С. О. СОЛОВЙОВ^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), д-р фарм. наук, професор,
О. В. НАЗАР¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>), канд. мед. наук, доцент,
М. В. ЛЕЛЕКА³ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>), канд. фарм. наук, доцент

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ

³ ТОВ «ІПСЕН УКРЕЙН СЕРВІСІЗ», м. Київ

АНАЛІЗ ВИТРАТ НА БОТУЛІНОТЕРАПІЮ СПАСТИЧНИХ ФОРМ ДИТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ В УКРАЇНІ

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, ботулінотерапія, мінімізація витрат

S. O. SOLOVIOV^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

O. V. NAZAR¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

M. V. LELEKA³ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

¹ Shupyk National Healthcare university of Ukraine, Kyiv

² National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv

³ LLC «IPSEN UKRAINE SERVICES», Kyiv

COST ANALYSIS OF BOTULINUM THERAPY OF SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY IN UKRAINE

Key words: cerebral palsy, botulinum therapy, cost minimization

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) – це група порушень механізмів розвитку рухів і положення тіла, що спричиняють обмеження активності, внаслідок непрогресуючих уражень головного мозку, що розвивається, плода або дитини. Моторні порушення при церебральних паралічах часто супроводжуються дефектами чутливості, когнітивних і комунікативних функцій, перцепції, поведінковими розладами, а також судомними припадками. Класифікацію ДЦП здійснюють відповідно до типу рухових розладів, які зазвичай поділяють на три клінічні форми: спастична, дискінетична та атактична. Близько 80% випадків становлять спастичні форми церебрального паралічу. Спастичність призводить до вторинних ортопедичних ускладнень, які спричиняють порушення мобільності пацієнта, обмеження його щоденної діяльності та самообслуговування, соціальної взаємодії. Спастичність також є частою причиною больового синдрому у дітей. Тому лікування спастичності є одним із важливих напрямів реабілітації дітей із церебральним паралічем [1–3].

Медична допомога дітям із ДЦП надається згідно з наказом МОЗ України № 286 від 09. 04. 2013 р. «Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями», оновленим у вигляді адаптованих клінічних настанов у 2018 р. [4].

Основною метою лікування спастичності є поліпшення рухової функції, зменшення болю та запобігання ускладненням, покращення якості життя пацієнтів. До основних методик зменшення проявів спастичності належать медикаментозні засоби (центральні міорелаксанти, ботулінотерапія) та хірургічні методи лікування (ортопедична хірургічна корекція, спінальна дорзальна різотомія). Поряд із руховою реабілітацією, застосування ботулотоксину типу А (БотНТ-А) вважають одним з основних методів лікування вибору при фокальних спастичних та дистонічних синдромах незалежно від їх етіології [4, 5].

Ефективність та безпечність препаратів ботулінотерапії доведено в багатьох дослідженнях. Їх введено в міжнародні клінічні настанови та протоколи лікування та

реабілітації дітей зі спастичними формами церебрального паралічу країн Європи, США, Австралії та України, як препарати з доведеним високим рівнем доказовості для зниження спастичності. Досвід впровадження препаратів ботулінотерапії в Україні в лікування дітей зі спастичними формами церебрального паралічу починається з 2008 р., коли вперше було застосовано безкоштовну програму фармацевтичного забезпечення дітей із церебральним паралічем м. Києва на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1, а з 2012 р. дотепер – і по всіх регіонах України [6–7].

Аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ) на основі БоНТ-А у світі показав, що у цьому сегменті доступні три препарати зі схожим профілем ефективності та безпеки:

- аботулотоксин А (діюча речовина: *Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex. Один флакон містить комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін 500 ОД; Диспорт®, виробник Іпсен Біофарм Лімітед, Велика Британія);

- онаботулотоксин А (діюча речовина: ботулінічний токсин типу А (від *Clostridium botulinum*). Один флакон містить ботулінічного токсину типу А (від *Clostridium botulinum*) 100 одиниць-Аллерган; Ботокс®, виробник Аллерган Фармасьютикалз Ірландія, Ірландія);

- інкоботулотоксин А (діюча речовина: *Clostridium botulinum* neurotoxin type A; один флакон містить 50 LD₅₀ одиниць або 100 LD₅₀ одиниць ботулінічного нейротоксину *Clostridium Botulinum* типу А (150 кД), вільного від комплексоутворювальних білків [ботулінічний нейротоксин типу А, очищений від культур *Clostridium Botulinum* (штам Hall)]; Ксеомін®, виробник Мерц Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина).

