

# Фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина типа А для лечения спастичности верхней конечности у взрослых пациентов

Белоусов Д.Ю.<sup>1</sup>, Чеберда А.Е.<sup>1</sup>, Байкова А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

<sup>2</sup> — ООО «Ипсен», Москва

**Резюме.** *Актуальность.* Одной из важных проблем реабилитации пациентов, перенёвших инсульт (либо другое очаговое поражение головного мозга, например в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ)), является повышенный мышечный тонус (спастичность), которая в свою очередь приводит к нарушениям подвижности и формированию патологических паттернов (зачастую болезненных). В случаях, когда данное поражение вовлекает верхние конечности, снижение работоспособности, способности к самообслуживанию, а также общего качества жизни пациента становятся особенно существенными. Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) — первая линия терапии для данных нарушений. На настоящий момент появились данные о том, что между препаратами этой группы есть значимые отличия в отношении длительности сохранения эффекта после проведённой инъекционной сессии. Фармакоэкономическое влияние этого свойства в контексте терапии спастичности в исходе инсульта или ЧМТ в условиях Российской Федерации (РФ) до настоящего времени не было изучено. В свете существенной значимости этого показателя как с позиции интересов пациента, так и с позиции системы здравоохранения представляется интересным провести исследование фармакоэкономического влияния данной особенности препаратов. *Цель.* Целью данного исследования является проведение оценки фармакоэкономических характеристик терапии спастичности верхней конечности с использованием препарата абоботулотоксин А (Диспорт®) в сравнении с терапией данной патологии с помощью препаратов инкоботулотоксин А (Ксеомин), онаботулотоксин А (Ботокс®) и Релатокс®. *Методология.* Анализ проводился с позиции государственной системы здравоохранения РФ в рамках программы госгарантии (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи. Для нужд анализа была построена Марковская модель, на основании результатов моделирования в дальнейшем были выполнены следующие виды анализа: анализ «затраты-эффективность» (CEA), анализ «влияния на бюджет» (BIA), анализ чувствительности. Модель учитывала присущие исследуемым препаратам особенности длительности действия (периода компенсации, в течение которого не требуется введение препарата БТА). Также учитывалась вероятность прекращения лечения по любой причине, что включало как серьёзные нежелательные явления (СНЯ), так и другие возможные обстоятельства. При анализе учитывались прямые медицинские затраты, связанные непосредственно с терапией спастичности. Также была учтена возможность оптимизации дозирования препарата Ботокс за счёт использования упаковок различной величины. Горизонт моделирования составил 1 год (что связано с динамикой выбывания пациентов на основании доступных данных). Эта величина горизонта моделирования достаточна для того, чтобы в полной мере отразить влияние бремени заболевания на бюджет государства в целом и на систему обязательного медицинского страхования (ОМС). Число пациентов в каждой симулируемой группе для нужд анализа «затраты-эффективность» составило 1 000 человек, для нужд анализа «влияния на бюджет» численность пациентов рассчитывалась на основании эпидемиологических данных о распространённости острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и ЧМТ в г. Москве. *Результаты.* Стоимость терапии 1 000 пациентов на протяжении года для препарата абоботулотоксин А (Диспорт) оказалась наименьшей и составила 58 947 570 рублей. Для остальных препаратов этот показатель составил 94 954 468 руб., 92 049 480 руб. и 97 143 620 для онаботулотоксина А (Ботокс®), инкоботулотоксина А (Ксеомин) и препарата Релатокс соответственно. В ходе анализа эффективности затрат препарат Диспорт продемонстрировал наименьший показатель эффективности затрат, а следовательно, обладает фармакоэкономическим преимуществом. Показатели эффективности затрат составили 316 752 руб. для Диспорта и 641 584 руб., 619 028 руб., 656 376 руб. для Ботокса, Ксеомина и Релатокса соответственно. В процентном выражении преимущество Диспорта в рамках анализа «затраты-эффективность» составило 48,8 %. Далее был выполнен анализ «влияния на бюджет», в ходе которого Диспорт как препарат, показавший преимущество в рамках анализ «затраты-эффективность», сравнивался с препаратом Ксеомин. Анализ показал, что переход 25 % пациентов с Ксеомина на Диспорт (при численности анализируемой группы, равной 2 557 пациентам) позволяет обеспечить снижение бюджетного бремени на 11,7 % (что составляет более 23 млн рублей). Выполненные анализы чувствительности подтвердили устойчивость модели к изменениям цен на исследуемые препараты и изменению ряда допущений, связанных с прекращением лечения и с дозировкой препарата Ботокс.

**Заключение.** Полученные результаты демонстрируют, что препарат Диспорт® обладает фармакоэкономическим преимуществом при терапии спастичности верхней конечности у взрослых пациентов при очаговых поражениях головного мозга в условиях системы здравоохранения РФ.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика; анализ затраты-эффективность; анализ влияния на бюджет; аботуло毒素 A; инкоботуло毒素 A; онаботуло毒素 A; спастичность, постинсультная спастичность, верхняя конечность

**Для цитирования:**

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Байкова А.Н. Фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина типа А для лечения спастичности верхней конечности у взрослых пациентов // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №4. — С.14—24. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10055.

**Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxins as treatment for treatment of adult upper limb spasticity**

Belousov D.Yu.<sup>1</sup>, Cheberda A.E.<sup>1</sup>, Baikova A.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

<sup>2</sup> — LLC Ipsen Russia, Moscow

**Abstract. Relevance.** A major problem for rehabilitating patients after a stroke, other major cerebrovascular events or trauma (such as traumatic brain injury (TBI)) is increased muscle tone (spasticity) which in turn causes impairments of mobility and formation of pathological postures (which are often painful). In cases when it affects upper limb, the decrease in employment ability, capacity for self-service and overall quality of life of the patient becomes exceptionally pronounced. Botulinum toxin type A preparations (BTA) are first-line drug therapy for this type of disorder. Data indicating that different BTA-based drugs have differences in terms of compensation period (period during which the patient does not require re-administration of botulinum toxin) has become available. The pharmacoeconomic effect of this property within context of treating upper limb spasticity in the Russian healthcare system has not yet been investigated. Given the importance of compensation period both for patient well-being and for the burden upon the healthcare system, performing this pharmacoeconomic analysis represents significant interest. **Aim.** To assess the respective pharmacoeconomic performances of different botulinum toxin preparations as treatments for upper limb spasticity, specifically onabotulinumtoxin A (Botox®), incobotulinumtoxin A (Xeomin®), abobotulinumtoxin A (Dysport®) as well as Relatox®, a Russian botulinum toxin. **Methodology.** The analysis was performed from the perspective of Russian healthcare system in context of government guarantee program for provision of free medical aid. A Markov model was constructed to carry out this analysis. The following forms of analysis were performed based on modeling results: cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, and several sensitivity analyses to assess model's robustness to a number of assumptions as well as price fluctuations. Model accounted for differences between botulinum toxins in terms of compensation period in context of upper limb spasticity, as well as probability of treatment discontinuation for all causes which included severe adverse events and all other possible discontinuation circumstances. Analysis accounted for direct medical costs associated with botulinum toxin administration. The opportunity to optimize Botox use through utilization of differently sized vials was accounted for. Modelling horizon was set at one year (due to the way patient treatment discontinuation obtained from literature sources). This modeling horizon was sufficient to account for the disease's burden upon the healthcare system. The number of patients in each simulated group for cost-effectiveness analysis was set at 1 000 patients, the number of patients for budget impact analysis was estimated based on epidemiological data for Moscow city. **Result.** The costs per 1 000 within the scope of one year were lowest for abobotulinumtoxin A (Dysport®) and amounted to 58 947 570 rubles. Other drugs had total costs amounting to 94 954 468 rub., 92 049 480 rub, and 97 143 620 rub for onabotulinumtoxin A (Botox®), incobotulinumtoxin A (Xeomin®) and Relatox® respectively. During cost-effectiveness analysis Dysport demonstrated lowest cost-effectiveness ratio and thus is pharmacoeconomically superior. Cost-effectiveness ratio were 316 752 rub for Dysport, 641 584 rub., 619 028 rub., 656 376 rub. for Botox, Xeomin and Relatox respectively. The Dysport superiority within cost-effectiveness amounted to 48.8 %. During budget impact analysis, Dysport as the drug with superior CEA results was compared to Xeomin. Analysis indicated that moving 25 % of patients from Xeomin to Dysport results in 11.7 % reduction of budget burden (which amounts to more than 23 million rubles when epidemiological data for Moscow city is used). Several sensitivity analysis were carried out and confirmed model robustness to price fluctuations of drugs involved up to 25 % as well as alterations of a number of underlying assumptions related to treatment discontinuation curve parameters and Botox dosing regimens. **Conclusion.** These results indicate that Dysport has pharmacoeconomic advantages when used for treatment of adult upper limb spasticity resulting from stroke and traumatic brain injury within the context of the Russian healthcare system.

**Keywords:** onabotulinumtoxin A; incobotulinumtoxin A; abobotulinumtoxin A; botulinum; toxin; upper limb; pharmacoeconomics; spasticity; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

**For citations:**

Belousov DYu, Cheberda AE., Baikova A.N. Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxins as treatment for treatment of adult upper limb spasticity. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;4:14—24. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10055.

## Введение

Одной из важных проблем реабилитации пациентов, перенесших инсульт (либо другое очаговое поражение головного мозга, например в результате черепно-мозговой травмы (ЧМТ)), является повышенный мышечный тонус (спастичность), которая в свою очередь приводит к нарушениям подвижности и формированию патологических паттернов (зачастую болезненных) [8]. В случаях, когда данное поражение вовлекает верхние конечности, снижение работоспособности, способности к самообслуживанию, а также общего качества жизни пациента становятся особенно существенными [14, 12, 21].

В Российской Федерации в 2017 году было зарегистрировано более 411 тысяч случаев острого нарушения мозгового кровообращения (включая инфаркт мозга, внутримозговое кровоизлияние и инсульты, не уточнённые как кровоизлияние или инфаркт) [28]. Доля пациентов, у которых в исходе поражения головного мозга произойдёт развитие спастичности, по разным данным, составляет от 19 до 38 % [19, 22], что указывает на существенную социальную и экономическую значимость этой проблемы.

