

Đánh giá ảnh hưởng của việc chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic tới nồng độ đáy tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103

Evaluating effect of conversion between original and generic on tacrolimus trough level in kidney transplant patients at 103 Military Hospital

Nguyễn Hữu Duy*, Nguyễn Thị Vân Anh**,
Nguyễn Thanh Tùng*, Nguyễn Thị Liên Hương*

*Trường Đại học Dược Hà Nội,
**Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích đặc điểm chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic của tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Quân y 103 và ảnh hưởng của việc chuyển đổi này đến nồng độ đáy của tacrolimus. **Đối tượng và phương pháp:** Sử dụng phương pháp hồi cứu mô tả, theo dõi dọc 6 tháng tính từ thời điểm bệnh nhân ghép thận ngoại trú tái khám trong khoảng thời gian 11/7/2022 đến 17/7/2022 tại Bệnh viện Quân Y 103. **Kết quả:** Tổng cộng 241 bệnh nhân ghép thận sử dụng tacrolimus được đưa vào nghiên cứu. Trong đó, số bệnh nhân duy trì liên tục biệt dược gốc, generic và có chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic lần lượt là 66, 29 và 146 bệnh nhân. Đa số lượt chuyển đổi tacrolimus được giữ nguyên liều. Trên những bệnh nhân có thay đổi liều, liều khi sử dụng biệt dược gốc có xu hướng thấp hơn so với khi dùng generic. Trung vị nồng độ đáy tacrolimus sau khi chuyển từ biệt dược gốc sang generic thấp hơn có ý nghĩa thống kê (5,4 so với 6,4ng/ml; $p=0,0012$). Bệnh nhân chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic có khả năng duy trì thời gian nồng độ đáy trong ngưỡng thấp hơn bệnh nhân sử dụng liên tục biệt dược gốc (OR = 0,35; 95% CI: 0,16-0,76, $p=0,01$). **Kết luận:** Việc chuyển đổi biệt dược gốc sang generic của tacrolimus nếu không thay đổi liều dùng có thể ảnh hưởng đến nồng độ đáy tacrolimus và khả năng duy trì nồng độ đáy trong khoảng điều trị.

Từ khóa: Ghép thận, tacrolimus, chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic.

Summary

Objective: To analyze the characteristics of conversion between original and generic tacrolimus and the effect of that conversion on tacrolimus trough concentrations. **Subject and method:** A descriptive retrospective method, 6 months longitudinal follow-up of outpatient kidney transplant patients who were re-examined from 11/7/2022 at 103 Military Hospital to 17/7/2022. **Result:** A total of 241 kidney transplant patients received tacrolimus in the study. In which, the number of patients who continuously maintained the original, generic and switched between original and generic tacrolimus were 66, 29, 146 patients, respectively. The dose of original drug tended to be lower than generic drug. The median

Ngày nhận bài: 11/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 21/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Liên Hương, Email: huongntl@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

tacrolimus trough level after conversion from original to generic formulation was statistically significantly lower (5.4 vs 6.4ng/ml, $p=0.0012$). The switched patients had the lower time in the target range than the group of continued original tacrolimus (OR = 0.35, 95% CI: 0.16-0.76, $p=0.01$). *Conclusion:* Conversion of tacrolimus had an effect on tacrolimus concentrations and time in the target range.

Keywords: Kidney transplantation, tacrolimus, conversion.

1. Đặt vấn đề

Các thuốc ức chế miễn dịch là nhóm thuốc nền tảng trong phác đồ chống thải ghép và phải được đảm bảo sử dụng thường xuyên, liên tục. Tuy nhiên, chi phí của thuốc biệt dược gốc (BDG) khá cao và là một trong những nguyên nhân quan trọng làm gia tăng chi phí điều trị [1]. Sự thay thế của các thuốc generic (GEN) giúp làm giảm chi phí khám chữa bệnh cho cả bệnh nhân ghép thận và hệ thống y tế.

