



В. М. Лісовий^{1,3}, Н. В. Бездітко², Т. І. Єрмоленко¹

Фармакоеконічний аналіз застосування препаратів мікофенолової кислоти у пацієнтів із трансплантацією нирки в умовах вітчизняного фармацевтичного ринку

¹Харківський національний медичний університет,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків,

³КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології та нефрології імені В.І. Шаповала», м. Харків

Ключові слова:

препарати мікофенолової кислоти, трансплантація нирки, клініко-економічна доцільність.

Застосування мікофенолової кислоти (МФК) у пацієнтів після трансплантації нирки дало змогу досягти помітних результатів у зниженні рівня гострих відторгнень нирки в реципієнтів і в збільшенні довгострокової виживаності трансплантату. З метою оцінювання клініко-економічної доцільності переведення пацієнтів із трансплантацією нирки з препарату МН-ПО на препарат ММФ в умовах фармацевтичного ринку України вивчили фармакоеконічний метод мінімізації витрат, розрахували показник «втрачених можливостей» при переході на менш витратний лікарський засіб і проаналізували вплив на бюджет. Встановили, що фармакоеконічні розрахунки переконливо засвідчують економічні переваги ММФ над МН-ПО. Отже, доцільне використання ММФ у пацієнтів, яким призначена імуносупресивна терапія препаратами мікофенолової кислоти.

Фармакоэкономический анализ применения препаратов микофеноловой кислоты у пациентов с трансплантацией почки в условиях отечественного фармацевтического рынка

В. Н. Лесовой, Н. В. Бездетко, Т. И. Ермоленко

Применение микофеноловой кислоты (МФК) у пациентов после трансплантации почки позволило добиться значительных результатов в снижении уровня острых отторжений почки у реципиентов и в увеличении долгосрочной выживаемости трансплантата. С целью оценки клинико-экономической целесообразности перевода пациентов с трансплантацией почки с препарата МН-ПО на препарат ММФ в условиях фармацевтического рынка Украины был изучен фармакоэкономический метод минимизации затрат, рассчитан показатель «упущенных возможностей» при переходе на менее затратный лекарственное средство и проведен анализ влияния на бюджет. Установлено, что результаты фармакоэкономических расчетов убедительно доказывают экономические преимущества ММФ над МН-ПО. Это свидетельствует о целесообразности использования ММФ у пациентов, которым назначена иммуносупрессивная терапия препаратами МФК.

Ключевые слова: препараты микофеноловой кислоты, трансплантация почки, клинико-экономическая целесообразность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 98–101

Pharmacoeconomic analysis of using drugs containing mycophenolic acid in kidney transplant recipients in the context of domestic pharmaceutical market

V. N. Lesovoy, N. V. Bezdetko, T. I. Yermolenko

Aim. The use of mycophenolic acid (MPA) in patients after kidney transplantation made it possible to achieve significant results in reducing the number of acute rejection of kidney in recipients, and increasing the long-term survival of transplant.

Methods and results. With the aim of evaluation of the clinical and economic feasibility of conversion kidney transplant recipients from EC-MPS to MMF in the setting of Ukrainian pharmaceutical market, pharmacoeconomic cost minimization method has been investigated a coefficient of «missed opportunities» in the conversion to a less expensive therapy has been calculated, and the analysis of the impact on the budget has been performed.

Conclusion. It has been determined, that the results of pharmacoeconomic calculations present the strong evidence of the economic advantage of MMF over EC-MPS and the feasibility of MMF in patients receiving immunosuppressive therapy with MPA.

Key words: Mycophenolic Acid, Kidney Transplantation, Pharmaceutical Economics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 2 (18): 98–101

Мікофенолова кислота (МФК) – слабка органічна кислота, що виділили як продукт природної ферментації *Penicillium stoloniferum* в 1913 р. За своїми біологічними властивостями МФК – могутній селективний неконкурентний та оборотний інгібітор інозинмоно фосфатдегідрогенази (ІМФДГ), що пригнічує синтезгуанозинових нуклеотидів *de novo* [1]. МФК має більш виражену цитостатичну дію на лімфоцити, ніж на інші клітини, оскільки проліферація Т- і В-лімфоцитів

дуже залежить від синтезу пуринів *de novo*, тоді як клітини інших типів можуть переходити на обхідні шляхи метаболізму. Застосування МФК у пацієнтів після трансплантації нирки дало змогу досягти вагомих результатів у зниженні рівня гострих відторгнень нирки в реципієнтів і в збільшенні довгострокової виживаності трансплантату. Ефективність та безпека застосування МФК у комбінації з малими дозами циклоспорину та кортикостероїдів показані в європейських клінічних до-

