

Фармакоэкономический анализ применения гибкого режима дозирования препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Зырянов С.К.²

¹ – ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

² – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме. *Актуальность.* Наиболее эффективным способом терапии фокальных дистоний (блефароспазма (БСП) и цервикальной дистонии (ЦД)) является применение препаратов ботулотоксина: онаботулотоксин А, инкоботулотоксин А, абоботулотоксин А. В 2016 г. стала доступна возможность гибкого дозирования инкоботулотоксина А, что делает актуальным вопрос о фармакоэкономических свойствах данного режима дозирования. *Цель.* Оценить фармакоэкономические характеристики терапии БСП и ЦД инкоботулотоксином А по сравнению с онаботулотоксином А и абоботулотоксином А с учётом возможности гибкого дозирования препарата инкоботулотоксин А. *Методология.* Фармакоэкономический анализ (ФЭА) проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования, а также общественного интереса в целом, включая влияние бремени заболевания на валовой внутренний продукт. Горизонт моделирования составил 5 лет. Разработана комплексная Марковская модель, с использованием которой был проведён расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Критерием клинической эффективности было выбрано число дней в состоянии ремиссии. По результатам моделирования проведены анализ эффективности затрат (СЕА), анализ полезности затрат (CUA), анализ влияния на бюджет (BIA), анализ чувствительности (SA). *Результат.* Инкоботулотоксин А в гибком режиме дозирования обладает фармакоэкономическим превосходством в контексте анализа СЕА для показателя ЦД и БСП. Учёт не прямых затрат увеличивает превосходство препарата инкоботулотоксина А. Схожие результаты наблюдались и в рамках анализа CUA. Проведённый BIA указывает на то, что применение инкоботулотоксина А с учётом гибкого режима дозирования позволяет добиться снижения бюджетного бремени. SA подтвердил устойчивость полученного результата. *Вывод.* Использование гибкого режима дозирования инкоботулотоксина А является фармакоэкономически обоснованным.

Ключевые слова: блефароспазм, цервикальная дистония, онаботулотоксин А, инкоботулотоксин А, абоботулотоксин А, гибкий режим дозирования, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of flexible-dose administration regimen of Xeomine® in patients with focal dystonia

Cheberda A.E.¹, Belousov D.Yu.¹, Zyryanov S.K.²

¹ – LLC "Center for pharmacoeconomics research", Moscow

² – Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Abstract. *Relevance.* The most effective treatment for focal dystonia (blepharospasm (BsP) and cervical dystonia (CD)) is use of botulinum toxin, including onabotulinumtoxinA (BoNTA-Ona), incobotulinumtoxin A (BoNTA-Inco), abobotulinumtoxinA (BoNTA-Abo). In 2016, it became possible to use flexible-dose regimens of incobotulinumtoxin A, thus necessitating analysis of pharmacoeconomic properties of such regimens. *Aim.* To determine pharmacoeconomic properties of BsP and CD therapy with incobotulinumtoxin A relative to regimens based on onabotulinumtoxinA (BoNTA-Ona and abobotulinumtoxinA (BoNTA-Abo) accounting for properties of flexible administration regimen of incobotulinumtoxin A. *Methodology.* Pharmacoeconomic analysis was performed from the perspective of Russian healthcare system within context of mandatory healthcare insurance, as well as from the perspective of overall social interests of Russian Federation, including impact upon GDP. Modelling horizon was 5 years. A complex Markov model was developed to estimate costs and outcomes. The parameter used for clinical efficacy assessment was number of days patient spend in remission state. Cost effectiveness analysis (CEA), cost utility analysis (CUA) and budget impact analysis (BIA) were performed based on modelling results, and sensitivity analysis (SA) was performed to ascertain model robustness. *Result.* Incobotulinumtoxin A in flexible dose regimen demonstrated pharmacoeconomic superiority during CEA for cervical dystonia and blepharospasm indications. When indirect costs are accounted for, superiority of incobotulinumtoxin A increases. Similar results were obtained during CUA. BIA indicates that use of flexible-dose regimen of incobotulinumtoxin A allows to achieve reduction of budgetary burden. SA has confirmed the robustness of these results. *Conclusion.* Use of incobotulinumtoxin A in a flexible-dose regimen is pharmacoeconomically justified.

Keywords: blepharospasm, cervical dystonia, incobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA, abobotulinumtoxinA, flexible-dose administration regimen, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Для цитирования:

Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Фармакоэкономический анализ применения гибкого режима дозирования препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией // *Качественная клиническая практика*. 2018;1:53–65. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10038.

For citations:

Cheberda AE, Belousov DYu, Zyryanov SK. Farmakoehkonomicheskij analiz primeneniya gibkogo rezhima dozirovaniya preparata Kseomin dlya lecheniya pacientov s fokalnoj distoniej. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* [Pharmacoeconomic analysis of flexible-dose administration regimen of Xeomine® in patients with focal dystonia. *Good Clinical Practice*] 2018; 1:53–65. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10038.

Введение

Первой линией терапии фокальных дистоний сегодня являются препараты ботулотоксина, которые при введении в мышцы, вовлечённые в патологический процесс, позволяют быстро устранить проявления дистонии, восстанавливая качество жизни и трудоспособность пациентов, а также обладают приемлемой переносимостью.

В ряде случаев, потребность в применении препаратов ботулотоксина наступает у пациента ранее окончания длительности интервала между инъекциями, указанного в инструкциях по медицинскому применению, что приводит к существенному снижению качества жизни и временной утрате трудоспособности. И хотя в этот период возможно назначение других лекарственных препаратов, обладающих миорелаксирующим действием, их эффективность недостаточна для устранения симптомов заболевания в полном объёме [2, 6, 8, 36, 40].

В 2015–2016 гг. было проведено первое в России фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулотоксина при цервикальной дистонии (ЦД) и блефароспазме (БСП), наиболее частых формах фокальной дистонии, приводящих к высокой степени социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов вследствие формирования у них выраженного функционального дефекта. Были проанализированы данные по трём препаратам, широко распространенным на мировом и российском рынке: онаботулотоксин А (Ботокс®) [BoNTA-Ona], инкоботулотоксин А (Ксеомин®) [BoNTA-Inco], аботулотоксин А (Диспорт®) [BoNTA-Abo].

На основании литературных данных, в том числе включающих результаты проведённых ранее клинических исследований, соотношение доз препаратов ботулотоксина, использовавшееся для анализа, составило BoNTA-Ona: BoNTA-Inco: BoNTA-Abo — 1:1:3 [22, 23, 26, 28, 30, 31, 33], с применением следующих дозировок: 200 ЕД (2 упаковки — 100 ЕД) (Ботокс®, Ксеомин®), 600 ЕД (2 упаковки — 300 ЕД) (Диспорт®) для цервикальной дистонии и 100 ЕД (1 упаковка — 100 ЕД) (Ботокс®, Ксеомин®), 300 ЕД (1 упаковка — 300 ЕД) (Диспорт®) для блефароспазма.

