№2 Том3 2015

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2 Volume3 2015

- IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» г.УФА, 16-17 МАРТА 2015 года
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

www.pharmacoeconom.com

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА/ФАКТОРА СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII (ВИЛАТЕ) В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЛЕБРАНДА

Куликов А.Ю., Бабий В.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: *Цель настоящего исследования состояла в определении наиболее оптимальной медицинской технологии лечения пациентов с болезнью Виллебранда на основании оценки затрат и эффективности концентратов факторов свёртывания фактора свёртывания крови VIII + фактор Виллебранда): Вилате, Гемате П, Иммунат. В ходе работы было установлено, что в опубликованных исследованиях эффективности указанных концентратов более 95% пациентов достигали гемостаза на уровне отлично/хорошо. Однако, эти исследования обладают отличиями в системе оценки эффективности, в величине назначенных доз концентратов (дозировка по vWF:RCo), а также исходных характеристиках популяции (тяжесть заболевания и др.), что позволяет сказать о различной эффективности концентратов. Результаты настоящего исследования с учётом допущения о сопоставимости когорт, которые участвовали в исследованиях эффективности концентратов (при этом в исследованиях Вилате участвовали пациенты с более тяжёлыми формами болезни Виллебранда), показали, что применение концентрата факторов свёртывания крови Вилате позволяет сэкономить денежные средства в сравнении с применением концентратов предыдущего поколения.*

Ключевые слова: *болезнь Виллебранда, профилактика, стоматологические операции, малые хирургические операции, большие хирургические операции, анализ затрат, анализ эффективности, анализ «влияния на бюджет».*

Болезнь Виллебранда – коагулопатия, вызываемая качественными и/или количественными нарушениями фактора Виллебранда. [5].

Первые случаи были описаны в 1926 году Эриком Адольфом фон Виллебрандом в Финляндии. По оценкам экспертов от неё страдает около 1% населения. При этом 9 из 10 случаев не диагностируются [15]. В 2012 году Всемирной федерацией гемофилии было зарегистрировано 66123 больных, что в 2,5 раза больше, чем в 1999 году [34]. На 02.04.2014 в РФ зарегистрирован 1491 пациент, страдающий болезнью Виллебранда [4]. По данным анкетирования главных гематологов регионов средний показатель распространённости болезни Виллебранда в Российской Федерации равен 2,92 ± 2,15 на 100 тыс. населения.

Вероятность наследования одинакова для обоих полов. Однако, ввиду того, что у женщин происходят регулярные менструальные кровотечения и могут возникать длительные кровотечения после родов, то болезнь Виллебранда чаще диагностируется у последних [15]. В 2012 году в регистре значилось 22637 (35%) мужчин и 33297 (50%) женщин, у 15% данные по полу не внесены[34].

Основная цель терапии состоит в нормализации свёртываемости крови. В зависимости от тяжести симптомов заболевания может быть назначено профилактическое лечение или лечение по требованию. В качестве лекарственных препаратов применяют: десмопрессин, концентраты vWF:FVIII, гормоны, антифибринолитические средства [5].

Первые концентраты vWF и FVIII появились в 1982 году и на сегодняшний день на рынке представлено несколько лекарственных препаратов. Лекарственные препараты различаются между собой, особенно по соотношению vWF/FVIII [21]. В зависимости от способа получения концентраты факторов свёртывания крови делятся на:

- рекомбинантные (концентраты проходят клинические испытания);
- концентраты, получаемые из донорской крови [11].

В свою очередь, препараты, получаемые из донорской крови, различаются по мультимерной структуре и соотношениям vWF (RCo к vWF:Ag; FVII к vWF).

Современные препараты фактора свёртывания крови должны отвечать следующим требованиям:

- Эффективность: сохранение естественных характеристик факторов свёртывания:
  - структуры (препараты, которые содержат высокомолекулярные мультимеры vWF, имеют более выраженные гемостатические свойства);
  - соотношения (избыточное содержание FVIII в сравнении с vWF может привести к тромбообразованию);
  - функциональных свойств факторов свёртывания [5].
- Безопасность: максимально низкая вероятность передачи вируса и образования ингибиторов при использовании препарата [11]. Расчёт дозы препарата осуществляется исходя из vWF:RCo активности, которая указана в инструкции, и массы тела пациента.

Целью настоящего исследования было определить с точки зрения фармакоэкономического анализа наиболее оптимальную медицинскую технологию на основании оценки затрат и эффективности при лечении пациентов с болезнью Виллебранда с применением концентратов факторов свёртывания (фактора свёртывания крови VIII + фактор Виллебранда): Вилате, Гемате П, Иммунат.

Куликов А. Ю. - тел.: (968) 879-88-02, e-mail: 7677041@mail.ru

Характеристика популяции

Анализируемая популяция была представлена пациентами с болезнью Виллебранда на территории Российской Федерации. По данным «Департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Минздрава России» на 02.04.2014 в соответствующий регистр был включен 1491 пациент [38].

Средний вес пациентов в настоящем исследовании соответствовал весу среднестатистического человека на территории РФ (71,42 кг) и был получен из результатов исследования, проведённого «Лондонской школой гигиены и тропической медицины» (London school of hygiene and tropical medicine) [39].

Профилактический режим лечения был назначен 447 пациентам (из условия, что 30% пациентов, которые являются тяжелобольными [5] требуют регулярного профилактического лечения). Было принято, что у данных пациентов возникало в среднем 4,5 кровотечения в месяц, что соответствовало данным клинических исследований [14]. Горизонт фармакоэкономического моделирования составил 1 год.

