

Клинични ползи и финансова тежест на pasireotide

Мария Камушева¹, Силвия Вълчева², Атанаска Еленкова²,
Сабина Захариева², Генка Петрова¹

¹ Катедра Организация и икономика на фармацията,
Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София
² Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински
университет – София

Резюме

Цел: Да се извърши клинична и икономическа оценка на pasireotide, прилаган при пациенти с болест на Кушинг и акромегалия от гледна точка на българската здравноосигурителна система.

Материал и метод: Извършен е систематичен преглед в интернет бази данни на проучвания относно ефикасността и безопасността на pasireotide. Приложен е подходът на макростойносттаване за остойносттаване на разходите за лекарства, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) за периода 2016-2018 г. Разходите са сравнени с помощта на статистическия софтуер MedCalc и екстраполирани за следващите 3 години с прилагане на линейни функции. Приложен е тест на Mann-Whitney за независими извадки за тестване на статистически значими разлики в разходите.

Резултати: Въз основа на доказателствата за ефикасност и безопасност, ръководствата на Европейското ендокринологично дружество посочват pasireotide като втора линия терапия за болестта на Кушинг и акромегалия. Годишните разходи за лечение с pasireotide са статистически значимо по-високи за всяка следваща година спрямо предишната: 310 356 лв. през 2016 г., 419 028.36 лв. през 2017 г. и 502 003.52 лв. през 2018г. Делът на разходите за pasireotide от общите лекарствени разходи, изплатени от НЗОК за амбулаторни грижи за 3-годишния период е между 0,04 и 0,07%.

Изводи: Pasireotide подобрява съответните клинични параметри, но прилагането му е свързано с по-висок риск от хипергликемия, което изисква внимателно мониториране. Свързаните с pasireotide разходи са сравнително високи за българската здравна система и показват тенденция на нарастване за следващия тригодишен период. Вероятно увеличението на годишните разходи е в резултат на увеличаване на посочените пациенти за лечение с pasireotide. Това подчертава значението му като втора линия терапия и за двете групи пациенти.

Ключови думи: pasireotide, ефикасност и безопасност, директни медицински разходи, България

Кореспонденция:

Мария Камушева
е-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

Clinical benefits and financial burden of pasireotide

Maria Kamusheva¹, Silvia Vandeva², Atanaska Elenkova²,
Sabina Zaharieva², Guenka Petrova¹

¹ Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia
² Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University of Sofia

Abstract

Aim: To perform a clinical and economic evaluation of pasireotide for patients with Cushing's disease and acromegaly from the Bulgarian health insurance system point of view.

Material and methods: A systematic review in internet-based databases for pasireotide efficacy and safety studies was performed. A top-down approach was applied to identify the medicines costs paid by the National Health Insurance Fund (NHIF) for the period 2016-2018. The costs were compared using statistical software MedCalc and extrapolated for the next 3 years applying linear functions. Mann-Whitney test for independent samples was applied for testing statistically significant differences.

Results: Based on efficacy and safety evidence the Endocrine Society guideline indicates pasireotide as second-line therapy for both Cushing's disease and acromegaly. The annual costs for treatment with pasireotide are statistically significant higher each consecutive year rather than the previous one: 310 356 BGN in 2016, 419 028.36 BGN in 2017 and 502 003.52 BGN in 2018 ($p < 0.05$). The share of expenditures for pasireotide from the total pharmaceutical expenditures paid by NHIF for ambulatory care ranged between 0.04 and 0.07% for the 3-year period.

Conclusions: Pasireotide improves relevant clinical parameters but its application is associated with a higher risk for hyperglycemia which requires close monitoring. Associated costs are relatively high for the Bulgarian health system and show an increasing trend for the next 3-year period. Probably, the increase of pasireotide annual costs is as a result of more indicated patients for pasireotide. This highlights its importance as a second-line medical treatment for both groups of patients.

Keywords: pasireotide, efficacy and safety, direct pharmacotherapy costs, Bulgaria

Correspondence:

Maria Kamusheva
е-mail: maria.kamusheva@yahoo.com

Въведение

Акрomezалията е рядко ендокринно заболяване, характеризиращо се със свръхсекреция на растежен хормон от доброкачествен аденом на хипофизата при повече от 95% от случаите [1]. Ранното диагностициране увеличава шансовете за лечение и намалява риска от инвалидизация [1]. Болестта на Кушинг е рядко заболяване, съпроводено с повишена секреция на адренокортикотропен хормон, произхождащ от аденом на хипофизата, и последваща абнормно висока секреция на кортизол от надбъбречните жлези [2].

Соматостатиновите рецепторни лиганди (SRL) се считат за „златен стандарт“ в лекарствената терапия за пациенти с акромезалия при персистираща активност на заболяването след транссфеноидална аденомектомия или като терапия от първа линия, когато хирургичната намеса е противопоказана [10]. Като цяло, октреотидът и ланреотидът 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 [10]. 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 акромезалията [10].