Tacrolimus (TAC) là thuốc đóng vai trò then chốt trong phác đồ ức chế miễn dịch đối với bệnh nhân ghép thận. Thuốc có khoảng điều trị hẹp và chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tương tác thuốc, đa hình gen chuyển hóa thuốc... Do đó, TAC cần được giám sát nồng độ thuốc trong máu. Hội Ghép tạng châu Âu và Hội thận học tại Anh đều khuyến cáo tránh thay thế liên tục giữa các chế phẩm TAC. Trường hợp chuyển đổi, bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ để đảm bảo nồng độ đáy (C_0) trong cửa sổ điều trị [2, 3].

Bệnh viện Quân y 103 là nơi thực hiện ca ghép thận đầu tiên tại Việt Nam, và cho đến nay là một trong ba cơ sở ghép thận lớn nhất trên toàn quốc. Hàng tháng, bệnh viện quản lý ngoại trú hơn 1000 bệnh nhân ghép thận. Bắt đầu từ tháng 7/2022, bệnh viện đã tiến hành chuyển đổi BDG của TAC sang thuốc GEN trên các bệnh nhân ngoại trú. Tuy nhiên tại bệnh viện vẫn chưa có đánh giá tác động của việc chuyển đổi biệt dược TAC. Trong bối cảnh đó, nghiên cứu "*Đánh giá ảnh hưởng của việc chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic đến nồng độ đáy tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103*" được thực hiện nhằm mục tiêu: *Phân tích đặc điểm chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic của tacrolimus trên bệnh nhân ghép thận điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Quân y 103 và ảnh hưởng của việc chuyển đổi này đến nồng độ đáy của tacrolimus.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Toàn bộ bệnh nhân ghép thận và được theo dõi ngoại trú tại Bệnh viện Quân y 103, có sử dụng tacrolimus, đến tái khám trong khoảng thời gian từ 11/7/2022 đến 17/7/2022.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân dưới 18 tuổi; bệnh nhân ghép đa tạng.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, theo dõi dọc bệnh nhân 6 tháng kể từ thời điểm bắt đầu lấy vào nghiên cứu. Nghiên cứu ghi nhận giá trị C_0 ngay trước và sau khi chuyển đổi từ BDG sang GEN để đánh giá ảnh hưởng của thay đổi biệt dược tới nồng độ C_0 .

Một số căn cứ sử dụng trong nghiên cứu

Quy ước về biệt dược gốc và generic trong nghiên cứu: Các biệt dược gốc được xác định dựa trên Quyết định công bố Danh mục thuốc biệt dược gốc do Bộ Y tế ban hành. Trong đó, BDG của TAC bao gồm Prograf® và Advagraf® (Astellas); GEN của TAC trong nghiên cứu này là Hikimel (DAVI Pharma).

Định lượng nồng độ đáy tacrolimus tại Bệnh viện Quân y 103

Định lượng nồng độ đáy tacrolimus dựa trên phương pháp miễn dịch vi tiểu phân hóa phát quang (CMIA), được phân tích bằng hệ thống Architect, Abbott Diagnostics, IL, USA. Giới hạn phát hiện nồng độ (C_0) TAC là 1,5ng/mL. Hệ số biến thiên (CV) > 0,9 trong khoảng nồng độ từ 2,0-30,0ng/mL.

Đánh giá thời gian duy trì nồng độ trong ngưỡng của tacrolimus

Thời gian duy trì trong ngưỡng (time in therapeutic range, TTR) của nồng độ đáy tacrolimus được tính theo công thức:

$$\text{TTR (\%)} = \frac{\text{Số ngày } C_0 \text{ trong khoảng điều trị}}{\text{Tổng số ngày theo dõi}} \times 100$$

Khoảng nồng độ đáy (C_0) tacrolimus là 7-12 ng/mL, dựa theo khuyến cáo của Đồng thuận châu Âu năm 2019 [11]. Số ngày C_0 trong khoảng điều trị được tính theo phương pháp nội suy tuyến tính của Rosendaal [4].

Bệnh nhân được đánh giá đạt mục tiêu TTR trong thời gian nghiên cứu nếu TTR ≥ 60 [5].

2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được lưu trữ, xử lý và phân tích bằng phương pháp thống kê y sinh học trên phần mềm Microsoft Excel 2016 và R 4.2.2.

