



Munich Personal RePEc Archive

Estimating economic efficiency of preclinical diagnostics of Parkinson disease with cost-utility approach

Denisova, Irina and Chubarova, Tatiana and Bogatova, Irina
and Vartanov, Sergey and Kucheryanu, Valerian and
Polterovich, Victor and Tourdyeva, Natalia and Shakleina,
Marina

Moscow State University

20 October 2020

Online at <https://mpra.ub.uni-muenchen.de/103691/>
MPRA Paper No. 103691, posted 22 Oct 2020 05:46 UTC

И.А. Денисова (МГУ), **Т.В. Чубарова** (ИЭ РАН), **И.Э. Богатова** (МШЭ МГУ),
С.А. Варганов (МШЭ МГУ), **В.Г. Кучеряну** (НИИОПП), **В.М. Полтерович** (ЦЭМИ РАН,
МШЭ МГУ), **Н.А. Турдыева** (ЦБ РФ), **М.В. Шаклеина** (МШЭ МГУ)¹

Оценка эффективности доклинической диагностики болезни Паркинсона методом "затраты-полезность"

Estimating economic efficiency of preclinical diagnostics of Parkinson disease with cost-utility approach

Abstract

Neurodegenerative diseases, Parkinson disease being an example, set challenges to modern societies both in terms of premature deaths and resources spent on treatment of the diseases. Prevention and early diagnostics in particular, are potential directions towards higher economic efficiency of healthcare interventions in this area. We suggest a way to modify the cost-utility approach to evaluation of economic efficiency of an early diagnostics method of Parkinson disease (PD) at the laboratory stage of the diagnostics method. The lack of detailed understanding of the early testing group selection and composition are the major challenges to economic evaluation here. In particular, we consider the approach to diagnose PD at the prodromal stage suggested by Ugrumov 2020. The early diagnostics at the prodromal stage, accompanied by neuroprotective therapy of those identified at high risk of PD, allows postponing PD development for later years. The innovative approach implies saving both direct and indirect costs of PD treatment in comparison with traditional approach but adds costs of testing for the high risk of PD. The latter component may be non-trivial depending on the rules of selection into the group of tested. We suggest a way to modify the cost-utility evaluation procedure so that to take this uncertainty into account. We formulate the economic efficiency condition of the early diagnostics method in terms of the minimal probability of PD in the tested group and estimate the probability based on the Russian data. The latter sets the important threshold for innovative technology when moving from epy laboratory into the clinical stage.

¹ Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта No 18-00-00764 «КОМФИ»

АННОТАЦИЯ

Обоснование исследования. Болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний с повышенной сопутствующей заболеваемостью и смертностью, и обычно диагностируется после проявления симптомов, когда процессы уже необратимы. При этом затраты на лечение и уход, как прямые, так и косвенные, связанные с потерей трудоспособности и качества жизни больного и семьи, существенно увеличиваются по мере прогрессирования заболевания. Поэтому большое внимание уделяется разработке методов досимптомной диагностики БП, которая, в сочетании с нейропротекторной терапией, позволит замедлить проявление и прогрессирование заболевания, обеспечит возможность организации оптимального ухода и повышения качества жизни больных, снижение затрат как государства, так и самих граждан.

Цель исследования – предложить метод оценки эффективности до клинической (до симптомной) диагностики болезни Паркинсона и при необходимости последующей нейропротекторной терапии в условиях неопределенности (вариативности) основных экономических параметров как часть комплексного экономического анализа разрабатываемых инновационных методов доклинической диагностики БП.

Методы. На основе метода «затраты- полезность» на примере России сравниваются издержки двух подходов и их эффекты с точки зрения выигрыша в терминах QALY с учетом стадий прогрессирования заболевания на основе использования двух варианта оценок качества жизни на стадиях БП (Munoz et.al. 2017, Siderowf et.al. 2002). Для оценки затрат на лечение БП стандартными методами лечения использованы утвержденные в РФ стандарты лечения и, в отличие от большинства других исследований, учтены расходы на первичную диагностику, уход и упущенные доходы. Для расчета издержек на инновационный метод используются экспертные оценки. Было предположено, что досимптомная диагностика эффективна, если прирост издержек новой технологии на единицу прироста QALY меньше ориентировочного критического значения, оцененного с учетом мирового опыта и паритета покупательной способности в интервале \$8,36 тыс. - \$16,72 тыс., или 1,18 млн рублей в расчете на единицу QALY в качестве верхней границы.

Результаты. Полученная оценка выигрыша в терминах QALY от досимптомной диагностики и нейропротекторной терапии по сравнению с традиционным лечением находится в интервале 5,85-9,17 QALY на один случай БП, что отражает разброс в оценках качества жизни на поздних стадиях БП, и чувствительность оценок эффектов к используемым оценкам качества жизни. Определены границы экономической эффективности инновационного метода досимптомной диагностики, находящегося на стадии лабораторных исследований, в терминах минимально допустимой вероятности выявления повышенного риска БП в тестируемой группе. Принимая за основу уровень эффективности в 1,18 млн. руб. за единицу QALY, и с учетом выигрыша от новой технологии 5,85-9,17 QALY на один случай БП, 10,16 млн. рублей (приведенных) затрат на один случай БП при традиционной технологии, и $2,932 + X$ (затраты на диагностику) млн. рублей затрат на один случай БП при новой технологии, граница допустимых расходов на диагностику при новой технологии находится в интервале 14,1-18,1 млн рублей (\$218-278 тыс.) на один случай БП. Новый метод доклинической диагностики эффективен, если вероятность выявления повышенного риска БП в тестируемой группе выше 0,14%.

Заключение. Получаемые на основе предложенного подхода результаты могут быть использованы для уточнения параметров экономической эффективности инновационных технологий досимптомной диагностики БП при переходе от лабораторной к клинической стадии.

Введение

В современном обществе болезнь Паркинсона (БП) представляет серьезную проблему, поскольку является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, связанным с повышенной сопутствующей заболеваемостью и смертностью. Более того, данное заболевание достаточно сложно диагностируется, обычно уже после проявления симптомов (Beitz 2014). Численность больных БП быстро растет в мире в целом, особенно в развитых странах, поэтому совершенствование знаний о ее проявлениях, методах и перспективах лечения необходимо для организации оптимального ухода и повышения качества жизни больных.

