© Коллектив авторов, 2017
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.4.003-014

Оценка фармакоэкономической целесообразности расширения практики применения профилактического подхода к терапии гемофилии А в Российской Федерации

Фролов М. Ю., Рогов В. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

Резюме

Цель – провести оценку клинических преимуществ и экономического бремени различных режимов терапии гемофилии А в РФ и выявить пути оптимизации уровня оказания помощи. Материалы и методы. Построена математическая модель, описывающая текущий подход к терапии гемофилии А (пациенты в РФ в 2017 г. с учетом их распределения по возрастным группам и тяжести заболевания), а также двух моделируемых сценариев терапии. Проведено моделирование частичного перевода пациентов с терапии по требованию на стандартную и персонализированную профилактическую терапию. На основании математической модели была произведена оценка исходов терапии, стоимость амбулаторных, госпитальных и социальных затрат на лечение основного заболевания и его осложнений, а также анализ «затраты-эффективность». Результаты. Анализ литературы показал очевидно высокую эффективность профилактической заместительной терапии факторами свертывания крови VIII в сравнении с терапией по требованию при лечении гемофилии А. Сегментирование текущей популяции пациентов с гемофилией А в РФ выявило тот факт, что преобладающий режим терапии у взрослых – режим по требованию (64%), у детей – стандартная профилактика (80%). Рассчитано, что при текущем подходе к терапии общее расчетное число кровотечений в год составляет порядка 58 710, а число потенциальных таргетных суставов – 3 409 у взрослых, 3 817 и 213 у детей соответственно. Применение сценария терапии 1 позволяет значительно сократить число негативных исходов – на 62,1 и 62,4% снизить риск кровотечений и таргетных суставов у взрослых при повышении доли профилактики до 80% и на 44,2 и 46,2% – при повышении доли профилактики у детей до 100%. Альтернативный моделируемый сценарий терапии 2 позволяет достичь еще более значительных результатов – снижение числа кровотечений и таргетных суставов на 62,4 и 62,7% у взрослых и на 47,9 и 50% у детей. Переход на моделируемые сценарии в большинстве случаев требует общего повышения бюджета, однако характеризуется перераспределением нагрузки внутри статей затрат – так, повышение доли профилактики приводит к относительному повышению затрат на заместительную фармакотерапию и одновременному снижению затрат на статьи, связанные с негативными исходами заболевания (эндопротезирование, инвалидизация и др.) В перспективе 50 лет происходит снижение различий в стоимости сценариев 1 и 2 от сценария текущей терапии с 26 до 17% и с 26 до 15% соответственно за счет сокращения расходов по временной нетрудоспособности, лечения кровотечений и замены / повторной замены суставов. По данным анализа «затраты-эффективность», наилучшим является моделируемый сценарий терапии 2 (персонализированная профилактика), а сценарий «текущая терапия» – наименее эффективным. По результатам анализа ICER, дополнительные затраты, связанные с повышением доли профилактической терапии при сценариях 1 и 2, не превышают одного ВВП на душу населения, и технологии являются рентабельными. Заключение. Наиболее клинически и экономически эффективным методом лечения тяжелой и среднетяжелой гемофилии А является профилактическая терапия VIII фактором свертывания. Расширение практики применения данного метода позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным, страдающим гемофилией А.

Ключевые слова

Гемофилия А, профилактическая терапия, персонифицированная профилактика, анализ «затраты-эффективность», фармакоэкономика.

Статья поступила: 18.09.2017 г.; **в доработанном виде:** 24.10.2017 г.; **принята к печати:** 22.12.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Фролов М. Ю., Рогов В. А. Оценка фармакоэкономической целесообразности расширения практики применения профилактического подхода к терапии гемофилии А в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (4): 3-14. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.4.003-014.

PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION OF A WIDER USE OF PREVENTIVE HEMOPHILIA THERAPY IN THE RUSSIAN FEDERATION

Frolov M. Yu., Rogov V. A.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

The aim – assess the clinical advantages and economic burden of various treatment strategies in patients with hemophilia A in the Russian Federation and propose the ways of optimizing this area of medical care. Materials and methods. A mathematical model describing the current (2017) approach to therapy of hemophilia A in the RF and two additional treatment scenarios are proposed. A partial switch of patients from the "therapy on demand" to the standard and personalized preventive therapy was also simulated. Based on this mathematical model, the treatment outcomes, the costs of outpatient, hospital and social care were evaluated for the treatment of hemophilia A and its complication; a cost-effectiveness analysis was also performed. Results. Published reports demonstrated a high efficacy of preventive therapy with replacement of coagulation factors VIII in comparison with therapy on demand in the treatment of hemophilia A. Segmentation of the current population of patients with hemophilia A in the RF revealed that the on-demand therapy is the most common approach in adult patients (64%), whereas the standard prophylaxis is used in most children (80%). As calculated, under the current treatment approach, the total number of bleedings is about 58,710 per year, and the number of potentially targeted joints – 3,409 in adults; the figures for children are 3, 817 and 213, respectively. The application of scenario 1 allows for a significant reduction in negative outcomes: i.e. by 62.1% and 62.4% for the risk of bleedings and targeted joints (respectively) in adults if the prevention strategy is increased to 80%; and by 44.2% and 46.2% in children if the prevention is increased to 100%. Simulated scenario 2 allows for achieving even more significant results – a reduction in the number of bleedings and targeted joints by 62.4 and 62.7% in adults and by 47.9 and 50% in children. Transition to simulated scenarios in most cases requires an increase in the overall budget expenses, and also implies a reshuffle of the expenses between different items. For example, increasing the share of prevention therapy leads to increased expenses for the replacement pharmacotherapy in parallel to a reduction in expenses associated with negative outcomes of the disease (endoprosthetics, disability, etc.). In the next 50 years, in terms of the costs, the difference between scenarios 1 and 2, on the one hand, and the current therapy, on the other, is expected to decrease from 26 to 17% and from 26 to 15%, respectively, due to the reduced cost of temporary disability, treatment of bleeding and replacement / re-replacement of joints. According to the "cost-effectiveness" analysis, the best-fit therapy regimen is scenario 2 (personalized prophylaxis), whereas the "current therapy" scenario is the least effective. Based on the ICER analysis, the additional expenses associated with a wider use of preventive therapy in scenarios 1 and 2 do not exceed one GDP per capita, and the technologies are cost-effective. Conclusion. In both clinical and economic aspects, the most effective method of treating severe and moderate haemophilia A is preventive therapy with coagulation factor VIII. Expanding this approach will improve the quality of medical care for patients with hemophilia A.

Key words

Hemophilia A, prophylaxis, personalized prophylaxis, cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomics.

Received: 18.09.2017; **in the revised form:** 24.10.2017; **accepted:** 22.12.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Frolov M. Yu., Rogov V. A. Pharmacoeconomic justification of a wider use of preventive hemophilia therapy in the russian federation. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 10 (4): 3-14 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.4.003-014.

Corresponding author

Address: Pavshih borzov pl., 1, Volgograd, Russia, 400131.
E-mail address: mufrolov66@gmail.com (Frolov M. Yu.).

Введение

Гемофилия А – врожденное нарушение свертывания крови, сцепленное с хромосомой «Х» и проявляющееся недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII [1]. Встречаемость гемофилии составляет 10-14 на 100 000 населения мужского пола, при этом гемофилия А составляет примерно 80-85% от общего числа больных гемофилией, а 15-20% приходится на гемофилию В (дефицит фактора IX) [1-4].

Основным проявлением гемофилии А являются спонтанные и травматические кровотечения в суставы, мышцы, слизистые, мягкие ткани и органы, которые могут приводить к временной или постоянной потере функции органов, а также летальным исходам.

