

Фармакоэкономика применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП

Колбин А.С.^{1,2}, Виллюм И.А.², Проскурин М.А.², Балыкина Ю.Е.²

¹ — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Впервые в российских условиях был проведен фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии детского церебрального паралича (ДЦП) в сравнении со стандартной клинической практикой. Совместно с клинико-экономическим моделированием проводили анализ «типичной практики» с помощью опроса экспертов (врачей-неврологов). Оценивали три медицинские технологии: лечение с использованием медикаментозной локальной миорелаксации Ботоксом® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с использованием медикаментозной локальной миорелаксации Диспортом® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с применением стандартной клинической практики, включающее реабилитационные и ортопедические мероприятия. При моделировании применяли цикл Маркова, вероятностный анализ чувствительности и анализ «влияние на бюджет». В результате было показано, что применение Ботокса® в сочетании со стандартной клинической практикой в терапии синдрома фокальной спастичности у пациентов с ДЦП является экономически целесообразной медицинской технологией. Для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность при наименьших затратах среди применяемых медицинских технологий лечения спастического синдрома у больных ДЦП. С позиции анализа «влияние на бюджет», применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой вероятно позволит дополнительно сэкономить до 239 387 964 руб. в течение трёх лет, из расчёта на 1000 больных с ДЦП. Полученные при математическом моделировании результаты соотносятся с данными «типичной» клинической практики.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ботулинический токсин типа А, Ботокс, фармакоэкономика, затраты, анкетирование.

Pharmacoeconomic analysis of botulinum toxin in complex therapy for cerebral palsy

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilium I.A.², Proskurin M.A.², Balykina U.E.²

¹ — First St Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

² — St Petersburg State University

Abstract. We have performed the first-ever pharmacoeconomic analysis in a Russian context of botulin toxin drugs as part of combined therapy for juvenile cerebral palsy (JCP) compared to standard clinical practice. Along with health economic modelling, an analysis of “routine clinical practice” was conducted by means of a survey of experts (practicing neurologists). Three medical approaches were evaluated: treatment with the use of drug-induced local myorelaxation via Botox® combined with standard clinical practice; treatment with the use of drug-induced local myorelaxation via Dysport® combined with standard clinical practice, and treatment in accordance with standard clinical practice, including rehabilitative and orthopedic care. Markov cycles, probabilistic sensitivity analysis, and budget impact analysis were used for modelling. The results show that the use of Botox® combined with standard clinical practice for treatment of focal spasticity in patients with JCP is an economically advantageous medical approach. This strategy was characterized by high clinical effectiveness with the lowest expenses of the medical approaches compared for treatment of spastic syndrome in JCP patients. As for the budget impact analysis, use of Botox® combined with standard clinical practice would allow saving up to an additional RUB 239 387 964 per 1000 patients with JCP over three years. The results of mathematical modelling correspond with information from “typical” clinical practice.

Keywords: juvenile cerebral palsy, botulinum toxin type A, Botox, pharmacoeconomics, costs, survey.

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор; заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии, Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел. +7 (921) 759-04-49

Актуальность

В структуре первичной детской инвалидности ведущие позиции занимают врождённые аномалии развития и болезни нервной системы. Среди заболеваний нервной системы лидером считают детский церебральный паралич (ДЦП) [1, 2], распространённость которого по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации (РФ) в 2012 г. составляла 343,6 случая на 100 тыс. детского населения [3]. При этом, по некоторым данным, в РФ не менее 1,5 млн. таких пациентов [4]. Одним из основных симптомокомплексов при ДЦП является спастичность. Неотъемлемой частью терапии спастичности считают медикаментозную локальную миорелаксацию лекарственными средствами ботулинического токсина типа А — Ботокс® и Диспорт® в сочетании с физиотерапией, кинезиотерапией, лечебной физкультурой (ЛФК) и ортопедической коррекцией [5-9]. Клиническая эффективность ботулинического токсина типа А (БТА) в терапии спастического синдрома при ДЦП была доказана многочисленными рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями (РККИ) [10-17]. Необходимо также отметить такие методы, как этапное гипсование [5, 9-11, 18, 19], приём пероральных миорелаксантов [20], оперативная коррекция двигательных нарушений [21, 22], а также методы функциональной нейрохирургии — селективная дорзальная ризотомия — разделение задних корешков L2-S1 на фасцикулярные группы на уровне конского хвоста [23-25]. Физиотерапевтические методы, массаж и лечебная гимнастика относят к восстановительным мероприятиям [26, 27].

Комплексный подход и сочетание нескольких методов лечения у одного больного с ДЦП, делают терапию достаточно дорогостоящей. Возникает необходимость рационального использования государственных средств, так как все основные расходы по реабилитации в развитых странах берёт на себя государство или страховые компании. В связи с этим, целью настоящей экспертизы было определение целесообразности применения препаратов БТА Ботокс® и Диспорт® в комплексной терапии ДЦП в сравнении со стандартной клинической практикой при помощи фармакоэкономической оценки с позиции государственной системы здравоохранения в условиях РФ.

Методы

Для решения вышеуказанной цели применяли два взаимодополняющих подхода. Во-первых, было проведено клинико-экономическое моделирование. Во-вторых, проведён опрос российских экспертов, как элемент фармакоэпидемиологического исследования.

Подход первый. При проведении клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» применяемые в РФ [28]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор структуры модели (модель Маркова); проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [29-32]. Применяли анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Дополнительно был выполнен анализ «влияния на бюджет» с годичной и трёхлетней перспективой [33].

Подход второй. Для выявления «типичной практики» применяли опрос экспертов — специалистов в исследуемой области медицины (детских неврологов, имеющих опыт применения препаратов БТА в разных регионах РФ). Использовали специально разработанные анкеты (опросники), которые заполняли подготовленные интервьюеры при личной беседе с опрашиваемыми.

