



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.2.016>



Романова И.С., Кожанова И.Н.✉, Чак Т.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Фармакоэкономический анализ применения терапии индукции иммунной толерантности для лечения ингибиторов к FVIII у пациентов с гемофилией А в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.05.2022

Принята: 06.06.2022

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

Одной из наиболее серьезных проблем для пациента, страдающего гемофилией, является развитие ингибитора.

Цель. На основе фармакоэкономического анализа оценить целесообразность применения индукции иммунной толерантности (ИИТ) у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А в условиях функционирования системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. В соответствии с имеющимися национальными и международными документами, данными литературных источников определены варианты проведения ИИТ у данной категории пациентов. Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «стоимость болезни», «минимизация затрат», «затраты – эффективность».

Результаты. Рассмотрено два варианта ведения пациентов с гемофилией А: 1-й – это моделирование жизни пациента с применением одного вида терапии (FVIII при гемофилии А в профилактическом режиме и по требованию; эмицизумаб при ингибиторной форме гемофилии А; эмицизумаб при гемофилии А; антиингибиторный коагулянтный комплекс при ингибиторной форме гемофилии А в профилактическом режиме и по требованию); 2-й – имитирует естественное течение заболевания и отражает риск развития ингибиторов, возможности их терапии процедурой индукции иммунной толерантности либо прямой переход пациента с ингибиторной формой гемофилии А на инновационные лекарственные средства. Рассчитаны прямые затраты на профилактику кровотечений, купирование приступов кровотечения, процедуры индукции иммунной толерантности; коэффициенты «затраты – эффективность» на одного пациента, начавшего лечение. Рассчитана целевая популяция пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, потенциально нуждающихся в назначении ИИТ.

Заключение. ИИТ – это лечение, направленное на устранение ингибиторов FVIII, восстановление нормальной фармакокинетики FVIII и возвращение пациенту возможности использовать FVIII на протяжении дальнейшей жизни, так как альтернативные лекарственные средства дорогостоящие и переход пациента на них требует значительного увеличения бюджета.

Ключевые слова: гемофилия, ингибиторная форма гемофилии А, индукция иммунной толерантности, фармакоэкономика

Kozhanova I.✉, Romanova I., Chak T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Immune Tolerance Induction Therapy for the Treatment of FVIII Inhibitors in Patients with Hemophilia A in the Healthcare Setting of the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.05.2022

Accepted: 06.06.2022

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

One of the most serious problems for a patient that suffers from haemophilia is inhibitor synthesis.

Purpose. To assess the feasibility of using immune tolerance induction (ITI) in patients with inhibitory form of haemophilia A by pharmacoeconomic analysis in the conditions of the healthcare system functioning in Republic of Belarus.

Materials and Methods. In accordance with national and international documents, literature data, the options for starting ITI in this category of patients were determined. Pharmacoeconomic calculations were carried out using the main methods of pharmacoeconomic analysis: "cost of the disease", "cost minimization", "cost-effectiveness".

Results. Two ways of treating patients with haemophilia A are considered: the 1st is a simulation of the patient's life using one type of therapy (FVIII in haemophilia A in the preventive regimen and on demand; emicizumab in the inhibitory form of haemophilia A; emicizumab in haemophilia A; anti-inhibitor coagulant complex in the inhibitory form haemophilia A in prophylactic regimen and on demand); the 2nd – simulates the natural course of the disease and reflects the risk of inhibitor synthesis, the possibility of therapy by the induction of immune tolerance procedure or a direct transition of a patient with an inhibitory form of haemophilia A to innovative drugs. Costs for the prevention of bleeding, relief of bleeding attacks, procedures for inducing immune tolerance, cost/effectiveness ratios per patient that started treatment have been calculated. The target population of patients with inhibitory form of haemophilia A, potentially dependent on ITI, was calculated.

Conclusion. There is a group of alternative drugs for the treatment of patients with inhibitory form of haemophilia A. However, they require significant costs. ITI is the treatment of choice to eliminate FVIII inhibitors, restore normal FVIII pharmacokinetics, and return the patient to lifelong FVIII use.

Keywords: hemophilia, inhibitory form of hemophilia A, immune tolerance induction, pharmacoeconomics



■ ВВЕДЕНИЕ

Гемофилия А – это орфанное заболевание [1], частота встречаемости которого в разных странах отличается и в Республике Беларусь составляет 0,51 случая на 10 000 населения [2]. В Республике Беларусь лечение пациентов с гемофилией А определено протоколом «Диагностика, лечение и профилактика пациентов с гемофилией А и гемофилией В» (постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 30 от 17.04.2017).