Гемофилия А делится на три степени тяжести в зависимости от врожденного уровня фактора свертывания VIII в крови:

- тяжелая степень – уровень фактора VIII ниже 1%, характеризуется частыми, тяжело купируемыми спонтанными и травматическими кровотечениями, высоким риском суставных кровотечений и последующей артропатией, а также жизнеугрожающими кровотечениями в органы и ткани;
- средне-тяжелая степень – уровень фактора VIII 1-5%, фенотип может быть как близок к тяжелой гемофилии, так и характеризоваться только травматическими кровотечениями без выраженной артропатии;
- легкая степень – уровень фактора VIII выше 5%, может не проявляться в течение жизни пациента и быть выявлена только во время хирургических вмешательств или тяжелых травм.

Основным подходом к терапии гемофилии А является заместительная терапия концентратами факторов свертывания крови VIII, которая осуществляется с использованием двух основных режимов введения препаратов:

- терапия по требованию для купирования развившегося кровотечения (средняя дозировка согласно клиническим реко-

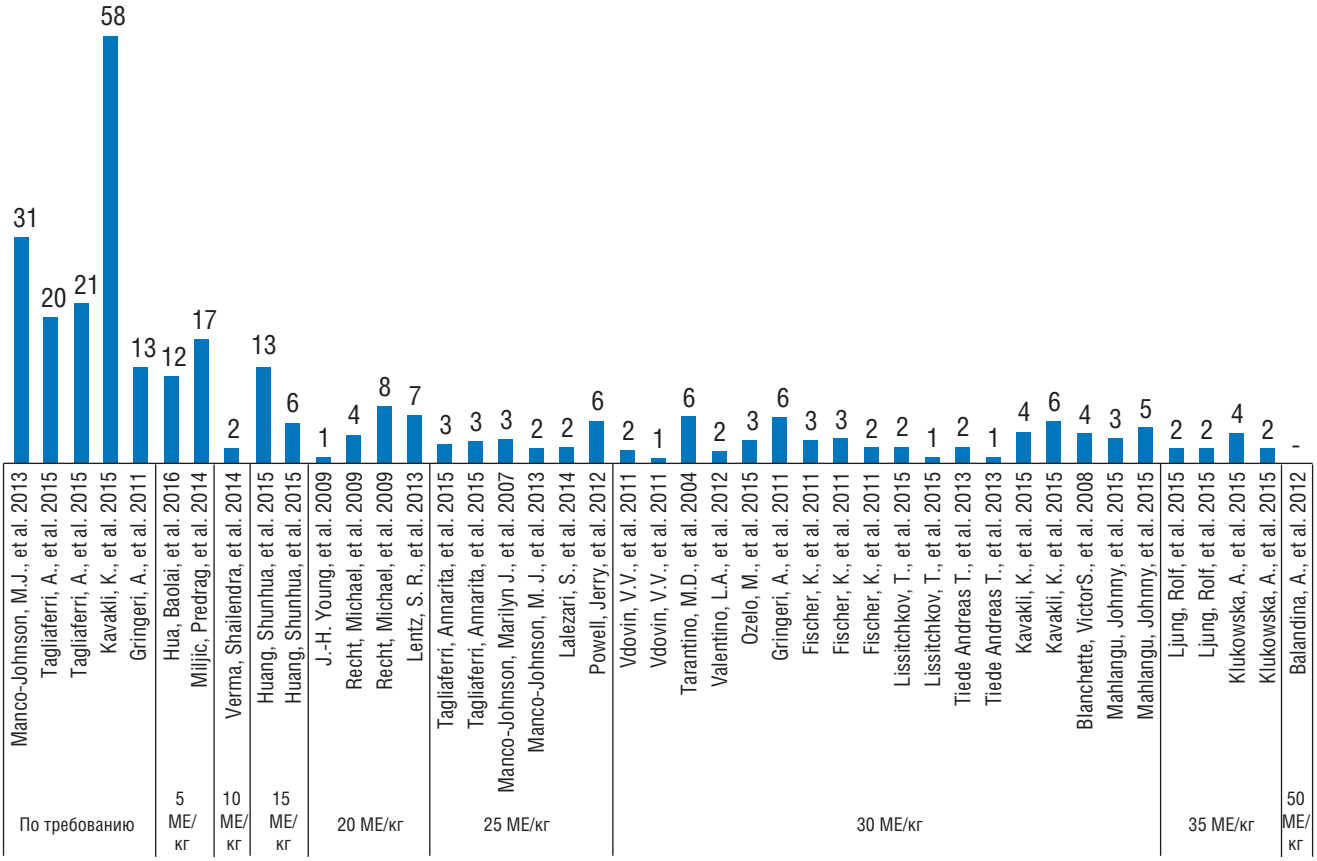


Рисунок 1. Среднее годовое число кровотечений при гемофилии А в зависимости от режима терапии.

Figure 1. The average annual rate of bleedings in patients with hemophilia A depending on different therapeutic regimens.

мендациям и инструкциям по применению препаратов – 30 МЕ/кг; 1,25 введений на кровотечение);

- профилактическая терапия для предупреждения развития кровотечений, которая делится на стандартную (30 МЕ/кг, 3 раза в неделю), низкодозную (10-20 МЕ/кг, 1-3 раза в неделю) или персонализированную профилактику, при которой потребность в препарате подбирается индивидуально в зависимости от фармакокинетических показателей пациента.

Выбор режима терапии осуществляется лечащим врачом пациента и зависит как от степени тяжести заболевания, так и от фенотипа и индивидуальной базовой частоты кровотечений, а также от образа жизни пациента и его готовности к лечению [1,5].

Терапия по требованию не оказывает влияния на среднее годовое число кровотечений, в то время как профилактическая терапия достоверно значительно снижает частоту кровотечений и предотвращает риск негативных исходов заболевания (**рис. 1**), но также требует большего объема препарата и, как следствие, более высоких прямых затрат на заместительную терапию.

Таким образом, показатель средней годовой частоты кровотечений является важной точкой клинической эффективности терапии, так как спонтанные и травматические кровотечения при гемофилии А, в зависимости от локализации, приводят к развитию артропатиии крупных и мелких суставов, боли при

Оценка функционального состояния суставов (шкала)	Годовое число кровотечений	Источник данных
0 (Pettersson) 0 (Orthopedic)	Медиана 0,3 (0,1-1,4)	Nilsson I.M. et al. J Intern Med. 1992 [6]
0 (Pettersson) 0 (Orthopedic)	Среднее 1,8	Aledort L. et al. J Intern Med. 1994; 236: 391-399 [7]
1,1 (Pettersson) 0,2 (Orthopedic)	Среднее 2,6	van den Berg et al. Br J Haematol. 2001 [8]
0 (Pettersson)	≤2 в целом	Funk M et al. Haemophilia. 2002 [9]
0 (Pettersson)	Среднее 0 (0-0,3)	Fischer et al. Haemophilia. 2002 [10]
0 (Pettersson)	<3 в целом	Lundin. 2005 [11]
0 (0,0-2,5) (Pettersson)	2,1 (1,0-3,7)	Van Dijk K et al. Haemophilia. 2005. [12]

Таблица 1. Зависимость оценки функционального состояния суставов от средней годовой частоты кровотечений на основании литературных данных.

Table 1. Joint function scores depending on annual rate of hemophilia-associated bleeding (based on published reports).



Рисунок 2. Этапы системного подхода в анализе фармакоэкономической модели.

Figure 2. The systemic approach applied to the developed pharmacoeconomic model.

мышечных/слизистых кровотечениях и хроническому болевому синдрому при развитии таргетного сустава, риску смертельного исхода при кровотечениях в ЦНС, гортани, ЖКТ.

Показаниями для проведения постоянной профилактической заместительной терапии являются: тяжелая степень гемофилии, средне-тяжелая степень гемофилии при развитии хотя бы одного эпизода гемартроза или выраженных геморрагических проявлениях другой локализации [1]. Пациентам с активностью фактора более 3% постоянное или длительное профилактическое лечение необходимо при повторных кровоизлияниях в суставы, появлении признаков синовиита или артропатии, выраженных геморрагических проявлениях, требующих частых введений концентратов факторов свертывания [1].