Pasireotide LAR е циклохексапептид, инжекционен соматостатинов аналог, който подобно на естествените пептидни хормони соматостатин-14 и соматостатин-28, както и на другите соматостатинови аналози, осъществява действието си като се свързва със соматостатиновите рецептори. За разлика от соматостатиновите аналози от първо поколение/генерация, Pasireotide LAR е с по-голям афинитет към соматостатин тип 5 рецепторите [3]. Разрешен е за употреба през 2012г. от Американската агенция по храните и лекарствата (Food and Drug Administration) и от Европейската агенция по лекарствата за лечение на болест на Кушинг, а през 2014г. и за акромезалия в случай на липса на отговор след хирургична интервенция или когато операцията е противопоказна [4-5]. Във фаза III клинично проучване при пациенти с акромезалия (наивни към лекарствена терапия или неконтролирани с максимална доза от първо поколение SRL), 40 и 60 mg интрамускулен pasireotide LAR постига по-добър биохимичен контрол на заболяването в сравнение с октреотид LAR, като се наблюдава намаляване туморния обем и в двете изследвани групи [6-9]. Поносимостта към пасиреотид LAR е подобна на тази при групи SRL, с изключение на по-голяма честота и

степен на хипергликемия и захарен диабет. Изходната кръвна захар на гладно може да предскаже появата на хипергликемия в хода на лечението, което налага стриктно проследяване на гликемичния статус и подходящо лечение [10].

През последните десетилетия се увеличи интересът към редките заболявания като основен акцент се поставя върху анализирането на социалната и финансовата им тежест върху здравноосигурителните системи. 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.

Съпътстващите заболявания сред пациентите с акромезалия (диабет, хипертония, пулмонална хипертония, сърдечна недостатъчност и др.) в случай на нелечение могат да повишат с 2.5-3.5 пъти смъртността спрямо общата популация [11-12], което е съпроводено с повече хоспитализации и по-високи разходи за фармакологично лечение. Навлизането на иновативни терапии в терапевтичната практика през последните години очертава необходимостта от цялостен клиничен, икономически и социален анализ на редките заболявания – акромезалия и болест на Кушинг. В литературата няма достатъчно публикувани резултати от проучвания, изследващи стойността ефективност на pasireotide и финансовата тежест за бюджета на заплащащите институции от включването му в реимбурсните списъци [13-14]. Разработен Марков модел, описващ прогресията на акромезалията, демонстрира, че pasireotide е доминантна алтернатива спрямо pegvisomant + соматостатинов аналог (ССА) за финландската здравна система. Приложението му е свързано с повече от 100 000 евро спестявания за придобита QALY (година живот, съобразена с качеството). Авторите определят pasireotide като ценно допълнение към възможностите за лечение на пациенти с акромезалия, с което може да се постигне подобрене на смъртността и заболяемостта по рентабилен начин във Финландия [10]. Анализ на бюджетното въздействие от въвеждането на pasireotide за лечение на пациенти с болест на Кушинг посочва, че се очаква малко финансово въздействие върху общия бюджет за лекарства в САЩ [11]. Проучване в Испания заключава, че инкременталното съотношение на разходите към резултатите (ICER) за pasireotide vs. първа генерация ССА е 6 пъти по-високо от ICER за pegvisomant vs. първа генерация ССА, което доказва, че pegvisomant е стойностно ефективна алтернатива за лечение на акромезалия от гледна точка на заплащащата институция в Испания [15]. Терапията е стойностно ефективна и от гледната точка на обществото в Швеция като ICER е около 670 000 шведски крони [16]. По-

добни проучвания не са провеждани в България, което насочи интересът ни в тази посока.

Целта на настоящата разработка е да се извърши клинична и икономическа оценка на pasireotide, прилаган при пациенти с болест на Кушинг и акромегалия от гледна точка на българската здравноосигурителна система.

Материал и методи

Проведен е литературен преглед на публикувани в научната литература клинични проучвания, които оценяват ефикасността и безопасността на pasireotide, прилаган при 2 групи пациенти: с болест на Кушинг и с акромегалия. Прегледани са следните бази данни: PubMed, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu. Избраните ключови думи за целите на литературния преглед са: pasireotide, efficacy, safety, acromegaly, Cushing disease.

Проведен е ретроспективен анализ на разходите от гледна точка на НЗОК. Приложен е методът на макроостойността за оценка на разходите, заплатени от НЗОК за лечение с pasireotide за пациенти с акромегалия и болест на Кушинг за периода 2016-2018. Разходите са сравнени и анализирани, използвайки statistical software MedCalc и са екстраполирани за следващите 3 години чрез линейна функция. Приложен е Mann-Whitney test за независими извадки за целите на тестване на статистически значими различия.

Резултати и обсъждане

Клинична оценка

Идентифицирани са 14 проучвания, които доказват ефикасността и безопасността на pasireotide за посочените пациенти. Резултатите от проведеното литературно търсене са представени на таблица 1.

Въз основа на доказателствата за ефикасност и безопасност, консенсусните ръководства на Ендокринното научно общество посочват pasireotide като терапия от втора линия за болестта на Кушинг и акромегалия [17-18]. Pasireotide намалява нивата на IGF-1 при около 54% от пациентите с акромегалия [24] и намалява нивата на кортизол в урината при около 40% от пациентите с болест на Cushing на 7-ия месец от лечението [31]. Най-характерната НЛР е хипергликемията, която може да бъде лесно контролирана с антидиабетни лекарства и преодоляна след преустановяване на лечението с pasireotide. Честотата на свързаните с хипергликемия НЛР е по-ниска при пациенти с акромегалия, лекувани с pasireotide LAR (57,3-67,0%), отколкото при пациенти с болест на Кушинг, лекувани с pasireotide s.c. (68,4-73,0%). По-малко пациенти с акромегалия, лекувани с pasireotide LAR, са преустановили лечението поради свързани с хипергликемия нежелани събития (4.0%), отколкото пациентите с болест на Кушинг, лекувани с пасиреотид SC (6.0%). Свързани с хи-

пергликемия НЛР се появяват при 40,0% от пациентите с акромегалия, лекувани с пасиреотид SC, което води до 10,0% прекратяване на лечението [19].

