Фармакоэкономические аспекты иммуносупрессивной терапии Сандиммуном Неоралом и генерическими препаратами Циклоспорина при трансплантации почки

Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, А.Г. Толкушин, Е.С. Столяревич
ММА им. И.М. Сеченова, ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава», г. Москва

Pharmacoeconomical perspectives of immunosuppressive therapy based on cyclosporine A microemulsion (Sandimmun® Neoral®) in comparison with cyclosporine A generics in the kidney transplantation

R.I. Yagudina, A.Yu. Kulikov, A.G. Tolkushin, E.S. Stoliarevich

Ключевые слова: трансплантация почки, начальная иммуносупрессивная терапия, поддерживающая иммуносупрессивная терапия, Сандиммун Неорал, генерики, анализ эффективности, затраты.

Трансплантация почки является одним из основных высокоэффективных современных методов лечения больных в терминальной стадии ХПН. В мире ежегодно проводится около 24 тыс. трансплантаций почки. Эффективность этого метода лечения доказана в большом количестве клинических исследований. Больные в терминальной стадии ХПН после пересадки органа возвращаются к нормальной жизнедеятельности, их качество жизни значительно улучшается.

Первым и широко используемым в настоящее время препаратом, который входит в большинство протоколов ведения реципиентов трансплантатов, является СуА. Именно с внедрением этого лекарственного средства многие трансплантологи ассоциируют бурное развитие и распространение трансплантологии по всему миру.

Одним из факторов, способствовавших совершенствованию иммуносупрессии, явилась разработка и внедрение микроэмульсионной лекарственной формы Сандиммуна Неорала (СуА). Применение СуА в течение последних 25 лет позволило увеличить показатели годичной выживаемости трансплантата в среднем на 20–30%, что способствовало бурному развитию и распространению метода трансплантации [8, 20, 21]. Несмотря на современные достижения трансплантологии, в частности в области поддержания нормального функционирования трансплантата и предотвращения острого и хронического отторжения и гибели трансплантата, риск развития неблагоприятного исхода после успешной трансплантации почки достаточно высок.

Следует отметить, что в связи с истечением срока патентной защиты оригинального СуА на фармацевтический рынок вышли генерики СуА. В этой связи у клиницистов возникает целый ряд проблем и вопросов. С одной стороны, хорошо известно, что стоимость генериков значительно ниже, что на первый взгляд создает предпосылки для экономии средств в органах здравоохранения. Однако, с другой стороны, известно и то, что генерические препараты – это всегда препараты другого производителя, с возможными «незначительными» отклонениями в технологии производства, степени очистки сырья и т. д. [3]. По мнению некоторых авторов, доклинические испытания генериков в ряде случаев проводятся не в полном объеме, отсутствуют крупные сравнительные клинические испытания эффективности и безопасности таких лекарственных средств (ЛС). Полагают, что использование генерических препаратов может быть сопряжено со значительными трудностями, поскольку эти препараты могут иметь фармакокинетические характеристики, отличные от Сандиммуна Неорала [5].

Таким образом, проблема выбора наиболее эффективной и наименее затратной альтернативы между генериками СуА и микроэмульсионной лекарственной формой (Сандиммун Неорал) является чрезвычайно актуальной и широко обсуждается до настоящего времени.

Действие СуА основано на специфическом подавлении активации Т-клеток и синтеза лимфокинов путем связывания с комплексом кальцийнейрин–кальмодулин. Сандиммун Неорал, обладая высокой иммуносупрессивной активностью, позволяющей предотвращать отторжение трансплантата и увеличивать сроки его функционирования, является препаратом «критической» дозы и, следовательно, требует тща-

Телефон: *625-44-91. Куликов Андрей Юрьевич*

тельного фармакокинетического мониторинга концентрации в крови и коррекции дозы с целью обеспечения адекватного уровня иммуносупрессии и снижения риска развития побочных эффектов [14].