слідженнях щодо профілактики гострого відторгнення органів при трансплантації [2]. На фармацевтичному ринку України МФК представлена двома лікарськими препаратами: перший – нова поліпшена лікарська форма мікофенолової кислоти у вигляді мікофенолату натрію (МН), що покрита кишковорозчинною оболонкою (ПО) з метою захисту верхніх відділів ШКТ від токсичного впливу МФК, забезпечення доставки активної речовини безпосередньо в тонкий кишечник; другий – мофетил мікофенолат (ММФ) – перший препарат МФК. Це синтетичний морфоліноетіловий ефір мікофенольної кислоти (МФК) та є її попередником. Після перорального приймання ММФ швидко перетворюється в печинці на активні метаболіти – МФК тощо.

МН-ПО 720 мг містить таку саму кількість МФК, як 1000 мг ММФ. Препарати МН-ПО та ММФ мають суттєві відмінності в фармакокінетиці. Водночас у достатній кількості рандомізованих клінічних досліджень доведена їхня порівняна ефективність і безпечність [3,4]. Обидва препарати є високоартісними, тому економічні аспекти їх застосування є не менш важливими, ніж клінічні.

Мета роботи

Оцінити клініко-економічну доцільність переведення пацієнтів із трансплантацією нирки, які одержують препарати мікофенолової кислоти (МФК) у поєднанні з базовою імуносупресивною терапією циклоспорином і глюкокортикостероїдами, з препарату мікофенолату натрію з кишково-розчинним покриттям (МН-ПО) на препарат мофетилу мікофенолат (ММФ) в умовах фармацевтичного ринку України.

Матеріал і методи дослідження

Об'єктом для клініко-економічного оцінювання стали результати прямих порівняльних рандомізованих клінічних досліджень застосування в пацієнтів із трансплантацією нирки МН-ПО та ММФ як імуносупресивних препаратів [5,6,7].

Для вибору найменш витратного препарату МФК для імуносупресивної терапії пацієнтів із трансплантацією нирки використали фармакоекономічний метод мінімізації витрат, розраховували показник «втрачених можливостей» при переході на менш витратний лікарський засіб та проаналізували вплив на бюджет.

Метод мінімізації витрат (cost-minimization analysis – СМА) використовують у фармакоекономічних дослідженнях для порівняння схем лікування, що мають однакову клінічну ефективність та безпечність застосування. Для визначення економічних переваг однієї з альтернативних схем розраховували різницю витрат між ними за формулою: $CMA = DC_1 - DC_2$, де СМА – різниця витрат між порівнюваними схемами лікування; DC_1 – прямі витрати при першій схемі лікування; DC_2 – прямі витрати при другій схемі лікування.

Ефективність схем імунодепресивної терапії, що досліджували, здійснили за критерієм відсутності ознак хронічної дисфункції трансплантату, безпечність за динамікою балів за шкалою шлунково-кишкових симптомів GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Аналіз витрат включав визначення прямих медичних витрат на лікарські препарати МН-ПО та ММФ. Розрахунки вартості для МН-ПО виконали за оптовими цінами дистриб'ютора БАДМ станом на 3.04.2015 р. для препаратів МН-ПО, таблетки вкриті кишково-розчинною оболонкою по 180 мг № та препарату ММФ, капсули по 250 мг № 100.

Під час здійснення фармакоекономічних розрахунків використовували ціни, що задекларовані МОЗ станом на 01.04.2015 р.

Показник «втрачених можливостей», що використали в цьому дослідженні, визначає, скільки пацієнтів можна додатково пролікувати протягом року при переведенні на менш витратний лікарський препарат. Цей показник розраховували за формулою: $Q = CMA / C_{low}$, де: Q – показник втрачених можливостей, СМА – різниця витрат порівнюваних методів лікування; C_{low} – витрати на лікування за менш витратною схемою.

Аналіз впливу на бюджет (budget impact analysis – BIA) – додатковий метод фармакоекономічного аналізу, що визначає фінансові наслідки прийняття нового альтернативного втручання для місцевих, регіональних і національних бюджетів. Аналіз впливу на бюджет – це економічне порівняння двох можливих сценаріїв розподілу державних коштів: базового (початкові умови) та альтернативного (можливий при зміні схеми лікування певної хвороби). Аналіз впливу на бюджет дає змогу визначити: скільки коштів державного (регіонального) бюджету можливо заощадити (або додатково витрачено) при заміні одного лікарського засобу іншим [8].

