

**Индукция иммунной толерантности
у пациентов с ингибиторной
формой гемофилии А.
*Экономические аспекты.***

Гематологический научный центр РАМН
к.м.н. Н.И.Зозуля

13 октября 2009
Москва



Индукция иммунной толерантности (ИИТ) – единственное эффективное стандартное лечение для элиминации ингибиторов к FVIII

- «ИИТ – единственный метод, доказавший эффективность в полном устранении аллоантител...»

Negrier C, Haemophilia 2006, 12 (Suppl.5), 4-13

- «Для всех пациентов, у которых появились ингибиторы, следует рассматривать вопрос о проведении ИИТ»

Hay CR et al: UKHCDO guideline, Br J Haematol, 2006 Jun; 133(6):591-605

- «Терапия первой линии при обнаружении ингибиторов – проведение ИИТ»

DiMichele D. , Haemophilia 2002; 8: 280-287.



Таким образом, ИИТ – это лечение выбора, направленное...

- на устранение ингибиторов FVIII
- восстановление нормальной фармакокинетики FVIII (восстановление и период полувыведения FVIII) с целью:
 - ✓ проведения заместительной терапии FVIII при кровотечениях и в случае хирургических вмешательств
 - ✓ проведения профилактического лечения для предотвращения развития гемофилической артропатии
 - ✓ улучшения качества жизни пациентов
 - ✓ **сокращения расходов на лечение**



Зачем добиваться элиминации ингибиторов?

- Качество жизни пациентов с ингибиторной формой гемофилии ниже, чем у пациентов без ингибиторов

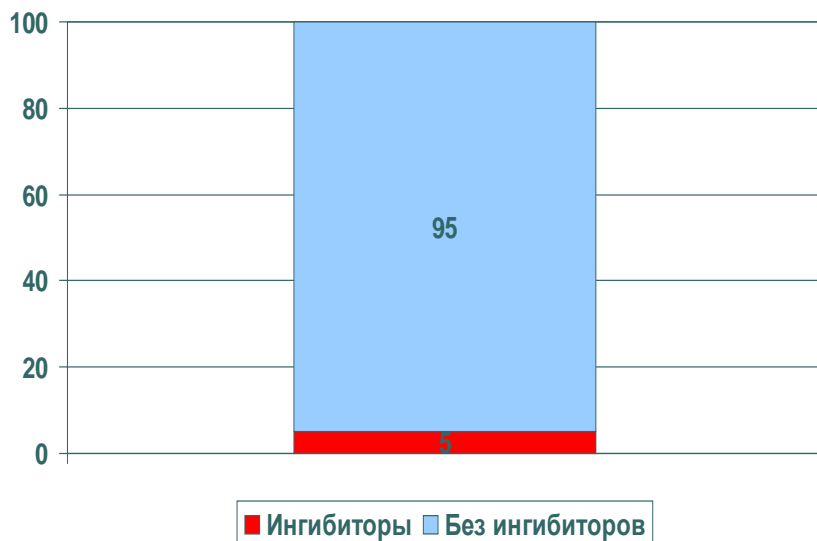
(Schramm et al, Haemophilia, 2003; Leissingner et al; Blood 2001; Morfini et al, Haemophilia, 2007; Vorobyev et al, ISTH, 2009)

- Затраты на лечение пациентов с гемофилией А, осложненной ингибитором, в несколько раз выше, чем на лечение пациентов без ингибиторов

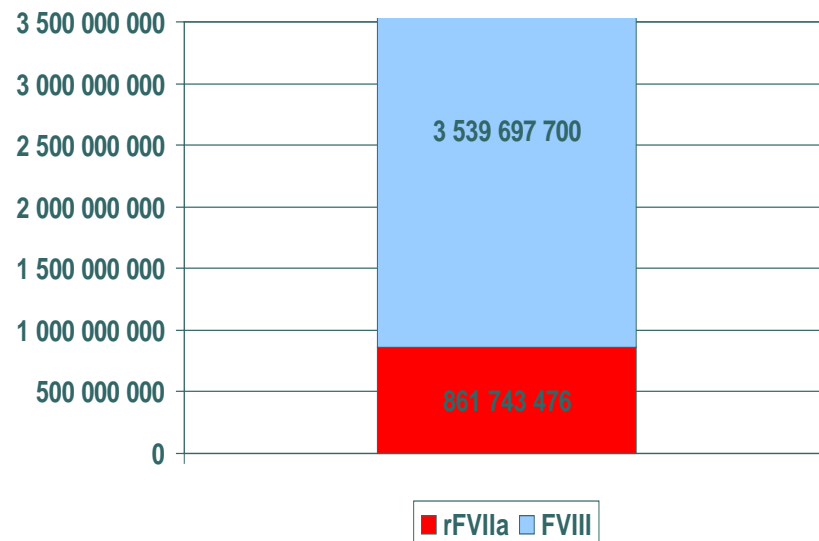
(Goudemand J, Haemophilia 1999; Gautier P et al, Haemophilia 2002; Ullman M, Hoots WK Haemophilia 2006; Gringeri A et al, Blood 2003; Auerswald et al, Haemophilia 2004)

