

УДК 616.853:615.213-085

А.Е. ГУЛЯЕВ¹, К.Р. БЕКТУР¹, З.Т. ШУЛЬГАУ¹, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА¹, Г.Т. АБУОВА², Т.С. НУРГОЖИН¹¹Центр наук о жизни АО «Назарбаев Университет», г. Астана, Казахстан²Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан

ВЕРОЯТНОСТЬ СУЩЕСТВЕННОГО УВЕЛИЧЕНИЯ ЗАТРАТ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ ПЕРЕХОДЕ С ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ТОПИРАМАТ НА ГЕНЕРИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ В ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ

В статье на основе клинических исследований представлены результаты фармакоэкономического моделирования смены терапии с оригинального антиэпилептического препарата на его генерический аналог, а также дополнительные затраты, которые возникают на фоне срыва ремиссии, причиной которой явилась смена терапии с Топамакса на его генерик.

Ключевые слова: фармакоэкономическая оценка, смена терапии, Топамакс, генерики топирамат, срыв ремиссии.

В последние 10 лет международные и национальные институты общественного здоровья серьезно волнует вопрос постоянного повышения затрат на здравоохранение, основную часть которых составляет закуп лекарственных средств. В настоящее время предложены десятки различных программ по эффективному снижению затрат на систему здравоохранения в целом. Одним из доминирующих направлений таких программ является поощрение использования генерических препаратов. На первый взгляд, довольно простая политика, обеспечивающая быстрое снижение затрат на медикаменты, но так ли это на самом деле. Чтобы рационально оценить эффективность использования данной политики, необходимо подробнее изучить этот вопрос [1].

Общеизвестно, что высокая стоимость оригинального инновационного лекарственного средства связана, в первую очередь, с тем, что исследование и разработка нового продукта – дорогостоящий, многолетний процесс, который может длиться на протяжении 15 лет и стоить разработчикам миллионы евро [2]. Срок патента оригинального препарата обычно составляет около 20 лет на территории Америки, Канады и некоторых стран Европы. Когда срок патента на оригинальное лекарственное средство истекает, на рынок выходят генерические аналоги данного препарата, как правило, по значительно меньшей цене, так как производителю генерического лекарства не требуется возмещать затраты на исследования и разработку [3]. Таким образом, система здравоохранения для сокращения своих затрат замещает оригинальный препарат на его генерический аналог. Однако, замещение препарата на генерик не всегда столь эффективно с терапевтической точки зрения, особенно для препаратов с узким терапевтическим окном, а также для лечения заболеваний, где постоянный контроль симптомов играет важную роль в терапии и малейшее изменение в механизме абсорбции препарата могут дать серьезные побочные эффекты. Самый наглядный пример, подтверждающий это положение, – ситуация с противоэпилептическими средствами [4].

Практически для всех противоэпилептических препаратов характерно узкое терапевтическое окно, так как

большинство препаратов обладают сложной фармакокинетикой, есть риски появления серьезных побочных эффектов, связанных с дозировкой. Потеря контроля над симптомами, например, над припадками, которые характерны для эпилепсии, влечет за собой значимые последствия для каждого пациента и для системы здравоохранения в целом: повышенный риск травматизма, развития угрожающих жизни состояний, неотложные госпитализации, а также социальные последствия. В связи с этим, во многих странах уполномоченными органами разработаны инструкции по применению генериков в противоэпилептической терапии, например, в Швеции и Голландии строго запрещается заменять ряд оригинальных противоэпилептических препаратов на генерики [2]. Также следует отметить, что во многих странах запрещается заменять противоэпилептические препараты без разрешения врача и без согласия пациента, необходимо информировать о возможных рисках, возникающих при замене оригинального препарата. Таким образом, характерной особенностью большинства систем здравоохранения является беспокойство в решении дилеммы между заменой дорогого оригинального противоэпилептического препарата на более дешевый генерик с повышением риска дополнительных затрат на возникающие при этом проблемы.

