем, включая социальную стигму и дискриминацию, снижение качества жизни и тревогу, связанную с непредсказуемым течением заболевания [1,2]. Очаг эпилептической активности, являющийся основой эпилептических приступов, может захватывать только одно полушарие (парциальные или фокальные эпилептические приступы) или распространяться на оба полушария – генерализованные приступы. В данной работе анализируются экономические аспекты лечения парциальных эпилептических приступов (ПЭП). ПЭП могут захватывать небольшой участок одной доли мозга, тогда пациент не теряет сознание и говорят о простых ПЭП. Если сознание теряется, то речь идет о сложных приступах. Очаг парциального приступа может затем распространиться на второе полушарие, и тогда говорят о вторичной генерализации. В последнее время

рекомендуется делить ПЭП на приступы без наличия дискогнитивных признаков и таковые с дискогнитивными признаками. Для всех типов эпилепсии целью лечения является предотвращение возникновения судорожных припадков [3]. Для парциальных судорожных припадков существует достаточно большой диапазон возможностей (табл. 1 и 2), как в форме монотерапии, так и как адьювантной терапии. Наиболее хорошо изученными препаратами являются карбамазепин, фенитон, леветирацетам и ламотриджин [4,5]. Другими препаратами, для которых имеется достаточная доказательная база являются вальпроат, габапентин, лакосамид, окскарбазепин, фенобарбитал, топирамат, вигабатрин и зонисамид.

Таблица 1. Препараты, использующиеся для лечения эпилепсии, вышедшие на рынок до 2008 года (Fröscher и соавт., [6])

Препарат	Год начала использования
Группа I	
Карбамазепин	1963
Габапентин	1986
Ламотриджин	1989
Леветирацетам	2000
Окскарбазепин	1980
Фенобарбитал	1912
Фенитоин	1938
Прегабалин	2000
Топирамат	1995
Вальпроат	1963
Зонисамид	1985
Группа II	
Клобазам	1979
Клоназепам	1970
Группа III	
Ацетазоламид	1952
Месуксимид	1954
Примидон	1952
Сультиам	1961
Тиагабин	1995
Вигабатрин	1983

Примечание: Группа I: препараты, использующиеся для монотерапии в первой линии, Группа II – препараты бензодиазепины, использующиеся в терапии острых случаев, Группа III – препараты, использующиеся редко, в комбинации или по особым показаниям.

Клинические рекомендации иногда делят препараты на препараты первой линии, второй линии и дополнительные (табл. 2)

Таблица 2. Препараты, рекомендованные для лечения ПЭП

Препараты первой линии	Препараты второй линии	Дополнительные
Карбамазепин Фенитоин Ламотрджин Леветирацетам Зонисамид Вальпроат	Оксикарбазепин Вальпроат Леветирацетам	Габапентин Лакосамид Фенобарбитал Топирамат Вигабатрин Эсликарбазепин Бриварацетам Перампанел Эзлгабин

Если лечение препаратами первой линии оказывается безуспешным – в результате непереносимости определенной дозировки, наступления нежелательных явлений, делающих невозможным дальнейший прием препарата, или судорожные приступы не проходят, то инициируют монотерапию следующим препаратом первой линии или второй линии. Если у пациента не удастся достигнуть контроля судорожных приступов на двух хорошо переносящихся препаратах, можно рассматривать адъювантную терапию [7]. Большинство пациентов (70%) отвечают на терапию без необходимости прибегать к адъювантной терапии.

Вместе с тем, для лечения пациентов, которым требуется адъювантная терапия, в последние годы появился целый ряд терапевтических возможностей, новые препараты, которые иногда относят к «третьему поколению» противоэпилептических средств. Эти препараты приведены в таблице 3.

Таблица 3. Новые препараты, разрешенные FDA для лечения ПЭП (Barton и соавт., [8])

Препарат		Год получения разрешения	Показания
МНН	Торговое наименование		
Бриварацетам	Бривиак	2016	Адъювантная терапия для пациентов с ПЭП старше 16 лет
Лакосамид	Вимпат	2014	Адъювантная терапия или монотерапия для пациентов с ПЭП старше 17 лет
Эсликарбазепин	Аптиом	2013	Адъювантная терапия или монотерапия для пациентов с ПЭП
Перампанел	Файкомпа	2012	Адъювантная терапия для пациентов с ПЭП с или без вторичных генерализованных судорог старше 12 лет; Адъювантная терапия для первичных генерализованных тонико-клонических судорог у пациентов старше 12 лет
Эзогабин	Потига	2011	Адъювантная терапия для пациентов с ПЭП старше 18 лет при отсутствии ответа на несколько альтернативных вариантов лечения

Одним из этих препаратов является недавно вышедший на рынок Российской Федерации препарат бриварацетам, химически являющийся родственным соединением леветирацетаму, но специально модифицированный для усиления эффекта и снижения вероятности развития нежелательных явлений (НЯ). Целью данного исследования было провести фармакоэкономический анализ последствий включения бриварацетама в ограничительные списки и закупки его за счет средств государства.