Вищенаведені ЛЗ мають чіткі показання для застосування, які базуються на даних доказової медицини, а їхні біохімічні профілі різні, специфічні для кожного препарату і не взаємозамінні з іншими типами ботулотоксину. Зокрема необхідно зазначити, що Ксеомін® не показаний для лікування спастичних форм ДЦП.

В Україні зареєстровані два ЛЗ на основі БоНТ-А зі схожим профілем ефективності та безпеки у формі порошку для розчину для ін'єкцій для симптоматичного лікування фокальної спастичності у дітей з ДЦП:

- аботулотоксин А у дозуванні 300 ОД або 500 ОД на флакон;
- онаботулотоксин А у дозуванні 100 ОД та 200 ОД на флакон.

ЛЗ мають власні інструкцію щодо рекомендованої дози та кратності введення.

Треба зазначити, що аботулотоксин А – це єдиний препарат, який офіційно можна використовувати для лікування спастичності верхніх кінцівок у дітей від 2 років відповідно до інструкції МОЗ України. Це дає можливість використовувати ефективне лікування у дітей зі спастичним геміпарезом та активно залучати верхню кінцівку під час ігрової діяльності та при формування навичок самообслуговування: прийом їжі, одягання, роздягання і т. д.

Ботулінічний токсин типу А у дозуванні 500 ОД (абоботулотоксин А) та ботулінічний токсин типу А у дозуванні 100 ОД (онаботулотоксин А) включено до Національного переліку лікарських засобів, а в дозуваннях 300 ОД та 100 ОД – до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямом використання бюджетних коштів. Однак відсутні комплексні дослідження щодо порівняльного аналізу витрат на використання цих ЛЗ з урахуванням рекомендованої дози та кратності введення [13, 14].

Тому, метою цього дослідження було виконання порівняльного комплексного аналізу мінімізації витрат на ботулінотерапію спастичних форм ДЦП у пацієнтів віком від двох років і старше залежно від ваги та кратності введення.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з інструкцією до використання впродовж початкового та подальших сеансів лікування динамічної еквінусної деформації стопи, спричиненої фокальною спастичністю внаслідок ДЦП, у дітей віком від двох років максимальна загальна доза абоботулотоксину не має перевищувати 15 ОД/кг у разі введення в одну нижню кінцівку при геміплегії або 30 ОД/кг у разі введення в обидві нижні кінцівки при диплегії (табл. 1) [15].

Т а б л и ц я 1

Рекомендовані дози абоботулотоксину

М'язи	Рекомендована доза абоботулотоксину у разі введення в один м'яз однієї ноги (ОД/кг маси тіла)
Литковий	від 5 до 15
Камбалоподібний	від 4 до 6
Задній великогомілковий	від 3 до 5
Загальна доза	до 15

Оскільки рекомендованим є повторний курс лікування абоботулотоксином через 16–28 тижнів, для аналізу витрат було прийнято кратність введення абоботулотоксину, що дорівнювала два рази на рік [16, 17].

Онаботулотоксин застосовують у вигляді розділеної на курс лікування загальної дози, яку вводять окремими ін'єкціями в центральну і бічні верхні частини ураженого литкового м'яза. При геміплегії початкова рекомендована доза онаботулотоксину становить 4 ОД/кг маси тіла в уражену кінцівку, при диплегії – 6 ОД/кг маси тіла, розділена між ураженими кінцівками. Максимальна загальна доза онаботулотоксину становить 6 ОД/кг маси тіла, а ЛЗ вводять із 3-місячним інтервалом (чотири рази на рік) [15].