Условия фармакоэкономического анализа были максимально стандартизированы, в том числе, при БСП оценивались упаковка Ксеомина® 100 ЕД (по аналогии с Ботоксом®), хотя эффективная доза препарата при данном заболевании варьирует от 50 до 100 ЕД, что давало возможность использовать упаковку Ксеомина® 50 ЕД, присутствующую на рынке РФ, и снизить затраты на Ксеомин®, в то же время для Диспорта® использовалась упаковка 300 ЕД (что приводило к снижению затрат на данный препарат). Соблюдение указанных условий позволило увеличить надёжность результатов, полученных в ходе моделирования.

Проведённое исследование показало ряд существенных преимуществ Ксеомина®. Было установлено,

что использование Ксеомина® приводит к снижению прямых медицинских затрат, уменьшение которых на терапию 1 пациента, в среднем за год, составило 26,5 % и 19,7 % в сравнении с Ботоксом® и Диспортом® соответственно. Препарат продемонстрировал значительное преимущество в рамках анализа минимизации затрат (горизонт моделирования — 5 лет) для показаний ЦД и БСП как по сравнению с Ботоксом® (суммарная экономия на 1 пациента — 123 180,2 руб. (9,7 %) и 64 107,6 руб. (6,1 %) соответственно), так и по сравнению с Диспортом® (84 019,2 руб. (6,8 %) и 43 726,7 руб. (4,2 %) соответственно). При анализе «влияния на бюджет» было показано, что переход пациентов с применения Диспорта® на Ксеомин® с использованием соотношения единиц 3:1 ведёт к экономии бюджетных средств, при этом самое значительное снижение бюджетного бремени достигается при переходе на лечение Ксеомин® пациентов, страдающих ЦД (согласно данным анализа «влияния на бюджет» экономия составила 1,37 % в пределах двухгодичного горизонта аналитического сценария, что составляет более 71 млн руб.) [4].

В отличие от онаботулотоксина А и аботулотоксина А, в которых ботулинический токсин А находится в комплексе с гемагглютинином, инкоботулотоксин А не содержит комплексообразующих белков, что позволяет снизить вероятность формирования нейтрализующих антител, обеспечить возможность более гибкого дозирования. В рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ) было подтверждено, что Ксеомин® хорошо переносится при использовании интервалов между инъекциями от 6 до 20 нед (медиана: 12 нед), которые должны определяться на основе индивидуальных потребностей пациента [24, 25, 29, 32, 41], и способствует существенному улучшению качества жизни пациентов [25, 32]. Также в зарубежном исследовании по оценке эффективности затрат при использовании гибких интервалов дозирования Ксеомина® было продемонстрировано его преимущество по сравнению с другими препаратами ботулотоксина (Ботокс®, Диспорт®), для которых интервал дозирования составлял не менее 12 нед [39].

В Российской Федерации (РФ) применение Ксеомина®, согласно новой схеме дозирования, стало возможным после внесения изменений в инструкцию по медицинскому применению препарата [11].

Ввиду имеющихся данных о благоприятных фармакоэкономических показателях Ксеомина® в системе здравоохранения РФ в рамках традиционной схемы назначения, влияние использования гибких интервалов дозирования Ксеомина® на фармакоэкономические показатели представляет большой интерес, что и стало предметом настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить сравнительные фармакоэкономические характеристики терапии блефароспазма и церви-

кальной дистонии препаратом инкоботулотоксин А (Ксеомин®) по сравнению с препаратами онаботулотоксин А (Ботокс®) и аботулотоксин А (Диспорт®) с учётом возможности гибкого дозирования препарата инкоботулотоксин А (Ксеомин®) в условиях здравоохранения РФ.

Задачи исследования

Провести информационный поиск результатов РКИ по оценке эффективности применения препаратов ботулотоксина для лечения ЦД и БСП, в том числе с использованием гибких интервалов дозирования.

Провести фармакоэкономический анализ применения лекарственных средств путём моделирования с использованием следующих анализов: затрат, эффективности затрат, полезности затрат, «влияния на бюджет», чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Настоящее фармакоэкономическое исследование осуществлялось в соответствии с действующим Отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования. Общие положения» ОСТ 91500.14.0001-2002 [9] и Методическими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения РФ по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата [7]. В исследовании была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа затрат; анализа эффективности и полезности затрат, анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет», формирование выводов и рекомендаций.

Методология исследования предполагала проведение поиска научных публикаций, посвящённых РКИ, а также включающих данные сетевых мета-анализов и систематических обзоров применения препаратов ботулотоксина у больных с ЦД и БСП. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «botox», «botulinumtoxin», «xeomin», «blepharospasm», «cervical», «dystonia», «dysport» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения препаратов сравнения для лечения ЦД и БСП.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ЦД и БСП.

Целевой популяцией пациенты старше 18 лет с ЦД различного генеза и/или БСП.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции государственной системы здравоохранения РФ в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС), а также общественного интереса в целом, включая влияние бюджетного бремени заболевания на валовой внутренний продукт (ВВП).

Основной аудиторией являются клинические фармакологи, неврологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 5 лет. Значительная величина горизонта моделирования была выбрана для максимально полного отражения влияния бремени заболевания на бюджет государства в целом и на систему ОМС.

Исследуемые препараты. Препаратами сравнения выступали:

- онаботулотоксин А (Ботокс®);
- инкоботулотоксин А (Ксеомин®);
- аботулотоксин А (Диспорт®).

Режим дозирования препаратов ботулотоксина был установлен на основании данных РКИ и инструкций по медицинскому применению.

С учётом того, что эквивалентные в плане эффективности и безопасности результаты достигаются при следующем соотношении доз: BoNTA-Ona: BoNTA-Inco: BoNTA-Abo — 1:1:3(4) [22, 23, 26, 28, 30, 31, 33], как и в ранее проведённом фармакоэкономическом исследовании для препаратов Ботокс® и Ксеомин® оценивалось применение дозировок 200 ЕД для ЦД (2 упаковки — 100 ЕД) и 100 ЕД для блефароспазма (1 упаковка — 100 ЕД), для Диспорта® при ЦД доза составила 600 ЕД (2 упаковки — 300 ЕД), при БСП — 300 ЕД (1 упаковка — 300 ЕД) [4].

В данном исследовании была учтена возможность гибкого дозирования Ксеомина®. В соответствии с имеющимися данными РКИ [24, 41] и инструкцией по медицинскому применению [11], минимальный возможный интервал назначения для препарата Ксеомин® был установлен равным 6 нед.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности: подборка РКИ, систематических обзоров, мета-анализов, изучавших эффективность и безопасность перечисленных терапевтических альтернатив.

