

Рекомендовано к. мед. н., доцентом Н. П. Безуглою

УДК 616.151.514 – 085.03

DOI: 10.24959/cphj.17.1414

Н. В. Бездітко, О. В. Стасишин*

Національний фармацевтичний університет
ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»*

КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ СТРАТЕГІЙ ЛІКУВАННЯ ГЕМОФІЛІЇ А

Хоча гемофілія є рідкісним захворюванням, його лікування є високовартісним, а витрати в основному пов'язані із вартістю препаратів концентратів факторів згортання крові.

Мета роботи – оцінка клініко-економічної доцільності застосування rFVIIa (препарат НовоСевен®) для лікування пацієнтів з гемофілією у порівнянні зі схемами, що ґрунтуються на застосуванні APCC (препарат Фейба).

Матеріали та методи. Клініко-економічний аналіз проведено методом «загальна вартість захворювання» з використанням моделювання шляхом побудови дерева рішень. У даному дослідженні визначалися лише прямі витрати на фармакотерапію. Вартість упаковки кожного з аналізованих препаратів відповідала задекларованій ціні станом на грудень 2016 року.

Результати. Аналітична модель «дерева рішень» розроблена для розрахунку витрат на амбулаторне лікування легких та помірних кровотеч. За рахунок більш високої клінічної ефективності використання rFVIIa в якості першої лінії терапії дозволяє зекономити від 32 % до 42 % при лікуванні одного пацієнта, що в умовах сучасного українського фармацевтичного ринку складає від 170326,4 грн до 252990,4 грн (при адаптованому варіанті терапії), та до 291743,1 грн при базовому варіанті. При використанні rFVIIa в якості першої лінії терапії нижчими виявилися витрати протягом усього життя – приблизно на 10 % нижче, ніж при використанні APCC.

Висновки. Застосування препарату НовоСевен® є економічно більш доцільним і дозволяє як покращити результати лікування, так і більш раціонально витратити грошові ресурси на лікування цих хворих.

Ключові слова: гемофілія; інгібітор; НовоСевен; Фейба; фармакоекономічний аналіз; дерево рішень

N. V. Bezditko, O. V. Stasyshyn*

National University of Pharmacy

*SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of UNAMS"**

Clinical and economic analysis of different strategies for the treatment of hemophilia A

Although hemophilia A is a rare disease, its treatment is costly, and expenses are mainly related to the cost of factor VIII concentrates.

Aim. To evaluate the clinical and economic feasibility of rFVIIa (NovoSeven®) for the treatment of patients with hemophilia A compared to the schemes based on the use of APCC (Feiba).

Materials and methods. Clinical and economic analysis was conducted by the "total cost of illness" method using modeling by building a "decision tree". This study identifies only the direct costs of pharmacotherapy. The cost of a vial of each of the concentrates analyzed meets the declared value as of December 2016.

Results. The analytical model of the "decision tree" was designed to calculate the costs for the outpatient treatment of mild and moderate bleedings. Due to higher clinical efficacy the use of rFVIIa as the first-line therapy saves 32 % to 42 % in the treatment of a patient; in the conditions of the modern Ukrainian pharmaceutical market it is from UAH 170,326.4 to UAH 252,990.4 (with an adapted variant of therapy) and UAH 291,743.1 in the basic variant. When using rFVIIa as the first-line therapy the costs for life appeared to be lower by approximately 10 % than when taking APCC.

Conclusions. The use of NovoSeven® is more feasible economically and allows both to improve outcomes and to spend financial resources more efficiently to treat these patients.

Key words: hemophilia; inhibitor; NovoSeven; Feiba; pharmacoeconomic analysis; decision tree

Н. В. Бездетко, О. В. Стасишин*

Национальный фармацевтический университет

*ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины НАМН Украины»**

Клинико-экономический анализ различных стратегий лечения гемофилии А

Хотя гемофилия является редким заболеванием, лечение ее проявлений дорогостоящее, а расходы в основном связаны со стоимостью препаратов концентратов факторов свертывания крови.

Цель – оценка клинико-экономической целесообразности применения rFVIIa (препарата НовоСевен®) для лечения пациентов с гемофилией по сравнению со схемами, основанными на применении APCC (препарата Фейба).

Материалы и методы. Клинико-экономический анализ проведен методом «общая стоимость заболевания» с использованием моделирования путем построения дерева решений. В данном исследовании определялись только прямые расходы на фармакотерапию. Стоимость упаковки каждого из рассматриваемых препаратов отвечала заявленной цене по состоянию на декабрь 2016 года.

Результаты. Аналитическая модель «дерева решений» разработана для расчета расходов на амбулаторное лечение легких и умеренных кровотечений. За счет более высокой клинической эффективности использование rFVIIa в качестве первой линии терапии позволяет сэкономить от 32 % до 42 % при лечении одного пациента в условиях современного украинского фармацевтического рынка и составляет от 170326,4 грн до 252990,4 грн (при адаптированном варианте терапии) и 291743,1 грн при базовом варианте. При использовании rFVIIa в качестве первой линии терапии ниже оказались расходы на протяжении жизни – примерно на 10 % ниже, чем при использовании APCС.

Выводы. Применение препарата НовоСевен® экономически более целесообразно и позволяет как улучшить результаты лечения, так и более рационально расходовать денежные ресурсы на лечение этих больных.