Результаты показателя CER были оценены по показателю «порог готовности общества платить» (wtP — willingness to pay ratio) за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения [31]. В РФ в 2013 г. wtP составлял 1 396 140 руб. [53, 54]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение клинического эффекта от применения ботулинического токсина типа А в терапии спастического синдрома при ДЦП, т.е. является фармакоэкономически целесообразным в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Анализ чувствительности. Был проведён много-сторонний анализ чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лекарств и затраты. Это было сделано, изменяя параметры по одному от -25% до +25% их ценностей от полученного результата.

Перспектива исследования. Исследование проведено с перспективы системы здравоохранения и социального страхования, т.е. все затраты были отнесены к расходам системы здравоохранения и социального страхования, при этом затраты из денежных средств пациентов не учитывали.

Характеристика затрат и показателей эффективности

Стоимость лечения. Был составлен перечень прямых медицинских затрат: стоимость курса терапии препаратами БТА; стоимость лечения с помощью метода стандартной клинической практики; стоимость оперативного вмешательства — нейроорто-

педических операций; затраты на госпитализацию для проведения оперативных вмешательств; затраты на обследование перед стационарным лечением; стоимость сопутствующего восстановительного лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии. Затраты на лечение были оценены на основании данных «ФАРМиндекс — профессиональный фармацевтический портал» [34], Государственного реестра предельных отпускных цен [35] и других источников.

Эффективность лечения. Для выявления данных по эффективности лечения ДЦП, был проведен систематический анализ литературных данных по применению БТА у пациентов в возрасте от 2 до 17 лет. Базовые характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов модели

Характеристики	Больные ДЦП с синдромом спастичности, n = 597
Средний возраст, лет	4,6 (3,7 — 5,6)
Пол	
Мужчины	364 (61%)
Женщины	233 (39%)
Виды спастического синдрома	Гемиплегия 239 (40%) Диплегия 328 (55%) Три/Квадриплегия 30 (5%)

В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам РККИ [2, 5-7, 9-19, 21-27, 36-40]. Клиническую оценку результатов исследований проводили по двум шкалам:

- Ashworth (стандартная пятибалльная шкала для оценки тяжести спастического синдрома);
- GMFM-66, 88 (Gross Motor Function Measure — 66, 88 — шкала по оценки основных моторных функций) [41].

Критериями эффективности были: изменение объёма движений (не менее 50% от исходного уровня); изменение тонуса (до 1,5-2 баллов по шкале); динамика моторных функций [17]. Показатели эффективности, используемые при моделировании (табл. 2) представляют собой сводные показатели, сформированные на основе данных РККИ, учитывающие в совокупности перечисленные выше критерии эффективности.

Структура моделей. Оценивали три медицинские технологии при ДЦП (рис. 1): лечение с использованием Ботокса® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с использованием Диспорта® в сочетании со стандартной клинической практикой; лечение с применением стандартной клинической практики, включающее реабилитационные и ортопедические мероприятия [2, 5-7, 9-19, 21-27, 36-40, 42]. Модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей были проанализированы прямые медицинские затраты и эффективность. Нейрохирургическую операцию как самостоятельный способ уменьшения симптомов спастичности не оценивали [25].

В случае эффективной терапии при использовании различных медицинских технологий преодоления спастичности пациенты входили в цикл Маркова, описывающий регулярное применение определённой стратегии с учётом эффективности её применения. Конечным состоянием цикла Маркова считали выполнение оперативного вмешательства. Оперативное вмешательство выполнялось в случае развития контрактур и наличии показаний.

Длительность цикла — 12 месяцев, горизонт моделирования — 3 года.

Схематическое представление модели «дерева решений» для лечения спастичности у больных ДЦП приведено на рис. 1.

Источники данных для математического моделирования табл. 2.

Таблица 2

Показатели эффективности терапии спастического синдрома в зависимости от медицинской стратегии [10, 12-14, 16, 43-45]

Стратегия терапии спастического синдрома	Эффективное лечение (сводный показатель по основным критериям эффективности), %	Неэффективное лечение (сводный показатель по основным критериям эффективности), %	Источники данных
Медикаментозная локальная миорелаксация — Ботокс®	65,12	34,88	Komann L.A. et al, 1993, 2000 [10, 12]; Sutherland D.H. et al, 1999 [14]; Corry I.S. et al, 1997 [16]
Медикаментозная локальная миорелаксация — Диспорт®	62,65	37,35	Ubhi T. et al, 2000 [13]; Corry I.S. et al, 1997 [16]; Baker R. et al, 2002; Baird M.W. et al, 2010 [44]
Стандартная клиническая практика	27,70	72,30	Komann L.A. et al, 1993, 2000 [10, 12]; Ubhi T. et al, 2000 [13]; Sutherland D.H. et al, 1999 [14]; Flett P.J. et al, 1999 [45]