Критерии клинической эффективности и безопасности:

• в рамках данного исследования предполагалось, что режим дозирования обеспечивает равную эффективность, при этом известно, что данные препараты обладают принципиально схожей переносимостью при условии корректного расчёта эквивалентной дозы и соблюдения адекватной методологии введения [20–22, 28, 30, 31, 33, 34, 37, 38];

- в рамках данной модели была отражена различная периодичность наступления потребности в дополнительной терапии ботулотоксином у пациентов, рассчитанная на основании соответствующих РКИ [20, 24, 36, 41];

- также модель учитывала изменения качества жизни в зависимости от того, находится ли пациент в состоянии ремиссии [27];

- в качестве критерия клинической эффективности было выбрано число дней, проведённое пациентом в состоянии ремиссии, так как это конечная точка, отражающая как важнейший клинический результат лечения, так и наиболее значимый социальный исход терапии.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценка производилась на основании данных государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВ/П) [3].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты [12], включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии;
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость вспомогательной фармакотерапии (на основании данных открытого агрегатора розничных цен aptekamos.ru [5], а также Стандарта специализированной помощи больным с дистониями [12];
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, госпитализациями;
- стоимость ведения пациентов с ЦД или БСП, не относящаяся напрямую к препаратам сравнения, рассчитанная по Стандарту специализированной помощи больным с дистониями [12]. В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги Московского городского ФОМС в 2017 г. [13].

Прямые немедицинские затраты, включающие затраты на пребывание пациента на больничной койке, лечебную диету, немедицинские услуги на дому, перемещение пациентов (личным или общественным транспортом) [9, 12] для данной категории больных не учитывались.

Прямые немедицинские затраты, включающие затраты на пребывание пациента на больничной койке, лечебную диету, немедицинские услуги на дому, перемещение пациентов (личным или общественным транспортом) [9, 12] для данной категории больных не учитывались.

Параметры оценки непрямых (косвенных) затрат. Затраты, понесённые в связи с утратой трудоспособности, включая потери ВВП [14] для экономики в целом (подушевой ВВП рассчитывался исходя из ВВП 2017 г. и численности населения на 2017 г., равной 146,8 млн человек [15]) и выплаты пособий в связи с временной утратой трудоспособности (ВУТ) [10, 16]. Размер выплат по ВУТ устанавливался на основании средней заработной платы по 10-процентным группам работников за 2017 г., равной 38 900 руб. [14].

Обзор клинко-экономической модели. Модель была основана на фармакоэкономической модели, уже использовавшейся для оценки применения препаратов

ботулотоксина в российской практике [4], которая была доработана для того, чтобы отразить влияние гибкого режима дозирования на фармакоэкономические показатели.

Предполагается, что пациенты изначально входят в модель, в рамках которой происходит их разделение на когорты, соответствующие различной периодичности наступления потребности в дополнительной терапии. Данная модель для ЦД и БСП представлена на рис. 1.

Подобное подразделение позволило модели учитывать то обстоятельство, что у различных пациентов потребность в дополнительной дозе препаратов ботулотоксина возникает через различные промежутки времени, что важно для оценки времени, проведённого пациентом в состоянии декомпенсации.

Далее каждая из симулируемых групп поступает в Марковскую модель для оценки долгосрочной терапии вплоть до окончания горизонта моделирования. Марковская модель, в которую поступают прошедшие этап модели «дерево принятия решений» пациенты, была разработана в соответствии с существующей практикой проектирования Марковских моделей для нужд медико-биологического моделирования [35] и учитывала коррекцию полуциклов. В качестве длины цикла Марковской модели была установлена 1 нед, так как это позволяет наиболее подробно отразить течение заболевания и проведение лечебных мероприятий.

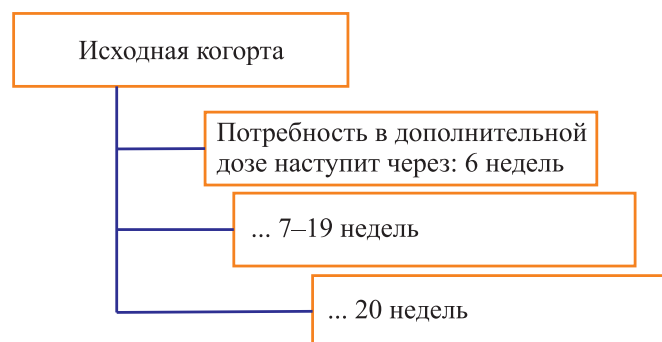


Рис. 1. Обобщённое представление модели для подразделения симулируемой группы по признаку продолжительности терапевтического эффекта

В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров затрат на терапию, параметров качества жизни, а также статус пациента в отношении потребности в повторном введении препаратов ботулотоксина, представленный как бинарный параметр.

Состав когорт по продолжительности терапевтического эффекта и вероятность попадания пациентов в каждую отдельную когорту осуществлялись на основании данных литературы и результатов ранее проведённых клинических исследований [20, 24, 36, 41]. Обобщённо вероятность возникновения потребности в повторной инъекции препаратов ботулотоксина и сроки её возникновения представлены в табл. 1.

Таблица 1

Разделение на когорты в соответствии со сроком возникновения потребности в повторной инъекции (на основании [20, 24, 36, 41])

Срок возникновения потребности в повторной инъекции, нед	Вероятность попадания в данную когорту	
	ЦД	БСП
6	0,045	0,047311828
7	0,045	0,047311828
8	0,045	0,047311828
9	0,045	0,047311828
10	0,045	0,047311828
11	0,123	0,161290323
12	0,123	0,161290323
13	0,0969	0,123655914
14	0,0969	0,123655914
15	0,0558	0,032258065
16	0,0558	0,032258065
17	0,0558	0,032258065
18	0,0558	0,032258065
19	0,0558	0,032258065
20	0,0558	0,032258065

Для каждой из выделенных на этапе «древа принятия решений» когорт отслеживалась вероятность возникновения потребности в повторном введении препаратов ботулотоксина в зависимости от недели лечения [20, 24, 36, 41]. Модель также отслеживала режим дозирования препаратов, при этом для Ксеомина® с учётом возможности использования гибких интервалов был установлен минимальный интервал дозирования равный не менее 6 нед, для остальных препаратов сравнения был установлен интервал дозирования равный не менее чем 12 нед, в соответствии с инструкциями по применению [11] (что было отражено как зависимость вероятности проведения повторной инъекции препаратов ботулотоксина от номера цикла). В случае если потребность в повторном введении препаратов ботулотоксина возникала до того, как истек минимальный интервал между допустимыми введениями ботулотоксина, пациент переходил в состояние декомпенсации. Для пациентов, находящихся в состоянии декомпенсации, регистрировался набор параметров затрат на вспомогательную терапию, параметров качества жизни, не прямых затрат в связи с временной утратой трудоспособности и вероятность выхода из декомпенсации (определявшаяся, как функция количества циклов, оставшихся до ближайшего возможного назначения соответствующего пациенту препарата ботулотоксина). После того как пациент получал повторную инъекцию препарата ботулотоксина, он возвращался в состояние ремиссии с задержкой в

1 нед, что отражает возможные задержки получения лечения внутри цикла (в пределах недели), а также время, необходимое для полного восстановления трудоспособности и возвращения к труду.

