

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 10.02.2022  
Принята к печати 28.02.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82

# Клиническая практика и экономическая составляющая использования отечественных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX

Д.С. Фокина<sup>1</sup>, О.В. Жукова<sup>1</sup>, А.Л. Хохлов<sup>2</sup>, Д.А. Кудлай<sup>3,4</sup>, А.Ю. Борозинец<sup>4</sup>, Ф.Г. Пиллюс<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>4</sup>АО «ГЕНЕРИУМ», Владимирская область, пгт. Вольгинский

## Контактная информация:

Жукова Ольга Вячеславовна,  
канд. фармацевт. наук, заведующая  
кафедрой фармацевтической  
химии и фармакогнозии  
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России  
Адрес: 603005, Нижний Новгород,  
пл. Минина и Пожарского, 10/1  
E-mail: ov-zhukova@mail.ru

По данным ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России, по состоянию на 2021 г. общее число больных гемофилией составляет 11 151, из которых 35,9% – дети. Цель работы заключалась в оценке данных реальной клинической практики и экономической составляющей использования отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VIII и IX. Материалами для анализа послужили данные наблюдательного и сравнительного клинического исследований мороктокога альфа (Октофактор) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А, а также данные сравнительного клинического исследования нонакога альфа (Иннонафактор) у больных со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии В. Наблюдательное исследование мороктокога альфа (Октофактор) проводилось в течение 85 нед (09.01.2016–01.09.2017), в нем участвовали 30 клинических центров Российской Федерации, 237 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А. Все пациенты были мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст – 35,2 ± 11,1 года). В сравнительном исследовании мороктокога альфа приняли участие 3 клинических центра Российской Федерации, профилактическое лечение получали 18 пациентов, средний возраст больных в исследуемой группе составил 38,2 ± 12,9 года. В сравнительном исследовании нонакога альфа (Иннонафактор) приняли участие 3 клинических центра Российской Федерации, профилактическое лечение получали 18 пациентов, средний возраст больных в исследуемой группе составил 34,1 ± 9,5 года. Клинические исследования были одобрены Советом по этике при Минздраве России. Наблюдательное исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (Москва) и локальными этическими комитетами по решению ряда центров. Для проведения клинко-экономической оценки были использованы метод «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ упущенных возможностей и анализ чувствительности. Основным параметром эффективности мороктокога альфа (Октофактор) в исследовании была частота спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч при профилактическом лечении после введения препарата, которая составила 1,4 ± 2,9 случая. Для отечественного препарата нонакога альфа (Иннонафактор) основным параметром эффективности было среднее количество кровотечений при профилактическом лечении, которое составило 0,22 ± 0,44 эпизода. При проведении клинко-экономической оценки коэффициент «затраты–эффективность» для мороктокога альфа (Октофактор) оказался в 1,8 раза ниже, чем для препарата сравнения плазматического фактора VIII (Октанат), а для нонакога альфа (Иннонафактор) – в 2,1 раза ниже относительно препарата сравнения фактора свертывания крови IX (Октанайн Ф), что подтверждает выгодность использования отечественных препаратов при меньших количествах зафиксированных кровотечений. Анализ влияния на бюджет и анализ упущенных возможностей показали, что при использовании мороктокога альфа (Октофактора) в модельной группе пациентов на 100 человек число дополнительно пролеченных больных составляет 36, а при использовании нонакога альфа (Иннонафактора) относительно препарата сравнения – 3 человека. В результате анализа чувствительности переход 50% пациентов с зарубежного препарата сравнения на мороктокога альфа (Октофактор) позволяет высвободить 5,32% бюджета для лечения дополнительного числа больных, переход с зарубежного препарата сравнения фактора свертывания крови IX (Октанайн Ф) на нонакога альфа (Иннонафактор) – 0,98% бюджета. В результате анализа чувствительности установлено, что при изменении соотношения пациентов на Октофакторе и Октанате в диапазоне ± 50% значение кумулятивных затрат меняется в диапазоне от 12 994 млн руб. до 15 233 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 5,32% и дефициту бюджета в 10,99% по отношению к имеющейся в настоящее время структуре терапии. Для Иннонафактора и Октанайна Ф диапазон затрат варьируется от 2473 млн руб. до 2516 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 0,98% и дефициту бюджета в 0,74%.

**Ключевые слова:** гемофилия А, гемофилия В, мороктокога альфа, нонакога альфа, эффективность, коэффициент «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, анализ упущенных возможностей

Фокина Д.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 72–82.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82

# The clinical use and cost-effectiveness of domestic blood coagulation factors VIII and IX

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 10.02.2022

Accepted 28.02.2022

D.S. Fokina<sup>1</sup>, O.V. Zhukova<sup>1</sup>, A.L. Khokhlov<sup>2</sup>, D.A. Kudlay<sup>3, 4</sup>, A.Yu. Borozinets<sup>4</sup>, F.G. Pilyus<sup>3</sup><sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nizhny Novgorod<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yaroslavl<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow<sup>4</sup>JSC GENERIUM, Volginsky, Vladimir Region

