

布立西坦对比吡仑帕奈用于耐药性局灶性癫痫添加治疗的药物经济学评价^Δ

乔佳乐^{1,2*}, 刘凡琦^{1,2}, 唐雨晨², 程杰^{2,3}, 石妍², 齐君², 董志强^{2#} (1. 内蒙古科技大学包头医学院药学院, 内蒙古包头 014040; 2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院药物临床研究室, 内蒙古包头 014010; 3. 烟台大学药学院, 山东烟台 264000)

中图分类号 R971+6; R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2382-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.06



摘要 **目的** 从中国卫生体系角度, 评估布立西坦(BRV)与吡仑帕奈(PER)作为添加治疗方案用于成人耐药性局灶性癫痫的经济性。**方法** 建立Markov模型, 模拟成人耐药性局灶性癫痫疾病的发展进程, 设定模拟周期为5个月, 研究时限为44年, 折现率为4.5%。模型所需的临床数据来源于BRV的Ⅲ期临床试验及PER的事后分析研究, 成本数据和效用数据来源于药智网及相关文献, 意愿支付(WTP)阈值为2倍中国2025年人均国内生产总值(GDP)[199 330元/质量调整生命年(QALY)], 采用成本-效果分析法比较两种方案的经济性; 通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析确认基础分析结论的稳定性。**结果** BRV 50 mg/d作为添加治疗方案相较于PER 8 mg/d方案的增量成本-效果比(ICER)为44 823.08元/QALY, 低于本研究的WTP阈值; BRV 200 mg/d相较于PER 12 mg/d的ICER为238 783.00元/QALY, 高于WTP阈值。单因素敏感性分析中, 癫痫发作≥53次/年的直接医疗成本和每年无癫痫发作状态的健康效用值分别对上述两个ICER结果的影响较大; 概率敏感性分析表明上述结果的稳健性较好。**结论** 对于我国成人耐药性局灶性癫痫添加治疗方案的选择, 以2倍我国人均GDP为WTP阈值时, BRV 50 mg/d相较于PER 8 mg/d更具成本-效果优势, 而BRV 200 mg/d相较于PER 12 mg/d不具有成本-效果优势。

关键词 布立西坦; 吡仑帕奈; 耐药性局灶性癫痫; 药物经济学评价; 马尔可夫模型; 成本-效果分析

Pharmacoeconomic evaluation of brivaracetam versus perampanel as add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy

QIAO Jiale^{1,2}, LIU Fanqi^{1,2}, TANG Yuchen², CHENG Jie^{2,3}, SHI Yan², QI Jun², DONG Zhiqiang² (1. School of Pharmacy, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Inner Mongolia Baotou 014040, China; 2. Dept. of Pharmaceutical Clinical Research, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Inner Mongolia Baotou 014040, China; 3. School of Pharmacy, Yantai University, Shandong Yantai 264000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of brivaracetam (BRV) versus perampanel (PER) as add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy in adults from the perspective of the Chinese healthcare system. **METHODS** A Markov model was established to simulate the progression of drug-resistant focal epilepsy in adults, with a simulation cycle of 5 months, a time horizon of 44 years, and a discount rate of 4.5%. Clinical data required for the model were derived from the phase III clinical trial of BRV and a post hoc analysis of PER; cost data and utility data were obtained from Yaozh and related literature. The willingness-to-pay (WTP) threshold was set at twice China's 2025 per capita gross domestic product (GDP) [199 330 yuan per quality-adjusted life year (QALY)], and a cost-effectiveness analysis was adopted to compare the cost-effectiveness of the regimens. One-way sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were performed to confirm the stability of the base-case

analysis conclusions. **RESULTS** The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of BRV 50 mg/d as an add-on therapy versus PER 8 mg/d was 44 823.08 yuan/QALY, which was below the WTP threshold; the ICER of BRV 200 mg/d versus PER 12 mg/d was 238 783.00 yuan/QALY, which was above the WTP threshold. In the one-way sensitivity

^Δ 基金项目 内蒙古自治区公立医院联合科研基金科技项目(No. 2024GLLH0517); 吴阶平医学基金(No. 320.60750.2025-5-16)

* 第一作者 药师, 硕士研究生。研究方向: 卫生经济学、药物经济学。E-mail: 2240336659@qq.com

通信作者 主任药师, 教授, 硕士生导师, 硕士。研究方向: 临床药理学、药物经济学。E-mail: dzq4895@163.com

analysis, the direct medical cost of seizures ≥ 53 times/year and the health utility value of a seizure-free state per year had a relatively large impact on the two ICER results mentioned above, respectively. Probabilistic sensitivity analysis indicated that the above results were robust. **CONCLUSIONS** For the selection of add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy in adults in China, when twice China's per capita GDP is used as the WTP threshold, BRV 50 mg/d has a cost-effectiveness advantage over PER 8 mg/d, whereas BRV 200 mg/d not have a cost-effectiveness advantage over PER 12 mg/d.