Таким образом, пациент проводил в состоянии декомпенсации не менее 1 нед в пределах одного интервала назначения препарата. Модель не допускала назначения препаратов с интервалом меньшим, чем минимальный интервал, установленный в инструкции (12 нед – для Ботокса® и Диспорта®, 6 нед – для препарата Ксеомин®), однако увеличение интервала между инъекциями для пациентов, ощущающих потребность в повторной инъекции реже, чем 1 раз в 12 нед, было возможным.

Пациенты, у которых наступала декомпенсация, оказывались в состоянии нетрудоспособности, потери ВВП и выплаты в связи с нетрудоспособностью (непрямые затраты) описывались по приведённой выше методике.

Модель не предполагала наличие абсорбирующего состояния (то есть состояния, из которого переходы в другие состояния не возможны).

Схематичное изображение Марковской модели представлено на рис. 2.



Рис. 2. Обобщённое представление Марковской модели

Ключевые допущения модели / ограничения исследования

- Пациенты, у которых потребность в повторном введении препаратов ботулотоксина возникает после истечения минимального интервала назначения препарата, пребывают в состоянии декомпенсации 1 нед (1 цикл).

- Пациенты, у которых потребность в повторном введении препаратов ботулотоксина возникает до истечения минимального интервала назначения препарата, пребывают в состоянии декомпенсации 1 нед плюс то время, которое необходимо выждать до назначения следующей дозы.

- Пациенты в состоянии декомпенсации получают дополнительную фармакотерапию в соответствии со Стандартом специализированной помощи больным с дистониями [12].

- Пациенты в состоянии декомпенсации нетрудоспособны и получают выплаты в связи с ВУТ [10, 12].

- После достижения ремиссии все пациенты возвращаются к труду.

- Пациенты никогда не достигают полной стойкой ремиссии, но и не испытывают существенного ухудшения динамики заболевания с течением времени.

- Соотношение единиц в исследовании Ботокс®: Ксеомин®: Диспорт® – 1:1:3.

На основании результатов моделирования были проведены следующие виды анализов.

Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis, CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена как число дней, проведённое пациентом в состоянии клинической ремиссии (компенсации), так как эта конечная точка наиболее полно отражает результат лечения и является наиболее социально значимым результатом лечения.

Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Поскольку анализ проводился с точки зрения интересов системы здравоохранения РФ, то расчёт показателя CER выполнен в 2-х вариантах. С учётом только прямых медицинских затрат CEA осуществлялся по следующей формуле [17, 18]:

$$CER = DC \div Ef,$$

где:

CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

В случае применения CEA с учетом прямых медицинских и косвенных затрат расчёт проводился по формуле:

$$CER = (DC+IC) \div Ef,$$

где:

CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
IC — косвенные затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ полезности затрат (cost-utility analysis, CUA). Показатель полезности затрат (cost-utility ratio, CUR) является, в сущности, частным случаем анализа эффективности затрат (CEA), при котором результаты оцениваются в единицах «полезности» полученной пациентом медицинской помощи. В данном исследова-

нии CUA проводился с использованием интегрального показателя «сохранённые годы качественной жизни» (Quality Adjusted Life Years, QALY), наиболее часто используемого и сочетающего в себе как количественную, так и качественную оценку жизни.

Для каждого из состояний Марковской модели, согласно методике, представленной в работе Hilker R., et al. [27], был рассчитан показатель QALY, после чего был проведён учёт времени, проведённого пациентами в каждом из этих состояний, с последующим дисконтированием.

Расчёт CUR также был выполнен в 2-х вариантах. С учётом только прямых медицинских затрат, CUA осуществлялся по следующей формуле [19]:

$$CUR = DC \div Ut,$$

где:

CUR — показатель полезности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

В случае применения CUA с учётом прямых медицинских и непрямых затрат расчёт проводился по формуле:

$$CUR = (DC+IC) \div Ut,$$

где:

CUR — показатель полезности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
IC — косвенные затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ чувствительности (sensitivity analysis, SA). Проведён однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены инкобугулотоксина А путём последовательного увеличения цены на +25 % с шагом в 1 %.

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis, BIA) был проведён на основании данных о продажах препаратов сравнения в 2017 г. [1] и представлял собой моделирование двухгодичного сценария, в рамках которого постепенно (со скоростью 5 % в месяц) происходит переход пациентов с одного из сравниваемых препаратов на другой.

После чего была осуществлена оценка влияния, которое данное изменение оказало на бюджет системы здравоохранения.

Анализ влияния на бюджет учитывал прямые медицинские и непрямые затраты.

Были учтены потери ВВП в связи с временной нетрудоспособностью, а также выплаты по ВУТ на основании средней заработной платы (см. выше).

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, нежелательных явлений (НЯ) и результатов было произведено с использованием коэффициента дисконтирования, равного 5 % в год [9].

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2017 г. Окончательные данные выражены в показателях эффективности затрат, полезности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Стоимость препаратов сравнения. На основании проведённого моделирования, данных Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в ПЖНВЛП [3], был произведен расчёт стоимости терапии каждым из сравниваемых препаратов ботулотоксина.

Результаты расчёта прямых затрат на терапию препаратами сравнения представлены в табл. 2–3 (данный расчёт учитывает только стоимость препаратов сравнения и не учитывает другие прямые медицинские затраты — мероприятия, направленные на диагностику и контроль лечения, а также вспомогательную терапию в случае декомпенсации). Расчёт учитывает различия динамики возникновения потребности в новой дозе препаратов ботулотоксина, существующие между цервикальной дистонией и блефароспазмом [20, 24, 25, 29, 36, 41], среднюю стоимость введения ботулинического токсина, равную 22,11 руб. [13]. Обобщённо вероятность возникновения потребности в повторной инъекции представлена в табл. 1.

Таблица 2

Стоимость препаратов сравнения

Показатели	Ксеомин® 100	Ботокс® 100	Диспорт® 300
Стоимость 1 упаковки, руб.	8 743,8	11 905,0	10 900,0
Стоимость 1 ЕД, руб.	87,4	119,1	36,3
<i>Требуемая доза</i>			
Цервикальная дистония	200	200	600
Блефароспазм	100	100	300
<i>Требуемое число упаковок</i>			
Цервикальная дистония	2	2	2
Блефароспазм	1	1	1
<i>Стоимость цикла терапии, руб.</i>			
Цервикальная дистония	17 487,6	23 810,0	21 800,0
Блефароспазм	8 743,8	11 905,0	10 900,0

Так как цена препаратов сравнения не изменилась, стоимость цикла терапии соответствует полученной в ранее проведённом исследовании, однако с учётом использования гибких интервалов дозирования препарата Ксеомин®, полученные значения прямых затрат на 1 пациента в год для данного препарата несколько увеличились и представлены в табл. 3.

Таблица 3

Прямые затраты на терапию препаратами сравнения (расчёт на 1 пациента в год, в среднем; горизонт моделирования — 5 лет)

Затраты на препарат сравнения по показанию	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Цервикальная дистония, руб.	78 802,1	92 950,7	85 118,5
Блефароспазм, руб.	41 178,7	48 375,0	44 298,9

Однако, несмотря на изменение величины прямых затрат на терапию, принципиальная динамика соотношений затрат соответствует таковой в предыдущем исследовании, а именно, сохраняется экономия при применении Ксеомина®. С учётом гибкого дозирования данная экономия составила 15,2 % относительно Ботокса® и 7,4 % относительно Диспорта® для показания «цервикальная дистония». Для показания «блефароспазм» экономия при применении Ксеомина® составила 14,9 % и 7,0 % соответственно (см. табл. 3).