Розрахунки впливу на бюджет виконали відповідно до таких припущень: кількість хворих, які отримували МН-ПО та перевели на ММФ, становила 50% та 100% пацієнтів, які одержували імуносупресивну терапію після алотрансплантації нирки.

Практичне застосування методу аналізу впливу на бюджет при заміні препарату МН-ПО на ММФ здійснили на прикладі Харківського регіону на підставі даних щодо лікарської терапії пацієнтів із трансплантацією нирки, які лікуються в Харківському обласному клінічному центрі урології та нефрології ім. В.І. Шаповала. Розраховували, яку частку коштів регіонального бюджету можливо зекономити протягом року (та, відповідно, перерозподілити на інших пацієнтів, які потребують лікування), коли б та частка пацієнтів, які зараз одержують лікування препаратом МН-ПО, була повністю забезпечена препаратом ММФ.

Щоб визначити, наскільки зміняться результати цього економічного аналізу при варіаціях вхідних показників, виконали аналіз чутливості результатів. Його здійснили відповідно до коливання ціни на препарати в межах $\pm 30\%$.

Результати та їх обговорення

Клінічна оцінка. Препарати мікофенолової кислоти МН-ПО та ММФ мають певні особливості фармакокінетики, тому не можуть розглядатися як біоеквівалентні.

Водночас аналіз даних прямих порівняльних рандомізованих досліджень препаратів МН-ПО та ММФ показав тотожну клінічну ефективність і практично однакову безпечність їхнього застосування [6,7]. З урахуванням цього факту в сучасних європейських та американських рекомендаціях із ведення пацієнтів-реципієнтів ниркового трансплантата відсутні переваги одного препарату МФК над іншим. У цих клінічних рекомендаціях відзначається, що ММФ і МН-ПО забезпечують еквівалентний рівень імуносупресії та мають подібну частоту побічних ефектів [9].

Економічна оцінка. Нині на фармацевтичному ринку України утилітарна вартість упакування препарату МН-ПО вища, ніж ММФ в 4,3 раза. Згідно з чинними рекомендаціями [10], хворим із нирковими трансплантами рекомендують приймання ММФ у дозі 2 г на добу або МН-ПО по 720мг двічі на добу (добова доза – 1440 мг). З урахуванням дози вартість лікування пацієнта з трансплантатом нирки МН-ПО є дорожчою за ММФ більше ніж в 3,5 раза (табл. 1).

Таблиця 1

Вартість імуносупресивної терапії хворих із трансплантацією нирки залежно від обраного препарату мікофенолової кислоти

| Показник | Препарат мікофенолової кислоти | |
|--|--------------------------------|------------------|
| | МН-ПО | ММФ |
| Вартість упаковки, грн | 5974,85 | 1385,11 |
| Вартість добової дози, грн | 398,3 | 110,8 |
| Вартість терапії протягом року, грн | 145 388,0 | 40 445,2 |
| Економія витрат на терапію одного пацієнта протягом року, грн, (%) | | -104942,8 (259%) |
| Показник втрачених можливостей | | 2,6 |

Показник втрачених можливостей при заміні більш вартісного препарату міфенолової кислоти МН-ПО на менш вартісний ММФ дорівнює 2,6. Це свідчить, що, переводячи 1 пацієнта зі схеми лікування МН-ПО, вивільнюються кошти, котрих вистачає для лікування препаратами міфенолової кислоти ще 2,6 хворих додатково, відповідно, якщо перевести з препарату МН-ПО на ММФ 2 пацієнтів з трансплантатом нирки, то імуносупресивну терапію препаратами міфенолової кислоти зможуть додатково отримувати ще 5 хворих. Отже, за ті самі кошти імуносупресивну терапію препаратами МФК здійснюють або 2 пацієнтам препаратом МН-ПО, або 7 – ММФ.

У КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала» дотепер під наглядом спеціалістів перебувають 90 пацієнтів із трансплантацією нирки. З них 65 осіб отримують препарати МФК. Аналіз впливу на бюджет показав суттєві переваги заміни препарату МН-ПО на ММФ. Результати розрахунків загального порівняння базового та альтернативних сценаріїв наведені в таблиці 2. Вони переконливо свідчать: використання ММФ слід визначити як головну альтернативу у випадку, коли пацієнтам-реципієнтам ниркового трансплантату призначають імуносупресивну терапію препаратами МФК.