Икономически анализ

Здравноосигурените пациенти, лекувани за акромегалия в България са 181 през 2016 г. и 168 през 2017 г., а тези със синдром на Кушинг с хипофизарен произход са 5 през 2016 г. и 6 през 2017 г. В ПЛС, приложение 1 са включени два продукта с INN pasireotide (ATC код H01CB05): pasireotide, powder and solvent for suspension for injection 40mg с индикация акромегалия (МКБ E22.0), включен в ПЛС в края на 2017 г. (10.11.2017 г.) като реалното му заплащане започва от 2018 г. и pasireotide, solution for injection 0.3mg, включен през 2014 г. с индикация болест на Кушинг (МКБ E24.0).

Годишните разходи за лечение с pasireotide и за двата търговски продукта, включени в ПЛС, приложение 1, са статистически значимо по-високи всяка следваща година, отколкото предходната: 310 356 лв. през 2016 г., 419 028.36 лв. през 2017 г. и 502 003.52 лв. през 2018 г. ($p < 0.05$). Установена е значителна разлика между средните месечни разходи: 25 863 лв., 34 919,03 лв. и 41 833,63 лв. за 2016 г., 2017 г. и 2018 г. съответно ($p < 0,05$). Средствата, заделени от бюджета на НЗОК през 2018г. за pasireotide 40mg, са в размер на 37 672 лв. като през третото тримесечие на 2018г. е заплатена 1 опаковка, а през 4-тото тримесечие на същата година – 6 опаковки.

Делът на разходите за pasireotide от общите разходи за лекарства, изплатени от НЗОК за амбулаторни грижи за 3-годишния период, варира между 0,04 (2016 г.) и 0,07% (2018 г.). Делът на разходите за pasireotide от общите разходи за лекарства, изплатени от НЗОК за амбулаторно болни пациенти с акромегалия и болест на Кушинг, нараства в рамките на проучения период от време: 7% (2016 г.), 10% (2017 г.) и 11% (2018 г.) (диаграма 1). Прегвид стартиране на реимбурсирането на pasireotide 40mg за пациенти с акромегалия от 11.2017 г. се очаква нарастване на разходите за лекарствени продукти с INN pasireotide в следващите години (диаграми 2 и 3). Отчита се намаление на референтната стойност за ДДД/терапевтичен курс за pasireotide за терапевтичното показание акромегалия – 162.4272 лв. през 2018 г. и 161.4660лв. през 2019 г. поради промяна в цена производител за лекарствения продукт. Този фактор не е отчетен при прогнозиране на бъдещите разходи, което налага последващи периодични проучвания на реалната финансова тежест от дългосрочното реимбурсиране на pasireotide и за двете индикации.