Одной из наиболее серьезных проблем для пациента, страдающего гемофилией, является развитие ингибитора. Ингибиторная форма врожденной гемофилии представляет собой состояние, при котором в условиях наличия врожденного дефицита одного из факторов свертывания крови начинают вырабатываться иммунные ингибиторы к вводимому фактору свертывания крови.

Ингибиторная форма гемофилии А (иФГА) может приводить к неэффективности проводимой терапии, увеличению риска неконтролируемого кровотечения, снижению качества жизни и увеличению расходов на здравоохранение [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе фармакоэкономического анализа оценить целесообразность применения индукции иммунной толерантности (ИИТ) у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинко-экономических исследований» (регистрационный № 075-0708, 2008 г.) и Межгосударственным стандартом «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления» ГОСТ 7.32-2001.

С целью определения метода, альтернатив и перспективы фармакоэкономического анализа проведен анализ национальных клинических протоколов по лечению пациентов с иФГА, анализ Реестра лекарственных средств Республики Беларусь с определением перечня зарегистрированных в стране лекарственных средств (ЛС), применяемых при лечении иФГА, анализ ограничительных перечней Республики Беларусь с определением существующей политики в области лекарственного обеспечения пациентов с диагнозом иФГА и анализ государственных закупок ЛС, применяемых у пациентов с диагнозом иФГА.

В Республике Беларусь отсутствуют собственные национальные высококачественные рандомизированные клинические исследования лечения пациентов с иФГА. Для оценки клинической эффективности, в том числе проведения ИИТ у пациентов с иФГА, а также определения безопасности применения такого способа лечения был проведен библиографический поиск по базе данных (MEDLINE, с 1966 г. до ноября 2020 г.) и Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials и Database of Abstracts of Reviews of Effects (ноябрь 2020 г.). Публикации, отобранные при первоначальном поиске, анализировались независимо двумя авторами, проводился анализ по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. Оставшиеся публикации изучались полностью для отбора необходимых исследований. Включение исследований

в анализ было согласовано со всеми авторами. В основу модели положены восемь отобранных при систематическом библиографическом поиске исследований [4–11]. Фармакоэкономические расчеты проведены с использованием основных методов фармакоэкономического анализа: «стоимость болезни», «минимизация затрат», «затраты – эффективность». При выполнении анализа влияния на бюджет в настоящем исследовании осуществлена оценка включения ИИТ в схемы лечения иФГА в условиях функционирования системы здравоохранения Республики Беларусь.

Модель построена для 100 пациентов.

Временной горизонт в модели «дерево решения» – 20 лет. Возраст пациентов, которые начинают терапию заболевания, – 12 месяцев (12 кг). Весь временной горизонт (20 лет) был разделен на циклы длительностью один год.

В ходе исследования оценивались прямые и непрямые медицинские затраты. Поиск информации о стоимости медицинских услуг (консультаций врачей-специалистов, клинических лабораторных исследований, диагностических исследований) проводился систематическим образом в открытых общедоступных интернет-источниках по запросу «прейскурант» с соответствующими дополнениями по состоянию на март 2021 г.

Фармакоэкономическое исследование проведено в несколько этапов. На первом этапе исследования представлены прямые затраты в группах пациентов до 18 лет и старше 18 лет: прямые затраты на FVIII, эмицизумаб и антиингибиторный коагулянтный комплекс в рекомендованных дозах. Далее рассчитывались прямые медицинские затраты на стоимость купирования одного приступа кровотечения с использованием FVIII или антиингибиторного коагулянтного комплекса у пациента с ингибиторной формой гемофилии А, в том числе с учетом купирования кровотечения в условиях стационара. Также представлены прямые медицинские затраты на проведение ИИТ.

Непрямые затраты рассчитывались для пациентов трудоспособного возраста в случае госпитализации в гематологическое отделение (выплаты в связи с социальными выплатами ввиду временной утраты трудоспособности и потерями ВВП), а также для пациентов младше 18 лет (принимался во внимание выход ближайшего родственника на больничный лист по уходу за ребенком в случае развития эпизода кровотечения). Таким образом, непрямые затраты складывались из затрат от потери ВВП в результате временной нетрудоспособности и затрат на выплату по листам временной утраты трудоспособности [8].

Базовая модель ведения пациентов с ГА представлена на рис. 1.

На втором этапе в рамках проведения анализа «затраты – эффективность» выделены 12 различных моделей ведения пациентов, отличающихся друг от друга комбинацией различных видов терапии, применяемых на том или ином этапе жизни пациента.