Также был проанализирован режим лечения, при котором больные получают концентрат фактора свёртывания для профилактики кровотечений во время хирургических операций. Число таких пациентов составило 1044, что было равно числу пациентов в когорте, которые не требуют профилактического лечения.

Анализ эффективности

Несмотря на большое количество проведённых исследований заместительной терапии концентратами свёртывания крови FVIII/vWF, к сегодняшнему дню всё ещё не сформирована единая система оценки её эффективности [23]. Большинство опубликованных исследований основывается на 4-х ступенчатой оценке эффективности, но встречаются также и 3-х ступенчатые [23].

Поиск литературных данных осуществлялся посредством запросов «Иммунат», «Immunate», «Вилате», «Wilate», «Гемате П», «Hemate P», «Haemate P» на интернет-порталах Google.ru, Haematologica.org, PubMed. В ходе литературного поиска был найден ряд исследований, анализирующих применение искомых концентратов факторов свёртывания:

- Иммунат – 2 исследования;
- Гемате П – 11 исследований;
- Вилате – 7 исследований.

При этом не было найдено ни одного исследования, которое было бы посвящено прямому сравнению эффективности применения анализируемых концентратов. Во всех двадцати исследованиях, найденных в ходе информационного поиска, проводился анализ применения препаратов в отдельности. По причине значительных отличий в составе когорт пациентов, методики оценки эффективности, полноты представления необходимых данных для проведения настоящего исследования было отобрано лишь десять исследований.

Важно отметить, что, согласно результатам опубликованных исследований, для выделенных концентратов почти в 100% случаев эффективность была отмечена на уровне «отлично/хорошо».

Однако, учитывая расхождения в составе когорт представленных исследований (разные соотношения больных по типу болезни Виллебранда и, соответственно, тяжести заболевания), а также расхождения в дозировках, которые назначались пациенту (количество и величина доз), невозможно говорить об одинаковой эффективности концентратов.

Таким образом, в настоящем фармакоэкономическом исследовании анализ эффективности был основан на сравнении соотношения дозировки ЛП и числа кровотечений, которые возникают при его применении.

В целом, анализ эффективности состоял из двух этапов:

1. Анализ эффективности применения концентратов факторов свёртывания в режиме «профилактика» (регулярный приём концентратов);
2. Анализ эффективности применения концентратов факторов свёртывания в режиме «профилактика кровотечений при хирургических операциях».

В качестве объектов анализа эффективности применения концентратов факторов свёртывания в режиме «профилактика» (регулярный приём концентратов) выступили: Гемате П, Вилате и Иммунат.

Ввиду того, что не было найдено ни одного исследования, посвящённого изучению применения концентрата фактора свёртывания Иммунат в режиме «профилактика» (регулярный приём), анализ эффективности был проведён на основании данных, полученных путём опроса экспертов из двух гематологических центров (ГЦ), имеющих длительный опыт применения данного препарата:

– «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» филиал № 2, гематологическое отделение;

– Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, г. Барнаул.

Данные об эффективности концентратов Вилате и Гемате П были получены из опубликованных исследований (таб. 1).

Авторы E. Berntorp и J. Windyga в исследовании «Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate» отмечали, что в режиме регулярной профилактики средняя доза Вилате была равна 24,3 ME VWF:RCo /кг (частота введения - 1,9 доз в неделю), в то время как средняя доза Гемате П - 48 ME VWF:RCo /кг (частота введения - 2 дозы в неделю). В исследовании также отмечается, что три пациента до участия в исследовании находились на схеме с использованием Гемате П. После переключения на Вилате (при близких дозах по FVIII и вдвое меньших дозах по vWF) частота кровотечений у выделенных пациентов либо осталась прежней, либо снизилась [13, 14]. При помощи программного обеспечения Cool Ruler Version 1.5 (разработчик: Fabsoft Inc., 1999) был произведён анализ графических данных, представленных в результатах указанного исследования, и было определено численное значение среднего изменения частоты кровотечений при переключении с одного концентрата на другой. На основании полученных данных, а также данных о частоте кровотечений во время профилактики с использованием Вилате (1,40 кровотечения/месяц) [14] было рассчитано среднее количество кровотечений, возникающих при приёме Гемате П (1,93 кровотечения/месяц).

Анализ режима терапии «профилактика кровотечений при хирургических операциях» представлял собой оценку использования концентратов факторов свёртывания для профилактики кровотечений при трёх видах хирургических операций (классификация хирургических операций была определена характером данных, представленных в клинических исследованиях). При этом было принято, что ежегодное число операций, оказываемых одному пациенту в среднем составляло:

- Стоматологические операции - 1;
- Малые хирургические операции - 1;
- Большие хирургические операции - 1.

В анализе эффективности в режиме «профилактика кровотечений при хирургических операциях» сравнивались концентраты факторов свёртывания: Гемате П и Вилате. Концентрат факторов свёртывания Иммунат не был включён в данный анализ, т.к. в найденных результатах исследований (были проанализированы исследования под руководством Auerswald G. и Ver Elst K. [10, 32]) состав когорт (распределение пациентов по типу болезни Виллебранда) значительно отличался от состава когорт в исследованиях Гемате П и Вилате. Помимо этого, опрос экспертов из вышеупомянутых центров показал, что в Российской Федерации в данном режиме терапии препарат Иммунат не применяется (однако, в инструкции по применению лекарственного препарата Иммунат в качестве показания значится: «болезнь Виллебранда с дефицитом фактора VIII») (таб. 2).