KEYWORDS brivaracetam; perampanel; drug-resistant focal epilepsy; pharmacoeconomic evaluation; Markov model; cost-effectiveness analysis

癫痫是一种由脑部神经元突发性异常放电所引起的慢性神经系统疾病,具有反复性、短暂性、刻板性及阵发性等特点^[1]。2020年流行病学数据显示,全球癫痫终生患病率为7.60%,现存患者约7 000万例,年新增患者超500万例。根据癫痫发作时神经元异常放电的起始脑网络起源,临床将癫痫发作划分为局灶性发作与全面性发作两大类,其中局灶性发作的异常放电起源于单侧大脑半球局部神经网络^[2]。2023年的调查数据显示,我国现有癫痫患者逾1 000万例,约占全球癫痫患者总数的七分之一,其中,局灶性癫痫占比高达61.7%,在临床中最为常见,且其中约30%的局灶性癫痫患者最终会发展成为药物难治性癫痫,即耐药性癫痫^[2-3]。数据显示,全球受此类耐药性癫痫困扰的患者已超1 000万例^[4]。

据统计,癫痫会给全球造成超过1 300万残疾调整生命年(disability-adjusted life years, DALYs)的疾病负担,占全球疾病总负担的0.6%以上^[5]。癫痫属于高卫生消耗疾病,2021年的一项研究指出,中国城市中,抗癫痫发作药物(anti-seizure medications, ASMs)费用构成了该病直接医疗成本的主要来源^[6]。对于收入最低的20%家庭而言,ASMs支出甚至达到其家庭年收入的107%,给这些家庭带来灾难性的经济后果^[7]。因此,癫痫的防治不仅是紧迫的医学临床问题,更是重要的卫生经济学议题。

《中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南》指出,局灶性癫痫的治疗应首选单药治疗,但是对于耐药性局灶性癫痫患者,推荐采用新型ASMs进行添加治疗,如布立西坦(brivaracetam, BRV)、吡仑帕奈(perampanel, PER)等^[8]。2024年6月, BRV在中国正式获批上市,其作为添加治疗方案用于亚洲成人耐药性局灶性癫痫的Ⅲ期随机双盲安慰剂对照研究(NCT03083665)结果显示,给予BRV 50、200 mg/d治疗后,患者28 d局灶性发作频率较基线分别下降24.5% ($P=0.000\ 5$)、33.4% ($P<0.000\ 1$),均显著优于安慰剂组,并可显著提高50%应答率(即治疗后癫痫发作频率较基线减少 $\geq 50\%$ 的患者比例,50 mg/d组为41.1%,200 mg/d组为49.3%,安慰剂组仅为19.0%, $P<0.000\ 1$)^[9]。PER是目前我国唯一获批上市的非竞争性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体拮

抗剂^[10]。2021年,一项PER作为添加治疗方案用于中国耐药性局灶性癫痫患者的全球Ⅲ期临床试验事后亚组分析显示,该药在添加治疗中展现出确切抗癫痫疗效,PER 4~12 mg/d组患者的28 d局灶性发作频率较基线中位数下降32.4%,显著优于安慰剂组的16.6% ($P<0.05$)^[11]。在我国, BRV、PER均获批用于局灶性癫痫的单药及添加治疗, BRV适用于16岁及以上患者的部分性发作; PER则适用于4岁及以上患者的部分性发作,并可作为添加治疗用于12岁及以上患者的原发性全面性强直-阵挛发作。目前,虽然布立西坦片与吡仑帕奈片均已纳入国家医保谈判乙类目录,但布立西坦片暂未进入国家集采目录;吡仑帕奈片虽被纳入第12批国家集采,但其中选价格尚未在全国落地执行,现阶段仍执行医保谈判挂网价格,这意味着医保基金与患者仍可能面临一定的疾病经济负担。目前,西班牙^[12]、芬兰^[13]等国家已有研究对比了BRV与PER用于成人耐药性局灶性癫痫添加治疗的经济性,但尚无基于我国用药实际的经济性评价。为此,本研究从中国卫生体系角度出发,采用成本-效果分析法评估了BRV(50、200 mg/d)与PER(8、12 mg/d)用于中国成人耐药性局灶性癫痫添加治疗的经济性差异,以期临床合理用药及卫生决策提供经济学证据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究的目标人群为正在接受ASMs常规治疗但癫痫发作仍未得到有效控制的耐药性局灶性癫痫成人患者。

由于目前尚无BRV与PER作为添加治疗方案的头对头随机对照试验,本研究中BRV组患者的临床数据取自临床试验(NCT03083665),该研究为一项来自亚洲多中心的Ⅲ期随机双盲、安慰剂对照研究,共纳入患者449例^[9]。PER组患者的临床数据取自一项纳入5项Ⅲ期临床试验(NCT01618695、NCT01393743、NCT00699972、NCT00699582、NCT00700310)的中国受试者事后分析研究,共纳入患者274例^[11]。上述6项试验的对照方案均为在维持原有ASMs治疗的基础上添加安慰剂。由于BRV组与PER组数据分别来源于不同原始临床试