Модель 1 предполагает благоприятное течение болезни и отсутствие ингибиторов у всех 100 пациентов и использование FVIII для терапии на протяжении всей жизни.

Модель 2 исходит из допущения, что всем 100 пациентам проводится процедура ИИТ, у всех 100 пациентов наблюдается успешный исход и они продолжают применять FVIII на постоянной основе.

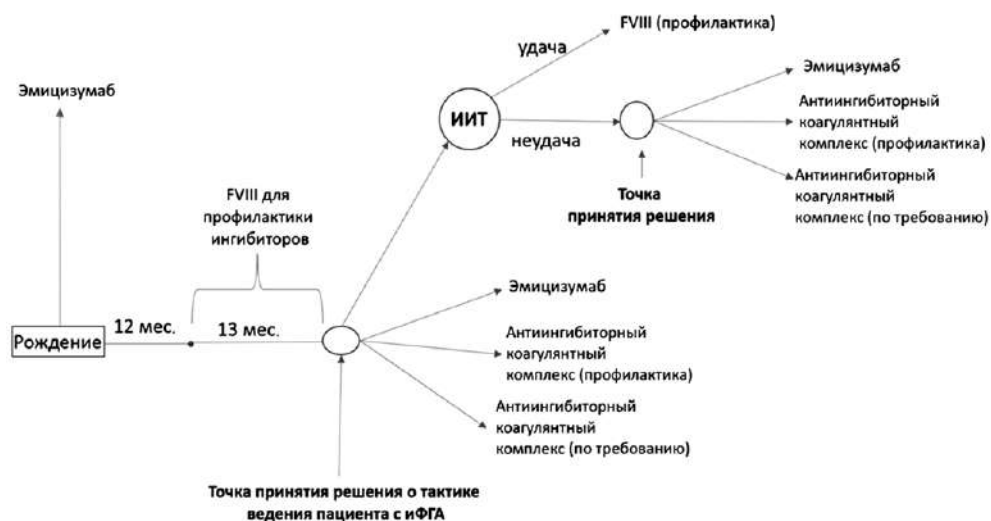


Рис. 1. Базовая модель ведения пациентов с гемофилией А
Fig. 1. Basic model of management of patients with hemophilia A

Модель 3 предполагает, что у всех пациентов развиваются ингибиторы к FVIII и они получают лекарственное средство эмицизумаб в качестве лечения на постоянной основе.

Модель 4 предполагает, что у всех пациентов развиваются ингибиторы к FVIII и они получают антиингибиторный коагулянтный комплекс в профилактических дозах на постоянной основе.

Модель 5 предполагает, что у всех пациентов развиваются ингибиторы к FVIII и они получают антиингибиторный коагулянтный комплекс по требованию.

Модель 6 предполагает использование лекарственного средства эмицизумаб в профилактических дозах на протяжении всей жизни пациента. Данная модель единственная из всех не предполагает использования FVIII для профилактики развития ингибиторов.

Модель 7 предусматривает проведение ИИТ и далее в случае успеха (25 пациентов из 36) – продолжение использования FVIII, в случае неудачи (11 пациентов из 36) – переход на лекарственное средство эмицизумаб.

Модель 8 отличается от модели 7 тем, что для лечения случаев неэффективности ИИТ (11 пациентов из 36) используется антиингибиторный коагулянтный комплекс в профилактических дозах.

Модель 9 предусматривает использование антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию для лечения случаев неэффективности ИИТ (11 пациентов из 36).

Модель 10 – терапия ИИТ не проводится, все 36 пациентов с ингибиторами получают лекарственное средство эмицизумаб в качестве лечения.

Модель 11 – терапия ИИТ не проводится, все 36 пациентов с ингибиторами получают антиингибиторный коагулянтный комплекс в профилактических дозах.

Модель 12 – терапия ИИТ не проводится, все 36 пациентов с ингибиторами получают антиингибиторный коагулянтный комплекс по требованию.

Модель 1 предполагает благоприятное течение болезни и отсутствие ингибиторов у всех 100 пациентов и, соответственно, возможность использования FVIII для терапии на протяжении всей жизни. Данная модель является гипотетической и весьма маловероятна в реальной клинической практике, поэтому рассчитана в информативных целях и далее не участвует в сравнительном анализе затрат.

Остальные модели были разделены на две группы.

Группа 1 – гипотетические модели, отображающие стоимость терапии для одного пациента. Объединяет модели, которые предполагают использование одного вида терапии для всех 100 пациентов после окончания 52-недельной профилактики развития ингибиторов (модели 2, 3, 4, 5).