Вартість лікарських засобів була отримана з Реєстру оптово-відпускних цін МОЗ України від 16. 04. 2021 р. [18].

Усі вхідні дані, необхідні для проведення аналізу витрат, подано в табл. 2.

За даними наказу МОЗ України від 13. 09. 2013 р. № 802 «Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку», маса тіла дитини у віці від 2 до 17 років знаходиться в діапазоні від 10 до 50 кг. З огляду на це було запропоновано провести аналіз витрат при використанні абоботулотоксину 300 ОД, абоботулотоксину 500 ОД та онаботулотоксину 100 ОД на прикладі модельної когорти в 500 дітей при варіюванні ваги дитини у вказаному діапазоні, та визначити найменш витратну терапію при лікуванні як геміплегії, так і диплегії для дітей у різних вагових категоріях.

Т а б л и ц я 2

Вхідні дані для аналізу витрат на ботулінотерапію фокальної спастичності при ДЦП

Назва ЛЗ	Абоботуло-токсин А	Абоботуло-токсин А	Онаботуло-токсин А
Дозування, ОД	300	500	100
Оптово-відпускна ціна за 1 флакон, грн.	4 300 Наказ МОЗ від 24. 02. 2021 № 334	6 450 Наказ МОЗ від 12. 07. 2019 №1605	4 284 Наказ МОЗ від 23. 07. 2020 № 1671
Рекомендована доза для хворих на ДЦП при геміплегії (ОД/кг маси тіла)	5–15		4
Рекомендована доза для хворих на ДЦП при диплегії (ОД/кг маси тіла)	10–30		6
Кратність введення на рік	2	2	2–4
Кількість дітей	100	100	100

Результати дослідження та обговорення

Варіабельність рекомендованої дози аботулотоксину потребувала проведення аналізу різних сценаріїв його застосування. Перший граничний сценарій представляв використання мінімальних доз аботулотоксину – 5 ОД/кг для лікування геміплегії та 10 ОД/кг для лікування диплегії (сценарій 1). Аналіз витрат в різних вагових категоріях модельної когорти дітей показав, що найменш витратним буде використання аботулотоксину 300 ОД незалежно від ваги дитини (рис. 1.1).

Іншою виявилась картина при аналізі ботулінотерапії диплегії. Було визначено рентабельність застосування аботулотоксину 500 ОД у ваговій категорії від 31 до 50 кг, що пояснювалось необхідністю введення більших доз, та відповідно менших витрат ЛЗ (рис. 1.2).

Якщо онаботулінотоксин А 100 ОД застосовувати 2 рази на рік у дозуванні для обох, як у сценарії 1, то аботулотоксин А 500 ОД матиме переваги у ваговій категорії 26 кг і більше (при геміплегії) і 17 кг і більше при диплегії (рис. 1.3 і 1.4.)

Рис. 1.1. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1)

Рис. 1.2. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1)

Рис. 1.3. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1, 5 ОД/кг)

Рис. 1.4. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1, 10 ОД/кг)

Для оцінки впливу на суми витрат збільшення дозування аботулотоксину до 15 ОД/кг для лікування геміплегії та до 30 ОД/кг для лікування диплегії було застосовано сценарій 2. Результати проведення сценарного аналізу показали, що навіть за умови збільшення дозування до максимальних рекомендованих доз застосування аботулотоксину буде раціональним вибором при лікуванні геміплегії, охоплюючи всі вагові групи. Раціональним буде застосування аботулотоксину 300 ОД у ваговій категорії 10–20 та 34–40 кг. Показано, що аботулотоксину 500 ОД буде найменш витратною лікувальною технологією у ваговій категорії 21–33 кг. Окрім того, було виявлено, що для дітей вагової категорії від 41 до 50 кг витрати при застосуванні аботулотоксину 300 ОД та аботулотоксину 500 ОД були однаковими та меншими за витрати при лікуванні онаботулотоксином (рис. 2.1).