В настоящее время накоплен большой опыт мониторинга базальной концентрации (C_0) СуА в крови, однако этот способ оказался недостаточно чувствительным для оптимизации иммуносупрессии и индивидуальной оценки абсорбции у каждого конкретного пациента [9, 13]. В фармакокинетических исследованиях было выявлено, что лучше всего коррелирует с клиническими результатами экспозиция препарата, определяемая как AUC. Недостаточное значение этого показателя в ранние сроки после трансплантации увеличивает частоту и степень острого отторжения [9]. Определение AUC требует проведения полного фармакокинетического мониторинга с периодическим отбором проб и построением фармакокинетической кривой, что в условиях реальной клинической практики является затруднительным. Это является причиной того, что данный метод не получил широкого практического использования.

Рядом авторов было показано, что наибольшая вариабельность концентрации СуА в крови наблюдается в фазе абсорбции в течение первых четырех часов после приема препарата (AUC_{0-4}), при этом в большинстве случаев пик выраженности иммуносупрессивного действия и соответственно время достижения максимальной концентрации СуА в крови приходятся на 2 часа после приема препарата (C_2). В большом количестве исследований выявлена четкая корреляция между C_2 и AUC_{0-4} [10, 15, 18].

В ряде современных зарубежных и отечественных клинических исследований доказано преимущество C_2-мониторинга микроэмульсии СуА (Сандиммун Неорал) над C_0-мониторингом [1, 6, 7, 16, 24]. Полученные данные послужили основой для разработки и внедрения «Европейского консенсуса» по проведению иммуносупрессивной терапии на основе Сандиммуна Неорала с применением C_2-мониторинга [19]. Следует отметить, что данный «консенсус» не распространяется на генерики СуА, т. е. C_2-мониторинг генерических препаратов Циклоспорина в отличие от Сандиммуна Неорала не будет являться предиктором AUC и терапевтической концентрации СуА в крови, а следовательно и их клинической эффективности [9]. Использование генерических препаратов после окончания срока патентной защиты оригинального ЛС призвано сократить расходы и сделать лечение более доступным за счет того, что цена воспроизведенного ЛС значительно меньше, чем оригинального, вследствие отсутствия таких расходных процедур со стороны фирмы-производителя, как разработка, доклинические, клинические и постмаркетинговые исследования. При этом, если в начале изучения этой проблемы предполагали равную эффективность генерика и оригинального препарата на основании данных лабораторных исследований биоэквивалентности (биодоступности) и исследований на здоровых добровольцах, то в настоящее время подходы к оценке эквивалентности бренда и генерика существенно изменились [22].

Как было показано рядом авторов, подход, основанный на простом сопоставлении биоэквивалентности, неприменим к препаратам с узким терапевтическим окном и ЛС «критической дозы», к которым относится СуА, вследствие наличия внутрипопуляционной и индивидуальной вариабельности фармакокинетики этих ЛС [11]. Так, количество всосавшегося лекарственного средства после применения пероральной неэмульсионной лекарственной формы СуА может варьировать от 5 до 90% [4, 17]. Подобный разброс можно объяснить тем, что СуА является высоколипофильным веществом, и поэтому на его биодоступность влияет целый ряд факторов: состояние ЖКТ, наличие или отсутствие пищи в ЖКТ, функциональное состояние печени, количество желчи в просвете кишки, время, прошедшее после пересадки, и сопутствующие заболевания [4, 5]. Эти факторы могут варьировать в широких пределах как у конкретного пациента (интраиндивидуальная изменчивость), так и в группе реципиентов трансплантата (межиндивидуальная изменчивость).

Большинство авторов отмечают, что применение генерических препаратов в процессе замены одного препарата другим требует соблюдения определенных специальных стандартов безопасности. В настоящее время требуются доказательства терапевтической эквивалентности генерика инновационному препарату у четко определенного контингента больных. Для доказательства истинной биоэквивалентности генерика, относящегося к ЛС «критичной дозы», инновационному препарату, необходимо проведение исследований интраиндивидуальной вариабельности концентрации ЛС, а также исследования (с длительным сроком наблюдения) в целевых группах пациентов. По мнению FDA, фармацевты должны информировать врачей и пациентов об особенностях ЛС «критичной дозы», будь то генерик или оригинальное ЛС [23]. Работники здравоохранения должны обеспечивать контроль и соответствующий мониторинг при замене одного генерика другим или оригинального ЛС на генерик. По разработанным в России критериям гипотеза о биоэквивалентности признается, если изучаемые параметры ЛС «критичной дозы» не отличаются более чем на 15% в ту или иную сторону [2].