Важно отметить, что исследования Гемате П и Вилате также различались по составу когорт, а также по представленным данным относительно режима и результатов терапии для выделенных типов хирургических операций. При этом, в тех исследованиях, где применялся Вилате пациенты имели более тяжёлые формы болезни [18, 20, 25, 33].

www.pharmeconomics.com

Таблица 1. Показатели эффективности концентратов факторов свёртывания при профилактическом приёме у пациентов с болезнью Виллебранда.

	Иммунат	Вилате	Гемате П	Источник данных
	Профилактика			
Средняя вводимая доза по vWF	49,75 МЕ/кг	24,30 МЕ/кг	48,00 МЕ/кг	Иммунат: Данные 2-х ГЦ*
				Вилате: [13, 14]
				Гемате П: [13, 14]
Число средних вводимых доз в неделю	3,25	1,90	2,00	Иммунат: Данные 2-х ГЦ
				Вилате: [13, 14]
				Гемате П: [13, 14]
Количество кровотечений во время профилактики в месяц	1,88	1,40	1,93	Иммунат: Данные 2-х ГЦ
				Вилате: [13, 14]
				Гемате П: [13, 14]
Вероятность образования ингибиторов	0,00%	0,00%	2,33%	[17, 18, 22, 26, 29]
Зарегистрированные случаи тромбоза	Нет	Нет	Да	[10, 11, 25]

* ГЦ - гематологический центр

Таблица 2. Показатели эффективности применения концентратов факторов свёртывания при проведении хирургических операций у пациентов с болезнью Виллебранда.

	Вилате		Гемате П		Иммунат		Источник данных
	Хирургические операции						
	Средняя вводимая доза по vWF	Число доз на курс	Средняя вводимая доза по vWF	Число доз на курс	Средняя вводимая доза по vWF	Число доз на курс	
Стоматологические операции	25,00 МЕ/кг	1	53,83 МЕ/кг	1,5	Не используется в указанном режиме терапии*	Не используется в указанном режиме терапии*	Вилате: [33]
							Гемате П: [18, 20]
Малые хирургические операции	31,50 МЕ/кг	1	61,76 МЕ/кг	3,5	Не используется в указанном режиме терапии*	Не используется в указанном режиме терапии*	Вилате: [33]
							Гемате П: [18, 25]
Большие хирургические операции	22, 50 МЕ/кг	12	75,65 МЕ/кг	7,5	Не используется в указанном режиме терапии*	Не используется в указанном режиме терапии*	Вилате: [33]
							Гемате П: [18, 25]
Зарегистрированные случае тромбоза	Нет		Да		Не используется в указанном режиме терапии*		[11, 25]

*- по результатам опроса экспертов из двух гематологических центров.

Анализ затрат

Анализ затрат был основан на расчёте экономических эффектов от применения концентратов факторов свёртывания в двух анализируемых режимах: профилактика и хирургические операции.

Общая структура проанализированных затрат представлена на рисунках 1 и 2.

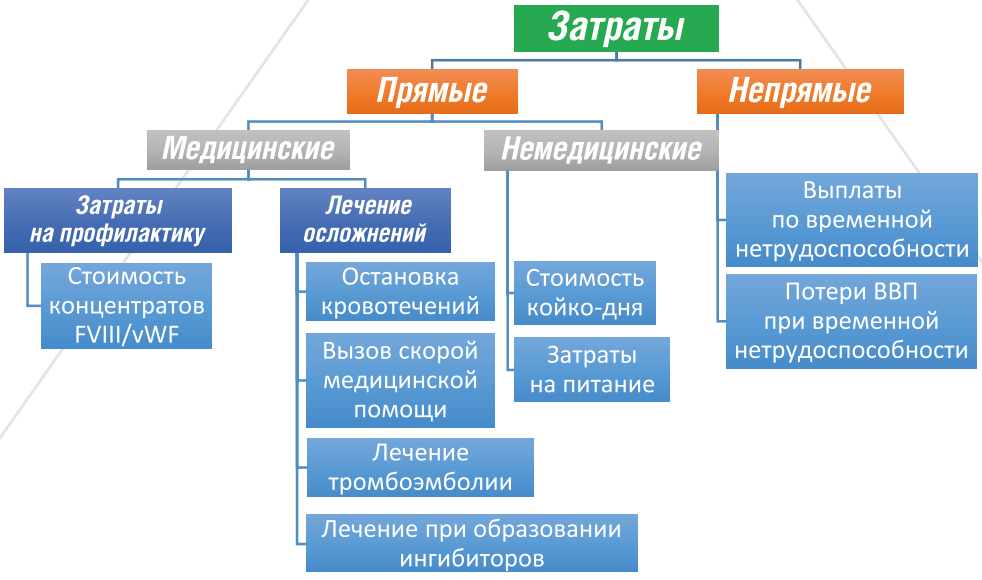


Рисунок 1. Структура учтённых затрат при терапии пациентов с болезнью Виллебранда в профилактическом режиме.