Материалы и методы

На первом этапе анализа был проведен информационный поиск для того, чтобы идентифицировать адекватные альтернативные препараты для препарата бриварацетам и сравнить его с альтернативами для выбора метода фармакоэкономического анализа. Поскольку прямых сравнений новых препаратов друг с другом в условиях рандомизированных контролируемых испытаний не проводилось, был проведен поиск не прямых мета-аналитических исследований, использовавших технику сетевого мета-анализа со сравнением через общую контрольную группу – группу плацебо. Далее были определены ценовые параметры. Для этого был проведен анализ средней стоимости альтернативных препаратов в аптеках г. Санкт-Петербурга (<http://www.pharmindex.ru>). Годовая стоимость терапии исходила из предположения постоянного приема препарата. Для бриварацетама данные по стоимости терапии были предоставлены компанией-производителем, структура стоимости такова, что курсовая стоимость не зависит от средней суточной дозы у пациента (фактически зависит от числа принятых таблеток). Для тех препаратов, которые включены в стандарт оказания медицинской помощи больным с эпилепсией (Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1404н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при парциальной эпилепсии (фаза диагностики и подбора терапии)»), средние суточные дозы были взяты из этого документа.

Для оценки влияния на бюджет были определены примерная численность лиц с парциальной эпилепсией на основании российского эпидемиологического исследования [9]. Далее были определена численность лиц с резистентными формами заболевания, для того, чтобы определить потребность в современных препаратах для адъювантной терапии. Поскольку данных по рыночной доле современных ПЭП, которые используются для адъювантной терапии, нет, было сделано предположение, что основную долю занимают препараты, которые вошли в стандарты оказания медицинской помощи. При этом бриварацетам будет постепенно замещать как адъювантные препараты, которые входят в стандарт, так и препараты, в стандарт не входящие.

Результаты

Проведенный информационный поиск позволил выявить два сетевых мета-анализа, один был проведен фирмой-производителем для предоставления в агентство по оценке технологий в Германии [10], а второй – опубликован в открытой печати (Brigo и соавт. [11]). Первый мета-анализ использовал в качестве препаратов сравнения только лакосамид и эсликарбазепин, тогда как второй в дополнение к этим двум препаратам сравнения изучил также и перампанел. В исследовании Brigo и соавт. [11] были включены данные 4971 пациента из 17 исследований. После коррекции по использованным дозировкам, не прямые сравнения показали отсутствие значимых различий между бриварацетамом, лакосамидом, эсликарбазепином или перампанелом по основным критериям эффективности – прекращению судорог и снижению частоты приступов. К аналогичным результатам пришли и авторы мета-анализа, представленного в агентство по оценке технологий в Германии (там бриварацетам сравнивался с лакосамидом и эсликарбазепином [10]). Вместе с тем, в последнем исследовании было установлено, что при не прямых сравнениях, бриварацетам обладает более адекватным профилем безопасности. Достоверно различалась частота следующих нежелательных явлений (НЯ):

Для лакосамида:

- Серьезные НЯ (OR=0,32; 95%ДИ [0,15; 0,67]; p=0,0023)
- Диплопия (OR=0,21; 95%ДИ [0,06; 0,77]; p=0,0184)
- Головокружение (OR=0,57; 95%ДИ [0,36; 0,91]; p=0,0177)
- Тошнота (OR=0,48; 95%ДИ [0,24; 0,95]; p=0,0362)
- Вертиго (OR=0,26; 95%ДИ [0,08; 0,88]; p=0,0301)

Для эсликарбазепина:

- Общая частота НЯ (OR=0,84; 95%ДИ [0,72; 0,98]; p=0,0293)
- Диплопия (OR=0,27; 95%ДИ [0,08; 0,97]; p=0,0439)
- Головокружение (OR=0,62; 95%ДИ [0,39; 0,99]; p=0,0446)
- Тошнота (OR=0,39; 95%ДИ [0,19; 0,79]; p=0,0092)
- Вертиго (OR=0,17; 95%ДИ [0,04; 0,71]; p=0,0152)