Прямые медицинские затраты. По результатам моделирования была рассчитана общая сумма дополнительных прямых медицинских затрат при лечении препаратами сравнения (на основании Стандарта специализированной помощи больным с дистониями), включая вспомогательную фармакотерапию в случае декомпенсации, контроль терапии, диагностику, результаты приведены в табл. 4.

Таблица 4

Прямые* медицинские затраты (расчёт на 1 пациента в год, в среднем; горизонт моделирования — 5 лет)

Заболевание	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Цервикальная дистония, руб.	147 602,7	149 720,3	149 720,3
Блефароспазм, руб.	147 774,9	150 069,6	150 069,6

Примечание: * — без учёта стоимости препаратов сравнения.

Так как в данном исследовании предполагалась равная эффективность препаратов сравнения, а, следовательно, и одинаковая вероятность возникновения состояния декомпенсации в симулируемых группах, то при расчёте были получены одинаковые величины затрат для всех препаратов кроме Ксеомина® (см. табл. 4). Уменьшение прямых медицинских затрат для Ксеомина® обусловлено преимуществом гибкого режима дозирования препарата. Это уменьшает количество времени, которое пациенты, требующие более раннего назначения повторного цикла терапии, проводят в состоянии декомпенсации (а значит и того времени, в течение которого они получают вспомогательную терапию).

Косвенные затраты. Также был проведён расчёт косвенных затрат, включающих компенсации в связи с ВУТ и потери ВВП. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5

Непрямые затраты (расчёт на 1 пациента в год, в среднем; горизонт моделирования — 5 лет)

Заболевание	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
Цервикальная дистония, руб.	90 208,3	169 222,5	169 222,5
Блефароспазм, руб.	94 466,4	180 089,0	180 089,0

Как видно из табл. 5, применение гибкого режима дозирования резко снижает потери, которые несёт экономика государства в связи с утратой трудоспособности пациентов.

Анализ эффективности затрат. На основании данной модели был произведён анализ эффективности затрат (СЕА), результаты которого представлены в табл. 6 для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм».

При расчёте прямые медицинские затраты на 1 пациента в год составили сумму затрат на используемый препарат и дополнительные прямые медицинские затраты.

Таблица 6

Анализ эффективности затрат (расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	226 405	242 671	234 839
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	678	790	764
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	188 954	198 445	194 368
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	568	653	640

Приведенные в табл. 6 данные указывают на то, что препарат Ксеомин® обладает превосходством в плане эффективности затрат (наименьшим CER), а также наибольшей клинической эффективностью (обеспечивает наибольшее количество дней в компенсированном состоянии, что достигается за счёт применения гибкого режима дозирования).

Анализ эффективности затрат с учётом косвенных затрат. Для более подробной оценки фармакоэкономических свойств Ксеомина® с использованием гибкого режима дозирования был проведён анализ эффективности затрат с учётом косвенных затрат.

Результаты представлены в табл. 7 (показания цервикальная дистония и блефароспазм)

Таблица 7

Анализ эффективности затрат с учётом косвенных затрат (расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	316 613	411 894	404 061
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	949	1 340	1 315
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	283 420	378 534	374 457
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	853	1 246	1 233

Полученные результаты указывают на то, что при учёте косвенных затрат происходит дальнейшее улучшение результатов анализа эффективности затрат. Это связано с существенно меньшей величиной косвенных затрат при применении препарата Ксеомин® с использованием гибкого режима дозирования (см. табл. 7).

Анализ полезности затрат. Далее результаты моделирования были использованы для проведения анализа полезности затрат (CUA) для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм». Полученные результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8

Анализ полезности затрат (расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	226 405	242 671	234 839
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	302 121	328 913	318 297
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	188 954	198 445	194 368
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	287 831	304 840	298 578

Как видно из табл. 8, применение Ксеомина® в гибком режиме дозирования сопряжено с наибольшим абсолютным показателем качества жизни и с наибольшей полезностью затрат (наименьшим CUR).

Анализ полезности затрат с учётом косвенных затрат. По аналогии с предыдущим анализом был также выполнен анализ полезности затрат с учётом косвенных затрат, результаты которого представлены в табл. 9.

Таблица 9

Анализ полезности затрат с учетом косвенных затрат
(расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	316 613	411 894	404 061
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	422 498	558 275	547 659
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	283 420	378 534	374 457
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	431 731	581 483	575 221

Как и в случае с СЕА, при добавлении в анализ учёта косвенных затрат фармакоэкономическое превосходство Ксеомина® возрастает.

Анализ чувствительности. Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена Ксеомина® поднималась с шагом 1 % и последующим перерасчётом показателей СЕА и СUA. В результате было установлено, что для показателя «цервикальная дистония» и «блефароспазм» полученные результаты устойчивы к колебаниям, достигающим 25 % для СЕА и 15 % для СUA (табл. 10, 11).

При выполнении данного анализа чувствительности в варианте модели, в котором СЕА и СUA учитывали косвенные затраты, результаты были устойчивы до 25 % включительно как для СЕА, так и для СUA (табл. 10, 12).

Анализ «влияния на бюджет». Анализ ВИА был построен по аналогии с ранее выполненной работой, посвящённой препаратам ботулотоксина в системе здравоохранения РФ [4], в данном исследовании также учитывались потери бюджета в связи с утратой трудоспособности (как ВВП, так и в связи с выплатами по ВУТ) ввиду их релевантности для интересов экономики РФ в целом.

Для нужд анализа ВИА был построен аналитический сценарий, в рамках которого каждый месяц 5 % пациентов, получающих препарат Диспорт®, переходят на Ксеомин®.

В качестве исходных значений продаж препаратов Ксеомин® и Диспорт® были использованы данные аналитической компании DSM за 2017 г. В качестве значений затрат на месяц лечения препаратами сравнения были использованы результаты моделирования, описанные выше. Горизонт аналитического сценария составил 2 года. При расчёте учитывалась ставка дисконтирования, равная 5 % в год [9].