В исследовании, проведенном на базе химического факультета МГУ им М.В. Ломоносова и Брайтонского университета (2002 г.), было установлено, что между оригинальным препаратом микроэмульсии СуА (Сандиммун Неорал) и его генерическими препаратами имеются существенные различия.

Проблемой современного здравоохранения является выбор оптимальной медицинской, в том числе лекарственной, технологии с клинической и экономической точки зрения, т. е. с позиции эффективности и стоимости. Основой принятия решения по выбору медицинской технологии с названных позиций является фармакоэкономика.

В настоящее время российских сравнительных фармакоэкономических исследований Сандиммуна Неорала и генериков СуА по результатам проведенного информационного поиска по крупнейшим базам данных не обнаружено.

Исходя из этого, актуальным и целесообразным представляется проведение фармакоэкономического исследования иммуносупрессии в посттрансплантa-

ционном периоде, основанной на применении Сандиммуна Неорала в сравнении с генериками СуА.

В ходе фармакоэкономического исследования последовательно проанализировали эффективность, затраты и их соотношение в группах «Сандиммун Неорал» и «генерики Циклоспорина А (СуА)».

Анализ эффективности проводили на основе данных крупного (после трансплантации почки 16 801 пациент получали Сандиммун Неорал и 397 пациентов получали генерические препараты СуА) мультицентрового (194 центра) ретроспективного анализа, проведенного в рамках Collaborative Transplant Study. В качестве показателя эффективности использовали годичную выживаемость почки (CTS 2001).

В ходе исследования проводили оценку затрат на основное лекарственное средство (Сандиммун Неорал или генерик СуА), лечение острого отторжения трансплантата, в том числе потребовавшего назначения антител (высокие дозы кортикостероидов, поликлональные антитела), и гемодиализ после гибели трансплантата. Затраты на дополнительные иммуносупрессивные препараты (Мофетила Микофенолат, кортикостероиды, Азатиоприн), операцию трансплантации; диагностические лабораторные процедуры, фармакокинетический мониторинг в крови, лечение побочных эффектов (ПСД, диареи и др.) относили к постоянным и в ходе исследования не учитывали, так как при сравнении двух альтернатив эти затраты нивелируются.

Затраты на лекарственные средства для рутинной иммуносупрессии и купирования реакции острого отторжения рассчитывали, исходя из оптовых цен крупных фармацевтических дистрибьюторов (ЦВ Протек, Сиа Интернешнл, Шрея Корпорэйшн) по состоянию на 11 октября 2006 г.

Из всех зарегистрированных в России генериков СуА (Имуспорин, Циклопрен, Консупрен, Циклорал-ФС, Экорал, Циклоспорин, Циклоспорин Гексал) в прайс-листах фармацевтических дистрибьюторов фигурировал только Циклоспорин Гексал. Вследствие того, что в прайс-листах фармацевтических дистрибьюторов представлены цены в американских долларах, проводили пересчет на российские рубли по среднему курсу Центробанка РФ в октябре, который составил 27 руб./$.

Средние суточные дозы генериков СуА и Сандиммуна Неорала рассчитывали, исходя из данных, представленных в инструкциях по медицинскому применению СуА. Так, в инструкциях записано «лечение СуА следует начинать за 12 часов до операции в дозе от 10 до 15 мг/кг, разделенной на 2 приема; в течение 1–2 недель после операции препарат назначают ежедневно в той же дозе, после чего дозу постепенно снижают, под контролем концентрации Циклоспорина в крови, до достижения поддерживающей дозы 2–6 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема» (РЛС). Таким образом, средние суточные дозы для начальной и поддерживающей иммуносупрессии различались и составляли 12,5 и 4 мг/кг/сут соответственно; средняя длительность начальной иммуносупрессии составила 10,5 суток. Общее количество препарата на начальном и поддерживающем этапе лечения с учетом длительности и средних суточных доз составило 9,8; 51,9; 106,5 и 109,5 мг на начальную иммуносупрессию (10,5 суток), поддерживающую иммуносупрессию в течение 6 месяцев без 10,5 дня (172 дня), года без 10,5 дня (354,5 дня) и года (365 дней) соответственно. (Считали, что средняя масса человека (m) составляет 75 кг.)