验,且PER组的5项Ⅲ期临床试验之间的入组标准亦存在细微差异,本研究结合国内耐药性局灶性癫痫临床诊疗实际,对模型模拟人群统一纳入标准,具体如下:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)确诊为局灶性癫痫(可伴或不伴继发性全面性发作),且使用1~2种足量、可耐受ASMs规范治疗后,局灶性发作仍控制不佳,符合药物耐药性局灶性癫痫定义,适合添加新型ASMs;(3)基线8周内至少发生8次局灶性癫痫发作,即平均每4周发作不少于2次;(4)入组前90 d内,每月至少有2次局灶性癫痫发作(可伴或不伴继发性全面性发作);(5)可同时接受迷走神经刺激治疗。患者排除标准包括:(1)入组前1年或基线期内有癫痫持续状态病史或持续发作;(2)对于BRV组而言,入组时或入组前90 d内正在使用或使用过左乙拉西坦;(3)存在癫痫丛集性发作,无法区分、计数单次发作;(4)既往对BRV、PER或同类药物存在过敏史。

为评估两组人群基线的可比性,本研究整理了两组患者的基线特征(表1)并进行了均衡性评估。组间统计结果显示,两组仅年龄存在统计学差异;性别构成、每28 d发作频率、既往ASMs使用情况等基线特征整体可比。由于BRV与PER尚无头对头直接对照临床试验,本研究以基础ASMs+安慰剂组作为外部参照构建分析框架,分别提取两项临床试验中BRV、PER添加治疗组的疗效结果作为Markov模型输入参数。模型内部统一设定模拟人群为年龄 ≥ 18 岁成人耐药性局灶性癫痫患者,两种治疗方案在同一模拟群体下开展成本-效果对比分析。

表1 两组患者的基线特征对比

组别	n	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	女性/例(%)	每28 d发作频率/次	既往使用ASMs/种
BRV 50 mg/d组	151	33.8 $\pm$ 12.6	76(50.3)	9.0(5.1~17.5)	2(1~5)
PER 8 mg/d组	78	28.9 $\pm$ 11.5 ^a	42(53.8)	7.7(3.1~80.8)	2(1~3)
BRV 200 mg/d组	148	35.2 $\pm$ 13.2	83(56.1)	7.8(5.0~16.5)	2(1~5)
PER 12 mg/d组	46	28.9 $\pm$ 11.5 ^c	25(54.3)	8.1(2.7~295.3)	2(1~3)

a:中位数(范围);b:与BRV 50 mg/d组患者相比, $P<0.05$;c:与BRV 200 mg/d组患者相比, $P<0.05$ 。

1.2 治疗方案

患者使用BRV或PER须在1~2种原有ASMs常规治疗的基础上作为添加治疗使用,常规治疗所用的ASMs包括丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪、苯妥英钠、托吡酯等药物。BRV组患者口服布立西坦片,每日分2次口服,50 mg/d组为早晚各25 mg,200 mg/d组为早晚各100 mg。PER组患者口服吡仑帕奈片,但其给药需经过剂量滴定阶段,以睡前口服2 mg/d为起始剂量,每2周上调2 mg/d,逐步爬坡至目标维持剂量8 mg/d或12 mg/d,达到目标剂量后进入维持治疗阶段并固定给药剂量。本研究提取的数据均为患者完成滴定后在维持阶段的治疗应答结局,模型不再单独模拟滴定爬坡阶段低剂量条件下的疗效表现。基于WHO推荐的限定日剂量、药

品说明书中的用法用量以及临床试验数据的可用性^[12-13],BRV 50 mg/d组为该药成人最低有效维持剂量,200 mg/d组为成人最大推荐维持剂量;PER 8 mg/d组为国内临床实践最常使用的目标维持剂量,12 mg/d组为成人最大推荐维持剂量。据此本研究设两个维持剂量水平比较组,即BRV 50 mg/d组 vs. PER 8 mg/d组和BRV 200 mg/d组 vs. PER 12 mg/d组。

1.3 Markov模型建立

由于癫痫是长期疾病,故本研究采用Markov模型模拟患者的疾病进程。Markov模型通过TreeAge Pro 2022构建,模型示意图见图1。以临床试验基线癫痫发作频率为参照,以治疗后较基线时的发作频率下降百分比(应答率)作为短期治疗应答的疗效判定指标,分为应答率 $<50\%$ 、 $50\% \sim 74\%$ 、 $75\% \sim 99\%$ 、 100% 4个等级;将上述应答等级映射为患者进入长期随访后的年度发作负荷(每年发作次数),以此定义Markov健康状态,即癫痫发作 ≥ 53 、 $13 \sim 52$ 、 $1 \sim 12$ 次/年和无癫痫发作,实现短期临床试验结局向长期终生模拟健康状态的过渡。模型中的患者可在上述各健康状态之间转移^[14-15]。

