

Фармакоэкономические аспекты применения различных схем иммуносупрессивной фармакотерапии после трансплантации почки

А.Ю. Куликов

НИИ фармации ММА им. И.М. Сеченова, лаборатория фармакоэкономики

Для выявления фармакоэкономически преимущественной схемы иммуносупрессивной фармакотерапии, используемой после трансплантации почки среди уже ранее применявшихся схем иммуносупрессии, а также определения места новых режимов иммуносупрессии на основе Сертикана было проведено сравнение следующих альтернатив: Сандиммун Неорал, полные дозы (Неорал/ПД) + СеллСепт (ММФ) + кортикостероиды (КС): (Неорал/ПД+ММФ+КС); Сандиммун Неорал, редуцированные дозы (Неорал/РД) + Сертикан (С) + кортикостероиды (КС): (Неорал/РД+С+КС); Програф, полные дозы (П/ПД) + СеллСепт (ММФ) + кортикостероиды (КС): (Програф/ПД+ММФ+КС). По результатам ретроспективного фармакоэкономического исследования иммуносупрессии после трансплантации почки с использованием метода «минимизации затрат» на основании данных полученных в сравнительных клинических исследованиях можно сделать вывод о том, что использование для иммуносупрессии после трансплантации почки комбинаций Сандиммуна Неорала в полных дозах с СеллСептом (СеллСепт+Неорал/ПД) и Сандиммуна Неорала в редуцированных дозах с Сертиканом (Сертикан+Неорал/РД) значительно превосходят схему Програф+СеллСепт.

Ключевые слова: трансплантация почки; иммуносупрессия; метод «минимизации затрат».

Для многих пациентов трансплантация органов остается терапией выбора. Так, в США ежегодно проводится более 12000 трансплантаций почки (1). За последние 20 лет результаты трансплантации солидных органов, таких как, почки и сердце, значительно улучшились. Это связано с развитием иммуносупрессивной терапии, совершенствованием техники хирургических вмешательств и улучшением медицинской помощи в целом. Внедрение современных протоколов иммуносупрессии позволило значительно сократить частоту развития острого отторжения в течение первых 6 мес., в течение первого года и в отдаленном периоде на протяжении 2 лет после трансплантации почки. Однако, как показали дальнейшие наблюдения, снижение частоты острого отторжения не привело к увеличению продолжительности жизни трансплантата в целом и до настоящего времени остается актуальной проблема прогрессирующей дисфункции аллотрансплантата, которая приводит к снижению функции пересаженного органа и, в итоге, к потере трансплантата (2,3).

В настоящее время специфического лечения хронического отторжения трансплантата не существует. Неблагоприятные исходы могут быть вызваны недостаточной или повышенной концентрацией иммуносупрессантов (в частности, ингибиторов кальцинейрина) в крови. При недостаточности концентрации ингибиторов кальцинейрина может развиваться острое и/или хроническое отторжение трансплантата. При развитии этого осложнения проводят гемодиализ.

При избыточности концентрации ингибиторов кальцинейрина развивается нефротоксичность, инфекционные осложнения, лимфомы. Кроме этого, серьезным осложнением трансплантации является посттрансплантационный сахарный диабет (ПСД). ПСД имеет особое значение в развитии кардиоваскулярной патологии, является тяжелым осложнением после трансплантации органов, ухудшающим отдаленный прогноз и качество жизни данных пациентов, а также связан с большими материальными затратами. Данное осложнение сопряжено с увеличением риска потери трансплантата на 63% ($p < 0,0001$) и смерти на 87% ($p < 0,0001$) (4). При развитии посттрансплантационного сахарного диабета требуется снижение дозы кортикостероидов, назначение гипогликемической терапии, постоянного самостоятельного мониторинга уровня глюкозы в крови и ежегодного мониторинга осложнений сахарного диабета (5). Неблагоприятной конечной точкой при неэффективности проводимого лечения является гибель трансплантата.

Среди основных современных направлений оптимизации иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде фигурируют такие, как совершенствование лекарственной формы циклоспорина – микроэмульсия Сандиммун Неорал (CyA) и способов мониторинга концентрации циклоспорина в крови (С2 мониторинг Сандиммуна Неорала), разработка новых молекул, использование различных вариантов комбинированной фармакотерапии, а также включение в комплекс иммуносупрессии индукционной терапии, состоящей из применения моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-2 (базиликсимаб или даклизумаб), что существенно снижает частоту реакции острого отторжения. Сертикан (эверолимус) является новым пероральным ингибитором пролиферативного сигнала. Его применение в сочетании со сниженными дозами Сандиммуна Неорала продемонстрировало выраженную иммуносупрессивную активность и способность предотвращать ремоделирование сосудов и утолщение интимы – основных компонентов патогенеза прогрессирующей дисфункции трансплантата (6).