На следующем этапе исследования, с учетом особенностей дозирования, определяли стоимость 1 мг лекарственного средства для всех ассортиментных позиций, а затем определяли среднее значение этого показателя.

На основании полученных данных рассчитывали затраты на основные ЛС по формуле: $C_1 = \overline{C}_{мг} \times V_1$, где C_1 – затраты на СуА (руб.); $\overline{C}_{мг}$ – средняя стоимость 1 мг ЛС (руб.); V_1 – общее количество ЛС (мг).

Далее рассчитывали затраты на лечение эпизодов острого отторжения в группах Неорала и генериков СуА. Для этого вначале определяли затраты на лечение одного случая острого отторжения, не требующего назначения антител.

Исходя из существующих рекомендаций по лечению острых отторжений (Метилпреднизолон в дозе 500–750 мг/сут в течение 3–4 дней), рассчитали среднюю дозу и среднюю длительность применения Метилпреднизолона, которые составили 625 мг/сут и 3,5 сут соответственно. На основании этих данных рассчитали общее количество Метилпреднизолона для купирования одного эпизода острого отторжения, которое составило 2187,5 мг.

Далее на основе данных прайс-листов фармацевтических дистрибьюторов рассчитывали стоимость 1 мг ЛС, среднее значение этого показателя и стоимость лечения одного эпизода острого отторжения (C_{1AGR}) по формуле: $C_{1AGR} = \overline{C}_{мг} \times V_{Мет}$, где C_{1AGR} – стоимость лечения одного эпизода острого отторжения; $\overline{C}_{мг}$ – среднее значение стоимости 1 мг ЛС; $V_{Мет}$ – общее количество Метилпреднизолона для купирования одного эпизода острого отторжения.

Вследствие того что в сравниваемых группах частота острых отторжений различалась, стоимость лечения одного эпизода острого отторжения умножали на удельный вес острых отторжений в сравниваемых группах, определенный в ходе ретроспективного анализа данных о проведенных ретроспективных клинических исследованиях (РКИ).

Единственным обнаруженным в ходе информационного поиска РКИ, в котором были сравнены частоты эпизодов острого отторжения, повторного острого отторжения и острого отторжения, потребовавшего назначения антител, явилось РКИ, проведенное D.J. Taber et al. в 2005 г. [25]. Это ретроспективное исследование было проведено в одном центре в США, где в госпитальном формуляре терапия Сандиммуном Неоралом у *de novo* пациентов с трансплантатом почки была заменена генериком СуА (Генграф). В группу Сандиммуна Неорала вошло 100 пациентов, в группу генерика – 88 пациентов. Выявлено, что в течение 6 мес. эпизоды острого отторжения наблюдались чаще в группе генерика (39% по сравнению с 25% в группе Сандиммуна Неорала). Пациентам группы генерика чаще требовались антилимфоцитарные препараты для лечения эпизодов острого отторжения (19 *vs* 8%, p = 0,002).

Следует отметить, что данные об эффективности Генграфа (Abbot Laboratories), представленные в описанном РКИ, были экстраполированы на всю группу генериков СуА вследствие отсутствия информации о РКИ других генериков СуА по показателю «частота острого отторжения», а также в связи с тем, что данный препарат был зарегистрирован в США в соответствии с высокими требованиями к качеству и эффективности ЛС.

На следующем этапе исследования рассчитывали затраты на лечение реакций острого отторжения, требующих назначения антител.

В прайс-листах крупнейших фармацевтических дистрибьюторов не было обнаружено ЛС антитимоцитарных антител, поэтому использовали аптечные цены ЛС, опубликованные на сайте www.medlux.ru, по состоянию на 11 октября 2006 г.