Группа 2 – вероятностные модели, учитывающие фактор вероятности. Объединяет модели, которые учитывают развитие ингибиторов не у всех 100 пациентов. Данные модели наиболее объективно отражают развитие болезни и эффективность лечения на разных этапах для указанной выборки пациентов. На основании анализа научной литературы и статистики в данных моделях принято допущение о том, что после проведения профилактики FVIII ингибиторы развиваются у 36 пациентов из 100, а 64 пациента остаются на терапии FVIII. Далее модели данной группы различаются в зависимости от видов применяемой терапии в отношении 36 пациентов с ингибиторами (модели 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Расчет коэффициентов «затраты – эффективность» (CER) проведен для горизонта 20 лет без выделения детского и взрослого периода жизни, так как стоимость фармакотерапии является функцией в первую очередь веса пациента. Анализируемая технология (ИИТ) применяется в возрасте от двух до пяти лет (основное бремя затрат), а выгода от этой технологии распространяется на последующий период жизни пациента (возвращение части пациентов на терапию FVIII).

Рассчитана доля пациентов с иФГА, нуждающихся в проведении ИИТ, с учетом пациентов с ГА, состоящих на диспансерном учете в организациях Министерства здравоохранения Республики Беларусь, оказывающих медицинскую помощь населению, на конец года.

Дисконтирование затрат не проводилось.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ медицинской литературы позволил сформировать набор данных о вероятностях событий у пациентов с ГА и иФГА.

Прямые затраты на ЛС по годам в профилактических дозах представлены в таблице.

Учитывая данные, представленные в таблице, были подсчитаны суммарные прямые затраты при использовании ЛС в профилактических дозах в группе пациентов в возрасте от 2 до 18 лет. Максимальные значения при назначении ЛС в профилактических дозах были получены при применении антиингибиторного коагулянтного комплекса; минимальные – в случае применения FVIII в/в 30 МЕ/кг 1 раз в неделю.

Аналогичная тенденция была получена при оценке годовых прямых затрат при использовании ЛС в профилактических дозах в группе пациентов в возрасте старше 18 лет: максимальные значения в год при назначении ЛС в профилактических дозах



Прямые затраты на лекарственные средства по годам в профилактических дозах
Direct drug costs by years in prophylactic doses

Возраст пациента, лет	Год лечения	Вес пациента, кг	FVIII в/в 30 МЕ/кг через день (бел. руб.) ¹	FVIII в/в 30 МЕ/кг 1 раз в неделю (бел. руб.) ¹	Эмицизумаб 1,5 мг/кг (бел. руб.) ²	АКК в/в 85 МЕ/кг через день (бел. руб.) ³
2	1	12	14 750	3933	206 330	510 831
3	2	14	17 208	4589	222 201	595 970
4	3	16	19 667	5244	253 944	681 108
5	4	18	22 125	5900	285 687	766 247
6	5	20	24 584	6556	317 430	851 385
7	6	22	27 042	7211	349 173	936 524
8	7	24	29 500	7867	380 916	1 021 662
9	8	26	31 959	8522	412 659	1 106 801
10	9	28	34 417	9178	444 402	1 191 939
11	10	30	36 875	9833	476 145	1 277 078
12	11	38	46 709	12 456	603 118	1 617 632
13	12	42	51 625	13 767	666 604	1 787 909
14	13	46	56 542	15 078	730 090	1 958 186
15	14	50	61 459	16 389	793 576	2 128 463
16	15	54	66 375	17 700	857 062	2 298 740
17	16	58	71 292	19 011	920 548	2 469 017
18	17	62	76 209	20 322	984 034	2 639 294
19	18	66	81 126	21 633	1 047 520	2 809 571
20	19	70	86 042	22 945	1 111 006	2 979 848

Примечания: ¹ согласно инструкции по медицинскому применению препарата Октанат; ² согласно инструкции по медицинскому применению препарата эмицизумаб; ³ согласно инструкции по медицинскому применению препарата Фейба; АКК – антиингибиторный коагулянтный комплекс.

были при применении антиингибиторного коагулянтного комплекса; минимальные – в случае применения FVIII в/в 30 МЕ/кг 1 раз в неделю. При расчете стоимости купирования одного приступа кровотечения сравнивалось применение FVIII 25–30 мг/кг в течение 5 дней у пациентов с гемофилией А без ингибиторов в группах пациентов в возрасте от года до 18 лет и старше 18 лет с применением антиингибиторного коагулянтного комплекса 75 ед/кг 2 раза в сутки на протяжении 4 суток у пациентов в аналогичных подгруппах по возрасту.