Применение ботулинического токсина типа А (БТА) является терапией первой линии для лечения постинсультной спастичности [1, 5, 6, 9] и при совместном использовании других способов терапии и реабилитации позволяет добиться улучшения долгосрочных исходов [1, 7, 9, 12, 21]. Имеющиеся данные клинических исследований указывают, что применение БТА приводит к улучшению активной функции верхней конечности (следует заметить, что непосредственные доказательства улучшения активной функции имеются только в отношении аботулоботоксина, для остальных препаратов БТА наличие действия на активную функцию проистекает из данного результата логически на основании сходства результатов в отношении других конечных точек и сходства механизма действия, однако вопрос требует дальнейшего изучения) и субъективного функционального состояния верхней конечности [1, 7, 9].

На данный момент, на рынке имеются 4 препарата ботулинического токсина: онаботулоботоксин А (Ботокс®), инкоботулоботоксин А (Ксеомин), аботулоботоксин А (Диспорт®) а также препарат российского производства Релатокс® (данные инструкции и имеющихся клинических исследований указывают на его эквивалентность препарату Ботокс® как в отношении равно-эффективной дозы, так и в отношении безопасности и терапевтического профиля) [30, 35]). Хотя, по данным исследований, препараты сопоставимы по эффективности и безопасности на 4-й неделе после инъекции [15], на настоящий момент уже имеются клинические исследования, указывающие

на то, что эти препараты различаются в отношении длительности действия, то есть периода сохранения эффекта сверх стандартного 12-ти недельного интервала [10, 20, 34]. Хотя уже проводились фармакоэкономические исследования БТА в контексте лечения спастичности [26], они не учитывают упомянутых выше различий в частоте возникновения потребности в повторном проведении терапии. В российской практике на данный момент фармакоэкономические исследования, посвящённые влиянию этой особенности на экономические показатели препаратов БТА, имеются в отношении других спастических поражений (таких как блефароспазм) [25]. Влияние на фармакоэкономические показатели препаратов БТА в контексте терапии спастичности верхней конечности, развивающегося в исходе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также ЧМТ в условиях РФ остается малоизученным и стало предметом настоящего исследования.

## Цель и задачи исследования

Оценить фармакоэкономические характеристики терапии спастичности верхней конечности с использованием препарата аботулоботоксин А (Диспорт®) в сравнении с терапией данной патологии с помощью препаратов инкоботулоботоксин А (Ксеомин), онаботулоботоксин А (Ботокс®) и Релатокс®.

Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности и безопасности применения препаратов ботулоботоксина для лечения постинсультной спастичности.

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

## Методология исследования

Настоящие исследование выполнялось в соответствии с действующим Отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования. Общие положения» ОСТ 91500.14.0001- 2002 [29] и Методическими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата [27]. В исследовании была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат; определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа «затраты-эффективность» (СЕА), анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет» (ВИА) 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 спастичностью верхней конечности в исходе острого нарушения мозгового кровообращения. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «botox», «botulinum-toxin», «xeomin», «spasticity», «stroke», «dystonia», «dysport» и другие.

**Критерии включения.** В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения препаратов сравнения для лечения постинсультной спастичности, а также спастичности в результате ЧМТ («Внутричерепное и другое внутричерепное кровоизлияние»).

**Критерии исключения.** В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии нарушений тонуса в исходе ОНМК

**Целевой популяцией** были пациенты старше 18 лет со спастичностью верхней конечности, которая возникла в результате ОНМК или ЧМТ (диагнозы «Инфаркт мозга», «Инсульт, не уточнённый как инфаркт или инсульт» и «Внутричерепное и иное внутричерепное кровоизлияние» в контексте Статистических материалов МЗ РФ [28]).

**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 программы госгарантии (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи.

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

**Временной горизонт.** Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 1 года. Величина горизонта определялась динамикой выбывания пациентов, установленной на основании *Gracies et al.* [7]. Данная величина горизонта моделирования достаточна для полного отражения влияния бремени заболевания на бюджет государства в целом и на систему обязательного медицинского страхования (ОМС).

**Исследуемые препараты.** Препаратами сравнения выступали:

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

- Релатокс® (БТА Российского производства, дозировка и эффективность которого, по данным инструкции и имеющихся клинических исследований [35, 30], аналогичны таковым препарата Ботокс®).

Режим дозирования препаратов ботулотоксина был установлен на основании данных клинических исследований и инструкций по медицинскому применению, при этом в базовом сценарии были также использованы данные зарубежных инструкций, для того чтобы обеспечить унификацию учёта количества мышц, вовлечённых в патологический паттерн и процесс терапии с помощью БТА [30—33].

В базовом сценарии дозировка препаратов составила на 1 терапевтическую сессию:

- онаботулотоксин А (Ботокс®) — 400 ЕД;
- инкоботулотоксин А (Ксеомин) — 400 ЕД;
- Релатокс® — 400 ЕД;
- аботулотоксин А (Диспорт®) — 1000 ЕД.

Для того, чтобы изучить влияние этого допущения на результаты моделирования, был проведён анализ чувствительности, в рамках которого расчёт дозы осуществлялся только на основании российских инструкций, что означало снижение числа мышц (только мышцы запястья и пальцев), в которые могли быть произведены инъекции и, следовательно, снижение дозы, для некоторых из сравниваемых препаратов (препарат Ботокс). Подробные результаты этого дополнительного анализа приведены в разделе «Дополнительный анализ чувствительности: использование только российской инструкции для препарата Ботокс®».