Исследования подтверждают, что затраты на лечение БП повышаются по мере прогрессирования заболевания, когда симптомы наиболее тяжелые, а также так же в связи с увеличением доли населения старших возрастов, когда повышается вероятность заболевания. Разработка новых средств поддержания больного, продлевая жизнь и соответственно, период лечения, также ведет к увеличению расходов. Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется разработке методов досимптомной диагностики БП, которая позволит замедлить прогрессирование заболевания, что в свою очередь окажет существенное влияние на повышение качества жизни пациентов и снижение расходов на лечение и реабилитацию.

Под досимптомной диагностикой обычно подразумевают постановку диагноза на стадиях, когда симптомы БП уже проявились и, соответственно, началась необратимая потеря дофаминергической иннервации. Однако в настоящее время идет речь о возможности разработки инновационной технологии досимптомной диагностики и последующей нейропротекторной терапии в группах риска развития клинической стадии БП, замедлить ее проявления и тем самым продлить жизнь пациентов и повысить ее качество. Причем важное значение имеет не только клиническая, но и экономическая целесообразность практического внедрения того или иного нового метода.

Цель исследования – предложить метод оценки эффективности доклинической (досимптомной) диагностики болезни Паркинсона и при необходимости последующей нейропротекторной терапии в условиях неопределенности (вариативности) основных экономических параметров как часть комплексного экономического анализа разрабатываемых инновационных методов доклинической диагностики БП.

Проведенный обзор литературы как российской, так и зарубежной позволил выявить используемые экономические методы и их особенности. В настоящей статье основой определения экономического эффекта от внедрения досимптомной (доклинической) диагностики и сопутствующей нейропротекторной терапии БП стал метод «затраты-полезность». Он был модифицирован как в плане определения затрат, так и результатов в силу того, что новые методы досимптомной диагностики еще находятся на стадии разработки, когда не все экономические параметры инновационных подходов к досимптомной диагностике можно оценить только экспертно.

Новые методы связаны с разработкой тестов, в том числе специфических маркеров крови, которые позволят выявить расположенность к заболеванию БП по появления симптомов. Поэтому в работе были определены границы экономической эффективности инновационного метода досимптомной диагностики, находящегося на стадии лабораторных исследований, как минимально допустимая вероятность выявления повышенного риска БП в тестируемой группе.

Для апробации разработанного алгоритма были сделаны расчеты на примере российских данных. Полученные результаты позволяют сделать осторожные выводы об экономической эффективности внедрения инновационных методов досимптомной диагностики БП.

1. Обзор литературы.

Для поиска и анализа иностранных и российских исследований по фармако-экономическим аспектам БП были использованы такие базы как [ScienceDirect](#), EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed, [www.elibrary.ru](#), сайты специализированных организаций ([www.parkinson.org](#), [www.epda.eu.com](#), [parkinsonizm.ru](#))

Необходимо отметить, что нами не было обнаружено литературы по доклинической диагностике, что подтверждает новизну нашего исследования - существующие публикации по оценке экономической эффективности касаются только внедрения новых лекарств или новых технологий и относятся к стадиям, когда симптомы БП уже проявились.

За рубежом экономические исследования БП довольно развиты и используют различные методы, в том числе метод «затраты-полезность» (Beitz 2014, Bovolenta et al 2017). Последний означает, что для выявления экономической эффективности в здравоохранении затраты сопоставляются с полезностью, определяемой в QALY, принятом в экономике здравоохранения измерителе выгод в виде добавленных лет жизни с поправкой на качество жизни (Neumann 2005). Соотношение затрат и выгод в терминах QALY сравнивается с принятым в качестве ориентира 'нормативом', характеризующим готовность общества заплатить за единицу эффекта и задающего границу экономической эффективности (соотношения выгод и издержек) любых мероприятий в здравоохранении (Gosse 2008, Munoz et.al. 2017).

Поскольку БП является прогрессирующим заболеванием и по мере ее развития состояние здоровья пациента ухудшается, выделяют пять стадий заболевания, а именно проявление односторонней симптоматики; двусторонняя симптоматика; появление неустойчивости; существенное и затем полное ограничение двигательной активности, когда пациент прикован к инвалидной коляске или постели (Hoehn & Yahr, 1998).

Оценки качества жизни на каждой из пяти стадий БП, представленные в зарубежной литературе, варьируются в зависимости от использованного метода. Так, по оценкам (Munoz et.al. 2017), которые использовали шкалу EQ-5D, качество жизни составляет 0,9 на первой стадии, 0,4 на второй стадии, 0,25 на третьей стадии, 0,2 на четвертой стадии, и близка к 0 (0,02) на пятой стадии. По данным, приведенным в работе (Siderowf et.al. 2002) качество жизни на первой стадии составляет 0,84, на второй стадии 0,81, 0,79 на третьей стадии, 0,65 на четвертой стадии, и 0,45 на пятой стадии. Медианная продолжительность первой стадии БП оценивается примерно 20 месяцев (1,7 года), второй – 87 месяцев (7,3 года), третьей – 24 месяца (2 года), четвертой – 26 месяцев (2,2 года) (Zhao et al. 2010). Среднее время развития БП от первой до пятой стадии составляет 13-14 лет, а средний возраст начала болезни - от 55 до 65 лет.

Как отмечают (Bovolenta et al. 2017), в исследованиях используются различные методы определения затрат на БП в зависимости от имеющихся данных, что затрудняет сравнение полученных оценок. Исследования обычно проводятся на небольшой выборке пациентов, причем они могут находиться как в амбулаторных условиях, так и в

стационарах. При этом отмечается, что в полевых эмпирических исследованиях с большей вероятностью принимают участие пациенты с более легкими формами БП.