Настоящее сообщение содержит аппроксимацию зарубежных данных на ситуацию в системе здравоохранения Республики Казахстан и собственные расчеты при прогнозировании затрат на использование противоэпилептического препарата топирамат в ситуации замены его генерическими аналогами.

Анализируя ситуацию с генерическими аналогами топирамата, предлагаем рассматривать отдельно понятия биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности этих препаратов. Необходимость такого подхода можно обосновать нижеследующим. Существует опубликованный британский консенсус 2012 года «United Kingdom Clinical Pharmacists Association (UKCPA): Neurosciences Group и Pharmaceutical Market Support Group (PMSG): Generics Sub-Group», содержащий сведения по проблеме биоэквивалентности препаратов топирамата. Не вызывает сомнений

факт диссонанса данных по биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности препаратов топирамата.

Биоэквивалентность генерика подтверждается государственными агентствами, такими как FDA в США, CGPA в Канаде или Национальном центре экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в Казахстане. Согласно рекомендациям ВОЗ необходимо, чтобы доверительный интервал (90%) соотношения между фармакокинетическими показателями биоэквивалентности генерика и брэндового препарата находился в промежутке 80-125%. Мерами биоэквивалентности являются показатели AUC и Cmax. Так вот, данные мексиканского исследования двух аналогов оригинального топирамата не выявили отклонений AUC и Cmax от рекомендованных лимитов (0.80 – 1.25 при 90% CI) [5], ещё одно исследование в Мексике [6] также определило соответствие биоэквивалентности присутствующих на рынке генериков топирамата оригинальному препарату. Датское исследование биоэквивалентности 13 генерических препаратов топирамата на европейском рынке [7] свидетельствует о полной биоэквивалентности этих препаратов оригинальному топирамату.

В противоположность этим данным исследование терапевтической эквивалентности имеет совершенно другие результаты. Так, два канадских исследования анализировали клинические проблемы у пациентов с эпилепсией, переведённых с оригинального препарата на генерические препараты топирамата. Авторы пришли к выводу, что замещение топирамата достоверно связано с такими негативными последствиями, как рост госпитализаций и увеличение расходов на лечение таких больных, при этом указывается, что в 15,7% по требованию пациентов был осуществлён возврат к оригинальному препарату [8, 9]. Существенный рост расходов общественного здравоохранения, как видно из исследования, доказывает отсутствие терапевтической эквивалентности генерических препаратов топирамата по сравнению с оригинальным на фоне доказанной биоэквивалентности [10]. Российская работа [11] на основании наблюдения 220 пациентов с осуществлённой заменой оригинала на генерик говорит о потере контроля над приступами в 60,4% случаев, констатируется утрата ремиссии у 75,6% пациентов, показано, что у 51,9% пациентов оказались необходимы неотложная помощь и госпитализация пациентов. Наиболее полный к настоящему времени систематический обзор данных по замене оригинального препарата топирамата на его генерические копии [12], содержащий анализ 156 статей, также констатирует вероятность значительных и серьёзных проблем для состояния пациентов при переходе с оригинала на копии топирамата.

В целом, эффективность и безопасность генерических препаратов считаются эквивалентными их оригиналам на основе биоэквивалентности, однако приведённые клинические исследования демонстрируют явные различия в терапевтической эффективности между генериками топирамата и оригиналом. В случае конкретного противосудорожного препарата топирамат можно утверждать, что биоэквивалентность не является синонимом терапевтической эквивалентности, более того, существует вероятность, что в связи с заменой оригинального бренда на генерик

увеличивается частота госпитализаций пациентов, что в свою очередь ведет к значительному повышению затрат. Использование относительно дешёвого генерика обойдётся существенно дороже системе здравоохранения, чем использование оригинального препарата.

Можно рассмотреть гипотетически ситуацию в применении к казахстанской системе здравоохранения.

