



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2022 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Оценка на стойността на ефективност на терапията за акромегалия в България – данни от реалната терапевтична практика

Яница Русенова¹, Марина Пешева¹,
Николай Ганов¹, Силвия Въндева², Атанаска Еленкова²,
Николай Герасимов³, Мария Камушева¹

¹ Катедра „Организация и икономика на фармацията“,
Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София
² УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“, Катедра по ендокринология,
Медицински факултет, Медицински Университет – София
³ Медицински колеж, Тракийски университет – Стара Загора

Резюме

Цел: Оценка на стойността на ефективност на комбинирана терапия SSA (somatostatin analogue) + pegvisomant в сравнение с монотерапия със SSA, прилагани при пациенти с акромегалия в България.

Материал и методи: Анализ разход-ефективност е проведен от гледна точка на Националната здравно-осигурителна каса (НЗОК), като избраният времеви хоризонт е 2 години (2019 – 2021 г.). Проучването е проспективно, като са събрани данни за ефективността на лечението (промяната в нивата на insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (pmol/l),) сред пациенти с акромегалия, лекувани в УСБАЛЕ „Акад. И. Пенчев“.

Резултати: Инкременталното съотношение разход-ефективност (ICER) е 15 651.74 лв за намаление на IGF-1 допълнително с 1 pmol/l, което представлява допълнителните разходи, които следва да бъдат заплатени за единица допълнителен резултат при лечение с комбинираната терапия. ICER е под горния праг на рентабилност от 3 пъти брутния вътрешен продукт на глава от населението съгласно модел, разработен от Световната здравна организация. Намалението на разходите за SSA+Pegvisomant с 30% е съпроводено с най-значително повлияване на ICER. При готовност за заплащане 35 230.52 лв допълнителни разходи за единица допълнително подобрене, вероятността терапията SSA+Pegvisomant да е стойностно ефективна спрямо SSA е 61.4 %.

Изводи: Комбинираната терапия води до по-добри терапевтични резултати и по-високи разходи за лечение на пациентите с акромегалия. Терапията остава стойностно ефективна от гледна точка на НЗОК в повече от половината от проведените симулации.

Ключови думи: акромегалия, стойностна ефективност, фармакотерапия, България

Cost-effectiveness of acromegaly therapy in Bulgaria – a real-world study

Yanitsa Ruseva¹, Marina Pesheva¹,
Nikolaj Ganov¹, Silvia Vandeva², Atanaska Elenkova²,
Nikolai Gerasimov³, Maria Kamusheva¹

¹ Department of Organization and Economics of Pharmacy,
Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

² University Hospital “Acad. Ivan Penchev”, Department of
Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Sofia

³ Medical College, Trakia University, Stara Zagora

Abstract

Aim: To evaluate cost-effectiveness of combination therapy with SSA (somatostatin analogue) + pegvisomant compared to monotherapy with SSA in patients with acromegaly in Bulgaria.

Material and methods: The study is prospective as data on the effectiveness (change in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels (nmol/l),) among patients with acromegaly treated at “Acad. I. Penchev” Hospital.

Results: The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 15 651.74 BGN for additional 1 nmol/l reduction in IGF-1, which represents the additional cost to be paid per 1 unit incremental outcome for treatment with the combination therapy. The ICER was below the upper cost-effectiveness threshold of 3 times the gross domestic product per capita according to a model developed by the World Health Organization. 30% reduction in the cost of SSA+Pegvisomant was accompanied by the most significant impact on ICER. The probability SSA+Pegvisomant therapy to be cost-effective is 61.4% when the willingness to pay threshold is 35 230.52 BGN additional cost per unit of incremental improvement.

Conclusions: The combination therapy remained cost-effective from the National Health Insurance Fund perspective in more than half of the simulations.

