

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ОРИГІНАЛЬНОГО ТА ГЕНЕРИЧНОГО ПРЕПАРАТІВ ЦИКЛОСПОРИНУ А (НЕОРАЛУ ТА ЕКВОРАЛУ) ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ НИРОК\*

Циклоспорин А – циклічний поліпептид, що містить 11 амінокислот. Цей потужний імуносупресивний засіб впливає на Т-лімфоцити. Він має інтрацелюлярну рецепцію, формуючи комплекс із специфічною фосфатазою (кальциневрином). Інгібування цього ферменту призводить до гальмування утворення і вивільнення лімфокінів, у тому числі інтерлейкуну-2, що він є фактором росту Т-лімфоцитів. Даний механізм пригнічує реакції клітинного типу, в тому числі реакції відносно алотрансплантату [3].

Впровадження циклоспорину А в клінічну практику зумовило значне покращання протягом останніх майже трьох десятиріч результатів трансплантації органів, зокрема нирок: річна виживаність трансплантатів зросла на 25–30% [8, 12, 13]. Ці результати мають велике медичне і соціально-економічне значення, оскільки в світі щороку виконується близько 24000 трансплантацій нирки [5].

Проте циклоспорин А є препаратом критичної дози. Це означає, що він має вузький діапазон терапевтичних концентрацій і високу залежність терапевтичного ефекту і токсичності від дози, потребує моніторингу концентрації в крові (особливо С2-моніторингу, тобто в період підтримувального лікування), ретельного розрахунку дози на підставі маси тіла та інших індивідуальних параметрів [2, 7, 15].

Оригінальний препарат циклоспорину А – Неорал (Novartis Pharma) – являє собою мікроемульговану лікарську форму, що забезпечує добре контрольовані фармакокінетичні параметри [14]. Існує також чимало генеричних препаратів циклоспорину А. Так, на фармацевтичному ринку України останнім часом були присутні 6 таких препаратів, а саме Екворал (IVAX-CR a.s.), Циклорал (Hexal AG), Імуноспорин (Cipla Ltd.), Лайфмун (RPG Life Sciences Ltd Mili Healthcare Ltd.), Неолем (Lemery S.A. de S.V.), Панімун Біорал (Panacea Biotec Ltd.) [3].

Постає питання щодо еквівалентності оригінального та генеричних препаратів. В контексті трансплантації органів це питання має тісно пов'язані аспекти. Один з них – життєво важливий клінічний, що стосується виживаності тран-

сплантатів і пацієнтів, якості їхнього життя. Інший аспект – фармакоекономічний, оскільки сучасна імуносупресивна терапія в сполученні з хірургічним втручанням і подальше ведення пацієнтів потребує значних витрат.

**Мета даного дослідження** – порівняльний фармакоекономічний аналіз імуносупресивної терапії оригінальним препаратом Неоралом і генеричним Екворалом.

**Дизайн дослідження** – ретроспективний.

**Метод фармакоекономічного аналізу** – „вартість-ефективність“.

**Джерела даних:** клінічні дослідження Неорала та Екворала, в тому числі порівняльне [16]; оптові ціни на лікарські препарати станом на кінець січня 2009 р. за даними компанії „Novartis Pharma“; публікації з питань трансплантології, фармакокінетики, фармакоекономіки.

### Результати

Проведено аналіз використання Неоралу та Екворалу (форма випуску кожного препарату – капсули по 25 мг; 50 мг; 100 мг N.50) у пацієнтів, яким трансплантовано нирку.

Особливості застосування препаратів, зазначені в інструкції, передбачають початок лікування за 12 годин до операції (доза 10–15 мг/кг у 2 прийоми), далі протягом 1–2 тижнів щодня призначають таку саму дозу. Потім дозу зніжують під контролем концентрації циклоспорину у крові до досягнення підтримувальної дози 2–6 мг/кг за добу (у 2 прийоми). Отже, з урахуванням наявності різних форм випуску та іноді значних коливань маси тіла пацієнтів, що потребує використання капсул з різними дозами, доцільно розрахувати середню вартість 1 мг. Такі розрахунки зроблено на підставі чинних цін на препарати (табл. 1).