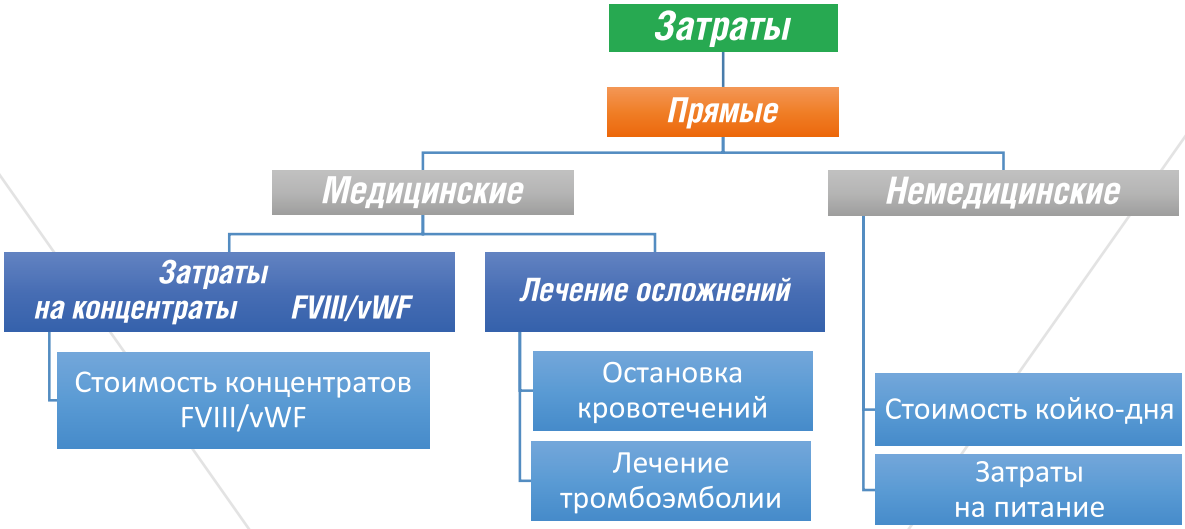


Рисунок 2. Структура учтённых затрат при терапии пациентов с болезнью Виллебранда во время хирургических операций.

Расчёт прямых затрат производился на основании данных, указанных в стандартах медицинской помощи и протоколах ведения больных. В ходе исследования использовались следующие стандарты и протоколы ведения больных:

- Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при болезни Виллебранда, кровотечении или кровоизлиянии любой локализации (Фармакотерапия рассчитывается на основании «Протокола ведения больных: Болезнь Виллебранда. Модель пациента 4.3 (курсовая доза была увеличена до 7 дней)») [35];
- Стандарт специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен [36];
- Протокол ведения больных: Болезнь Виллебранда. Модель пациента 4.5[37].

Каждый из вышеуказанных стандартов и протоколов был просчитан с учётом затрат на фармакотерапию, медицинские и реабилитационные услуги, а также с учётом затрат, связанных с пребыванием пациента в медицинском учреждении и его питании во время лечения.

Результаты

В ходе анализа эффективности было установлено, что в течении 1 года наименьшее число кровотечений возникало у пациентов в режиме регулярного профилактического использования Вилате (рис.3).

При этом наименьшая средняя разовая доза концентрата по фактору Виллебранда соответствовала режиму регулярного профилактического использования Вилате – 1736 МЕ.

www.pharmeconom.com

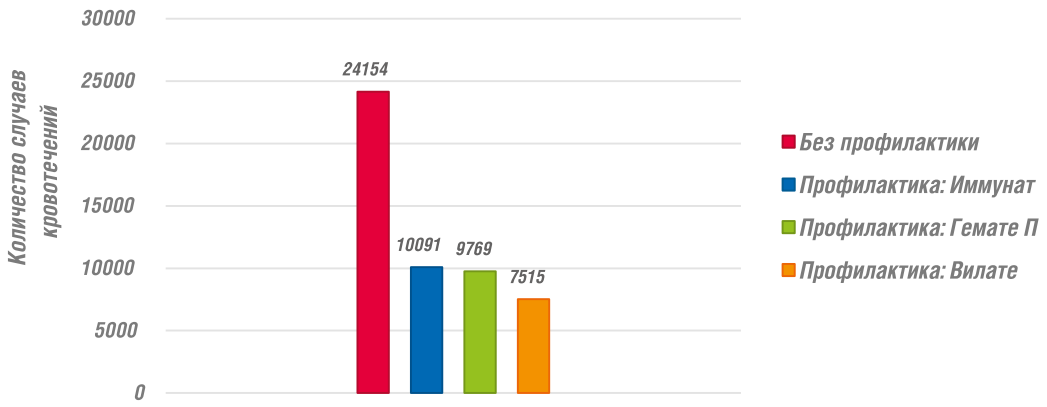


Рисунок 3. Количество случаев кровотечений у анализируемой популяции при соответствующем режиме терапии в течении одного года.