Keywords: acromegaly, cost-effectiveness, pharmacotherapy, Bulgaria

Кореспонденция:

Доц. Мария Камушева, гф
e-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

Correspondence:

Assoc. Prof. Maria Kamusheva, PhD
e-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

Въведение

Акромегалията е рядко ендокринно заболяване, което се характеризира при повече от 95% от случаите със свръхсекреция на растежен хормон от доброкачествен аденом на хипофизата [1]. Ранното диагностициране увеличава шансовете за лечение и намалява риска от инвалидизация [1]. Соматостатиновите рецепторни лиганди (SRL) се считат за „златен стандарт“ в лекарствената терапия за пациенти с акромегалия при персистираща активност на заболяването след транссфеноидална аденомектомия или като терапия от първа линия, когато хирургичната намеса е противопоказана. Като цяло, octreotide и lanreotide са ефективни при около 20%-70% от пациентите. Pegvisomant, антагонист на рецептора на растежния хормон, води до нормализиране на инсулиноподобния растежен фактор 1 в 65%-90% от случаите [2]. Следователно, подгрупа пациенти, които не са отговорили на терапия от първа линия, се нуждаят от други възможности за лечение. Комбинираната терапия е с потенциал за по-ефикасен контрол на заболяването, като успоредно с това се развиват иновативни лекарствени терапии за контрол на акромегалията [3].

Оценката на здравните технологии (ОЗТ) в Европа и подобни оценъчни процедури в други региони, като например сравнителната ефективност в Съединените Щати, все повече се използват за измерване на клиничната ефикасност и рентабилност на здравните технологии. Тези механизми са въведени и за контрол на бюджетните разходи в здравеопазване и взимането на управленчески решения [4]. Здравните технологии включват не само лекарства, но също медицински изделия, хирургични процедури, диагностични подходи, и всички въздействащи на здравеопазването програми [5]. През последните години темата за ОЗТ е все по-обсъждана в различни международни форуми и е очевидно, че за да бъдат тези процеси прозрачни, безпристрастни и извършвани по стабилен начин, участието на ключови заинтересовани страни като представители на пациентските организации, лекари, здравни икономисти и представители на индустрията, наред с други, е абсолютно необходимо. Това е особено важно в случай на терапии за редки заболявания. Има много препятствия, които повлияват при оценката на терапиите за редки заболявания, като например липсата на рандомизирани клинични проучвания поради малката популация от пациенти и привидно високата цена на такива терапии [4].

При редките заболявания ниският брой пациенти прави терапиите много скъпи, тъй като се прави опит за възвръщане на разходите за изследвания и разработки, и е малко вероятно да се покрият праговете за рентабилност на заплащащите институции [6-7]. Уместността на конвенционалните показатели за оценка на ефективността е оспорена [8-9], докато въпросите, свързани с това дали

терапиите за редки заболявания изискват специален статут в ОЗТ и дали „конвенционалните“ подходи и критериите, използвани за оценка на ефективността и ефикасността, трябва да се разширят, за да включат справедливостта и социалните ценности, остават двусмислени [6-7]. През последните десетилетия се увеличи интересът към редките заболявания, като основен акцент се поставя върху анализирането на социалната и финансовата им тежест. Реимбурсирането на лекарства сираци поставя редица въпроси и предизвикателства пред здравните власти и платците на здравни услуги в контекста на нарастващите разходи за лекарства и в условията на ограничени финансови ресурси [10]. В литературата няма достатъчно публикувани резултати от проучвания, изследващи стойностната ефективност на комбинираната терапия за акромегалия. През 2018 г. е публикуван систематичен преглед на проучванията за стойностната ефективност на терапиите за акромегалия, което заключава, че публикуваните проучвания имат доста ограничения и са със средно качество. Авторите посочват, че е наложително разработването на допълнителни икономически модели в съответствие с препоръките на ръководствата за здравна икономика [11]. Извършено литературно търсене на статии, публикувани до април 2018 г., идентифицира 22 допустими проучвания, проведени в 14 държави. Резултатите от анализите на стойностната ефективност подкрепят публикуваните препоръки, в които соматостатиновите аналози (SSAs) се сочат като фармакотерапия от първа линия при пациенти с персистиращо заболяване след операция или които не са подходящи за операция. Авторите изтъкват, че в някои държави pasireotide и pegvisomant изглеждат рентабилни или дори доминиращи стратегии в сравнение със SSAs от първо поколение. Основното ограничение на икономическите оценки е липсата на висококачествени проучвания, предназначени за пряко сравняване на различни стратегии за лечение на акромегалия [12]. Подобни проучвания и то с данни от реалната клинична практика не са провеждани и в България, което насочи интересът ни в тази посока.