Biến định lượng được trình bày dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn nếu phân bố chuẩn hoặc trình bày dưới dạng trung vị, khoảng tứ phân vị (IQR) nếu phân bố không chuẩn. Biến định tính được trình bày theo tần suất và tỷ lệ phần trăm (%).

Mô hình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của việc thay đổi biệt dược

TAC tới TTR. Tính đa cộng tuyến của các yếu tố ảnh hưởng như nồng độ creatinin, liều TAC, tuổi và giới tính được kiểm tra trước khi đưa vào hiệu chỉnh. Yếu tố được coi không đa cộng tuyến nếu hệ số lạm phát phương sai (VIF) nhỏ hơn 5.

Các kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong nghiên cứu

Trong thời gian từ 11/7/2022 đến 17/7/2022, nghiên cứu đã thu thập thông tin từ 241 bệnh nhân ghép thận ngoại trú sử dụng TAC và tái khám tại BVQY 103. Các bệnh nhân này được phân làm 3 nhóm: Nhóm bệnh nhân duy trì liên tục BDG (quy ước là nhóm BDG), nhóm duy trì liên tục GEN (quy ước là nhóm GEN) và nhóm chuyển đổi (bao gồm chuyển từ BDG sang GEN và ngược lại). Đặc điểm chung của 241 bệnh nhân này được trình bày chi tiết trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

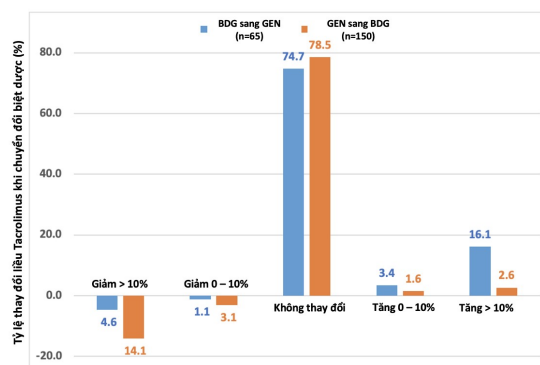
Đặc điểm	Phân nhóm		
	BDG (n = 66)	GEN (n = 29)	Chuyển đổi (n = 146)
Thời gian sau ghép tại thời điểm bắt đầu theo dõi n (%)			
< 6 tháng	25 (37,9)	0 (0)	1 (0,7)
≥ 6 tháng	41 (62,1)	29 (100)	145 (99,3)
Trung vị TTR (%)	23,1 (0-61,5)	18,9 (0-38,7)	13,0 (0 - 30,4)
Bệnh nhân đạt TTR mục tiêu ($\geq 60\%$) n (%)	17 (25,8)	2 (6,9)	16 (11,0)

BDG: Biệt dược gốc; GEN: Generic; TTR: Thời gian nồng độ trong khoảng điều trị

Nhận xét: Đa số bệnh nhân ghép thận dưới 6 tháng được dùng duy trì liên tục biệt dược gốc (25/26 bệnh nhân). Nhóm bệnh nhân sử dụng liên tục biệt dược gốc có tỷ lệ bệnh nhân đạt TTR mục tiêu cao nhất trong nghiên cứu.

3.2. Đặc điểm liều dùng tacrolimus khi có chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic

Liều dùng của TAC trước và sau chuyển đổi được trình bày ở Hình 1.