Сопоставление затрат на препараты

Доля пациентов*, %



Затраты на FVIII и rFVIIa**, руб



Вывод: пациенты с ингибиторной формой гемофилии А, доля которых в группе всех пациентов составляет около 5 %, требуют около 25% всего бюджета гемофилии А

*Воробьев и др.; данные ГНЦ, 2009

**www.zakupki.gov.ru



Основные протоколы индукции иммунной толерантности

- Боннский протокол

Высокий титр (≥ 5 БЕ): 100-150 МЕ FVIII/кг каждые 12 ч.
(при кровотечении - использование препаратов НовоСэвен 90-120 мкг/кг каждые 2 часа или ФЕЙБА 50-100 МЕ/кг до купирования геморрагического синдрома)

Низкий титр (< 5 БЕ): 50-100 МЕ FVIII/кг ежедневно или через день

- Мальме протокол

- экстракорпоральная иммуноадсорбция протеином А,
- иммуносупрессивная терапия (циклофосфан),
- FVIII в нейтрализующей дозе и дозе обеспечения гемостаза (40-100%),
- иммуноглобулин G в/в

- Van-Creveld протокол (низкодозный): 25 МЕ FVIII/кг каждый день

Препараты FVIII:

ИИТ в центрах гемофилии в Бонне и Бремене

[Auerswald G, Spranger Th, Brackmann HH; Haematologica, 2003]

	<1990 n=51	≥1990-7/2001 n=42	
	полученный из плазмы FVIII/vWF	рекомбинантный FVIII (n=14)	полученный из плазмы FVIII/vWF (n=28)
Общая частота успеха	87%	54%	82%
Частота успеха (высокий уровень ответа >5 БЕ)	86%	43%	78%
Частота успеха (низкий уровень ответа >0,6-5 БЕ)	93%	72%	91%

➤ **Стабилизированный vWF FVIII продемонстрировал большую частоту успеха при ИИТ**



ИИТ с применением FVIII/vWF после неуспешного лечения препаратами с высокой степенью очистки в Центре гемофилии Франкфурта (1993-2001)

Ettingshausen C., Kreuz W. Role of von Willebrand factor in immune tolerance induction. Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16 (Suppl. 1): S27-S31

Высоко реагирующие (>5 БЕ) n=13

	median	range
Возраст первого введения (лет)	1.0	0.1-50
Количество ДВ до появления ингибитора (n)	13	4-100
Максимальный титр ингибитора (BU)	97	8-287
Время до замены концентрата (мес)	3.3	1.4-20
Время до достижения успеха (мес)	17	5-36