Целта на настоящата разработка е да се направи оценка на стойностната ефективност на комбинирана терапия SSA (somatostatin analogue) плюс pegvisomant в сравнение с монотерапия със SSA, прилагани при пациенти с акромегалия в България.

Материал и методи

За целите на оценка на рентабилността на терапията за акромегалия е използвана методиката за провеждане на анализ разход-ефективност (CEA):

1. Определяне на перспективата на проучването
2. Определяне на времеви хоризонт

3. Определяне на алтернативите
4. Определяне и остойносттаване на ресурсите
5. Избор на измерител на терапевтичния резултат
6. Изчисляване на ICER (Incremental cost-effectiveness ratio), построяване на стойностно-ефективна диаграма
7. Детерминистичен и вероятностен анализ на чувствителността (чрез Tornado diagram и чрез ICER Scatter plot).
8. Дискусия

Резултати и обсъждане

За определяне на стойностната ефективност на фармакотерапията е проведен анализ разход-ефективност. Заимствани са клинични данни за ефективността от реални условия. Проследена е група пациенти с акромегалия, лекувани в УМБАЛ „Акад. И. Пенчев“, в рамките на 2 години.

1. Определяне на перспективата на проучването

Гледната точка на анализа е на Националната здравноосигурителна каса.

2. Определяне на времеви хоризонт

Времевият хоризонт на проучването е 2 години – за периода 2019-2021 г.

3. Определяне на алтернативите

Алтернативите, които са сравнявани, са определени на база предписаната и прилагана терапия при изследваната група пациенти (SSA+pegvisomant и pegvisomant) (Таблица 1).

4. Определяне и остойносттаване на ресурсите

Остойностени са само разходи за закупуване на лекарствата в рамките на времеви хоризонт въз основа на данни за стойността на опаковка, изчислена на база референтна стойност.

5. Избор на измерител на терапевтичния резултат

Отчетени са стойностите на инсулиноподобен растежен фактор (IGF-1) (pmol/l) в началния момент (месец 0) и след 2-годишно лечение. Като измерител на терапевтичния

резултат е избрана стойността на IGF-1 (pmol/l).

Средните стойности на изменението на IGF-1 в рамките на времеви хоризонт и на разходите за 2 години са представени в Таблица 1. В крайния анализ са включени и анализирани пациентите на лечение със SSA (монотерапия) и тези на комбинирано лечение с SSA+Pegvisomant.

6. Изчисляване на ICER

Изчислено е инкременталното съотношение разход-ефективност на база разходите и резултатите за сравняваните алтернативи SSA vs. SSA+pegvisomant. Допълнителните разходи за намаление на нивата на IGF-1 с 1 pmol/l се равняват на 15 651.74 лв (Таблица 2).

Стойностно-ефективната диаграма (Фигура 1) показва, че инкременталното съотношение в размер на 15 651.74 лв попада в първия квадрант и е под 1 път БВП/глава от населението, изчислен за период от 2 години (34 340.46 лв).

7. Анализ на чувствителността

Проведен е едноръчен анализ на чувствителността за тестване влиянието на несигурни параметри върху стойностната ефективност на терапията. Разходите за алтернативите са варирани в следните интервали: +/-5%, +/-15% и +/-30%, а резултатите в интервал +/-5%. Окончателните резултати от проведеня анализ на чувствителността са представени чрез Торнадо диаграма (Фигура 2). От диаграмата е видно, че най-значимо влияние върху ICER имат промяната в разходите за SSA+Pegvisomant с 30% и с 15%, следвани от промяна в IGF-1 с 5%. Във всички представени сценарии комбинираната терапия остава високо стойностно-ефективна за анализирания период от време. Най-малко влияние върху ICER има промяната в разходите за SSA с 5%.

