

Die PHAZIT®-Studie: pharmakoökonomische und klinische Ergebnisse der supplementären Insulintherapie bei Typ 2 Diabetikern

Rainer Lundershausen¹, Marcel Kaiser², Christiane Häuser², Christof Münscher³, Frank Potthoff³

¹Diabetes-Zentrum Erfurt, 99085 Erfurt, ²Novo Nordisk Pharma GmbH, 55127 Mainz,

³MNC - Medical Netcare GmbH, 48161 Münster

Hintergrund:

Die supplementäre Insulintherapie (SIT) ist eine an die Physiologie angelehnte zunehmend häufiger eingesetzte Therapieform, zu deren (Kosten-)Effektivität es bislang kaum Daten gab. Die PHAZIT®-Studie untersuchte die SIT unter Einsatz eines Insulinanalogons (Insulinaspart, ASP) im Vergleich zu Normalinsulin (HI), jeweils in Kombination mit Metformin (MET). Verglichen wurden sowohl die Veränderungen klinischer Befunde, die unter Praxisbedingungen gewählten Dosierungen der Medikamente als auch die bei der Behandlung entstandenen Kosten.

Zielparameter:

- Primär: Veränderung des HbA_{1c} nach 24 Wochen (Zentrallabor)
- Sekundär: Veränderung des Körpergewichtes, Veränderung der Insulindosierungen sowie die entstandenen Behandlungskosten

Methode:

Pharmakoökonomischer Studientyp:

- Zweiarmlige, prospektive, nicht-randomisierte, kombiniert klinisch-ökonomische Pharmakoökonomie-Studie³ unter Praxisbedingungen (Anwendungsbeobachtung²) über 6 Monate Therapiedauer
- Die Studienmethodik wurde bereits detailliert diskutiert⁷
- Perspektive der Kostenträger mit speziellem Fokus auf die ambulante diabetologische Behandlung in der diabetologischen Schwerpunktpraxis

Studiendesign:

- multizentrisch: 51 Zentren (Diabetologische Schwerpunktpraxen)
- Erstmöglicher Beginn einer supplementären Insulintherapie mit ASP oder HI jeweils in Kombination mit Metformin.

Grundlagen der Kostenermittlung:

- Direkte Kostenarten: Ambulante ärztliche Behandlung, verordnete Arzneimittel, verordnete Heil-/Hilfsmittel, Stationäre Aufenthalte (akut und Reha)
- Indirekte Kostenarten: Kosten für Arbeitsunfähigkeit

Patientenpopulation:

- Bisherige Therapie mit zwei oralen Antidiabetika (eines davon Metformin) bei unzureichender Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c} ≥ 7,0% und ≤ 12,0%)
- Insgesamt eingeschlossen: 745 Patienten (ASP/MET: 392, HI/MET: 353)
- Per Protocol Analyse der 490 Patienten mit vollständigen Daten zur Wirksamkeit und Kosten

Die beiden Beobachtungsgruppen unterschieden sich zu Beginn der Beobachtung nur unwesentlich (Tab.1)

PP-Population	ASP/MET (n=250)		HI/MET (n=240)	
	w 48,0%	m 52,0%	w 49,2%	m 50,8%
Lebensalter (Jahre)	61,7 (+/-8,7)		63,0 (+/-9,5)	
Diabetesdauer (Jahre)	9,6 (+/-6,1)		9,7 (+/-6,6)	
Baseline HbA _{1c}	8,71 (+/-1,07)		8,73 (+/-1,16)	
Baseline Körpergewicht (kg)	90,1 (+/-18,9)		89,8 (+/-17,7)	
Baseline BMI	31,44 (+/-6,1)		31,40 (+/-5,6)	

*p<0,01

Tab. 1: Beobachtungsgruppen zu Baseline

Klinische Ergebnisse nach 180 Tagen:

- Hochsignifikante, nahezu identische Senkung des HbA_{1c} um 1,7%-Punkte nach ca. 180 Tagen gegenüber Baseline in beiden Beobachtungsgruppen (p<0,0001)
- Gewichtsreduktion nach ca. 180 Tagen unter ASP/MET um 0,37 kg im Vergleich zu einer Gewichtszunahme unter HI/MET um 0,66 kg (p<0,05; Abb. 1)
- 83,6% aller Patienten unter ASP/MET injizieren ohne Spritz-Ess-Abstand im Vergleich zu 24,9% der Patienten unter HI/MET

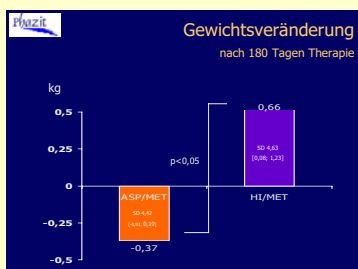


Abb. 1: Gewichtsveränderungen nach 180 Tagen Therapie

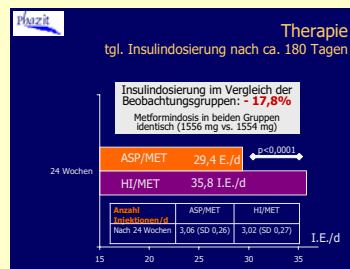


Abb. 2: Tägl. Insulindosierung nach 180 Tagen Therapie

Quellenverzeichnis:

1. Bierwirth RA, Kron P, Lippmann-Grob B, Funke K, Leinhos B, Grüneberg M, Huptas H, Weich K, Münscher C, Potthoff F: Die TEMPO-Studie: Kostenanalyse in der diabetologischen Schwerpunktpraxis und Definition diabetes-spezifischer Risikoprofile; Diabetes und Stoffwechsel 12/2003, 83-94
2. „Empfehlungen des BfArM zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen“, Banz Nr. 229 S.16884, 04.12.1998
3. Kori-Lindner, Claus et al.: Pharmakoökonomie; Pharm. Ind 58, Nr. 12 (1996); 1069 ff.
4. Schöffski, O. et al.: „Deutsche Empfehlung zur gesundheitsökonomischen Evaluation“; klein. Harmakol. Akt. 7(1), 1996
5. Lippmann-Grob B. et al.: Patientenklassifikation und Risikoprofilanalysen bei Typ-2-Diabetikern in der Diabetologischen Schwerpunktpraxis; Ergebnisse der TEMPO-Studie®; Dtsch Med Wochenschr 2004; 129; S. 75-81; Georg Thieme Verlag; ISSN 0012-0472
6. Rosenfalck AM et al.: Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin; Acta Diabetol (2000) 37; S. 41-46; Springer Verlag
7. Lundershausen et al.: Effectiveness of prandial insulin therapy for patients with Type 2 diabetes - clinical results of „PHAZIT“; Diabetologia, Vol 47, Suppl. 1, A 264-265

Ökonomische Ergebnisse und externe Validität

Medikamentöse Therapie:

- Signifikant um 17,8% niedrigere tägliche Insulindosierung unter ASP/MET nach ca. 180 Tagen Therapie (Abb. 2)

Behandlungskosten:

- Kein signifikanter Unterschied in den direkten Gesamtkosten im Beobachtungszeitraum sowie in den Kosten für Heil-/Hilfsmittel und ambulante ärztliche Leistungen (Tab. 2 und Abb.3)
- 17,6%-iger Unterschied in den Kosten (€) für Insulinverordnungen (Tab. 2)
- Die externe Validität (Diagnosen, Eingangsbefunde und Behandlungskosten) wurde mittels t-Test im Vergleich zur TEMPO-Studie® überprüft. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienpopulationen (0,108<p<0,828)