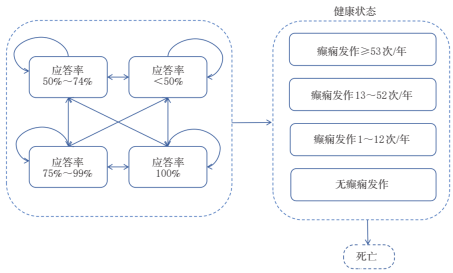


图1 Markov模型示意图

模型周期设为5个月,这与临床试验NCT03083665的核心阶段(含8周基线期及12周滴定期)一致^[12]。关于模拟时限,依据第七次全国人口普查(2020年)数据,我国人口平均预期寿命为77.9岁^[16];鉴于入组患者平均年龄为34.5岁(NCT03083665),本研究设定模拟时长为44年(即终身模拟),共计运行106个循环周期。参照《中国药物经济学评价指南(2025中英双语版)》^[17],对未来的成本和健康结局均采用4.5%的折现率进行折现。本研究采用质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)作为效果指标,以2025年2倍我国人均GDP(199 330元)作为支付意愿(willingness-to-pay, WTP)阈值。通过比较两组的增量成果-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)与WTP阈值的大小来判断方案经济性。

1.4 模型参数

1.4.1 初始状态分布

模型初始状态中,两组患者的应答率分布概率^[12-13]见表2。

表2 模型初始状态各组患者的应答率分布概率(%)

组别	应答率<50%	应答率50%~74%	应答率75%~99%	应答率100%
BRV 50 mg/d组	58.9	21.2	14.6	5.3
PER 8 mg/d组	60.0	15.0	16.7	8.3
BRV 200 mg/d组	50.7	24.3	17.6	7.4
PER 12 mg/d组	63.0	13.1	13.0	10.9

1.4.2 状态间转移概率

模型状态间的转移概率来自一项长期随访研究^[18]。由于该研究原始数据为5年期的概率($P_{5\text{-year}}$),本研究采用以下公式将其转换为模型周期的概率($P_{5\text{-month}}$):

$$P_{5\text{-month}} = 1 - e^{\left[\frac{1}{12} \times \ln(1 - P_{5\text{-year}})\right]}$$

由于该研究仅报告了“应答率50%~99%”合并组别的患者随访数据,为满足本研究模型状态区分需求,本研究参考 Liao 等^[13]的研究结果,根据应答率50%~74%与75%~99% 2个亚组患者的相对比例,对上述合并组别患者数据进行了加权拆分,随后再将上述概率转换为 $P_{5\text{-month}}$ 。

1.4.3 死亡率与不良反应

根据2020年WHO发布的中国自然死亡率生命表获取不同年龄层的自然死亡率^[19],并将其引入TreeAge Pro 2022软件中,以模拟患者随时间变化的真实状态。无癫痫发作状态的死亡风险基于Trinka等^[20]报告的数据,其他不同状态的死亡风险基于Nilsson等^[21]报告的数据。各状态患者的死亡风险相对于自然死亡率的相对风险值(relative risk,RR)见表3。

表3 模型参数、分布及来源

参数	基础值	下限值	上限值	分布函数	来源
不同状态患者的死亡相对风险(RR)					文献[21]
癫痫发作≥53次/年	10.16	2.94	35.18	Beta	
癫痫发作13~52次/年	8.64	2.88	25.93	Beta	
癫痫发作1~12次/年	7.21	2.52	20.60	Beta	
无癫痫发作	1.60	1.40	1.90	Beta	
药物成本/(元/周期)					药智网
BRV(50 mg/d)	1 017.60	814.08	1 221.12	Gamma	
ASMs(BRV 50 mg/d组)	1 075.21	860.17	1 290.25	Gamma	
BRV(200 mg/d)	4 070.40	3 256.32	4 884.48	Gamma	
ASMs(BRV 200 mg/d组)	4 300.84	3 440.67	5 161.01	Gamma	
PER(8 mg/d)	1 554.84	1 243.87	1 865.81	Gamma	
ASMs(PER 8 mg/d组)	2 129.20	1 703.36	2 555.04	Gamma	
PER(12 mg/d)	2 332.26	1 865.81	2 798.71	Gamma	
ASMs(PER 12 mg/d组)	3 193.80	2 555.04	3 832.56	Gamma	
直接医疗成本/(元/周期)					文献[14~15]
癫痫发作≥53次/年	7 368.71	5 894.97	8 842.45	Gamma	
癫痫发作13~52次/年	5 892.46	4 713.97	7 070.95	Gamma	
癫痫发作1~12次/年	4 767.18	3 813.74	5 720.62	Gamma	
无癫痫发作	2 783.78	2 227.02	3 340.54	Gamma	
健康效用值					文献[22]
癫痫发作≥53次/年	0.619	0.469	0.769	Beta	
癫痫发作13~52次/年	0.628	0.508	0.748	Beta	
癫痫发作1~12次/年	0.673	0.533	0.813	Beta	
无癫痫发作	0.711	0.571	0.851	Beta	
折现率/%	4.5	0	5	Beta	文献[17]