Оценки затрат на лечение БП варьируются существенно за счет как национальных особенностей, так и включения в состав расходов разных элементов. Последние в основном включают прямые затраты (прежде всего лекарства), и в некоторых случаях косвенные в виде потери дохода или, что реже, оплаты услуг по уходу (Céu Coloma 2013). Так, средние затраты в год на больных до 65 лет в Китае составили \$3225,94, из них \$2503,46 прямые и \$722,48 непрямые затраты. Прямые затраты включают операции (\$556,27), визиты к врачу (\$44,67), лекарства (\$605,67), нахождение в стационаре (\$460,29), на дополнительные исследования \$71,03, на транспорт (\$35,64), специальное оборудование (\$10,39) и на уход сиделки (\$719,50) (Yang, Chen .2017)

Уровень затраты может существенно варьироваться в зависимости от того, с чьих позиций ведется анализ: общества, страховых компаний, пациентов и их семей. Выбор угла зрения во многом определяется тем, как организована и финансируется помощь больным БП (Kowal et al 2013).

В литературе довольно четко прослеживается разделение исследований по видам лечения, применяемым лекарственным препаратам или оперативным вмешательствам, а также по стадиям развития БП. Например, в последнее время появился ряд статей по эффективности операции по стимулированию мозга (DBS) (Fann et al 2020), работы, рассматривающие болезнь Паркинсона на конкретных стадиях, в основном на досимптомной или наоборот, поздней (Findley et al 2011). Хотя признается, что затраты растут по мере прогрессирования болезни (Tinelli et al 2016), далеко не все исследования учитывают распределение затрат по стадиям.

Один из типичных примеров – исследование, проведенное в Австралии. (Bohingamu Mudiyansele et al 2017). Оно включило 87 пациентов, за которыми осуществлялось наблюдение в течение года. Исследователи пришли к выводу, что БП ведет к существенным расходам на уровне как пациентов, так и общества, что связано в том числе и со старением населения. Медианные затраты в год на человека для системы здравоохранения составили 32 556 австралийских долларов, причем 69% приходится на госпитализацию. Бремя для общества составило еще дополнительно 45 000 австралийских долларов в год на пациента. Отмечена разница почти в 4 раза в затратах на средней и поздней стадиях БП (17 537 и 63 569 австралийских долларов, соответственно).

Сравнительное исследование (von Campenhausen et al., 2010), включившее несколько европейских стран, в том числе и Россию, оценило общие затраты за 6 месяцев в ряде стран. В России они составили 2620 евро, в Португалии- 3000 евро, в Чехии- 5510 евро, Италии- в 8340 евро, в Германии – 8610 евро, в Австрии- 9820 евро. Причем отмечается, что во всех странах общие прямые затраты выше непрямых в среднем на 20–40% и составили 70% в Германии и Италии, 69% в Португалии, 67% в России, 60% в Австрии и Чехии. Прямые затраты, покрываемые общественными источниками, ниже в странах восточной Европы (49% в Чехии и 47% в России) по сравнению со странами Западной Европы (59%–89%). Во всех странах, кроме Португалии, расходы растут по мере прогрессирования заболевания.

В России экономические исследования БП проводятся в рамках фармакоэкономики, используют ограниченный экономический инструментарий и в

основном сосредоточены на оценке эффекта от применения различных препаратов для лечения БП, сравнения их эффективности.

Российская литература по рассматриваемым вопросам может быть разделена на две группы.

Первая группа включает исследования, содержащие конкретные расчеты, причем они сравнивают затраты-эффективность, реже затраты-полезность лечения БП при использовании различных лекарственных препаратов (Левин, Васенина, Ганькина, 2015; Белоусов, Афанасьева, 2015). В расходах учитываются преимущественно прямые медицинские затраты, включающие лекарства и терапию, гораздо реже включают и другие затраты. В этом смысле показательной является исследование Ягудиной и др. 2010, где использован наиболее полный учет расходов на лечение препаратом «Сталево», которые по данным на 2009 г. составили 158938 руб. Причем нужно иметь ввиду, что в российских исследованиях расчет затрат на лечение приводится на отечественных данных (Белоусов, Афанасьева, 2015), а вот данные по полезности (QALY) берутся в основном из иностранных источников, или приводятся по небольшой выборке (Шиндряева 2011).

Ко второй группе можно отнести работы, обсуждающие методологические вопросы, такие как содержание затрат, методы дисконтирования, сущность оценки затраты-полезность и т.д. (Ягудина и др. 2010, Страчунская 2008).

Следует отметить, что нами не были выявлены российские источники по доклинической диагностике, содержащие какие либо расчеты. В основном на основе общеметодологических размышлений отмечается важность доклинической диагностики, (Гончарова и др., 2014). Отмечается, что оптимальное возмещение дофаминергического дефицита может оказывать долгосрочное влияние на последующее течение БП, возможность замедления перехода к более продвинутой и затратной стадии заболевания.

2. Методология оценки экономической эффективности

В нашем исследовании для определения эффективности доклинической диагностики в сравнении со стандартными методами лечения БП использован подход «затраты-полезность».

В международной практике золотым стандартом оценки эффективности новых методов лечения является оценка затрат, прямых и косвенных, на единицу эффекта от нового метода лечения, выраженного в единицах полезности - добавленных лет жизни, скорректированных на качество (QALY). И затраты, и эффект рассчитываются по сравнению с некоторой альтернативой, в качестве которой выступает, как правило, отсутствие какой бы то ни было медицинской помощи. В некоторых случаях за базу для сравнения берется существующий метод лечения. Сравнение двух методов лечения позволяет выбрать лучший, тогда как соотнесение каждого подхода, старого и инновационного, с ситуацией отсутствия лечения позволяет сравнить эффективность каждого из методов лечения со всеми остальными мероприятиями в системе здравоохранения. Последнее предпочтительнее, поскольку позволяет понять, насколько выгодно с общественной точки зрения использовать оба подхода в течение определенного переходного периода.

Стандартные методы лечения БП, хотя тоже развиваются, включают ряд отработанных методик, сочетающих медикаментозные и немедикаментозные методы, позволяющие облегчить состояние пациентов и повысить качество их жизни. В этом

случае оценки как затрат, так и эффекта могут быть получены довольно легко. Поскольку новые методы еще находятся в стадии разработки, для определения их эффективности могут быть использованы только экспертные оценки.