**Источники данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности:** мета-анализы и РКИ, посвящённые эффективности и безопасности сравниваемых форм терапии постинсультной спастичности.

**Критерии клинической эффективности и безопасности.** На данный момент уже имеются данные о разнице продолжительности действия, в течение которого пациент не нуждается в повторном проведении терапии (периода компенсации) для различных препаратов БТА в контексте терапии спастичности верхней конечности [10, 11]. Этот показатель обладает большой значимостью для пациентов [2, 3, 13] и влияет на величину нагрузки на систему здравоохранения (частоту возникновения потребности в повторном лечении), а следовательно, может быть отнесён значимым клиническим точкам [35]. Ввиду вышеприведённых причин продолжительность периода компенсации была выбрана в качестве критерия клинической эффективности.

Значение величины данного периода для различных препаратов приведено в табл. 1.

Таблица 1

Продолжительность периода компенсации, в днях

абоботулотоксин А	186,1
онаботулотоксин А	148,0
инкоботулотоксин А	148,7

Существующие клинические исследования [5—7] и систематический обзор CADTH [18] указывают, что на настоящий момент (при условии соблюдения режима дозирования [15] и правил введения препарата) нет данных, указывающих на различие между сравниваемыми препаратами в отношении безопасности.

Эффективность и безопасность препарата Релатокс® считалась равной таковой препарата Ботокс®, ввиду того что имеющееся клиническое исследование не показало существенных различий с препаратом Ботокс® [34].

Серьёзные нежелательные явления и иные причины, по которым пациенты могут прекратить лечение, моделировались на основании кривой выбывания, сконструированной на основании данных Gracies et al. [7]. При этом влияние данной кривой было проанализировано в дополнительном анализе чувствительности (предполагавшем создание более «агрессивной» кривой, обеспечивающей более быстрое выбывание, а также анализ без выбывания).

**Источник данных о ценах на сравниваемые препараты.** В исследовании использовались стоимости препаратов, полученные из ИС «Курсор» (использовались средние аукционные цены за 2018 год) [23]. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Цены на препараты сравнения

Ботокс®, упаковка 200 ЕД	20 126 руб.
Ботокс®, упаковка 100 ЕД	11 697 руб.
Диспорт®, упаковка 500 ЕД	16 239 руб.
Ксеомин, 3 упаковки 100 ЕД (x3)	29 390 руб.
Релатокс®, упаковка 100 ЕД	10 295 руб.

**Параметры использования ресурсов здравоохранения.** В анализе учитывалась только прямые затраты, связанные с использованием сравниваемых препаратов, поскольку при условии равной безопасности терапевтических альтернатив затраты на введение препаратов и мониторинг в пределах одной терапевтической сессии будут равны и не окажут влияния на результаты моделирования (влияние будет оказывать лишь число терапевтических сессий, на которое влияет продолжительность периода компенсации).

**Обзор клинико-экономической модели.** Для того, чтобы адекватно отразить влияние динамики прекращения пациентами лечения (на основании Gracies et al. [7]) и частоты возникновения потребности в проведении повторного лечения (на основании данных исследования ULIS-III [10, 11]), была использована Марковская модель. Разработка модели была осуществлена в соответствии с существующей практикой построения биологических и медицинских математических моделей [16]. Длина цикла была установлена равной одному дню, так как это упрощает использование данных ULIS-III [10], более того, использование коротких циклов уменьшает влияние коррекции полуциклов на качество полученного результата [11, 16, 17]. Горизонт моделирования составил 1 год, что было связано с динамикой прекращения пациентами лечения (в связи с развитием СНЯ и любыми другими причинами).

Обобщённое представление модели приведено на рис. 1.

Модель автоматически учитывала возможность оптимизации расходования препарата Ботокс® с помощью использования упаковок различного объёма. Численность симулируемой группы составила 1 000 пациентов для каждого из препаратов.

В качестве состояния накопления (т. е. состояния, из которого невозможен переход в другие состояния) выступало прекращение лечения по любой причине.