Ключевые слова: гемофилия; ингибитор; НовоСевен; Фейба; фармакоэкономический анализ; дерево решений

Гемофілія – це вроджене захворювання, пов'язане з аномалією Х-хромосоми, яке характеризується підвищеною схильністю до кровотеч, зумовлених відсутністю або молекулярним дефектом фактора згортання крові VIII (гемофілія А) або IX (гемофілія В). Частота захворювання становить 1-2 випадки на 10000 новонароджених хлопчиків; в Україні на теперішній час зареєстровано понад 2000 дітей та дорослих, хворих на гемофілію. Основним клінічним проявом захворювання є спонтанні та посттравматичні кровотечі, крововиливи у суглоби та м'які тканини різного ступеня тяжкості, які виникають, починаючи з народження людини і супроводжують її протягом усього життя з частотою до 8-12 разів на місяць. Основним методом лікування гемофілії є замісна трансфузійна терапія плазмовими або рекомбінантними препаратами факторів згортання крові VIII/IX. Незважаючи на значні досягнення у лікуванні гемофілії, залишаються ще далекими від вирішення питання розвитку ускладнень, найтяжчим з яких є поява нейтралізуючих інгібіторних антитіл до факторів VIII/IX. Імунні інгібітори з'являються у 15-35 % хворих на гемофілію А та у 1-5 % хворих на гемофілію В [1]. Присутність інгібіторів ускладнює лікування гемофілії і призводить до підвищеної захворюваності та смертності. Періодичні та неконтрольовані крововиливи у суглоби приводять до ортопедичних ускладнень, які суттєво обмежують рухливість пацієнтів, знижують якість життя, порушують працездатність або навчання [2].

Хоча гемофілія є рідкісним захворюванням, лікування пацієнтів з гемофілією є високовартісним і потребує високої частки бюджету охорони здоров'я. Річна вартість повноцінного лікування одного пацієнта сягає від 60 до 150 тисяч доларів США у хворих без інгібітора і до 300 тисяч у хворих з інгібітором. Вартість лікування зростає у декілька разів у пацієнтів з хірургічними втручаннями, великими геморагічними епізодами та при хронічних вірусних інфекціях, таких як гепатит С та ВІЛ.

У країнах з високим рівнем економічного розвитку, де є доступ до високовартісних медичних препаратів, на теперішній час забезпечення лікування пацієнтів з гемофілією, ускладненою інгібітором, є ключовою проблемою. При появі

інгібітора, особливо у високому титрі (> 5 БО), стандартна замісна трансфузійна терапія стає неефективною, що призводить до значного зростання вартості лікування. На відміну від інших хронічних захворювань витрати на лікування гемофілії, в основному, пов'язані з вартістю препаратів концентратів факторів згортання крові [3]. Коли оцінюється лікування пацієнтів з інгібіторами, ці витрати становлять більше 98 % від загальних медичних і економічних ресурсів, затрачених на цих пацієнтів [4].

При появі інгібітора виникають значні труднощі під час лікування кровотечі, зумовлені зокрема частковим або повністю неефективним застосуванням препаратів факторів VIII (IX), широкою різноманітністю клінічних проявів гемофілії з інгібітором, неоднозначною або неповною відповіддю на існуючі терапевтичні засоби та методи лікування, не завжди прогнозованою ефективністю через відсутність високого рівня доказових клінічних досліджень. Тому сучасна стратегія лікування цих пацієнтів є неоднорідною. Керуючись останніми міжнародними рекомендаціями [1], у хворих з транзиторним інгібітором або при слабкій відповіді з низьким титром інгібітора (<5 БО) лікування кровотеч здійснюється шляхом підвищення доз препаратів концентратів факторів згортання VIII (IX), що неможливе або навіть небезпечно у зв'язку з посиленням кровотечі у пацієнтів з високим титром інгібітора з сильною відповіддю. В таких випадках рекомендують застосовувати «шунтові» препарати (рекомбінантний активований фактор VII (rFVIIa) та концентрат активованого протромбінового комплексу (APCC), які за численними джерелами використовуються у різних схемах лікування (дозування, режим призначення) та з різними клінічними результатами [5, 6, 7]. Щорічно збільшується кількість повідомлень про комбіноване або послідовне використання rFVIIa і APCС [6]. Обидва препарати вивчаються при застосуванні в профілактичних схемах у пацієнтів з небезпечними для життя чи дуже частими кровотечами [8, 9, 10]. Крім того, під час лікування епізодів неконтрольованих кровотеч витрати зростають, тому що пацієнти потребують тривалого лікування «шунтовими» препаратами і анальгетиками та часто вимагають госпіталізації [2].

За час існування препаратів було опубліковано більше 20 досліджень ефективності rFVIIa і/або APCС [5, 11, 12]. Рівень ефективності, про який повідомляється у рандомізованих випробуваннях, становить 64-80 % для APCС (50-85 од/кг) і 81-91 % для rFVIIa (90 мкг/кг кожні 2-3 год або 270 мкг/кг одноразово) через 12 годин після початку лікування. Про такий же рівень ефективності повідомляється і у нерандомізованих дослідженнях і становить приблизно 65-88% успішної зупинки кровотечі для APCС (50-100 од/кг з 12-годинним інтервалом) і приблизно 90 % для rFVIIa. Ефективність лікування згідно з повідомленнями вища при використанні rFVIIa, ніж APCС. Однак без використання універсальних критеріїв гемостатичної відповіді або ефективності порівнювати дослідження важко. Одним з важливих критеріїв ефективності для пацієнтів та економістів є швидкість зупинки кровотечі та скорочення больового синдрому у пацієнта і потенційне заощадження витрат.

Тому у пацієнтів з інгібіторами кожну кровотечу потрібно розпочинати лікувати швидко, наскільки це можливо [2]. Швидка та точна ідентифікація кровотеч, які не відповідають на конкретний препарат «шунтової» дії, дозволяє лікарям медичних установ приймати обґрунтовані рішення щодо лікування на ранніх стадіях. Опубліковані консенсуси лікувальних алгоритмів, які забезпечують методологію для лікування кровотеч у хворих з тяжкою гемофілією А, ускладненою інгібітором, підкреслюють важливість зміни лікування на ранньому етапі, коли ідентифікується недостатня гемостатична відповідь [1].