В нашей работе мы опираемся на разработки инновационного метода доклинической диагностики БП, который направлен на поиск маркеров в гуморальных средах, преимущественно в крови, у пациентов, отобранных в группу риска развития БП на продромальной стадии по наличию премоторных симптомов, и предусматривает назначение им в случае необходимости нейропротекторной терапии (Ugrumov 2020). Предполагаемый средний возраст проведения такого обследования – 45 лет. По оценкам авторов инновационного подхода в 80% случаев нейропротекторная терапия позволит предотвратить переход заболевания в клиническую стадию в следующие 30 лет. В 20% случаев, несмотря на терапию, возможен переход болезни в клиническую стадию. В этом случае пациентам предлагается стандартное лечение БП. Без нейропротекторной терапии на досимптомной стадии среди находящихся в группе риска в 80% случаев через 10 лет развивается клиническая стадия БП, а у 20% БП не развивается.

Для выявления экономической эффективности досимптомной диагностики БП по сравнению с традиционным способом лечения сопоставляются издержки двух методов и значения их полезностей в терминах QALY. Поскольку издержки и полезности распределены во времени, необходимо использование технологии дисконтирования. Традиционно ставка дисконтирования находится в интервале 3-5% (Brouwer Hout & Rutten 2000). Мы используем ставку дисконтирования 2%, и приводим издержки и выгоды к моменту времени начала клинической стадии БП, медианным значением которого является возраст пациента 55 лет.

Досимптомная диагностика эффективна, если прирост издержек на ее реализацию на единицу прироста QALY меньше некоторого критического значения, имеющего смысл денежного эквивалента того, сколько общество готово заплатить за единицу эффекта (QALY) (Munoz et.al. 2017).

$$\frac{C_{\text{ранняя диагностика}} - C_{\text{традиционное лечение}}}{QALY_{\text{ранняя диагностика}} - QALY_{\text{традиционное лечение}}} < \text{критическое значение} \quad (1)$$

Здесь C – издержки соответствующего метода лечения, и $C = C_{\text{прямые медицинские}} + C_{\text{косвенные}}$

3. Расчет критического значения

В России оценки готовности общества заплатить за единицу QALY отсутствуют, и в качестве ориентира мы берем соответствующие оценки по США, корректируя денежные оценки на разницу в стоимости жизни (по паритету покупательной способности). В США граница в 20 тыс. долл. США на единицу QALY определяет безусловно приемлемые для общества издержки за единицу эффекта (методы лечения с такой стоимостью на единицу QALY считаются экономически эффективными). Методы лечения с издержками на единицу QALY в интервале от 20 до 40 тыс. считаются приемлемыми (большинство методов лечения имеют именно такую стоимость), от 40 до 60 тыс. – находящимися в пограничной области, от 60 до 100 тыс. долл. США – дорогими, свыше этих величин – слишком дорогими (Воробьев и др., 2004, Afentou et al 2019). Если взять за основу интервал приемлемости 20-40 тыс. долл., то, с поправкой на различие в уровне развития России и США (отношение их ВВП на душу по паритету покупательной способности), границы приемлемости для России составляют \$8,36 тыс. - \$16,72 тыс. (отношение ВВП

РФ к ВВП США по ППП за 2019 год по данным МВФ составило 0,418). Это означает 589,4 -1178,8 тыс. рублей (по средневзвешенному курсу 64,74 рубля за доллар США за 2019 год) на единицу QALY в качестве границ приемлемости. То есть, 1,18 млн рублей в расчете на единицу QALY – оценка верхней границы приемлемости (издержек на единицу эффекта). Именно эту границу мы используем в качестве критического значения в формуле (1).

4. Расчет полезности (выгод)

Для расчета полезностей или выгод от лечения БП необходима информация о том, насколько каждый из подходов к лечению БП продлевает жизнь, и каково качество этих дополнительных лет жизни. Поскольку БП имеет несколько стадий, распределенных во времени, то оценка полезности в терминах QALY требует использования коэффициентов дисконтирования для получения оценки приведенной полезности, а качество жизни оценивается отдельно для каждой стадии. Мы используем два варианта оценок качества жизни на стадиях БП: оценки Munoz et.al. 2017 («оценки снизу»), и Siderowf et.al. 2002 («оценки сверху»).

Выигрыш в терминах QALY от досимптомной диагностики по сравнению с традиционным подходом к лечению БП (знаменатель в формуле (1)) рассчитывается по формуле (2):

Дисконтированная полезность (выигрыш) от досимптомной диагностики по сравнению с традиционным подходом, единиц QALY=

$$= \sum_{t=d}^{d+LE^{\text{ранняя диагностика}}} \frac{Q_t^{\text{ранняя диагностика}}}{(1+r)^t} - \sum_{t=d}^{d+LE^{\text{традиционный}}} \frac{Q_t^{\text{традиционный}}}{(1+r)^t} \quad (2)$$

где Q_t – оценка качества жизни в момент времени t по шкале от 0 до 1, r – коэффициент дисконтирования (предполагаем $r = 0,02$), d – средний или медианный возраст возникновения/выявления БП, LE – средняя продолжительность жизни пациентов с диагнозом БП при разных вариантах терапии. Заметим, что в расчетах дисконтированного выигрыша учитывается, что разные варианты лечения могут влиять и на продолжительность, и на качество жизни.

Досимптомная диагностика и сопутствующая нейропротекторная терапия снижают вероятность развития заболевания среди группы риска, что означает выигрыш в качестве жизни, с одной стороны, и в продолжительности жизни, с другой, для тех, кто в противном случае заболел бы.

Выигрыш в качестве жизни складывается из двух частей. Для тех, кому нейропротекторная терапия помогает избежать развития БП (80% из группы риска), качество жизни оценивается на уровне 0,98 (снижение за счет необходимости принимать нейропротекторные препараты) в течение 30 лет после тестирования. В предположении, что медианный возраст тестирования составит 45 лет, это означает, что до 75 лет (до 73,4 лет в расчетах, учитывая ожидаемую продолжительность жизни в РФ) у таких пациентов не начнется клиническая стадия БП. При традиционном подходе к лечению БП медианный возраст начала клинической стадии БП составляет 55 лет. Тем самым, досимптомная диагностика на доклинической стадии для этой группы обеспечивает улучшение качества жизни в возрасте 55-73,4, но немного снижает качество жизни в возрасте 45-54.

Досимптомная диагностика не замедляет процесс развития болезни и не влияет на качество жизни в случае развития заболевания у тех 20%, которым нейропротекторная терапия не помогла. Различие в полезности между досимптомной диагностикой и традиционной терапией для этой группы с момента развития заболевания равно нулю.