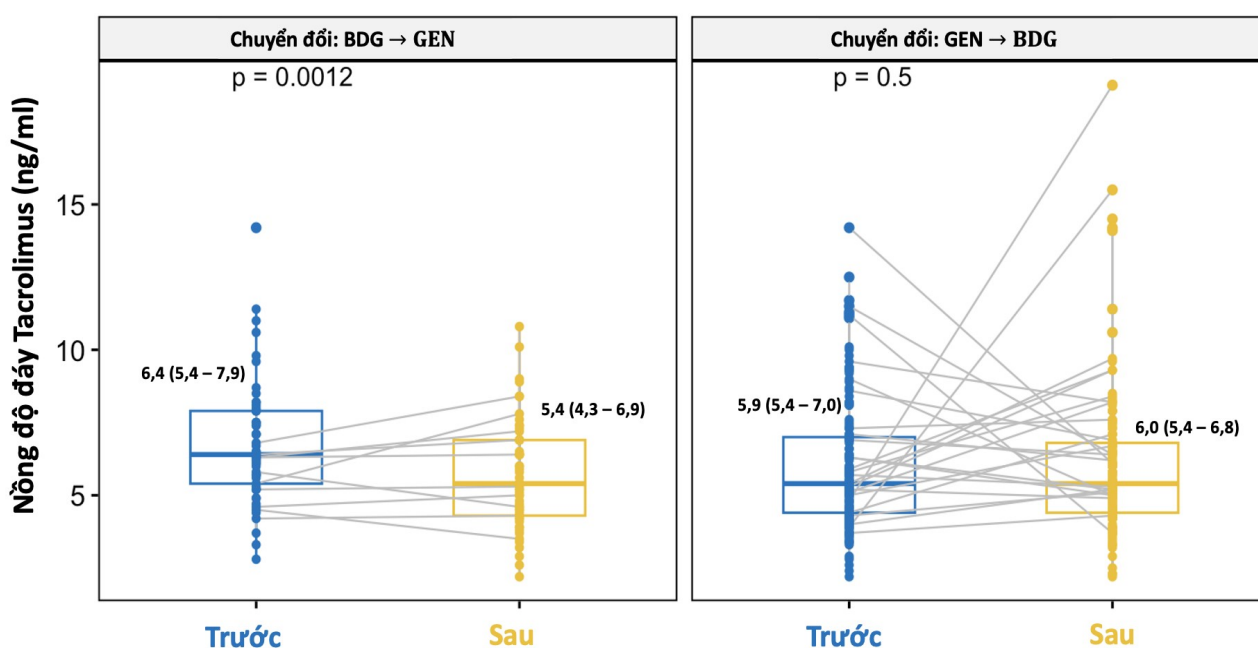


Hình 1. Đặc điểm liều dùng tacrolimus khi chuyển đổi biệt dược

Nhận xét: Trong nghiên cứu, 57 lượt chuyển giữ nguyên liều ở nhóm chuyển từ biệt dược gốc sang thuốc generic (BDG sang GEN) và 134 lượt ở nhóm chuyển ngược lại (GEN sang BDG). Tỷ lệ lớn liều dùng TAC được giữ nguyên khi bệnh nhân chuyển đổi biệt dược (chuyển đổi theo tỷ lệ 1:1). Đối với lượt chuyển đổi thay đổi liều, liều dùng GEN có xu hướng cao hơn liều dùng của BDG.

3.3. Đặc điểm thay đổi nồng độ đáy tacrolimus trên lượt chuyển đổi giữ nguyên liều

Do nồng độ đáy (C_0) của TAC chịu ảnh hưởng bởi liều dùng, nghiên cứu tiến hành khảo sát sự thay đổi C_0 trên nhóm bệnh nhân có chuyển đổi biệt dược nhưng được giữ nguyên liều, kết quả trình bày trong Hình 2.



Hình 2. Đặc điểm thay đổi nồng độ đáy tacrolimus

Nhận xét: Với lượt chuyển đổi giữ nguyên liều từ BDG sang GEN, trung vị C_0 TAC sau khi chuyển đổi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với trước khi chuyển đổi (5,4 so với 6,4, $p=0,0012$). Trong khi đó, trung vị TAC trước và sau khi chuyển từ GEN sang BDG không có sự khác biệt (6,0 và 5,9, $p=0,5$). Tuy nhiên, với lượt chuyển đổi GEN sang BDG, giá trị C_0 sau chuyển đổi có sự chênh lệch và mức độ phân tán lớn.

3.4. Ảnh hưởng của việc chuyển đổi biệt dược tacrolimus đến TTR

Nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của việc chuyển đổi biệt dược đến khả năng đạt TTR mục tiêu. Ba nhóm bệnh nhân: Sử dụng liên tục BDG, GEN và chuyển đổi BDG-GEN được đánh giá tỷ lệ đạt TTR mục tiêu thông qua mô hình hồi quy logistic đa biến. Nhóm nghiên cứu sử dụng yếu tố gồm nồng độ creatinin trung bình, liều tacrolimus, tuổi và giới tính để hiệu chỉnh yếu tố ảnh hưởng. Kết quả của mô hình hồi quy logistic được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Đánh giá ảnh hưởng của việc chuyển đổi biệt dược tacrolimus đến TTR

Mô hình hồi quy logistic đa biến được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của việc chuyển đổi biệt dược TAC đến khả năng đạt TTR mục tiêu trên bệnh nhân (Bảng 3).