According to the data from the Federal Center for Planning and Organization of Medicine Provision for Citizens of Ministry of Healthcare of Russia, as of 2021, a total of 11 151 people have been diagnosed with hemophilia, 35.9% of them being children. Here we aimed to analyze data on the use of domestic recombinant coagulation factors VIII and IX in real clinical practice and to evaluate their cost-effectiveness. For our analysis, we used data from an observational study and a comparative clinical study of moroctocog alfa (Octofactor) in patients with moderate and severe hemophilia A as well as data from a comparative clinical study of nonacog alfa (Innonafactor) in patients with moderate and severe hemophilia B. The observational study of moroctocog alfa (Octofactor) lasted 85 weeks (from 09 January 2016 to 01 September 2017) and included 30 Russian clinical centers with a total of 237 patients diagnosed with moderate or severe hemophilia A. All patients were male, aged between 19 and 78 years (the mean age was  $35.2 \pm 11.1$  years). The comparative study of moroctocog alfa included 18 hemophilia patients receiving prophylactic treatment at 3 Russian clinical centers. The mean age in the study cohort was  $38.2 \pm 12.9$  years. Similarly, the comparative study of nonacog alfa (Innonafactor) included 18 hemophilia patients receiving prophylactic treatment at 3 Russian clinical centers. The mean age in this study cohort was  $34.1 \pm 9.5$  years. The clinical studies were approved by the Ethics Board of the Ministry of Healthcare of Russia. The observational study was approved by the Interuniversity Ethics Committee (Moscow) and local ethics committees. A health economic evaluation was conducted using the following methodologies: a cost-effectiveness analysis, a budget impact analysis, an opportunity cost analysis, and a sensitivity analysis. The main measure of moroctocog alfa (Octofactor) effectiveness was the frequency of spontaneous bleeding within 48–72 hours after the administration of a prophylactic drug. The frequency of bleeding episodes was reported to be  $1.4 \pm 2.9$ . The main measure of nonacog alfa (Innonafactor) effectiveness was the mean number of bleeding episodes in patients receiving prophylactic treatment. It was reported to be  $0.22 \pm 0.44$  episodes. Our health economic evaluation showed that the cost-effectiveness ratio for moroctocog alfa (Octofactor) was 1.8 fold lower than that for the comparator (Octanate, a plasma-derived factor VIII product); the cost-effectiveness ratio for nonacog alfa (Innonafactor) was 2.1 fold lower than that for the comparator (Octanine F, a coagulation factor IX) meaning that domestic coagulation factor products allow patients to achieve better treatment results (i.e. fewer bleeding episodes) at lower cost. The budget impact and opportunity cost analyses in two model groups of patients ( $n = 100$  each) revealed that the use of moroctocog alfa (Octofactor) would enable us to treat 36 more patients, while the use of nonacog alfa (Innonafactor) would allow 3 more patients to receive care. The sensitivity analysis showed that switching 50% of patients from the foreign comparator to moroctocog alfa (Octofactor) would save 5.32% of the budget, while switching 50% of patients from the foreign comparator (Octanine F) to nonacog alfa (Innonafactor) would save 0.98% of the budget meaning that more patients could receive treatment. It was also demonstrated that changes in the proportion of patients receiving Octofactor and Octanate within the range of  $\pm 50\%$  would result in cumulative costs ranging from  $\text{P}12\,994$  million to  $\text{P}15\,233$  million that correspond to a budget surplus of 5.32% and a budget deficit of 10.99%, respectively. Similarly, treatment costs for Innonafactor and Octanine F would vary from  $\text{P}2\,473$  million to  $\text{P}2\,516$  million that correspond to a budget surplus of 0.98% and a budget deficit of 0.74%, respectively.

**Key words:** hemophilia A, hemophilia B, moroctocog alfa, nonacog alfa, effectiveness, cost-effectiveness ratio, budget impact analysis, opportunity cost analysis

Fokina D.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 72–82.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-72-82

Гемофилии А и В являются наследственными заболеваниями, связанными с X-хромосомой, при которых мутация гена факторов свертывания крови VIII (FVIII) и IX (FIX) соответственно приводит к их дефициту. Тяжесть симптомов гемофилии зависит от уровней факторов свертывания крови. В настоящее время распространенность гемофилии в целом оценивается как 1:10 000. Гемофилия А встречается чаще, чем гемофилия В и составляет 80–85% общего числа случаев [1].

По данным ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России, по состоянию на 2021 г. общее число больных гемофилией составляет 11 151, из которых 35,9% – дети [2]. У пациентов с умеренной (1–5%) и тяжелой (< 1%) формами гемофилии наблюдаются эпизоды спонтанного кровотечения или кровотечения при незначительной травме. Стандартом медицинской помощи для лечения и профилактики кровотечений и их осложнений является поддержание адекватного уровня фактора свертывания крови путем периодического внутривенного введения его необходимой концентрации. Пациенты получают медикаментозную терапию профилактически либо «по требованию». Для пациентов с

тяжелой формой кровотечения профилактическое лечение является стандартом терапии [1].

Медикаментозная терапия гемофилии сопряжена со значительными затратами. В 2008 г. введена Государственная программа льготного обеспечения в амбулаторных условиях пациентов, страдающих редкими и высокзатратными нозологиями (ВЗН) (с 2008 г. – 7 ВЗН, с 2019 г. – 12 ВЗН, с 2020 г. – 14 ВЗН), куда входят гемофилия А (врожденный дефицит FVIII), гемофилия В (врожденный дефицит FIX) и болезнь Виллебранда (дефицит фактора Виллебранда). Данная программа предоставила пациентам доступ к необходимой заместительной терапии современными лекарственными препаратами (ЛП) факторов свертывания крови на уровне, соответствующем показателям развитых стран, что, в свою очередь, снизило показатели инвалидизации и увеличило продолжительность жизни таких пациентов [3, 4]. Затраты на закупку лекарств по программе «14 ВЗН» в 2020 г. составили 61,8 млрд руб., в 2021 г. – 64,3 млрд рублей, а в 2022 г. планируется потратить 66,9 млрд рублей из бюджета, что на 4% больше затрат предыдущего года [5].

В сложившихся экономических условиях является важным сохранение достигнутых результатов

## Correspondence:

Olga V. Zhukova,  
Cand. Pharm. Sci., Head of Pharmaceutical  
Chemistry and Pharmacognosy  
Department, Privolzhsky Research Medical  
University of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq.,  
Nizhny Novgorod, 603950, Russia  
E-mail: ov-zhukova@mail.ru

терапии гемофилии, а также рациональное использование доступных средств программы ВЗН для лекарственного обеспечения пациентов. В связи с этим является актуальным вопрос о наличии эффективных отечественных препаратов, необходимых для постоянного обеспечения пациентов, нуждающихся в лечении орфанных заболеваний, таких как гемофилия.

В России осуществлен синтез фармсубстанций мороктокога альфа (BDDrFVIII), нонакога альфа (rFIX) и эптакога альфа (активированного) (rFVIIa), используемых в терапии гемофилии А, В, а также ингибиторной гемофилии [6–8]. В соответствии с международными регуляторными требованиями разработка препаратов прошла все стадии исследований для новых ЛП [9, 10].

**Цель работы** заключалась в оценке данных реальной клинической практики и экономической составляющей использования отечественных рекомбинантных препаратов FVIII и FIX.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалами для исследования послужили данные клинических и наблюдательного исследований препарата Октофактор у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А и данные клинических исследований препарата Иннонафактор у больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В.