Выигрыш в продолжительности жизни в случае доклинической диагностики и последующей нейропротекторной терапии складывается из превышения продолжительности жизни в стране над средней продолжительностью жизни людей с диагнозом БП. Ожидаемая продолжительность жизни в России в 2019 г. составила 73,4 года. Если средний возраст начала лечения (выявления) БП составляет 55 лет, а средняя продолжительность заболевания 15 лет, то пациенты с диагнозом БП не доживают 3,4 года по сравнению со средним россиянином (не выделяя мужчин и женщин).

Полученная совокупная дисконтированная оценка выигрыша в терминах QALY от досимптомной диагностики и нейропротекторной терапии по сравнению с традиционным лечением, рассчитанная по формуле (2), находится в широком интервале 5,85-9,17 QALY на один случай БП, что отражает разброс в оценках качества жизни на поздних стадиях БП, и чувствительность оценок эффектов к используемым оценкам качества жизни.

5. Расчет издержек

Для задач оценки эффективности требуется оценить затраты на лечение пациентов с БП как традиционным методом, так и при использовании доклинической диагностики.

5.1. Издержки при традиционном подходе.

В расчетах были учтены как прямые медицинские, так и косвенные затраты. Прямые медицинские затраты включили расходы на лекарственное обеспечение, на первичную диагностику и лечение заболевания. Косвенные издержки состоят из упущенных доходов от прекращения трудовой деятельности самого заболевшего БП и затрат на уход (члена домохозяйства или сиделки). Поскольку издержки распределены во времени, мы рассчитываем приведенную стоимость распределенных во времени издержек (учитывая стадию заболевания и продолжительность каждой стадии) (Bovolenta et al 2017).

5.1.1. Прямые медицинские издержки

При расчете прямых медицинских затрат на лечение БП традиционным методом были использованы стандарты, разработанные на основе клинических рекомендаций и утвержденный Минздравом РФ.² В утвержденных стандартах в качестве ориентира берется усредненный пациент и рассчитываются усредненный показатель частоты

² Приказ Минздрава России от 28 декабря 2012 г. № 1574н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни Паркинсона". Приказ определяет амбулаторную первичную медико-санитарную помощь на досимптомной, развернутой или поздней стадии, вне зависимости от осложнений, исходя из 365 дней; Приказ Минздрава России от 28 декабря 2012 г. № 1583н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Паркинсона, требующей стационарного лечения в связи с нестабильной реакцией на противопаркинсонические средства", который определяет оказание специализированной стационарной помощи на досимптомной, развернутой и поздней стадиях течения болезни в случае возникновения осложнений (приобретенных когнитивных, вегетативных, психические нарушения), исходя из 30 дней.

предоставления и показатель кратности применения медицинской услуги. Вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов, включенных в стандарт медицинской помощи, варьируется от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие распространяется на 100% пациентов, а значение менее 1 – что мероприятие распространяется только на имеющих соответствующие дополнительные медицинские показания. (Стародубов и др. 2015). Такой подход к расчету издержек отличается от используемых в литературе. Как правило, затраты на БП оцениваются на основе опыта лечения определенной группы пациентов в течение периода наблюдения (обычно 1-2 года) (Bovolenta et al., 2017). Такие оценки могут давать смещения, поскольку в исследованиях с большей вероятностью принимают участие люди с более легкими формами БП. Кроме того, к стандарту привязано страховое обеспечение лечения БП в рамках ОМС, тарифы на оплату медицинской помощи и закупки лекарственных препаратов медицинскими организациями.

Следует заметить, использование тарифов ОМС для расчета затрат на диагностику и лечебные процедуры, и рыночной стоимости при расчете затрат на лекарственные препараты, занижает долю затрат на диагностику и лечение и завышает долю затрат на лекарства в структуре затрат на амбулаторное лечение.

Стандартные медикаментозные методы лечения БП включают сочетание лекарственных препаратов двух основных групп: непосредственно противопаркинсонические средства и дополнительные препараты для лечения двигательных расстройств при болезни Паркинсона. Для определения их стоимости по стандарту были проанализированы цены по состоянию на август 2019 года путем выборочного исследования по наиболее распространенным сетям по охвату в интернете и по разветвленности аптечных учреждений на территории г. Москвы: <https://www.piluli.ru/> интернет-аптека (ООО «Парус-Инвест», г. Москва); <https://apteka.ru/> федеральная интернет-аптека (АО НП «Катрен», выкуп лекарств осуществляется через стационарные аптеки-партнеры); <https://zdravcity.ru/> ; <https://stolichki.ru/> сеть аптек «Столички» (ООО «НЕО-ФАРМ»), расположены в Москве и Московской обл.; <https://gorzdrav.org/> сеть «Аптеки ГОРЗДРАВ» (ООО «АПТЕКА-А.в.е-1», г. Москва; <https://www.rigla.ru/> сеть аптек «Ригла» (ООО «Ригла», г. Москва); <https://366.ru/> аптечная сеть 36,6 (ООО «АПТЕКА-А.в.е» в составе группы компаний группы компаний ПАО «Аптечная сеть 36,6»).

Цена пересчитывалась в рублях на единицу измерения лекарственного препарата, что дало возможность сопоставления препаратов с разным количеством содержания лекарственного вещества и в различных по объему и количеству упаковках. По результатам проведенного анализа была определена средняя цена лечения противопаркинсоническими средствами при амбулаторном лечении в г. Москва в ценах по состоянию на август 2019г. Она составила 80131 руб. в год, с учетом дополнительных лекарств – 148723 руб. в год.

Первичная диагностика БП в соответствии со стандартом предполагает первичный прием врачей-специалистов (генетика, невролога, офтальмолога, психиатра, эндокринолога), анализы крови и мочи, стабиллометрию. По тарифам ОМС г. Москвы на 2019 г. проведение такой диагностики обойдется в 885 руб. на одного обследуемого. В рамках проведения диспансеризации, тариф (в зависимости от возраста обследуемого) на которую лежит в интервалах 1570-3323 руб. для женщин и 1409-2659 для мужчин, затраты

на первичную диагностику БП могут быть немного выше. Для дальнейших расчетов мы используем оценку 885 рублей.