Отже, середня вартість 1 мг оригінального препарату (Неорал) удвічі вище, ніж генеричного (Екворал). З іншого боку, відомі дані щодо фармакокінетичної еквівалентності зазначених препаратів, щоправда, отримані на молодих здорових добровольцях: на підставі ключових фармакокінетичних параметрів ( $t_{1/2}$ ,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , AUC)

\*Звіт про дослідження. Виконавець – доктор медичних наук, професор кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету Штриголь Сергій Юрійович

Екворал майже не відрізняється від Неоралу [9]. Для відповіді на питання, чи означає це, що з економічної точки зору лікування Екворалом буде вигіднішим, аніж лікування Неоралом, проведено фармакоекономічний аналіз „вартість-ефективність“.

Для аналізу екстрапольовані результати єдиного прямого порівняльного клінічного дослідження щодо ефективності Неоралу та Екворалу в пацієнтів, яким вперше виконано трансплантацію нирок [16]. Тривалість дослідження 6 місяців, його результати наведені в таблиці 2. Протягом цього періоду всі пацієнти вижили, тому кінцевою точкою обрано частоту відторгнення трансплантованої нирки, доведеного клінічно і гістологічно.

Як свідчать наведені результати, на тлі використання Неоралу частота гострого відторгнення трансплантату була значно (на 35%,  $p < 0,05$ ) меншою порівняно з такою на тлі використання Екворалу. Очевидно, ці відмінності пов'язані з вірогідно нижчою концентрацією діючої речовини у крові при лікуванні Екворалом, який доводилося застосовувати у дещо вищій дозі. В результаті креатинін крові, що є маркером функціонального стану нирок, у групі Екворалу був наприкінці терміну спостереження на 22% вище, ніж у групі Неоралу. Про гарну відтворюваність результатів застосування Неоралу свідчать дані [18], які отримані при порівнянні з іншим генериком (Генграфом): із 100 пацієнтів,

Таблиця 1

## Розрахунок середньої вартості 1 мг препаратів циклоспорину А – Неоралу та Екворалу

Препарат, доза	Вартість упаковки, грн.	Вартість 1 мг, грн.
Неорал, капсули		
25 мг N.50	450,72	0,36
50 мг N.50	1505,26	0,60
100 мг N.50	2873,58	0,57
Середня вартість 1 мг		0,51
Екворал, капсули		
25 мг N.50	327,22–366,46	0,26–0,29
50 мг N.50	613,00	0,25
100 мг N.50	950,00	0,19
Середня вартість 1 мг		0,25

Таблиця 2

## Клінічна характеристика пацієнтів, в яких при трансплантації нирок використовували Неорал і Екворал за даними [16]

Показники	Неорал	Екворал	Статистично значущі відмінності, p
Кількість пацієнтів	16	15	–
Вік, років	38,6±5,1	39,6±7,6	–
Кількість чоловіків/жінок	9(56%)/7(44%)	11(73%)/4(27%)	–
Маса тіла, кг	65,5±9,7	70,0±11,4	–
Концентрація циклоспорину в крові, нг/мл:			
– період до 1 місяця	753,5±131,2	639,1±113,1	0,09
– період до 6 місяців	793,2±139,8	597,7±93,4	0,001
Доза циклоспорину, мг/кг:			
– період до 1 місяця	2,99±0,94	3,19±1,04	–
– період до 6 місяців	2,30±0,54	2,76±0,72	0,001
Креатинін, мкмоль/л:			
– 1-й місяць	101,6±34,9	132,3±52,4	0,001
– 6-й місяць	127,5±43,5	155,5±68,6	<0,05
Гостре відторгнення до 6 місяців, абс./%	4/25%	9/60%	<0,05
Доза метилпреднізолону для лікування відторгнення, г	0,84±0,34	1,73±0,64	<0,05
Використання антитимоцитарного глобуліну для лікування відторгнення, n	0	2	–

в яких застосовували Неорал, гострого відторгнення трансплантату протягом 6 місяців зазнали 25%, як і в дослідженні [17].