Полный успех у 10/13 пациентов

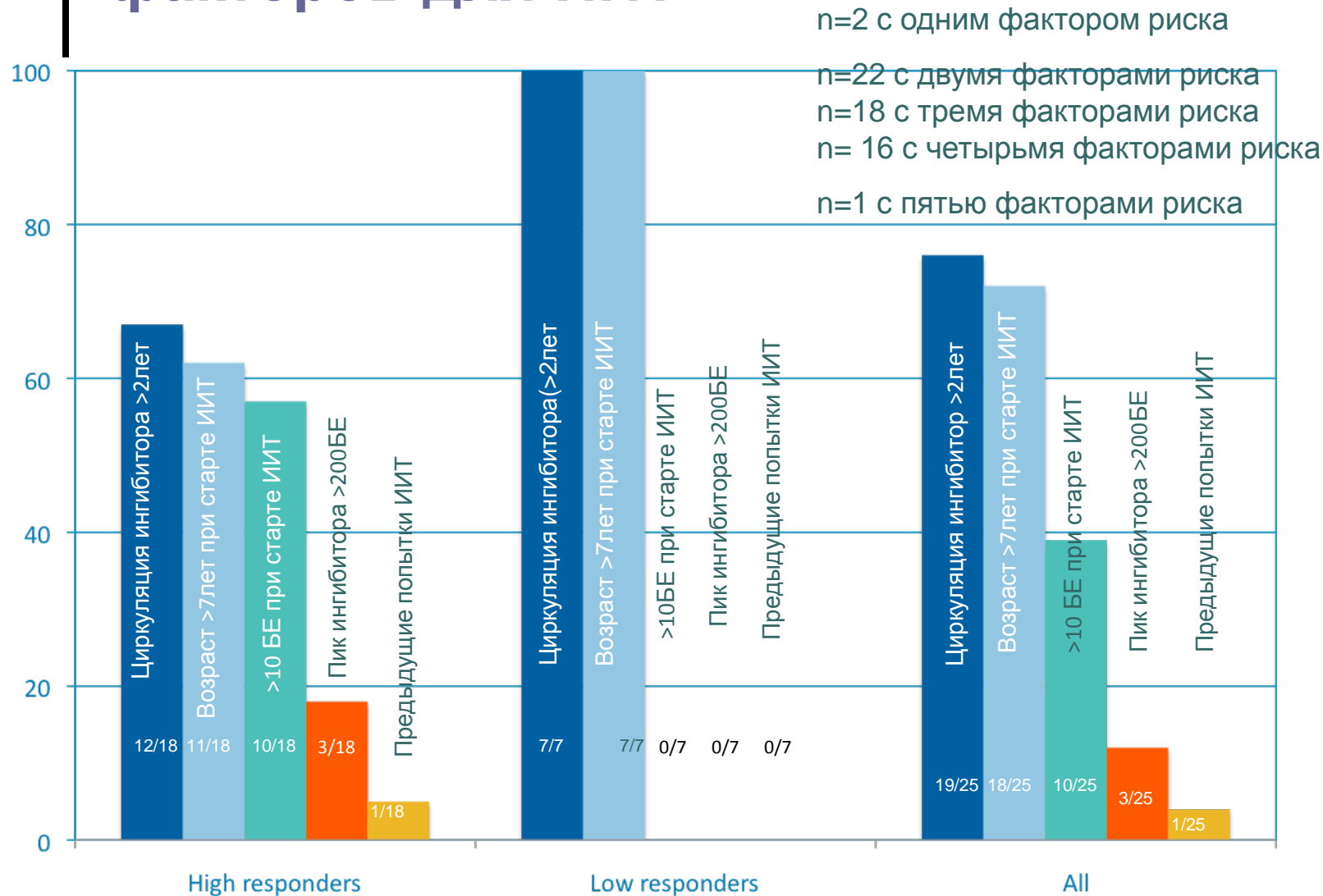
Haemate HS® (ZLB Behring), Immunate® (Baxter), Haemoctin® (Biotest), Octanate® (Octapharma), Fanhdi® (Grifols), FVIII Intersero® (Intersero)



ИИТ в России: 2006 – 2009 гг.

Характеристика пациентов	HRs n=18 взрослые: n=4 дети: n=14 медиана (разброс)	LRs n=7 взрослые: n=7 медиана (разброс)	Всего n=25 взрослые: n=11 дети: n=14 медиана (разброс)
Возраст при обнаружении ингибитора, (годы)	4.5 (1-20)	15 (5-44)	6 (1-44)
Возраст при старте ИИТ, (годы)	10.5 (2.7-25)	22 (19-57)	16 (2.7-57)
Период между определением ингибитора и началом ИИТ, (годы)	5 (0-16)	13 (2-16)	8 (0-16)
Пик ингибитора в анамнезе, (БЕ)	22 (5.2-8000)	1.3 (0.8-3.8)	16.3 (0.8-8000)
Титр ингибитора в начале ИИТ, (БЕ)	13.2 (1.2-76)	0.4 (0-1.2)	4.5 (0-76)

Наличие плохих прогностических факторов для ИИТ



Результаты:

Критерии успеха ITI:

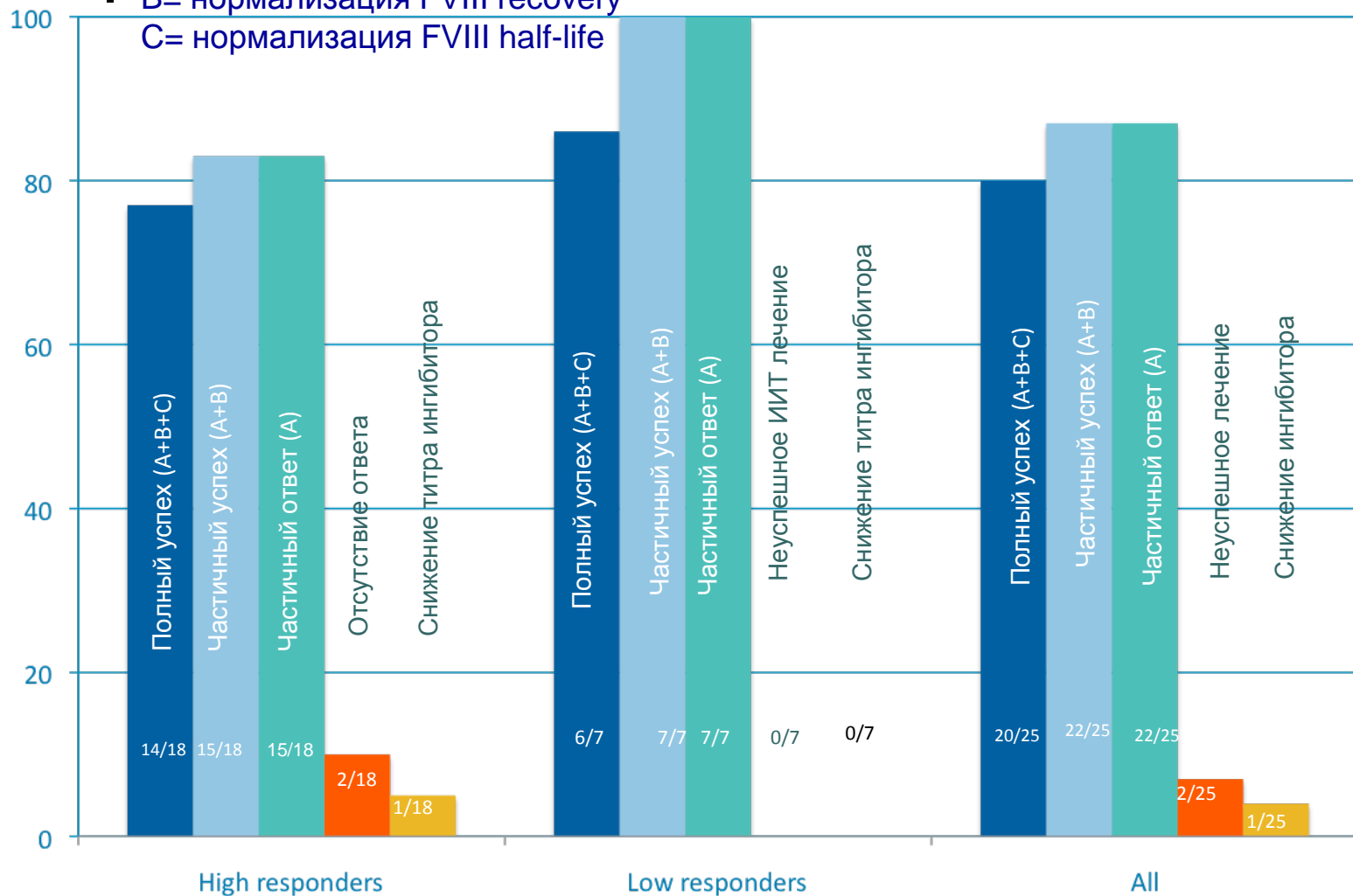
A= титр ингибитора <0.6 БЕ

B= нормализация FVIII recovery

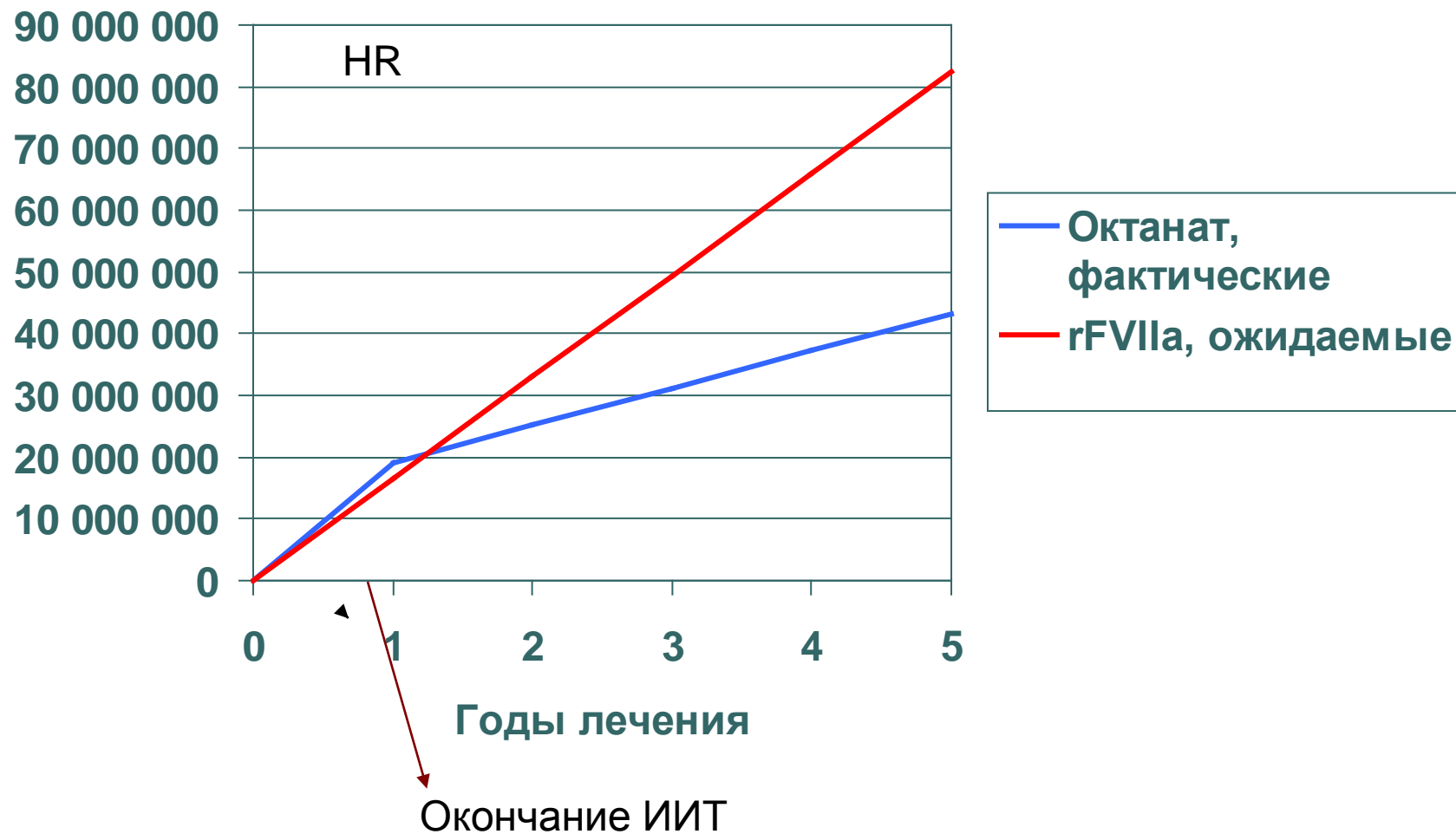
C= нормализация FVIII half-life

Общий успех (частичный [A+B] или полный [A+B+C])
- 80% в среднем через 7,6 мес терапии