Для выполнения вышеприведенных расчетов смоделировано несколько вариантов купирования кровотечений. При расчете в каждой формализованной модели использовалось кровоостанавливающее ЛС на 1 кг веса. Оценивались стоимость купирования кровотечения в условиях госпитализации пациента на срок 4–5 суток в зависимости от используемого ЛС, а также продолжение терапии амбулаторного этапа оказания помощи пациенту с ГА в условиях стационара.

В результате оценки базовых данных о введении ЛС, применяемых для пациентов с ГА и иФГА в разных режимах для 1 кг веса пациента, было получено, что стоимость одного месяца лечения максимальная при использовании антиингибиторного коагулянтного комплекса в дозе 85 МЕ/кг через день.

При оценке базовых данных для расчета затрат при проведении ИИТ на 1 кг веса пациента, стоимости ИИТ за один месяц рассчитан полный курс ИИТ. Таким образом, принимая во внимание прямые затраты на ЛС, стоимость проведения ИИТ составляет в среднем 662 637 бел. руб.

Анализ «затраты – эффективность». Анализ экономической эффективности базируется на среднем размере годовых затрат на лечение одного пациента в течение прогнозного периода, который в расчетах составляет 20 лет. При этом учитываются как прямые затраты (затраты на лекарственные средства, на проведение процедуры ИИТ, на купирование кровотечений, протезирование), так и не прямые затраты.

Экономическая эффективность проводилась для каждой модели. При этом модель 1, которая предполагает благоприятное течение болезни и отсутствие ингибиторов у всех 100 пациентов и, соответственно, возможность использования FVIII для терапии на протяжении всей жизни, была рассчитана в информативных целях и в сравнении не участвует. Цель расчета модели 1 – получить понимание минимального уровня затрат, необходимых для лечения одного пациента с гемофилией А. Совокупные среднегодовые затраты на лечение одного пациента по данной модели составляют около 68,4 тыс. бел. руб., что гораздо меньше лечения ингибиторных форм с использованием различных видов доступных терапий. Более того, использование FVIII в профилактических целях является наиболее приемлемым видом лечения для пациентов с точки зрения качества жизни. Такие расчеты подтверждают, что как с точки зрения оптимизации расходов государственного бюджета, так и для обеспечения достойного качества жизни пациентов с гемофилией крайне важно проводить лечение ингибиторных форм заболеваемости и после его успешного завершения переводить пациентов на профилактику FVIII.

Рассчитанные коэффициенты «затраты – эффективность» (CER) и соответствующее сравнение затрат по каждой группе моделей отдельно представлены далее.

Гипотетические модели. Значения коэффициента «затраты – эффективность» (CER) для гипотетических моделей представлены на рис. 2.

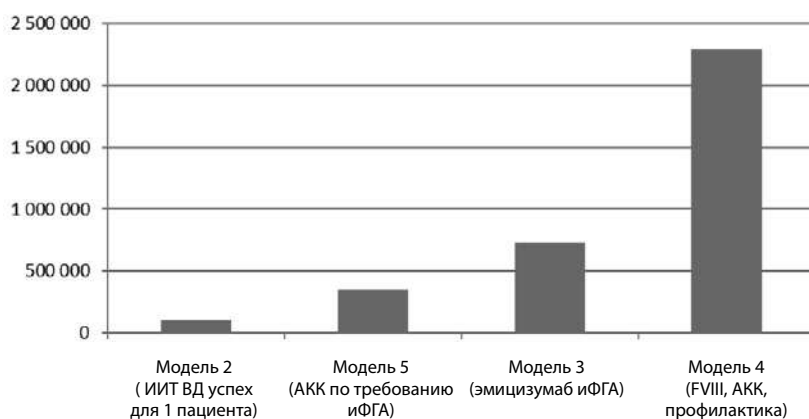


Рис. 2. Значение коэффициента «затраты – эффективность» (CER) (гипотетические модели), тыс. бел. руб.