Таблица 1. Проведени клинични проучвания с *pasireotide*

Проучване	Година	Цел	Дизайн на проучването	Група пациенти	Интервенции	Изследвани параметри	Резултати	Изводи
АКРОМЕГАЛИЯ								
Muhammad et al. [20] (PAPE Study)	2018	Оценка на ефикасността и безопасността на <i>pasireotide</i> (PAS-LAR)	Проспективно отворено проучване	Пациенти с акромегалия (n=61)	<i>pasireotide</i> (PAS-LAR) прилаган самостоятелно или в комбинация с <i>pegvisomant</i> чрез превключване на пациентите, които са добре контролирани с дългодействащи аналози на соматостатин (LASSAs) и <i>pegvisomant</i> към PAS-LAR с или без <i>pegvisomant</i> .	% пациенти, постигнали нормализиране на нивата на IGF-1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ След 24 седмици, нивата на IGF-1 са намалени при 73,8% от пациентите; ✓ Дозата на <i>pegvisomant</i> е намалена с 66,1% за периода от 24 седмици; ✓ PAS-LAR е с добър профил на безопасност; ✓ Най-честата НЛР е хипергликемия; ✓ Честотата на диабет нараства от 32,8% на 68,9% след 24-седмично лечение/ 	Преминването към PAS-LAR, като монотерапия или в комбинация с <i>pegvisomant</i> , контролира нивата на IGF-1 при повечето пациенти.
Muhammad et al. [21] (PAPE extension study)	2018	Оценка на ефикасността и безопасността на <i>pasireotide</i> (PAS-LAR)	Проспективно проследяващо проучване	Пациенти с акромегалия (n=59)	<i>pasireotide</i> (PAS-LAR) прилаган самостоятелно или в комбинация с <i>pegvisomant</i>	% пациенти, постигнали нормализиране на нивата на IGF-1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 77% от пациентите са достигнали нормални нива на IGF-1 със средна доза <i>pegvisomant</i> от 64 mg / седмица и обща кумулативна редукция на дозата на <i>pegvisomant</i> с 52%; ✓ Честотата на диабет нараства от 68% на 77%; ✓ 9 пациенти прекъсват лечението с PAS-LAR заради тежка хипергликемия 	PAS-LAR нормализира нивата на IGF-1 при повечето пациенти с акромегалия, но води до висока честота на захарен диабет.
Shimon et al. [22]	2018	Изследване на ефикасността и безопасността на PAS-LAR	Ретроспективно многоцентрово проучване	35 пациенти (20 мъже) с активна акромегалия (28 макроденоми)	<i>Pasireotide</i> LAR 40 mg/4 weeks	нормализиране на нивата на IGF-1	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Нивата на IGF-1 се нормализират при 19 пациенти; при 9 пациенти не се наблюдава ефект; ✓ Страничните ефекти са симптоматична холелитиаза при 1 пациент и лющаване на контрола на кръвната захар при 22 пациенти, изискващи започване или интензифициране на антидиабетно лечение при 17 от тях; ✓ При 1 пациент се развива диабетна кетоацидоза. ✓ Клинично и биохимично подобрене 	~ 54% от пациентите с акромегалия, резистентни към първо поколение SSA, могат да нормализират IGF-1 нивата с <i>pasireotide</i> ; 63% са с лош контрол на нивата на кръвната захар
Ciresi et al. [23]	2018	Оценка на комбинираната терапия <i>pasireotide</i> + <i>pegvisomant</i> + <i>cabergoline</i>	Case study	41-годишен пациент с акромегалия	<i>pasireotide</i> + <i>pegvisomant</i> + <i>cabergoline</i>	нормализиране на нивата на IGF-1 и на GH	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Клинично и биохимично подобрене 	12 месечна терапия с <i>pasireotide</i> , PEG и <i>cabergoline</i> е безопасна и ефективна
Tahara et al. [24]	2017	Оценка на ефикасността и безопасността на PAS-LAR	Мултицентрово, отворено, фаза 2 проучване	Японски пациенти с акромегалия или гигантизм, нивия или без контрол със соматостатинови аналози или допаминови агонисти (n=33; средна възраст 52 години)	Рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават <i>pasireotide</i> 20, 40 или 60mg	% пациенти, постигнали биохимичен контрол на 3-я месец	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 18,2% са с биохимичен контрол, поддържани до 12-я месец; ✓ 3-ма са преустановили лечението поради НЛР (диабет, хипергликемия, чернодробно увреждане); ✓ 42,4% изпитват хипергликемична криза по време на лечението 	<i>pasireotide</i> LAR показва клинично значима ефикасност и се понася добре от японски пациенти с акромегалия или хипофизен гигантизм
Fleseriu et al. (ACCESS study) [25]	2017	Оценка на безопасността на PAS-LAR	Отворено, мултицентрово проучване с едно рамо	Пациенти с акромегалия, включени в проучването ACCESS (n=44) в продължение на 37,6 седмици	PAS-LAR 40mg i.m. на 28 дни	% пациенти, които са получили НЛР степен ≥ 3 или сериозно нежелано събитие. Данните за ефикасност не са събрани.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Докладвани са 25 НЛР степен ≥ 3 от 11 пациенти; ✓ 3-ма са изпитали хипергликемия; ✓ Средните нива на гликиран хемоглобин и на FPG са повишени в рамките на 3месечно лечение (от 5,8% и 100,4mg/dl в началото до 6,8% and 135,9 mg/dL на 3-я месец); ✓ 48% започнали лечение за диагностициран диабет. 	Нежелани събития от степен ≥ 3 са докладвани при 25,0% от пациентите с акромегалия, лекувани с PAS-LAR. Свързаните с хипергликемия нежелани събития са докладвани при 45,5% от пациентите, но обикновено са лесни за лечение; PAS-LAR се използва като безопасна възможност за лечение на пациенти с акромегалия <i>pasireotide</i> LAR е обещаващ вариант за лечение на пациенти с акромегалия, които са неадекватно контролирани с първото поколение соматостатинови аналози <i>octreotide</i> LAR.
Bronstein et al. [26]	2016	Оценка на ефикасност и безопасност при превключване от <i>octreotide</i> към <i>pasireotide</i>	Crossover продължаващо проучване на приключило голямо, мултицентрово, рандомизирано проучване във фаза 3	Пациентите с неадекватен биохимичен контрол от основното проучване могат да преминат към <i>pasireotide</i> LAR 40 mg / 28 дни (n = 81) или <i>octreotide</i> LAR 20 mg / 28 дни (n = 38).	<i>pasireotide</i> LAR 40 mg/28 дни; <i>octreotide</i> LAR 20 mg/28 дни	GH <2,5 μ g / L и нормален IGF-1 (основен измерител за клиничен резултат);	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Дванадесет месеца след кръстосването 27,2 и 5,3% от <i>pasireotide</i> LAR и <i>octreotide</i> LAR постигат нормален IGF-1; ✓ 44,4 и 23,7% от пациентите с <i>pasireotide</i> LAR и <i>octreotide</i> LAR са постигнали GH <2,5 μg / L ; ✓ 54,3% от <i>pasireotide</i> LAR и 42,3% от пациентите с <i>octreotide</i> LAR са постигнали значително ($\geq 20\%$) намаляване на обема на тумора; ✓ Профилът на безопасност на <i>pasireotide</i> LAR е подобен на този на <i>octreotide</i> LAR, с изключение на честотата и степента на нежеланите събития, свързани с хипергликемия. 	Пазиретид осигурява по-висока ефективност в сравнение с продължителното лечение с <i>octreotide</i> или <i>lanreotide</i> и може да се прилага при пациенти с акромегалия, които са неадекватно контролирани с помощта на първото поколение соматостатинови аналози.
Gadella et al. [27] PAOLA trial	2014	Оценка на ефикасността и безопасността на две различни дози на соматостатиновия аналог PAS-LAR в сравнение с активна контрола (<i>octreotide</i> или <i>lanreotide</i>)	Мултицентрово, рандомизирано проучване във фаза 3	Пациенти с неадекватно контролирана акромегалия над 18 годишна възраст (n=198) за 24 седмици	рандомизирани в съотношение 1:1:1 PAS-LAR 40mg; PAS-LAR 60mg; <i>octreotide</i> или <i>lanreotide</i>	Брой пациенти, постигнали биохимичен контрол (средна концентрация на растежни хормони по-малко от 2,5 μ g / L и нормализирана концентрация на IGF-1)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ На 24-та седмица 10 (15%) от пациентите в групата с <i>pasireotide</i> 40 mg и 13 (20%) пациенти в групата с <i>pasireotide</i> 60 mg са постигнали биохимичен контрол, в сравнение с пациенти в активната контролна група (абсолютна разлика от контролната група 15,4%, 95% CI 7,66-26,5, p = 0,0006 за 40 mg <i>pasireotide</i>, 20,0%, 11-131-8, p <0,0001 за <i>pasireotide</i> 60 mg); ✓ Най-честите нежелани събития са хипергликемия (21 [33%] за лечение с 40 mg <i>pasireotide</i>, 19 [31%] с <i>pasireotide</i> 60 mg и 9 [14%] с активна контрола), диабет (13 [21%], 16 [26%] и 5 [8%]) и диария (10 [16%], 12 [19%] и 3 [5%]); повечето от тях са били степен 1 или 2 по тежест. ✓ Сериозни нежелани събития са докладвани при 6 (10%) пациенти в групата с <i>pasireotide</i> 40 mg, 2 (3%) в групата с <i>pasireotide</i> 60 mg и 3 (5%) в активната контролна група. 	Пазиретид осигурява по-висока ефективност в сравнение с продължителното лечение с <i>octreotide</i> или <i>lanreotide</i> и може да се прилага при пациенти с акромегалия, които са неадекватно контролирани с помощта на първото поколение соматостатинови аналози.
Sheppard et al. [28]	2015	Оценка на ефикасност и безопасност на <i>pasireotide</i> LAR и <i>octreotide</i> LAR след 26-месечно лечение.	Продължаващо двойно-сляпо проучване	Пациенти, приключили основното проучване продължават лечение с <i>pasireotide</i> LAR (n = 74) или <i>octreotide</i> LAR (n = 46)	PAS-LAR; <i>octreotide</i> LAR	Постигане на биохимичен контрол (GH <2,5 μ g / L и нормален IGF-1)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ На 25-ия месец 48,6% (36/74) и 45,7% (21/46) от пациентите на <i>pasireotide</i> LAR и <i>octreotide</i> LAR постигат отговор; ✓ Общо 74,7% от пациентите на <i>pasireotide</i> LAR и 71,6% от тези на <i>octreotide</i> LAR имат намален обем на тумора $\geq 20\%$ от изходното ниво до месец 26; ✓ Повечето НЛР са леки или умерени; ✓ НЛР, свързани с хипергликемия са наблюдавани съответно при 62,9 и 25,0% от пациентите на <i>pasireotide</i> LAR и <i>octreotide</i> LAR. 	Намалените нива на GH и IGF-1 се поддържат до 25 месеца по време на лечението с <i>pasireotide</i> LAR. Профилът на безопасност на <i>pasireotide</i> LAR е типичен за SSA, с изключение на честотата и степента на хипергликемия.
Petersenn et al. [29]	2014	Оценка на дългосрочната ефикасност и	Отворено, с едно рамо, продължаващо	Пациенти, приключили основното	PAS-LAR		<ul style="list-style-type: none"> ✓ Нормални нива на IGF-1 се постигат при 13 от 26 пациенти и GH $\leq 2,5$ μg / L при 12 от 26 на 6-я месец. 	PAS-LAR е ефективно, дългосрочно лечение за акромегалия, осигуряващо