PP-Population	ASP/MET (n=250)	HI/MET (n=240)
Beobachtungsdauer (Tage)	180,2 (+/-27,0)	182,7 (+/-30,6)
Direkte Gesamtkosten (€)	1313,11 (+/-1340,4)	1167,78 (+/-936,7)
davon:		
Arzneimittel gesamt	501,9* (+/-290,4)	424,23* (+/-299,4)
Insuline	337,10* (+/-185,7)	286,58* (+/-179,7)
Metformin	41,80 (+/-37,0)	38,59 (+/-38,4)
Heil-/Hilfsmittel (inkl. Teststreifen)	390,57 (+/-300,8)	415,24 (+/-257,4)
Amb. ärztliche Leistungen	198,76 (+/-167,3)	209,42 (+/-136,6)
Direkte Kosten (€) pro 0,5%-Punkte HbA _{1c} -Reduktion	385,85	350,12

*p<0,01

Tab. 2: Kosten im Beobachtungszeitraum

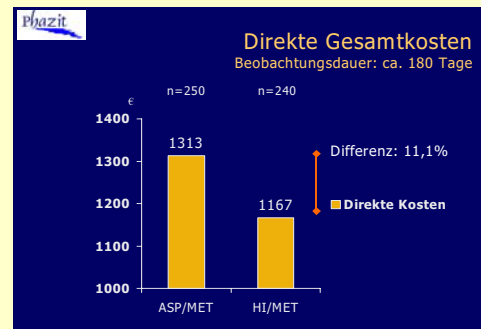


Abb. 3: Direkte Gesamtkosten im Beobachtungszeitraum

Diskussion:

In den aktuellen Empfehlungen für gesundheitsökonomische Studien⁴ werden an das Studiendesign eines pharmakoökonomischen Projektes die gleichen Anforderungen gestellt wie bei klinischen Studien. Darüber hinaus empfiehlt die Hannoveraner Konsensusgruppe, dass ein „möglichst realitätsnahes Studiendesign“ anzustreben ist. Damit wird vor allem der externen Validität (Praxisbedingungen) eine sehr große Bedeutung für die Ableitung ökonomischer Aussagen zugemessen.

Eine Risikoadjustierung^{1,5} zeigte, dass trotz fehlender Randomisierung die soziodemographischen Parameter, die Häufigkeit von Begleiterkrankungen ebenso wie auch die ermittelten Baselinewerte in beiden Beobachtungsgruppen nahezu identisch waren. Die Auswahl des geeigneten Insulins für eine SIT scheint demnach unabhängig von den genannten Faktoren zu sein.

Die ermittelten Stoffwechselergebnisse wurden in der Beobachtungsgruppe ASP/MET mit einer um knapp 18% niedrigeren täglichen Insulin-Dosierung erzielt. Die um 11% höheren direkten Gesamtkosten unter ASP/MET resultieren in erster Linie aus den höheren Kosten für alle Arzneimittel.

Bei den um 17,6% höheren Kosten für Insulinverordnungen unter ASP/MET wurde der 16%-ige Zwangsabbatt für ASP in 2004 nicht berücksichtigt. Unter Einbeziehung der um knapp 18% niedrigeren täglichen Insulindosierung unter ASP wird der Preisunterschied zwischen ASP und HI mindestens nivelliert.

Ein zusätzlicher Gewinn an Lebensqualität wurde durch die Gewichtsreduktion sowie die Verringerung bzw. den Verzicht auf einen Spritz-Ess-Abstand unter ASP erzielt.

FAZIT:

Bei vergleichbaren Patientenpopulationen und Stoffwechselverbesserungen sowie nicht signifikant unterschiedlichen direkten Behandlungskosten wird der Preisunterschied der eingesetzten Insulinarten durch den Minderverbrauch an Insulinaspart und den Herstellerrabatt relativiert bzw. zum Zeitpunkt der Studie vollständig ausgeglichen. Die hier nicht monetär bewerteten Vorteile für Insulinaspart in Bezug auf das Körpergewicht und die Zeitersparnis durch die Reduktion des Spritz-Ess-Abstandes könnten mittelfristig dazu führen, dass die SIT mit ASP/MET kosteneffektiver ist als mit HI/MET.