Расчет суммарного количества ЛС антитимоцитарных антител ($V_{Атгам}$) базировался на существующих рекомендациях по лечению эпизодов острого отторжения (Антитимоцитарный глобулин (Атгам) применяют в дозе 10–15 мг/кг/сут, всего 21 доза в течение 28 дней) по аналогии с расчетом суммарного количества Неорала и генериков СуА. Средняя суточная доза Атгама составила 12,5 мг/кг/сут, а суммарная – 19,69 г.

Атгам в розничной сети был представлен одной ассортиментной позицией (50 мг/мл, амп. 5 мл, N5). В связи с этим расчету стоимости 1 мг ЛС предшествовал расчет средней стоимости упаковки Атгама.

После определения средней стоимости 1 мг ЛС и суммарного количества Атгама рассчитывали стоимость лечения одного эпизода острого отторжения, потребовавшего назначения антител по формуле: $C_{1АТ} = C_{мг} \times V_{Атгам}$, где $C_{1АТ}$ – стоимость лечения одного эпизода острого отторжения, потребовавшего назначения антител (руб.); $C_{мг}$ – стоимость 1 мг ЛС (руб.); $V_{Атгам}$ – суммарное количество Атгама (мг). После этого стоимость лечения одного острого отторжения, потребовавшего назначения антител, умножали на частоту таких эпизодов в сравниваемых группах.

Заключительным этапом анализа являлось определение затрат, связанных с гибелью трансплантата.

В соответствии с существующими рекомендациями после гибели трансплантата необходимо возобновление гемодиализа. Расчет проводили на основе данных о стоимости сеанса гемодиализа в крупнейших клинических центрах: ММА им. И.М. Сеченова (Клиника нефрологии, терапии и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева) и ЦКБ □ 1 ОАО «РЖД», существующих рекомендаций по гемодиализу при ХПН и данных о выживаемости почечного трансплантата, полученных в ходе анализа эффективности иммуносупрессии после трансплантации почки. Для этого вначале рассчитывали среднюю стоимость одного сеанса гемодиализа. Затем с учетом того, что в случае ХПН требуется 3 сеанса гемодиализа в неделю, а в году 52 недели, рассчитывали количество сеансов гемодиализа в год, которое составило 156 сеансов.

Далее рассчитывали стоимость гемодиализа на одного человека в год по формуле: $C_Г^{год} = Г_{год} \times C^1_Г$, где $C_Г^{год}$ – стоимость гемодиализа в год (руб.); $C^1_Г$ – средняя стоимость одного сеанса гемодиализа (руб.); $Г_{год}$ – количество сеансов гемодиализа в год (сеансов). После этого стоимость гемодиализа на одного человека в год умножали на годичную летальность, которая была выяснена в ходе анализа эффективности.

На заключительном этапе анализа затрат проводили суммирование затрат, полученных на предыдущих этапах, и определение экономической выгоды за двухлетний период после трансплантации.

После определения затрат и эффективности проводили сопоставление данных показателей и рассчитывали коэффициенты «стоимость–эффективность» (*CER*) для каждой альтернативной медицинской технологии по формуле: $CER = C/E$, где C – затраты; E – эффективность. Те медицинские технологии, которые будут иметь меньший *CER*, можно рассматривать как фармакоэкономически наиболее целесообразные для применения медицинские технологии.

В соответствии с методикой проведения исследования анализ эффективности проводили на основе исследования CTS (2001). Годичная выживаемость трансплантата составила 88 и 78% для Сандиммуна Неорала и генериков СуА соответственно ($p < 0,01$), т. е. Неорал по этому показателю является эффективнее генериков СуА (рис.).