Fig. 2. The value of the cost-effectiveness ratio (CER) (hypothetical models), thousand Belarusian rubles

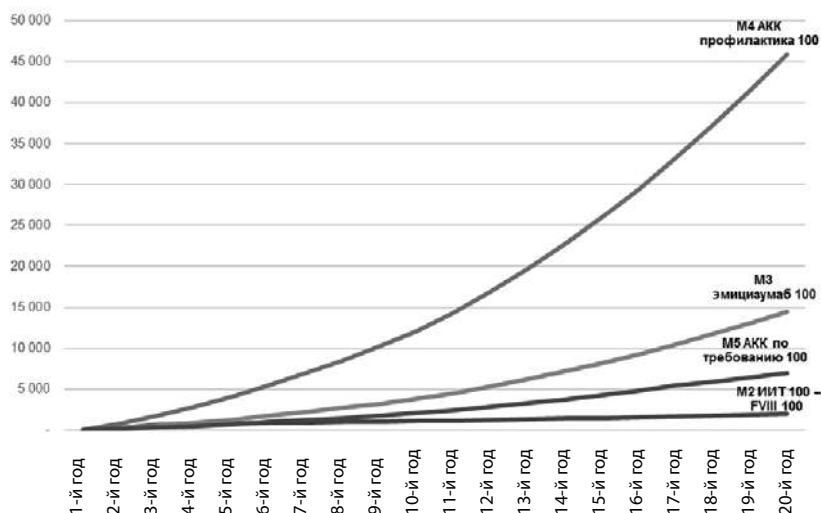


Рис. 3. Затраты на лечение одного пациента в течение 20 лет нарастающим итогом (гипотетические модели), тыс. рублей

Fig. 3. The cost of treating one patient for 20 years on an accrual basis (hypothetical models), thousand rubles

На рис. 3 представлены затраты на одного пациента, остающегося на одном виде терапии на протяжении всей жизни (средние затраты на одного пациента нарастающим итогом).

Таким образом, наименьшие затраты наблюдаются для модели 2, предполагающей успешное проведение ИИТ с последующим переходом на профилактическое введение FVII (совокупные затраты за 20 лет в расчете на одного пациента по модели 2 составляют около 2,037 млн бел. руб.).

Другие доступные методы лечения предполагают использование лекарственных средств эмицизумаб, или антиингибиторного коагулянтного комплекса в профилактических дозах, или антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию для всех 100 пациентов, завершивших 52-недельную профилактику FVIII, без использования у этих пациентов терапии ИИТ. Затраты по модели 5 за 20 лет на одного пациента составляют 7,007 млн бел. руб., что более чем в 3 раза превышает размер затрат по модели 2, к тому же применение антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию у пациентов с ингибиторами вместо проведения процедуры ИИТ ведет к быстрой утрате функций суставов и инвалидизации пациентов, что в свою очередь приводит к существенному ухудшению качества их жизни.

Применение эмицизумаба или антиингибиторного коагулянтного комплекса в профилактических дозах существенно увеличивает затраты по сравнению с лечением FVIII – в расчете на одного пациента за 20-летний период они составят 14,457 млн бел. руб. (эмицизумаб) и 45,901 млн бел. руб. (антиингибиторный коагулянтный комплекс).

Таким образом, в результате проведенного сравнения гипотетических моделей можно сделать вывод о том, что модель 2, предусматривающая успешное проведение ИИТ для всех 100 пациентов, предполагает наименьшие затраты по сравнению с другими гипотетическими моделями, значение коэффициента «затраты – эффективность» (CER) для модели 2 является наименьшим. Расчетная экономия денежных средств на лечение по таким гипотетическим моделям за 20 лет составляет в среднем от 4,971 млн бел. руб. до 43,864 млн бел. руб. на одного пациента, в зависимости от сравниваемой модели.

Вероятностные модели. С учетом наличия вероятности различного протекания лечения пациентов были отдельно также проанализированы модели, учитывающие вероятность успешного исхода разных этапов терапии – 52-недельной профилактики FVIII, процедуры ИИТ.

Значение коэффициента «затраты – эффективность» (CER) для вероятностных моделей представлено на рис. 4.

На рис. 5 представлены затраты на одного пациента, остающегося на одном виде терапии на протяжении всей жизни (средние затраты на одного пациента нарастающим итогом).

В итоге наиболее низкие затраты на лечение отмечаются в случае использования модели 9 и модели 7.