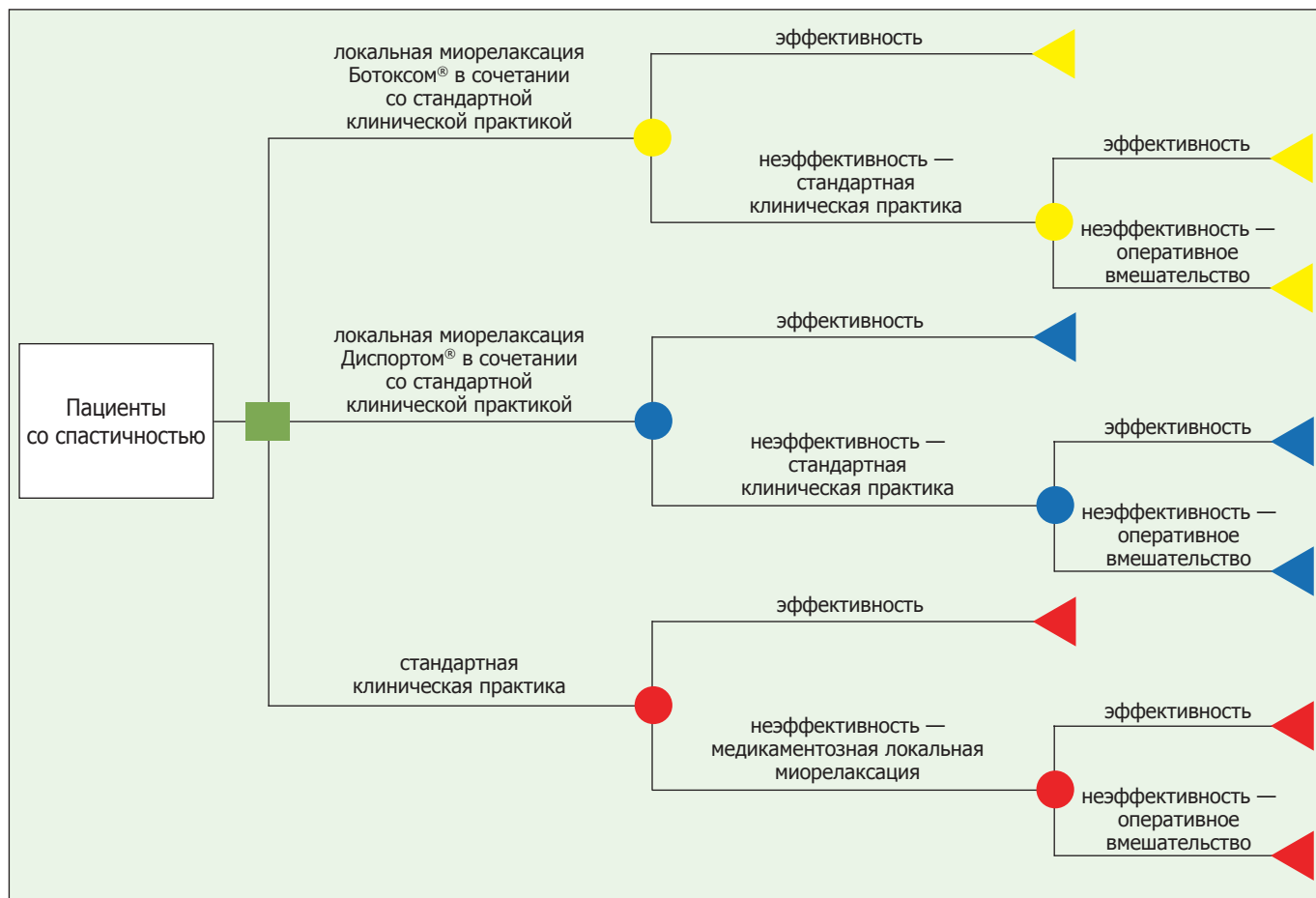


Рис. 1. Модель — анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности регресса спастического синдрома у больных ДЦП с использованием стратегий с применением стандартной клинической практики и стратегий медикаментозной локальной миорелаксации препаратами Ботокс® или Диспорт® в сочетании со стандартной клинической практикой

Расчёт стоимости лечения с помощью стандартной клинической практики

Установленного нормативными документами тарифа на медицинские услуги, которые оказываются в рамках данной стратегии, в РФ не предусмотрено [5, 18, 19, 37-40]. В модели стоимость состояла из: этапного гипсования, восстановительного лечения, сопутствующей медикаментозной терапии, санаторно-курортного лечения [5, 12-14, 16, 18, 19, 35, 37-40, 43, 46] и составила на 1 год лечения 70 489,02 руб. (табл. 3).

Таблица 3

Итоговые затраты на стратегию с применением стандартной клинической практики

Перечень медицинских мероприятий	Стоимость, руб.
Сопутствующая медикаментозная терапия	765,64
Восстановительное лечение	8 841,40
Этапное гипсование (с учётом частоты предоставления)	25 637,47
Итого, курсовая стоимость	35 244,51
Итого, годовая стоимость (2 курса/год)	70 489,02

Расчёт курсовой стоимости лечения препаратами Ботокс® или Диспорт® составил 29 857,90 (максимальная суммарная доза 200 ЕД) и 36 088,26 (максимальная суммарная доза 1000 ЕД) руб. соответственно с учётом предельной оптовой надбавки [47] и НДС 10% [35, 47]. В модели были использованы максимальные суммарные дозы в соответствии с инструкциями по медицинскому применению [35] и средними дозами в дополнительном стоимостном анализе на основе данных опроса экспертов.

Стоимость приёма врачей-специалистов составила 800,80 руб., а затраты на проведение электромиографии (ЭМГ) — 954,64 руб.

Итоговые затраты по оцениваемым стратегиям с применением медикаментозной локальной миорелаксации представлены в табл. 4.

Итоговая стоимость проведения оперативного вмешательства в случае неэффективности оцениваемых медицинских стратегий включала: стоимость нейроортопедической операции; стоимость анестезиологического пособия; стоимость госпитализации с учётом количества койко-дней; стоимость стандартного обследования перед оперативным вмеша-

Итоговые затраты на стратегию с применением медикаментозной локальной миорелаксации в сочетании со стандартной клинической практикой

Виды затрат	Ботокс®	Диспорт®
Курсовая стоимость препаратов БТА	29 857,90	36 088,26
Сопутствующая медикаментозная терапия	765,64	
Восстановительное лечение	8 841,40	
Этапное гипсование (с учётом частоты предоставления*)	10 254,99	
Итого, курсовая стоимость	49 719,93	55 950,29
Итого, годовая стоимость (2 курса/год*)	99 439,86	111 900,58

Примечание. * — консолидированные данные из РККИ и опроса экспертов.

тельством (перед госпитализацией в амбулаторных условиях); стоимость восстановительного лечения и сопутствующей медикаментозной терапией и составила 68 910,26 руб.