Подібними виявились результати аналізу витрат на лікування диплегії за другим сценарієм. Абоботулотоксин 300 ОД показав себе найменш витратною лікувальною технологією у ваговій категорії 17–20 кг. В інших вагових категоріях найменш витратним виявився абоботулотоксин 500 ОД, при чому індиферентною до застосування абоботулотоксину 300 ОД чи абоботулотоксину 500 ОД виявилась вагова категорія 22–30 кг (рис. 2.2). У цілому показовим виявилось також те, що онаботулотоксин був більш витратним у будь-якій ваговій категорії при лікуванні як гемі- так й диплегії.

Рис. 2.1. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 15 ОД/кг)

Рис. 2.2. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 30 ОД/кг)

Обмеженням цього дослідження є те, що онаботулотоксин А використовували в розрахунках кожні три місяці (або 4 рази на рік) згідно з інструкцією для застосування. Однак в інструкції зазначено, що для дітей з фокальною спастичністю при ДЦП слід підбирати дозу, яка дасть змогу робити перерви між ін'єкціями тривалістю не

менше 6 місяців (2 рази на рік). При цьому можливого сценарії (дозування аботулотоксину А до 15 ОД/кг для лікування геміплегії і до 30 ОД/кг для лікування диплегії) домінування технології застосування аботулотоксину А 500 ОД буде спостерігатися лише при лікуванні геміплегії у ваговій категорії від 26 до 33 кг (рис. 2.3, 2.4)

Рис. 2.3. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 15 ОД/кг)

Рис. 2.4. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 30 ОД/кг)

Сценарій 3 – для середніх доз аботулотоксину А (10 ОД для геміплегії та 20 ОД для диплегії) для розрахунків і використання онаботулінотоксину А двічі на рік: аботулотоксин А 500 ОД матиме переваги у ваговій категорії 26 кг і більше (при геміплегії) і 18–25 кг при диплегії. (рис. 3.1 і 3.2).

Рис. 3.1. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 3, 10 ОД/кг)

Рис. 3.2. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 3, 20 ОД/кг)

Така можлива невизначеність у дозуванні та кратності введення на рік дає підстави до збору додаткової інформації щодо застосування обох порівнюваних ЛЗ у реальній клінічній практиці та визначає актуальність подальших фармакоекономічних досліджень.

Висновки

1. Вперше проведено фармакоекономічний аналіз «мінімізація витрат» на ботулінотерапію фокальної спастичності при ДЦП з урахуванням груп дітей із різними ваговими категоріями та можливої варіабельності рекомендованих доз абоботулотоксину А з огляду на переваги його клінічного застосування при симптоматичному лікуванні геміплегії та диплегії.

Моделювання витрат на когорту дітей з урахуванням дозування для різних вагових категорій показало, що прийом препарату Абоботулотоксин по 500 ОД буде найменш витратною схемою для дітей у ваговій категорії 21–33 кг при дозуванні 15 ОД/кг у разі лікування геміплегії; Абоботулотоксин А по 300 ОД найбільш раціонально застосувати для дітей у вагових категоріях 10–20 кг та 34–40 кг із дозуванням 15 ОД/кг у разі лікування геміплегії та у ваговій категорії 17–20 кг із дозуванням 30 ОД/кг у разі лікування диплегії.

2. Виявлено групи дітей залежно від вагової категорії, для яких витрати при застосуванні аботулотоксину 300 ОД та аботулотоксину 500 ОД були рівними та меншими за витрати у разі лікування онаботулотоксином.

3. Встановлено, що варіабельність у дозуванні та кратності введення на рік онаботулотоксину вказує на актуальність та необхідність збору реальних даних щодо ефективності у клінічній практиці. Перспективним є проведення подальших фармакоекономічних досліджень ЛЗ для лікування фокальної спастичності у дітей із ДЦП для визначення економічно ефективних препаратів та їх включення у бюджетну програму.