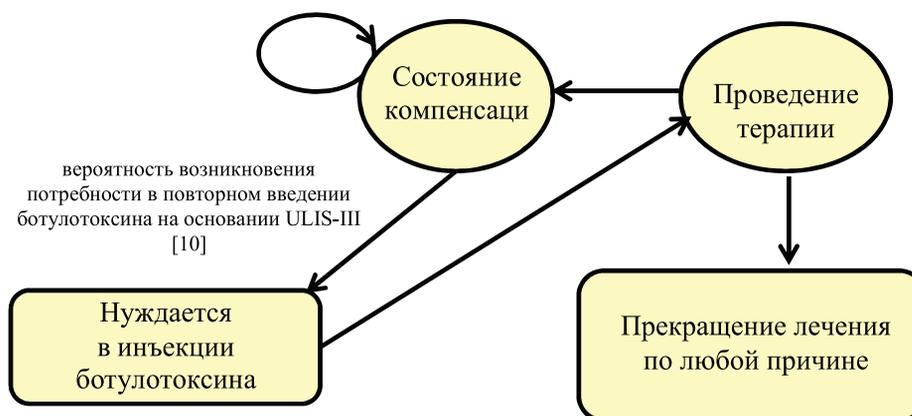


Рис. 1. Обобщённое представление Марковской модели

**Ключевые допущения модели /  
ограничения исследования**

- На основании доступных данных считалось, что препарат Релатокс аналогичен препарату Ботокс® (однако, следует заметить, что объём сведений относительно клинических свойств препарата Релатокс сравнительно невелик).
- При возможности реализации всей терапевтической сессии для препарата Ботокс® только с помощью более крупной (200 ЕД) упаковки сессия будет осуществлена именно с использованием данного объёма. Упаковки Ботокс® 100 ЕД используются, если требуемая дозировка не позволяет реализовать всю терапевтическую сессию с помощью упаковок 200 ЕД без остатка (что позволяет обеспечить экономию препарата Ботокс®).

На основании результатов моделирования были проведены следующие виды анализов:

**Анализ «затраты-эффективность»** (cost-effectiveness analysis, CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER). Коэффициент CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности.

Демонстрирующим превосходство считалась терапевтическая альтернатива, обладающая наименьшим показателем CER, рассчитанным по следующей формуле [24]:

$$CER = DC \div Ef$$

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

**Анализ «влияния на бюджет»** (budget impact analysis, BIA) был проведён на примере эпидемиологических данных о заболеваемости ОНМК и ЧМТ в городе Москва (9 132 случая включая пациентов с диагнозами «Инфаркт мозга», «Инсульт, не уточнённый как кровоизлияние или инфаркт» и «Внутричерепное и иное внутричерепное кровоизлияние») [28]. В качестве частоты развития спастичности использовалось значение 28 % [19, 22]. Таким образом, численность пациентов для нужд анализа «влияния на бюджет» составила 2 557 человек.

BIA проводилось путём построения двух аналитических сценариев. В базовом сценарии предполагалось, что сравнению подлежат два препарата ботулотоксина с наилучшими показателями CER, при этом доля каждого 50 % (допущение связано с тем, что имеющиеся данные не позволяют выделить распределение долей препаратов именно в контексте лечения спастичности верхней конечности). Во втором сце-

нарии сравнивались те же самые препараты, но при этом доля того из них, у которого был самый лучший результат по CER увеличивалась на 25 %, а доля другого препарата, соответственно, снижалась на 25 %.

Далее проводилось сравнение полной суммы затрат на препараты сравнения в этих двух сценариях.

$$BIA = \Sigma c1 - \Sigma c2$$

где: BIA — разница между двумя сценариями, отражающая то, как влияет на бюджетное время переход части пациентов на Диспорт (препарат, показавший наилучший результат в ходе анализа «затраты-эффективность»). Отрицательное значение указывает на возникновение экономии в сценарии перехода;  $\Sigma c1$  — величина затрат в сценарии перехода на Диспорт;  $\Sigma c2$  — величина затрат в базовом сценарии.

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

После этого также проводился однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены остальных препаратов (инкоботулотоксин А и онаботулотоксин А) путём последовательного уменьшения цены на -25 % с шагом в 1 %.

**Дисконтирование** ввиду того, что горизонт моделирования не превышал 1 год, дисконтирование не проводилось.

**Прочее.** Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2018 г. Окончательные данные выражены в коэффициентах эффективности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

**Результаты исследования**

**Стоимость препаратов сравнения.** На основании вышеприведённых цен на препараты сравнения был проведён расчёт прямых затрат на сравниваемые терапевтические альтернативы на 1 терапевтическую сессию и на весь период в пределах горизонта моделирования (1 год).

Показатели затрат на лечение сравниваемыми препаратами БТА приведены в табл. 3.

Как видно из приведённых в таблице 3 данных, применение препарата Диспорт® сопряжено с существенно меньшей величиной прямых затрат.

**Анализ «затраты-эффективность».** После этого был проведён анализ «затраты-эффективность», в ходе которого были рассчитаны показатели CER всех препаратов сравнения. Результаты анализа приведены в табл. 4.

В ходе анализа «затраты-эффективность» было установлено, что препарат Диспорт® обладает наименьшим показателем CER, а следовательно, наименьшей стоимостью дня в состоянии компенсации, что указывает на фармакоэкономическое превосходство этого препарата.

Второе место в рамках анализа «затраты-эффективность» занял препарат Ксеомин, поэтому препарат Ксеомин был использован в качестве референта при оценке процентного выражения степени превосходства препарата Диспорт® в анализе «затраты-эффективность», а также в качестве препарата сравнения в рамках анализа «влияния на бюджет».

**Анализ «влияния на бюджет».** В ходе проведения анализа «влияния на бюджет» по описанной выше методологии был проанализирован сценарий перехода пациентов с препарата Ксеомин на препарат Диспорт®, в сравнении со сценарием, где доля пациентов составляла 50 % для каждого из препаратов. Результаты приведены в табл. 5.

Анализ «влияния на бюджет» показывает, что переход 25 % пациентов с препарата Ксеомин на препарат Диспорт® (при условии равенства исходных распределений долей препаратов) позволяет добиться экономии бюджетных средств в 11,7 %, что в контексте эпидемиологии ОНМК и ЧМТ в городе Москва означает экономию 23 миллионов рублей.