В качестве основы для моделирования взяты данные статьи И.Г. Рудаковой и соавт. [11], где указывается, что в результате переключения с оригинальной формы топирамата (Топамакс®) на его дженерики потеря ремиссии наступила у 75,6% пациентов, эпилептический статус – у 3,75%, неотложная помощь или госпитализация потребовались 51,9%. Обратное переключение на оригинальный препарат произведено у 86,2% пациентов, после этого исходные дозы топамакса увеличились у 58,0%, переход от монотерапии к политерапии произведен у 60,0%, исходный уровень контроля над приступами достигнут только у 32,9% больных. Для фармакоэкономического расчета взяты только кардинальные показатели: потеря эффективности (75,6%), рост потребности в госпитализации (на 51,9%) и увеличение риска эпилептического статуса (3,75%). В соответствии с данными тарификатора на 2013 год затраты на 1 клинический случай госпитализации пациента с эпилепсией составляют 56 тыс. 19 тенге, затраты на купирование эпилептического статуса оцениваются в 58 тыс. 112 тенге.

Распространённость эпилепсии можно оценить по средним мировым данным [13] – 5-10 случаев болезни на 1000 населения (0,5-1%), что для Казахстана по минимуму может составить около 80 000 потенциальных пациентов.

Затраты на использование препаратов топирамата оценивали по данным СК «Фармация» на 2013 год, 100 мг оригинального препарата топирамата Топамакс® – 913,7 тенге, генерического препарата топирамата Ропимат – 474,8 тенге. В течение года пациенту потребуется в среднем 36500 мг топирамата, что может стоить 333 501 тенге, если используется Топамакс® или 173 302 тенге, если используется Ропимат.

В соответствии с тарификатором МЗ РК по состоянию на 05.08.2013 г. стоимость базового тарифа для пролеченного случая эпилепсии в госпитальных условиях 56 тыс. 19 тенге, а эпилептического статуса 58 тыс. 112 тенге. При риске госпитализации +51,9% и риске эпилептического статуса +3,75%. При применении препарата Ропимат дополнительная стоимость может быть оценена для каждого пациента в 29 130 тенге и 2 324 тенге. Добавление этих цифр к стоимости собственно препарата 173 302 тенге + 29 130 тенге + 2 324 тенге = 204 756 тенге дает вероятные медикаментозные затраты на генерический препарат.

В соответствии с данными И.Г. Рудаковой и соавт. [11] эффективность оригинального препарата можно принять за 100% по ремиссии, а эффективности генерического препарата за 24,4% (100% – 75,6% потерявших ремиссию).

Для фармакоэкономического анализа в данном случае использовали метод расчёта коэффициента стоимость/эффективность [Власов П.Н., Орехова Н.В., Леонова М.В. Фармакоэкономический анализ «стоимость–эффективность» в оценке результативности лечения эпилепсии у взрослых.

<http://medi.ru/doc/0700516.htm> Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Комарова В.П. Основы фармакоэкономических исследований // М.: ООО «Издательство ОКИ», июнь, 2000 г. – 87 стр.]

Соотношение стоимость/эффективность в этом случае для оригинального препарата составит $333\ 501/100=3\ 335$, для генерического $204\ 756/24,4 = 8\ 392$. Таким образом, видно, что с позиций фармакоэкономики использование оригинального препарата выгоднее в **2,5 раза**.

Результаты настоящего исследования, моделирующего смену терапии оригинальными антиэпилептическими препаратами на генерический аналог, выявляют дополнительные затраты, которые возникают на фоне срыва ремиссии, причиной которой явилась смена терапии с оригинального топирамата на его генерик. Источником дополнительных затрат после смены терапии явились такие факторы, как развитие эпилептического статуса, увеличение частоты госпитализаций, вынужденный возврат к исходной терапии оригинальным топираматом с увеличением исходной дозы или переходом от монотерапии к политерапии.