Витрати на лікування кровотеч при застосуванні rFVIIa і/або APCС у хворих на гемофілію з інгібітором були оцінені в серії досліджень [13-19]. У більшості досліджень проведено порівняльний аналіз вартості лікування кровотеч легкого та помірного ступеня тяжкості препаратами rFVIIa або APCС «на вимогу», коли використовували підхід на основі моделі та схеми лікування Odayemi і Guest [3], які були описані в моделі Knight et al. [13]. Цей аналіз враховує лікування первинних та наступних кровотеч, ймовірність переходу з одного режиму лікування на інший, ймовірність успіху кожного режиму лікування і ризик повторної кровотечі при подальшому лікуванні. В деяких дослідженнях порівнювали витрати протягом усього життя або витрати на лікування конкретної кровотечі в різних режимах відповідно з послідовним використанням rFVIIa і/або APCС для зупинки кровотечі. Були розглянуті три етапи лікування: лікування вдома з rFVIIa або APCС оцінювалось як перший етап, застосування rFVIIa (або APCС) в лікарні або вдома і rFVIIa тільки в лікарні (якщо

кровотеча не контролюється) як другий і в третій етапи відповідно [3].

На теперішній час в Україні є вкрай актуальним питання раціонального використання коштів, які виділяються з державного бюджету в недостатньому об'ємі з метою закупівлі препаратів для лікування хворих на гемофілію, в тому числі для лікування кровотеч у хворих з високим титром інгібітора препаратами «шунтової» дії, тому необхідно провести оцінку витрат при кожному варіанті лікування для визначення найбільш економічно доцільної схеми лікування кровотеч у хворих з високим титром інгібітора.

У цілому ряді іноземних досліджень, проведених у Великобританії, США, Туреччині, Кореї і Іраку, було показано, що застосування препарату rFVIIa (НовоСевен®, А/Т Ново Нордиск, Данія) у порівнянні зі схемами терапії гемофілії, що ґрунтуються на застосуванні антиінгібіторного коагулянтного комплексу (Фейба, Бакстер АГ, Австрія), має кращі клініко-економічні показники [13-17]. У зв'язку з існуючими розбіжностями в ціноутворенні, вартістю лікарських препаратів та медичних послуг результати клініко-економічних досліджень, проведених в інших країнах, не можуть бути екстрапольовані на Україну. У зв'язку з цим метою даного дослідження стала оцінка клініко-економічної доцільності застосування rFVIIa (препарат НовоСевен®) для лікування пацієнтів з гемофілією у порівнянні зі схемами, що ґрунтуються на застосуванні APCС (препарат Фейба).

Для досягнення поставленої мети в роботі вирішувались наступні завдання:

- провести пошук рандомізованих клінічних досліджень (РКД), присвячених вивченню ефективності застосування препаратів НовоСевен® та Фейба в якості I, II та III ліній терапії пацієнтів з гемофілією;
- розробити модель лікування пацієнтів з гемофілією;
- на основі результатів РКД у відповідності з розробленою моделлю розрахувати витрати та порівняти економічну доцільність застосування препаратів НовоСевен® та Фейба при різних варіантах терапії пацієнтів з гемофілією.

Матеріали та методи

Клініко-економічний аналіз проведено методом «загальна вартість захворювання» з використанням моделювання шляхом побудови дерева рішень.

«Загальна вартість захворювання» (cost-of-illness) – метод фармакоекономічного аналізу, який враховує всі витрати (прямі та непрямі), пов'язані з процесом діагностики та лікування

певного захворювання. Прямі витрати (direct costs, DC) – витрати, безпосередньо пов'язані з наданням медичної допомоги. Непрямі (опосередковані) витрати (indirect costs, IC) – витрати, пов'язані з непрацездатністю хворого протягом лікування захворювання. При розрахунках за цим методом визначають витрати на одного хворого (на курс лікування, при хронічних захворюваннях – на рік), екстраполюють їх на всю сукупність хворих та в кінцевому результаті отримують дані про витрати на певне захворювання в конкретному лікувально-профілактичному закладі, регіоні чи державі [20-22].

У даному дослідженні визначалися лише прямі витрати на фармакотерапію. Розрахунки проводилися за формулою:

$$COI = DC_1 + DC_2 + \dots + DC_n,$$

де: COI – загальна вартість захворювання; DC₁, DC₂; DC_n – прямі витрати на фармакотерапію на різних етапах лікування.

«Дерево рішень» (decision tree) – метод математичного моделювання клінічних ситуацій, коли процес лікування захворювання умовно розбивають на окремі етапи, щоб більш детально проаналізувати кожен з них [5, 23, 24]. Можливі варіанти розвитку клінічної ситуації на кожному етапі лікування графічно зображають у вигляді фрагментів – гілок «дерева рішень». Далі зіставляють наслідки для хворого, які можуть виникнути в результаті розвитку захворювання по одному з можливих варіантів його перебігу та відповідні цьому варіанту економічні витрати. З урахуванням усіх можливих варіантів розвитку подій визначається кінцевий результат лікування (в обраних одиницях ефективності) та загальні витрати на лікування.

В якості критерію ефективності у даному дослідженні розглядалася повна зупинка кровотечі без її поновлення протягом тривалого часу.

Структура моделі. Аналітична модель «дерева рішень» розроблена для розрахунку витрат на амбулаторне лікування легких та помірних кровотеч з використанням препаратів НовоСевен® (rFVIIa) та Фейба (APCC).

При побудові використовували наступні припущення.

Кровотеча розвивається у 100 хворих.