**Анализ чувствительности.** Однофакторный анализ чувствительности, выполненный путём повышения цены на препарат **абоботулотоксин А** до достижения значения в +25 % (с повторным выполнением анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» после повышения цены) подтвердил устойчивость модели к колебаниям цены на **абоботулотоксин А до 25 % включительно**.

После этого также проводился однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены остальных препаратов (инкоботулотоксин А и онаботулотоксин А) путём последовательного уменьшения цены на -25 % с шагом в 1 % с последующим перерасчётом результатов анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет».

В результате было установлено, что полученные в ходе исследования результаты устойчивы как к

увеличению цены на препарат Диспорт® (до +25 % включительно), так и к снижению цены на препараты Ботокс®, Ксеомин и Релатокс® (до -25 % включительно).

Показатели анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет», полученные в ходе данного анализа, приведены в табл. 6 и 7.

**Дополнительный анализ чувствительности: использование альтернативных кривых прекращения лечения.** Для оценки возможного влияния динамики прекращения лечения на результаты моделирования, был проведён анализ на основании альтернативной кривой с большей интенсивностью выбывания пациентов (при этом горизонт моделирования сократился до 345 дней ввиду интенсивного прекращения лечения пациентами) и вариантом модели без выбывания.

Для каждого из вариантов был повторно проведён анализ «затраты-эффективность», результаты представлены в табл. 8 и 9.

**Дополнительный анализ чувствительности: использование только российской инструкции для препарата Ботокс®.** Для оценки влияния принятого решения использовать полный объём известных клинических показаний для препарата Ботокс® (с целью обеспечения максимальной сопоставимости) был проведён дополнительный анализ чувствительности, при котором расчёт показателя эффективности затрат (CER) был осуществлён при допущении, что Ботокс® назначается только по показаниям и в дозировке, описанных в российской инструкции (что привело к снижению дозы препарата Ботокс® до 240 ЕД).

Результаты приведены в табл. 10.

Как видно из приведённых выше результатов, хотя изменение допущений относительно групп мышц, в отношении которых может применяться препарат Ботокс®, приводит к существенному снижению дозы, используемой для расчётов, и улучшению фармакоэкономических показателей препарата Ботокс® в ходе анализа «затраты-эффективность», изменения не носят принципиальный характер — фармакоэкономическое преимущество препарата Диспорт® сохраняется.

Таблица 3

Затраты на терапию сравниваемыми препаратами

Препарат	Количество флаконов на 1 терапевтическую сессию, уп.	Стоимость 1 терапевтической сессии на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 года на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 терапевтической сессии на всю группу, руб.	Стоимость 1 года на всю группу, руб.
Ботокс 100 ЕД	0	40 252	94 954	40 252 000	94 954 468
Ботокс 200 ЕД	2				
Ксеомин 100 ЕД	4	39 187	92 049	39 186 667	92 049 480
Диспорт 500 ЕД	2	32 478	58 948	32 478 000	58 947 570
Релатокс 100 ЕД	4	41 180	97 144	41 180 000	97 143 620

Таблица 4

Анализ «затраты-эффективность» (СЕА)

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	94 954 468	58 947 570	92 049 480	97 143 620
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
CER, руб.	641 584	316 752	619 028	656 376
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		48,8 %		

Таблица 5

Анализ «влияния на бюджет» (ВИА)

Число пациентов (в каждом из сценариев), чел.*	2557
Процент пациентов, перешедших на Диспорт® (сценарий перехода)	25 %
Расходы бюджета на препараты сравнения за 1 год в базовом сценарии, руб.	196 781 470
Расходы бюджета на препараты сравнения за 1 год в сценарии перехода на Диспорт®, руб.**	173 748 160
Разница, руб. (отрицательное значение указывает экономию при переходе на Диспорт®)	- 23 033 310 (-11,7 %)

Примечания: \* — Ботокс и Релатокс не принимают участие в данном анализе ввиду недостаточно благоприятных для них результатов анализа СЕА, \*\* — распределение препаратов в базовом сценарии принято за 50%/50% (допущение).

Таблица 6

Результаты анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» после повышения цены препарата Диспорт® (+ 25 %)

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
CER, руб.	641 584	395 940	619 028	656 376
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		36 %		
Экономия бюджетных средств при переходе с Ксеомин на Диспорт® (в рамках ранее описанной методологии анализа «влияния на бюджет»), руб.	13 606 571 (6,3%)			

Таблица 7

Результаты анализов «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» после понижения цены препаратов Ботокс®, Ксеомин и Релатокс® (- 25 %)

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
CER, руб.	481 188	316 752	464 271	492 282
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		31,8 %		
Экономия бюджетных средств при переходе с Ксеомин на Диспорт® (в рамках ранее описанной методологии анализа «влияния на бюджет»)	7 848 243 (4,7 %)			

Таблица 8

Анализ «затраты-эффективность» (СЕА) при допущении более интенсивного прекращения лечения пациентами

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	76 800 816	51 997 278	74 454 667	78 571 440
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
CER, руб.	518 924	279 405	500 704	530 888
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		44,2 %		

Таблица 9

Анализ «затраты-эффективность» (СЕА) при допущении более интенсивного прекращения лечения пациентами при допущении отсутствия прекращения лечения пациентами