Конфлікт інтересів

Автори заявили про такі потенційні конфлікти інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації цієї статті: С. О. Соловйов та О. В. Назар є науковими консультантами, а М. В. Лелека – співробітником ТОВ «ІПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВІСІЗ».

Інформація про фінансування

Статтю підготовлено та видано за підтримки ТОВ «ІПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВІСІЗ».

Список використаної літератури

1. Cerebral Palsy: Hope Through Research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. – 2019, November 18. – URL: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Cerebral-Palsy-Hope-Through-Research>
2. Surveillance report 2016 – Spasticity in under 19s: management (2012) NICE guideline CG145. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). – 2016, Nov 24. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551823/>
3. Spasticity in under 19s: management. Clinical guideline [CG145] Published: 25 July 2012. Last updated: 29 November 2016. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145>
4. Адаптовані клінічні настанови «Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями» (оновлений 2018 р.). – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_286_akn_tserpar_dity.pdf
5. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A. S. et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2010. – V. 14, N 1. – P. 45–66.
6. Management of Cerebral Palsy In Children: A Guide For Allied Health Professionals. – 2018. – URL: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_006.pdf
7. Delgado M. R., Hirtz D., Aisen M. et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // Neurology. – 2010. – V. 74, N 4. – P. 336–343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f>
8. Наказ МОЗ України від 28.12.2011 N 994 «Про затвердження розподілу лікарських засобів для лікування дітей, хворих на дитячий церебральний параліч, закуплених у централізованому порядку за кошти Державного бюджету України на 2011 рік». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0994282-11#Text>
9. Tapias G., García-Romero M., Crespo Palomo C., Cuesta M. et al. Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study // Farmacia Hospitalaria. – 2016. – V. 40, N 5. – P. 412–426. <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.5.10429>
10. Peng Chen Z., Morris J. G., Rodriguez R. L., Shukla A. W. et al. Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins // Toxins (Basel). – 2012. – V. 4. – P. 1196–1222. <https://doi.org/10.3390/toxins4111196>
11. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Науково-методичне обґрунтування та використання методології «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів у системі оцінки медичних технологій в Україні // Фармац. журн. – 2019. – № 4. – С. 32–40. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.04>
12. Національний перелік основних лікарських засобів (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 13 грудня 2017 р. № 1081). – URL: https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf

13. Наказ МОЗ України № 2 від 04. 01. 2021. Про затвердження номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямками використання бюджетних коштів у 2021 році за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04012021--2-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-ta-dopomizhnih-zasobiv-do-nih-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprijamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u--2021-roci-za-bjudzhetnoju-programoju>

14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДИСПОРТ®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=BFB0613349CB199BC225863E003FBE14>, <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=CC7D760C0B1340F4C225863E003F9F9C>

15. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БОТОКС®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=15760D63882CA605C22586BF0027F247>

16. *Metaxiotis D. M. D., Siebel A. P. T., Doederlein L. M. D.* Repeated Botulinum Toxin A Injections in the Treatment of Spastic Equinus Foot, *Clinical Orthopaedics and Related Research*: January 2002. – V. 394, Issue. – P. 177–185.

17. *Tilton A., Russman B., Aydin R. et al.* Abobotulinumtoxin A (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy // *J. Child. Neurol.* – 2017. – V. 32, N 5. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1177/0883073816686910>. PMID: 28068857. PMCID: PMC5405835

18. Reyestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby. – Available from: https://moz.gov.ua/uploads/6/30633-dn_968_18_05_2021_dod_2.pdf

References

1. Cerebral Palsy: Hope Through Research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. – 2019, November 18. – URL: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Cerebral-Palsy-Hope-Through-Research>

2. Surveillance report 2016 – Spasticity in under 19s: management (2012) NICE guideline CG145. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). – 2016, Nov 24. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551823/>

3. Spasticity in under 19s: management. Clinical guideline [CG145] Published: 25 July 2012. Last updated: 29 November 2016. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145>

4. Adaptovani klinichni nastanovy «Tserebralnyi paralich ta inshi orhanichni urazhennia holovnoho mozku u ditei, yaki suprovodzhuiutsia rukhovymy porushenniamy» (onovlenyi 2018 r.). – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_286_akn_tserpar_dity.pdf

5. *Heinen F., Desloovere K., Schroeder A. S. et al.* The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2010. – V. 14, N 1. – P. 45–66.