Після застосування першої лінії терапії можливі три варіанти розвитку подій: продовження кровотечі (відсутність ефекту терапії), короткотривала зупинка кровотечі з подальшим її поновленням та стійка зупинка кровотечі.

При поновленні кровотечі проводиться повторне лікування препаратом першої лінії. В результаті можливі два варіанти розвитку подій: стійка зупинка кровотечі (відповідно лікування припиняється) або продовження кровотечі

(відсутність ефекту при застосуванні першої лінії терапії).

При відсутності ефекту при застосуванні першої лінії терапії пацієнтам призначають другу лінію терапії, результатом якої також може бути три варіанти (аналогічно до першої лінії), а при поновленні кровотечі – ще два варіанти розвитку подій. При відсутності ефекту від другої лінії призначається третя лінія терапії.

Припускається, що після третьої лінії терапії зупинка кровотечі досягається у 100 % хворих.

Всього при виникненні кровотечі до повної її зупинки під впливом фармакотерапії можливі 10 різноманітних варіантів послідовних подій (див. рис.).

Кількість пацієнтів, у яких буде застосовано той чи інший алгоритм зупинки кровотечі, для кожного варіанту різна. Вона розраховується на основі побудованої моделі з використанням даних про ефективність кожного з досліджуваних препаратів та вірогідності розвитку повторної кровотечі (табл. 1). Для кожного варіанту розвитку подій потрібна різна кількість лікарських препаратів для повної зупинки кровотечі. Вона також вираховується на основі побудови моделі за наступним алгоритмом.

У 100 хворих виникає кровотеча. Всі вони отримують як препарат 1 лінії препарат Фейба, ефективність якого складає 78 %. В результаті цього у 78 із 100 пацієнтів кровотеча зупиняється. Далі у 85 % з цих 78 % пацієнтів (66 хворих) спостерігається стійка зупинка кровотечі. Це перший варіант розвитку подій та відповідно – перша категорія хворих. Вони потребують проведення тільки 1 лінії терапії лише 1 раз. Відповідно, вартість лікування хворих за цією гілкою моделі дерева рішень складає: ціна препарату 1 лінії × кількість хворих 1 категорії. Відповідно до наведеного дерева рішень кількість хворих 1 категорії буде дорівнювати 66 особам.

Згідно з побудованою моделлю у 15 % (вірогідність повторної кровотечі – табл. 1) із 78 хворих, яким вдалося зупинити кровотечу, вона повториться. Таких хворих буде 12 (15 % від 78). Їм ще раз буде призначена терапія 1 лінії, після чого у 78 % з цих 12 хворих настане стійка зупинка кровотечі. Це 2-й варіант розвитку подій. Він буде спостерігатися у 9 хворих (12 × 0,78 або 78 × 0,15 × 0,78 = 9). Вартість цього варіанту – ціна препарату 1 лінії × 2 × 9 (кількість хворих з 2 варіантом лікування).

Аналогічно розраховується кількість хворих та вартість терапії для кожного з 10 варіантів розвитку подій у відповідності з побудованою моделлю. Потім вартість всіх варіантів розвитку подій підсумовується і ми отримуємо загальну суму витрат на лікування 100 пацієнтів. Далі визначається середня сума витрат на 1 па-

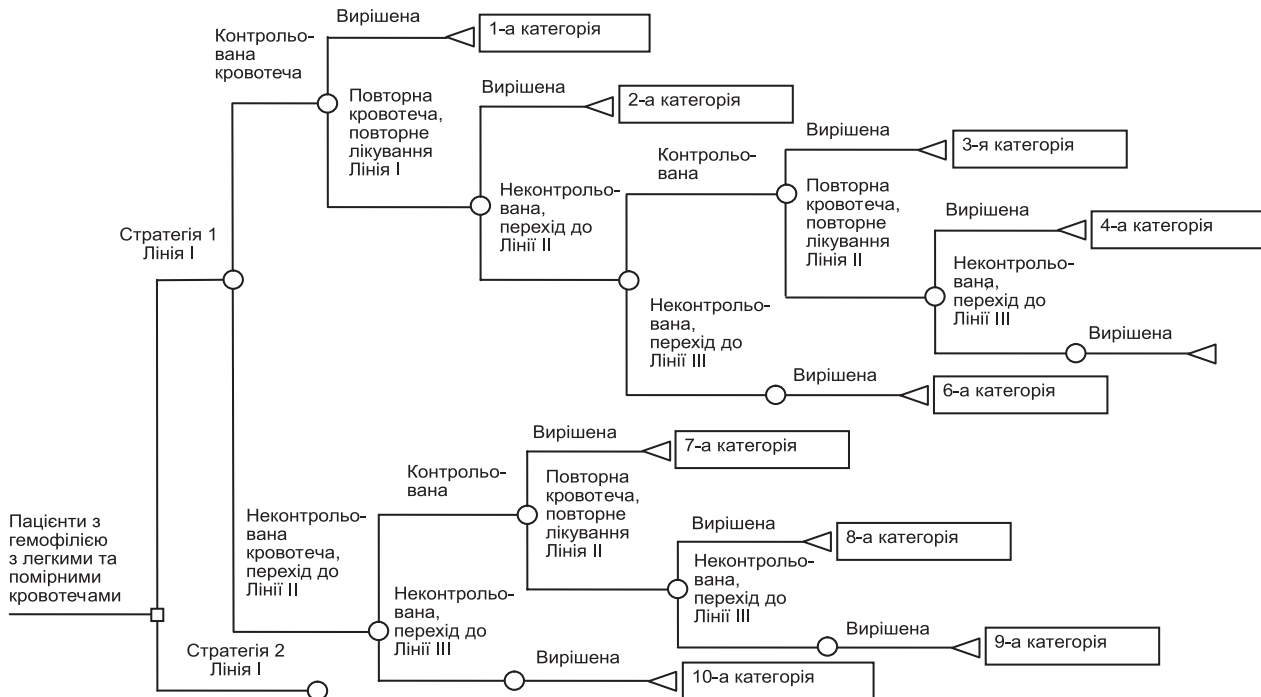


Рис. Модель «дерева рішень» розвитку подій після виникнення кровотечі у хворих на гемофілію

цієнта згідно з обраним варіантом фармакотерапії.