Для нужд сравнения также был смоделирован альтернативный сценарий, в рамках которого не происходит изменения рыночных долей препаратов («статический сценарий», полученный путём умножения суммы среднемесячных затрат на число пациентов, а

Таблица 10

СЕА, расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет, при повышении стоимости препарата Ксеомин® на 25 %

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	246 105	242 671	234 839
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	737	790	764
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	199 248	198 445	194 368
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	599	653	640
РАСЧЁТ С УЧЁТОМ КОСВЕННЫХ ЗАТРАТ			
Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	336 314	411 894	404 061
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	334	307	307
CER, руб.	1 008	1 340	1 315
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	293 715	378 534	374 457
Эффективность (кол-во дней в компенсированном состоянии)	332	304	304
CER, руб.	883	1 246	1 233

Таблица 11

CUA, расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет, при повышении стоимости препарата Ксеомин® на 15 %

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	238 225	242 671	234 839
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	317 895	328 913	318 297
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	195 130	198 445	194 368
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	297 240	304 840	298 578

Таблица 12

CUA, расчёт на 1 пациента в среднем, за 5 лет, при повышении стоимости препарата Ксеомин на 25% (с учётом косвенных затрат)

Показатели	Ксеомин®	Ботокс®	Диспорт®
<i>Цервикальная дистония</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	328 433	411 894	404 061
QALY за год	0,7494	0,7378	0,7378
CUR, руб.	438 271	558 275	547 659
<i>Блефароспазм</i>			
Затраты за год на пациента, руб.	289 597	378 534	374 457
QALY за год	0,6565	0,6510	0,6510
CUR, руб.	441 140	581 483	575 221

Таблица 13

Анализ «влияния на бюджет»

Показатели	Цервикальная дистония	Блефароспазм
Расходы бюджета, 1 год, руб.	2 637 823 425	2 321 952 657
Расходы бюджета, 2 года, руб.	4 841 108 098	4 241 022 638
Расходы бюджета, 1 год (статический сценарий), руб.	2 757 205 524	2 441 280 634
Расходы бюджета, 2 года (статический сценарий), руб.	5 238 690 496	4 638 433 205
Разница сценариев, 1 год, руб.	-119 382 099 (-4,33 %)	-119 327 977 (-4,89 %)
Разница сценариев, 2 года, руб.	-397 582 397 (-7,59 %)	-397 410 567 (-8,57 %)

затем на 12 и 24 мес с последующим дисконтированием результата за 24 мес). Предполагалось, что за исключением сравниваемых препаратов, схемы лечения были идентичны.

Результаты анализа приведены в табл. 13 для показаний «цервикальная дистония» и «блефароспазм».

Анализ «влияния на бюджет» (см. табл. 11) показал, что переход с применения Диспорта® на Ксеомин® снижает бюджетное бремя для обоих показаний. Наиболее значительная экономия бюджетных средств наблюдается при переходе к применению Ксеомина® пациентов с блефароспазмом (снижение потерь бюджета в целом на 8,57 % за 2 года).

Выводы

Выполненное моделирование терапии цервикальной дистонии и блефароспазма с использованием трёх широко используемых препаратов ботулотоксина с учётом возможности гибкого дозирования препарата Ксеомин® показало, что:

- Применение гибкого режима дозирования Ксеомина® привело к некоторому увеличению затрат на применение препарата по сравнению с ранее проведённым исследованием (снижение прямых затрат на терапию 1 пациента, в среднем за год, при использовании Ксеомина® составило около 15 и 7 % в сравнении с Ботоксом® и Диспортом® соответственно), однако в то же время позволило снизить прямые затраты системы здравоохранения за счёт уменьшения количества времени, которое пациенты проводят в состоянии декомпенсации, а значит и того времени, в течение которого они получают вспомогательную терапию.

- Ксеомин® продемонстрировал значительное преимущество в рамках анализа СЕА (горизонт моделирования 5 лет): CER составляет 678 руб. для Ксеомина®, 764 руб. — для Диспорта® и 790 руб. — для Ботокса® для показания «цервикальная дистония», и 568 руб. — для Ксеомина®, 640 руб. — для Диспорта® и 653 руб. — для Ботокса® для показания «блефароспазм».

- Расширенный анализ с учётом косвенных затрат (потери ВВП, объём пособий в связи с временной утратой трудоспособности) показал ещё более существенное фармакоэкономическое превосходство Ксеомина® (CER составляет 949 руб. для Ксеомина®, 1315 руб. — для Диспорта® и 1340 руб. — для Ботокса® для показания «цервикальная дистония», и 853 руб. для Ксеомина®, 1233 руб. для Диспорта® и 1246 руб. для Ботокса для показания «блефароспазм»).

- Использование гибкого режима дозирования Ксеомина® привело к улучшению качества жизни пациента (увеличение значений показателя QALY), что в сочетании с уменьшением прямых медицинских затрат способствовало достижению фармакоэкономического преимущества также в рамках анализа CUA: CUR составляет 302 121 руб. для Ксеомина®, 318 297 руб. для Диспорта® и 328 913 руб. для Ботокса® для показания

«цервикальная дистония, и 287 831 руб. — для Ксеомина®, 298 578 руб. — для Диспорта® и 304 840 руб. — для Ботокса® для показания «блефароспазм».

- Расширенный анализ с учётом косвенных затрат показал ещё более существенное превосходство Ксеомина® (CUR составляет 422 498 руб. для Ксеомина®, 547 659 руб. — для Диспорта® и 558 275 руб. — для Ботокса® для показания «цервикальная дистония», и 431 731 руб. — для Ксеомина®, 575 221 руб. — для Диспорта® и 581 483 руб. — для Ботокса® для показания «блефароспазм»).

- Анализ чувствительности подтвердил надёжность результатов как для цервикальной дистонии, так и для блефароспазма.

- Проведённый анализ «влияния на бюджет» указывает на то, что применение препарата Ксеомин® с учётом гибкого режима дозирования позволяет добиться снижения бюджетного бремени, при этом для показания «блефароспазм» за 2 года величина экономии достигает 397 410 567 руб. (снижение бюджетного бремени на 8,57 %); для показания «цервикальная дистония» снижение бюджетного бремени за два года составляет 7,59 % (397 582 397 руб.)

Заключение

Результаты проведённого исследования продемонстрировали, что использование гибкого режима дозирования препарата Ксеомин® является не только терапевтически, но и фармакоэкономически обоснованным и представляет большой интерес в плане дальнейшего внедрения в системе государственного здравоохранения РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов. Чеберда А.Е. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чеберда Алексей Евгеньевич
Автор, ответственный за переписку

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru
к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Cheberda Alexey
Corresponding author

e-mail: aecheberda@healtheconomics.ru

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN code: 6912-3783

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru
Ph.D., MBA, Executive Director, LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Белоусов Дмитрий Юрьевич

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Россия, Москва, www.HealthEconomics.ru
генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований»

Belousov Dmitry

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN code: 6067-9067

LLC "Center for Pharmacoeconomics Research", Russia, Moscow, www.HealthEconomics.ru
General Director of LLC "Center for Pharmacoeconomics Research"

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

Zyryanov Sergey

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
MD, professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Литература