6. Management of Cerebral Palsy In Children: A Guide For Allied Health Professionals. – 2018. – URL: https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_006.pdf

7. *Delgado M. R., Hirtz D., Aisen M. et al.* Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // *Neurology.* – 2010. – V. 74, N 4. – P. 336–343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f>

8. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 28. 12. 2011 N 994 «Pro zatverdzhennya rozpodilu likars'kykh zasobiv dlya likuvannya ditei, khvorykh na dytyachyy tserebral'nyy paralich, zahal'nykh v tsentralizovanomu porядku za koshty Derzhavnogo byudzhetu Ukrayiny na 2011 rik». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0994282-11#Text>

9. *Tapias G., García-Romero M., Crespo Palomo C., Cuesta M. et al.* Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study // *Farmacia Hospitalaria.* – 2016. – V. 40, N 5. – P. 412–426. <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.5.10429>

10. *Peng Chen Z., Morris J. G., Rodriguez R. L., Shukla A. W. et al.* Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins // *Toxins (Basel).* – 2012. – V. 4. – P. 1196–1222. <https://doi.org/10.3390/toxins4111196>

11. *Zaliska O. M., Stasiv Kh.-O. Y.* Naukovo-metodychne obhruntuvannya ta vykorystannya metodolohiyi «Uhody kerovanoho dostupu» dlya innovatsiynykh likars'kykh zasobiv u systemi otsinky medychnykh tekhnolohiy v Ukrayini // *Farmats. zhurn.* – 2019. – № 4. – S. 32–40. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.04>

12. Natsional'nyy perelik osnovnykh likars'kykh zasobiv (u redaktsiyi postanovy Kabinetu Ministriv Ukrayiny vid 13 hrudnya 2017 r. № 1081). – URL: https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf

13. Nakaz MOZ Ukrayiny № 2 vid 04. 01. 2021. Pro zatverdzhennya nomenklatury likars'kykh zasobiv, medychnykh vyrobnykiv ta dopomizhnykh zasobiv do nykh, shcho zakupovuyut' za napryamamy vykorystannya byudzhethnykh koshtiv u 2021 rotsi za byudzhethnoyu prohramoyu KPKVK 2301400 «Zabezpechennya medychnykh zakhodiv okremykh derzhavnykh prohram ta kompleksnykh zakhodiv prohramnoho kharakteru». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04012021--2-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-ta-dopomizhnih-zasobiv-do-nih-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprijamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u--2021-roci-za-bjudzhetnoju-programoju>

14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу DYSPORT®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=BFB0613349CB199BC225863E003FBE14>, <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=CC7D760C0B1340F4C225863E003F9F9C>

15. Instruktsiya dlia medychnoho zastosuvannia likarskoho zasobu BOTOKS®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=15760D63882CA605C22586BF0027F247>

16. Metaxiotis D. M. D., Siebel A. P. T., Doederlein L. M. D. Repeated Botulinum Toxin A Injections in the Treatment of Spastic Equinus Foot, *Clinical Orthopaedics and Related Research*: January 2002. – V. 394, Issue. – P. 177–185.

17. Tilton A., Russman B., Aydin R. et al. Abobotulinumtoxin A (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy // *J. Child. Neurol.* – 2017. – V. 32, N 5. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1177/0883073816686910>. PMID: 28068857. PMCID: PMC5405835

18. Reyestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby. – URL: https://moz.gov.ua/uploads/6/30633-dn_968_18_05_2021_dod_2.pdf

Надійшла до редакції 12 червня 2021 р.

Прийнято до друку 25 листопада 2021 р.