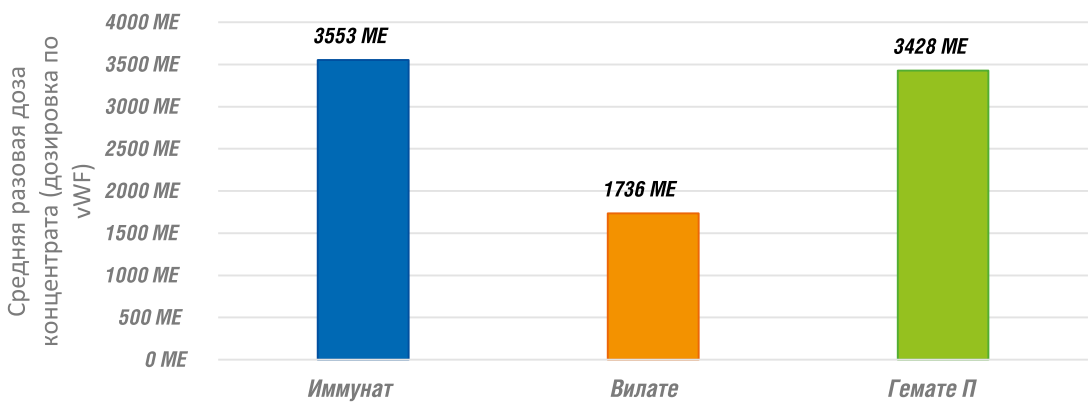


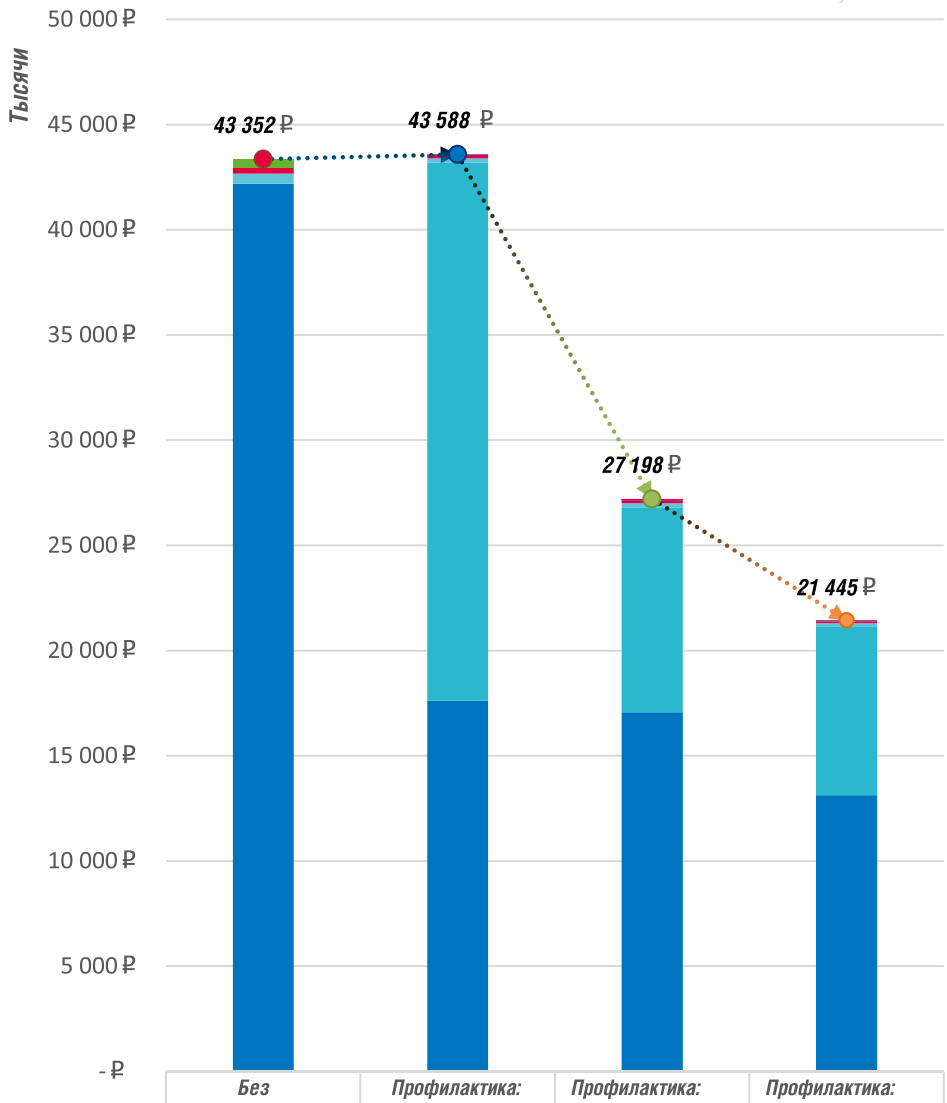
Рисунок 4. Средняя разовая доза анализируемых концентратов на одного пациента: дозировка по vWF.

Наименьшие суммарные затраты на всю популяцию пациентов сопровождали режим регулярного профилактического использования Вилате. Ежегодные затраты на профилактику кровотечений у одного пациента при использовании концентрата Вилате составили среднем 8026417 ₽.

Переход к регулярному профилактическому приёму концентрата Вилате позволяет снизить суммарные затраты на всю популяцию на протяжении года на 21906000 ₽, 22 143000 ₽ и 5752000 ₽ при переходе с режимов: «Без профилактики», профилактический приём концентрата Иммунат и профилактический приём концентрата Гемате П, соответственно (рис. 6).

На полученную разницу в затратах, как показано на рис.7, можно оказать профилактическую помощь дополнительному числу пациентов с болезнью Виллебранда.

Анализ чувствительности показал, что полученные результаты устойчивы к изменению цен 1 МЕ концентрата FVIII+vWFв переделах +/- 15%, а также устойчивы к изменению числа кровотечений, которые возникают при использовании соответствующего концентрата, в пределах +/- 15%.