С помощью модели Маркова были рассчитаны различные состояния модели в зависимости от времени [25, 48-50]. Общая стоимость и эффективность по каждой стратегии оценивали на конец года (конец каждого цикла). Вероятности перехода сохранялись одинаковыми для последующего цикла.

Опросник

Опрос экспертов был проведён для выявления подходов лечения типичной клинической практики и использования полученных данных в модели. Было проанализировано 43 заполненные анкеты из 12 городов 8 регионов РФ. В анкетировании принимали участие практикующие врачи-неврологи педиатрической службы, имеющие опыт применения препаратов БТА, выступающие в роли экспертов, в следующих городах и регионах: г. Москва и населённые пункты Московской области, регион — «Москва»; г. Санкт-Петербург и г. Архангельск, регион — регион «Северо-Запад»; г. Пятигорск — регион «Юг»; г. Нижний Новгород, г. Казань и г. Самара, регион «Волга»; г. Кемерово и г. Иркутск, регион «Сибирь». Анкетирование врачей проводили для каждого из оцениваемых препаратов БТА: Ботокса® и Диспорта®.

Опросник состоял из следующих вопросов:

1. средняя суммарная доза БТА (ЕД) за процедуру;
2. среднее количество инъекций БТА в год;
3. длительность клинического эффекта после инъекции БТА в месяцах;
4. выраженность клинического эффекта через три месяца после инъекции БТА по десятибалльной шкале;
5. процент больных с динамическим эквинусом, которым проводится этапное гипсование в вашем медицинском центре;
6. среднее количество курсов реабилитационно-восстановительного лечения в год проводится одному пациенту с ДЦП;
7. средняя длительность одного курса реабилитационно-восстановительного лечения, мес.;

8. процент больных с динамическим эквинусом, которым проводится этапное гипсование в сочетании с инъекциями БТА в вашем медицинском центре.

Результаты

Клинико-экономическая экспертиза на основе моделирования

Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы (горизонт моделирования — 3 года). На рис. 2 представлены результаты анализа прямых медицинских затрат на трёхлетний период.

Как видно из данных на рис. 2, наименьшие прямые медицинские затраты по результатам лечения в течение 3-х лет были у стратегии Ботокса® — 274 903 руб. Несколько дороже была стратегия использования Диспорта® — 288 461 руб. Наиболее дорогостоящей являлась стандартная клиническая практика — 514 291 руб., что на 87% выше стоимости стратегии Ботокса®.

Моделирование. Результаты продемонстрировали, что терапия ДЦП с Ботоксом® являлась наиболее эффективной, как в случае рассмотрения одного курса терапии (вероятность эффекта терапии 0,65), так и по итогам трёхлетнего наблюдения. При оценке эффективности лечения в течение 3-х лет наименьшей эффективностью обладала стратегия стандартной клинической практики (вероятность эффекта 0,27, что на 13,3% ниже соответствующего показателя при использовании препарата Диспорт® и на 18,5% ниже соответствующей эффективности в случае стратегии с применением Ботокса®).

С точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия применения Ботокса® обладала наибольшей эффективностью по сравнению с другими оцениваемыми медицинскими технологиями, при этом она являлась также и более дешёвой альтернативой. Данный результат наблюдался как при оценке эффективности в случае отсутствия оперативного вмешательства, так и при оценке общей эффективности и общих затрат по итогам 3-х лет использования

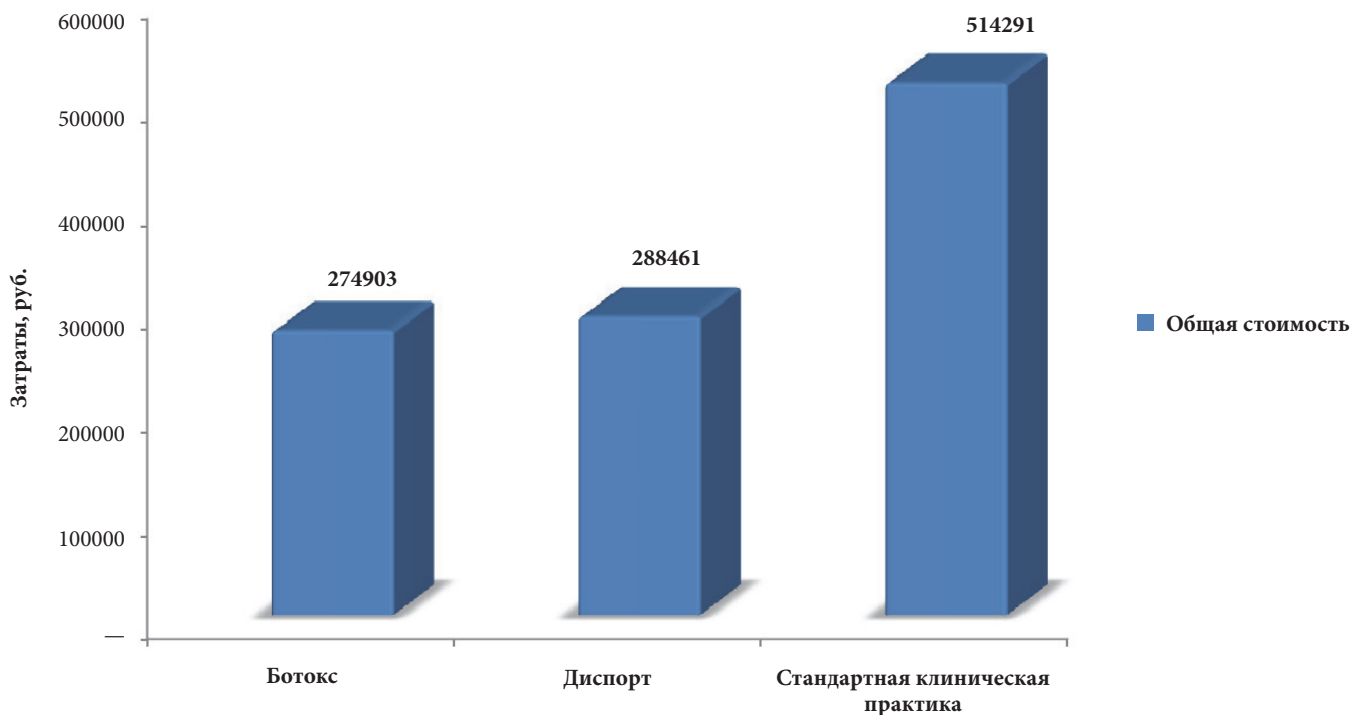


Рис. 2. Общие затраты стратегий сравнения с учётом вероятности оперативного вмешательства в расчёте на одного пациента за 3 года