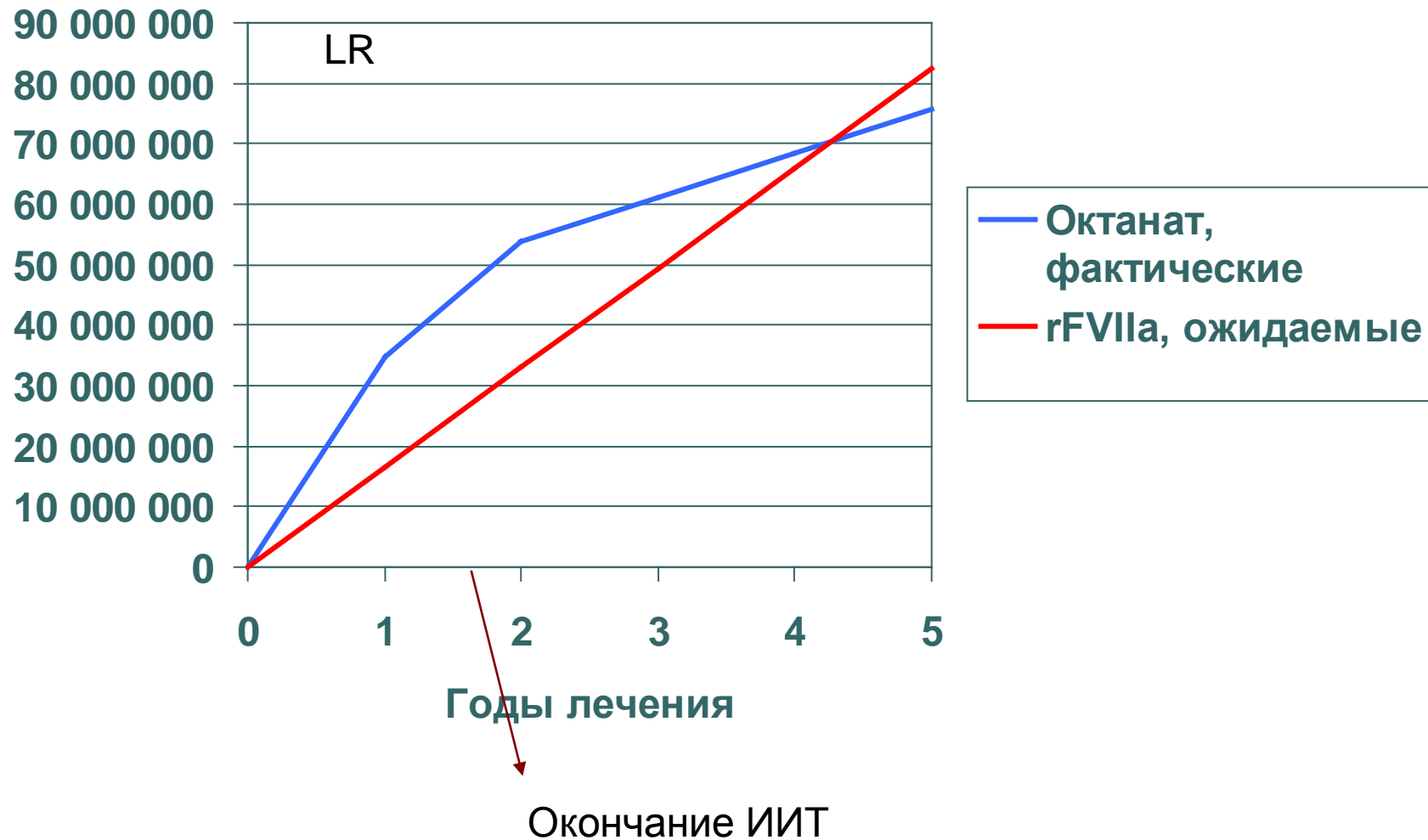
14 из 18 пациентов с высоким титром (77%) и 6 из 7 с
низким титром (86%) имеют полный [A+B+C] или
частичный [A+B] успех



Пациент 1. Динамика **суммарных** затрат, руб
Октанат vs rFVIIa (ожидаемые)