В заключение мы предлагаем согласиться с выводами консенсуса британских экспертов 2012 года и рекомендациями экспертного совета Российской противоэпилептической лиги по применению оригинальных и воспроизведённых препаратов (дженериков) для лечения эпилепсии, принятыми 7 марта 2011 года: у больного эпилепсией в ремиссии следует избегать любой замены топирамата оригинального на генерический аналог. Замена может повлечь за собой возобновление приступов, нежелательные клинические явления и социальные последствия для больного. Замена оригинального топирамата на генерические аналоги в государственном масштабе несёт в себе реальную угрозу серьёзного повышения затрат системы общественного здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ngo S.T., Stupans, I. & McKinnon, R.A. Generic substitution in the treatment of epilepsy: Patient attitudes and perceptions // *Epilepsy & Behavior*. – 2013. – V.26. – P. 64-66
- 2 Kramer, G., Biraben, A., Carreno, M. et.al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs // *Epilepsy & Behavior*. – 2007. – V.11. – P. 46-52
- 3 Desmarais, J.E., Beauclair, L. & Margolese, H.C. Switching from Brand0Name to Generic Psychotropic Medications // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2011. – V.17. – P. 750-760
- 4 Kumet R. & Gelenberg A.J. The effectiveness of generic agents in psychopharmacologic treatment // *Essential Psychopharmacology*. – 2005. – V.6. – P. 4-11.
- 5 Pineyro-Lopez A, Pineyro-Garza E, Gomez-Silva M, Reyes-Araiza R, Flores-Diego M A, Borrego-Alvarado S et al. Bioequivalence of single 100-mg doses of two oral formulations of topiramate: An open-label, randomized sequence, two-period crossover study in healthy adult male Mexican volunteers // *Clin Ther Feb*. – 2009. – V. 31(2). – P. 411
- 6 Saavedra I, Tamayo E, Gamboa A, Sasso J, Varela N, Moreno I et al. Relative bioavailability study with two oral formulations of topiramate using a validated UPLC-MS/MS method // *Int J Clin Pharmacol Ther May*. – 2010. – V. 48 (5). – P. 342-8

- 7 Maliepaard M, Banishki N, Gispens-de Wied CC, Teerenstra S, Elferink AJ. Interchangeability of generic anti-epileptic drugs: a quantitative analysis of topiramate and gabapentin // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2011. – V. 67. – P. 1007–1016

- 8 Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Lefebvre P, Lafeuille M-H, Mishagina N, Moore Y et al. Impact of generic substitution of topiramate for patients with epilepsy // *Eur J Neurol*. – 2009. – V.16 (Suppl. 3). – P. 55–334

- 9 Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Moore Y, Mishagina N, Lafeuille MH, Lefebvre P et al. Projected economic impact of clinical findings of generic entry of topiramate on G4 European countries // *Curr Med Res Opin*. – 2009. – V. 25 (7). – P. 1793–1805

- 10 Duh MS, Paradis PE, Latrémouille-Viau D, Greenberg PE, Lee SP, Durkin MB et al. The risks and costs of multiple-generic substitution of topiramate // *Neurology*. – 16 June 2009. – V.72. – P. 2122–2129

- 11 Рудакова И.Г., Котов А.С., Белова Ю.А. Применение дженериковых препаратов в лечении эпилепсии на примере топирамата // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – 111. – №3. – С. 38-43

- 12 Yamada M, Welty TE. Generic substitution of antiepileptic drugs: a systematic review of prospective and retrospective studies // *Ann Pharmacother*. – 2011 Nov. – V. 45(11). – P. 1406-15

- 13 Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited // *Curr Opin Neurol*. – 2003 Apr. – V.16(2). – P. 165-70

ТҰЖЫРЫМ

А.Е. ГУЛЯЕВ¹, К.Р. БЕКТУР¹, З.Т. ШУЛЬГАУ¹, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА¹, Г.Т. АБУОВА², Т.С. НҰРҒОЖИН¹

¹Назарбаев университеті, Астана қ., Қазақстан,

²Оңтүстік-Қазақстандық мемлекеттік

фармацевтикалық академия, Шымкент қ.