В наиболее крупном наблюдательном исследовании препарата Октофактор приняли участие 30 клинических центров Российской Федерации. Набор больных проводили на основании реестра пациентов с гемофилией А, получающих по федеральной программе ВЗН препарат Октофактор – рекомбинантный FVIII с удаленным В-доменом (BDDrFVIII, мороктоког альфа). Исследование проводили в течение 85 нед (09.01.2016–01.09.2017) [11]. Оценка безопасности и эффективности отечественного ЛП FVIII проводилась ступенчато, причем до начала наблюдательного исследования у 50 ранее леченых пациентов старше 12 лет при введении мороктокога альфа не менее 50 дней [12]. В исследование были включены 237 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии А. Все больные были мужского пола в возрасте от 19 до 78 лет (средний возраст –  $35,2 \pm 11,1$  года) с тяжелой (62,40%,  $n = 148$ ) и среднетяжелой (37,6%,  $n = 89$ ) формами гемофилии А. Двести два пациента прошли все запланированные процедуры за период наблюдения, из них профилактическое лечение получали 95,5% ( $n = 193$ ) больных, а лечение «по требованию» – 4,5% ( $n = 9$ ) [11]. Клинические исследования были одобрены Советом по этике при Минздраве России.

Наблюдательное исследование было одобрено Межвузовским комитетом по этике (Москва) и локальными этическими комитетами по решению ряда центров [11].

Материалами для клинико-экономической оценки методом «затраты–эффективность» послужили данные клинического исследования эффективности и безопасности препарата мороктокога альфа (Октофактор) ( $n = 9$ ) в сравнении с препаратом Октанат (плазматический FVIII) ( $n = 9$ ) [13, 14]. В группе больных, проходящих терапию препаратом Октофактор, было зафиксировано 38 кровотечений, у пациентов на Октанате – 50 кровотечений, что составило 0,57 и 0,43 соответственно в долях от 1 относительно показателя эффективности. Период исследования препаратов составил 26 нед. В рандомизированном сравнительном клиническом исследовании препарата Иннонафактор (нонаког альфа) приняли участие 3 клинических центра Российской Федерации. В исследуемую группу включали пациентов со среднетяжелой (44,4%,  $n = 8$ ) и тяжелой (55,6%,  $n = 10$ ) формами гемофилии В. Средний возраст пациентов составил  $34,1 \pm 9,5$  года. Все пациенты на профилактическом лечении ( $n = 18$ ) были разделены на 2 группы поровну на основании рандомизации: пациенты 1-й группы получали Иннонафактор, 2-й группы – Октаин Ф (препарат сравнения). Исследование проводили в течение 38 нед (16.11.2012–08.08.2013). Оценка безопасности и эффективности отечественного ЛП FIX проводилась при профилактической терапии, а также при лечении возникших кровотечений [15, 16]. В ходе исследования провели оценку экономической составляющей использования препаратов Иннонафактор ( $n = 9$ ) в сравнении с Октаином Ф ( $n = 9$ ). В группе больных, проходящих терапию препаратом Иннонафактор, было зафиксировано 2 кровотечения, у пациентов на Октаине Ф – 4 кровотечения, что составило 0,67 и 0,33 соответственно в долях от 1 относительно показателя эффективности.

Коэффициент «затраты–эффективность» рассчитывался по формуле:

$$CER = DC/Ef,$$

где CER – соотношение затраты/эффективность; DC – прямые медицинские затраты; Ef – эффективность лечения.

Для определения экономической составляющей применения препаратов использовали анализ влияния на бюджет, рассчитываемый по формуле:

$$S = \Sigma Cost,$$

где S – суммарный экономический эффект терапии; Cost – суммарные затраты на данную терапию.

Для расчета упущенных возможностей использовали модель на 100 пациентов, формула:

$$MA = \Delta S / Cost_{min},$$

где МА – упущенная возможность;  $\Delta S$  – разница стоимости лечения;  $Cost_{min}$  – стоимость терапии на ЛП с наименьшими затратами.

Также был применен анализ чувствительности, который демонстрирует, как меняются итоговые показатели модели на выходе при изменении соотношения пациентов, получающих терапию различными ЛП. Параметры изменения соотношения пациентов были выбраны в диапазоне  $\pm 50\%$  с шагом в  $10\%$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фаза I клинических исследований отечественного мороктокога альфа – рекомбинантного FVIII без В домена (Октофактора) позволила установить хорошую переносимость и безопасность препарата в дозах от 10 до 60 МЕ/кг после однократного введения. Быстрая нормализация активности FVIII и активированного частичного тромбопластинового времени, которая сохранялась затем в течение более 6 ч, наблюдалась при введении препарата в дозах 25 и 50 МЕ/кг [17, 18].

При проведении II–III фазы клинического исследования при профилактической терапии и лечении кровотечений «по требованию» установлена эффективность мороктокога альфа в дозе 25–35 МЕ/кг, а также сопоставимая эффективность купирования кровотечений [13, 14]. В данном исследовании оценивали сопоставимость эффективности и безопасности исследуемого препарата на протяжении 26 нед лечения с препаратом сравнения. Фаза IV многоцентрового клинического исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей от 12 до 18 лет [19, 20].

Основным параметром эффективности, оцениваемым в наблюдательном исследовании, была частота спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения мороктокога альфа. Частота спонтанных кровотечений в течение  $52 \pm 2$  нед составила  $1,4 \pm 2,9$  случая [11].

Общее количество кровотечений в группе пациентов, находящихся на профилактическом лечении, составило 1766, из них спонтанных – 34,4% ( $n = 608$ ). При лечении «по требованию» было зафиксировано 489 эпизодов кровотечений, из них спонтанные эпизоды имели место в 71,8% случаев ( $n = 351$ ) (рисунок 1).

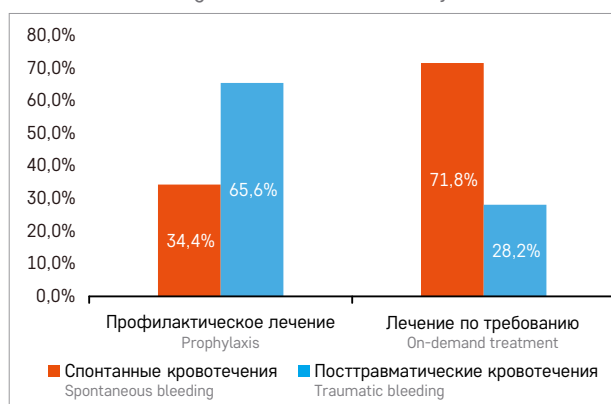
Так как основным критерием эффективности являлась частота кровотечений в течение 48–72 ч при профилактическом лечении после введения препарата Октофактор, стоит отметить, что число посттравматических кровотечений было в 1,7 раза выше числа спонтанных кровотечений (рисунок 2).