С. О. Соловйов^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

О. В. Назар¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

М. В. Лелека³ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

² Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ

³ ТОВ «ІПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВІСІЗ», м. Київ

АНАЛІЗ ВИТРАТ НА БОТУЛІНОТЕРАПІЮ СПАСТИЧНИХ ФОРМ ДИТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ В УКРАЇНІ

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, ботулінотерапія, мінімізація витрат

А Н О Т А Ц І Я

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) уособлює групу порушень механізмів розвитку рухів і положення тіла, що спричинюють обмеження активності, внаслідок непрогресуючих уражень головного мозку, що розвивається, плода або дитини. Поряд із руховою реабілітацією, застосування ботулотоксину типу А (БоНТ-А) вважають одним з основних методів лікування вибору при фокальних спастичних та дистонічних синдромах незалежно від їх етіології. На часі в Україні відсутні дослідження щодо аналізу витрат на використання лікарських засобів на основі БоНТ-А з урахуванням рекомендованої дози та кратності введення.

Мета роботи – виконання аналізу мінімізації витрат на ботулінотерапію спастичних форм ДЦП у пацієнтів віком від двох років і старше.

Дозування та кратність введення на рік аботулотоксину та онаботулотоксину для лікування динамічної сквінусної деформації стопи, спричиненої фокальною спастичністю внаслідок ДЦП, у дітей віком від двох років були одержані з інструкцій до використання. Вартість аботулотоксину та онаботулотоксину була отримана з Реєстру оптово-відпускних цін МОЗ України.

Аналіз витрат для модельної когорти дітей у різних вагових категоріях показав, що аботулотоксин 500 ОД буде найменш витратною лікувальною технологією у ваговій категорії 21–33 кг при дозуванні 15 ОД/кг у разі лікування геміплегії. Аботулотоксин 300 ОД найбільш раціонально застосувати у вагових категоріях 10–20 кг та 34–40 кг із дозуванням 15 ОД/кг при лікуванні геміплегії та у ваговій категорії 17–20 кг із дозуванням 30 ОД/кг при лікуванні диплегії. Виявлено вагові категорії, в яких витрати у разі застосування аботулотоксину 300 ОД та аботулотоксину 500 ОД були рівними та меншими за витрати при лікуванні онаботулотоксином.

У дослідженні вперше було здійснено аналіз мінімізації витрат на ботулінотерапію, в результаті якого було визначено переваги застосування аботулотоксину при симптоматичному лікуванні геміплегії та диплегії у разі ДЦП у фокусі різних вагових груп дітей. Можлива варіабельність у дозуванні та кратності введення на рік онаботулотоксину вказує на актуальність збору додаткової інформації щодо застосування в реальній клінічній практиці та подальших фармакоекономічних досліджень.

С. А. Соловьев^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

О. В. Назар¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

М. В. Лелека³ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

¹ Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев

² Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», г. Киев

³ ООО «ИПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВИСИЗ», г. Киев

АНАЛИЗ ЗАТРАТ НА БОТУЛИНОТЕРАПИЮ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА В УКРАИНЕ

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ботулинотерапия, минимизация затрат

А Н Н О Т А Ц И Я

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет группу нарушений механизмов развития движений и положения тела, вызывающих ограничения активности, которые являются следствием непрогрессирующего поражения головного мозга развивающегося плода или ребенка. Наряду с опорно-двигательной реабилитацией применение ботулотоксина типа А (БоНТ-А) считают одним из

основных методов лечения выбора при фокальных спастических и дистонических синдромах независимо от их этиологии. Сегодня в Украине отсутствуют исследования по анализу затрат на использование лекарственных средств на основе БонТ-А с учетом рекомендуемой дозы и кратности введения.

Целью работы было проведение анализа минимизации затрат на ботулинотерапию спастических форм ДЦП у пациентов в возрасте от двух лет и старше.