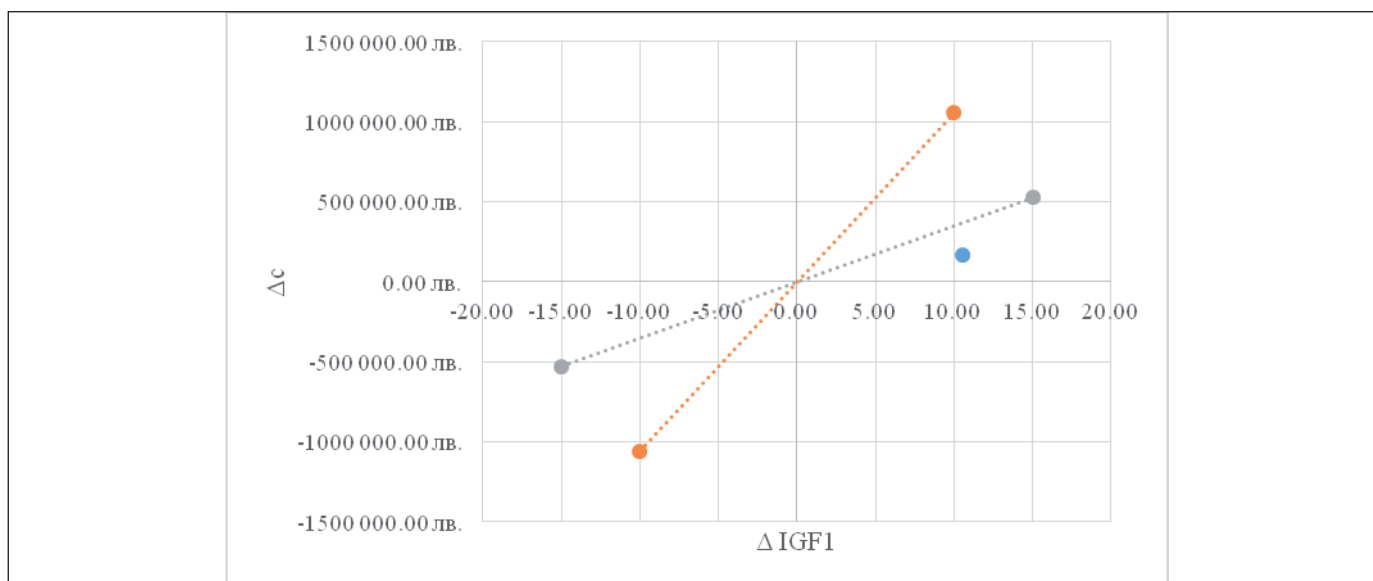
Приложен е вероятностен анализ на чувствителността за проверка на достоверността на данните, при който са генерирани голям брой извадки (1000) с размера на

Таблица 1. Стойност на IGF-1 след 2-годишно лечение и средни разходи за 2-годишно лечение за всяка от алтернативите