**Рисунок 1**

Структура кровотечений у пациентов с гемофилией, зафиксированных в ходе проведения наблюдательного исследования препарата Октофактор

**Figure 1**

The distribution of bleeds in hemophilia patients documented during the observational study of Octofactor



**Рисунок 2**

Структура кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата при профилактическом лечении

**Figure 2**

The distribution of bleeds observed within 48–72 hours after the drug administration in prophylactic treatment



Таким образом, доля спонтанных кровотечений, возникших в течение 48–72 ч после введения препарата Октофактор, составила 45,2% общего количества спонтанных кровотечений и 15,6% общего количества всех кровотечений у пациентов, получавших профилактическое лечение.

У пациентов, получавших профилактическую терапию, отмечено 15,6% эпизодов спонтанных кровотечений в течение 48–72 ч, в то время как при лечении «по требованию» они имели место в 71,8% общего количества кровотечений (рисунок 3).

Кровотечения, зарегистрированные у пациентов в наблюдательном исследовании при введении препарата, подразделялись также по степеням тяжести. В большинстве случаев имели место легкие эпизоды: 55,1% случаев в общей структуре кровотечений при профилактическом лечении Октофактором и 74,0% случаев – при лечении «по требованию» (рисунок 4).

Среди спонтанных кровотечений, возникших у пациентов при профилактическом лечении,

наибольшее количество регистрировались как среднетяжелые (рисунок 5).

В 33,7% случаев профилактического использования Октофактора в ходе наблюдательного исследования не имело место возникновение неблагоприятных событий в виде кровотечений (рисунок 6).

При профилактическом лечении среднемесячное потребление Октофактора 1 пациентом составило  $19,75 \pm 9,75$  тыс. МЕ с учетом купирования кровотечений. Одному пациенту, получавшему лечение «по требованию», ежемесячно в среднем требовалось  $13,47 \pm 13,46$  тыс. МЕ препарата Октофактор (таблица 1).

**Рисунок 3**

Структура кровотечений при профилактической терапии (А) и при лечении «по требованию» (Б)

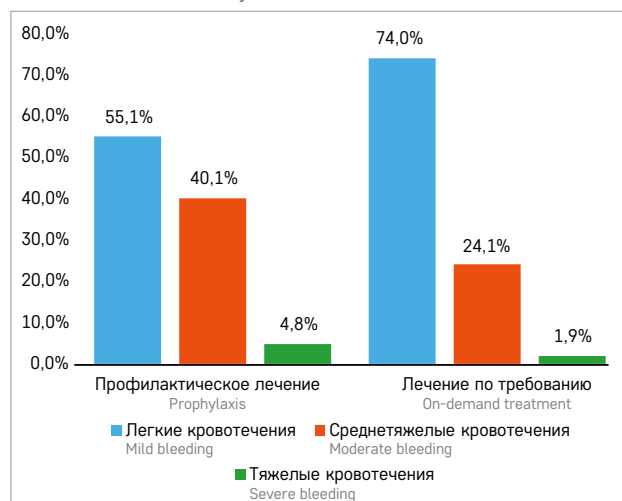
**Figure 3**  
The distribution of bleeds in patients receiving prophylactic (A) and on-demand treatment (B)



**Рисунок 4**

Структура кровотечений по степени тяжести в наблюдательном исследовании Октофактора

**Figure 4**  
The distribution of bleeding episodes by severity in noninterventional study of Octofactor



По показателю «лекарственная нагрузка» количество Октофактора, необходимого для купирования кровотечений, при использовании препарата «по требованию» в 3,5 раза было выше, чем для купирования эпизодов кровотечений на фоне профилактического лечения.

Для расчета экономической составляющей терапии Октофактором препаратом сравнения выбрали плазматический FVIII (Октанат), использовавшийся в клиническом исследовании III фазы [13]. Стоимость терапии в исследуемый период (26 нед) препаратом Октофактор составила 4 102 280 руб. (7 введений (за 2 нед) × 26 нед × стоимость разовой дозы 22 540 руб.). Аналогичным образом рассчитана стоимость лечения для препарата сравнения, которая составила 5 610 279 руб. При расчете параметра «затраты–эффективность» установили, что более эффективным является лечение Октофактором, при этом соотношение затраты/эффективность для данного препарата в 1,8 раза ниже по сравнению с Октанатом (таблица 2).

На фоне большей клинической эффективности использование Октофактора по сравнению с препаратом сравнения представляется целесообразным с экономической точки зрения.

При проведении анализа влияния на бюджет была определена разница в эффектах влияния на бюджет при использовании сравниваемых ЛП. Стоимость использования Октофактора в расчете на 1 пациента в течение года (52 нед) на 3 015 998 руб. меньше, чем для плазматического FVIII. Предпочтительным ЛП с экономической точки зрения с позиции полученных результатов является Октофактор.

Для расчета упущенных возможностей использовали модель на 100 пациентов. Годовая стоимость

**Рисунок 5**

Структура спонтанных кровотечений по степени тяжести при профилактическом лечении

**Figure 5**  
The distribution of spontaneous bleeding episodes by severity in patients on prophylactic treatment

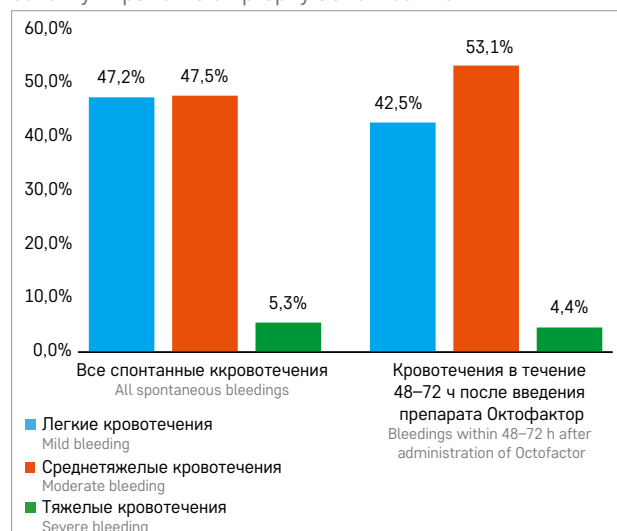


Рисунок 6

Структура кровотечений по степени тяжести у пациентов, получавших профилактическое лечение препаратом Октофактор

Figure 6

The distribution of bleeding episodes by severity in patients receiving prophylactic treatment with Octofactor



лечения Октофактором и препаратом сравнения для данного числа пациентов составляет 820 456 000 руб. и 1 122 055 800 руб. соответственно.

$$MA = \frac{(1\,122\,055\,800 - 820\,456\,000) \text{ руб.}}{8\,204\,560 \text{ руб.}} = 36,$$

где МА – упущенная возможность.