1. Аналитическая информация, DSM Россия, 2017 г. Режим доступа: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/> (дата обращения: 08.12.2017).
2. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра // Нервно-мышечные болезни. 2013;26–18.
3. Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 08.08.2017).
4. Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэкономический анализ применения препарата Ксеомин® для лечения пациентов с фокальной дистонией. // Качественная клиническая практика. 2016;2:16–23.
5. Информационный сервис «aptekamos.ru». Режим доступа: <http://aptekamos.ru/apteka/> (дата обращения: 12.04.2018).
6. Логинова Н.В., Каракулова Ю.В. Коморбидность болевого синдрома и эмоциональных расстройств у пациентов со спастической кривошеей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23088> (дата обращения: 15.07.2017).
7. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Режим доступа: <https://rosmedex.ru/25-12-16/> (дата обращения: 08.08.2017).
8. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: диагностика и современная терапия с применением ботулинического токсина типа А (по материалам Европейского консенсуса и Российских клинических рекомендаций) гл. в кн. Гусев Е.И., Тихт А.Б. Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты. – М.: ООО «Буки-Веди», 2016. – 768 с. (С. 553–568).
9. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 г. № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002.
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 17.12.2015 № 1024н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
11. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. [Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 08.04.2018)].
12. Стандарт специализированной медицинской помощи при дистониях. Утвержден приказом МЗ РФ № 1540н от 24.12.2012 г.
13. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2017 год от «29» декабря 2016 года, с приложениями, г. Москва. Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru>
14. Федеральная служба государственной статистики, «Средняя заработная плата по 10-процентным группам работников» данные за 2017 г. Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/sr-zpl3.xls (дата обращения: 04.04.2018)
15. Федеральная служба государственной статистики, данные за 2017 г. Численность и состав населения в 2017 г. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 02.04.2018)
16. Федеральный закон от 29.12.2006 № 255-ФЗ (действующая редакция, от 01.05.2017) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством».
17. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Крысанов И.С., Литвиненко М.М., Морозов А.Л. Особенности методологии фармакоэкономических исследований в условиях здравоохранения Российской Федерации (обзор публикаций за период с 1995 по 2007 гг.). Фармакоэкономика. 2009;1:3–6.
18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012;4:3–8.
19. Ягудина Р.И., Сорокиных И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012;5:9–12.
20. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. J Neurol 2015;262:2201–2213.
21. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. J Neurol Sci 2011;308:103–109.
22. Dashtipour K, Chen JJ, Espay AJ, et al. Onabotulinumtoxin A and Abobotulinumtoxin A dose conversion: a systematic literature review. Movement Disorders Clinical Practice 2015. Published online 12 October 2015 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI:10.1002/mdc3.12235
23. Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxin A (Botox®) and incobotulinumtoxin A (Xeomin®) in an LD50 assay. J Neural Transm 2012; 119:13–15.
24. Evidente VG, Fernandez HH., LeDoux MS, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. J Neural Transm 2013;120(12):1699–1707.
25. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, Comella CL, Grafe S, Hanschmann A. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. J Neurol Sci. 2014;346:116–120.
26. Grosset DG, Tyrrell EG, Grosset KA. Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport) to incobotulinumtoxinA (Xeomin) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases. J Rehabil Med 2015;47: 183–186.
27. Hilker R, Schischniaschwili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):193–199.
28. Jankovic J. Clinical efficacy and tolerability of xeomin in the treatment of blepharospasm. Eur J Neurol 2009;16(Suppl. 2):14–18.
29. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm — a randomized trial. Mov Disord 2011;26:1521–1528.
30. Jost W. Pictorial Atlas of botulinum toxin injection. Dosage. Localization. Application. First English Edition. Quintessence Book, 2008; 264.
31. Marchetti A, Magar R, Findley L, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: The REAL DOSE study. Mov Disord 2005;20:937–944.
32. Poliziani M, Koch M, Liu X. Striving for more good days: patient perspectives on botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. Patient preference and adherence. 2016;10:1601–1608.
33. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. JNNP 2002;72(4):459–62.
34. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. Toxins 2016;8(3):65.
35. Schwartz R. Biological modeling and simulation: a survey of practical models, algorithms and numerical methods. The MIT Press, 2008.
36. Sethi KD, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. Journal of Medical Economics 2012;15(3):419–423.
37. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Neurology 2016;86:1818–1826.
38. Stacy M. Handbook of Dystonia. Second Edition. Informa healthcare. 2012. 540 p.
39. Tilden D, Guarnieri C. Cost-effectiveness of incobotulinumtoxin-A with flexible treatment intervals compare to onabotulinumtoxin-A in the management of blepharospasm and cervical dystonia. Value in Health 2016;19:145–152.
40. Truong D, Dressler D, Hallett M. Manual of Botulinum Toxin Therapy. Cambridge University Press, 2009. 218 p.
41. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, et al. Xeomin US Blepharospasm Study Group Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxin A (Xeomin®) injections in blepharospasm. J Neural Transm 2013;120(9): 1345–1353.

References

1. Analiticheskaya informatsiya, DSM Rossiya, 2017 g. [Analytical information, DSM Russia, 2017. (In Russ.)] Available at: <http://www.dsm.ru/marketing/free-information/analytic-reports/>
2. Artemenko AR, Kurenkov AL. Botulinicheskij toksin: vchera, segodnya, zavtra. Nervno-myshechnye bolezni [Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow. (In Russ.)] Neuromuscular diseases. 2013;26–18.
3. Gosudarstvennyj reestr predelnyh otpusknyh cen. [State register of maximum selling prices. (In Russ.)] Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
4. Zyryanov SK, Belousov DYU, Cheberda AE. Farmakoeconomicheskij analiz primeneniya preparata Kseomin dlya lecheniya pacientov s fokalnoj distoniej. [Pharmacoeconomic analysis of the use of Xeomin® for the treatment of patients with focal dystonia. (In Russ.)] Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2016;2:16–23.
5. Informatsionnyj servis [Information service (In Russ.)] "aptekamos.ru". Available at: <http://aptekamos.ru/apteka/>