Джерела даних для математичного моделювання клінічних результатів. Алгоритм лікування, дозування, показники ефективності та вірогідності повторних крововиливів були адаптовані з моделі, раніше опублікованої у Великобританії [13], з урахуванням практичного досвіду застосування препаратів Фейба та НовоСевен® в Україні.

Джерела даних для моделювання витрат на лікування. При проведенні клініко-економічних розрахунків враховували лише витрати на лікарські препарати. Вартість упаковки

кожного з аналізованих препаратів визначалася як задекларована ціна станом на грудень 2016 року [25].

Всього проаналізовано 6 стратегій терапії (табл. 2).

Результати та їх обговорення

Для порівняння вартості різних стратегій терапії кровотеч у пацієнтів з гемофілією з урахуванням даних щодо клінічної ефективності препаратів НовоСевен® і Фейба та їх вартості в сучасних умовах українського фармацевтичного ринку відповідно до моделі дерева рішень для кожної з шести можливих стратегій було

Таблиця 1

Клінічні дані для проведення фармакоеконімічних розрахунків

Моделльні параметри	Базовий варіант*		Адаптований варіант**		Діапазон згідно з аналізом чутливості	
	rFVIIa	APCC	rFVIIa	APCC	rFVIIa	APCC
Ефективність	92 %	78 %	92 %	78 %	91 % (ДІ: 89-93 %)	81 % (ДІ: 77-84 %)
Частота виникнення повторної кровотечі	15 %	15 %	15 %	15 %	10-20 %	10-20 %
Середня сумарна доза						
Лінія I	207 мг/кг	180 МО/кг	200 мг/кг	180 МО/кг		
Лінія II	207 мг/кг	180 МО/кг	200 мг/кг	180 МО/кг		
Лінія III	414 мг/кг	180 МО/кг	200 мг/кг	180 МО/кг		
Вага пацієнта	70 кг	70 кг	65 кг	65 кг		

Примітка: * за даними дослідження Knight et al.; ** за даними реальної клінічної практики в Україні для лікування кровотеч на «вимогу» з економічних причин використовується менша кратність введення препаратів.

Таблиця 2

Стратегії терапії кровотечі у хворих на гемофілію

	Стратегія 1	Стратегія 2	Стратегія 3	Стратегія 4	Стратегія 5	Стратегія 6
Лінія I	APCC	APCC	rFVIIa	APCC	rFVIIa	rFVIIa
Лінія II	APCC	rFVIIa	rFVIIa	APCC	APCC	rFVIIa
Лінія III	rFVIIa	rFVIIa	rFVIIa	APCC	APCC	APCC

розраховано загальну вартість лікування 100 пацієнтів та відповідно – середню вартість витрат на 1 пацієнта. Загальна вартість витрат на лікування 100 пацієнтів розраховувалась як сума витрат на лікування кожної з 10 категорій хворих, що позначені в моделі дерева рішень. Прогнозована кількість хворих кожної окремої категорії та витрати на їх лікування обчислювалися відповідно до наведеного вище алгоритму.

Результати фармакоекономічних розрахунків представлені в табл. 3. Як свідчать наведені дані, використання rFVIIa (препарат НовоСевен®) у якості першої та другої лінії терапії є економічно доцільним як при базовому, так і при адаптованому варіанті лікування. Зазначені розрахунки ґрунтуються на застосуванні наступних форм випуску препаратів: APCC, препарат Фейба 500 Од., rFVIIa, препарат НовоСевен® 2 мг (100 КМО).

Для концентрату активованого протромбінового комплексу (APCC, препарат Фейба) задекларована ціна однієї упаковки 500 Од становить 16722,46 грн по курсу 21,717484 грн за 1 долар США. Задекларована ціна рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa, препарат НовоСевен®) становить для упаковки 2 мг (100 КМО) або 42722,13 грн по курсу 25,658938 за 1 долар США. Тобто, при порівнянні ціни за упаковку препарат НовоСевен® майже в 2,5 рази дорожче, ніж Фейба. В той же час згідно з чинними рекомендаціями щодо дозування зазначених препаратів в якості першої лінії терапії при кровотечі вартість дози APCC складає 421405,9 грн, а rFVIIa – 313690,3 грн, тобто на 26 % менше.

За рахунок більш високої клінічної ефективності використання rFVIIa в якості першої лінії

терапії дозволяє досягти ще більшої економії. Заміна APCC у якості засобу терапії першої лінії на rFVIIa дозволяє зекономити від 32 % до 42 % при лікуванні одного пацієнта, що в умовах сучасного українського фармацевтичного ринку складає від 170326,4 грн до 252990,4 грн (при адаптованому варіанті терапії) та до 291743,1 грн при базовому варіанті.

Отримані нами результати підтверджують дані проведених раніше досліджень, в яких було показано, що прямі витрати на зупинку легких та помірних кровотеч при використанні схем лікування, в яких першою лінією використовували rFVIIa, виявилися нижчими, ніж режим з використанням APCC в якості першої лінії або першої та другої лінії терапії. При використанні rFVIIa в якості першої лінії терапії нижчими виявилися як витрати протягом усього життя – приблизно на 10 % нижче, ніж при використанні APCC, так і витрати на зупинку однієї кровотечі – нижче на 13,5-39 % [15, 16].