Таким образом, проблемой современного здравоохранения является выбор оптимальной медицинской, в частности лекарственной, технологии как с клинической, так и с 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, посвященных использованию комбинаций Сандиммуна Неорала в полных и редуцированных дозах в сочетании с Сертиканом (эверолимус) и стандартных схем применения ингибиторов кальциневрина в полной дозе в сочетании с ММФ и кортикостероидами, по результатам

Код исследования	Ссылка Год	Дизайн	Длительность	Число больных	Сравниваемые альтернативы
B156	Nashan 2004 ⁽⁷⁾	рандомизированное открытое	3 года	58 53	Сертикан 3 мг/сут + Сандиммун Неорал/ПД Сертикан 3 мг/сут + Сандиммун Неорал/ПД (в комбинации: базиликсимаб + кортикостероиды)
B201	Vitko 2004 ⁽⁸⁾	двойное слепое 1 год, открытое-2-3 годы	3 года	194 198 196	Сертикан 1,5 мг/сут Сертикан 3,0 мг/сут ММФ 2 г/сут (в комбинации: Сандиммун Неорал /ПД + кортикостероиды)
B251	Lorber 2005 ⁽⁹⁾	рандомизированное, двойное слепое 1 год, открытое-2-3 годы	3 года	193 194 196	Сертикан 1,5 мг/сут Сертикан 3,0 мг/сут ММФ 2 г/сут (в комбинации: Сандиммун Неорал/ПД+кортикостероиды)
A2306	Vitko 2004 ⁽¹⁰⁾	рандомизированное, открытое	1 год	112 125	Сертикан 1,5 мг/сут или 3,0 мг/сут под контролем концентрации (в комбинации: Сандиммун Неорал/ПД + кортикостероиды)
A2307	Vitko 2004 ⁽¹¹⁾	рандомизированное, открытое	1 год	117 139	Сертикан 1,5 мг/сут или 3,0 мг/сут под контролем концентрации (Неорал/ПД + базиликсимаб + кортикостероиды)

РД — редуцированная доза; ПД — полная доза; в скобках указаны ЛС, назначавшиеся во всех сравниваемых в РКИ группах
Таблица 1. РКИ, посвященные применению различных схем иммуносупрессии на основе Сертикана и СуА после трансплантации почки

проведенного информационного поиска по крупнейшим базам данных не обнаружено.

В контексте растущего количества альтернативных методов терапии появляется проблема выбора оптимальной медицинской технологии.

Исходя из этого актуальным и целесообразным представляется проведение сравнительного фармакоэкономического исследования новых современных режимов комбинированной иммуносупрессивной терапии в посттрансплантационном периоде.

Целью настоящего исследования было выявление фармакоэкономически преимущественной схемы иммуносупрессивной фармакотерапии, используемой после трансплантации почки среди уже ранее применявшихся схем иммуносупрессии, а также определить место новых режимов иммуносупрессии на основе Сертикана.

Сравниваемые альтернативы:

1. Сандиммун Неорал, полные дозы (Неорал/ПД) + СеллСепт (ММФ) + кортикостероиды (КС): (Неорал/ПД+ММФ+КС);

2. Сандиммун Неорал, редуцированные дозы (Неорал/РД) + Сертикан (С) + кортикостероиды (КС): (Неорал/РД+С+КС);

3. Програф, полные дозы (П/ПД) + СеллСепт (ММФ) + кортикостероиды (КС): (Програф/ПД+ММФ+КС).

На первом этапе ФЭК исследования проводили ретроспективный анализ эффективности на основе данных о проведенных клинических исследованиях.

В результате информационного поиска было обнаружено несколько клинических исследований, сравнивающих различные схемы иммуносупрессивной терапии. Так, в частности ряд исследований посвящено сравнению схем терапии, содержащих Сертикан (табл. 1).

В РКИ, которые представлены в таблице 1 критериями оценки эффективности служили: частота «неудач терапии», частота подтвержденного биопсией острого отторжения (ПБОО), выживаемость трансплантата и пациента и уровень креатинина в плазме крови.

Названные критерии эффективности оценивали через 6, 12 и 24 месяца для исследований A2306 и A2307 и через 6, 12, 24 и 36 месяцев для исследований B156, B201 и B251.