Таким образом, информационный поиск показал, что эффективность бриварацетама в сравнении с другими новыми ПЭП, использующимися в качестве адъювантной терапии резистентных парциальных приступов, аналогична. При этом профиль безопасности может рассматриваться как более благоприятный, по крайней мере в отношении сравнения с лакосамидом и эсликарбазепином. В таких условиях для фармакоэкономического анализа можно прибегнуть к анализу «минимизации затрат», поскольку эффективность примерно одинакова и основные различия должны быть по цене.

Анализ минимизации затрат представлен в таблице 4. Поскольку частота контроля припадков и НЯ была признана примерно одинаковой во всех группах, учитывались только различия в стоимости препаратов.

Таблица 4. Результаты анализа «минимизации затрат». Стоимость терапии на одного пациента, в год.

Препарат	Стоимость терапии, руб. в год	Разность с самой дешевой альтернативой
Бриварацетам	108405	-
Лакосамид	129675,5	21271
Эсликарбазепин	133417,5	25013
Перампанел	203058,6	94654

Как видно из таблицы, по критерию минимальности затрат на первое место выходил бриварацетам, годовая стоимость терапии которым была самой низкой из рассматриваемых альтернатив в рекомендованных дозах. При этом стоимость годичной терапии бриварацетатом была на 21 тысячу рублей ниже в сравнении с лакосамидом и на 25 тысяч рублей (в год на человека) в случае эсликарбазепина. В то же время, терапия перампанелом была дороже почти на 100 тысяч рублей в год на человека. Таким образом, если лакосамид и эсликарбазепин были примерно в одной ценовой категории с бриварацетатом, то перампанел явно относился к более дорогостоящим препаратам.

Судя по результатам анализа минимизации затрат (с учетом равной эффективности) бриварацетам может быть рекомендован для адъювантной терапии резистентных парциальных эпилептических приступов с экономической точки зрения.

Для оценки влияния на бюджет была оценена потребность в адъювантной терапии резистентных парциальных эпилептических приступов. Для этого, на основе данных российского эпидемиологического исследования была оценена численность пациентов с эпилепсией в Российской Федерации. Были взяты повозрастные коэффициенты пораженности населения эпилепсией (отдельно для мужчин и женщин) и перемножены с численностью соответствующей поло-возрастной группы по данным официального статистического наблюдения [12]. Далее на основании результатов эпидемиологического исследования было установлено, какое число пациентов будут иметь парциальную

эпилепсию, и не находиться в ремиссии. Потребность в адъювантной терапии была взята из работы Brodie и соавт. [7].

В качестве альтернативы был использован подход, базировавшийся на мета-анализе Ngugi и соавт. [13], которые показали, что пораженность эпилепсией в развитых странах составляет 4,9 на 1000 человек (95%ДИ=2,3-10,3). Численность населения Российской Федерации старше 16 лет была взята из уже упомянутой публикации [12]. Численность лиц с парциальной эпилепсией взята из работ Forsgren и соавт. [14] и Picot и соавт. [15]. Потребность в адъювантной терапии была взята вновь из работы Brodie и соавт. [7]. Суммарно результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5. Оценка потребности в адъювантной терапии резистентных парциальных эпилептических приступов (кол-во человек).

Показатель	По российским данным	По международным данным
Общее число лиц с эпилепсией	392'786	590'833
Парциальные формы (вне ремиссии)	278'811	354'499
Требуют адъювантной терапии	105'112	133'646

Как видно из этой таблицы, адъювантная терапия резистентных парциальных эпилептических приступов требуется ежегодно примерно 100-140 тысячам человек. Можно предположить, что в настоящий момент наиболее популярными препаратами для лечения являются рекомендованные в стандартах лакосамид и эсликарбазепин. Было сделано предположение, что новыми ПЭП должны воспользоваться не менее 85% лиц, нуждающихся в адъювантной терапии резистентных парциальных приступов. Далее, что внутри это группы исходно около 5% будут принимать перампанел, а остальной рынок будет поделен между лакосамидом и эсликарбазепином. Далее в течение 5 лет бриварацетам начинает пропорционально замещать эти препараты доходя до уровней 30%, 50% и 75%, соответственно. Замещение происходит с одинаковой скоростью в течение этих периодов. Результаты влияния на бюджет Российской Федерации приведены в таблице 6.