В результате анализа упущенных возможностей использование Октофактора в модельной группе на 100 человек позволит высвободить денежные средства для дополнительных 36 пациентов по сравнению с модельной группой препарата сравнения.

В настоящее время терапию препаратом Октофактор проходят 1000 пациентов, Октанатом – 492 человека [21]. Анализ чувствительности проведен для представления изменений суммарных затрат на терапию пациентов при изменении соотношения больных, получающих лечение сравниваемыми ЛП (таблица 3).

В ходе проведенного детерминированного анализа установлено, что при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Октофактором и плазматическим FVIII в диапазоне  $\pm 50\%$ , итоговое значение кумулятивных затрат меняется в диапазоне от 12 994 млн руб. до 15 233 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 5,32% и дефициту бюджета в 10,99% по отношению к имеющейся в настоящее время структуре терапии (13 725 млн руб./год). (рисунок 7).

Аналогично мороктокогу альфа (Октофактор) был проведен полный цикл исследований для нонакога альфа (Иннонафактор), применяемого в терапии гемофилии В. В ходе I фазы клинических исследований отечественного нонакога альфа (Иннонафактор) были установлены хорошая переносимость и безопасность

Таблица 1

Среднее количество мороктокога альфа в расчете на 1 пациента

Table 1

The average amount of moroctocog alfa per patient

Параметр Parameter	Профилактическое лечение Preventive treatment		Терапия «по требованию» On-demand treatment
	Профилактика Prophylaxis	Купирование эпизодов кровотечения Control of bleeding episodes	
Средняя разовая доза препарата, тыс. ME Mean single dose, thousand IU	2,04 ± 0,88	2,23 ± 1,09	2,28 ± 1,04
Количество препарата, тыс. ME Amount of the drug, thousand IU	17,16 ± 9,13	3,87 ± 3,97	13,47 ± 13,46

Таблица 2

Результаты анализа «затраты–эффективность» для препаратов мороктокога альфа (Октофактор) и плазматический FVIII (Октанат)

Table 2

The results of the cost-effectiveness analysis for moroctocog alfa (Octofactor) and the plasma-derived factor VIII product (Octanate)

Параметр Parameter	Мороктоког альфа (Октофактор) Moroctocog alfa (Octofactor)	Плазматический FVIII (Октанат) Plasma-derived factor VIII product (Octanate)
Эффективность Effectiveness	0,57	0,43
Стоимость лечения, руб. Treatment cost, ₺	4 102 280	5 610 279
Коэффициент «затраты–эффективность» Cost-effectiveness ratio	7 196 982,46	13 047 160,50

Таблица 3

Результаты анализа чувствительности затрат при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Октанатом и Октофактором

Table 3

The results of the cost sensitivity analysis based on changes in the proportion of patients treated with Octanate and Octofactor

Параметр Parameter	Исходные данные Input data	-10%	-20%	-30%	-40%	-50%
		+10%	+20%	+30%	+40%	+50%
Число пациентов, получающих лечение Октофактором/Октанатом, <i>n</i> The number of patients treated with Octofactor/Octanate, <i>n</i>	1000/492	900/592	800/692	700/792	600/892	500/992
Затраты на терапию пациентов с гемофилией А, Октофактор/Октанат, млн руб. The cost of treatment of hemophilia A patients with Octofactor/Octanate, P mm	8204,56/ 5520,51	7384,10/ 6642,57	6563,65/ 7764,63	5743,20/ 8886,69	4922,74/ 10 008,74	4102,28/ 11 130,79
Изменение кумулятивных затрат на выходе модели, % Changes in cumulative costs in the model output, %	0	-2,20	-4,39	-6,59	-8,79	-10,99
		1,08	2,15	3,23	4,31	5,32

препарата в диапазоне доз от 25 до 100 МЕ/кг у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В после однократного введения. Введение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводило к нормализации активности FIX и активированного частичного тромбопластинового времени через 15 мин после введения, при этом нормальная активность FIX сохранялась в течение как минимум 6 ч, а снижение активности FIX менее 5% отмечалось не ранее чем через 72 ч [22].

В ходе II–III фазы клинического исследования при профилактической терапии и лечении кровотечения «по требованию» на протяжении  $26 \pm 1$  нед и  $13 \pm 1$  нед соответственно оценивали сопоставимость эффективности и безопасности нонакога альфа в сравнении с препаратом Октанайн Ф. Исследование показало, что результаты применения Иннонафактора сопоставимы с результатами использования препарата Октанайн Ф [15, 16].

Фаза IV многоцентрового клинического исследования после регистрации препарата заключалась в оценке эффективности и безопасности препа-

рата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В с активностью FIX  $\leq 2\%$  [23].

Основным параметром эффективности, оцениваемым в клиническом исследовании II–III фазы, было среднее количество кровотечений при профилактическом лечении, что составило  $0,22 \pm 0,44$  эпизода [15]. Эффективность нонакога альфа при лечении «по требованию» подтверждалась средним количеством введений препарата для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его степени тяжести, она составила  $1,06 \pm 0,08$  (основной критерий эффективности), что сходно с препаратом сравнения ( $1,39 \pm 0,89$ ) [16].

При лечении «по требованию» подавляющее большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препаратов: 100% ( $n = 64$ ) эпизодов, из них однократное введение для купирования кровотечения было зафиксировано в 93,75% ( $n = 60$ ) случаев, двукратное введение – в 6,25% ( $n = 4$ ) случаев.

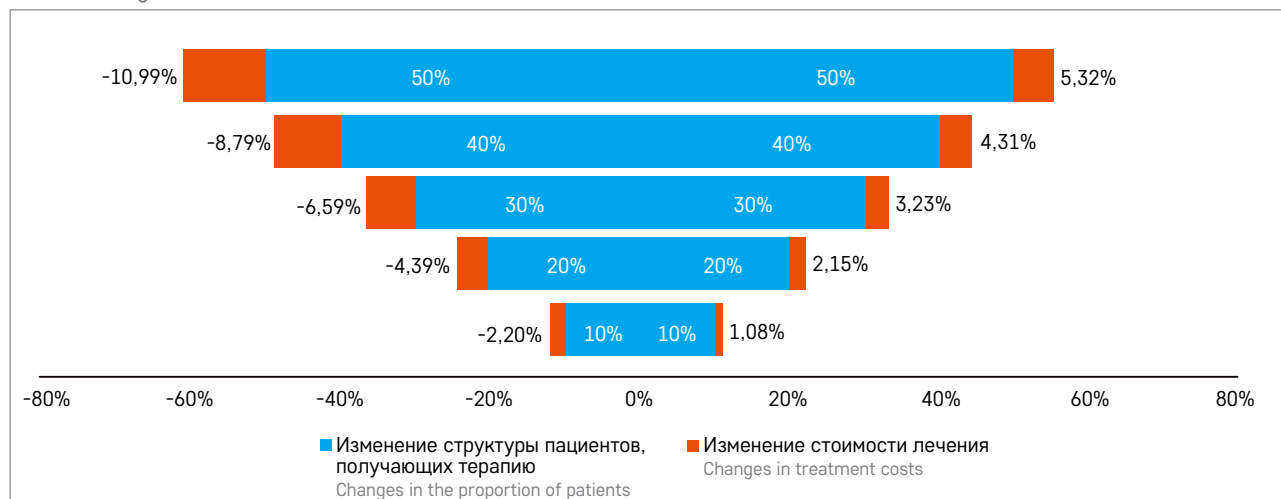
За основу дополнительных критериев взяли количество введений препарата для купирования крово-