	Без профилактики	Профилактика: Иммунат	Профилактика: Гемате П	Профилактика: Вилате
Затраты при тромбоэмболии	- ₽	- ₽	98 ₽	- ₽
Затраты при образовании ингибиторов	- ₽	- ₽	5 578 ₽	- ₽
Затраты на выплаты по листкам нетрудоспособности	404 649 ₽	77 282 ₽	74 815 ₽	57 550 ₽
Затраты на вызов скорой медицинской помощи	279 342 ₽	116 703 ₽	112 978 ₽	86 906 ₽
Затраты в виде потерь ВВП	482 435 ₽	201 550 ₽	195 118 ₽	150 091 ₽
Затраты на профилактику	- ₽	25 568 502 ₽	9 747 493 ₽	8 026 417 ₽
Затраты на остановку кровотечений	42 185 136 ₽	17 624 012 ₽	17 061 544 ₽	13 124 265 ₽
Суммарные затраты	43 351 562 ₽	43 588 050 ₽	27 197 624 ₽	21 445 229 ₽

Рисунок 5. Суммарные затраты при профилактике кровотечений у одного среднестатистического пациента с болезнью Виллебранда на анализируемых режимах терапии в течении одного года.

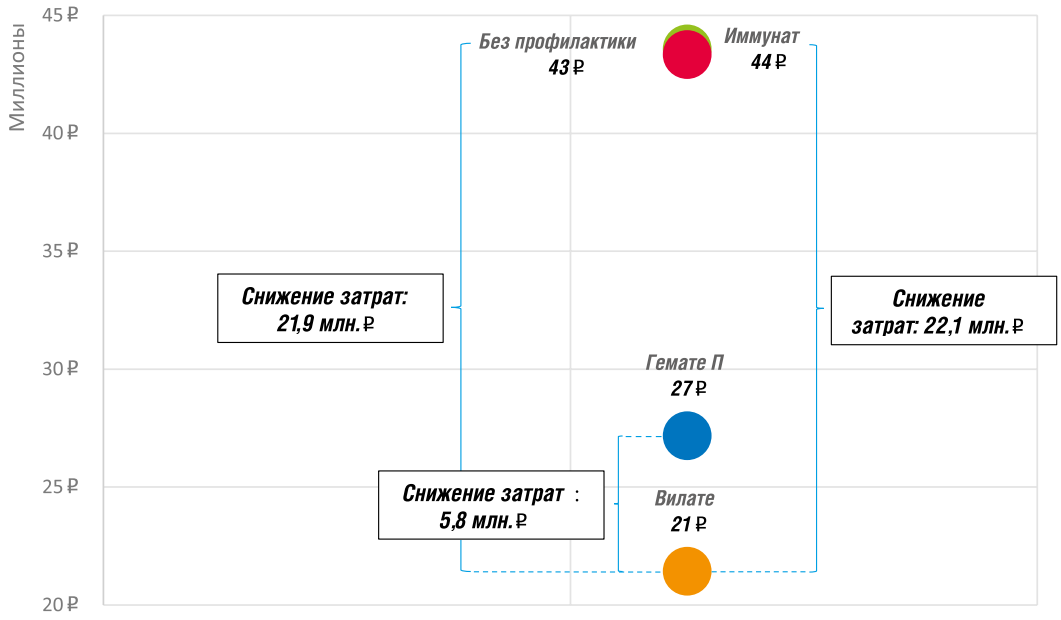
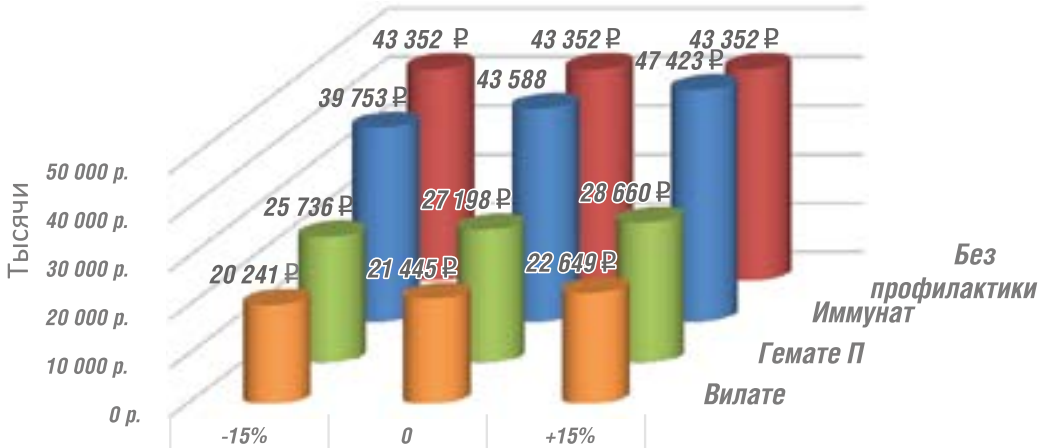