Артропатии – одно из наиболее тяжелых инвалидизирующих осложнений гемофилии А, обуславливающих снижение трудоспособности и качества жизни пациентов, а также требующих дополнительного бюджета на терапию пациентов в связи с необходимостью замены таргетных суставов. Необратимые изменения в суставе развиваются, по одним данным, после 4-го кровотечения в сустав, а по другим – уже со второго [4]. Зависимость оценки функционального состояния суставов от средней годовой частоты кровотечений на основании литературных данных представлена в **таблице 1**.

Таким образом, профилактическая терапия является «золотым стандартом» для пациентов с тяжелым фенотипом заболевания и позволяет обеспечить сохранность пациентов, однако вместе с этим характеризуется и более высокими затратами на фармакотерапию по сравнению с терапией по требованию, что подразумевает необходимость как клинически обоснованного назначения данного режима терапии, так и экономической оценки последствий более широкого представления данного режима в популяции пациентов. **Цель исследования** – провести оценку клинических преимуществ и экономического бремени различных режимов терапии гемофилии А в РФ и выявить пути оптимизации уровня оказания помощи.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели нами была создана комплексная фармакоэкономическая модель, для построения которой использовали системный подход, который включал клиническую оценку популяции, потребление факторов свертывания, риск развития осложнений и расходы на их терапию, ключевые социальные расходы и анализ расходов с точки зрения эффективности. Основные этапы системного подхода представлены на **рисунке 2**.

При моделировании исходов и затрат на популяцию пациентов при сравниваемых сценариях учитывали следующие критерии: общее число кровотечений в год, потенциальное число таргетных суставов, статус инвалидности по таргетным суставам, риск летального исхода в связи с кровотечениями, а также общее число дней временной нетрудоспособности и пропусков учебы.

В ходе анализа затрат были оценены прямые медицинские, немедицинские и непрямые затраты. Под прямыми затратами понималась стоимость основной фармакотерапии (факторы свертывания крови в режиме по требованию и различных типах профилактической терапии), стоимость вызова скорой помощи, стоимость стационарного и амбулаторно-поликлинического лечения, в т.ч. эндопротезирование таргетных суставов. К непрямым относились следующие затраты: потери ВВП, вызванные смертью больных, инвалидизацией, болезнью; выплаты по больничным листам.

Источником данных о стоимости препаратов факторов свертывания крови VIII являлись сведения федерального тендера 2016 г., согласно которым средневзвешенная цена единицы трех закупаемых международных непатентованных наименований составила 8,22 руб.

Источником данных о прямых медицинских затратах являлись открытые данные тарифов региональных фондов обязательного медицинского страхования, а также прейскуранты федеральных клинических центров. Частота назначения и объем медицинской помощи для оценки прямых медицинских за-

Режим терапии	Взрослые			Дети		
	Тяжелая степень	Средняя степень	Легкая степень	Тяжелая степень	Средняя степень	Легкая степень
Текущая терапия						
По требованию по 30 МЕ/кг	64	80	100	5	40	100
Профилактика 20 МЕ/кг 2-3 раза в неделю	16	20	0	15	40	0
Профилактика 30 МЕ/кг 3 раза в неделю	20	0	0	80	20	0
Персонифицированная профилактика	0	0	0	0	0	0
Моделируемый сценарий 1						
По требованию по 30 МЕ/кг	20	60	100	0	40	100
Профилактика 20 МЕ/кг 2-3 раза в неделю	20	30	0	10	40	0
Профилактика 30 МЕ/кг 3 раза в неделю	60	10	0	90	20	0
Персонифицированная профилактика	0	0	0	0	0	0
Моделируемый сценарий 2						
По требованию по 30 МЕ/кг	20	60	100	0	40	100
Профилактика 20 МЕ/кг 2-3 раза в неделю	20	30	0	10	40	0
Профилактика 30 МЕ/кг 3 раза в неделю	20	5	0	10	10	0
Персонифицированная профилактика	40	5	0	80	10	0

Таблица 2. Сегментация пациентов по режимам терапии с учетом их возраста и степени тяжести заболевания при различных сценариях в рамках рассматриваемой модели (%).

Table 2. Patients segmentation according to the treatment regimens. Both the age and severity of the disease were included in the different scenarios described in this model (%).

трат (амбулаторная помощь, кровотечения, поражения суставов) основывался на стандартах медицинской помощи и клинических рекомендациях.

В основу для расчета потерь ВВП и выплат по больничным листам были положены методики из приказа Министерства финансов РФ от 10 апреля 2012 года N 192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения». Также следует отметить, что в соответствии с Приложением 3 к данному нормативному документу расчет объема упущенной выгоды от инвалидизации населения ведется не от значения подушевого ВВП (ВВП страны/численность населения), а от показателя, отражающего отношение ВВП за год (ВВПt), к численности занятых в экономике в Российской Федерации в году (ЧЗt).

Для расчетов в математической модели учитывалась стоимость операции по ТФОМС с реабилитацией по цене 133 134 руб. (данные из прайс-листа «Национального медицинского исследовательского центра гематологии»), размер средней заработной платы – 34 030 руб. и подушевого ВВП из расчета 566 825 руб. (по данным Федеральной службы государственной статистики).

Для достижения поставленной цели выявления путей оптимизации оказания помощи нами был использован метод фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA). Анализ данных производился с использованием *Microsoft Excel* (Microsoft, США).

В основу разработки математической модели ведения пациентов с гемофилией было положено предположение о влиянии режима терапии и степени тяжести заболевания на его течение и прогноз развития осложнений. С целью прогнозирования изменения исходов и бюджета на терапию популяции пациентов и выявления путей оптимизации нами были также оценены три сценария – сценарий, соответствующий текущему уровню оказания помощи пациентам, и два моделируемых сценария терапии, при которых растет доля стандартной (сценарий 1) и персонализированной (сценарий 2) профилактической терапии:

- Сценарий «текущая терапия» – число и распределение пациентов по возрастам и различным режимам терапии согласно практике терапии пациентов в РФ в 2017 г.;
- Моделируемый сценарий 1 – увеличение доли пациентов на стандартной профилактике за счет перевода части популяции с режимов «по требованию» и «низкодозная профилактика»;
- Моделируемый сценарий 2 – представление режима персонализированной профилактики и перевод на нее части пациентов со стандартной профилактики.

При анализе клинических исходов и затрат на лечение всей популяции больных гемофилией А в данном исследовании была проведена оценка как с точки зрения горизонта исследования 12 месяцев, так и в перспективе 5, 10 и 50 лет.

Режим терапии	Частота введения препарата в неделю	МЕ на 1 кг массы тела	Годовое число кровотечений в зависимости от степени тяжести заболевания			Источник данных
			тяжелая	средняя	легкая	
По требованию	На каждое кровотечение	37,5	27,9	3	1	Manco-johnson (2013) [15], Valentino (2012) [16]
Низкодозная профилактика	3	20	3,3	3	0	Fischer (2013) [17]
Стандартная профилактика	3	30	1	1	0	Valentino (2012) [16], Manco-johnson (2013) [15]
Персонализированная профилактика	3 (может варьировать)	29,6	0,85	0,85	0	Gringeri (2016) [14]

Таблица 3. Вводные данные модели для оценки потребности в препаратах факторов свертывания крови VIII и годового числа кровотечений.

Table 3. The input data for estimating the need in coagulation factors VIII and the annual rate of bleedings.

Основным источником данных для проведенного исследования являлись опубликованные отечественные и зарубежные литературные данные по проблеме. Данные об ориентировочной текущей популяции пациентов и распределении их по возрастам, тяжести и режимам терапии основаны на эпидемиологическом исследовании за 2017 г., подтвержденным экспертной оценкой.