BRV与PER用于添加治疗时短期内引起的不良反应较轻微^[18],且发生率≥5%的不良事件以头晕、嗜睡等中枢神经系统症状为主,多可随机体耐受而自行缓解;同时,国内BRV上市时间较短,长期安全性数据尚不充分。综合以上临床成本与数据可得性两方面的考虑,本研究未纳入不良反应相关数据。

1.5 健康状态效用值

健康状态效用值取自Cupta等^[22]的研究,4种不同的健康状态对应4种不同的健康状态效用值。结果见表3。

1.6 成本

由于本研究从中国卫生体系角度出发,故只考虑直接医疗成本,包括药物成本、门急诊治疗成本、住院治疗成本等。其中,药物成本=药物单价×每日剂量×周期(5个月为一周期),常规治疗的ASMs成本由各ASMs成本乘以其在临床试验中的使用比例得出。医疗服务费用由单价乘以就诊频率得出,门、急诊单次治疗成本分别为202.00、588.70元;住院治疗成本=日均住院治疗成本×住院天数×住院频次,其中日均住院治疗成本为1 312.80元。就诊项目、就诊频率、医疗服务单价参考《2023中国卫生健康统计年鉴》和相关文献^[23]。每周期直接医疗成本见表4。

表4 每周期门急诊和住院治疗成本

状态	门诊频次/次	急诊频次/次	住院频次/次	住院天数/d	合计/元
癫痫发作≥53次/年	3.50	0.81	0.52	9.06	7 368.71
癫痫发作13~52次/年	2.58	0.65	0.50	7.60	5 892.46
癫痫发作≤12次/年	1.32	0.51	0.45	7.11	4 767.18
无癫痫发作	0.92	0.30	0.29	6.36	2 783.78

1.7 敏感性分析

为了评估不确定性对研究结果的影响,本研究采用TreeAge Pro 2022软件对模型进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析。单因素敏感性分析用于考察不同参数(包括药物成本、门急诊和住院治疗成本、初始状态分布、状态转移概率、健康效用值、死亡率、折现率等)在一定范围内对ICER值的影响,结果以旋风图展示。根据《中国药物经济学评价指南(2025)》^[17],折现率的波动范围设置为0~5%。因各项成本及效用参数的95%置信区间未知,故本研究采用基础值±20%的变动幅度界定其上下限值。通过1 000次蒙特卡洛模拟进行概率敏感性分析,以考察模型中所有参数同时波动对结果的影响。成本数据采用Gamma分布,效用值及死亡率采用Beta分布,结果以成本-效果散点图展示。

2 结果

2.1 基础分析结果

基础分析结果(表5、表6)显示,与PER 8 mg/d相比,BRV 50 mg/d作为添加治疗方案可使耐药性局灶性癫痫患者的健康获益增加0.13 QALY,同时总成本增加5 827.00元,ICER为44 823.08元/QALY,小于本研究设定的WTP阈值,表明BRV 50 mg/d的添加治疗方案更具成本-效果优势;与PER 12 mg/d相比,BRV 200 mg/d方案作为添加治疗方案可使患者的健康获益增加0.50 QALY,同时总成本增加119 391.50元,ICER为238 783.00元/QALY,高于WTP阈值,因此,相对于PER 12 mg/d方案,BRV 200 mg/d方案不具有成本-效果优势。

表5 BRV 50 mg/d vs. PER 8 mg/d的基础分析结果

添加治疗方案	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
BRV 50 mg/d	160 847.00	5 827.00	11.99	0.13	44 823.08
PER 8 mg/d	155 020.00		11.86		

表6 BRV 200 mg/d vs. PER 12 mg/d的基础分析结果

添加治疗方案	成本/元	增量成本/元	效果/QALYs	增量效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
BRV 200 mg/d	369 691.50	119 391.50	15.95	0.50	238 783.00
PER 12 mg/d	250 300.00		15.45		

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果见图2(限于篇幅,图中仅展示对结果影响较大的部分参数变化结果)。在BRV 50 mg/d vs. PER 8 mg/d中,癫痫发作 ≥ 53 次/年的直接医疗成本、BRV(50 mg/d)成本、ASMs成本(BRV 50 mg/d组)是对ICER值影响较大的变量,其中癫痫发作 ≥ 53 次/年的直接医疗成本对ICER的影响最大,但ICER仍低于本研究设定的WTP阈值,表明基础分析结果稳健性较好;其他参数对ICER的影响较小,均未逆转基础分析结果(图2A)。对于BRV 200 mg/d vs. PER 12 mg/d,每年无癫痫发作状态、癫痫发作1~12次/年的健康效用值,以及癫痫发作 ≥ 53 次/年的死亡率RR是对ICER值影响较大的变量,其中每年无癫痫发作状态的健康效用值对ICER的影响最大,但亦未逆转基础分析结果,表明基础分析结果稳健性较好;其他参数对ICER的影响较小(图2B)。