Таким образом, выполненное сравнение вероятностных моделей подтверждает вывод о том, что при имеющемся соотношении затрат на ЛС проведение ИИТ является наиболее целесообразной тактикой как с точки зрения затрат, так и принимая во внимание клиническую эффективность. Целесообразность проведения терапии ИИТ подтверждается следующим:

1. Наименьшие значения коэффициента «затраты – эффективность» среди всех сравниваемых вероятностных моделей отмечаются по тем моделям, которые предполагают проведение ИИТ для всех пациентов, у которых образуются

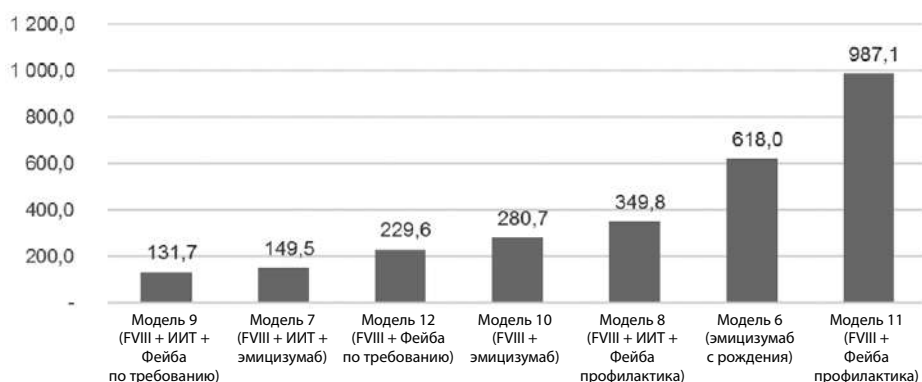


Рис. 4. Значение коэффициента «затраты – эффективность» (CER) (вероятностные модели), тыс. рублей

Fig. 4. The value of the cost-effectiveness ratio (CER) (probabilistic models), thousand rubles

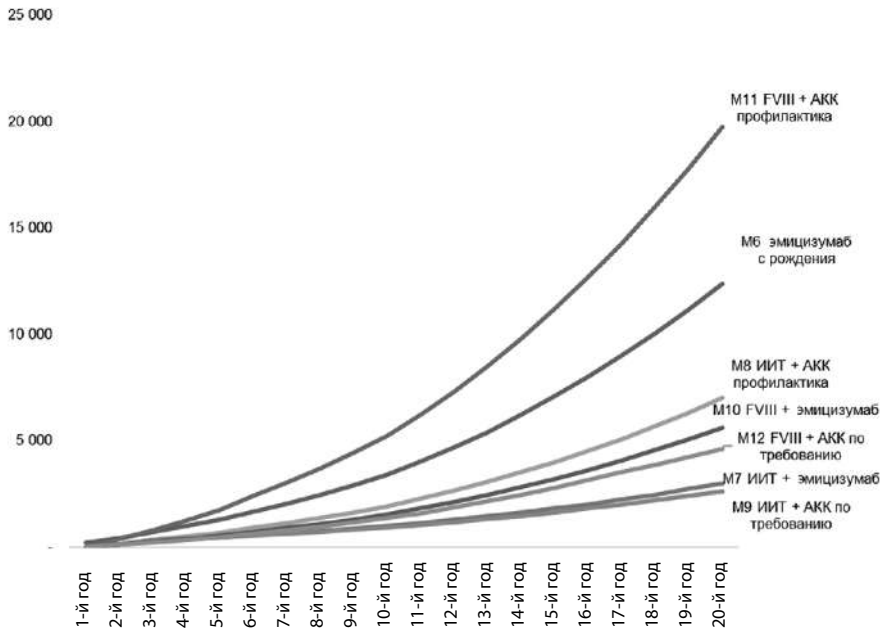


Рис. 5. Затраты на лечение одного пациента в течение 20 лет нарастающим итогом (вероятностные модели), тыс. рублей

Fig. 5. The cost of treating one patient for 20 years on an accrual basis (probabilistic models), thousand rubles

ингибиторы, а отличие заключается только в выборе метода лечения для небольшой группы пациентов, у которых проведение ИИТ оказывается неуспешным (либо лекарственное средство эмицизумаб, либо антиингибиторный коагулянтный комплекс по требованию).

2. Существенная экономия затрат за весь 20-летний период лечения по сравнению со всеми рассматриваемыми моделями.

При сравнении между собой двух вышеуказанных наиболее экономически обоснованных моделей проведения ИИТ выявлены относительно сопоставимые затраты на эмицизумаб и антиингибиторный коагулянтный комплекс. Однако следует отметить, что использование антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию не в полной мере отвечает социальным задачам развития государства в части обеспечения достойного уровня жизни людей, страдающих гемофилией А. Это связано с частым поражением суставов и инвалидизацией на фоне лечения антиингибиторным коагулянтным комплексом по требованию и, как следствие, невозможностью данных пациентов полноценно участвовать в экономике и в общественной жизни.

При расчете целевой популяции было получено, что количество пациентов в Республике Беларусь, потенциально нуждающихся в проведении ИИТ, может составить от 37 до 66 пациентов.