Рисунок 7

Результаты анализа чувствительности изменения кумулятивных затрат на терапию при изменении структуры пациентов, получающих лечение различными ЛП (Октофактор или Октанат)

Figure 7

The results of the sensitivity analysis of cumulative cost changes based on changes in the proportion of patients receiving different drugs (Octofactor or Octanate)



течений за весь период наблюдения ( $7,56 \pm 3,91$ ) и среднее количество препарата для купирования 1 эпизода кровотечения, что составило  $3346,01 \pm 801,51$  МЕ. За время исследований нонакога альфа в общей сложности было зарегистрировано 64 геморрагических эпизода, при этом доля спонтанных кровотечений превысила долю посттравматических более чем в 4 раза (рисунк 8). Статистически значимых различий с группой сравнения выявлено не было.

В структуре кровотечений преобладали легкие формы, их количество превысило число среднетяжелых эпизодов в 4 раза. Тяжелые формы кровотечений отсутствовали (рисунк 9). Среднее количество эпизодов у пациентов этой группы составило  $7,11 \pm 3,72$ , что сопоставимо со средним количеством геморрагических эпизодов у препарата сравнения –  $7,78 \pm 5,22$ .

Средняя разовая доза вводимого препарата Иннонафактор при профилактическом лечении за период исследования составила  $3861,11 \pm 626,39$  МЕ. При лечении «по требованию» в 93,75% ( $n = 60$ ) случаев, которые включали в себя все легкие формы кровотечений, и в 92,2% ( $n = 47$ ) случаев среднетяжелых кровотечений потребовалось однократное введение препарата Иннонафактор. Для купирования остальных случаев среднетяжелых кровотечений потребовалось двукратное введение препарата.

Для купирования 1 эпизода кровотечения «по требованию» среднее количество препарата составило  $3346,01 \pm 801,51$  МЕ на 1 больного (рисунк 10).

Для профилактического лечения среднее количество нонакога альфа за весь период исследования составило  $220,44 \pm 43,52$  тыс. МЕ. В то же время среднее количество препарата для купирования всех эпизодов кровотечений (лечение «по требованию») у 1 больного составило  $23,22 \pm 11,66$  тыс. МЕ.

При проведении расчета экономической составляющей терапии препаратами Иннонафактор и Октанайн Ф использовали параметр «затраты-эффективность». Годовые затраты на курс Иннонафактора рассчитывались как произведение 130 введений на стоимость разовой дозы 26 775 руб., что составило 3 480 750 руб. Аналогичным образом рассчитывается стоимость лечения и для препарата сравнения. Установлено, что коэффициент «затраты-эффективность» для Иннонафактора в 2,1 раза меньше по сравнению с плазматическим FIX (таблица 4).

На фоне большей клинической эффективности использование Иннонафактора по сравнению с препаратом сравнения представляется целесообразным с экономической точки зрения.

При проведении анализа влияния на бюджет была определена разница в эффектах данного показателя при использовании сравниваемых ЛП. Стоимость использования Иннонафактора в расчете на

1 пациента в течение года (52 нед) на 168 014,74 руб. меньше, чем для плазматического FIX. Предпочтительным ЛП с экономической точки зрения с позиции полученных результатов является Иннонафактор.

Рисунок 8

Структура кровотечений по причине возникновения у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами гемофилии В, получавших препарат Иннонафактор

Figure 8  
The distribution of bleeds according to the cause of bleeding in patients with moderate and severe hemophilia B treated with Innonafactor

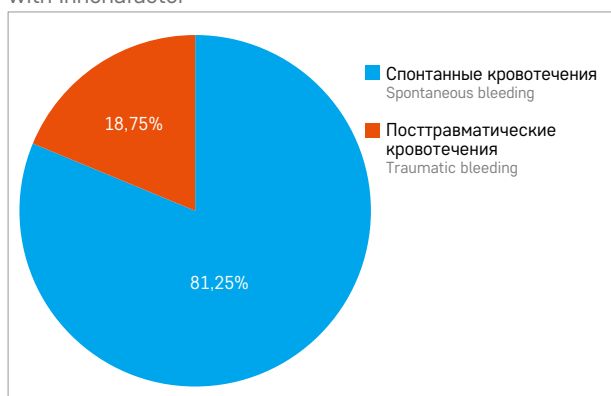


Рисунок 9

Характеристика кровотечений у пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В, получавших препарат Иннонафактор

Figure 9  
The distribution of bleeding episodes by severity in patients with severe and moderate hemophilia B treated with Innonafactor

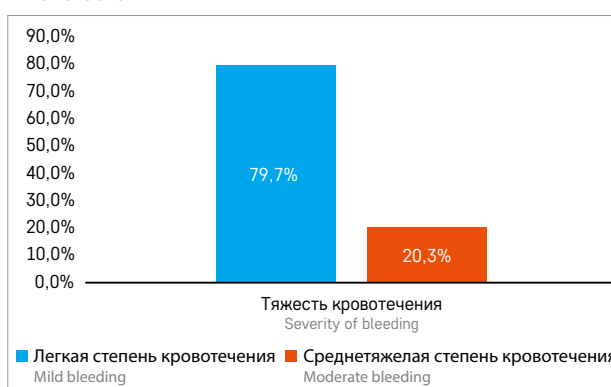
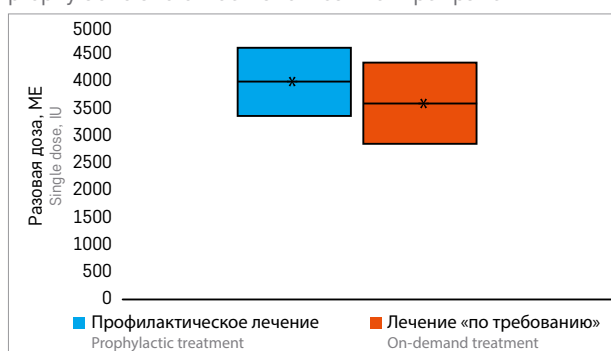