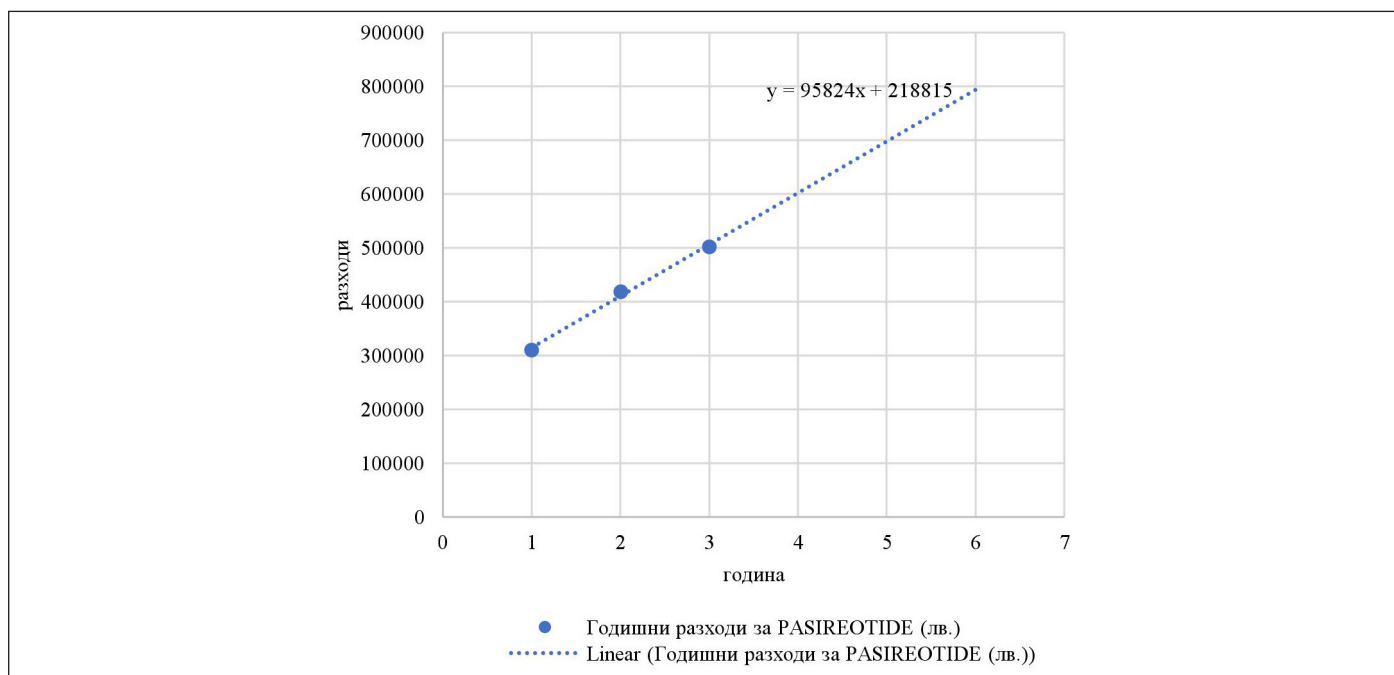
Проучване	Година	Цел	Дизайн на проучването	Група пациенти	Интервенции	Изследвани параметри	Резултати	Изводи
АКРОМЕГАЛИЯ								
		безопасност на PAS-LAR	проучване	проучване и постигнали биохимичен контрол или показали клинично подобрене в ход ана основното (core) проучване (n=30)			<ul style="list-style-type: none"> ✓ От 29 пациенти с данни за ЯМР, 9 са имали намаляване на обема на тумора по време на основното проучване (≥ 20%); ✓ Най-честите нежелани събития са преходни стомашно-чревни нарушения; свързани с хипергликемия събития, възникнали при 14 пациенти. 	устойчив биохимичен контрол и значително намаляване на туморния обем.
Petersenn et al. [30]	2010	Оценка на дългосрочната ефикасност и безопасност на PAS-LAR	Рандомизирано, мултицентрово, отворено, crossover проучване във фаза 2	Пациенти с акромегалия (n=60)	PAS-LAR 200, 400, and 600 microg s.c. 2 пъти на ден след преминато лечение с octreotide 100 microg s.c. 3 пъти на ден за 28 дни	Постигане на биохимичен контрол (GH <2,5 µg / L и нормален IGF-1)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ След 4 седмично лечение с октреотид, 9% от пациентите постигат биохимичен отговор; ✓ След 4 седмично лечение с пасиреотид 200-600 microg s.c. 19% от пациентите са постигнали биохимичен отговор, който се е увеличил до 27% след 3 месеца; ✓ 39% от пациентите са имали повече от 20% намаляване на обема на тумора на хипофизата. ✓ Пасиреотидът като цяло се понася добре. 	Пазиреотид е обещаващо лечение за акромегалия.
БОЛЕСТ НА КУШИНГ								
Lacroix et al. [31]	2018	Оценка на ефикасността и безопасността на PAS-LAR	Фаза 3, мултицентрово	Пациенти с болест на Кушинг (n=150)	1-1=PAS-LAR 10mg; PAS-LAR 30mg всеки 4 седмици за 12 месеца	% пациенти с нормализиране на нивата на mUFC концентрации	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Първичната крайна точка е постигната от 41,9% от първата група и 40,8% от втората група; ✓ Най-честата НЛР е хипергликемията (49% и 47% за двете групи, съответно), 	PAS-LAR е ефикасна възможност за лечение при някои пациенти с болест на Кушинг.
Schopohl et al. [32]	2015	Оценка на безопасността и ефикасността на пасиреотид, приложен подкожно (sc) при пациенти с de novo, персистиращо или релидивиращо заболяване на Cushing.	Отворено, продължаващо проучване на рандомизирано двойно-сляпо, 12-месечно проучване, фаза 3	Пациенти с болест на Кушинг (58 от включените в основното проучване 162-ма)	pasireotide 300 µg - 1200 µg sc 2 пъти на ден	Брой пациенти с нива в нормата на mUFC ≤ 1 x ULN, 6 месеца след започване на лечението	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 50,0% (29/58) и 34,5% (20/58) са постигнали контролирано ниво на UFC (UFC ≤ ULN) съответно на 12 и 24 месеца. ✓ Средното процентно намаление на UFC е било 57,3% (95% CI 40,7-73,9; n = 52) и 62,1% (50,8-73,5; n = 33) съответно след 12 и 24-месечно лечение. ✓ Най-честите нежелани лекарствени реакции при пациенти, които са получавали ≥ 1 доза пасиреотид (n = 162) от изходното ниво до 24 месеца, са били диария (55,6%), гадене (48,1%), хипергликемия (38,9%) и холелитиаза (31,5%). 	Намаляването на средния UFC и подобренията в клиничните признаци на болестта на Cushing се поддържат в продължение на 24 месеца от лечението с пасиреотид. Профилът на безопасност на пасиреотид е типичен за SSA, с изключение на честотата и степента на хипергликемия.
Colao et al. [33]	2012	Оценка на безопасността и ефикасността на пасиреотид,		Пациенти с болест на Кушинг (n= 162)	pasireotide 600 µg или 900 µg sc 2 пъти на ден за 12 месеца	Ниво на свободния кортизол в урината на или под горната граница на нормалния диапазон на 6-ия месец без повишаване на дозата.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 12 от 82 пациенти в групата с 600 µg и 21 от 80-те пациенти в групата с 900 µg постигат първичната крайна точка. ✓ Средното ниво на свободния кортизол в урината намалява с около 50% до месец 2 и остава стабилно и в двете групи. ✓ НЛР: хипергликемия, при 118 от 162 пациенти; ✓ Другите нежелани събития са сходни с тези, свързани с други аналози на соматостатин. 	pasireotide значително понижават нивата на кортизол при пациенти с болест на Кушинг