Совокупные затраты на амбулаторное лечение и контроль состояния согласно действующим стандартам и тарифам ОМС составили 15543 руб. на человека в год (исходя из средней продолжительности БП 15 лет).

В случаях возникновения острых состояний на разных стадиях БП пациенту показано пребывание в стационаре, как правило в течение 30 дней. В системе ОМС оплата пребывания в стационаре осуществляется из расчета случая лечения заболевания. В 2019 г. стоимость случая БП составила 26655,14 рублей (код 66090). Для корректного включения издержек на стационарное лечение в прямые медицинские затраты требуется информация о вероятностях возникновения острых состояний, требующих пребывания в стационаре, на разных стадиях БП. Экспертная оценка вероятности ежегодного пребывания в стационаре на 3-4-5 стадиях - 30%. Это означает, что суммарные затраты на стационарное лечение составляют 79965,42 руб. (= 30%*26655,14 руб.*6 лет (длительность 3-5 стадий)), что эквивалентно 3199 руб. в год (исходя из средней продолжительности БП 15 лет).

Кроме того, на поздних стадиях БП пациентам могут быть проведены хирургические операции, такие как нейростимуляция, таламотомия, паллидотомия. Показаниями к их проведению индивидуально в каждом конкретном случае являются недостаточная эффективность медикаментозного лечения, потеря дееспособности и активной жизнедеятельности, определенные формы заболевания, наиболее поддающиеся оперативному лечению³. В отсутствие точных статистических данных были использованы экспертные оценки неврологов, согласно которым вероятность DBS операций составляет 1-2% (в расчетах берем оценку 2%). С поправкой на такую низкую вероятность, затраты на DBS операции составляют $392920 * 0,02 = 7858,4$ руб. на один случай БП.

Полученная на основе стандартов оценка прямых медицинских затрат (затраты на диагностику, лечение и лекарственное обеспечение) при традиционном подходе составила 176 тыс. рублей в год или 2,26 млн. рублей на один случай БП (при средней продолжительности БП 15 лет и коэффициенте дисконтирования 2%).

5.1.2. Оценка косвенных затрат.

В основу оценки косвенных затрат положена оценка потеряннного дохода пациента и/или членов его семьи в связи с заболеванием.

Оценка общественных потерь от утраты заболевшим трудоспособности на поздних стадиях БП, исходя из средней зарплаты 44 тыс. руб. в 2019 г. и с учетом налога на фонд оплаты труда 30% , – 686 тыс. в год (годовая зарплата и налог на фонд заработной платы, 57,2 тыс. руб. *12 месяцев). Потеря трудоспособности наступает уже на 3 стадии БП, т.е. примерно через 8 лет после начала БП. Если принять за медианный возраст начала болезни 55 лет, то потери от неучастия в рынке труда составят 9 лет (72 года, долгое время использовавшаяся граница трудоспособного возраста, минус 63 года). При оценке потерь общества от неучастия в рынке труда на 1 заболевшего БП в 686 тыс. рублей в год (средняя годовая зарплата плюс налоги на фонд заработной платы), получаем 5,4 млн. рублей косвенных потерь от неучастия в рынке труда на 1 заболевшего БП (с

³ <http://www.gofn.su/bolezn-parkinsona.html>

дисконтированием). Заметим, что при расчете общественных потерь мы исходим из консервативного определения верхней границы трудоспособного возраста 72 года. С 2015 года в статистических расчетах верхняя граница возраста вхождения в рабочую силу отсутствует.

Для учета издержек ухода использованы оценки стоимости услуг сиделки 40 тыс. руб. в месяц, что, в предположении, что уход требуется начиная с третьей стадии заболевания, означает 192 тыс. рублей усредненно в год на протяжении всего периода болезни, что эквивалентно 2,5 млн. рублей на один случай БП (с дисконтированием).

Суммарно, косвенные затраты составляют 7,9 млн. рублей на случай БП (с дисконтированием).

В сумме, приведенные прямые медицинские и косвенные издержки в виде упущенных доходов от преждевременного прекращения трудовой деятельности самого заболевшего БП и затрат на уход при стандартном методе лечения составят 10,16 млн. рублей на один случай БП.

5.2. Издержки при инновационном подходе.

Для расчета издержек на инновационный метод используются экспертные оценки разработчиков методологии. Затраты на диагностику (в частности, на анализ крови) составят 20 тыс. рублей *на одного тестируемого* в (широко определенной) группе риска, а расходы на нейропротекторную терапию составят 80 рублей в день на одного пациента с выявленным риском БП по результатам анализа крови.

Точная сумма издержек зависит от численности тестируемых в группе риска. При этом они не так велики в расчете на одного тестируемого, но могут быть очень значительными в расчете на одного пациента с выявленным риском БП. Стоимость медицинских исследований в расчете *на одного выявленного с риском заболеть* может составить до 2 млн. рублей, если вероятность выявления повышенного риска БП в этой широкой группе составит 1%, и 20 млн рублей при вероятности в 0,1%. Именно эта неопределенность усложняет оценку издержек диагностирования повышенного риска БП на досимптомной стадии *в пересчете на случай БП* (а именно такую «размерность» имеют издержки при традиционном подходе). Поэтому мы определяем границы эффективности нового метода как максимально допустимые издержки, или, что эквивалентно, минимальная допустимая вероятность выявления пациентов с повышенным риском БП среди тестируемых.

Пациенты с высоким риском развития БП будут получать нейропротекторную терапию стоимостью (экспертная оценка) 80 рублей в день, что составит 880 тысяч рублей за 30 лет (период ожидаемого эффекта от нейропротекторной терапии) *на один случай повышенного риска БП*. (80 руб. в день *365=29200 руб. в год *30 лет = 876 тыс. руб. на один случай БП). Это эквивалентно 751,6 тыс рублей приведенных к моменту начала БП при традиционном лечении, к 55 годам.

Необходимо учесть, что в 20% случаев пациенты с выявленным высоким риском развития БП не заболеют, и в 20% случаев инновационная нейропротекторная терапия не поможет, и понадобится традиционная схема лечения БП.

Из прошедших тестирование и отнесенных к группе высокого риска 20% не заболеют БП даже при отсутствии терапии, поэтому 20% затрат на нейротерапию неоправданны, что увеличивает расходы на нейропротекторную терапию в расчете *на один случай БП на 20%*, которые в сумме составят уже 901,9 тыс. рублей.