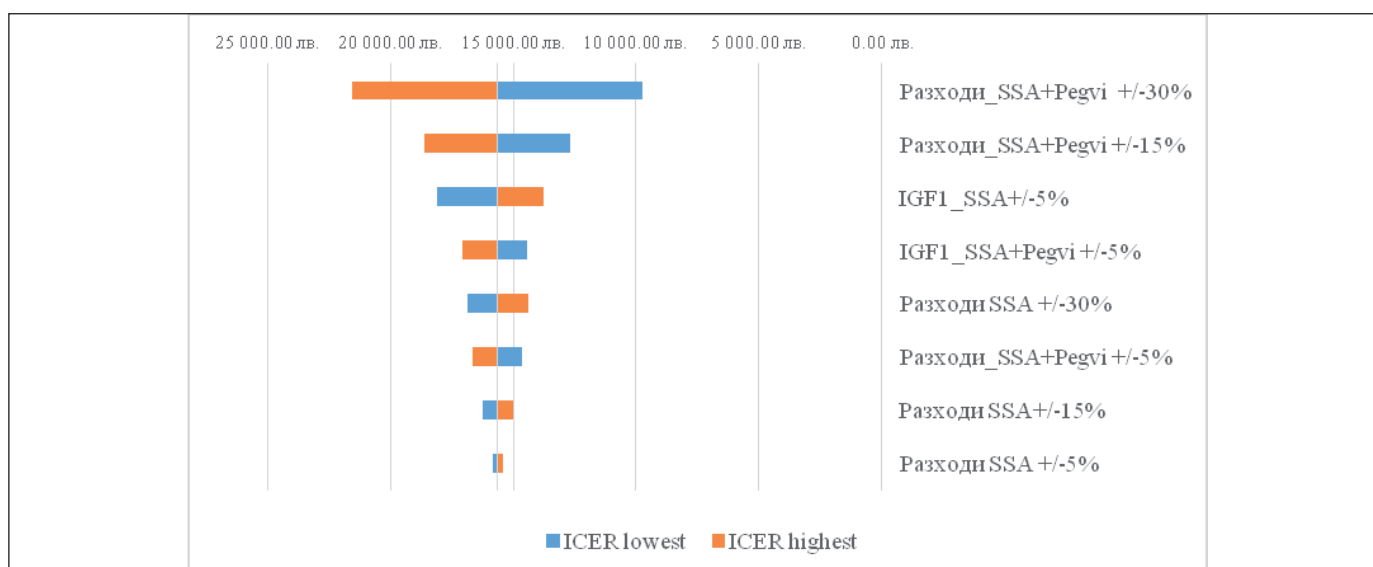
Терапия (ког)	IGF-1	Разходи за 2-годишен период
SSA (1)	28.31	43 615.27 лв
SSA+Pegvisomant (4)	17.80	208 070.36 лв

Таблица 2. Стойности за ICER

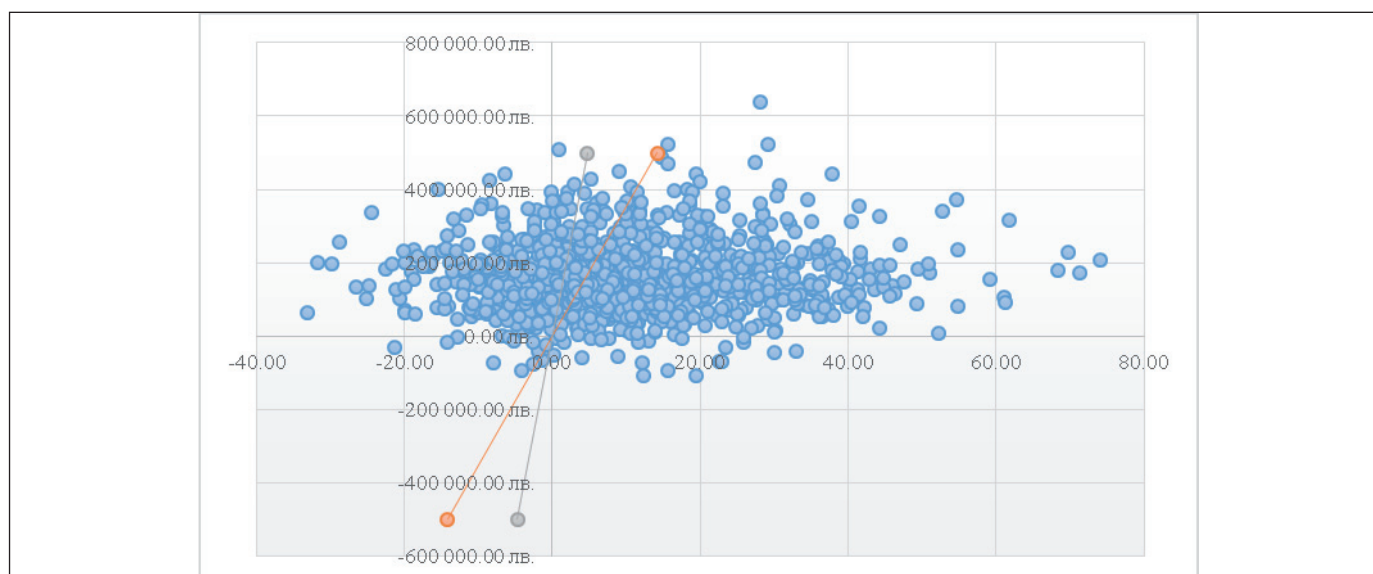
Терапия	IGF-1	Разходи за 2 години за 1 пациент	Δс	ΔIGF-1	CER/ICER
Соматостатинови аналози	28.31	43 615.27 лв	43 615.27 лв	0.64	68 148.86 лв
Соматостатинови аналози + Сомаверт	17.80	208 070.36 лв	164 455.10 лв	10.51	15 651.74 лв