Дозировка и кратность введения в год абоботулотоксина и онаботулотоксина для лечения динамической эквинусной деформации стопы, вызванной фокальной спастичностью вследствие ДЦП, в возрасте от двух лет были получены из инструкций к использованию. Стоимость абоботулотоксина и онаботулотоксина были получены из Реестра оптово-отпускных цен МЗ Украины.

Анализ затрат для модельной когорты детей в разных весовых категориях показал, что абоботулотоксина 500 ЕД будет наименее затратной лечебной технологии в весовой категории 21–33 кг при дозировке 15 ЕД/кг при лечении гемиплегии. Абоботулотоксин 300 ЕД наиболее рационально применить в весовых категориях 10–20 кг и 34–40 кг с дозировкой 15 ЕД/кг при лечении гемиплегии и в весовой категории 17–20 кг с дозировкой 30 ЕД/кг при лечении диплегии. Выявлены весовые категории, в которых затраты при применении абоботулотоксина 300 ЕД и абоботулотоксина 500 ЕД были равными и меньше затрат при лечении онаботулотоксином.

В исследовании впервые был проведен анализ минимизации затрат на ботулинотерапию, в результате которого были определены преимущества применения абоботулотоксина при симптоматическом лечении гемиплегии и диплегии при ДЦП в фокусе различных весовых групп детей. Возможная вариабельность в дозировке и кратности введения в год онаботулотоксина указывает на актуальность сбора дополнительной информации по применению в реальной клинической практике и дальнейших фармакоэкономических исследований.

S. O. Soloviov ^{1,2} (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

O. V. Nazar ¹ (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

M. V. Leleka ³ (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

¹ Shupyk National Healthcare university of Ukraine, Kyiv

² National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv

³ LLC «IPSEN UKRAINE SERVICES», Kyiv

COST ANALYSIS OF BOTULINUM THERAPY OF SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY IN UKRAINE

Key words: cerebral palsy, botulinum therapy, cost minimization

A B S T R A C T

Cerebral palsy (CP) represents a group of disorders of the mechanisms of movement and body position, causing limitations of activity, which are caused by non-progressive damage to the developing brain, fetus or child. About 80% of cases are spastic forms of cerebral palsy. Along with motor rehabilitation, the use of botulinum toxin type A (BoNT-A) is considered one of the main methods of treatment of choice for focal spastic and dystonic syndromes, regardless of their etiology. At present, there are no studies in Ukraine on the analysis of the costs of using drugs based on BoNT-A, taking into account the recommended dose and frequency of administration.

The aim of the work. Carrying out an analysis of minimizing the cost of botulinum therapy for spastic forms of cerebral palsy in patients aged two years and older.

The annual dosage and frequency of administration of abobotulotoxin and onabotulotoxin for the treatment of dynamic equinus deformity of the foot caused by focal spasticity due to cerebral palsy in children over two years of age were obtained from the instructions for use. The cost of abobotulotoxin and onabotulotoxin was obtained from the Register of Wholesale Prices of the Ministry of Health of Ukraine.

Cost analysis for a model cohort of children in different weight categories showed that abobotulotoxin 500 U will be the least expensive treatment technology in the weight category of 21–33 kg at a dosage of 15 U/kg in the treatment of hemiplegia. Abobotulotoxin 300 U is most rationally used in weight categories 10–20 kg and 34–40 kg with a dosage of 15 U/kg in the treatment of hemiplegia and in the weight category 17–20 kg with a dosage of 30 U/kg in the treatment of diplegia. Weight categories were identified in which the costs of using abobotulotoxin 300 U and abobotulotoxin 500 U were equal to and less than the costs of onabotulotoxin treatment.

The study was the first to analyze the cost of botulinum therapy, which identified the benefits of abobotulotoxin in the symptomatic treatment of hemiplegia and diplegia in cerebral palsy in the focus of different weight groups of children. Possible variability in the dosage and frequency of administration of onabotulotoxin per year indicates the relevance of collecting additional information on the application in real clinical practice and further pharmacoeconomic studies.

Електронна адреса для листування з авторами: solovuyov.ntape@gmail.com

(Соловійов С. О.)