указанной стратегии. При сравнении применения препаратов Ботокс® и Диспорт®, последний обладает несколько меньшей эффективностью, при этом расходы на его применение выше, чем у стратегии с использованием Ботокса®. Коэффициенты CER, характеризующие общую эффективность затрат на терапию одного пациента в течение 3-х лет для Ботокса®, Диспорта® и стандартной клинической практики составили по возрастающей: 367 607 руб., 395 173 руб. и 696 033 руб., соответственно. Аналогично, наименьший коэффициент CER наблюдался в случае использования стратегии Ботокса® и при оценке эффективности одного курса терапии, а также и при отсутствии оперативного вмешательства в течение 3-х лет.

Вероятностный анализ чувствительности

Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии и представлены на рис. 3.

В результате, при одновременном многократном изменении таких параметров как эффективность и стоимость препаратов сравнения стратегия Ботокса® показала несколько большую эффективность в сравнении со стратегией использования Диспорта®, при этом Ботокс® оставался менее затратной стратегией. В случае оценки общей эффективности и суммарных затрат стратегий, применение стандартной клинической практики оставалось наиболее дорогостоящей стратегией лечения синдрома спастичности. Наиболее эффективной и наименее затратной была стратегия применения препарата Ботокс®.

Анализ влияния на бюджет

Были рассчитаны суммарные затраты бюджета здравоохранения РФ при применении Ботокса®, Диспорта® и стандартной клинической практики для лечения пациентов со спастическим синдромом. Разница в суммарных прямых затратах определялась как экономия при применении той или иной стратегии. Так же было рассчитано число пациентов, на которых можно было потратить сэкономленные средства. В табл. 2 представлены результаты сравнения суммарных прямых медицинских затрат при применении рассматриваемых стратегий лечения. Были рассчитаны затраты при лечении 1000 пациентов разными стратегиями и рассмотрено три случая: 100% пациентов получают рассматриваемый препарат, 60% и 30%.

Как видно из табл. 5, Ботокс® является наиболее предпочтительной стратегией с точки зрения анализа «влияние на бюджет»: использование стратегии с применением Ботокса® позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить данной стратегией (Ботокса®) дополнительно значительное количество пациентов.

Опрос экспертов — выявление «типичной практики»

В ходе оценки результатов анкетирования практикующих врачей для двух групп пациентов (Ботокс® и Диспорт®) было показано, что показатели применения препаратов БТА и методов стандартной клинической практики, используемые при моделировании

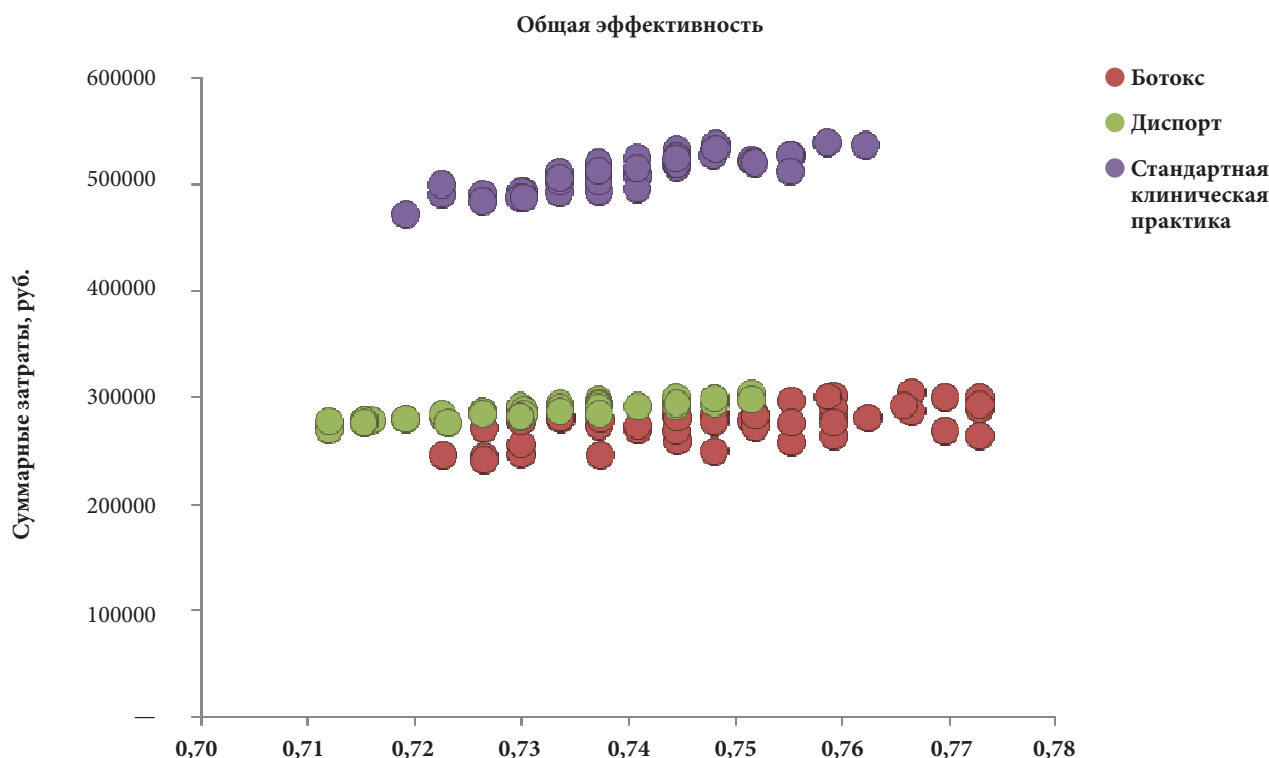


Рис. 3. Соотношение общей эффективности и суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении ключевых показателей