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	120 756 000	64 956 000	117 560 000	123 540 000
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
СЕР, руб.	815 919	349 038	790 585	834 730
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		55,9 %		

Таблица 10

Анализ «затраты-эффективность» (СЕА) при допущении использования дозировки Ботокса®, равной 240 ЕД

Показатели	Ботокс®	Диспорт®	Ксеомин	Релатокс®
Затраты, руб.	75 070 457	58 947 570	92 049 480	97 143 620
Эффективность (продолжительность периода компенсации), дни	148	186,1	148,7	148
СЕР, руб.	507 233	316 752	619 028	656 376
Степень превосходства в рамках анализа «затраты-эффективность» по сравнению со вторым местом		48,8 %		

### Выводы

Проведённое моделирование терапии постинсультной спастичности верхней конечности у взрослых пациентов показало, что:

- применение препарата Диспорт® сопряжено с наименьшей величиной прямых медицинских затрат;
- препарат Диспорт® в ходе анализа «затраты-эффективность» показал наименьший коэффициент эффективности затрат, а следовательно, обладает фармакоэкономическим преимуществом;
- проведённый анализ «влияния на бюджет» показал, что переход 25 % пациентов с препарата Ксеомин на препарат Диспорт® позволяет добиться экономии бюджетных средств в 11,7 %, что в контексте эпидемиологии ОНМК и ЧМТ в городе Москва означает экономию 23 миллионов рублей в год;

- проведённые анализы чувствительности указывают, что полученные результаты устойчивы как к повышению цены на препарат Диспорт®, так и к понижению цены препаратов Ботокс, Ксеомин, Релатокс.
- проведённые анализы чувствительности демонстрируют и тот факт, что полученные результаты устойчивы к изменению динамики прекращения лечения пациентами, а также существенному изменению дозировки препарата Ботокс® (при использовании других данных относительно доступных для терапии препаратом Ботокс® групп мышц).

Эти результаты демонстрируют, что препарат Диспорт® обладает фармакоэкономическим преимуществом при терапии спастичности верхней конечности при поражениях головного мозга в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Участие авторов.** Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е., Байкова А.Н. — проведение исследования, написание текста публикации, построение математической модели, проведение расчётов, редактирование текста публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белоусов Дмитрий Юрьевич**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-код: 6067-9067

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

**Чеберда Алексей Евгеньевич**

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-код: 6912-3783

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

**Байкова Анна Николаевна**

медицинский советник компании ООО «Ипсен», Москва

**Belousov Dmitry**

*Corresponding author*

e-mail: clinvest@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-2164-8290

SPIN-code: 6067-9067

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

**Cheberda Alexey**

ORCID ID: 0000-0001-8201-7321

SPIN-code: 6912-3783

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

**Baikova Anna**

MD, Medical advisor LLC Ipsen, Russia, Moscow

Литература / References

- Ashford S, Fheodoroff K, Jacinto J, Turner-Stokes L. Common goal areas in the treatment of upper limb spasticity: a multicentre analysis. *Clinical Rehabilitation*. 2015;30(6):617–622. DOI: 10.1177/0269215515593391
- Barnes M, Kocer S, Fernandez MM, Balcaitene J, Fheodoroff K. An international survey of patients living with spasticity. *Disability and Rehabilitation*. 2017;39(14):1428–1434, DOI:10.1080/09638288.2016.1198432
- Bensmail D, Hanschmann A, Wissel J. Satisfaction with botulinum toxin treatment in post-stroke spasticity: results from two cross-sectional surveys (patients and physicians). *Journal of Medical Economics*. 2014; 17(9):618–625, DOI: 10.3111/13696998.2014.925462
- Dong Y, Wu T, Hu X, Wang T. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2017;53:256–267.
- Fonfria E, Maignel J, Lezmi S, et al. The Expanding Therapeutic Utility of Botulinum Neurotoxins. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5):208. DOI.org/10.3390/toxins10050208
- Ghasemi M, Salari M, Khorvash F, Shaygannejad V. A literature review on the efficacy and safety of botulinum toxin: an injection in post-stroke spasticity. *Int J Prev Med*. 2013;4(Suppl 2):S147–S158
- Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, et al. Effects of repeated abobotulinumtoxin A injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve* 2018;57(2):245–254
- Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve*. 2005;31:552–571
- Kinnear BZ, Lannin NA, Cusick A, Harvey LA, Rawicki B. Rehabilitation therapies after botulinum toxin-A injection to manage limb spasticity: a systematic review. *Phys Ther*. 2014;94:1569–1581.
- Lynne Turner-Stokes et al. Time to retreatment with botulinum toxin a in upper limb spasticity management: upper limb International spasticity (ulis)-iii study interim analysis, poster presented in Toxins. 16–19 January, 2019 Denmark, Copenhagen.
- Naimark DM, Kabboul NN, Krahn MD. The half-cycle correction revisited: redemption of a kludge. *Med Decis Making*. 2013;33(7):961–70. Epub 2013/09/21. DOI: 10.1177/0272989X13501558
- Poltawski L, Allison R, Briscoe S, et al. Assessing the impact of upper limb disability following stroke: a qualitative enquiry using internet-based personal accounts of stroke survivors. *Disability and Rehabilitation*. 2016;38(10):945–951. DOI:10.3109/09638288.2015.1068383.
- 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
- Rychlik R, Kreimendahl F, Schnur N, et al. Quality of life and costs of spasticity treatment in German stroke patients. *Health Economics Review*. 2016;6:27 DOI:10.1186/s13561-016-0107-5

- Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. *Toxins*. 2016;8(3):65.
- Schwartz R. *Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods*. 2008. The MIT Press.
- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making a practical guide. *Medical decision making*. 1993;13(4):322–38.
- Switching Botulinum Toxin A Products for Patients with Upper Limb Spasticity or Cervical Dystonia: A Review of Clinical Effectiveness. Ottawa: CADTH; 2018 Feb. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
- Tardieu G, Lacert P. Le tonus et ses troubles en Clinique. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. 1977, Paris: Neurologie.
- 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.
- Turner-Stokes L, Ashford S, Jacinto J, et al. Impact of integrated upper limb spasticity management including botulinum toxin A on patient-centred goal attainment: rationale and protocol for an international prospective, longitudinal cohort study (ULIS-III). *BMJ Open*. 2016;6:e011157. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011157
- Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*. 2013. 80(3 Suppl 2): p. S13–9.
- Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. [Аналитическая система БД «Курсор» 2017 г. (In Russ.)]. [Электронный ресурс]. URL: http://cursor-is.ru/ru/
- Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», — М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ. [Belousov YuB, Belousov, DYu. Uchebnoe posobie «Osnovy farmakoeconomicheskikh issledovaniy». Moscow: 2000 g. Nacional'nyj fond sodejstviya nauchnym i klinicheskim issledovaniyam pri RGMU (In Russ.)]
- 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. — С. 14—23. [Zyryanov SK, Belousov DYu, Cheberda AE. Pharmacoeconomic analysis of Xeomin® for treatment patients with focal dystonia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016;2:14–23. (In Russ.)]
- Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулинического токсина при терапии постинсультной спастичности верхней конечности // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2014. — Т.2. — №3. — С.28–37. [Kulikov AYu, Ugrehelidze DT. Farmakoeconomicheskoe issledovanie primeneniya preparatov botulinicheskogo toksina pri terapii postinsul'tnoy spastichnosti verhney konechnosti. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika*. 2014;2(3): 28–37. (In Russ.)]

27. Методические рекомендации ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственных препаратов. [Metodicheskie rekomendacii FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-ekonomicheskoy ocenki lekarstvennogo preparata. (In Russ).] [Электронный ресурс]. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%601-23.12.2016.pdf> (дата обращения: 08.11.2018)
28. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III 2017, Москва. [Ministerstvo zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii Departament monitoringa analiza i strategicheskogo razvitiya zdravooohraneniya, FGBU «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravooohraneniya» Minzdrava Rossii, Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy. CHast' III 2017, Moscow. (In Russ).]
29. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 г. № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002. [Otraslevoj standart «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya». Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 g. № 163 vmeste s OST 91500.14.0001-2002. (In Russ).]
30. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Релатокс®. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Relatoks®. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=8847ed5f-1791-4458-92f5-e7a7c8aa7aa4&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8847ed5f-1791-4458-92f5-e7a7c8aa7aa4&t=) (дата обращения: 08.11.2018)
31. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Ботокс®. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Botoks®. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Botoks®. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=95e666db-bd29-474b-92a5-d9e06c115be5&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=95e666db-bd29-474b-92a5-d9e06c115be5&t=) (дата обращения: 08.11.2018)
32. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Ксеомин. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Kseomin. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9e711a06-84e2-4dab-b68b-d653961ff91c&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e711a06-84e2-4dab-b68b-d653961ff91c&t=) (дата обращения: 08.11.2018)
33. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. Инструкция по применению препарата Диспорт®. [Sajt Gosudarstvennogo reestra lekarstvennyh sredstv. Instrukciya po primeneniyu preparata Disport®. (In Russ).] [Электронный ресурс] URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c8a00875-6eb6-4d12-9784-72e2c5e75766&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c8a00875-6eb6-4d12-9784-72e2c5e75766&t=) (дата обращения: 08.11.2018)
34. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение синдрома спастичности у взрослых пациентов с очаговыми поражениями центральной нервной системы», 2016. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Diagnostika i lechenie sindroma spastichnosti u vzroslyh pacientov s ochagovymi porazheniyami central'noj nervnoj sistemy», 2016. (In Russ).]
35. Хатькова СЕ, Костенко ЕВ, Похабов ДВ и др. Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс® в сравнении с Ботоксом® при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование) // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2017. — Т.9. — №1. — С.71—77. [Khatkova SE, Kostenko EV, Pokhabov DV, et al. Evaluation of the safety and efficacy of the Russian botulinum toxin-A relatox versus botox in treating arm and hand spasticity after ischemic stroke: A multicenter randomized trial. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2017;9(1):71—77. (In Russ).] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-71-77>
36. Ягудина Р.И., Чибилев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // *Фармакоэкономика*. — 2010. — №2. — С.12—18. [Yagudina RI, Chibulyaev VA. Clinical and Surrogate Endpoints Application in Pharmacoeconomic Researches. *Farmakoeconomika*. 2010;2:12—18. (In Russ).]