В результате информационного поиска обнаружена, также группа исследований, в которых было проведено сравнение режимов иммуносупрессии, в которых применяли стандартные дозы ингибиторов кальциневрина (Сандиммун Неорал или Програф) в комбинации с

ММФ и кортикостероидами (табл. 2).

Критериями эффективности в представленных в таблице 2 анализах крупных баз данных, отслеживающих судьбу пациентов, перенесших трансплантацию почки и получавших иммуносупрессию различными ингибиторами кальциневрина в сочетании с ММФ и кортикостероидами являлись частота острого отторжения трансплантата, выживаемость трансплантата и пациента.

Ссылка (год)	Длительность наблюдения	Количество пациентов	Сравниваемые альтернативы
Bunnapradist 2005 ⁽¹²⁾	5 лет	4686 2393	Сандиммун Неорал Програф (в комбинации: ММФ + кортикостероиды)
Kaplan 2003 ⁽¹³⁾	5 лет	3070 3070	Сандиммун Неорал Програф (в комбинации: ММФ + кортикостероиды)
Irish 2003 ⁽¹⁴⁾	3 года	7319 2130	Сандиммун Неорал Програф (в комбинации: ММФ + кортикостероиды)

* - в скобках указаны ЛС, назначавшиеся всем пациентам в сравниваемых группах.

Таблица 2. РКИ, посвященные сравнению иммуносупрессивных режимов на основе ингибиторов кальциневрина в комбинации с ММФ и кортикостероидами после трансплантации почки

Метод ФЭК исследования был выбран на основе результатов анализа эффективности – в случае равной эффективности (отсутствия достоверных различий) целесообразно использовать метод «минимизации стоимости», в то время как при наличии достоверных различий в эффективности необходимо применять метод «стоимость-эффективность».

Пациенту, перенесшему трансплантацию для поддержания функционирующего трансплантата необходимо принимать иммуносупрессивную терапию в течении всей жизни. Частота неблагоприятных эпизодов (острых отторжений, гибели трансплантата) имеет обратную экспоненциальную зависимость и снижается в течение первого года после трансплантации до минимума. В большинстве РКИ эффективность терапии оценена именно за этот период, а также за период 2 и 3 года.

Для характеристики стоимости поддерживающей иммуносупрессии потребность в ней пересчитывали на один месяц и один год.

Выбор и обоснование видов затрат

В контексте сравнительного характера исследования затраты были условно разделены на постоянные и переменные. Постоянные – это затраты которые были приняты равными в сравниваемых группах больных. Переменные – различаются в сравниваемых группах.

К постоянным относили затраты, связанные с: проведением операции трансплантации, диагностическими и лабораторными процедурами, фармакокинетическим мониторингом ЛС в крови (С2-мониторинг Неорала и С0-мониторинг Прографа, Сертикана), с препаратами, назначаемыми одинаково во всех сравниваемых группах (кортикостероиды), неэффективнос-

тью лечения (лечение острого отторжения трансплантата: высокие дозы кортикостероидов, поликлональные антитела и др. ввиду отсутствия достоверных различий в эффективности), гемодиализ после развития хронического отторжения и гибели трансплантата.

К переменным затратам относили затраты на: иммуносупрессивную терапию (собственно сравниваемые лекарственные средства).

При сравнении затрат на исследуемые медицинские технологии постоянные затраты будут равны в сравниваемых группах, поэтому их учет не проводили.

Источники информации о стоимости лекарственных средств (ЛС).

Оптовые цены крупнейших российских фармацевтических дистрибьюторов (ЦВ Протек, Шрея Корпорэйшн) по состоянию на 03.12.2007. Исключение составили цены Сертикана, представленные компанией Новартис и превышающие представленные в прайс-листах фармацевтических дистрибьюторов. При пересчете цен ЛС на российские рубли с американских долларов использовали курс доллара Центробанка на указанную дату (1 \$ = 24.95 руб.).

Информация о дозировании ЛС

Суточные дозы ЛС рассчитывали исходя из Инструкций по медицинскому применению, утвержденных в установленном порядке и внесенных в «Регистр лекарственных средств».

Сертикан: «Пациентам, перенесшим трансплантацию почки и сердца, нужно применять как можно скорее начальную дозу препарата 0,75 мг дважды в сутки после трансплантации. Суточную дозу Сертикана следует назначать перорально в двух разделенных дозах (2 раза в сутки). Препарат нужно принимать либо с пищей, либо между приемами пищи и одновременно с циклоспорином (в виде микроэмульсии). Может потребоваться коррекция режима дозирования Сертикана с учетом достигнутых концентраций в плазме крови, переносимости, индивидуального ответа на лечение, изменений сопутствующей медикаментозной терапии и клинической ситуации. Коррекцию режима дозирования можно проводить с интервалами 4-5 дней». Суточная доза = 1,5 мг.