В то же время, в 20% случаев либо тест дает ложноотрицательные результаты, либо нейропротекторная терапия не помогает, и эти люди заболеют, и для них возникнут издержки на традиционное лечение. Эти издержки на лечение традиционным способом, $0,2 * 2,26 \text{ млн} = 0,45 \text{ млн}$. рублей расходов на лечение на один случай БП, следует добавить к общим издержкам на инновационный метод. Суммарные приведенные издержки на лечение инновационным методом составят 1,352 млн рублей.

Косвенные затраты возникают в 20% случаев, когда досимптомная диагностика в сочетании с нейропротекторной терапией не дадут результаты, и возникает необходимость в традиционном методе лечения. Косвенные затраты на уход и общественные потери от преждевременного прекращения трудовой деятельности в этом случае составят 1,58 ($=0,2 * 7,9$) млн. рублей.

Суммарно, приведенные затраты на лечение и косвенные издержки *на один случай* БП при инновационном методе лечения составят около 2,932 млн. рублей.

Оценка затрат на диагностику остается открытой, и ниже будет задана граница затрат на диагностику, позволяющая инновационному методу уложиться в границы экономической приемлемости.

6. Оценка экономической эффективности

Как отмечалось, отсутствие на раннем этапе разработки новой технологии понимания границ групп тестирования на повышенный риск БП, и как следствие, оценок вероятности выявления пациентов с повышенным риском среди тестируемых, и совокупных издержек диагностирования, делает невозможным безусловный вывод об экономической эффективности или неэффективности предложенного метода. Но мы можем сформулировать вывод об условной экономической эффективности (приемлемости) нового подхода. Ниже мы формулируем условия экономической эффективности досимптомной диагностики с последующей нейропротекторной терапией в терминах границы такой эффективности - максимально допустимых расходов на диагностику (обозначим их через X), что задает минимально допустимую вероятность выявления повышенного риска БП в тестируемой группе.

Базируясь на формуле (1), принимая за основу уровень эффективности в 1,18 млн. руб. за единицу QALY, и с учетом выигрыша от новой технологии 5,85-9,17 QALY на один случай БП, 10,16 млн. рублей (приведенных) затрат на один случай БП при традиционной технологии, и $2,932 + X$ млн. рублей затрат на один случай БП при новой технологии, получаем, что граница допустимых расходов на диагностику при новой технологии находится в интервале 14,1-18,1 млн рублей (\$218-278 тыс.) *на один случай БП* при верхней границе приемлемости (см. (3)).

$X < 1,18 * 5,85 + 10,16 - 2,932 = 14,131$ (для оценки снизу улучшения качества жизни)

или (3)

$X < 1,18 * 9,17 + 10,16 - 2,932 = 18,049$ (для оценки сверху улучшения качества жизни)

Пусть издержки диагностики в расчете на одного испытуемого равны Y руб. и вероятность заболевания пациента болезнью Паркинсона при положительном тесте составляет 80%. Для того, чтобы издержки диагностики на один случай БП

удовлетворяли неравенствам (3), необходимо, чтобы для исходной группы риска вероятность назначения продромальной терапии была в интервале a_1 - a_2 в формуле (4)

$$a_i = 100Y/0,8X_i, \quad (4)$$

где a_i , $i = 1, 2$ - нижняя и верхняя оценки вероятности в %, X_i , $i = 1, 2$ - верхняя и нижняя границы допустимых расходов (в рублях).

В предположении, что Y равен 20 тыс.руб., инновационный подход будет экономически эффективен, если вероятность назначения продромальной терапии для исходной группы риска лежит в интервале 0,139% - 0,177%, т.е. не ниже 0,14%.

Выводы

В статье дана оценка эффективности инновационного метода доклинической диагностики БП. Отметим, что нами впервые предложен способ оценки экономической эффективности на основе метода «затраты-полезность» в условиях возможной вариативности экономических параметров инновационного подхода к доклинической диагностике.

Инновационный метод предполагает выявление с помощью маркеров крови пациентов в продромальном состоянии и назначение им в случае необходимости нейропротекторной терапии. Мы сравниваем издержки и выигрыши в терминах QALY традиционного и инновационного методов с учетом стадий прогрессирования заболевания. Затраты на лечение БП стандартными методами лечения были рассчитаны на основе утвержденных в РФ стандартов лечения и, в отличие от большинства других исследований, с учетом затрат на первичную диагностику, на уход за больными, и упущенные доходы самого заболевшего. При оценке упущенных доходов используются зарплаты с учетом налогов, что позволяет исчислить общественные издержки, тогда как использование ВВП на душу в качестве оценки упущенных доходов, как это сделано в работе (Ягудина и др. 2010), приводит к завышению общественных потерь.

Оценка выигрыша в терминах QALY от досимптомной диагностики и нейропротекторной терапии по сравнению с традиционным лечением находится в очень широком интервале 5,85-9,17 QALY на один случай БП, что отражает разброс в оценках качества жизни на поздних стадиях БП, и чувствительность оценок эффектов к используемым оценкам качества жизни.

Принимая во внимание отсутствие на стадии разработки точной информации об издержках на инновационный метод, оценка сравнительной эффективности нового метода по сравнению с традиционным методом определена в границах минимально допустимой вероятности выявления лиц повышенного риска БП в тестируемой группе, или количестве необходимых тестов для выявления одного пациента, подлежащего лечению. По нашим оценкам, новый метод доклинической диагностики эффективен в ситуации, когда такая вероятность выше 0,14%. С учетом того, что распространенность БП в популяции в среднем составляет 0,3%, возрастая до 1% в группе старше 60 лет и 4% после 75 лет [Левин 2011, Muangpraisan et al 2011], граница эффективности представляется достижимой, но требует продуманности процедур определения круга лиц, находящихся в группе риска.

Получаемые с помощью предлагаемого метода результаты могут быть использованы для уточнения параметров новой технологии при переходе от лабораторной к клинической стадии.

Литература.

- Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
- Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Фармакоэкономический анализ применения прамипексола пролонгированного действия в режиме монотерапии на ранних стадиях болезни Паркинсона // Качественная клиническая практика, 2015, № 1. С. 53-64
- Гончарова З.А., И.В. Черникова, Е.А. Рабаданова, Х.И. Хаджиева. Современные аспекты эпидемиологии и досимптомной диагностики болезни Паркинсона // Медицинский вестник Юга России, 2014
- Левин О. С. Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: рук. для врачей: по матер. II Нац. конгресса. Под ред. С. Н. Иллариошкина, О. С. Левина. М., 2011; с. 5–9.
- Левин О.С., Васенина Е.Е., Ганькина О.А. (2015) Эффективность Сталево в лечении больных болезнью Паркинсона с моторными флуктуациями (клинико-фармакоэкономический анализ) // Современная терапия в психиатрии и неврологии. № 1. С. 16-23
- Стародубов В.И., Ефремова Т.А., Коробов Н.В., Лошаков Л.А. Стандарты медицинской помощи в системе здравоохранения Российской Федерации: состояние и перспективы // Здравоохранение Российской Федерации. 2015; 59 (4): 4—9.)
- Страчунская Паркинсонизм: оптимизация терапии на основе многокритериального анализа фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических показателей. Дис на соис. степени д.м.н., М., 2008
- Шиндряева 2011 Фармакоэкономический анализ ведения пациентов с болезнью Паркинсона. Пермский медицинский журнал. Том XXVIII номер 4 с 63-68
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10-13;
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономический анализ лечения болезни Паркинсона // Медицинский Альманах, №3(12), сентябрь 2010, с. 193-197
- Afentou Nafsika, Johan Jarl, Ulf-G Gerdtham, Sanjib Saha Economic Evaluation of Interventions in Parkinson's Disease: A Systematic Literature Review/ Moving disorders. Clinical Practice. Volume 6, Issue 4, April 2019 Pages 282-290
- Beitz, Janice M. Parkinson's disease: a review// Frontiers in Bioscience S6, 65-74, January 1, 2014
- Bohingamu Mudiyansele Shalika, Jennifer J. Watts, Julie Abimanyi-Ochom, Lisa Lane, Anna T. Murphy, Meg E. Morris, and Robert Iansek . Cost of Living with Parkinson's Disease over 12 Months in Australia: A Prospective Cohort Study // Parkinsons Dis. 2017
- Bovolenta Tânia M., Sônia Maria Cesar de Azevedo Silva, Roberta Arb Saba, Vanderci Borges, Henrique Ballalai Ferraz, Andre C. Felicio (2017). Systematic Review and Critical Analysis of Cost Studies Associated with Parkinson's Disease // Parkinson's Disease. Volume 2017, Article ID 3410946, 11 pages

- Brouwer Werner , Ben van Hout, Frans Rutten (2000). A Fair Approach to Discounting Future Effects: Taking a Societal Perspective // *Journal of Health Services Research & Policy* Volume: 5 issue: 2, page(s): 114-118
- Céu M, Coloma J. Health economics and cost of illness in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 8(1): 6– 9.
- Fann Jean Ching-Yuan, Kai-Chieh Chang, Amy Ming-Fang Yen, Sam Li-Sheng Chen, Sherry Yueh-Hsia Chiu, Hsiu-His Chen, Horng-Huei Liou (2020). Cost-Effectiveness Analysis of Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease in Taiwan *World Neurosurgery* Volume 138 June 2020, Pages e459-e468
- Findley LJ, Wood E, Lowin J, Roeder C, Bergman A, Schifflers M. The economic burden of advanced Parkinson's disease: an analysis of a UK patient dataset. *J Med Econ* 2011; 14(1): 130– 139.
- Gosse S.D. (2008) Assessing Cost effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (Vol. 8, Issue 2), 165-178
- Jun-Xiu Yang, Lei Chen, "Economic Burden Analysis of Parkinson's Disease Patients in China", *Parkinson's Disease*, vol. 2017, Article ID 8762939, 7 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8762939>
- Hoehn M.M., Yahr M.D. (1998). Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967 // *Neurology*. 50(2):318 -334
- Kim A, Nigmatullina R, Zalyalova Z, Soshnikova N, Krasnov A, Vorobyeva N, Georgieva S, Kudrin V, Narkevich V, Ugrumov M. Upgraded methodology for the development of early diagnosis of Parkinson's Disease based on searching blood markers in patients and experimental models. *Mol Neurobiol*. 2019;56(5):3437-3450. doi:10.1007/s12035-018-1315-2.
- Kowal, S. L., Dall, T. M., Chakrabarti, R., Storm, M. V. & Jain, A. The current and projected economic burden of Parkinson's disease in the United States. *Mov. Disord.*28, 311–318 (2013).
- Muangpaisan W, Mathews A, Hori H, et al. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. *J Med Assoc Thai* 2011; 94 (6): 749–55.
- Muñoz David A., Mehmet Serdar Kilinc, Harriet B. Nembhard, Conrad Tucker, Xuemei Huang (2017). Evaluating the cost-effectiveness of an early detection of Parkinson's disease through innovative technology // *The Engineering Economist*, 62:2, 180-196.
- National Institute for Health and Care Excellence (UK). Parkinson's disease in adults: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Jul. (NICE Guideline, No. 71.) Appendix F, Full health economics report. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535840/>
- Neumann P.J. (2005) *Using Cost-Effectiveness Analysis to Improve Healthcare*. Oxford University Press, NY, USA
- Siderowf A., B. Ravina, H. A. Glick. Preference-based quality-of-life in patients with Parkinson's disease. *Neurology*. 59(1):103-108, 2002.
- Tinelli Michela, Panos Kanavos, Federico Grimaccia (2016). The value of early diagnosis and treatment in Parkinson's disease. A literature review of the potential clinical and socioeconomic impact of targeting unmet needs in Parkinson's disease. LSE

- von Campenhausen S, Winter Y, Silva AR (2010) Costs of illness and care in Parkinson's Disease: An evaluation in six countries, *Eur Neuropsychopharmacol*, 21:180–91
- Ugrumov M. Development of early diagnosis of Parkinson's disease: illusion or reality?. *CNS Neurosci Ther*. 2020;00:1–13. doi: 10.1111/cns.13429
- Zhao YJ, Wee HL, Chan YH, et al. (2010). Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times // *Moving Disorders*. 25:710–716.