Таблица 6. Сценарная оценка влияния на бюджет от использования бриварацетама адъювантной терапии резистентных парциальных эпилептических приступов (изменение расходов, млн. рублей).

Год	Полнота проникновения к 5 году		
	30%	50%	75%
1	-37,4	-62,4	-93,6
2	-74,9	-124,8	-187,2
3	-112,3	-187,2	-280,8
4	-149,8	-249,6	-374,5
5	-187,2	-312,0	-468,1

Как видно из приведенной таблицы, расходы бюджета сокращаются тем сильнее, чем чаще используется бриварацетам в адъювантной терапии. При минимальном проникновении (6%) расходы в год сокращаются на 37 млн. рублей. При максимальном проникновении (75%) – они уменьшаются на 468 млн. рублей. В любом случае экономия бюджета составляет сотни миллионов рублей.

Как было отмечено выше, численность нуждающихся в терапии по российским данным ниже, чем по международным. Если международные данные лучше отражают тенденции в Российской Федерации, то экономия средств бюджета от использования бриварацетама будет еще большей.

Выводы

Бриварацетам является эффективным новым ПЭП с потенциалом к экономии средств бюджета Российской Федерации в случае использования его в адъювантной терапии резистентных парциальных эпилептических приступов. Экономия в сравнении с имеющимися на рынке препаратами составляет более 20 тысяч рублей в год на человека при сравнимой эффективности, что, при замещении бриварацетатом этих препаратов принесет бюджету Российской Федерации экономию, более чем в 100 миллионов рублей.

Литература

1. Thurman D. J., Beghi E., Begley C. E. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52 Suppl 7. – P. 2–26.
2. Taylor R. S., Sander J. W., Taylor R. J., Baker G. A. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: a systematic review // *Epilepsia*. – 2011. – Vol. 52. – № 12. – P. 2168–2180.
3. Perucca E., Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults // *Lancet Neurol*. – 2011. – Vol. 10. – № 5. – P. 446–456.
4. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47. – № 7. – P. 1094–1120.
5. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54. – № 3. – P. 551–563.
6. Fröscher W., Blankenhorn V., May T. W. u. a. Pharmakotherapie der Epilepsien. – Stuttgart: Schattauer, 2008. – S. 422.
7. Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – № 20. – P. 1548–1554.
8. Barton L., Gore L., Hornecker J., Hilaire M. Eslicarbazepine and Other Treatment Advances for Focal Seizures // *US Pharm*. – 2017. – Vol. 42. – № 1. – P. HS21–HS24.

9. Мильчакова Л. Е. Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты, возможности оптимизации фармакотерапии: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Лариса Евгеньевна Мильчакова; ГОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". – Москва, 2008. – С. 237.
10. UCB Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemaess Paragraph 35a SGB V. – UCB Pharma GmbH, 2016. – S. 807.
11. Brigo F., Bragazzi N. L., Nardone R., Trinka E. Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: Results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs // *Seizure*. – 2016. – Vol. 42. – P. 29–37.
12. *Росстат*. Демографический ежегодник России 2015 / Под ред. М. А. Дианова и С. Ю. Никитиной. – Москва: Федеральная служба государственной статистики, 2015. – С. 263.
13. Ngugi A. K., Bottomley C., Kleinschmidt I. et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach // *Epilepsia*. – 2010. – Vol. 51. – № 5. – P. 883–890.
14. Forsgren L., Beghi E., Oun A., Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review // *Eur. J. Neurol*. – 2005. – Vol. 12. – № 4. – P. 245–253.
15. Picot M. C., Baldy-Moulinier M., Daures J. P. et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49. – № 7. – P. 1230–1238.

Pharmacoeconomical evaluation of brivaracetam – the new drug for the adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy – in Russia

Plavinski S. L.

Doctor of Medicine, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia. E-mail: s.plavinskij@gmail.com

Shabalkin P. I.

PhD, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia. E-mail: p.shabalkin@gmail.com

Abstract

In a last years there has been progress made in introduction of a new drugs for the treatment of uncontrolled focal epilepsy, one of which is brivaracetam. Network meta-analyses show that it has same effectiveness compared with other new drugs and, possibly, better safety profile. Cost minimization analysis show that annual cost of treatment with brivaracetam is 21 thousand rubles lower than treatment with lacosamide, 25 thousand rubles lower than with eslicarbazepine and 95 thousand rubles lower than with perampanel. Gradual replacement of principal drugs used today with brivaracetam will cut Russian Federation budget expenses from 187 million rubles (30% replacement) to 468 million rubles (75% replacement).