2.2.2 概率敏感性分析结果

概率敏感性分析结果见图3、图4。在BRV 50 mg/d vs. PER 8 mg/d中,1 000次蒙特卡罗模拟的ICER值全部位于WTP阈值线之下,说明以2倍我国人均GDP作为WTP阈值(199 330元/QALY)时,BRV 50 mg/d相比PER 8 mg/d用于中国成人耐药性局灶性癫痫的添加治疗时更具成本-效果优势。在BRV 200 mg/d vs. PER 12 mg/d中,当WTP提升至3倍我国人均GDP(298 995元/QALY)时,BRV 200 mg/d相较于PER 12 mg/d具有成本-效果优势的概率达86.5%。

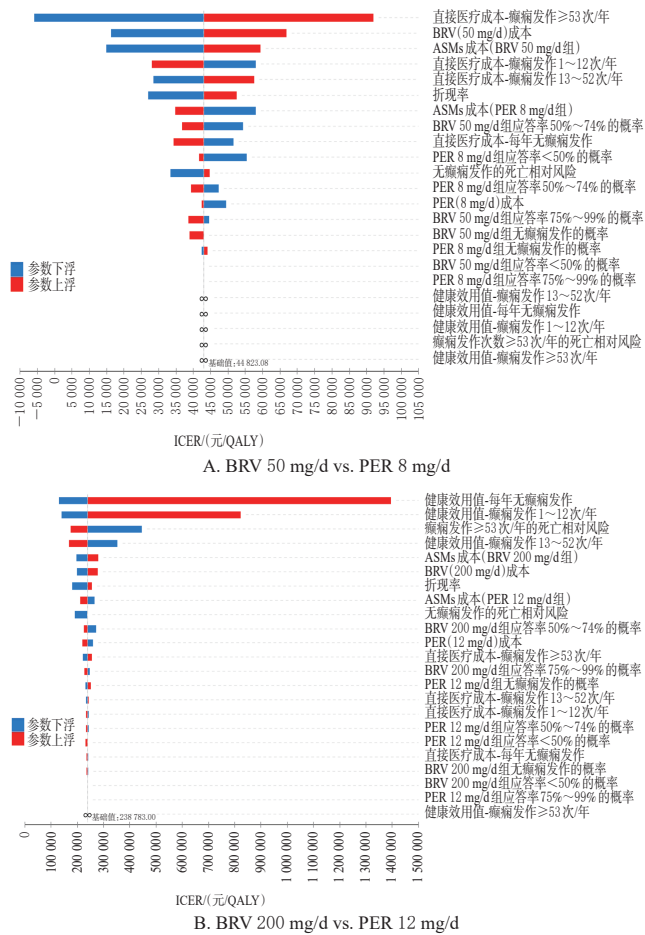


图2 单因素敏感性分析旋风图

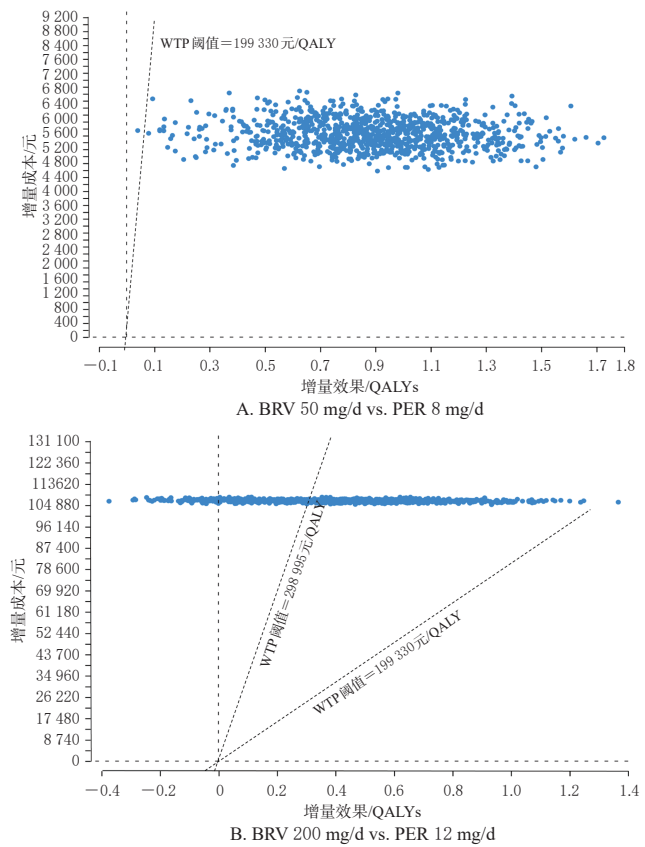


图3 成本-效果散点图

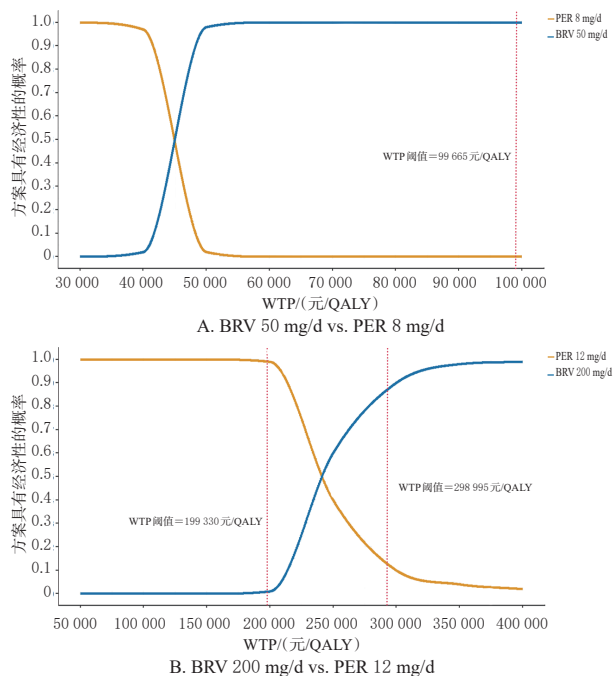


图4 成本-效果可接受曲线图

3 讨论

本研究从中国卫生体系角度出发,基于BRV、PER的Ⅲ期临床试验数据构建Markov模型,评估BRV对比PER作为添加治疗方案用于成人耐药性局灶性癫痫的经济性。目前,国际上关于BRV的药物经济学评价较少。一项基于西班牙卫生体系视角的研究通过构建Markov模型,对比了BRV与其他第三代抗癫痫药物(如艾司利卡西平、拉考沙胺、PER及唑尼沙胺)用于添加治疗的经济性。结果显示,BRV为绝对优势方案,即与其他治疗方案相比,BRV在获得更高健康产出的同时,治疗成本更低^[10]。另一项基于芬兰卫生体系视角的研究则构建了离散事件模型,对成人及青少年耐药性局灶性癫痫患者5年内的疾病进展进行模拟,评估了BRV、PER作为添加治疗药物的经济性。结果显示,与PER相比,BRV疗效更优且治疗相关不良事件更少,BRV组患者治疗5年平均可获得3.671 QALYs,平均成本为28 297欧元;而PER组平均可获得为3.611 QALYs,平均成本为27 979欧元^[11]。上述基于国外人群的研究显示,尽管BRV的成本略高,但其疗效优于PER且能带来更多的健康产出,具有良好的经济性。本研究基于中国卫生体系角度,以成人耐药性局灶性癫痫患者为目标人群,构建Markov模型进行终身模拟,并设定两个等效剂量比较组:低剂量组(BRV 50 mg/d vs. PER 8 mg/d)和高剂量组(BRV 200 mg/d vs. PER 12 mg/d)。结果显示,作为耐药性局灶性癫痫的添加治疗,在2倍我国2025年人均GDP的阈值下,BRV 50 mg/d相比PER 8 mg/d具有成本-效果