Інші дані щодо використання Екворалу при трансплантації нирок, отримані у непорівняльному дослідженні на зовсім обмеженому контингенті (10 хворих), свідчать, що протягом 6 місяців виживаність пацієнтів і трансплантатів становить 100%, а кількість епізодів гострого відторгнення, що потребували застосування високих доз метилпреднізолону – 20% [21]. Якщо об'єднати дані досліджень [16, 17, 21], частота гострого відторгнення трансплантату на тлі Неоралу становить  $29/116=25\%$ , на тлі Екворалу –  $11/25=44\%$ , тобто значно більше ( $p<0,05$  за кутовим перетворенням Фішера).

Вище обговорені дані [16] копільзовані для аналізу „вартість-ефективність“ який звичайно проводиться за формулою

$$CEA = (DC+IC) / Ef \quad [1],$$

де CEA – співвідношення „витрати-ефективність“ (витрати, що потребуються для досягнення одиниці ефективності), DC – прямі витрати, IC – непрямі витрати, Ef – ефективність лікування [1]. Але непрямі витрати під час лікування (витрати за період відсутності пацієнта на його робочому місці через захворювання або інвалідність, „вартість“ часу відсутності на роботі членів сім'ї хворого, що пов'язана з його захворюванням, економічні збитки від зниження продуктивності праці або передчасної смерті хворого) врахувати практично неможливо; в умовах рандомізації вони мають дуже близькі значення в групах порівняння, суттєво не впливаючи на результат. Тому непрямі витрати не враховували; фактично йдеться про прямі витрати. У свою чергу, в структурі останніх до постійних витрат відносили і не оцінювали в процесі фармакоекономічного аналізу такі

витрати, що вважали практично однаковими в групах порівняння:

- на додаткові лікарські препарати імуносупресивної дії (мофетил мікофенолат, кортикостероїди тощо);
- на виконання операції трансплантації;
- на діагностичні лабораторні дослідження;
- на моніторинг концентрації препарату в крові.

Результати розрахунку витрат на той або інший препарат циклоспорину, потрібних на досягнення певного клінічного ефекту, а саме відсутність відторгнення трансплантату протягом 6 місяців, наведено в табл.3, яка містить також проміжні результати. Як свідчать ці дані, сумарна доза Екворалу, потрібна для лікування 1 пацієнта, була в середньому на 25% вище, ніж доза Неоралу. Загальна вартість курсу лікування Екворалом на 39% менше, ніж Неоралом. Проте, як вже зазначено, на тлі Екворалу значно частіше спостерігалися випадки гострого відторгнення трансплантату. Підсумкові витрати на 1% випадків ефективного лікування, що не супроводжується відторгненням нирки, при використанні відносно дешевого Екворалу збільшуються на 15%. Отже, застосування оригінального препарату циклоспорину А – Неоралу – у хворих, яким трансплантовано нирку *de novo*, не зважаючи на його більшу ціну, є економічно більш прийнятним, ніж використання генеричного препарату – Екворалу.

Крім того, відбуватиметься фактичне збільшення витрат на післятрансплантаційне ведення пацієнтів, у яких застосовують Екворал, за рахунок лікування гострого відторгнення трансплантату метилпреднізолоном, доза якого, до речі, в даному випадку в середньому в 2,06 рази вище, ніж при лікуванні Неоралом, а частота відторгнення у 2,4 рази більше (табл. 2). У перерахунку на 100 пацієнтів кожної групи

Таблиця 3

Порівняльні фармакоекономічні показники при використанні препаратів циклоспорину А (Неоралу та Екворалу) у хворих із вперше трансплантованою ниркою протягом 6 місяців, на підставі даних [16]

Показники	Неорал	Екворал
Середня маса тіла пацієнтів, кг	65,5	70,0
Добова доза препарату в період до 1 місяця на 1 пацієнта, мг/кг	2,99	3,19
Сумарна доза в період до 1 місяця, мг	5875	6699
Добова доза препарату в період 1–6 місяців на 1 пацієнта, мг/кг	2,30	2,76
Сумарна доза препарату в період 1–6 місяців, мг	22598	28980
Загальна доза препарату за 6 місяців на 1 пацієнта, мг	28473	35679
Середня вартість 1 мг препарату, грн.	0,51	0,25
Витрати на лікарський препарат за 6 місяців лікування 1 пацієнта, грн.	14521	8920
Кількість пацієнтів із гострим відторгненням трансплантату, %	25	60
Кількість пацієнтів без гострого відторгнення трансплантату (критерій ефективності), %	75	40
Витрати на 1% ефективного лікування за 6 місяців, грн.	193,6	223,0