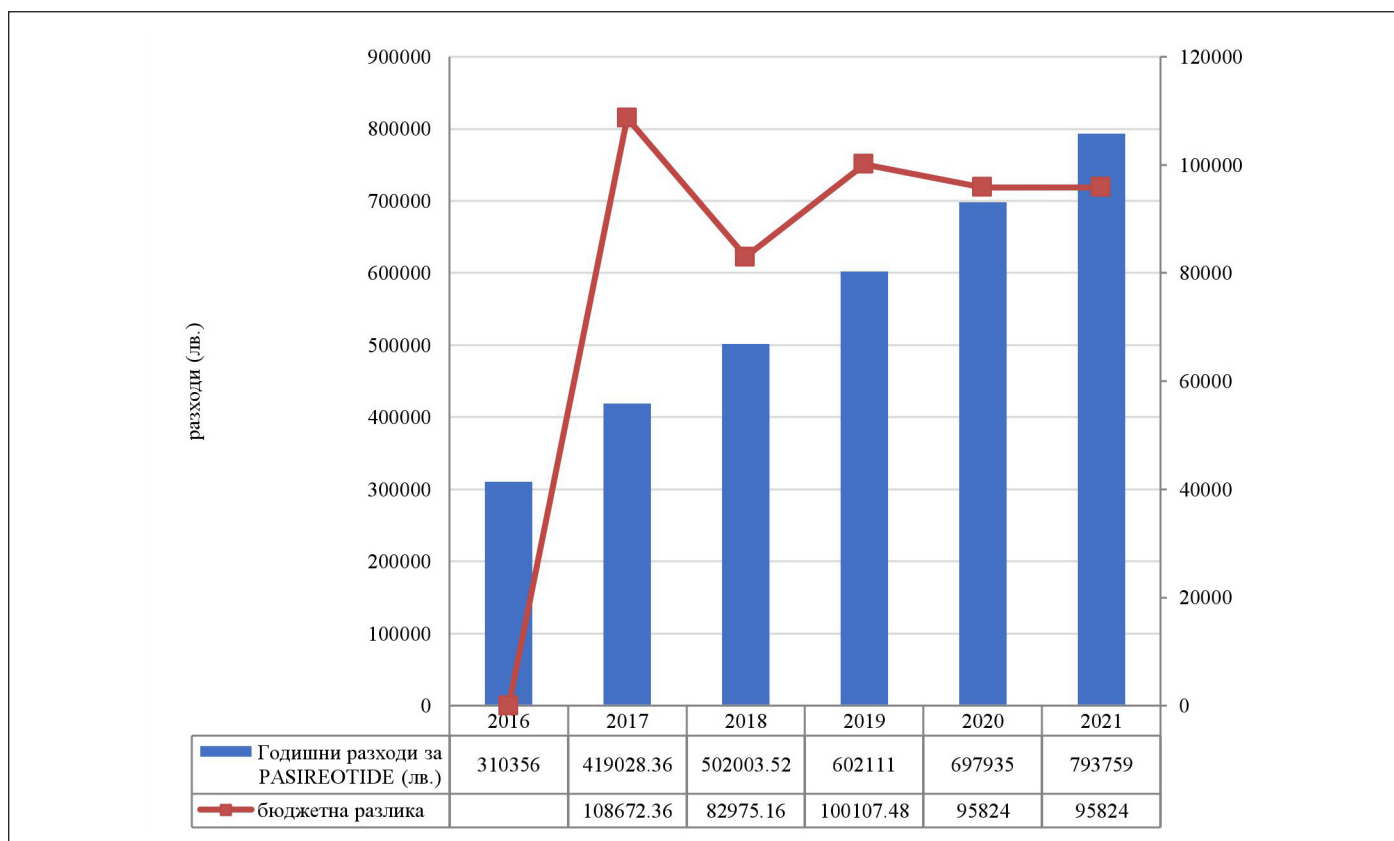
Диаграма 1. Общи разходи за pasireotide и % от общите реимбурсни разходи за акромегалия и Кушинг