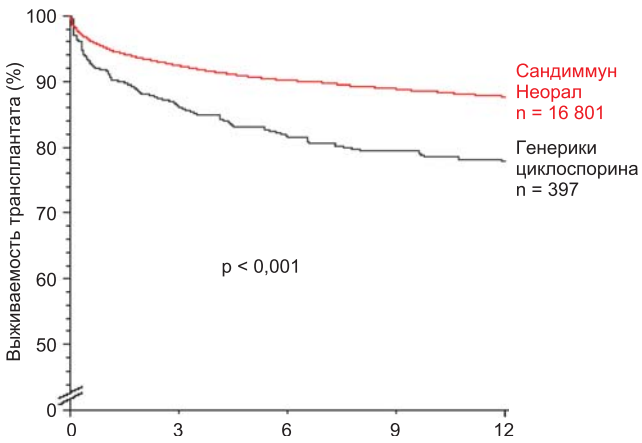


Рис. Выживаемость пересаженной почки на фоне применения Сандиммуна Неорала и генериков Циклоспорина (www.ctstransplant.org)

Расчеты показали, что среднее значение стоимости 1 мг ($\overline{C_{мг}}$) Сандиммуна Неорала и генериков СуА, которое составило 2,12 и 1,23 мг соответственно. На следующем этапе анализа затрат рассчитывали стоимость начальной и поддерживающей иммуносупрессии по приведенным формулам (табл. 1).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, стоимость как начальной, так и поддерживающей иммуносупрессии Сандиммуном Неоралом была выше, чем генериками СуА: начальной – более чем на 3,6 тыс. руб./чел.; за первые 6 месяцев после трансплантации – более чем на 22,9 тыс. руб./чел. (19 324 + 3665 = 22 989); за первый год после трансплантации – более чем на 44,3 тыс. руб./чел. (39 653 + 3665 = 43 318); за каждый последующий год – более чем на 40,7 тыс. руб./чел. Средняя стоимость 1 мг Метилпреднизолона составила 1,26 руб./мг. С учетом того, что общая доза Метилпреднизолона на купирование одного случая острого отторжения составила 2,19 г, рассчитали затраты на

Таблица 1

Стоимость иммуносупрессии Сандиммуном Неоралом и генериками СуА

Показатель	Начальная иммуносупрессия	6 месяцев без 10 дней	Год	Год без 10 дней
Доза ЛС, мг	9,8	51,9	109,5	106,5
Генерики, руб.	12 077	63 672	134 337	130 657
Сандиммун Неорал, руб.	15 742	82 996	175 108	170 310
Разница стоимости, руб.	3665	19 324	40 771	39 653

Таблица 2

Общие затраты в группе Сандиммуна Неорала и генериков СуА в течение 2 лет после трансплантации на 100 больных, руб.*

Группа	Общая стоимость лечения отторжений	Стоимость начальной иммуно-супрессии	Стоимость года без 10,5 дня поддерживающей терапии	Стоимость года поддерживающей терапии	Стоимость гемодиализа после гибели трансплантата	Общая стоимость 2 лет, руб.
Сандиммун Неорал	5 274 164	1 574 169	17 031 011	17 510 758	17 389 008	58 779 111
Генерики	12 479 683	1 159 350	13 065 691	13 433 738	31 879 848	72 018 310

** Вследствие использования данных, полученных в описанных РКИ, на данном этапе исследования не учитывали затраты на:*
1) купирование острых кризов отторжения, возникших за период от 6 до 24 месяцев после трансплантации;
2) гемодиализ после гибели трансплантата за период от 0 до 12 месяцев;
3) гемодиализ после гибели трансплантата, которая произошла в течение второго года.
Следствием того, что данные затраты не были учтены, является занижение затрат в группе менее эффективной иммуносупрессии.

купирование одного случая острого отторжения, которые составили 2753 руб. Затем рассчитывали затраты на купирование острых кризов отторжения в группах Сандиммуна Неорала и генериков СуА. Для этого на основании данных о частоте острых отторжений и повторных острых отторжений [25] было рассчитано общее количество отторжений в сравниваемых группах как сумма первичных и повторных отторжений: 25 + 4 = 29 острых отторжений в группе Сандиммуна Неорала и 39 + 13 = 52 острых отторжения в группе генериков СуА. Затраты на лечение острого криза отторжения Метилпреднизолоном составили 79 834,72 и 143 151,91 руб. в группах Сандиммуна Неорала и генериков СуА соответственно.