Таблица 5

Сравнение суммарных затрат при лечении синдрома спастичности (горизонт моделирования 3 года)

Рассматриваемая терапия	100% пациентов получают терапию	60% пациентов получают терапию	30% пациентов получают терапию
<i>Суммарные затраты в рублях</i>			
Ботокс®	274 902 797	164 941 678	82 470 839
Диспорт®	288 460 589	173 076 353	86 538 177
Экономия при применении Ботокса®	13 557 792	8 134 675	4 067 338
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом Ботокс® при бюджете, равном применению Ботокса®	49	30	15
Стандартная клиническая практика	514 290 761	308 574 457	154 287 228
Экономия при применении Ботокса®	239 387 964	143 632 779	71 816 389
Количество дополнительно пролеченных пациентов препаратом Ботокс® при бюджете, равном применению Ботокса®	871	522	261

и полученные в ходе проведения фармакоэпидемиологического исследования в условиях реальной клинической практики, имели некоторые различия. Так, доля пациентов с этапным гипсованием в стандартной клинической практике при моделировании была 20%, при фармакоэпидемиологическом исследовании — 16%; количество инъекций препаратов БТА в год — 2,0 и 2,5 соответственно, показатели использования РВЛ — 2,0 и 2,87 соответственно. Это возможно объяснить тем, что в ходе фармакоэкономического моделирования использовались дан-

ные, полученные из РККИ. Для того, чтобы свести к минимуму влияние этих различий на результаты настоящей клинко-экономической экспертизы, был проведён вероятностный анализ чувствительности.

Допуская влияние результатов фармакоэпидемиологического исследования на формирование структуры затрат на оказание медицинской помощи по той или иной стратегии, пересмотрены итоговые стоимости по оцениваемым технологиям. Итоговые затраты по каждой из известных стратегий представлены в табл. 6 из расчёта на одного пациента в год.

Таблица 6
Изменение затрат на оказание медицинской помощи согласно оцениваемым стратегиям

Стоимость стратегии в год	Моделирование, руб.	Фармакоэпидемиологический анализ, руб.
Ботокс®	99 439,86	95 337,86
Диспорт®	111 900,58	107 798,62
Стандартная клиническая практика	70 489,02	35 622,06

Как видно из табл. 6, результаты фармакоэпидемиологического анализа могут повлиять на изменение итоговых затрат на оказание медицинской помощи согласно моделируемым стратегиям. Значимого влияния на результаты моделирования указанные изменения не оказывают, т.к. для моделирования показатели эффективности применения оцениваемых стратегий получены в условиях РККИ и отличаются от условий реальной практики и предусмотренным моделированием условиям, а влияние изменения параметров модели в рамках ценовых диапазонов основных затрат оценено с помощью анализа чувствительности. Кроме того, практически все результаты представлены из зарубежных исследований, что объясняет некоторые различия в подходах к терапии спастического синдрома у детей с ДЦП, при этом, использование отечественных исследований не представлялось возможным ввиду отсутствия обзоров соответствующего уровня доказательности, подходящего для фармакоэпидемиологического моделирования. Таким образом, показатели эффективности стандартной клинической практики, применяемые при моделировании, предусматривают достаточно широкое применение этапного гипсования с частотой предоставления до 0,5. Показателей эффективности с иной долей применения методов ортопедической коррекции в литературных данных найдено не было. Учитывая описанное, расчёты фармакоэкономического исследования были ориентированы на литературные данные, которые представляют собой сводные показатели использования оцениваемых стратегий. Данные анкетирования относительно типичной клинической практики были рассмотрены при расчётах в рамках анализа чувствительности с многократными изменениями параметров затрат, диапазон которых учитывал различия между показателями моделирования и данными анкетирования. Таким образом, результаты анализа чувствительности отражают достоверность полученных в ходе моделирования данных.

Обсуждение полученных данных

Впервые в российских условиях был проведён фармакоэкономический анализ применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП

в сравнении со стандартной клинической практикой. Уникальность данной экспертной работы заключается так же в том, что совместно с клинико-экономическим моделированием проводили анализ «типичной практики» с помощью опроса экспертов (врачей-неврологов), данные которого использовались в модели.

Актуальность ДЦП в РФ складывается из целого ряда позиций — от высокой распространённости (2,5 случаев на 1 000 детей) и инвалидизации до привлечения к решению данной проблемы значительных материальных и людских ресурсов [1-4]. Основным направлением в лечение ДЦП является антиспастическая терапия, которая состоит из нескольких составляющих: медикаментозное; хирургическое; ортопедическая коррекция; физиотерапия и её разновидности; ЛФК. В настоящее время основой лечения является медикаментозная локальная миорелаксация с применением лекарственных препаратов БТА — Ботокса® и Диспорта®. Высокая клиническая эффективность и низкая частота неблагоприятных реакций этих препаратов доказана многочисленными РККИ и мета-анализами [12-25]. В то же время, фармакоэкономические аспекты данной медицинской технологии в РФ до настоящего времени оставались не ясными. Для решений данной задачи и было проведено настоящее исследование.