Рисунок 10

Диапазон разовой дозы препарата Иннонафактор, используемого для профилактической терапии и лечения «по требованию» в расчете на 1 пациента

Figure 10  
A range of single doses of Innonafactor used for prophylactic and on-demand treatment per patient



Для расчета упущенных возможностей использовали модель на 100 пациентов. Годовая стоимость лечения препаратами Иннонафактор и Октанайн Ф для данного числа пациентов составляет 476 313 158 руб. и 493 114 632 руб. соответственно.

$$MA = \frac{(493\,114\,632 - 476\,313\,158) \text{ руб.}}{4\,763\,131,58 \text{ руб.}} \approx 36,$$

где МА – упущенная возможность.

В результате анализа упущенных возможностей в модельной группе на 100 человек использование Иннонафактора позволит высвободить денежные средства для дополнительных 3 пациентов по сравнению с модельной группой FIX (Октанайн Ф).

В настоящее время терапию препаратом Иннонафактор проходят 220 пациентов, Октанайном Ф – 294 пациента [24]. Анализ чувствительности проведен для представления изменений суммарных затрат на терапию пациентов при изменении соотношения больных, получающих различную схему лечения сравниваемыми ЛП (таблица 5).

В ходе проведенного детерминированного анализа установлено, что при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Иннонафактором и Октанайном Ф в диапазоне  $\pm 50\%$ , итоговое значение кумулятивных затрат меняется в диапазоне от 2473 млн руб. до 2516 млн руб., что соответствует профициту бюджета в 0,98% и дефициту бюджета в

**Таблица 4**  
Результаты анализа «затраты–эффективность» для препаратов Иннонафактор и Октанайн Ф

**Table 4**  
The results of the cost-effectiveness analysis for Innonafactor and Octanine F

Параметр Parameter	Нонаког альфа (Иннонафактор) Nonacog alfa (Innonafactor)	Плазматический FIX (Октанайн Ф) Plasma-derived factor IX concentrate (Octanine F)
Эффективность Effectiveness	0,67	0,33
Стоимость лечения, руб. Treatment cost, ₽	3 480 750	3 603 530
Коэффициент «затраты– эффективность» Cost-effectiveness ratio	5 195 149,25	10 919 787,88

**Таблица 5**

Результаты анализа чувствительности затрат при изменении соотношения пациентов, получающих терапию Иннонафактором и Октанайном Ф

**Table 5**  
The results of the cost sensitivity analysis based on changes in the proportion of patients treated with Innonafactor or Octanine F

Параметр Parameter	Исходные данные Input data	–10%	–20%	–30%	–40%	–50%
Число пациентов, получающих лечение Иннонафактором/ Октанайном Ф, n The number of patients treated with Innonafactor/Octanine F, n	220/294	198/316	176/338	154/360	132/382	110/404
Затраты на терапию пациентов с гемофилией В, Иннонафактор/Октанайн Ф, млн руб. The cost of treatment of hemophilia B patients with Innonafactor/ Octanine F, ₽ mm	1047,89/ 1449,76	943,10/ 1 558,24	838,31/ 1 666,73	733,52/ 1 775,21	628,733/ 1 883,70	523,94/ 1 992,18
Изменение кумулятивных затрат на выходе модели, % Changes in cumulative costs in the model output, %	0	–0,15%	–0,30%	–0,44%	–0,59%	–0,74%
		0,20%	0,39%	0,59%	0,78%	0,98%

0,74% по отношению к имеющейся в настоящее время структуре терапии (2497 млн руб./год). (рисунок 11).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя результаты наблюдательного исследования применения отечественного препарата Октофактор для лечения гемофилии А, определили, что зарегистрированные спонтанные кровотечения на фоне профилактического лечения были преимущественно легкими и среднетяжелыми и составили 287 (47,2%) и 289 (47,5%) случаев соответственно.

Коэффициент «затраты–эффективность» для Октофактора в 1,8 раза ниже, чем для Октаната, что подтверждает выгодность использования отечественного препарата при меньших количествах зафиксированных кровотечений. При оценке влияния на бюджет и анализе упущенных возможностей установили, что при использовании Октофактора в модельной группе пациентов на 100 человек число дополнительно пролеченных больных составляет 36.

Анализ чувствительности показал, что увеличение пациентов, проходящих терапию на Октофакторе (+50%), приводит к уменьшению затрат и указывает на высвобождение 5,32% бюджета для лечения дополнительного числа пациентов. При переходе пациентов (–50%) на зарубежный препарат Октанат происходит увеличение затрат на терапию, что приводит к необходимости привлечения дополнительных средств (–10,99%) на терапию данной группы пациентов.

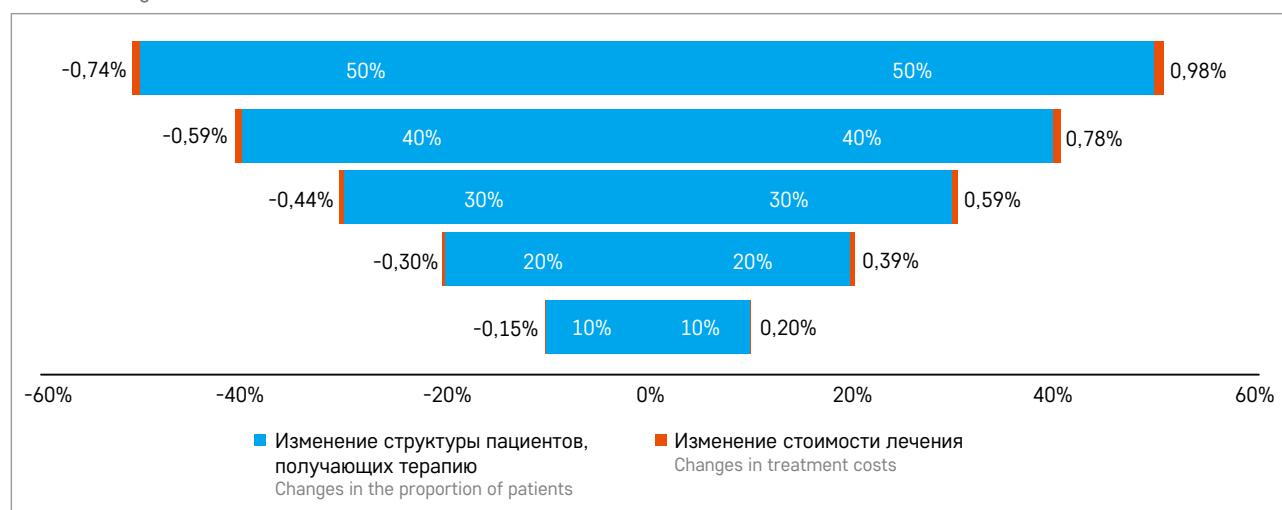
При использовании отечественного препарата Иннонафактор для лечения гемофилии В подавляющее большинство кровотечений было купировано 1–2 введениями препарата: однократное введение – 93,75% случаев, двукратное введение – 6,25% случаев. В структуре кровотечений преобладали эпизоды легкой степени, их количество превысило число среднетяжелых эпизодов в 4 раза, тяжелых кровотечений не отмечалось. Прогнозируемая стоимость закупки нонакога альфа составит 1 491 500 руб. на 1 пациента в детской популяции