В проведенном анализе имеются следующие допущения:

1. Развитие жизнеугрожающего и тяжелого кровотечения сопровождается вызовом скорой медицинской помощи с последующим стационарным лечением;

2. Общие эпидемиологические данные ориентировочные и могут не полностью отражать реальное распределение пациентов по режимам, а исходы оценивались согласно опубликованной зарубежной литературе, так как данных отечественных авторов по данной проблеме нам обнаружить не удалось;

3. В основу оценки числа дней нетрудоспособности было положено усредненное предположение о том, что одно кровотечение влечет за собой один день нетрудоспособности, так как легкие кровотечения могут не приводить к потере трудоспособности, а также не требовать введения полной дозы препарата, в то время при тяжелых кровотечениях может требоваться госпитализация и терапия может проводиться в течение 2-3 дней и более;

4. Говоря о структуре больных по группам инвалидности, в соответствии с данным Всероссийского общества гемофилии, по 10% больных гемофилией признаются инвалидами 1-й и 3-й групп, остальные (80%) – инвалидами 2-й группы [1,3], а при оценке непрямых затрат нетрудоспособными будут признаны все пациенты с 1-й группой инвалидности и 50% инвалидов – со 2-й группой, то есть 50% больных гемофилией [13].

Результаты

Популяция пациентов

Согласно открытым опубликованным данным Министерства Здравоохранения РФ, общее число пациентов с гемофилией А, включенных в Федеральный регистр, по данным 2017 г., составило 6342. Ориентировочное число леченных пациентов, в свою очередь, составляет 5440, или 86% от популяции диагностированных пациентов. Данная разница может быть обусловлена наличием в популяции пациентов с легкой формой течения заболевания, не испытывающей спонтанных и травматических кровотечений и требующей заместительной терапии только при хирургических вмешательствах. Ориентировочное отношение пациентов взрослого и детского возраста составляет 70 к 30%.

В ходе моделирования исходов и бюджета на терапию все пациенты с гемофилией А, получающие терапию препаратами концентратов факторов свертывания VIII в РФ, были сегментированы согласно их возрасту (дети младше 18 лет и взрослые), тяжести заболевания (тяжелая, средне-тяжелая и легкая степени) и режиму терапии (**табл. 2**).

Текущий ориентировочный уровень оказания помощи пациентам, отраженный в сценарии «текущая терапия», показал, что большая часть популяции взрослых пациентов в 2017 г. получала терапию в режиме по требованию, и только 36% пациентов с тяжелой формой получали профилактическую терапию, в то время как пациенты младше 18 лет чаще получали терапию в профилактическом режиме и на нее приходилось 95% популяции с тяжелым течением.

Моделируемый сценарий 1 предполагает значительное снижение доли пациентов на терапии по требованию в первую очередь при тяжелой форме гемофилии А – так, в субпопуляции взрослых пациентов доля профилактики составляет 80%, а в детской – 100%. При этом происходит переход пациентов с режима по требованию в режим низкодозной профилактики, а из низкодозной профилактики – в стандартную профилактику, характеризующуюся большей эффективностью [14].

Моделируемый сценарий 2 подразумевает такое же распределение между профилактической терапией и терапией по требованию, но учитывает режим персонализированной профилактики, при которой точная дозировка препарата подбирается с учетом индивидуальных фармакокинетических особенностей пациента, и которая позволяет достичь частоты кровотечений в год меньше одного кровотечения [14].

Анализ эффективности терапии

С целью анализа эффективности отдельных режимов терапии и сравниваемых сценариев с точки зрения популяции пациентов нами были оценены следующие точки клинической эффективности:

- Годовое число кровотечений (расчетный показатель числа кровотечений в популяции в зависимости от режима терапии и без учета их локализации и тяжести);
- Риск развития таргетных суставов (исходя из допущения, что 70% кровотечений суставные, для необратимого повреждения сустава требуется четыре кровотечения, и каждое 3-е кровотечение происходит в тот же сустав, что и предыдущее);
- Риск летальных исходов (исходя из допущения, что риск летального исхода – 0,02% на одно кровотечение согласно ретроспективному анализу 2950 пациентов);
- Временная потеря трудоспособности (пропуски работы взрослыми пациентами, учебы пациентами детского возраста и работы их опекунами).

Для оценки частоты кровотечений и потребности в препарате для различных режимов терапии были использованы данные, представленные в **таблице 3**.

Ключевые показатели исходов гемофилии А при различных сценариях терапии, а также потребность в препаратах фактора VIII для осуществления заместительной терапии отражены в **таблице 4**.

Показатель	Текущая терапия		Моделируемый сценарий 1		Динамика показателя, %		Моделируемый сценарий 2		Динамика показателя, %	
	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети	Взрослые	Дети
Общее годовое число кровотечений	58 710	3 817	22 269	2 129	-62,1	-44,2	22 081	1 987	-62,4	-47,9
Общее число потенциальных таргетных суставов	3 409	213	1 283	115	-62,4	-46,2	1 272	107	-62,7	-50,0
Пациенты под риском летального исхода	13		6		-53,8		6		-53,8	
Общая временная нетрудоспособность в популяции	58 710	2 210	22 327	2 077	-62,0	-6,0	22 141	1 938	-62,3	-12,3
Потребление FVIII (млн МЕ)	512	163	891	173	73,9	6,5	885	172	72,8	5,4

Таблица 4. Динамика показателей исходов гемофилии А в зависимости от сценариев терапии и возрастной группы пациентов.

Table 4. The outcomes of hemophilia A in different therapeutic scenarios and in different age group of patients.

Как видно из представленных данных, для обоих моделируемых сценариев перевод пациентов с режимов терапии, обеспечивающих меньшую защиту от спонтанных и травматических кровотечений (терапия по требованию и низкодозная профилактика) на режимы, обеспечивающие большую защиту (стандартная и персонализированная профилактика), приводит к улучшению исходов заболевания в популяции, но и требует большего расхода фактора свертывания крови. Так, моделируемый сценарий 1 приводит к снижению общего числа кровотечений на 62,1 и 44,2%, общего числа потенциальных таргетных суставов – на 62,4 и 46,2% и к снижению общего времени нетрудоспособности на 62 и 6% в популяции взрослых и детей соответственно, а также к снижению риска летальности на 53,8%. Моделируемый сценарий 2 обеспечивает еще более высокую эффективность в предотвращении кровотечений (снижение общего числа кровотечений на 62,4 и 47,9%, общего числа потенциальных таргетных суставов – на 62,7 и 50,0%, общего времени нетрудоспособности – на 62,3 и 12,3% в популяции взрослых и детей соответственно).

При этом достижение улучшенных результатов терапии требует повышения объема потребления фактора свертывания VIII на 73,9 и 6,5% у взрослых и детей при сценарии 1 и на 72,8 и 5,4% – при сценарии 2.

Наиболее значимые изменения при моделировании альтернативных сценариев произошли в распределении популяции взрослых пациентов в моделируемом сценарии 1, что в большей степени повлияло на суммарное количество факторов свертывания в млн МЕ, так как потребность в препарате зависит от веса пациента.

В ходе анализа данных модели была отмечена прямая зависимость между числом тяжелых больных, находящихся на терапии «по требованию», и числом «таргетных суставов» в соответствующей группе (число пациентов составило: 1 983, 620 и 620 в группе с текущей терапией и моделируемыми сценариями 1, 2 соответственно, а число таргетных суставов – 3 358, 1 236 и 1 225). Как видно из представленных результатов, зависимость определяла соотношение между числом больных и потенциальных суставов – мишеней как 1 к 2. Это предположение нашло частичное подтверждение в результатах статистического анализа этих двух рядов значений. Так, оценка по t-критерию Спирмена показала сильную прямую достоверную зависимость между вышеуказанными рядами данных (ρ=0,875; $p<0,05$). Следует заметить, что применение даже непараметрической статистики при крайне малых размерах ряда не дает надежных результатов, однако подтверждает тенденцию. Исходя из этого, число больных с гемофилией, подвергшихся инвалидизации в рамках предложенного исследования, было определено как 50% от числа таргетных суставов по каждому из трех сценариев. На основании полученных данных была рассчитана утерянная выгода в результате утраты трудоспособности больными гемофилией А.