Yếu tố	OR (95% CI)	p-value
Biệt dược tacrolimus		
Biệt dược gốc	1,00	-
Generic	0,23 (0,05-1,09)	0,06
Chuyển đổi	0,35 (0,16-0,76)	0,01
Creatinin trung bình ($\mu\text{mol/L}$)	0,99 (0,98-1,01)	0,40
Liều TAC trung bình (mg)	0,97 (0,79-1,19)	0,78
Tuổi	1,01 (0,98-1,04)	0,58
Giới tính		
Nữ	1,00	-
Nam	0,73 (0,32-1,68)	0,46

Nhận xét: Ở nhóm BDG, tỷ lệ bệnh nhân đạt TTR mục tiêu cao hơn so với 2 nhóm còn lại. Sau khi hiệu chỉnh bằng mô hình hồi quy logistic đa biến, kết quả cho thấy nhóm chuyển đổi biệt dược có khả năng đạt TTR mục tiêu thấp hơn 65% so với nhóm biệt dược gốc (95% CI 0,16-0,76 với $p=0,01$). Với nhóm GEN, khả năng đạt TTR mục tiêu thấp hơn so với nhóm BDG, tuy nhiên sự khác biệt chưa đủ ý nghĩa thống kê với $p=0,06$.

4. Bàn luận

Việc chuyển đổi từ thuốc biệt dược gốc sang thuốc generic giúp làm giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân và hệ thống y tế [6]. Tuy nhiên, việc chuyển đổi phải cân bằng giữa lợi ích kinh tế và hiệu quả điều trị của bệnh nhân. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam tiến hành đánh giá ảnh hưởng việc chuyển đổi từ BDG sang GEN đến C_0 của TAC.

Nghiên cứu cho thấy đa phần bệnh nhân được giữ nguyên liều khi chuyển đổi biệt dược. Tỷ lệ thay đổi liều ở nhóm BDG sang GEN và từ GEN sang BDG lần lượt là 25,3% và 21,4%. Kết quả này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của McDevitt-Potter và cộng sự thực hiện nghiên cứu đối với bệnh nhân ghép tạng nói chung, với 21,4% bệnh nhân thay đổi liều tại thời điểm chuyển đổi sang GEN [7]. Trên lượt

thay đổi liều TAC, đa số bệnh nhân được tăng liều ở nhóm chuyển từ BDG sang GEN và giảm liều ở nhóm chuyển từ GEN sang BDG. Lí do có thể xuất phát từ những lo ngại của các bác sĩ về nguy cơ giảm C_0 khi sử dụng GEN thay vì BDG TAC.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, C_0 TAC có sự khác biệt khi chuyển từ BDG sang GEN. Trung vị C_0 TAC giảm từ 6,4 xuống 5,4ng/ml sau khi chuyển đổi. Kết quả này tương đồng so với một số nghiên cứu được thực hiện trước đây. Nghiên cứu của Marfo trên 106 bệnh nhân đã chỉ ra sự khác biệt đáng kể giữa C_0 trước và sau chuyển đổi ($6,8 \pm 2,2\text{ng/mL}$ so với $6,0 \pm 1,6\text{ng/mL}$, $p=0,0131$) [8]. Nghiên cứu của Momper, cho thấy C_0 giảm trung bình 0,87ng/mL khi chuyển đổi từ BDG sang GEN [9]. Với các lượt chuyển đổi từ GEN sang BDG, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt về trung vị C_0 TAC khi chuyển đổi nhưng biến thiên nồng độ trước và sau chuyển đổi lớn. Một số lượt kê đơn làm tăng khoảng 4-5 lần C_0 TAC, điều này làm tăng chỉ số dao động nồng độ cá thể trên bệnh nhân và có thể là nguyên nhân gia tăng biến cố bất lợi sau ghép.