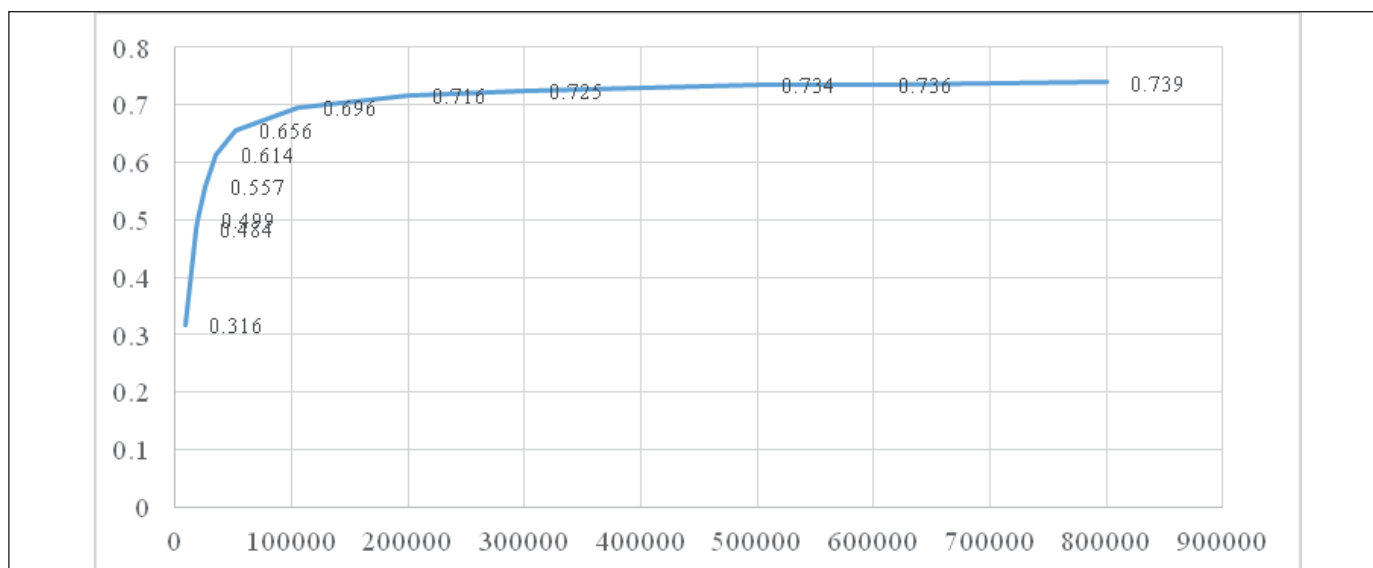
Фигура 1. Стойностно-ефективна диаграма за ICER



Фигура 2. Торнадо диаграма при вариране на разходите и резултатите



Фигура 3. ICER scatter plot



Фигура 4. Крива на приемлива рентабилност (Cost-effectiveness acceptability curve)