Як можна побачити з даних (табл. 2), економія бюджету зростає зі збільшенням частки пацієнтів, яких переводять на ММФ. При повній заміні у державних закупівлях препарату МФК МН-ПО на ММФ в умовах сучасного фармацевтичного ринку України розрахована економія бюджету для Харківського обласного клінічного центру урології та нефрології становить 3,46 млн грн (табл. 2). Враховуючи, що метод мінімізації витрат показав пряму економічну перевагу ММФ перед МН-ПО, можна очікувати, що вплив на бюджет при закупівлі препарату ММФ буде позитивним у будь-якому лікувальному закладі, а кількість заощаджених державних коштів варіюватиме залежно від кількості пацієнтів, яким забезпечують імуносупресивну терапію препаратами мікофенолової кислоти.

Таблиця 2

Динаміка бюджетних витрат на імуносупресивну терапію пацієнтів із трансплантацією нирки при заміні препарату мікофенолової терапії (згідно з даними аналізу впливу на бюджет)

| Співвідношення пацієнтів, які отримують препарати МН-ПО/ММФ протягом року, (%) | Кількість пацієнтів, які отримують препарати МН-ПО/ММФ протягом року, (n) | Загальні витрати на імуносупресивну терапію препаратами МФК, грн | Зміна витрат щодо базового сценарію, % (грн) |
|--|---|--|--|
| 50/50 (базовий сценарій) | 33/32 | 6092051,33 | - |
| 25/75 (альтернативний сценарій) | 16/49 | 4308023,65 | 29,3% 1784027,675 |
| 0/100 (альтернативний сценарій) | 0/65 | 2628938,78 | 56,8% (3463112,55) |

Результати фармакоекономічних розрахунків переконливо засвідчують економічні переваги ММФ над МН-ПО та доцільність використання ММФ у пацієнтів, яким призначена імуносупресивна терапія препаратами мікофенолової кислоти.

Аналіз чутливості результатів до коливання ціни на препарати та коливань середньої добової дози в межах $\pm 30\%$ довели стійкість результатів.

Результати щодо економічної доцільності використання ММФ у порівнянні з МН-ПО в умовах українського фармацевтичного ринку підтверджені даними досліджень, котрі здійснили в інших країнах.

Висновки

1. Аналоги мікофенолової кислоти є сучасними високоєфективними засобами імуносупресивної терапії в пацієнтів із трансплантацією нирки.

2. Клінічна ефективність і безпечність препаратів мікофенолової кислоти мікофенолату натрію з кишково-розчинним покриттям та мофетілу мікофенолату в пацієнтів із трансплантацією нирки не має статистично значущої різниці. Водночас вартість добової дози мікофенолату натрію перевищує відповідну дозу мофетілу мікофенолату в 3,5 раза.

3. Мофетилу мікофенолат має суттєві економічні переваги в порівнянні з мікофенолатом натрію в умовах українського фармацевтичного ринку.

4. Переведення хворих із трансплантацією нирки, яким показана імуносупресивна терапія препаратами мікофенолової кислоти з мікофенолатом натрію, на мо-

фетилу мікофенолат дає можливість зменшити вартість імуносупресивної терапії втрічі.

5. Використання результатів порівняльного клініко-економічного аналізу ММФ і МН-ПО в практичній діяльності установ охорони здоров'я оптимізує витрати на імуносупресивну терапію препаратами мікофенолової кислоти.