Националната здравноосигурителна каса осигурява лечение на всички здравноосигурени лица с акромегалия и болест на Кушинг в България въз основа на определени критерии, разработени на основание чл.58 от Националния рамков договор за медицинските дейности от 2018 г. Осигурен е адекватен финансов достъп до лечение за всички пациенти с акромегалия и с болест на Кушинг в България: терапията с pasireotide се реимбурсира напълно (100%) от НЗОК.

Ограниченията на настоящото проучване са свързани с липсата на данни за ефективността на pasireotide от реалната клинична практика в България. Ето защо не биха могли да се изследват достатъчно фармако-икономически показатели. Периодът, в който pasireotide е наличен в ПЛС в България за лечение на акромегалия, е твърде кратък, което може да отклони анализираниите тенденции относно очакваната финансова тежест. Необходими са по-нататъшни проучвания, за да се оцени реалната клинична



Диаграма 2. Екстраполиране на разходите за *pasireotide*



Диаграма 3. Очаквани разходи за *pasireotide* в периода 2019-2021г.

полза и стойностна ефективност на лечението на пациенти с акромегалия с *pasireotide* от гледна точка на българската здравна система.

Заклучение

Pasireotide подобрява значително клиничните параметри, но прилагането му е свързано с по-висок риск от хипергликемия, което изисква стриктно проследяване.

Разходите, свързани с приложението на pasireotide, заемат около 0,04-0,07% от общите разходи, заплатени от НЗОК за лекарства, и показват нарастваща тенденция за следващия тригодишен период. Вероятно увеличението на годишните разходи е поради значимия брой пациенти, които не са постигнали ремисия на заболяването на фона на соматостатинови аналози от първо поколение или като алтернатива на комбинираната терапия със сандостатин лар и пегвисомант. Това подчертава значението на pasireotide като лекарство от втора линия за двете групи пациенти. Причините за увеличаването на пациентите на лечение с pasireotide трябва да бъдат допълнително проучени. Необходими са по-нататъшни проучвания, за да се демонстрират реална ефективност и рентабилност на pasireotide за българската здравна система.