Key words: uncontrolled focal epilepsy, brivaracetam, lacosamide, eslicarbazepine, cost-minimization analysis, budget impact analysis

References

1. Thurman, David J., Ettore Beghi, Charles E. Begley, Anne T. Berg, Jeffrey R. Buchhalter, Ding Ding, Dale C. Hesdorffer, W. Allen Hauser, Lewis Kazis, Rosemarie Kobau, Barbara Kroner, David Labiner, Kore Liow, Giancarlo

- Logroscino, Marco T. Medina, Charles R. Newton, Karen Parko, Angelia Paschal, Pierre-Marie Preux, Josemir W. Sander, Anbesaw Selassie, William Theodore, Torbjörn Tomson, and Samuel Wiebe. "Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy." *Epilepsia* 52 (2011): 2-26. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
2. Taylor, Rod S., Josemir W. Sander, Rebecca J. Taylor, and Gus A. Baker. "Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review." *Epilepsia* 52, no. 12 (2011): 2168-180. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03213.x.
3. Perucca, Emilio, and Torbjörn Tomson. "The pharmacological treatment of epilepsy in adults." *The Lancet Neurology* 10, no. 5 (2011): 446-56. doi:10.1016/s1474-4422(11)70047-3.
4. Glauser, Tracy, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, Avital Cnaan, David Chadwick, Carlos Guerreiro, Reetta Kalviainen, Richard Mattson, Emilio Perucca, and Torbjorn Tomson. "ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes." *Epilepsia* 47, no. 7 (2006): 1094-120. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x.
5. Glauser, Tracy, Elinor Ben-Menachem, Blaise Bourgeois, Avital Cnaan, Carlos Guerreiro, Reetta Kälviäinen, Richard Mattson, Jacqueline A. French, Emilio Perucca, and Torbjorn Tomson. "Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes." *Epilepsia* 54, no. 3 (2013): 551-63. doi:10.1111/epi.12074.
6. Fröscher, W., V. Blankenhorn, and T. W. May. *Pharmakotherapie der Epilepsien: tabellarische Darstellung unter besonderer Berücksichtigung der Pharmakokinetik*. Stuttgart: Schattauer, 2008.
7. Brodie, M. J., S. J. E. Barry, G. A. Bamagous, J. D. Norrie, and P. Kwan. "Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy." *Neurology* 78, no. 20 (2012): 1548-554. doi:10.1212/wnl.0b013e3182563b19.
8. Barton, L., L. Gore, J. Hornecker, and M. Hilaire. "Eslicarbazepine and Other Treatment Advances for Focal Seizures." *US Pharmacist* 42, no. 1 (2017): HS21-HS24.
9. Milchakova, L. E. *Epilepsy in selected subjects of the Russian Federation: epidemiology, clinic, social aspects, the possibilities of optimizing pharmacotherapy*. Doctor of Medicine diss., Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, 2008. 1-237.
10. UCB Pharma GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemaess Paragraph 35a SGB V*. – UCB Pharma GmbH, 2016: 807.
11. Brigo, Francesco, Nicola Luigi Bragazzi, Raffaele Nardone, and Eugen Trinka. "Efficacy and tolerability of brivaracetam compared to lacosamide, eslicarbazepine acetate, and perampanel as adjunctive treatments in uncontrolled focal epilepsy: Results of an indirect comparison meta-analysis of RCTs." *Seizure* 42 (2016): 29-37. doi:10.1016/j.seizure.2016.08.007.
12. Dianov, M. A., and S. Yu. Nikitina, eds. *Rosstat. Demographic yearbook 2015*. Moscow: Federal Statistics Service, 2015.
13. Ngugi, Anthony K., Christian Bottomley, Immo Kleinschmidt, Josemir W. Sander, and Charles R. Newton. "Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach." *Epilepsia* 51, no. 5 (2010): 883-90. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x.
14. Forsgren, L., E. Beghi, A. Oun, and M. Sillanpaa. "The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review." *European Journal of Neurology* 12, no. 4 (2005): 245-53. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.00992.x.
15. Picot, Marie-Christine, Michel Baldy-Moulinier, Jean-Pierre Daurs, Pierre Dujols, and Arielle Crespel. "The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country." *Epilepsia* 49, no. 7 (2008): 1230-238. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x.