Также важную роль в оценке исходов заболевания в долгосрочной перспективе (более 1 года) играет не только необходимость первичной замены суставов (эндопротезирования), которая, согласно литературным данным, составляет около 75% общего числа таргетных суставов, но повторной замены (ревизии), необходимость которой описывается уравнением $y=0,0531\times X/0,5349$, где y – процент суставов на повторную замену, а X – число лет наблюдения. Частота повторной замены рассчитана нами на основании анализа большого числа литературных источников [18-22]. Таким образом, уже в первый год 5,3% установленных суставов придется поменять в связи с септическим и асептическим расшатыванием, через пять лет – 12,6%, через 10 лет – 18,2%. Следует отметить, что повторная замена суставов пациентам детского возраста менее актуальна на основании обзора литературы. Таким образом, операция по замене сустава является крупным хирургическим вмешательством с точки зрения пациента, а также высокотехнологичной и дорогостоящей процедурой с точки зрения организации здравоохранения, и требует в каждом случае дополнительных факторов свертывания.

Анализ затрат

В ходе оценки расходов на терапию пациентов с гемофилией А в РФ нами были выделены следующие статьи затрат:

- Амбулаторная терапия (заместительная фармакотерапия факторами свертывания крови VIII, а также немедикаментозные методы профилактики и реабилитации и сопутствующая фармакотерапия согласно утвержденным стандартам медицинской помощи);
- Терапия кровотечений (расходы на госпитализацию и вызов скорой помощи с учетом количества кровотечений по каждому из сценариев – как кровотечений, требующих терапии в режиме «по требованию», так и возможных прорывных кровотечений на фоне профилактической терапии);
- Поражение суставов (учитывает стоимость самой операции согласно тарифу, включая имплантируемый сустав, а также

Наименование сценария	Амбулаторная помощь	Кровотечения	Поражение суставов	Временная нетрудоспособность	Инвалидность	Итого
Взрослые						
Текущая терапия	4 211	170	2 052	67	72	6 571
Моделируемый сценарий 1	7 322 ↑	66 ↓	773 ↓	25 ↓	72	8 258
Моделируемый сценарий 2	7 274 ↑	65 ↓	766 ↓	25	72	8 203
Дети						
Текущая терапия	1 402	71	82	3	30	1 587
Моделируемый сценарий 1	1 489 ↑	28 ↓	44 ↓	2 ↓	30	1 593
Моделируемый сценарий 2	1 474 ↑	27 ↓	41 ↓	2 ↓	30	1 575

Таблица 5. Медицинские и социальные расходы при различных сценариях терапии на популяции пациентов взрослого и детского возраста с гемофилией А в год, млн руб.

Table 5. Annual medical and social costs of treatment of adult and pediatric patients with haemophilia A according to different treatment scenarios (million rubles).

стоимость дополнительных факторов свертывания на операцию);

- Временная нетрудоспособность (расходы на оплату больничного в зависимости от числа пропущенных дней по работе или учебе);
- Инвалидность (компенсационные выплаты в год, а также упущенная выгода в производстве ВВП).

Поскольку расходы на лечение пациентов с гемофилией реализуются в рамках централизованной федеральной программы, мы оценивали расходы на всю популяцию больных с учетом сегментации по подгруппам (**табл. 5**).

Как видно из таблицы 5, для популяции взрослых пациентов увеличение расходов на амбулаторную помощь на 74 и 73% при моделируемых сценариях 1 и 2 соответственно приводит к сокращению расходов на лечение кровотечений (на 61 и 62%), лечение поражения суставов (на 62 и 63%) и расходы по временной нетрудоспособности (на 62 и 62%) в сравнении со сценарием «текущая терапия».

Для популяции пациентов детского возраста, в свою очередь, увеличение расходов на амбулаторную помощь на 6 и 5% при моделируемых сценариях 1 и 2 соответственно приводит к сокращению расходов на лечение кровотечений на 61 и 62%, лечение по-

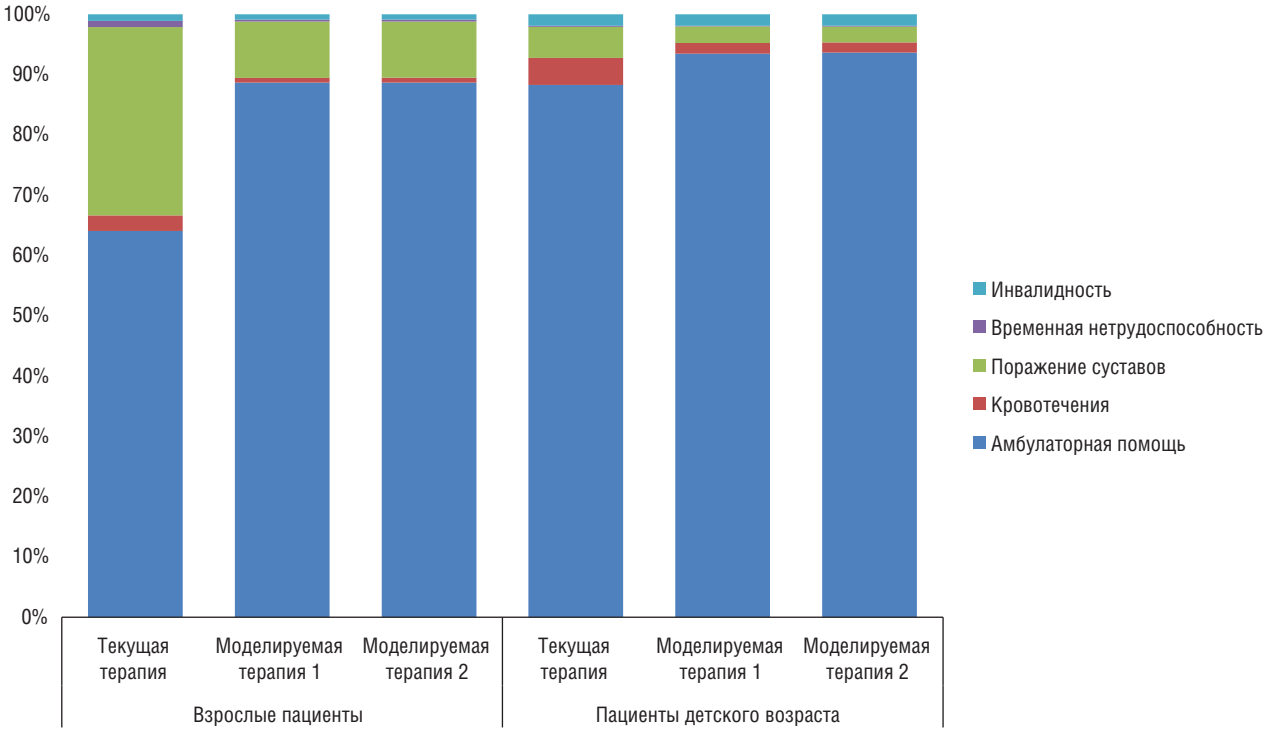


Рисунок 3. Структура медицинских и социальных расходов при различных сценариях терапии на популяции пациентов взрослого и детского возраста с гемофилией А в год.

Figure 3. Annual medical and social costs of treatment of adult and pediatric patients with haemophilia A according to different treatment scenarios (normalized to 100%).