优势,但BRV 200 mg/d对比PER 12 mg/d未表现出经济性优势。

在给药方案设计上,本研究综合考虑了WHO定义的成人日剂量标准及相关临床试验设计。其中,BRV组的临床数据来源于临床试验(NCT03083665),该研究包含了BRV 50 mg和200 mg剂量组。PER数据则来源于一项Ⅲ期临床试验事后分析研究,包含2、4、8、12 mg剂量组。基于“治疗效应匹配”原则,本研究设定了BRV 50 mg/d vs. PER 8 mg/d及BRV 200 mg/d vs. PER 12 mg/d两组比较方案,旨在比较具有相似抗癫痫效果的剂量水平。这一分组依据参考了Lattanzi等^[24]关于第三代抗癫痫药物用于成人局灶性发作癫痫的辅助治疗的网状Meta分析研究,该研究指出,为消除剂量差异带来的偏倚,可分别对比最低推荐有效日剂量(BRV 50 mg vs. PER 8 mg)和最高推荐有效日剂量(BRV 200 mg vs. PER 12 mg)。本研究参考上述研究,在相对“公平”的剂量条件下比较两组给药方案的成本-效果比,确保了结论对临床实践具有指导意义。

本研究仍然存在一定局限性:(1)疗效数据存在一定人群差异。在BRV临床试验(NCT03083665)中,19.2%的患者数据来源于中国人群,其余80.8%的数据来源于亚洲人群^[12]。使用亚洲人群数据无法完全代表我国患者情况,从而引入潜在偏倚。随着BRV于2024年6月在中国上市,后续研究可考虑采用本国真实世界数据进行分析,以更贴合临床实际。(2)在设定WTP阈值时,本研究使用我国人均GDP作为单一标准,未考量不同地区人均可支配收入的地域差异,可能限制了分析结果的推广性。(3)本研究采用医疗卫生系统视角开展经济学评价,成本分析仅纳入了直接医疗成本,未将直接非医疗成本、间接成本以及隐性成本纳入分析范畴。未来可考虑开展更广泛视角的经济学评价以充分论证方案的经济性。(4)本研究借助指数转换法将5年队列长期转移概率折算为5个月周期参数,该换算假定患者每月病情转换风险在应答状态不变时保持恒定。但长期随访证据显示,新型抗癫痫药物早期疗效较好,而随着长期药效减退、恶化风险上升,疾病转移风险实际呈动态变化^[18],故该假设可能引入系统偏差。为评估这一不确定性,本研究对周期转移概率进行了大范围敏感性分析,结果表明该偏差不影响研究结论。