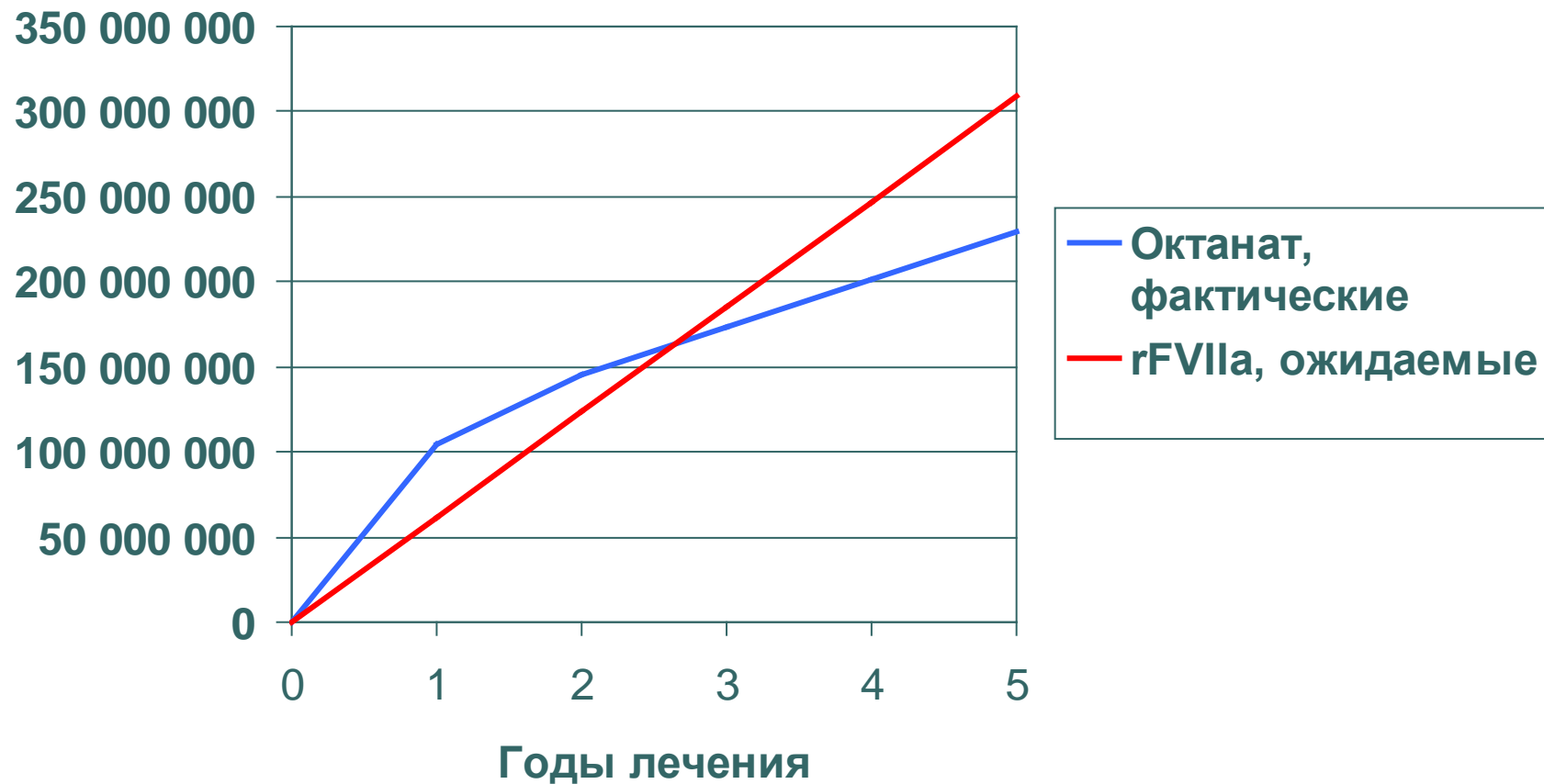


Пациент 2. Динамика **суммарных** затрат, руб
Октанат vs rFVIIa (ожидаемые)