Сандиммун Неорал: «лечение Сандиммуном Неоралом 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/сутки, разделенной на 2 приема». На основании этих данных определили средние суточные дозы, которые составили 12,5 мг/кг/сут (10+15)/2) в течение 15 дней и 4 мг/кг/сут (2+6)/2) в течение последующих лет жизни. Редукция дозы Сандиммуна Неорала принималась равной 50% от полной дозы (15, 16, 17).

Програф: «Пациентам, которым не проводилась базисная терапия (направленная на стимуляцию выработки антител) пероральную терапию Прографом необходимо начинать с дозировки 0,30 мг/кг/сутки, разделив эту дозу на два приема; терапию препаратом следует начать примерно через 24 часа после завершения операции; пациентам, получающим базисную терапию, рекомендуется начать пероральное применение препарата с дозировки 0,20 мг/кг/сутки, разделив её на два приема». Средние суточные дозы Прографа составили: 0,3 мг/кг/сутки в течение 15 дней и 0,2 мг/кг/сутки в

течение последующих лет жизни.

СеллСепт: «Внутрь, натошак. Для профилактики отторжения трансплантата — по 1 г 2 раза/день в комбинации с кортикостероидами и циклоспорином.» Суточная доза = 2г = 2000 мг.

Последовательность расчета затрат

Расчет общей стоимости сравниваемых альтернатив состоял из следующих основных этапов:

1. Определение стоимости одной единицы ЛС (миллиграмма) на основании цены упаковок имеющихся ассортиментных позиций лекарственных препаратов и их дозировок.
2. Расчет объема каждого ЛС, необходимого для проведения иммуносупрессии одному реципиенту трансплантата (в месяц, в год) на основании данных о дозировании ЛС.
3. Определение стоимости каждого ЛС на одного реципиента трансплантата (в месяц, в год).
4. Расчет стоимости сравниваемых альтернатив (на одного реципиента трансплантата, в месяц, в год).

Стоимость одного миллиграмма ЛС ($C_{мг}$) определяли с учетом дозировок ЛС по формуле 1.

$$C_{мг} = \frac{C_{уп}}{n \times d}; \quad (1)$$

Где: $C_{уп}$ — стоимость упаковки ЛС (руб.);

n — количество единиц ЛС (таблеток, ампул) в упаковке (штук);

d — дозировка единицы ЛС (мг/штук).

Затем определяли среднее значение стоимости 1 мг ЛС.

Общее количество (объем) рассчитывали для каждого ЛС отдельно в зависимости от особенностей дозирования, представленных в инструкциях по медицинскому применению препаратов.

Для Неорала и Прографа использовали формулу 2.

$$V_{ик} = D \times m \times T \quad (2)$$

Где: $V_{ик}$ — объем ЛС — ингибиторов кальцинейрина, мг;

D — средняя суточная доза ЛС, мг/кг/сутки;

m — средний вес тела человека, кг;

T — продолжительность лечения, сутки.

При расчетах средний вес человека (m) принимали равным 75кг. (от 50кг до 100кг)

На следующем этапе исследования полученные данные о стоимости 1мг и объеме ЛС перемножали:

$$C = C_{мг} \times V \quad (3)$$

Где: C — стоимость ЛС на одного пациента в год (в месяц), руб.;

V — объем ЛС, мг;

и определяли стоимости каждой сравниваемой схемы иммуносупрессии, которые подвергали сравнению и определению разницы.

На заключительном этапе фармакоэкономического исследования проводили сопоставление затрат, определяли преимущественную, с позиции фармакоэкономики, альтернативу и рассчитывали экономию денежных средств при использовании преимущественной альтернативы.

В заключение, с целью более наглядного представления результатов рассчитывали ежегодную экономию денежных средств при применении менее затратной схемы иммуносупрессии (ΔC) по формуле 4 и упущенные возможности при лечении более затратным ЛС (Q) по формуле 5.

$$\Delta C = C_2^{high} - C_2^{low} \quad (4)$$

$$Q = \frac{\Delta C}{C_2^{low}} \quad (5)$$

Где: C_2^{high} — затраты на поддерживающее лечение более затратным ЛС, руб/чел/год;

C_2^{low} — затраты на поддерживающее лечение менее затратным ЛС, руб/чел/год;