додаткові витрати на глюкокортикоїдний препарат на тлі лікування Екворалом зростуть у 4,94 рази. Наприклад, при використанні ін'єкційного препарату Метипред (Orion) з урахуванням чинних цін ці витрати становитимуть близько 7000 грн. у разі застосування Неоралу та близько 35000 грн. у разі використання Екворалу. Застосування антитимоцитарного глобуліну (табл. 2) призведе до ще більших витрат на тлі Екворалу.

### Обговорення результатів

В результаті проведеного фармакоекономічного аналізу виявлено, що оригінальний препарат циклоспорину А Неорал перевершує генеричний препарат Екворал за критерієм „вартість-ефективність“, оскільки при використанні Екворалу витрати на 1% ефективного лікування зростають на 15%. У даному дослідженні не враховували витрати на гемодіаліз у реципієнтів, у яких трансплантат загинув, на лікування таких ускладнень, як цукровий діабет, діарея, порушення з боку серцево-судинної системи тощо, тому що відповідні дані порівняльних досліджень відсутні. Як свідчать крупні дослідження, при застосуванні Неоралу частота посттрансплантаційного цукрового діабету сягає 9,8–26,5% [11, 19]. Отже, висновок [21] щодо відсутності серйозних побічних ефектів Екворалу, отриманий на підставі 6-місячного спостереження за 10 хворими, неможна вважати адекватним. Посттрансплантаційні ускладнення можуть суттєво вплинути на загальну структуру витрат: у США тільки лікування посттрансплантаційного цукрового діабету при використанні Неоралу потребує 1137 долларів і 1611 долларів відповідно протягом 1 і 2 років після трансплантації [20]. Тому реальні економічні переваги Неоралу порівняно з Екворалом можуть бути більш значними.

Існує чимало даних, що інші генеричні препарати циклоспорину А (Генграф, Консупрен тощо) поступаються оригінальному препарату Неорал за фармакокінетичними характеристиками та ефективністю [17, 18]. Ці дані свідчать, що, зокрема, у хворих після трансплантації ни-

рок на тлі генериків спостерігаються несприятливі коливання концентрації діючої речовини в крові; цей показник і площа під кривою вірогідно менші, ніж на тлі оригінального препарату; в 1,6–2,6 разів частіше трапляється гостре відторгнення трансплантату, що доведено результатами біопсії, а його повторні епізоди – у 3,3 рази частіше. Так, у групі з 234 пацієнтів на тлі імуносупресії Неоралом гостре відторгнення трансплантату спостерігалось лише в 4,1% випадків [17], що навіть значно менше, ніж у повідомленнях [16] і [18]. Науково-дослідний інститут трансплантології і штучних органів МОЗ Російської Федерації повідомляє, що саме оригінальний препарат циклоспорину відповідає критеріям доведеної ефективності та безпечності [4]

Щодо порівняльних фармакокінетичних досліджень, актуальним є зауваження [10] стосовно того, що тести на біоеквівалентність виконуються на молодих і здорових добровольцях звичайно з одноразовим уведенням препарату, а результати потім розповсюджуються на різнорідну популяцію, до якої входять хворі після трансплантації. Тому відкритих питань щодо генеричних препаратів циклоспорину А більше, ніж відповідей на них.

Неорал має фармакоекономічні переваги перед генериками за даними російських досліджень [6]: виживаність трансплантату протягом року під впливом Неоралу становила 88% проти 78% на тлі генериків, а загальні витрати на терапію (з урахуванням кризів відторгнення та гемодіалізу) протягом 2 років становили 58,8 млн. руб. на 100 пацієнтів в групі Неоралу проти 72 млн. руб. в групі генериків.

### Висновки

На підставі порівняльного фармакоекономічного аналізу „вартість-ефективність” встановлено, що в пацієнтів після трансплантації нирки де novo витрати на імуносупресивну терапію у розрахунок на 1% ефективного застосування протягом 6 місяців при використанні оригінального препарату циклоспорину А (Неорал) менші, ніж при використанні генеричного препарату (Екворал).