Незважаючи на вищу ціну препарату rFVIIa, його застосування в якості першої лінії лікування було дешевше завдяки більшій початковій ефективності (91-92 %) у порівнянні з меншою ефективністю APCC (76,5-79 %) [14-20]. Відповідно, недивлячись на високу варіабельність повідомлень про скорочення витрат (від 4 % до 40 %) [14-19], при оцінці загальної суми прямих витрат на зупинку кровотечі rFVIIa виявився дешевшим як варіант першої лінії терапії «на вимогу». Однак за даними дослідження FENOC (США) та двох досліджень зі Швеції та Туреччини [11, 16] аналіз витрат на придбання препаратів показав, що дешевшим було застосування препа-

Таблиця 3

Середня вартість лікування 1 пацієнта при різних стратегіях терапії кровотечі у хворих на гемофілію (розрахунки у гривнях з урахуванням зареєстрованих цін станом на 23 грудня 2016 р. [25])

	Стратегія 1	Стратегія 2	Стратегія 3	Стратегія 4	Стратегія 5	Стратегія 6
Базовий варіант лікування*	683855,1	571118,3	389434,2	611830,8	404517,1	387796,1
Адаптований варіант лікування**	604366,4	520958,6	347087,3	568128,6	364562,5	348028,9

Примітка: * середня вартість лікування 1 пацієнта згідно з даними дослідження Knight et al.; ** середня вартість лікування 1 пацієнта за даними реальної клінічної практики в Україні.

рату APCC порівняно з rFVIIa при оцінці ефективності лікування пацієнтів через 48 годин від початку лікування. Young et al. [10] і Di Minno [4] звертають увагу на те, що в дослідженні FENOC оцінюється великий діапазон індивідуальної мінливості у зменшенні болю після лікування і обмежене число крововиливів у суглоби (1 епізод/1 пацієнта на кожен препарат), що може вплинути на інтерпретацію результатів цього аналізу.

При лікуванні кровотеч «на вимогу» більш широке використання високих разових доз rFVIIa [5] або комбінування препаратів «шунтової» дії [6] може сприяти підвищенню клінічної та економічної ефективності лікування. Разом з поширенням профілактичних підходів ці багатобіччі перспективи повинні бути більш широко вивчені [19].

Одним з радикальних підходів до скорочення витрат на лікування пацієнтів з інгібітором є профілактика його появи. На теперішній час захисний ефект проти розвитку інгібітора, що доведено в контрольованих клінічних випро-

буваннях, має раннє профілактичне введення препаратів факторів VIII(IX). Зокрема в італійському дослідженні повідомляється про зниження ризику виникнення інгібітора на 70 % у дітей, яким розпочали профілактику у середньому віці 35 місяців [26]. Аналогічні результати були отримані у великому європейському дослідженні CANAL: ранній початок профілактики (у середньому віці 20 місяців від народження) був незалежним негативним предиктором зниження ризику розвитку інгібітора на 60 % порівняно з групою пацієнтів, які отримували лікування «на вимогу» [27].

Таким чином, результати проведеного клініко-економічного дослідження дозволяють зробити висновок, що при кровотечах у пацієнтів з гемофілією застосування препарату НовоСевен® є економічно більш доцільним і дозволяє як покращити результати лікування, так і більш раціонально витратити грошові ресурси на лікування даної категорії хворих.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. The diagnoses and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation / C. Hay, S. Brown, P. Collins et al. // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 133, Issue 6. – P. 591–605. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06087.x
2. Berntorp, E. Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors / E. Berntorp // *Haemophilia.* – 2011. – Vol. 17, Issue 1. – P. 11–16. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02337.x
3. Odayemi, I. Modelling the economic impact of recombinant activated factor VII and activated prothrombin complex concentrate in the treatment of a mild to moderate bleed in adults with inhibitors to clotting factor VIII and IX at a comprehensive care centre in the UK / I. Odayemi, J. Guest // *J. of Med. Economics.* – 2002. – Vol. 5, Issue 1–4. – P. 51–64. doi: 10.3111/200205051064
4. Cost of care of haemophilia with inhibitors / M. Di Minno, G. Di Minno, M. Di Capua et al. // *Haemophilia.* – 2010. – Vol. 16, Issue 1. – P. e190–e201. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02100.x
5. Berntorp, E. Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors / E. Berntorp // *Haemophilia.* – 2009. – Vol. 15, Issue 1. – P. 3–10. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01931.x
6. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience / J. Schneiderman, E. Rubin, D. Nugent, G. Young // *Haemophilia.* – 2007. – Vol. 13, Issue 3. – P. 244–248. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01451.x
7. Valentino, L. A. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors / L. A. Valentino // *Haemophilia.* – 2009. – Vol. 16, Issue 2. – P. 263–271. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02126.x
8. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors / B. Konkle, L. Ebbesen, E. Erhardtsen et al. // *J. of Thrombosis and Haemostasis.* – 2007. – Vol. 5, Issue 9. – P. 1904–1913. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x
9. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with Feiba NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors / S. Antunes, S. Tangada, O. Stasyshyn et al. // *Haemophilia.* – 2013. – Vol. 20, Issue 1. – P. 65–72. doi: 10.1111/hae.12246
10. Single 270 µg kg⁻¹ – dose rFVIIa vs. standard 90 µg kg⁻¹ – dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison / G. Young, F. Shafer, P. Rojas, S. Seremetis // *Haemophilia.* – 2008. – Vol. 14, Issue 2. – P. 287–294. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01601.x
11. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study / J. Astemark, S. Donfield, D. DiMichele et al. // *Blood.* – 2007. – Vol. 109, Issue 2. – P. 546–551. doi: 10.1182/blood-2006-04-017988
12. Knight, C. Systematic review of efficacy of rFVIIa and aPCC treatment for haemophilia patients with inhibitors / C. Knight, A. Danø, T. Kennedy-Martin // *Advances in Therapy.* – 2009. – Vol. 26, Issue 1. – P. 68–88. doi: 10.1007/s12325-008-0135-6
13. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors / C. Knight, S. Paisley, J. Wight, M. Jones // *Haemophilia.* – 2003. – Vol. 9, Issue 4. – P. 521–540. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00783.x
14. Pharmacoeconomic analysis of recombinant factor VIIa versus APCC in the treatment of minor-to-moderate bleeds in hemophilia patients with inhibitors / A. Joshi, J. Stephens, V. Munro et al. // *Current Med. Res. and Opinion.* – 2005. – Vol. 22, Issue 1. – P. 23–31. doi: 10.1185/030079906x80224
15. A cost-evaluation of treatment alternatives for mild-to-moderate bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors in Brazil / M. Ozelo, P. Villaca, J. De Almeida et al. // *Haemophilia.* – 2007. – Vol. 13, Issue 5. – P. 462–469. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01522.x