Список літератури

1. Molecular mechanisms of the antiangiogenic and antitumor effects of mycophenolic acid / S. Domhan, S. Muschal, Ch. Schwager et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1656–1668.
 2. Chen H. Clinical mycophenolic acid monitoring in liver transplant recipients / H. Chen, B. Chen // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(31). – P. 10715–10728.
 3. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients / H.W. Sollinger, A.K. Sundberg, G. Levenson et al. // *Transplantation.* – 2010. – Vol. 89. – №4. – P. 446–451.
 4. Sollinger H. Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients / H. Sollinger // *Transplant Proc.* – 2004. – Vol. 36. – P. 517S–520S.
 5. Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Primary Renal Transplantation With Tacrolimus and Steroid Avoidance: Four-Year Analysis / G. Ciancio, J.J. Gaynor, A. Zarak et al. // *Transplantation.* – 2011. – Vol. 91. – №11. – P. 1198–1205.
 6. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, doubleblind, randomized study / A.J. Langone, L. Chan, P. Bolin et al. // *Transplantation.* – 2011. – Vol. 91. – P. 470–478.
 7. Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Primary Renal Transplant Recipients Given Tacrolimus and Daclizumab/Thymoglobulin: One Year Follow-Up / G. Ciancio, G.W. Burke, J.J. Gaynor et al. // *Transplantation.* – 2008. – Vol. 86. – P. 67–74.
 8. Rascati K.L. *Essentials of pharmacoeconomics* / K.L. Rascati. – Lippincott: Williams & Wilkins, 20. – 310 p.
 9. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement / U. Heemann, D. Abramowicz, G. Spasovski, R. Vanholder // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2099–2106.
 10. Morris P. *Kidney Transplantation – Principles and Practice.* / P. Morris, S.J. Knechtle. Elsevier Health Sciences, 2014. – 880 p.
- References**
1. Domhan, S., Muschal, S., Schwager, C., Morath, C., Wirkner, U., Ansoerge, W. et al. (2008) Molecular mechanisms of the antiangiogenic and antitumor effects of mycophenolic acid. *Mol. Cancer Ther.*, 7, 1656–1668. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0193.
 2. Chen, H., & Chen, B. (2014) Clinical mycophenolic acid monitoring in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.*, 20(31), 10715–10728. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10715.
 3. Sollinger, H. W., Sundberg, A. K., Levenson, G., Voss, B. J., & Pirsch, J. D. (2010) Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 89(4), 446–451. doi: 10.1097/TP.0b013e3181ca860d.
 4. Sollinger, H. (2004) Enteric-coated mycophenolate sodium: therapeutic equivalence to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Transplant Proc.*, 36, 517S–520S.
 5. Ciancio, G., Gaynor, J. J., Zarak, A., Sageshima, J., Guerra, G., Roth, D., et al. (2011) Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Primary Renal Transplantation With Tacrolimus and Steroid Avoidance: Four-Year Analysis. *Transplantation*, 91(11), 214–218 doi: 10.1097/TP.0b013e3182003d76.
 6. Langone J., Chan L., Bolin P. Cooper, M. (2011) Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil in renal transplant recipients experiencing gastrointestinal intolerance: a multicenter, doubleblind, randomized study. *Transplantation*, 91, 470–478. doi: 10.1097/TP.0b013e318205568c.
 7. Ciancio G., Burke G.W., Gaynor J.J., Roth, D., Sageshima, J., Kupin, W., et al. (2008) Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Primary Renal Transplant Recipients Given Tacrolimus and Daclizumab/Thymoglobulin: One Year Follow-Up. *Transplantation*, 86, 67–74. doi: 10.1097/TP.0b013e3181734b4a.
 8. Rascati, K. L. (2008) *Essentials of pharmacoeconomics*. Lippincott Williams & Wilkins.
 9. Heemann, U. Abramowicz, D., Spasovski, G., Vanholder, R. (2011) Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant.*, 26, 2099–2106. doi: 10.1093/ndt/gfr169.
 10. Morris, P., & Knechtle, S. J. (2014) *Kidney Transplantation – Principles and Practice.* Elsevier Health Sciences.

Відомості про авторів:

Лісовий В. М., д. мед. н., професор, ректор Харківського національного медичного університету, директор КЗОЗ «Обласний центр урології та нефрології імені В.І. Шаповала», чл-корр. НАМН України, E-mail: urologycenter@ukr.net.

Бездітко Н. В., д. мед. н., професор каф. фармакоекономіки, Національний фармацевтичний університет.

Єрмоленко Т. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Харківський національний медичний університет.

Сведения об авторах:

Лесовой В. Н., д. мед. н., профессор, ректор Харьковского национального медицинского университета, директор КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии имени В.И. Шаповала», чл-корр. НАМН Украины, E-mail: urologycenter@ukr.net.

Бездетко Н. В., д. мед. н., профессор каф. фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет.

Ермоленко Т. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. фармакологии и медицинской рецептуры, Харьковский национальный медицинский университет.

Information about authors:

Lesovoy V. N., Dr.hab., Professor, Rector of Kharkiv National Medical University, Director of MIH «Regional Clinical Center of Urology and Nephrology n.a. V.I. Shapoval», a corresponding member of NAMS of Ukraine, E-mail: urologycenter@ukr.net.

Bezdetko N. V., Dr.hab., Professor of Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy.

Yermolenko T. I., Dr.hab., Professor, Head of Department of Pharmacology and Drug Prescription, Kharkiv National Medical University.