На следующем этапе расчетов определяли затраты на лечение кризов отторжения, потребовавших назначения антител. Для этого рассчитали среднюю стоимость упаковки Атгама, стоимость 1 мг Атгама и общую дозу Атгама, которые составили 41 224,83 руб., 33 руб./мг и 19 687,5 мг соответственно. На основе полученных значений рассчитывали затраты на купирование одного эпизода острого отторжения, потребовавшего назначения антител, которые составили 649 291,1 руб. Далее с учетом частоты отторжений, потребовавших назначения антител, рассчитывали затраты на купирование таких отторжений в группах Сандиммуна Неорала и генериков СуА; они составили 5 194 329 и 12 336 531 руб. соответственно.

В соответствии с методикой исследования на следующем этапе анализа затрат рассчитывали затраты на гемодиализ, требующийся после гибели трансплантата, в сравниваемых группах.

Для этого вначале рассчитали среднюю стоимость одного сеанса гемодиализа, которая составила 9289 руб. Затем с учетом того, что количество сеансов гемодиализа в год составляет 156, рассчитали стоимость гемодиализа на одного человека в год, которая составила 1 449 084 руб./год.

Далее с учетом данных о годичной почечной смерти трансплантатов, которая составила 12 и 22% для Сандиммуна Неорала и генерика СуА соответственно, затраты на гемодиализ в сравниваемых группах составили порядка 17,4 млн руб. в группе Сандиммуна Неорала и около 31,9 млн руб. в группе генериков СуА.

Для расчета экономической выгоды при использовании Сандиммуна Неорала по сравнению с генериками СуА суммировали все затраты, понесенные в течение 2 лет в сравниваемых группах (табл. 2).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, затраты в течение 2 лет после трансплантации, с учетом имеющихся допущений, составляют около 58,8 млн руб. и 72,0 млн руб. на 100 человек в группах Сандиммуна Неорала и генериков СуА соответственно. Экономическая выгода при использовании Сандиммуна Неорала составляет более 13,2 млн руб. на 100 человек.

После определения затрат и эффективности проводили сопоставление этих показателей и расчет показателя «затраты–эффективность» (CER) (табл. 3).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, иммуносупрессия Сандиммуном Неоралом является наименее затратной при наибольшей эффективности. Таким образом, несмотря на меньшую стоимость начальной и поддерживающей иммуносупрессии в группе генериков СуА по сравнению с Сандиммуном

Таблица 3

Затраты, эффективность и CER Сандиммуна Неорала и генериков СуА

Препараты	Общие затраты за 2 года на 100 чел., млн руб.	Годичная выживаемость почечного трансплантата, %	CER
Сандиммун Неорал	58,78	88	0,668
Генерики СуА	72,02	78	0,923

Неоралом, при учете всех затрат последняя альтернатива является менее затратной при большей эффективности.

Выводы

Фармакоэкономическая сравнительная экспертиза Сандиммуна Неорала и лекарственных средств, содержащих Циклоспорин А в немикроэмульсионной форме (генерики), установила, что применение Сандиммуна Неорала является научно обоснованным с экономической точки зрения методом иммуносупрессии после трансплантации почки.

Клинические преимущества Сандиммуна Неорала по сравнению с генериками (эффективность, оцененная по выживаемости почечного трансплантата) сопровождаются существенной экономической выгодой, которая составляет около 5 млн руб. на 100 реципиентов трансплантата в течение 6 месяцев после трансплантации и более 13,2 млн руб. на 100 человек за 2 года. Исходя из полученных данных, переход с генерика на Сандиммун Неорал позволит дополнительно лечить более чем на 23% больше реципиентов трансплантата.

Реальные экономические преимущества Сандиммуна Неорала по сравнению с генериками могут быть более значительны, поскольку в настоящем исследовании использованы усредненные данные об эффективности генерических препаратов. Полученные прогнозные значения фармакоэкономических показателей создают основу для сравнительного клинико-экономического анализа Сандиммуна Неорала и генериков.