оригиналната извадка чрез случаен подбор на данни от оригиналната извадка. За разходите и за резултатите е приложено гама разпределение (заемат стойности над 0) (суровите данни не са нормално разпределени $p < 0.05$). Графиката има вид на облак (scatter plot). Изследваната интервенция е стойностно-ефективна, ако по-голяма част от облака попада в квадрантите, в които лечението се приема (първи и четвърти квадрант). Полученият облак е разпределен между 1-ви и 2-ри квадрант. В повече от половината симулации ($n=696$), терапията е в първи квадрант и ICER е под горния праг на рентабилност (3 пъти БВП/глава от населението, представен чрез двете прави, които минават през началото на координатната система) за времевия хоризонт на проучването (Фигура 3). В повече от половината симулации ($n=609$), терапията е в първи квадрант и ICER е под долния праг на рентабилност (1 път БВП/глава от населението, представен чрез двете прави, които минават през началото на координатната система) за времевия хоризонт на проучването, т.е. е високо стойностно ефективна (Фигура 3).

Резултатите от графиката (Фигура 4) показват, че при готовност за заплащане равна на 35 230.52 лв допълнителни разходи за единица допълнително подобрение, вероятността терапията SSA+Pegvisomant да е стойностно ефективна спрямо SSA е 61.4%. При желание за заплащане 105 691.57 лв за единица подобрение, вероятността нараства до 69.6%.

8. Дискусия

Комбинираното лечение SSA+Pegvisomant води до по-добри клинични резултати и по-високи разходи за фармакотерапия спрямо монотерапията с SSA при пациенти с акромегалия. Изчислените инкрементални съотношения разход-ефективност следва да се съпоставят с прага на рентабилност. Използваният стандартен праг на

рентабилност е този, определен от WHO CHOICE: между 1 и 3 пъти БВП/глава от населението. За 2019 г. БВП/глава от населението в България е 8 779 евро, а за 2020 г. – 9 234.08 евро. При сравнението на допълнителните едногодишни разходи за намаление на нивата на IGF-1 с 1 пмол/л със стандартния възприет праг на рентабилност за България се оказва, че ICER е под 1 и 3 пъти БВП/глава от населението (коригиран за период от 2 години), което определя терапията като високо стойностно ефективна в базовия случай. Вероятностният анализ показва, че вероятността терапията SSA+Pegvisomant да е стойностно-ефективна е около 70% при горния праг на рентабилност (3 пъти БВП/глава от населението, коригиран за 2-годишен период).

Резултатите от настоящото проучване са в съответствие с публикувани в научната литература изводи от оценка на стойностната ефективност на терапията за акромегалия. Vonert и кол. (2020) имат за цел да сравнят рентабилността и ефикасността на 3 комбинирани режима с по-ниски дози при контролирана и неконтролирана акромегалия. Сравнени са комбинирана терапия в продължение на 24 до 32 седмици, висока доза SRL (somatostatin receptor ligand) (lanreotide 120 mg/octreotide long-acting release [LAR] 30 mg) + pegvisomant (40-160 mg/седмица); ниска доза SRL (lanreotide 60 mg/octreotide LAR 10 mg) + pegvisomant; ниска доза SRL + pegvisomant (15-60 mg/ден). Авторите заключават, че ниските дози SRL плюс pegvisomant на седмична база е рентабилна терапия, която представлява нова възможност за дозиране за постигане на оптимален биохимичен контрол при пациенти с неконтролирана акромегалия, нуждаещи се от комбинирана терапия [13].

Проучване оценява стойностната ефективност на фармакологичното лечение от втора линия при пациенти с акромегалия, резистентни към соматостатинови аналози

от първо поколение (FG SSA), от гледна точка на испанската национална здравна система (NHS). Инкременталното съотношение разход-резултат (ICER) на pegvisomant спрямо FG SSA е 85 869 евро/година живот, съобразени с качеството (QALY). ICER на pasireotide спрямо FG SSA е 551 405 евро/QALY. Pegvisomant е определена като рентабилна алтернатива за лечение на акромегалия при пациенти с резистентност към FG SSA [14].