Код РКИ	B201		B251		A2306	A2307
ЛС	Сертикан 1,5 мг/сут + Неорал/ПД	ММФ 2 г/сут + Неорал/ПД	Сертикан 1,5мг/сут под контролем концентрации + Неорал/ПД	ММФ 2 г/сут + Неорал/ПД	Сертикан 1,5мг/сут под контролем концентрации + Неорал/ПД С2 мониторинг	Сертикан 1,5мг/сут под контролем концентрации + Неорал/ПД С2 мониторинг
Эффективность	к концу первого года:					
«Неудача терапии»*	29,9%	31,1%	24,9%	27,6%	28%	20%
ПБОО**	23,2%	24,0%	19,2%	24,0%	26%	13,7%
Потеря трансплантата	4,6%	9,2%	8,8%	5,1%	5,4%	-
Смерть пациента	5,2%	2,6%	3,1%	2,0%	0,9%	-
	к концу 3-го года:					
«Неудача терапии»*	33,0%	37,2%	23,8%	26,5%	30%	20%
ПБОО**	24,2%	26,5%	21,8%	25,0%	27%	16%
Потеря трансплантата	7,2%	10,7%	2,6%	2,0%	-	-
Смерть пациента	7,7%	8,2%	1,6%	1,0%	-	-

*«Неудача терапии» - ПБОО, потеря трансплантата, смерть пациента, выход из исследования;

ПБОО — подтвержденное биопсией острое отторжение

Таблица 3. Результаты клинических исследований B201 и B251, а также A2306

Показатель «упущенных возможностей» показывает сколько дополнительно пациентов в год можно пролечить при переходе на менее затратное ЛС.

Анализ эффективности

В соответствии с методикой исследования анализ эффективности базировался на проведенных рандомизированных клинических исследованиях, а также данных крупных регистров пациентов после трансплантации почки, оценивающих непосредственные и отдаленные результаты различных вариантов иммуносупрессивной терапии.

В исследовании II фазы B156 (7) были выявлены достоверные преимущества применения комбинации Сертикана в фиксированной дозе (3,0 мг/сут), в сочетании с Сандиммуном Неоралом в редуцированных дозах, базиликсимабом и кортикостероидами, по сравнению с применением режимов иммуносупрессии с полной дозой Сандиммуна Неорала: частота ПБОО через 1 год наблюдения составила 8,6% vs 28,3%, а через 3 года наблюдения 17,2% vs 35,8%, соответственно.

Исследования B201 и B251 имели сходный дизайн: это были рандомизированные, многоцентровые, двойные слепые в течение 1-го года и открытые в течение последующих двух лет наблюдения. В этих исследованиях у de novo реципиентов почки сравнивали Сертикан в дозах 1,5 и 3,0 мг/сут и ММФ в дозе 2,0 г/сут в комбинации с полными дозами Сандиммуна Неорала и кортикостероидами. Исследование B201 — являлось международным, а B251 — американским. В результате этих исследований выявлена примерно равная частота «неудач терапии» во всех сравниваемых группах через 12 мес. (9, 11). У пациентов групп Сертикана через 12 мес. были выявлены более высокие уровни креатинина в сыворотке крови, что послужило основанием для использования более низких доз Сандиммуна Неорала в сочетании с эверолимусом. Отдаленные результаты через 36 мес. терапии не различались во всех группах сравнения. Помимо этого, в исследованиях B201, B251, A2306, A2307 было показано, что контроль концентрации Сертикана и поддержание терапевтического уровня равного 3-8 нг/мл обеспечивает снижение частоты ПБОО в 3 раза по сравнению с пациентами, у которых концентрация Сертикана в сыворотке крови были ниже 3 нг/мл (9).

В целом, проведенные исследования показали, что Сертикан так же эффективно, как ММФ, способен предотвращать реакции острого отторжения. Показатели,

характеризующие первичную неудачу терапии (частота ПБОО, выживаемость пациентов и трансплантата) принципиально не отличались в группах сравнения. Исследования A2306 и A2307 также чрезвычайно схожи по дизайну и отличаются лишь присутствием в последнем препарата базиликсимаба.

Принципиальным отличием исследований A2306 и A2307 является детальное изучение новых схем иммуносупрессивной терапии, основанных на Сертикане в сочетании с редуцированными дозами Сандиммуна Неорала и кортикостероидами. В результате исследования A2306 и A2307 (18) выявлена высокая эффективность новых режимов иммуносупрессии на основе Сертикана в сочетании с редуцированными дозами Сандиммуна Неорала, независимо от применения индукционной терапии. В исследовании A2306 было установлено, что через 12 мес терапии, у пациентов получающих новые режимы иммуносупрессии, основанные на Сертикане удается на 57% снизить дозу Сандиммуна Неорала по сравнению с ранее проведенными исследованиями полной дозы этого ингибитора кальциневрина (B201) без ущерба для конечной эффективности терапии (6, 16).