Литература

1. *Байкова В.Н., Ледовских М.В., Иванов А.В.* и соавт. Оценка эффективности проведения терапевтического лекарственного мониторинга Циклоспорина по точке C_2 у пациентов после аллогенной трансплантации почки. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2006; 2: 13–17.
2. *Белоусов Ю.Б.* Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных средств. М., 2001.
3. *Зырянов С.К.* Дженерики: преимущества и недостатки. Фармацевтический вестник 2006, сентябрь; 28 (433).
4. *Моисеев С.В.* Циклоспорин: связь между фармакокинетикой и клинической эффективностью. Клиническая фармакология и терапия 2004; 13 (1): 44–48.
5. *Столяревич Е.С.* Сандиммун Неорал и генерические препараты Циклоспорина; проблема взаимозаменяемости. Нефрология и диализ 2006; 8 (2): 141–146.
6. *Столяревич Е.С., Суханов А.В., Багдасарян А.Р., Баранова Ф.С., Попова Л.К., Федорова Н.Д., Томилина Н.А.* К вопросу об оптимизации мониторинга терапии препаратами Циклоспорина в поздние сроки после аллотрансплантации почки. Нефрология и диализ 2004; 6 (2): 170–177.
7. *Филипцев П.Я., Сокольский А.С., Колендо С.Е.* Преимущества C_2-мониторинга Циклоспорина у больных в раннем послеоперационном периоде. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2004; 3: 3–4.
8. *Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Томилина Н.А., Ермакова И.П.* Трансплантация почки. В кн.: Трансплантология: Руководство под ред. В.И. Шумакова. М.: Медицина, 1995.
9. *Belitsky P.* et al. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. Transplant Proc 2000; 32 (Suppl. 3a): 45–52.
10. *Cantarovich M., Besner J.-G., Barkun J.S.* et al. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. Clin Transplant 1998; 12: 243–249.
11. *Catteneo D., Perico N., Remuzzi G.* Generic cyclosporine formulation: more open question than answers. Transplant Int 2005; 18: 371–378.
12. *CTS* Collaborative Study. Newsletter 1. 2001. www.ctstransplant.org.
13. *Johnston A., Belitski P., Frei U.* et al. Potential clinical implications of substitution of generic cyclosporine formulations for cyclosporine microemulsion (Neoral) in transplant recipients. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60 (6): 389–395.
14. *Kahan B.D.* Consideration concerning generic formulation of immunosuppressive drug. Transplant Proc 1999; 31: 1635.
15. *Kees F., Mair G., Dittmar M., Bucher M.* Cicloral versus Neoral: a bioequivalence study in healhy volunteers on the influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Cicloral. Transplant Proc 2004; 36: 3234–3238.
16. *Keown P.* et al. An economic model of 2-hour post-dose cyclosporin monitoring in renal transplantation. Pharmacoeconomics 2004; 22 (10): 621–632.
17. *Lindholm A.* Factors influencing the pharmacokinetic in man. Ther Drug Monit 1991; 13: 465–477.
18. *Mahalati R., Belitsky P., Sketris I.* et al. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. Transplantation 1999; 68: 55–62.
19. *Nashan B.* et al. Use of Neoral C_2 monitoring: a European consensus. Transplant Int 2005; 18: 768–778.
20. *Pascual M.* et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med 2002; 366 (8): 580–590.
21. *Pfeffer P., Stefoni S., Carreno C.* et al. for the Mozart Study Group. Monitoring of 2-hour Neoral absorption in renal transplantation shows low incidence of acute rejection in the early post-graft period: interim results of the Mozart Study. Am J Transplant 2002; 2 (Suppl. 3): 399.
22. *Ponticelli C.* Generic cyclosporine: A word of caution. J Nephrol 2004; 17 (Suppl. 8): S1–S5.
23. *Sabatini S.* et al. Drug substitution in transplantation: a national kidney foundation white paper. Am J Kidney Dis 1999; 33 (2): 389–397.
24. *Stefoni S., Midtved K., Cole E.* et al. Efficacy and safety outcomes among *de novo* renal transplant recipients managed by C_2 monitoring of cyclosporine a microemulsion: result of 12-month, randomized, multicenter study. Clin Transplant 2005; 79: 577–583.
25. *Taber D.J., Baillie G.M., Ashcraft E.E.* et al. Does bioequivalence between modified cyclosporine formulations translate into equal outcomes? Transplantation 2005; 80 (11): 1633–1635.