Сравнени са соматостатинови аналози от първо поколение (FGSA), pegvisomant, pasireotide и pegvisomant, комбиниран с FGSA (off label). Ефикасността е определена като нормализиране на концентрацията на инсулиноподобен растежен фактор-1 (IGF-1). Инкременталните съотношения разход-ползност (ICUR) на леченията в сравнение с FGSA са оценени на 562 463 евро за спечелена QALY за pasireotide, 171 332 евро /QALY за pegvisomant и 186 242 евро/QALY за pegvisomant + FGSA. FGSA, pegvisomant и pegvisomant + FGSA са на границата на разходната ефективност, поради което, в зависимост от готовността да се плати за допълнителна QALY, те са най-рентабилните лечения. Този медико-икономически анализ подчертава съответствието на резултатите от ефективността с резултатите от ефикасността, оценени в основните проучвания. Въпреки това, повечето от последните насоки за лечение препоръчват индивидуализирана стратегия на лечение въз основа на профила на пациента и заболяването [15].

Заклучение

Комбинираната терапия при пациенти с акромегалия води до по-добри терапевтични резултати и по-високи разходи за лечение, като остава стойностно ефективна от гледна точка на НЗОК в повече от половината от проведените симулации, демонстрирано с данни от реалната клинична практика. Използването на данни от реалната практика за оценка на рентабилността на терапиите за редки заболявания е ключово и ценно за взимашите решения в здравеопазването при реимбурсирането на една или друга здравна технология.

Настоящата разработка е подкрепена с грант от Медицинския университет в София, Съвет по медицинска наука, Договор № 137/2021 за финансиране на научни изследвания, Програма “Млад изследовател 2021”.

Библиография

1. Въндева С. Акромегалия – създаване на клинична база данни и оценка на някои епидемиологични показатели. Докторска дисертация. МУ-София. 2015
2. Наредба № 16 от 21 ноември 2019 г. за приемане на фармакотерапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната, обн. в ДВ, брой 95 от 03.12.2019 г. Притурка към “Държавен вестник”, брой 95 от 03.12.2019 г.
3. Камушева М, Въндева С, Еленкова А, и съавт. Клинични ползи и финансова тежест на pasireotide. Редки болести и лекарства сираци 2019;10(2):10-17.
4. Valverde JL, Prevot J. Pharmaceutical Policy and Law, 2011. IOS Press
5. Проф. Генка Петрова и колеktiv. Учебник по фармакоэкономика, 2020. Инфофарма. ISBN 978-954-92652-8-6
6. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? QJM. 2005 Nov;98(11):829-36.
7. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? BMJ. 2005 Oct 29;331(7523):1016-9.
8. Moore DF, Ries M, Forget EL, et al. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease. Pharmacoeconomics. 2007;25(3):201-8.
9. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, et al. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care. 2007 Winter;23(1):36-42.
10. М. Камушева. Законодателни изисквания и фармакоикономически анализи на лекарства за редки заболявания, 2020. Алфа Стар. ISBN 978-619-7582-01-7
11. Leonart LP, Borba HHL, Ferreira VL, et al. Cost-effectiveness of acromegaly treatments: a systematic review. Pituitary. 2018;21(6):642-652.
12. Orlewska E, Stępień R, Orlewska K. Cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019;19(1):15-25.
13. Bonert V, Mirocha J, Carmichael J, et al. Cost-Effectiveness and Efficacy of a Novel Combination Regimen in Acromegaly: A Prospective, Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(9):dgaa444.
14. Peral C, Cordido F, Gimeno-Ballester V, et al. Cost-effectiveness analysis of second-line pharmacological treatment of acromegaly in Spain. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2020;20(1):105-114.
15. Brue T, Chanson P, Rodien P, et al. Cost-Utility of Acromegaly Pharmacological Treatments in a French Context. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:745843.