### Література

1. Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). – М.: Ньюдиамед, 2000. – 80 с.
2. Байкова В. Н., Ледовских М. В., Иванов А. В. и др. Оценка эффективности проведения терапевтического лекарственного мониторинга циклоспорина по точке С2 у пациентов после аллогенной трансплантации почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – № 2. – С.13–17.
3. Довідник лікарських засобів / За ред. В. Т. Чумака. – Т.2. – К.: МОРІОН, 2007. – С.826–831.
4. Информационное письмо ГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ № 828/13 от 30.07.2004.
4. Мойсюк Я. Г., Корскакова Т. В., Ягудина Р. И. и др. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов кальциневрина при трансплантации почки // Клини. фармакол. и тер. – 2007. – №. 16(5). – С.80–84.
5. Ретроспективное фармакоэкономическое исследование использования циклоспорина А (Сандиммун Неорал) в сравнении с генериками циклоспорина А

- для иммуносупрессии после трансплантации почки: Аннотация научно-исследовательской работы / Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Толкушин А. Г. – Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова.
6. Филиппев П. Я. Сокольский А. С., Колендо С. Е. Преимущества С2-мониторинга циклоспорина у больных в раннем послеоперационном периоде // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2004. – № 3. – С.3–4.
  7. Шумаков В. И., Мойсюк Я. Г., Томилина Н. А., Ермакова И. П. Трансплантация почки. Трансплантология: Руководство / Под ред. В. И. Шумакова. – М.: Медицина, 1995.
  8. Andrysek T., Masri M., Jegorov A. et al. Equoral, new Cyclosporine drug delivery system, versus Neoral: a bioequivalence study in healthy volunteers // Transplantation Proceeding. – 2003. – Vol.35. – P.207–209
  9. Cattaneo D., Perico N., Remuzzi G. Generic cyclosporine formulations: more open questions than answers // Transplant. International. – 2005. – Vol.18. – P.371–378.
  10. Keown P. An economic model of 2-hour post-dose cyclosporine monitoring in renal transplantation // Pharmacoeconomics. – 2004. – Vol.22 (suppl.10). – P.621–632.
  11. Pascual M. et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol.366 (suppl.8). – P.580–590.
  12. Pfeffer P., Stefon S., Carreno C. et al., Monitoring of 2-hour Neoral absorption in renal transplantation shows low incidence of acute rejection in early post-graft period: interim results of the Mozart Study // Am. J. Transplant. – 2002. – Vol.2 (suppl.3). – P.399.
  13. Ponticelli C. Canaric cyclosporine: A word of caution // Journal of Nephrology. – 2004. – Vol.17. – P.20–24.
  14. Sabatini S. et al. Замена препаратов в трансплантологии: официальный документ национального нефрологического фонда США // American Journal of Kidney Diseases. – 1999. – Vol.33, № 2. – P.389–397.
  15. Spasovski G., Masin-Spasovska J., Ivanovski N. Do we have the same clinical results with Neoral® and Equoral® treatment in kidney transplant recipients? A pilot study: Letter to the editors // Eur. Soc. for Organ Transplantation. – 2007.
  16. Stolyarevich E. S., Baranova F. S., Kotenko O. N. et al. Pharmacokinetic characteristics and clinical efficacy of generic cyclosporine formulation compared to Sandimmune Neoral // Transplantation. – 2006. – Vol.82 (suppl.3). – Abstract 2871.
  17. Taber D. J., Baillie G. M., Ashcraft E. E. et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? // Transplantation. – 2005. – Vol.80(11). – P.1633–1635.
  18. Vincenti F. et al. On behalf of the DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C2 Monitoring Versus Tacrolimus) Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus // Am. J. Transplant. – 2007. – Vol.7. – P.1–9.
  19. Woodward R., Schnitzler M., Baty J. et al. Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients // Am. J. Transplant. – 2003. – Vol.3 (5). – P.590–598.
  20. Zdražil J., Jabry S. Al., Bachleda P., Giberova A. Use of Equoral in de novo renal transplant recipients // Biomed. Papers. – 2004. – Vol.148(2). – P.171–173.