Наименование сценария	1 год	5 лет	10 лет	50 лет
Текущая терапия, руб.	1 797 893	9 182 713	18 665 966	99 952 233
Моделируемый сценарий 1, руб.	2 259 457	11 370 039	22 853 224	116 759 278
Моделируемый сценарий 2, руб.	2 244 280	11 293 530	22 699 237	115 968 036
Моделируемый сценарий 1 vs текущая терапия, %	26	24	22	17
Моделируемый сценарий 2 vs текущая терапия, %	25	23	22	16

Таблица 6. Различия в стоимости моделируемых сценариев 1 и 2 в сравнении со сценарием «текущая терапия» в долгосрочной перспективе у взрослых пациентов.

Table 6. The costs of treatment in simulated scenarios 1 and 2 as compared with those in the "current therapy" scenario projected to a long-term period (adults patients).

ражения суставов – на 46 и 50% и расходы по временной нетрудоспособности – на 6 и 12%) в сравнении со сценарием «текущая терапия».

Таким образом, улучшение прогноза для пациентов во взрослой популяции при моделируем сценарии 1 приводит к увеличению расходов на 26%, а при сценарии 2 – на 25% в сравнении со сценарием «текущая терапия». У детей стоимость моделируемого сценария практически не отличается от сценария «текущая терапия», а сценарий 2 приводит к экономии бюджета. Графически структура расходов при различных сценариях представлена на **рисунке 3**.

Как видно из рисунка 3, основные затраты на лечение больных с гемофилией (взрослые пациенты и пациенты детского возраста) составляет амбулаторная помощь – 64 и 88% соответственно. У взрослых пациентов также значимую долю занимает поражение суставов – 31%.

Таким образом, поражение суставов является наиболее тяжелым осложнением заболевания, за исключением риска летального исхода, и находится на втором месте в структуре затрат, так как влечет за собой расходы на высокотехнологичную операцию и требует значительного расхода дополнительных факторов свертывания. Вместе с тем септическое и асептическое ослабление первично установленных протезов может требовать повторной замены, что сопряжено с дополнительным затратами и значительными ограничениями для пациента. Однако, как было показано в анализе эффективности терапии на основании обзора литературы, данный риск выражен в основным у пациентов взрослого возраста, в связи с чем мы оценили динамику расходов на лечение взрослой популяции пациентов через 1 год, 5, 10 и 50 лет. Для расчета величины медицинских и социальных расходов в зависимости от длительности наблюдения в математической модели мы оценили суммарные расходы (их структура указана выше) на одного взрослого пациента через 1 год, 5, 10 и 50 лет путем моделирования количества лет наблюдения от 1 до 50 соответственно. Результаты данного анализа представлены в **таблице 6**.

Как видно из таблицы 6, в долгосрочной перспективе происходит снижение процента различий в стоимости сценариев «моделируемая терапия 1» и «моделируемая терапия 2» от сценария «текущая терапия». Так, если в первый год, согласно сценарию «моделируемая терапия 1», он оказывается на 26% дороже сценария «текущая терапия», то к 50 годам различия составляют уже 17%. Если в первый год согласно сценарию «моделируемая терапия 2» он оказывается на 25% дороже сценария «текущая терапия», то к 50 годам его отличие от сценария «текущая терапия» будут составлять 16%.

Анализ затраты-эффективность

Как показано в результатах анализа эффективности и анализа затрат, медицинские и социальные расходы в моделируемых сценариях терапии несколько превышали аналогичные показатели сценария «текущая терапия», что послужило основанием для оценки моделей сравнения с позиции метода «затраты – эффективность», позволяющего оценить клиническую и экономическую целесообразность применения подходов, предложенных в моделируемых сценариях.

Наименование сценария	Число кровотечений в год у больных на данном режиме терапии	Цифровое значение критерия (Ef)	Расходы на лечение одного взрослого пациента в год (cost)	Коэффициент "затраты-эффективность" (CER)
Критерий «число кровотечений»				
Текущая терапия	58 710,23 / 3 816,64	1,00 / 1,00	1 797 893,00 / 1 039 296,00	1 797 893,00 / 1 039 296,00
Моделируемый сценарий 1	22 269,32 / 2 128,88	2,64 / 1,79	2 259 457,00 / 1 043 035,00	857 032,40 / 581 793,50
Моделируемый сценарий 2	22 081,27 / 1 987,01	2,66 / 1,92	2 244 280,00 / 1 031 173,00	844 086,96 / 536 846,82
Критерий «число таргетных суставов»				
Текущая терапия	3 409,19 / 213,25	1,00 / 1,00	1 797 893,00 / 1 039 296,00	1 797 893,00 / 1 039 296,00
Моделируемый сценарий 1	1 283,47 / 114,79	2,66 / 1,86	2 259 457,00 / 1 043 035,00	850 625,37 / 561 479,72
Моделируемый сценарий 2	1 272,50 / 106,52	2,68 / 2,00	2 244 280,00 / 1 031 173,00	837 690,13 / 515 075,94

Таблица 7. Значения показателей CER при различных сценариях терапии на одного среднестатистического взрослого пациента (числитель) и ребенка (знаменатель) с гемофилией в год (критерии эффективности – «число кровотечений», «таргетных суставов»).

Table 7. The CER indices in the suggested treatment scenarios calculated per one adult (numerator) and one child (denominator) with hemophilia A per year (the effectiveness criteria are the number of bleedings, the "targeted joints").

Наименование сценария	По критерию «число кровотечений»		По критерию «число таргетных суставов»	
	взрослые	дети	взрослые	дети
Моделируемый сценарий 1	282 065,29	4 716,24	278 683,44	4 359,57
Моделируемый сценарий 2	269 098,22	Не применимо	265 844,36	Не применимо

Таблица 8. Значения ICER при различных сценариях терапии на одного среднестатистического взрослого пациента и ребенка с гемофилией А.

Table 8. ICER for different treatment scenarios calculated per one adult patient and a child with hemophilia A.

Для оценки использовалась традиционная методология анализа «затраты-эффективность» [23]:

$$CER=Cost/Ef,$$

где CER – коэффициент «затраты-эффективность» технологии (cost-effectiveness ratio); Cost – затраты, ассоциированные с технологией в денежном выражении; Ef – клиническая эффективность технологии, выраженная в соответствующих единицах.

В качестве критериев эффективности терапии были взяты показатели «число кровотечений» и «число таргетных суставов» у больных, находящихся на текущей и моделируемой терапии по схемам 1 и 2. В качестве цифрового значения критериев эффективности было использовано относительное значение показателей эффективности. Эффективность текущей схемы терапии условно была приравнена к 1, а эффективность моделируемых сценариев 1 и 2 – к отношению числа кровотечений и числа таргетных суставов в сценарии «текущей терапии», к числу в моделируемых сценариях 1 и 2 соответственно. Исходя из этого цифровое значение показателя CER отражает сумму затрат в рублях на достижение результата по всем трем оцениваемым сценариям (**табл. 7**).

Из таблицы 7 видно, что несмотря на то, что по полученным данным применение текущей технологии лечения позволяет экономить около 20% бюджетных средств, достижение аналогичного результата, с точки зрения числа кровотечений и числа таргетных суставов с использованием более эффективных моделируемых сценариев 1 и 2, оказывается почти вдвое менее затратным, при чем данная ситуация отмечается как среди взрослых пациентов, так и среди детей, и по обоим исследованным критериям эффективности. Так, на примере взрослых пациентов и критерия числа кровотечений, если стоимость достижения результата при сценарии «текущей терапии» обходится на одного взрослого пациента в 1 797 893 руб., то достижение аналогичного результата при использовании моделируемого сценария составит 857 032,4 руб., а в моделируемого сценария 2 – 844 086,96 руб.