16. A cost evaluation of treatment alternatives in mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Turkey / S. Dundar, B. Zulfikar, B. Kavaklik et al. // *J. of Med. Economics*. – 2005. – Vol. 8, Issue 1–4. – P. 45–54. doi: 10.3111/200508046054
17. Pharmacoeconomic evaluation of treatment alternatives for mild to moderate bleeding episodes in patients with haemophilia with inhibitors in Korea. Abstract from the XXI International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress 2007 / S. Yoo, L. Yong, P. Kyu, Y. Woo // *J. of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 5. – P. 158.
18. Economic analysis of recombinant activated factor VII versus plasma-derived activated prothrombin complex concentrate in mild to moderate bleeds: Haemophilia registry data from the Czech Republic / P. Salaj, M. Penka, P. Smejkal, V. Geierova, P. Ovesná, P. Brabec et al. // *Thrombosis Res.* – 2012. – Vol. 129, Issue 5. – P. e233–e237. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.005
19. Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain / R. Villarrubia, I. Oyagüez, M. Álvarez-Román et al. // *Haemophilia*. – 2015. – Vol. 21, Issue 3. – P. 320–329. doi: 10.1111/hae.12681
20. Cost-Effectiveness Analysis of Biogeneric Recombinant Activated Factor VII (AryoSeven™) and Activated Prothrombin Complex Concentrates (FEIBA™) to Treat Hemophilia A Patients with Inhibitors in Iran / M. Golestania, P. Eshghib, H. Rasekh et al. // *Iranian J. of Pharmaceutical Res.* – 2016. – Vol. 15. – P. 669–677.
21. Jo, C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods / C. Jo // *Clinical and Molecular Hepatol.* – 2014. – Vol. 20, Issue 4. – P. 327. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.327
22. Cost-of-illness Studies / E. Akobundu, J. Ju, L. Blatt, C. Mullins // *Pharmacoeconomics*. – 2006. – Vol. 24, Issue 9. – P. 869–890. doi: 10.2165/00019053-200624090-00005
23. Фармакоэкономика : навч. посіб. для студентів ВНЗ / Л. Яковлева, Н. Бездітко, О. Герасимова та ін. – Вінниця : Нова книга, 2009. – 208 с.
24. Briggs, A. Decision Modelling for Health Economic Evaluation / A. Briggs, M. Sculpher, K. Claxton // *Handbooks in Health Economic Evaluation*. – Oxford University Press, 2006. – P. 256.
25. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби [Електронний ресурс]. – 23.12.2016. – Режим доступу до ресурсу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs.
26. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study / E. Santagostino, M. Mancuso, A. Rocino et al. // *Brit. J. of Haematol.* – 2005. – Vol. 130, Issue 3. – P. 422–427. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05605.x
27. Gouw, S. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study / S. Gouw, J. van der Bom, H. van den Berg // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, Issue 11. – P. 4648–4654. doi: org/10.1182/blood-2006-11-056291

References

1. Hay, C. R. M., Brown, S., Collins, P. W., Keeling, D. M., Liesner, R. (2006). The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *British Journal of Haematology*, 133 (6), 591–605. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06087.x
2. Berntorp, E. (2010). Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors. *Haemophilia*, 17 (1), 11–16. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02337.x
3. Odeyemi, I. A. O., Guest, J. F. (2002). Modelling the economic impact of recombinant activated factor VII and activated prothrombin-complex concentrate in the treatment of a mild to moderate bleed in adults with inhibitors to clotting Factors VIII and IX at a comprehensive care centre in the UK. *Journal of Medical Economics*, 5 (1-4), 51–64. doi: 10.3111/200205051064
4. Minno, M. N. D. D., Minno, G. D., Capua, M. D., Cerbone, A. M., Coppola, A. (2010). Cost of care of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia*, 16 (1), e190–e201. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02100.x
5. Berntorp, E. (2009). Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 15 (1), 3–10. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01931.x
6. Schneiderman, J., Rubin, E., Nugent, D. J., Young, G. (2007). Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrates and recombinant FVIIa in patients with severe haemophilia and inhibitors: update of our previous experience. *Haemophilia*, 13 (3), 244–248. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01451.x
7. Valentino, L. A. (2009). Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*, 16 (2), 263–271. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02126.x
8. Konkle, B. A., Ebbesen, L. S., Erhardtsen, E., Bianco, R. P., Lissitchkov, T., Rusen, L., Serban, M. A. (2007). Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5 (9), 1904–1913. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x
9. Antunes, S. V., Tangada, S., Stasyshyn, O., Mamonov, V., Phillips, J., Guzman-Becerra, N., Wong, W. Y. (2013). Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*, 20 (1), 65–72. doi: 10.1111/hae.12246
10. Young, G., Shafer, F. E., Rojas, P., Seremetis, S. (2008). Single 270 µg kg⁻¹-dose rFVIIa vs. standard 90 µg kg⁻¹-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia*, 14 (2), 287–294. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01601.x
11. Astermark, J., Donfield, S. M., DiMichele, D. M., Gringeri, A., Gilbert, S. A., Waters, J. (2007). A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*, 109 (2), 546–551. doi: 10.1182/blood-2006-04-017988
12. Knight, C., Danø, A. M., Kennedy-Martin, T. (2009). Systematic review of efficacy of rFVIIa and aPCC treatment for hemophilia patients with inhibitors. *Advances in Therapy*, 26 (1), 68–88. doi: 10.1007/s12325-008-0135-6
13. Knight, C., Paisley, S., Wight, J., Jones, M. L. (2003). Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia*, 9 (4), 521–540. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00783.x