6. Loginova NV, Karakulova YuV. Komorbidnost bolevoogo sindroma i ehmoionalnyh rastroystv u pacientov so spasticheskoy krivosheej. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Comorbidity of pain syndrome and emotional disorders in patients with spastic torticollis] (In Russ) Modern problems of science and education. 2015;6. DOI: 10.17513/spno.130-23088.
7. Metodicheskie rekomendatsii po ocenke sravnitel'noj klinikoehkonomicheskoy ehffektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo sredstva. M., FGBU "Centr ehkspertizy i kongtrolya kachestva medicinskoj pomoshchi". 2016; 27S. [Methodical recommendations on the evaluation of the comparative clinical and economic effectiveness and safety of the medicinal product. M., FGBU "Center for Expertise and Control of Quality of Medical Care". 2016. – P. 27] (In Russ)
8. Orlova OR. Fokalne distonii diagnostika i sovremennaya terapiya s primeneniem botulinicheskogo toksina tipa A (po materialam Evropejskogo konsensusa i Rossijskih klinicheskikh rekomendatsij) gl. v kn. Gusev EI, Gekht AB. Bolezni mozga — medicinskie i socialnye aspekty. M. OOO "Buki-Vedi" 2016. — 768 s. (S. 553–568) [Orlova OR. Focal dystonia: diagnosis and modern therapy using botulinum toxin type A (based on the European consensus and Russian clinical recommendations) Ch. in the book. Gusev EI, Gekht A.B. Diseases of the brain — medical and social aspects. — M.: OOO Buki-Vedi, 2016. — 768 p. (Pp. 553–568)] (In Russ)
9. Otrasevoj standart. "Kliniko-ehkonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya". Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 g. No163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002 [Industry standard "Clinical and economic research. General provisions." Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 27, 2002 No 163 together with OST 91500.14.0001-2002] (In Russ)
10. Prikaz Ministerstva truda i socialnoj zashchity RF ot 17.12.2015 No 1024n "O klassifikatsiyah i kriteriyah ispolzuemykh pri osushchestvlenii mediko-socialnoj ehkspertizy grazhdan federalnymi gosudarstvennymi uchrezhdeniyami mediko-socialnoj ehkspertizy [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of December 17, 2015 № 1024n "On classifications and criteria used in the implementation of medical and social expertise of citizens by federal state institutions of medical and social expertise"] (In Russ)
11. Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennykh sredstv [The site of the State Register of Medicines (In Russ.)]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>
12. Standart specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri distoniyah Utverzhdyon prikazom MZ RF No1540n ot 24.12.2012 g. [The standard of specialized medical care for dystonia. Approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1540n dated December 24, 2012] (In Russ)
13. Tarifnoe soglasenie na oplatu medicinskoj pomoshchi okazyvaemoj po territorialnoj programme obyazatelnoy medicinskogo strahovaniya goroda Moskvy na 2017 god ot 29 dekabrya 2016 goda s prilozheniyami g. Moskva [Tariff agreement for payment of medical assistance provided under the territorial program of compulsory medical insurance in Moscow for 2017 from "29" December 2016, with annexes, Moscow (In Russ.)]. Available at: <http://www.mgfoms.ru>
14. Federalnaya sluzhba gosudarstvennoj statistiki "Srednyaya zarabotnaya plata po 10-procentnym gruppam rabotnikov" dannye za 2017 g. [Federal State Statistics Service, "Average salary for 10 percent groups of employees" data for 2017] (In Russ) Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/trud/sr-zpl3.xls
15. Federalnaya sluzhba gosudarstvennoj statistiki, dannye za 2017 g. Chislennost i sostav naseleniya v 2017 g. [Federal State Statistics Service, data for 2017. Number and composition of population in 2017] (In Russ) Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#
16. Federalnyj zakon ot 29.12.2006 No 255-FZ dejstvuyushchaya redakciya ot 01.05.2017 "Ob obyazatelnom socialnom strahovanii na sluchaj vremennoj netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom" [Federal Law No. 255-FZ of 29 December 2006 (current version, dated 01.05.2017) "On compulsory social insurance in case of temporary incapacity for work and in connection with maternity"] (In Russ)
17. Yagudina RI, Kulikov AYu, Krysanov IS, Litvinenko MM, Morozov AL. Osobennosti metodologii farmakoeekonomicheskikh issledovaniy v usloviyakh zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii obzor publikatsij za period s 1995 po 2007 gg. [Peculiarities of the methodology of pharmacoeconomic research in the health care of the Russian Federation (review of publications for the period from 1995 to 2007)] (In Russ) Pharmacoeconomics. 2009;1:3-6.
18. Yagudina RI, Kulikov AYu, Metelkin IA. Metodologiya analiza zatraty-ehffektivnosti pri provedenii farmakoeekonomicheskikh issledovaniy Farmakoeekonomika Sovremennaya farmakoeekonomika i farmakoehipidemiologiya [Methodology of cost-effectiveness analysis in conducting pharmacoeconomic studies. (In Russ)] Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoeepidemiology. 2012;4:3–8.
19. Yagudina RI, Sorokovikov IV. Metodologiya provedeniya analiza zatraty-poleznost pri provedenii farmakoeekonomicheskikh issledovaniy. Farmakoeekonomika. Sovremennaya farmakoeekonomika i farmakoehipidemiologiya [Methodology of carrying out the cost-utility analysis in carrying out pharmacoeconomic studies] (In Russ) Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoeepidemiology. 2012;5:9–12.
20. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. J Neurol 2015;262:2201–2213.
21. Comella CL, Jankovic J, Truong DD, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. J Neurol Sci 2011;308:103–109.
22. Dashtipour K, Chen JJ, Espay AJ, et al. Onabotulinumtoxin A and Abobotulinumtoxin A dose conversion: a systematic literature review. Movement Disorders Clinical Practice 2015. Published online 12 October 2015 in Wiley InterScience. DOI:10.1002/mdc3.12235.
23. Dressler D, Mander G, Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxin A (Botox®) and incobotulinumtoxin A (Xeomin®) in an LD50 assay. J Neural Transm 2012; 119:13–15.
24. Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. J Neural Transm 2013;120(12):1699–1707.
25. Evidente VG, Truong D, Jankovic J, Comella CL, Grafe S, Hanschmann A. IncobotulinumtoxinA (Xeomin®) injected for blepharospasm or cervical dystonia according to patient needs is well tolerated. J Neurol Sci. 2014;346:116–120.
26. Grosset DG, Tyrrell EG, Grosset KA. Switch from abobotulinumtoxinA (Dysport) to incobotulinumtoxinA (Xeomin) botulinum toxin formulation: a review of 257 cases. J Rehabil Med 2015;47: 183–186.
27. Hilker R, Schischniaschvili M, Ghaemi M, Jacobs A, Rudolf J. Health related quality of life is improved by botulinum neurotoxin type A in long term treated patients with focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):193–199.
28. Jankovic J. Clinical efficacy and tolerability of xeomin in the treatment of blepharospasm. Eur J Neurol 2009;16(Suppl. 2):14–18.
29. Jankovic J, Comella C, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, Xeomin) in the treatment of blepharospasm – a randomized trial. Mov Disord 2011;26:1521–1528.
30. Jost W. Pictorial Atlas of botulinum toxin injection. Dosage. Localization. Application. First English Edition. Quintessence Book, 2008. 264 p.
31. Marchetti A, Magar R, Findley L, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: The REAL DOSE study. Mov Disord 2005;20:937–944.
32. Poliziani M, Koch M, Liu X. Striving for more good days: patient perspectives on botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. Patient preference and adherence. 2016;10:1601–1608.
33. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, et al. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. JNNP 2002;72(4):459–62.
34. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. Toxins 2016;8(3):65.
35. Schwartz R. Biological modeling and simulation: a survey of practical models, algorithms and numerical methods. The MIT Press, 2008.
36. Sethi KD, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. J Journal of Medical Economics 2012;15(3):419–423.
37. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Neurology 2016;86:1818–1826.
38. Stacy M. Handbook of Dystonia. Second Edition. Informa healthcare. 2012. 540 p.
39. Tilden D, Guarnieri C. Cost-effectiveness of incobotulinumtoxin-A with flexible treatment intervals compare to onabotulinumtoxin-A in the management of blepharospasm and cervical dystonia. Value in Health 2016;19:145–152.
40. Truong D, Dressler D, Hallett M. Manual of Botulinum Toxin Therapy. Cambridge University Press, 2009. 218 p.
41. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, et al. Xeomin US Blepharospasm Study Group Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. J Neural Transm 2013;120(9):1345–1353.