При этом в популяции детского возраста моделируемый сценарий 2 характеризуется не только более высокой эффективностью, но и более низкими затратами, что делает эту технологию доминантной с точки зрения анализа «затраты-эффективность».

Для оценки экономической обоснованности применения технологий здравоохранения, которые обладают большей клинической эффективностью, но также и ведут к повышению бюджета, используется инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (ICER – incremental cost-effectiveness ratio), который отражает дополнительные затраты на единицу эффективности, которые, в свою очередь, необходимо понести при использовании более эффективной технологии [24].

Для оценки критерия также использовался традиционный формульный аппарат [23]:

$$ICER = (Cost1-Cost2) / (Ef1-Ef2),$$

где ICER – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» двух технологий (incremental cost-effectiveness ratio); Cost1, Cost2 – затраты, ассоциированные со сравниваемыми альтернативными технологиями; Ef1, Ef2 – эффективность, предоставляемая сравниваемыми альтернативными технологиями и выраженная в одних и тех же единицах.

Результаты оценки ICER при переводе пациентов на моделируемые сценарии терапии с текущей с учетом их эффективности представлены в **таблице 8**.

Рассчитанные коэффициенты при переводе с текущего режима терапии на моделируемые сопоставляют со значением ВВП на душу населения, которое в 2016 г. составило 589 340 руб., а также с порогом готовности платить (ПГП), который рассчитывается как 3 ВВП и составил в 2016 г. 1 768 020 руб. [24], и принимают решение об экономической эффективности технологии. В случае представленного анализа ни один из коэффициентов

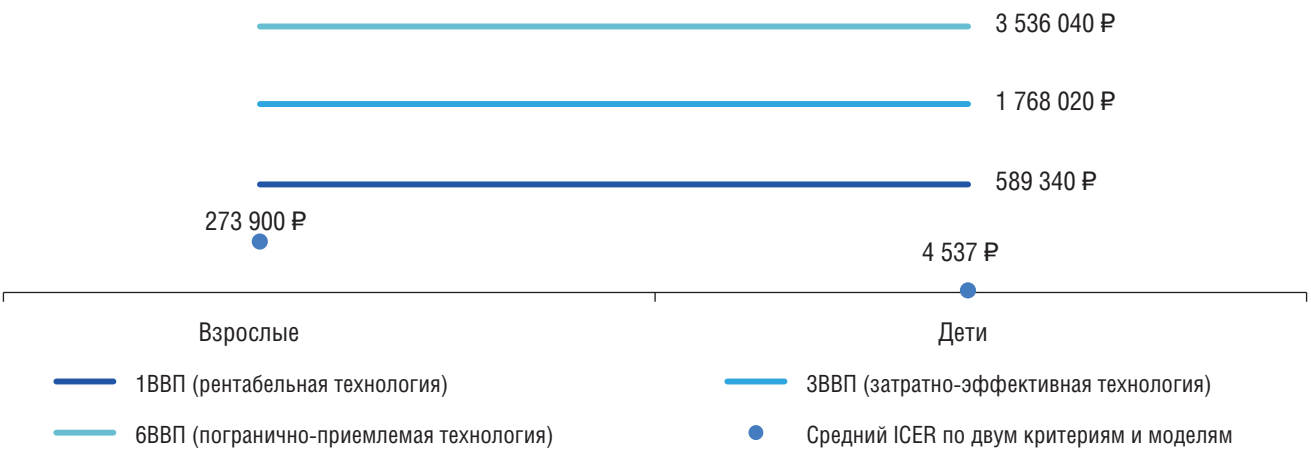


Рисунок 4. Сопоставление значений ICER при различных сценариях терапии на одного среднестатистического взрослого пациента и ребенка с гемофилией А в год с типовыми заключениями по результатам инкрементального анализа «затраты-эффективность».

Figure 4. ICER in different treatment scenarios calculated per one adult patient and a child with hemophilia A (per year) versus the typical results of the incremental "costs-effectiveness" analysis.

не превышает 1 ВВП на душу населения, что показывает, что моделируемые технологии являются рентабельными в классификации инкрементального анализа «затраты-эффективность». Результаты сравнения и типовые заключения по категориям экономической приемлемости технологий графически представлены на **рисунке 4**.

Выводы:

1. Сегментирование текущей популяции пациентов с гемофилией А в РФ показало, что преобладающим режимом терапии у взрослых пациентов является режим «по требованию» (64% в популяции пациентов с тяжелой степенью), у детей – стандартная профилактика (80% в аналогичной популяции), что может не обеспечивать надлежащего контроля за заболеванием.
2. Смоделированные исходы при текущем подходе к терапии пациентов предусматривают, что общее расчетное число кровотечений в год составляет порядка 58 710, а число потенциальных таргетных суставов – 3 409 в популяции взрослых пациентов и 3 817 и 213 соответственно в детской популяции.
3. Моделирование альтернативного сценария 1 терапии популяции пациентов, подразумевающего повышение доли стандартной профилактической терапии, позволяет значительно сократить число негативных исходов – на 62,1 и 62,4% и снизить риск кровотечений и таргетных суставов у взрослых при повышении доли профилактики до 80% у пациентов с тяжелой степенью и на 44,2 и 46,2% – при повышении доли профилактики у детей до 100%.
4. Альтернативный моделируемый сценарий 2, при котором 40% взрослых с тяжелой степенью и 80% детей с тяжелой степенью получают персонифицированную профилактику, учитывающую фармакокинетические особенности, позволяет достичь снижения числа кровотечений и таргетных суставов на 62,4 и 62,7% у взрослых и на 47,9 и 50% у детей.
5. Текущие моделируемые затраты на терапию пациентов, включающие обеспечение заместительной терапией, терапию кровотечений, поражения суставов, временную нетрудоспособность и инвалидность, составляют 6,571 млрд руб. на популяцию пациентов взрослого возраста и 1,587 млрд руб. на популяцию детского возраста в год.
6. Перевод пациентов со сценария «текущая терапия» на моделируемые сценарии 1 и 2 требует общего относительного роста бюджета и сопровождается увеличением расходов на амбулаторную помощь, а также пропорциональным снижением расходов на лечение кровотечений, поражений суставов и расходов по временной нетрудоспособности.
7. В долгосрочной перспективе (50 лет) происходит снижение различий в стоимости моделируемых сценариев 1 и 2 от сценария «текущая терапия» с 26 до 17% и с 26 до 15% соответственно за счет сокращения расходов по временной нетрудоспособности, лечения кровотечений и замены/повторной замены суставов.
8. По данным анализа CER, наиболее экономически эффективным является моделируемый сценарий 2, так как он характеризуется наименьшими затратами на достижение единицы эффективности, а сценарий «текущая терапия» – наименее экономически эффективен.
9. По результатам анализа ICER, дополнительные затраты, связанные с применением моделируемого сценария 1 и 2, являются рентабельными, т.к. находятся значительно ниже 1 ВВП на душу населения.