14. Joshi, A. V., Stephens, J. M., Munro, V., Mathew, P., Botteman, M. F. (2005). Pharmacoeconomic analysis of recombinant factor VIIa versus APCC in the treatment of minor-to-moderate bleeds in hemophilia patients with inhibitors. *Current Medical Research and Opinion*, 22 (1), 23–31. doi: 10.1185/030079906x80224
15. Ozelo, M. C., Villaça, P. R., De Almeida, J. O. S. C., Bueno, T. M. F., De Miranda, P. A. P., Hart, W. M., Karamalis, M. (2007). A cost evaluation of treatment alternatives for mild-to-moderate bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors in Brazil. *Haemophilia*, 13 (5), 462–469. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01522.x
16. Dunder, S., Zülfikar, B., Kavakli, K., Gönen, C., Zülfikar, H., Yilmaz, D., Karamalis, M. (2005). A cost evaluation of treatment alternatives in mild-to-moderate bleeding episodes in haemophilia patients with inhibitors in Turkey. *Journal of Medical Economics*, 8 (1-4), 46–54. doi: 10.3111/200508046054
17. Yoo, S., Yong, L., Kyu, P., Woo, Y. (2007). Pharmacoeconomic evaluation of treatment alternatives for mild to moderate bleeding episodes in patients with haemophilia with inhibitors in Korea. Abstract from the XXI International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress 2007. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 158.
18. Salaj, P., Penka, M., Smejkal, P., Geierova, V., Ovesná, P., Brabec, P. et al. (2012). Economic analysis of recombinant activated factor VII versus plasma-derived activated prothrombin complex concentrate in mild to moderate bleeds: Haemophilia registry data from the Czech Republic. *Thrombosis Research*, 129 (5), e233–e237. doi: 10.1016/j.thromres.2012.02.005
19. Villarrubia, R., Oyagüez, I., Álvarez-Román, M. T., Mingot-Castellano, M. E., Parra, R., Casado, M. A. (2015). Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain. *Haemophilia*, 21 (3), 320–329. doi: 10.1111/hae.12681
20. Golestania, M., Eshghib, P., Rasekh, H. et al. (2016) Cost-Effectiveness Analysis of Biogeneric Recombinant Activated Factor VII (AryoSeven™) and Activated Prothrombin Complex Concentrates (FEIBA™) to Treat Hemophilia A Patients with Inhibitors in Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 15, 669–677.
21. Jo, C. (2014). Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clinical and Molecular Hepatology*, 20 (4), 327. doi: 10.3350/cmh.2014.20.4.327
22. Akobundu, E., Ju, J., Blatt, L., Mullins, C. D. (2006). Cost-of-Illness Studies. *Pharmacoeconomics*, 24 (9), 869–890. doi: 10.2165/00019053-200624090-00005
23. Yakovleva, L., Bezditko, N., Gerasimova, O. et al. (2009). *Farmacoeconomika–Pharmacoeconomic*. Vinnitsia: Nova knyha, 208.
24. Briggs, A., Sculpher, M., Claxton, K. (2006). Decision Modelling for Health Economic Evaluation. *Handbooks in Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, 256.
25. *The register of wholesale selling prices for medicines*. (2016). Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_prices_drugs.
26. Santagostino, E., Mancuso, M. E., Rocino, A., Mancuso, G., Mazzucconi, M. G., Tagliaferri, A., Mannucci, P. M. (2005). Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *British Journal of Haematology*, 130 (3), 422–427. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05605.x
27. Gouw, S. C., van der Bom, J. G., Marijke van den Berg, H. (2007). Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 109 (11), 4648–4654. doi: 10.1182/blood-2006-11-056291

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Бездітко Н. В., доктор медичних наук, професор кафедри фармакоекономіки, Національний фармацевтичний університет
Bezditzko N. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy

Бездітко Н. В., доктор медичних наук, професор кафедри фармакоекономіки, Національний фармацевтичний університет
Стасишин О. В., кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділення хірургії та клінічної трансфузіології, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

Stasyshyn O. V., Candidate of Medicine (Ph.D.), senior researcher, leading researcher of the Surgery and Clinical Transfusiology Department, SI "Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of UNAMS"

Стасишин А. В., кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, ведучий науковий співробітник відділення хірургії та клінічної трансфузіології ГУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармакоекономіки НФаУ. Тел. (0572) 65-88-95.

E-mail: feknfau@ukr.net

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Kharkiv, Ukraine, Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy.

Tel. (0572) 65-88-95. E-mail: feknfau@ukr.net

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармакоекономіки НФаУ. Тел. (0572) 65-88-95.

E-mail: feknfau@ukr.net