В результате информационного поиска было обнаружено большое количество клинических исследований, в которых сравнивали Програф и Сандиммун Неорал по таким показателям эффективности лечения как частота острого отторжения трансплантата, смерть (выживаемость) трансплантата, смерть пациента (13, 19, 20, 21, 22, 2003 и др.). Также во многих исследованиях была оценена безопасность лечения. В качестве показателей безопасности в исследованиях использованы такие показатели, как частота развития посттрансплантационного сахарного диабета и диареи.

В результате анализа зарубежных публикаций, включающих систематические обзоры, мета-анализы, отчеты о проспективных и ретроспективных исследованиях, выявлено, что по основным оцениваемым показателям между сравниваемыми ЛС не было выявлено статистически значимых различий (13,23). То есть, исходы лечения одинаковы для обеих анализируемых альтернатив.

Следует отметить, что многими сравнительными исследованиями применения Сандиммуна Неорала и Прографа доказано, что при использовании последнего ПСД и диарея развиваются значительно чаще (24, 25, 26).

ЛС	Частота развития диареи*	Частота развития диабета		Необходимость антидиабетического лечения*
		**	*	
Неорал	14%	9,8%	26,5%	12,5%
Програф	29%	16,6%	33,6%	18,0%

* - в течение 6 месяцев после трансплантации (Vincenti F. 2005)

** - результаты мета-анализа (Heisel O. 2004)

Таблица 4. Частота развития ПСД и диареи при использовании иммуносупрессии, основанной на приеме Сандиммуна Неорала и Прографа

Таким образом, увеличение частоты развития неблагоприятных побочных эффектов при использовании режимов иммуносупрессии, основанных на Прографе по сравнению с основанными на Сандиммуне Неорале, может являться причиной роста затрат при применении Прографа.

Анализ затрат

В соответствии с методикой исследования, на первом этапе рассчитывали стоимость 1 мг ЛС (Смг) на основе данных об оптовых ценах лекарственных препаратов по формуле 1 (табл. 5).

Название, дозировка	Стоимость упаковки (С уп), руб.	Стоимость 1 мг ЛС (С мг), руб.
Сертикан таб. дисп. 0,5мг №60	24500	816,667
Сертикан таб. дисп. 0,75мг №60	36800	817,778
Сертикан таб. диспергируемые 0,25мг №60	12800	853,333
		829,259
Сандиммун-Неорал капс. 100мг №50	12034,84	2,407
Сандиммун-Неорал капс. 25мг №50	3380,00	2,704
Сандиммун-Неорал капс. 50мг №50	6068,26	2,427
САНДИММУН-НЕОРАЛ 100мг капс. N50	7387,45	1,478
САНДИММУН-НЕОРАЛ 25мг капс. N50	1884,97	1,508
САНДИММУН-НЕОРАЛ 50мг капс. N50	3694,35	1,478
		1,937
ПРОГРАФ 0,5мг капс. N50	4074,83	162,993
ПРОГРАФ 1мг капс. N50	7985,25	159,705
ПРОГРАФ 5мг капс. N50	39871,10	159,484
		160,728
СеллСепт капс. 250мг №100	10295,88	0,412
СеллСепт таб. п/о 500мг №50	10497,48	0,420
СЕЛЛСЕПТ 250мг капс. N100	9887,44	0,396
СЕЛЛСЕПТ 500мг табл. N50	7945,83	0,318
		0,386

□ - данные из прайс-листа Шрея, ■ - Протека, ■ - средние значения.

Таблица 5. Данные расчета стоимости 1 мг ЛС

Стоимость 1 мг ЛС была рассчитана для каждой ассортиментной позиции ЛС. Средняя стоимость 1 мг ЛС составила 829,259 руб., 1,937 руб., 160,728 руб. и 0,386 руб. для Сертикана, Сандиммуна Неорала, Прографа и СеллСепта, соответственно.

Средние суточные дозы ЛС, необходимые на следующем этапе исследования, представлены выше и составляют 1,5 мг, 300 мг (от 150 мг до 450 мг), 15 мг и 2000 мг для Сертикана, Сандиммуна Неорала, Прографа и СеллСепта, соответственно. (Для Сандиммуна Неорала и Прографа – дозы поддерживающей иммуносупрессии.)

Полученные данные легли в основу расчета стоимости суточной, месячной и годовой дозы (табл. 6).

Представленные в таб. 6. данные демонстрируют то, что наибольшая стоимость дозы соответствует Прографу, Наименьшая – Сандиммун Неоралу, а Сертикан и СеллСепт занимают промежуточное положение.