Литература:

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. Под ред. В.Г. Савченко. 2014; 41 с.
2. Srivastava A. et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013; 19: e1-e47.
3. Зозуля Н. И., Свирин П. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. Национальное гематологическое общество. 2014.
4. Руководство по лечению гемофилии. Всемирная Федерация Гемофилии. 2-е изд. Blackwell Publishing Ltd. 2012.
5. Baolai H., Xiaoyun L., Kuixing L., Adrienne L., Man-Chiu P. Yongqiang Z. Low-dose tertiary prophylactic therapy reduces total number of bleeds and improves the ability to perform activities of daily living in adults with severe haemophilia A: a singlecentre experience from Beijing. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2016; 27 (2): 136-40.
6. Nilsson IM, Berntop E, Lofqvist T et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. J Intern Med. 1992; 232: 25-32.
7. Aledort, L.M.; Haschmeyer, R.H.; Pettersson, H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. J. Intern. Med. 1994; 236: 391-399.
8. Van den Berg H.M., Fischer K., Mauser-Bunschoten E.P., Beek F.J.A., Roosendaal G., van der Bom J.G., Nieuwenhuis H.K. Long-term outcome in individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. Br.J Haematol 2001; 112: 561-565.
9. Funk M. B., Schmidt H., Becker S., Escuriola C., Klarmann D., Klingebiel T., Kreuz W. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2002; 8 (2): 98-103.
10. Fischer K., Van der Bom J. G., Molho P., Negrier C., Mauser-Bunschoten E. P., Roosendaal G., De Kleijn P., Grobbee D. E., Van Den Berg H. M. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome Haemophilia. 2002; 8 (6): 745-760.
11. Lundin B., Ljung R., Pettersson H. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia – comparison with clinical data. Haemophilia. 2005 ; 11 (2): 116-122.
12. Van Dijk K., Fischer K., van der Bom J. G., Grobbee D. E., van den Berg H. M. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed Haemophilia. 2005; 11 (5): 438-443.
13. Стандарт медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора VIII, с наследственным дефицитом фактора IX, болезнью Виллебранда от 14 ноября 2007 г. № 705.
14. Gringeri A., Doralt J., Valentino L A., Crea R. et. al An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2016; 16 (3): 337-345.
15. Manco-Johnson M. J. et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013; 11 (6): 1119-1127.
16. Valentino L. A. et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. Journal of thrombosis and haemostasis. 2012; 10 (3): 359-367.
17. Fischer K., de Kleijn P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. Haemophilia. 2013; 19 (6): 944-950.
18. Moroder P., Ernstbrunner L., Zweiger C., Schatz M., Seitlinger G., Skursky R., Long-term results of total knee arthroplasty in aemophilicpatients: an 18-year follow-up. International orthopaedics. 2016; 40 (10): 2115-2120.

19. Moore M. F., Tobase P., Allen D.D. Meta-analysis: outcomes of total knee arthroplastyin the haemophilia population. Haemophilia. 2016; 22 (4): e275-e285.

20. Mortazavi S. M. J. Haghpanah, B., Ebrahiminasab, M. M., Baghdadi, T., Toogeh G. Functional outcome of total knee arthroplasty in patientswith haemophilia. Haemophilia. 2016; 22 (6): 919-924.

21. Rodriguez-Merchan, E.C.Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. Am. J.Orthop. 2015; 44: 503-507.

22. Strauss A. C., Rommelspacher Y., Nouri B., Bornemann R., Wimmer M. D., Oldenburg J., Pennekamp P. H., Schmolders J. Long-term outcome of total hip arthroplasty in patients with haemophilia. Haemophilia. 2017; 23 (1): 129-134.

23. Джалалов С.Ч., Джалалова Д. Х., Хоч Д. С. Интерпретация результатов оценки медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 4 (18): 19-28.

24. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research URL: http://ispor.org. Дата обращения: 10.09.2017.

References:

1. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hemophilia. Ed. V.G. Savchenko [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gemofilii. Pod red. V.G. Savchenko* (in Russian)]. 2014; 41 s.

2. Srivastava A. et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19: e1-e47.

3. Zozulya N. I., Svirin P. V. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hemophilia. National Hematological Society [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu gemofilii. Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo* (in Russian)]. 2014.

4. Guide to the treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia. 2 nd ed. [*Rukovodstvo po lecheniyu gemofilii. Vsemirnaya Federatsiya Gemofilii. 2-e izd.* (in Russian)]. Blackwell Publishing Ltd. 2012.

5. Baolai H., Xiaoyun L., Kuixing L., Adrienne L., Man-Chiu P. Yongqiang Z. Low-dose tertiary prophylactic therapy reduces total number of bleeds and improves the ability to perform activities of daily living in adults with severe haemophilia A: a singlecentre experience from Beijing. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2016; 27 (2): 136-40.

6. Nilsson IM, Berntop E, Lofqvist T et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992; 232: 25-32.

7. Aledort, L.M.; Haschmeyer, R.H.; Pettersson, H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-de-cient haemophiliacs. *The Orthopaedic Outcome Study Group. J. Intern. Med*. 1994; 236: 391-399.

8. Van den Berg H. M., Fischer K., Mauser-Bunschoten E. P., Beek F.J.A., Roosendaal G., van der Bom J.G., Nieuwenhuis H.K. Long-term outcome in individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br.J Haematol*. 2001; 112: 561-565.

9. Funk M. B., Schmidt H., Becker S., Escuriola C., Klarmann D., Klingebiel T., Kreuz W. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2002; 8 (2): 98-103.

10. Fischer K., Van der Bom J. G., Molho P., Negrier C., Mauser-Bunschoten E. P., Roosendaal G., De Kleijn P., Grobbee D. E., Van Den Berg H. M. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome *Haemophilia*. 2002; 8 (6): 745-760.

11. Lundin B., Ljung R., Pettersson H. MRI scores of ankle joints in children with haemophilia – comparison with clinical data. *Haemophilia*. 2005; 11 (2): 116-122.

12. Van Dijk K., Fischer K., van der Bom J. G., Grobbee D. E., van den Berg H. M. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005; 11 (5): 438-443.

13. Standard of medical care for patients with hereditary factor VIII deficiency, with hereditary factor IX deficiency, von Willebrand disease of November 14, 2007 No. 705 [*Standart meditsinskoi pomoshchi bol'nym s nasledstvennym defitsitom faktora VIII, s nasledstvennym defitsitom faktora IX, bolezn'yu Villebranda ot 14 noyabrya 2007 g. № 705* (in Russian)].

14. Gringeri A., Doralt J., Valentino L A., Crea R. et. al An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2016; 16 (3): 337-345.

15. Manco-Johnson M. J. et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013; 11 (6): 1119-1127.

16. Valentino L. A. et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2012; 10 (3): 359-367.

17. Fischer K., de Kleijn P. Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. *Haemophilia*. 2013; 19 (6): 944-950.

18. Moroder P., Ernstbrunner L., Zweiger C., Schatz M., Seitlinger G., Skursky R., Long-term results of total knee arthroplasty in aemophilicpatients: an 18-year follow-up. *International orthopaedics*. 2016; 40 (10): 2115-2120.

19. Moore M. F., Tobase P., Allen D.D. Meta-analysis: outcomes of total knee arthroplastyin the haemophilia population. *Haemophilia*. 2016; 22 (4): e275-e285.

20. Mortazavi S. M. J. Haghpanah, B., Ebrahiminasab, M. M., Baghdadi, T., Toogeh G. Functional outcome of total knee arthroplasty in patientswith haemophilia. *Haemophilia*. 2016; 22 (6): 919-924.

21. Rodriguez-Merchan, E.C.Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *Am. J.Orthop*. 2015; 44: 503-507.

22. Strauss A. C., Rommelspacher Y., Nouri B., Bornemann R., Wimmer M. D., Oldenburg J., Pennekamp P. H., Schmolders J. Long- term outcome of total hip arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2017; 23 (1): 129-134.

23. Dzhalalov S. Ch., Dzhalalova D. Kh., Khoch D. S. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2014; 4 (18): 19-28.

24. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research URL: http://ispor.org. Accessed: 10.09.2017.

Сведения об авторах:

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7(8442)534010. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Рогов Владимир Александрович – к.ф.н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)384297. E-mail: var85@ya.ru.

About the authors:

Frolov Maxim Yurievich – MD, PhD, Associate professor (Postgraduate Education) at the Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, the Volgograd National Medical University. Address: pl Pavshih borzov., 1, Volgograd, Russia, 400131. Tel.: +7 (902) 383-10-20. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Rogov Vladimir Alexandrovich – PhD, Senior Lecturer, the Department of Management and Economics of Pharmaceutics, the Volgograd National Medical University. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131. Tel: +7 (8442)384297. E-mail: var85@ya.ru.