После проведения Марковского моделирования выделяли два варианта эффективности: вероятность отсутствия хирургического вмешательства через три года после начала лечения — «эффективное лечение с использованием оцениваемой технологии без оперативного вмешательства через три года»; эффективность с учётом вероятности оперативного вмешательства в течении трёх лет — «общая эффективность медицинской технологии по итогам трёх лет использования». Было выявлено, что при проведении одного курса терапии стандартная клиническая практика является наименее затратной — 35 244,51 руб. за курс. Затраты на стратегию с Ботоксом® и Диспортом® составили 49 719,93 руб. и 55 950,29 руб., соответственно. В случае эффективной терапии ДЦП в течении 3-х лет (в случае отсутствия оперативного вмешательства) наибольшие затраты отмечались при применении стратегии Диспорта® (345 375 руб.) и при использовании стандартной клинической практики (339 884 руб.). Наименьшие затраты показала стратегия использования Ботокс® — 311 490 руб. По итогам трёхлетнего моделирования суммарные общие затраты на стратегию препарата Ботокс® были наименьшие и более чем в 4 раза ниже порога «готовности общества платить», равного на момент исследования 1 396 140 руб. Таким образом, несмотря на то, что при рассмотрении стоимости одного курса терапии стандартная клиническая практика является наименее затратной, при оценке суммарных прямых медицинских затрат на лечение в течение 3-х лет данная стратегия теряет это преимущество.

Необходимо так же отметить, что терапия синдрома спастичности с помощью инъекций препарата Ботокс® являлась наиболее эффективной, как в случае рассмотрения одного курса терапии (вероятность эффекта терапии 0,65), так и по итогам трёхлетнего наблюдения (общая эффективность составляла 75%). Таким образом, стратегия с применением препарата Ботокс® являлась доминирующей с позиций эффективности затрат. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

По результатам проведенного анализа «влияние на бюджет», Ботокс® является наиболее предпочтительной стратегией, т.к. позволяет сохранить значительные средства бюджета, при этом сэкономленные средства позволяют пролечить стратегией Ботокса® дополнительно значительное количество пациентов. В зависимости от распространённости применения указанной стратегии, экономия средств составит от 71 816 389 руб. до 239 387 964 руб.

Было проанализировано 43 заполненные анкеты из 12 городов 8 регионов России. Показано, что данные, используемые при моделировании, и данные, полученные в ходе проведения фармакоэпидемиологического исследования в условиях реальной клинической практики, имели некоторые различия. В то же время, указанные различия были нивелированы после проведенного вероятностного анализа чувствительности по результатам основного сценария моделирования.

Таким образом, оценка полученных данных проведенного фармакоэпидемиологического анализа и соотнесение с показателями настоящего фармакоэкономического моделирования, отражает достаточную приближенность разработанной модели лечения спастического синдрома у детей с ДЦП к условиям реальной клинической практики.

Ограничения исследования

Проводимый фармакоэкономический анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования:

1. данные по эффективности и безопасности, используемые для показателей эффективности, получены

в условиях РККИ и могут отличаться от условий реальной практики и предусмотренным моделированием условиям;

2. используемые данные в моделировании получены из исследований, проводимых в разное время и условиях;
3. в расчёте прямых медицинских затрат на оказание помощи больным ДЦП с синдромом спастичности учитывались стандарты терапии, зарегистрированные в РФ, при этом описание популяции пациентов и показатели эффективности сформированы из зарубежных исследований;
4. в расчёте прямых медицинских затрат использовалось моделирование услуги на основе литературных данных, т.к. установленных тарифов на некоторые виды оказания медицинской помощи не существует.

Основные выводы

1. Применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой в терапии синдрома фокальной спастичности у пациентов с ДЦП является экономически целесообразной медицинской технологией.
2. Для данной стратегии характерны высокая клиническая эффективность при наименьших затратах среди применяемых медицинских технологий лечения спастического синдрома у больных ДЦП.
3. С позиции анализа «влияние на бюджет», широкое применение препарата Ботокс® в сочетании со стандартной клинической практикой позволит дополнительно сэкономить до 239 387 964 руб. в течение 3-х лет, из расчёта на 1000 больных с ДЦП.
4. Полученные при математическом моделировании результаты соотносятся с данными «типичной» клинической практики.

Конфликт интересов

Авторы благодарят ООО «Аллерган СНГ САРЛ» за финансовую поддержку данного исследования. Авторы не имеют конфликта интересов, который имел бы непосредственное отношение к содержанию данной статьи.

Литература

1. *Гузева В.А.* Руководство по детской неврологии. Медицинское Информационное Агентство (МИА), 2009.-640 с.
2. *Bjornson K., Hays R., Graubert C., et al.* Botulinum Toxin for Spasticity in Children with Cerebral Palsy: A Comprehensive Evaluation. *Pediatrics*. 2007; 120: 49—58.
3. Общая заболеваемость детского населения России (0 — 14 лет) в 2012 году. Статистические материалы. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47>.
4. Актуальные проблемы междисциплинарного подхода к этапной комплексной реабилитации детей с церебральным параличом: материалы научно-практического семинара с международным участием. — М.: МГПУ, 2013.- 15 — 22 с.
5. *Власенко С.В.* Особенности терапии нейроортопедического синдрома у больных детским церебральным параличом различными методами с позиции фармакоэкономического и клинического эффектов. // Таврический медико-биологический вестник. — 2011. — 1 (53). — С.14.
6. *Damiano D., Alter K.E., Chambers H.* New Clinical and Research Trends in Lower Extremity Management for Ambulatory Children with Cerebral Palsy. // *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009; 20(3): 469—491.
7. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review). // *Journal American Academy of Neurology*. 2010;74(4):336-343.