综上所述,作为成人耐药性局灶性癫痫患者的添加治疗方案,BRV 50 mg/d相比于PER 8 mg/d在2倍我国2025年人均GDP的阈值下,是更具经济性的选择;而BRV 200 mg/d相比于PER 12 mg/d,需在3倍我国人均GDP下才能显现良好的经济性。本研究结果为临床决

策提供了精细化的参考依据,有助于在考虑经济成本的前提下促进临床合理用药。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li C J, Wang X Y, Deng M, et al. Antiepileptic drug combinations for epilepsy: mechanisms, clinical strategies, and future prospects[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9):4035.
- [2] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6):617-623.
- [3] Pack A M. Epilepsy overview and revised classification of seizures and epilepsies[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2):306-321.
- [4] Kullmann D M. Recent progress and challenges in gene therapy for pharmacoresistant focal epilepsy[J]. *Rev Neurol*, 2025, 181(5):438-444.
- [5] Pong A W, Xu K J, Klein P. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy[J]. *Curr Opin Neurol*, 2023, 36(2):77-85.
- [6] Ding D, Zhou D, Sander J W, et al. Epilepsy in China: major progress in the past two decades[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4):316-326.
- [7] Talibov T, İnci M, Ismayilov R, et al. The relationship of psychiatric comorbidities and symptoms, quality of life, and stigmatization in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2024, 156:109838.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 中国成人局灶性癫痫规范化诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(12):1341-1352.
- [9] Inoue Y, Tiamkao S, Zhou D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive brivaracetam in adult Asian patients with uncontrolled focal-onset seizures: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(3):1007-1020.
- [10] 郝晓婷, 颜因. 吡仑帕奈治疗成人癫痫的中国专家共识[J]. *癫痫杂志*, 2024, 10(5):373-383.
- [11] Liao W P, Zhou D, Hong Z, et al. Efficacy, safety, and tolerability of adjunctive perampanel in patients from China with focal seizures or generalized tonic-clonic seizures: post hoc analysis of phase III double-blind and open-label extension studies[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(3):330-340.
- [12] Barrachina-Martinez I, Vivas-Consuelo D, Reyes-Santias F. Cost-utility model of brivaracetam in the adjunctive treatment of patients with epilepsy in Spain[J]. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 2021, 21(5):1081-1090.
- [13] Väättäinen S, Soini E, Peltola J, et al. Economic value of adjunctive brivaracetam treatment strategy for focal onset seizures in Finland[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(1):477-500.
- [14] Hu Y N, Dai H B. Cost-effectiveness of perampanel as an adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in pediatric patients: a Chinese perspective[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(6):364.
- [15] Zhang D E, Li X, Ding J, et al. Value of perampanel as adjunctive treatment for partial-onset seizures in epilepsy: cost-effectiveness and budget impact analysis[J]. *Front Public Health*, 2021, 9:670108.
- [16] 国家统计局. 中国人口普查年鉴2020[EB/OL]. [2025-11-19]. <https://www.stats.gov.cn/sj/pcsj/rkpc/d7c/202303/P020230301403217959330.pdf>.
- [17] 吴晶, 刘国恩. 中国药物经济学评价指南: 2025中英双语版[M]. 北京: 中国计划出版社, 2025:53-55.
- [18] Neligan A, Bell G S, Elsayed M, et al. Treatment changes in a cohort of people with apparently drug-resistant epilepsy: an extended follow-up[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(8):810-813.
- [19] WHO. WHO Mortality Database[EB/OL]. [2025-12-20]. <https://data.who.int/countries/156>.
- [20] Trinka E, Tsong W, Toupin S, et al. A systematic review and indirect treatment comparison of perampanel versus brivaracetam as adjunctive therapy in patients with focal-onset seizures with or without secondary generalization[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 166:106403.
- [21] Nilsson L, Farahmand B Y, Persson P G, et al. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study[J]. *Lancet*, 1999, 353(9156):888-893.
- [22] Gupta S, Kwan P, Faught E, et al. Understanding the burden of idiopathic generalized epilepsy in the United States, Europe, and Brazil: an analysis from the National Health and Wellness Survey[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 55:146-156.
- [23] 刘跃华, 吴久鸿, 张捷, 等. 基于急诊科病情分级的医疗费用研究及建议[J]. *中国卫生经济*, 2015, 34(11):69-72.
- [24] Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, et al. Third-generation antiseizure medications for adjunctive treatment of focal-onset seizures in adults: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Drugs*, 2022, 82(2):199-218.

(收稿日期:2026-06-02 修回日期:2026-09-15)

(本文责编:孙冰)