■ ВЫВОДЫ

Проведенный анализ эффективности лечения гемофилии А разными доступными методами позволяет сделать следующие выводы:

1. Сравнение всех возможных (и гипотетических, и вероятностных) моделей ведения пациентов и развития болезни подтвердило однозначную экономическую эффективность проведения терапии ИИТ по сравнению со всеми иными доступными методами лечения, принимая во внимание длительные промежутки лечения. При этом данный метод лечения пациентов с гемофилией А имеет подтвержденную высокую клиническую эффективность.
2. При проведении ИИТ для небольшой группы пациентов, у которых терапия ИИТ может не привести к успешным результатам, потребуется применение шунтирующих лекарственных средств либо лекарственного средства эмицизумаб. Наиболее низкие средние затраты на одного пациента в таких случаях будут при применении после ИИТ для таких пациентов антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию либо лекарственного средства эмицизумаб. Общий размер экономии затрат за 20 лет лечения на одного пациента в данном случае в сравнении с другими методами лечения, в том числе отличными от проведения ИИТ, оценивается в размере от 1,6 до 16,75 млн бел. руб., в зависимости от сравниваемого альтернативного метода лечения.
3. Все альтернативные проведению ИИТ методы лечения (применение лекарственного средства эмицизумаб, антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию и в профилактических целях без проведения терапии ИИТ) приводят к более высоким средним затратам в долгосрочной перспективе лечения по сравнению с затратами на проведение ИИТ.
4. Стандартные подходы, которые практикуются в сфере здравоохранения в настоящее время в Республике Беларусь для лечения пациентов с гемофилией А и считаются наиболее экономически обоснованными (применение антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию для всех пациентов, у которых развились ингибиторы, без проведения терапии ИИТ), на длительном промежутке лечения приводят к более высоким затратам по сравнению с методами лечения, предполагающими проведение ИИТ. Кроме того, использование метода лечения, предполагающего применение антиингибиторного коагулянтного комплекса по требованию, не в полной мере отвечает социальным задачам развития государства в части обеспечения достойного уровня жизни людей, страдающих гемофилией А, поскольку в данном случае они не могут полноценно участвовать в экономике и в общественной жизни.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Guidelines for the management of hemophilia. 2nd edition. Prepared by the Treatment Guidelines Working Group, on behalf of the World Federation of Hemophilia (WFH). 2012;80. Available at: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>
2. Dashkevich EH., Ol'khovich YU., Rud' M. Analysis of the prevalence of hemophilia in the Republic of Belarus. *Meditinskije novosti*. 2014;8(239). (in Russian)
3. Schepa S.J., Schutgens R.E., Fischer B. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Reviews*. 2018;4(32):326–38. doi: 10.1016/j.blre.2018.02.003.
4. Ettingshausen C.E., Berntorp E., Dargaud Ye. Treatment of Haemophilia a (HA) Patients with Inhibitors: Immune Tolerance Induction with a Single Factor VIII/Von Willebrand Factor Concentrate in an Observational Immune Tolerance Induction Study (ObsITI). *Blood*. 2018;132(1):2482. doi: / 10.1182/blood-2018-99-114408.



5. Rivolt G.F., Perna C.D., Franchini M. Successful immune tolerance induction with factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an elderly patient with severe haemophilia A and a high responder inhibitor. *Blood Transfus.* 2010;8(1):66–68. doi: 10.2450/2009.0078-09.
6. Ryu J.E., Park Y.Sh., Yoo K.Y. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia A with inhibitors. *Blood Res.* 2015;50(4):248–253. doi: 10.5045/br.2015.50.4.248.
7. Batsuli G.M., Zimowski K.L., Tickle K. The Atlanta Protocol: Immune Tolerance Induction in Pediatric Patients with Hemophilia A and Inhibitors on Emicizumab. *Blood.* 2018;132(1):634. doi: /10.1182/blood-2018-99-114249.
8. Hay C.R.M., DiMichele D.M. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119(6):1335–1344. doi: /10.1182/blood-2011-08-369132.
9. Łaguna P., Klukowska A., Ćwikła J. Progressive arthropathy in the course of immune tolerance induction failure in a child with hemophilia A and FVIII inhibitor – a case report. *Acta Haematol Pol.* 2019;50(2):81–84. doi: 10.2478/ahp-2019-0013.
10. Rocino A., Cortesi P.A., Scalone L. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). *Haemophilia.* 2016;22(1):96–102. doi: 10.1111/hae.12780.
11. Kreuz W., Ettingshausen C.E., Vdovin V. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia.* 2016;22(1):87–9. doi: 10.1111/hae.12774.