ЛС	Стоимость средних доз, руб.		
	1 сут.	30 сут.	365 сут.
Сертикан	1243,89	37316,67	454019,44
Сандиммун Неорал	581,04	17431,21	212079,74
Програф	2410,91	72327,41	879983,43
СеллСепт	772,53	23175,97	281974,34

Таблица 6. Стоимость средней суточной, месячной и годовой доз ЛС

На следующем этапе исследования проводили расчет стоимости сравниваемых схем иммуносупрессии (Неорал/РД+Сертикан, Неорал/ПД+ММФ, Програф/ПД+ММФ).

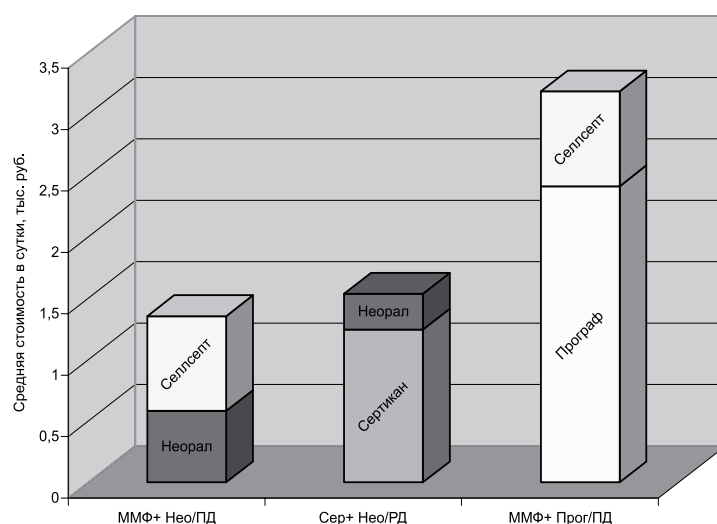


Рисунок 1. Результаты анализа затрат

На рисунке 1. представлен рейтинг схем по стоимости от наименьшей к наибольшей: ММФ+Неорал/ПД, Сертикан+Неорал/РД, ММФ+Програф/ПД со стоимостью суточных доз 1,354 тыс. руб., 1,534 тыс. руб. и 3,183 тыс. руб., соответственно.

Далее, определяли экономию денежных средств и рассчитывали упущенные возможности.

Ежегодная экономия при переходе с самой дорогостоящей комбинации (Програф+ММФ) на Неорал/ПД+ММФ и Неорал/РД+Сертикан составляет, 667,90 и 601,90 тыс. руб., соответственно. Коэффициент упущенных возможностей равен 1,35 и 1,07 соответственно.

Таким образом, при переходе с наиболее дорогостоящей схемы на схему Неорал/ПД+ММФ можно дополнительно провести иммуносупрессивную терапию дополнительно более 137% пациентов после трансплантации почки.

Заключение

По результатам ретроспективного фармакоэкономического исследования иммуносупрессии после трансплантации почки с использованием метода «минимизации затрат» на основании данных полученных в сравнительных клинических исследованиях можно сделать вывод о том, что использование для иммуносупрессии после трансплантации почки комбинаций Сандиммуна Неорала в полных дозах с СеллСептом (СеллСепт+Неорал/ПД) и Сандиммуна Неорала в редуцированных дозах с Сертиканом (Сертикан+Неорал/РД) значительно превосходят схему Програф+СеллСепт.

Следует отметить, что, не смотря на то, что стоимость схемы Сертикан+Неорал/РД несколько выше по сравнению с СеллСепт+Неорал/

ПД, она может иметь дополнительные клинические преимущества, выраженные в уменьшении побочных эффектов (токсичности), а также может вести к увеличению выживаемости трансплантата и уменьшению общих затрат. Для подтверждения этих предположений необходимо проведение дополнительных исследований.

Литература:

1. UNOS (United Network for Organ Sharing) 2002. <http://www.optn.org/data/annualReport.asp>. Accessed Dec.2003.
2. Meier-Kriesche H-U. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am. J. Transplantation*. 2004; 4, 378-383.
3. Nankivell B.J. et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003, 349, 2326-2333.
4. Keown P.A. et al. An economic model of 2-hour post-dose cyclosporine monitoring in renal Transplantation. *Pharmacoeconomics*. 2004, 22(10), 621-632.
5. Davidson J. A., Wilkinson A. New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines. *Diabetes Care*, 2004, 27, 805-812.
6. Pascual J. et al. Everolimus (Certican) in renal transplantation: a review of clinical trial data, current usage, and future directions. *Transplantation reviews*. 2006, 20, 1-18.
7. Nashan B. et al. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004, 78, 1332-1340.
8. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Everolimus (Certican) 12 month safety and efficacy versus micophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Trasplantation*. 2004, 78, 1532-1540.
9. Lorber M.I. et al. Everolimus versus micophenolate mofetil in the prevention of rejection in de novo renal transplant recipients: a 3-year randomiser, multicenter, phase III study. *Trasplantation* 2005, 80, 244-252.
10. Vitko S, Margreiter R, Weimar W, et al. Three-year efficacy and safety results from a study of everolimus versus micophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2005, 5, 2521 – 2530.
11. Vitko S, Tedesco H, Eris J, et al. Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant*. 2004, 4, 626-635.
12. Bunnapradist S. et al. Renal allograft outcomes according to initial immunosuppressive regimen: a five year follow-up of OPTN database. *Am. J. Transplantation*. 2005; 5 (suppl 11): 251.
13. Kaplan B. et al. Long-term graft survival with Neoral and Tacrolimus: a paired kidney analysis. *J. Am. Soc. Nephrology*. 2003, 14, 2980-2984.
14. Irish, W. et al. Three-year posttransplant graft survival in renal-transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple-drug regimen. *Transplantation*. 2003, 76(12), 1686-1690.
15. Pascual J. et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 month after renal transplantation. *Transplantation*. 2003, v.75, 9, 1501-1506.
16. Pascual J. Concentration-Controlled Everolimus (Certican): Combination with Reduced Dose Calcineurin Inhibitors. *Transplantation*. 2005, v.79, 3S, 76-79.
17. Pascual J. Post-transplant lymphoproliferative disorder—the potential of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2007, 22, Suppl1, i27–i35
18. Tedesco H. et al. 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007, 1, 27-36.
19. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporine microemulsion in renal transplantation: a multivariate risk factor analysis. *Ann Surg* 2000, 232, 98-103.
20. Sola R. et al. Tacrolimus in induction immunosuppressive treatment in renal transplantation: comparison with cyclosporine. *Transplant Proc*. 2003, 35, 1699-1700.
21. Vincenti F. et al. A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*. 2002, 73(5), 775-782.
22. Woodward R.S. et al. Renal graft and calcineurin inhibitor. *Transplantation*. 2005, 80, 629-633.
23. Корсакова Т.В и соавт. Оптимизация иммуносупрессии с использованием ингибиторов кальцинейрина. *Нефрология и диализ* 2004, №2, т.8, с. 122-146.
24. Heisel O et al. New Onset Diabetes Mellitus in Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplantat*. 2004, 4(4), 583-595.
25. Levy G. Contribution of diarrhea and new onset diabetes mellitus to weight loss post liver transplantation. *Am J Transplan*. 2005, vol 5, S11, 203.
26. Vincenti F et al. DIRECT Study Group. Prospective, multicenter, randomized trial to compare incidence of new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism in patients receiving cyclosporine microemulsion versus tacrolimus after de novo kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2005, 37(2), 1001-1004.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF VARIOUS REGIMENS OF IMMUNE SUPPRESSIVE PHARMACO-THERAPY APPLICATION AFTER RENAL TRANSPLANTATION

A.Yu. Kulikov

Research Institute of Pharmacy, Moscow Medical Academy named after I.M.Sechenov, Laboratory of Pharmacoeconomics

Abstract: In order to reveal the pharmacoeconomically advantageous regimen of immune suppressive renal post-transplant pharmacotherapy among earlier used immune suppressive regimens based on Sertican application, the comparison of the following alternative treatments had been undertaken: Sandimmune Neopal, full doses (Neopal/FD) + CellSept ((MMF) + corticosteroids (CS) (Neopal/FD+MMF+CS); Sandimmune Neopal, reduced doses (Neopal/RD) + Sertican (S) + corticosteroids (CS) (Neopal/RD+S+CS); Prograf, full doses (P/FD) + CellSept (MMF) + corticosteroids (CS) (Prograf/FD+MMF+CS). Based on the results of retrospective pharmacoeconomic study of renal post-transplant immune suppression using the “cost-minimization” method, and of comparative clinical studies’ data it is possible to conclude that renal post-transplant immune suppression application of combination of Sandimmune Neopal in full doses with CellSept (CellSept + Neopal/FD) and Sandimmune Neopal in reduced doses with Sertican (Sertican + Neopal/RD) significantly exceeds the Prograf + CellSept regimen.

Key words: renal transplantation; immune suppression; cost-minimization analysis.