8. Семёнова К.А., Антонова В., Доценко В.И., Куренков А.Л., Семёнов А.С., Шейнкман О.Г. Новые подходы к профилактике и восстановительному лечению детского церебрального паралича. // Педиатрия. — 1999. — №2. — С. 913.
9. Семёнова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом. — М.: ИД «Закон и порядок», 2007.
10. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P., et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. // J Pediatr Orthop 1993; 13(4): 489-95.
11. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. // Dev Med Child Neurol 1994; 36: 386-96.
12. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B.P., et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy: a randomized double-blind placebo controlled trial. // J Pediatr Orthop 2000; 20: 108-115.
13. Ubhi T., Bhakta B.B., Ives H.L., et al. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. // Arch Dis Child 2000; 83: 481-87.
14. Sutherland D.H., Kauffmann K.R., Wyatt M.P., et al. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. // Gait Posture 1999; 10: 1-9.
15. Love S.C., Valentine J.P., Blair E.M., et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia; a randomized, controlled trial. // Eur J Neurol 2001; 8(suppl 5), 50-58.
16. Corry I.S., Cosgrove A.P., Walsh E.G., et al. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double blind trial. // Dev Med Child Neurol 1997; 39: 186-93.
17. Koog Y.H., Min B. Effects of botulinum toxin A on calf muscles in children with cerebral palsy: a systematic review. // Clin Rehabil OnlineFirst, <http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav>.
18. Blackmore A.M., Boettcher-Hunt E., Jordan M., et al. A systematic review of the effects of casting on equinus in children with cerebral palsy: an evidence report of the AACPD. // Dev Med Child Neurol 2007; 49: 781—90.
19. McNea A.E., Will E., Lin J.P., et al. The effect of serial casting on gait in children with cerebral palsy: preliminary results from a crossover trial. // Gait Posture. 2007;25(3):463-8.
20. Белоусова Е.Д. Диспорт в лечении эквиноварусной деформации стопы при детском церебральном параличе. // Неврологический журнал. — 2001. — Т.6. — №6. — С. 44.
21. Гонина О.В., Белокрылов Н.М. Варианты хирургической коррекции деформаций у детей с детским церебральным параличом. // Материалы научно-практической конференции детских травматологов-ортопедов России, С-Пб. -2004.-С. 422.
22. Куркин С.А., Винокуров В.А., Норкин И.А. Комплексное хирургическое лечение больных детским церебральным параличом. // Материалы симпозиума детских травматологов-ортопедов России. 2003. — С. 335.
23. Chicoine M.R., Park T.S., Kaufman B.A. Selective dorsal rhizotomy and rates of orthopedic surgery in children with spastic cerebral palsy. // Journal of Neurosurgery. 1997;86(1):34-39.
24. Farmer J.P., Sabbagh A.J. Selective dorsal rhizotomies in the treatment of spasticity related to cerebral palsy. // Childs Nervous System. 2007;23(9):991—1002.
25. Molenaers G., Desloovere K., De Cock P. The effect of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. // J Bone Joint Surg Am 2006; 88: 161 — 70.
26. Заикина Т.Т. Обзор методов физической реабилитации детей с церебральным параличом. // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. — 2006. — Т. 1.- № 1. — С. 156-162.
27. Белкина А., Пиотровский С. Опыт реабилитации больных детским церебральным параличом. // Врач. — 1997.- №6.- С. 18-19.
28. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011 г.
29. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). / под ред. Воробьева П.А. — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
30. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579 с.
31. Язудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011. — Т. 4. — № 1. — С. 7-13.
32. Walley T., Haucok A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216 с.
33. Adapted from Brosa M, Gisbert R, Rodríguez Barrios JM y Soto J.Principios, m—todos y aplicaciones del an—lisisdel impacto presupuestario en sanidad. PharmacoeconomicsSpanish Research Articles 2005;2:65—79.
34. Профессиональный фармацевтический портал — ФАРМиндекс. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pharmindex.ru/>.
35. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
36. Hawamdeh Z.M., Ibrahim A.I., Al-Qudah A.A. Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy. // Eur J Paediatr Neurol. 2007;43(3):311-8.
37. Brouwer B., Davidson L.K., Olney S.J. Serial casting in idiopathic toe-walkers and children with spastic cerebral palsy. // J Pediatr Orthop 2000: 221—225.
38. Corry I.S., Cosgrove A.P., Duffy, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomized prospective trial. // J Pediatr Orthop 1998; 18: 304—311.
39. Кенис В.М. Этапные гипсовые коррекции в лечении детей с детским церебральным параличом. // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. — 2006. — № 1. — С. 53-56.
40. Houltram J., Noble I. Botulinum toxin type A in management of eqvinus in children with cerebral palsy an evidence-based economic evaluation. // European Journal of Neurology 2001;8 Suppl 5:194-202.
41. Russell D.J. Gross motor function measure (GMFM-66 and GMFM-88) user's manual. London: Mac Keith Press; 2002.
42. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным детским церебральным параличом. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 29.11.2004, № 288.
43. Baker R., Jasinski M., Maciag-Tymecka I. et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. // Dev Med Child Neurol 2002; 44: 666—75.
44. Baird M.W., Vargus-Adams J. Outcome measures used in studies of botulinum toxin in childhood cerebral palsy: a systematic review. // J Child Neurol. 2010;25(6):721-7.
45. Flett P.J., Stern L.M., Waddy H., et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. // J Paediatr Child Health. 1999;35(1):71-7.
46. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга.
47. Постановление Правительства Санкт-Петербурга от 6 сентября 2010 г. № 1190 «Об установлении надбавок на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты».
48. Tedroff K. et al. Long-term effects of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. // Medicine&Child Neurology 2009, 51: 120 — 127.
49. Kanovsky P. et al. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy. // Medicine&Child Neurology 2009, 51: 436 — 445.
50. Molenaers G. et al. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: Treatment consistency. // Eur J Paediatr Neurol 2009; 13 (5): 421 — 429.
51. Постановление Правительства РФ от 22 октября 2012 г. №1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
52. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
53. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП). Федеральная служба государственной статистики, 2013 г. <http://www.gks.ru>.