Thời gian duy trì nồng độ trong ngưỡng là một chỉ số hữu hiệu để đánh giá dọc tổng lượng thuốc phơi nhiễm trong cơ thể theo thời gian [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc chuyển đổi biệt dược được ghi nhận làm giảm 65% khả năng đạt TTR mục

tiêu so với sử dụng liên tục BDG của TAC (95% CI 0,16-0,76 với $p=0,01$). Ở nhóm bệnh nhân sử dụng GEN, khả năng đạt TTR mục tiêu thấp hơn nhóm sử dụng BDG. Mặc dù vậy, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê của nhóm GEN và BDG ($p=0,06$). Tuy nhiên, kết quả trong nghiên cứu gợi ý việc duy trì biệt dược gốc của TAC để ổn định và duy trì nồng độ C_0 trong ngưỡng mục tiêu. Các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn và thời gian theo dõi dài có thể giúp kiểm chứng tốt hơn sự khác biệt khi sử dụng biệt dược của TAC.

Từ kết quả thu được, chúng tôi đề xuất duy trì biệt dược TAC trên bệnh nhân ghép thận để hạn chế thay đổi liều dùng và biến thiên nồng độ C_0 . Đối với lượt chuyển đổi biệt dược, bác sĩ lâm sàng nên tăng cường giám sát C_0 nhằm duy trì nồng độ C_0 trong ngưỡng mục tiêu.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã bước đầu phân tích đặc điểm chuyển đổi giữa biệt dược gốc và generic và ảnh hưởng của việc chuyển đổi đến đặc điểm C_0 TAC. Đa số bệnh nhân chuyển đổi biệt dược được giữ nguyên liều. Trong các lượt chuyển đổi có thay đổi liều, liều GEN có xu hướng cao hơn so với BDG. Với lượt chuyển đổi giữ nguyên liều từ BDG sang GEN, trung vị C_0 TAC sau khi chuyển đổi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với trước khi chuyển đổi. Trong khi đó, trung vị TAC trước và sau khi chuyển từ GEN sang BDG không có sự khác biệt. Việc chuyển đổi cho khả năng đạt TTR mục tiêu thấp hơn 65% so với nhóm BDG.

Tài liệu tham khảo

- Harrison JJ, Schiff JR et al (2012) *Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective*. Transplantation 93(7): 657-665.
- Van Gelder T (2011) *European society for organ transplantation advisory committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs*. Transplant International 24(12): 1135-1141.
- Baker RJ, Mark PB, Patel RK, Stevens KK, Palmer N (2017) *Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient*. BMC Nephrology 18(1): 174.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC et al (1993) *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. Thrombosis and haemostasis 69(03): 236-239
- Davis S, Gralla J, Klem P, Tong S, Wedermyer G, Freed B, Wiseman A, Cooper JE (2018) *Lower tacrolimus exposure and time in therapeutic range increase the risk of de novo donor-specific antibodies in the first year of kidney transplantation*. American Journal of Transplantation 18(4): 907-915.
- Kirking DM, Ascione FJ et al (2001) *Economics and structure of the generic pharmaceutical industry*. J Am Pharm Assoc (Wash) 41(4): 578-84.
- McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S (2011) *A multicenter experience with generic tacrolimus conversion*. Transplantation 92(6): 653-657.
- Marfo K, Aitken S et al (2013) *Clinical outcomes after conversion from brand-name tacrolimus (prograf) to a generic formulation in renal transplant recipients: A retrospective cohort study*. PT 38(8): 484-488.
- Momper JD, Ridenour TA et al (2011) *The Impact of conversion from prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function*. American Journal of Transplantation 11(9): 1861-1867.
- Yin S, Huang Z, Wang Z, Fan Y, Wang X, Song T et al (2021) *Early monitoring and subsequent gain of tacrolimus time-in-therapeutic range may improve clinical outcomes after living kidney transplantation*. Ther Drug Monit 43(6): 728-735.
- Brunet M, van Gelder T, Asberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L et al (2019) *Therapeutic drug monitoring of tacrolimus-personalized therapy: second consensus report*. Ther Drug Monit 41(3): 261-307.