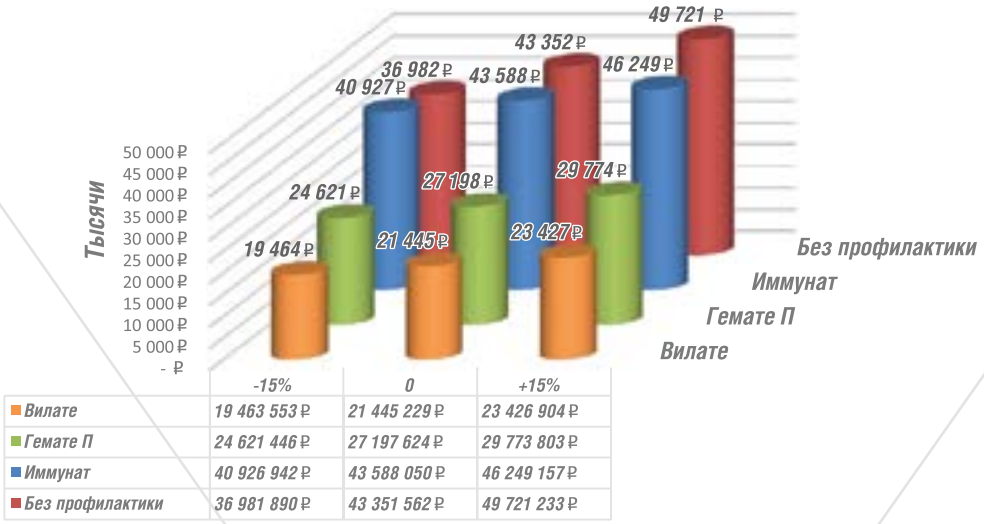
Рисунок 6. Результаты анализа «влияние на бюджет»: переключение пациентов с анализируемых схем терапии на схему с Вилате.

Рисунок 7. Анализ «упущенных возможностей»: число пациентов, которых возможно дополнительно пролечить в рамках существующих затрат при переключении на Вилате.



	-15%	0	+15%
Вилате	20 241 266	21 445 229	22 649 191
Гемате П	25 735 500	27 197 624	28 659 748
Иммунат	39 752 774	43 588 050	47 423 325
Без профилактики	43 351 562	43 351 562	43 351 562

Рисунок 8. Анализ чувствительности затрат при профилактике кровотечений у одного пациента с болезнью Виллебранда в течении одного года к изменению цен на концентраты vWF + FVIII.



	-15%	0	+15%
Вилате	19 463 553 ₽	21 445 229 ₽	23 426 904 ₽
Гемате П	24 621 446 ₽	27 197 624 ₽	29 773 803 ₽
Иммунат	40 926 942 ₽	43 588 050 ₽	46 249 157 ₽
Без профилактики	36 981 890 ₽	43 351 562 ₽	49 721 233 ₽

Рисунок 9. Анализ чувствительности затрат при профилактике кровотечений у одного пациента с болезнью Виллебранда в течении одного года к изменению количества кровотечений в месяц при использовании соответствующего концентрата.

При профилактике кровотечений во время хирургических операций применение концентрата факторов свёртывания Вилате было связано с более низкими дозами концентрата, а также с более низкими затратами на терапию (таб. 3).

Таблица 3. Затраты при профилактике кровотечений на одну хирургическую операцию у пациента с болезнью Виллебранда.

Затраты	Гемате П	Вилате
Стоматологические операции		
Затраты на медицинские услуги при болезни Виллебранда	40 241 ₽	40 241 ₽
Затраты на концентраты vWF + FVIII	157 665 ₽	157 665 ₽
Затраты при тромбоэмболии	3 459 ₽	3 459 ₽
Суммарные затраты	201 364 ₽	123 820 ₽
Малые хирургические операции		
Затраты на медицинские услуги при болезни Виллебранда	40 241 ₽	40 241 ₽
Затраты на концентраты vWF + FVIII	422 079 ₽	105 310 ₽
Затраты при тромбоэмболии	3 459 ₽	- ₽
Суммарные затраты	465 779 ₽	145 551 ₽
Большие хирургические операции		
Затраты на медицинские услуги при болезни Виллебранда	40 241 ₽	40 241 ₽
Затраты на концентраты vWF + FVIII	1 107 869 ₽	902 656 ₽
Затраты при тромбоэмболии	3 459 ₽	- ₽
Суммарные затраты	1 151 569 ₽	942 897 ₽

Выводы

Анализ публикаций, посвящённых применению концентратов факторов свёртывания крови (FVIII+vWF) у пациентов с болезнью Виллебранда показал, что на сегодняшний день всё ещё не проведены их прямые сравнительные клинические рандомизированные исследования. Найденные исследования, посвящены анализу использования лишь одного из существующих на фармацевтическом рынке концентратов факторов свёртывания. Помимо этого, при сопоставлении исследований была отмечена значительная гетерогенность пациентов (пол, возраст, тяжесть заболевания и др.), а также существенные различия в методиках оценки эффективности концентратов, что затрудняет непрямое сравнение препаратов.

Анализ затрат в настоящем исследовании показал, что применение лекарственного препарата Вилате сопровождается меньшими затратами по причине меньшего числа и величины средних доз, а также снижения числа кровотечений, возникающих при использовании концентрата.

Анализ затрат в случае применения концентратов при профилактике кровотечений во время хирургических операций продемонстрировал, что наименьшие затраты сопровождают использование препарата Вилате, что обусловлено более низкими дозами используемого концентрата.

Таким образом, согласно полученным результатам, использование концентрата факторов свёртывания крови (FVIII+vWF) Вилате у пациентов с болезнью Виллебранда в режиме «регулярное профилактическое введение» приводит к экономии денежных средств в размере 22,1 млн. ₽ и 5,8 млн. ₽ в год по сравнению с использованием концентратов Иммунат и Гемате П, соответственно.