ҚОЯНШЫҚ АУРУЫН ЕМДЕЙТІН КЕЗДЕ ТҮПНҰСҚА ТОПИРОМАТ ПРЕПАРАТЫНАН ОНЫҢ ГЕНЕРИЯЛЫҚ БАЛАМАЛАРЫНА КӨШЕТІН КЕЗДЕ ҚОҒАМДЫҚ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ШЫҒЫНЫНЫҢ ЕЛЕУЛІ ТҮРДЕ АРТУ БОЛЖАМЫ

Мақсаты: қояншық ауруына қарсы түпнұсқа препараттармен жүргізілетін терапияны олардың генериялық баламаларына ауыстырудың фармакоэкономикалық бағалауын, сонымен қатар Топамакс® терапиясынан оның генериялық баламасына көшу салдарынан ремиссияның олқылығы аясында туындайтын қосымша шығындардың есебін жүргізу.

Нәтижелер және талқылау: Фармакоэкономикалық есептеу мақсатында түбегейлі көрсеткіштер ғана алынған: тиімділіктің төмендеуі (75,6%), ауруханаға жатқызу қажеттілігінің өсімі (51,9%-ға) және қояншық ауруы мәртебесі тәуекелінің артуы (3,75%). Түпнұсқа препарат үшін терапияны ауыстырған жағдайда құн мен тиімділік қатынасы $333\ 501/100=3\ 335$ құрайды, ал оның генериялық баламасы үшін $204\ 756/24,4 = 8\ 392$ құрайды. Осылайша, фармакоэкономика тұрғысынан қарағанда түпнұсқа препаратты қолдану 2,5 есе тиімді екендігі көрініп тұр.

Қорытынды: Ремиссия кезінде қояншық ауруынан зардап шегетін науқастар үшін түпнұсқа топираматты оның генериялық баламасына кез келген ауыстырудан аулақ болу керек. Ауыстыру ұстамалардың қайталануына, жағымсыз клиникалық көріністерге, науқас үшін әлеуметтік зардаптарға алып келуі мүмкін. Түпнұсқа топираматты оның генериялық баламасына ауыстыру мемлекеттік деңгейде қоғамдық денсаулық сақтау жүйесі шығынының ауқымды көлемде артуына нақты қауіп төндіреді.

Негізгі сөздер: фармакоэкономикалық бағалау, терапияны ауыстыру, Топамакс®, топираматтың генериялық баламалары, ремиссияның олқылығы.

SUMMARY

**A.E. GULYAEV¹, K.P. BEKTUR¹, Z.T. SHULGA¹,
B.A. ERMEKBAYEVA¹, Г.Т. АБУОВА², T.S. NURGOZHIN¹**

¹Nazarbayev University, Astana c., Kazakhstan,

²Южно-Казахстанская государственная

фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан

THE PROBABILITY OF APPARENT INCREASE IN EXPENSES OF PUBLIC HEALTH CARE UPON CHANGE ORIGINAL TOPIROMAT BY GENERICS IN EPILEPSY TREATMENT

Purpose: make pharmacoeconomic assesment of cost estimating of therapy change from original anti-epileptic drug by its generic, and evaluation of additional expenses arising after remission error as a result of substitution of Topamax® by its generic.

Results and discussion: Only cardinal indicators were taken for pharmacoeconomic calculation: loss of efficiency (75,6%), hospitalization requirement growth (for 51,9%) and increase of epileptic status risk (3,75%). The ratio in case of therapy change for an original preparation will make cost/efficiency $333\ 501/100=3\ 335$, for generic $204\ 756/24,4 = 8\ 392$. Thus, it is shown that from pharmacoeconomic positions treatment by original drug is favorable more than 2,5 times.

Conclusion: For patient with epilepsy in remission it is necessary to avoid any substitution of original Topiramate on generics. The substitution can cause renewal of attacks, adverse clinical events and social consequences for the patient. In the national scale the substitution of original topiramate on generics leads to serious increase of expenses of Public Health Care System.

Key words: pharmacoeconomic assesment, change of therapy, Topamax®, topiramate generics, remission failure.