**Рисунок 11**

Результаты анализа чувствительности изменения кумулятивных затрат на терапию при изменении структуры пациентов, получающих лечение различными ЛП (Иннонафактор или Октанайн Ф)

**Figure 11**

The results of the sensitivity analysis of cumulative cost changes based on changes in the proportion of patients receiving different drugs (Innonafactor or Octanine F)



и 1 099 000 руб. на 1 взрослого пациента в расчете на год.

Для Иннонафактора коэффициент «затраты–эффективность» в 2,1 раза ниже, чем для плазматического FIX, что подтверждает выгодность использования отечественного препарата. Оценка влияния на бюджет и анализ упущенных возможностей помогли установить, что при использовании Иннонафактора в модельной группе на 100 пациентов число дополнительно пролеченных больных составляет 3 человека.

Анализ чувствительности показал, что при переходе определенного числа пациентов с Октанайна Ф на Иннонафактор (+50%) приводит к уменьшению затрат на терапию и указывает на высвобождение 0,98% бюджета для лечения дополнительного числа пациентов. При переходе больных (–50%) на зарубежный препарат плазматического FIX с Иннона-

фактора происходит увеличение затрат на терапию и приводит к необходимости привлечения дополнительных средств (–0,74%) на лечение данной группы пациентов.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Кудлай Д.А. и Борозинец А.Ю. являются сотрудниками АО «ГЕНЕ-РИУМ». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

Fokina D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3937-7617>

Zhukova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6454-1346>

Khokhlov A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Borozinets A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

## Литература

- Абрамова А.В., Абдуллаев А.О., Азимова М.Х., Аль-Ради Л.С., Бидерман Б.В., Бирюкова Л.С. и др. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Том 1. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018. С. 333–357.
- Максимкина Е.А. Лекарственное обеспечение пациентов, страдающих редкими (орфанными) заболеваниями, в рамках исполнения программы высокочастотных нозологий (ВЗН) и деятельности фонда «Круг добра». Режим доступа: [Электронный источник] URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/Maksimkina.pptx>. Дата обращения 10.12.2021.
- Серпик В.Г., Ягудина Р.И. Анализ «влияния на бюджет» применения шунтирующих препаратов антиингибиторный коагулянтный комплекс и эптаког альфа (активированный) при профилактике развития кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии. Фармаэкономика: теория и практика 2017; 5 (1): 6–12.
- White G.C. II, Aster R.H., Aster S.E. Looking Back – Looking Forward: 40 Years in Hemophilia Research. The Hematologist: ASH News & Reports. July–August 2014, Volume 11, Issue 4.
- Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».
- Гриценко Т.А., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Кривова С.П., Кузьмина Т.П. и др. Болезни крови в амбулаторной практике. Под ред. И.Л. Давыдкина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

- 272 с. DOI: 10/33029/9704-5916-4-HEM-2020-1-272
7. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия. Журнал им Г.Н. Сперанского 2019; 98 (1): 9–17.
8. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука; 2018. 524 с.
9. Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза. Астана; 2016. 714 с. Режим доступа: [Электронный источник] URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/spcscd\\_21112016\\_89](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/spcscd_21112016_89). Дата обращения 28.02.2022.
10. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014; (1): 21–36.
11. Зозуля Н.И., Яструбинская О.И., Беляева С.С., Потапова В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019; 6 (2): 30–47.
12. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/ BPWP/144533/2009 rev. 1. 21 May 2015. 22 p. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/06/WC500187409.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf).
13. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (3): 29–37.
14. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (4): 31–7.
15. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14 (1): 65–75.
16. Давыдкин И.Л., Зоренко В.Ю., Андреева Т.А., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Иннонафактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В (результаты 2-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2015; 14 (2): 50–8.
17. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (2): 30–7.
18. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T., Kudlay D.A., Borozinets A. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. Haemophilia 2014; 20 (S3): 24.
19. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свиринов П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (1): 61–70.
20. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., Svirin P., Andreeva T., Lavrichenko I., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. Blood 2015; 126 (23): 4703.
21. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: [https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=мороктоког+альфа&morphology=on&search-filter=+Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=10&showLotsInfoHidden=false&sortBy=PUBLISH\\_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on&currencyIdGeneral=-1](https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=мороктоког+альфа&morphology=on&search-filter=+Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=10&showLotsInfoHidden=false&sortBy=PUBLISH_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on&currencyIdGeneral=-1). Дата обращения 28.02.2022.
22. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукьянов С.В., Борозинец А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Иннонафактор (результаты I фазы клинического исследования у больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014; 13 (4): 39–49.
23. Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Мамаев А.Н., Вдовин В.В., Лавриченко И.А., Константинова В.Н. и др. Результаты многоцентрового, проспективного, открытого, неконтролируемого исследования эффективности и безопасности препарата Иннонафактор у пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (4): 20–32.
24. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: [https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=нонаког+альфа&morphology=on&search-filter=+Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=10&showLotsInfoHidden=false&sortBy=PUBLISH\\_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on&currencyIdGeneral=-1](https://zakupki.gov.ru/epz/order/extendedsearch/results.html?searchString=нонаког+альфа&morphology=on&search-filter=+Дата+размещения&pageNumber=1&sortDirection=false&recordsPerPage=10&showLotsInfoHidden=false&sortBy=PUBLISH_DATE&fz44=on&fz223=on&af=on&ca=on&pc=on&pa=on&currencyIdGeneral=-1). Дата обращения 28.02.2022.