Настоящата разработка е подкрепена от Министерство на образованието и науката по Националната програма за научни изследвания „Млади учени и постдокторанти“.

Библиография

1. Въндева С. Акромегалия – създаване на клинична база данни и оценка на някои епидемиологични показатели. Докторска дисертация. МУ-София. 2015.
2. Терапия на синдрома на Кушинг – нови данни. Наука Ендокринология. 2011;1:39-48.
3. Кратка характеристика на Signifor. www.ema.europa.eu
4. Novartis Pharmaceuticals. Signifor LAR Prescribing Information. 2014. Available from: http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/signifor_lar.pdf. Accessed March 14, 2015.
5. US Food and Drug Administration. FDA Approves Signifor, a New Orphan Drug for Cushing's Disease. 2012. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm332351.htm>. Accessed July 17, 2015.
6. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4769-4775.
7. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72: 377-382.
8. Albarel F, Castinetti F, Morange I, et al. Outcome of multimodal therapy in operated acromegalic patients, a study in 115 patients. Clin Endocrinol. 2013;78:263-270.
9. Mercado M, Espinosa E, Ramirez C. Current status and future directions of the pharmacological therapy of Acromegaly. Minerva Endocrinol. 2016;41(3):351-65.
10. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. Drug Des Devel Ther. 2016;10:227-39.
11. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008;159:89-95.
12. Reid TJ, Post KD, Bruce JN, et al. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 72:203-208.
13. Hahl J, Kurki S, Miettinen T, Snicker K. Cost-Effectiveness of Pasireotide Long-Acting in a Treatment of Acromegaly in Finland. Economic Evaluation Based on Finnish Auria Biobank Data on Health Care Resource Utilization. Value Health. 2015;18(7):A609.
14. Truong HL, Nellesen D, Ludlam WH, Neary MP. Budget impact of pasireotide for the treatment of Cushing's disease, a rare endocrine disorder associated with considerable comorbidities, Journal of Medical Economics. 2014; 17:4, 288-295.
15. Peral C, Cordido F, Gimeno-Ballester V, Mir N, Sánchez-Cenizo L, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost-effectiveness analysis of second-line pharmacological treatment of acromegaly in Spain. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2019; 6:1-10.
16. Carlqvist P, Wilen-Koort A. A cost-effectiveness analysis of pasireotide long-acting compared to continued use of a first-line somatostatin antagonist for the treatment of acromegaly in Sweden. Value in Health. 2016; 19(7):A591.
17. Nieman LK, Biller B, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2015; 100(8): 2807-2831.
18. Melmed S, Bronstein M, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. Nature Reviews Endocrinology. 2018;14: 552-561. <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0058-5>
19. Silverstein JM. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. Pituitary. 2016; 19(5): 536-43.
20. Muhammad A, van der Lely AJ, Delhanty PJD, et al. Efficacy and Safety of Switching to Pasireotide in Patients With Acromegaly Controlled With Pegvisomant and First-Generation Somatostatin Analogues (PAPE Study). J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(2): 586-595.
21. Muhammad A, Coopmans EC, Delhanty PJD, et al. Efficacy and Safety of switching to Pasireotide in Acromegaly Patients controlled with Pegvisomant and Somatostatin Analogues: PAPE extension study. Eur J Endocrinol. 2018;179(5): 269-277.
22. Shimon I, Adnan Z, Gorshtein A, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in patients with somatostatin-resistant acromegaly: a multicenter study. Endocrine. 2018; 62(2), 448-455.
23. Ciresi A, Radellini S, Guarnotta V, et al. Efficacy of combined treatment with pasireotide, pegvisomant and cabergoline in an acromegalic patient resistant to other treatments: a case report. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):2.
24. Tahara S, Murakami M, Kaneko T, et al. Efficacy and safety of long-acting pasireotide in Japanese patients with acromegaly or pituitary gigantism: results from a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study. Endocr J. 2017; 64(7): 735-747.
25. Fleseriu M, Rusch E2, Geer EB3; ACCESS Study Investigators. Safety and tolerability of pasireotide long-acting release in acromegaly-results from the acromegaly, open-label, multicenter, safety monitoring program for treating patients who have a need to receive medical therapy (ACCESS) study. Endocrine. 2017; 5(1): 247-255.
26. Bronstein MD, Fleseriu M, Neggers S, et al. Switching patients with acromegaly from octreotide to pasireotide improves biochemical control: crossover extension to a randomized, double-blind, Phase III study. BMC Endocr Disord. 2016; 16:16.
27. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2(11): 875-84.
28. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains

- inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, Phase III study. *Pituitary*. 2015;18(3): 385-94.
29. Petersenn S, Farrall AJ, De Block C, et al. Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide in acromegaly: results from an open-ended, multicenter, Phase II extension study. *Pituitary*. 2014; 17(2):132-40.
 30. Petersenn S, Schopohl J, Barkan A et al. Pasireotide (SOM230) demonstrates efficacy and safety in patients with acromegaly: a randomized, multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6): 2781-9.
 31. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(1):17-26.
 32. Schopohl J, Gu F, Rubens R, et al. Pasireotide can induce sustained decreases in urinary cortisol and provide clinical benefit in patients with Cushing's disease: results from an open-ended, open-label extension trial. *Pituitary*. 2015;18(5): 604-12.
 33. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012; 366(10): 914-24.