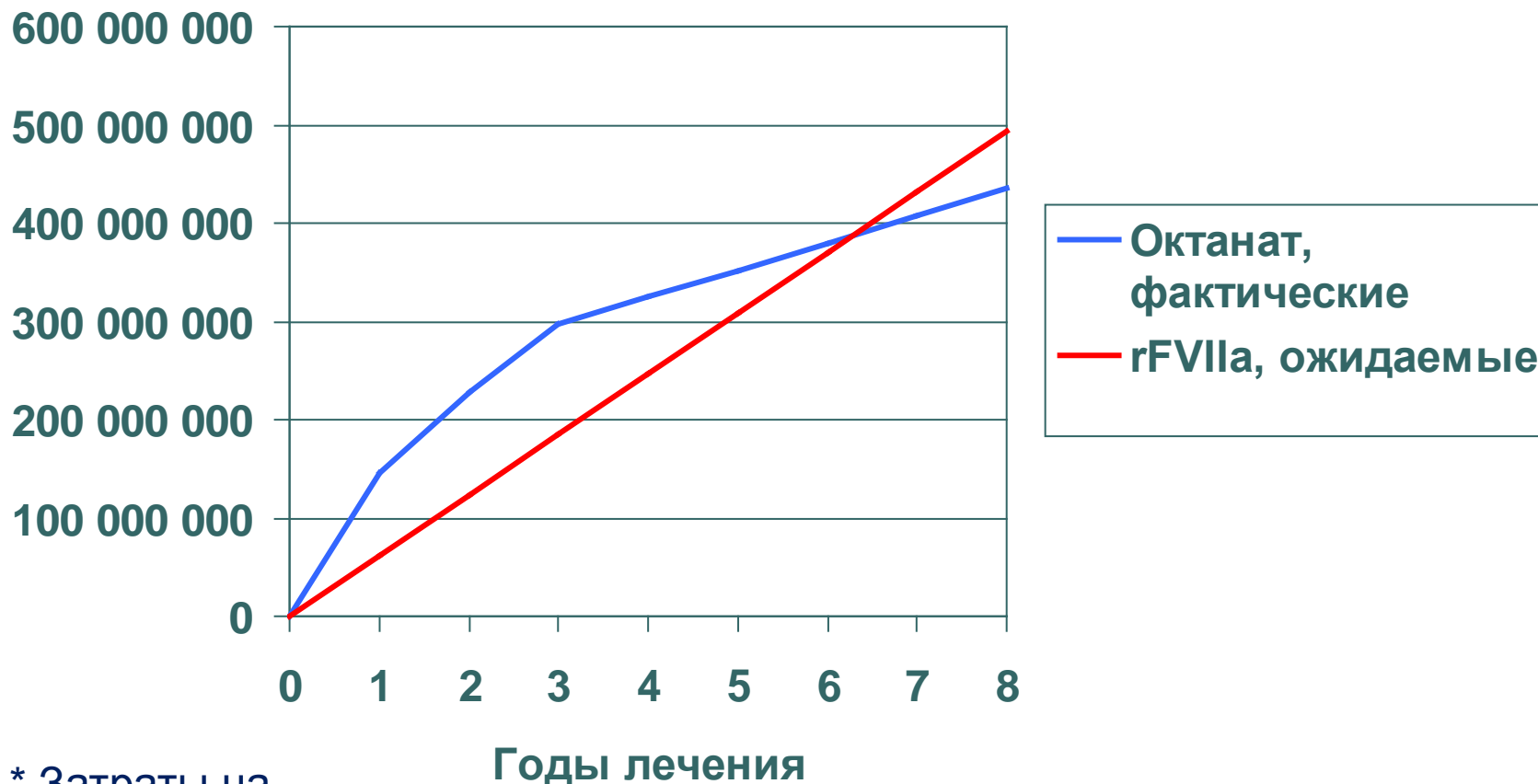


4 пациента, успешно закончивших ИИТ (динамика итоговых затрат, руб)





4 пациента успешно завершивших ИИТ
+ 1 неэффективный случай*:
эффективность ИИТ 80%



* Затраты на
Октанат припл.
123 200 000 руб



Другие затраты

“Наибольшие затраты приходятся на использование факторов свертывания крови”

Auerswald et al., 2004

“ИИТ-группа пациентов использует меньше ресурсов (количество госпитализаций, вызовы скорой помощи) чем пациенты с ингибиторной гемофилией, получающие гемостатическую терапию препаратами шунтирующего действия”

Воробьев и др., 2009



Экономия средств на протяжении жизни

- Средний возраст 5 пациентов в точке наступления рентабельности при проведении ИИТ – 27 лет
- Ежегодная разница между стоимостью профилактического лечения и возможными затратами на rFVIIa приблизительно составляет **34 650 000 руб** (770 000 евро)
- Средняя продолжительность жизни пациентов с гемофилией при условии оказания адекватной терапии – 65 лет
- Т.о., на протяжении 38 лет экономия средств на лечение для этих 5 пациентов составит **1 316 700 000 руб** (29 260 000 евро)



Выводы

- ИИТ высоко эффективный метод элиминации ингибиторов
- ИИТ с эффективностью 80 % и выше экономит затраты на здравоохранение в долгосрочной перспективе даже с учетом случаев неуспешной терапии