Список литературы

1. Андреева Т.А., Климова Н.И., Тарасова И.С. и др. Состояние специализированной помощи детям и взрослым с болезнью Виллебранда в РФ (по данным анкетирования главных гематологов). Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2013; Том 12, № 1, с.5-12.
2. Косякова Ю. Характер осложнений при гемофилии и болезни Виллебранда. Аспирантский вестник Поволжья № 3-4, 2009; С.54-58.
3. Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов// Фармакоэкономика: теория и практика, 2014; № 2, С. 9-22.
4. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Регистр пациентов с болезнью Виллебранда, 2014.
5. Национальное гематологическое общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Виллебранда, 2013.
6. Рудая В.И., Мисько Л.В., Мисько Ю.Л. и др. Болезнь Виллебранда. Журнал «Здоровье ребёнка», 2010; №5 с. 68-71.
7. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011, - 128 с.
8. Что такое болезнь Виллебранда? Всемирная федерация гемофилии, 2008: URL: http://www.wfh.org
9. Ягудина Р. И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика: теория и практика, 2015; №1, С. 7-16.
10. Auerswald G., Eberspacher B., Engl W. et al. Successful treatment of patients with von Willebrand disease using a high-purity double-virus inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Immunate). Seminars on thrombosis and hemostasis, 2002; Vol. 2 №2.
11. Batty P., Chen Y.H., Bowles L. et al. Safety and efficacy of a von Willebrand

factor/factor VIII concentrate (Wilate): a single centre experience. Haemophilia, 2014; 1–8.
12. Berkowitz S.D., Ruggeri Z.M., Zimmerman T.S. von Willebrand Disease. In: Coagulation and Bleeding Disorders. The Role of Factor VIII and von Willebrand Factor. Ed. Zimmerman T.S., Ruggeri Z.M. New York, Marcel Dekker, 1989; p. 215-259.
13. Berntorp E. Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. // Semin Thromb Hemost. - 2006. - №6 : Vol. 32. - pp. 621-625.
14. Berntorp E., Windyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. Haemophilia, 2009; 15: 122–130.
15. Canadian Hemophilia Society. URL: http://www.hemophilia.ca.
16. Coppola A., Franchini M., Makris M., Santa- gostino E., Di M.G., Mannucci P.M. Throm-botic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia, 2012; 18: e173–87.
17. Federici A. B., Gianniello F., Mannucci P.M. Secondary long-term prophylaxis in von Willebrand disease: an Italian cohort study. Haematologica reports, 2005;1(6):15-20.
18. Federici A.B. et al. Clinical use of HaemateP in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. Haematologica, 2007; 92:944-951.
19. Felix J.M. van der Meer et al. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). Journal of Thrombosis and Haemostasis, 1997; 78(1) 631-635.
20. Gill J.C. et al. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. Haemophilia, 2011; 1–11.
21. Gringeri A., OFOSU F. A., GRANCHA S. et al. Understanding FVIII/VWF complex – report from a symposium of XXIX WFH meeting 2010. Haemophilia, 2012; 18, 469–475.
22. Halimeh S., Krumpel A., Rott H. Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. Thrombosis and Haemostasis, 2011; 105:4.
23. Kessler C. M., Windyga J., Schwarz B.A., et al. Use of objective efficacy criteria of von willebrand factor/factor VIII concentrates. Blood coagulation and fibrinolysis, 2012; Vol. 00 №00.
24. Koster T., Blann A., Briët E. Et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet, 1995; 345: 152-55.
25. Lethagen S., Kyrle P.A., Castaman G., Haertel S., Mannucci P.M., for the HAEMATE P Surgical Study Group. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2007; 5: 1420–30.
26. Lillicrap D. et al. Efficacy and safety of the factorVIII/von Willebrand factor concentrate, Haemate-P/Humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand Disease. Thromb Haemost, 2002, Vol. 87, № 2.
27. Mannuci PM. Venous thromboembolism in von Willebrand disease. Thrombosis Haemostasis, 2002; 88:378-9.
28. O'Donnell J., Laffian M., Elevated plasma factor VIII levels – a novel risk factor for venous thromboembolism. Clin lab, 2001; 47:1-6.
29. Petrini P., Berntorp E., Stigendal L. Long-term prophylaxis of von Willebrand disease. Experience from Sweden. Haematological reports, 2005; 1(4): 30-31.
30. Scharrer I. Das von Willebrand-Syndrom. Hämophilie-Blätter, 1994; 28: 60–63.
31. Stadler M., Gruber G., Kannicht C. et al. Characterization of novel high-purity, double virus inactivated von Willebrand Factor and Factor VIII concentrate (Wilate). Biologicals xx, 2006; 1-8.
32. Ver Elst K., Vliet H., Kappers-Klunne M. et al. In vitro studies, pharmacokinetic studies and clinical use of a high purity double virus inactivated FVIII/vWF concentrate (Immunate) in the treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost, 2004; 92: 67-74.
33. Windyga J., Depka-Prondzinski M. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate) in management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2011; 105:1072-1079.
34. World Federation of Hemophilia Global Survey 2012. URL: http://www.wfh.org
35. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 N 1499н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при болезни Виллебранда, кровотечении или кровоизлиянии любой локализации» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.03.2013 N 27809).
36. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 835н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром тромбозе в системе верхней и нижней полых вен» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.02.2013 N 26779).
37. «Протокол ведения больных. Болезнь Виллебранда. ГОСТ Р 52600.1-2008»(утв. Приказом Ростехрегулирования от 04.12.2008 N 358-ст).
38. Информационное письмо Министерства здравоохранения России от 03.04.2014 № 2034503/23-2.
39. Walpoleetal. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. BMCPublicHealth, 2012; Volume 12 № 439.
40. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. О возможности совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели. Фармакоэкономика: теория и практика, 2014; Том 2 №3, С. 4-13.

www.pharmacoeconom.com