

# ÚJABB ORÁLIS ANTIDIABETIKUMOK TECHNOLÓGIAI ÉRTÉKELÉSE

Dr. Jóna Gabriella, Péter Tünde  
ESKI Technológiai-értékelő Iroda

## HÁTTÉR

A 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésére alkalmazott hagyományos antidiabetikumokkal a betegek jelentős részénél nem érik el az anyagcsere-célértéket, kérdéses egyes terápiák hosszú távú hatása a mikro- és makrovaszkuláris szövődményekre (lásd. „rozigitazon-probléma”), és gyakoriak a nemkívánatos hatások.

A fenti tényezők tették szükségessé újabb orális antidiabetikumok és azok fix kombinációinak bevezetését.

1. táblázat: A TEI által értékelt orális antidiabetikumok egyes jellemzői

Készítmény neve	Hatóanyag és ATC-kód	Hatásosság/biztonságosság		Egészség-gazdaságtani elemzés	
		Forrása	Típusa	Vizsgált terápia	Komparátor(ok)
Actos 15 mg 28x, Actos 30 mg 28x	pioglitazon A10BG03	26 RCT (16 hét- 34,5 hónap), SR, MA <sup>1</sup>	CMA	Actos 15 mg, Actos 30 mg	Avandia 4 mg, Avandia 8 mg
Januvia (Xelvia) 100 mg 28x	szitagliptin A10BH01	8 RCT (18-54 hét), SR <sup>2</sup> , MA <sup>3</sup>	CUA	szitagliptin 100 mg	rozigitazon 8 mg
Galvus 50 mg 28, Galvus 50 mg 56x	vildagliptin A10BH02	10 RCT (24-108 hét), SR <sup>2</sup> , MA <sup>3</sup>	CMA	Galvus 50 mg	Avandia
Eucreas 50/850 mg 60x, Eucreas 50/850 mg 60x	vildagliptin és metformin kombináció A10BD08	2 RCT (24 hét), PK	CMA	Eucreas 50/850 mg, Eucreas 50/1000mg	Andamet
Janumet (Velmetia) 50 mg/1000 mg 56x	szitagliptin és metformin kombináció	3 RCT (24-54 hét), PK	nincs		
Competact 15/850 mg 56x	pioglitazon és metformin kombináció A10BD05	3 RCT 12-54 hét), PK	CMA	Competact 15/850 mg 56x	Avandamet 4 mg/1000 mg, valamint Actos+metformin

RCT: randomizált, kontrollált vizsgálat

PK: farmakokinetikai vizsgálat

SR: szisztemás áttekintés

MA: meta-analízis

CMA: Cost-minimization analysis (költség-minimalizációs elemzés)

CUA: Cost-utility analysis (költség-hasznosság elemzés)

## HATÁSSÁG/BIZTONSÁGOSSÁG

### Hatásossági végpontok

Elsődleges végpontok: HbA1c-szint változása és a kardiovaszkuláris rizikó ill. kardiovaszkuláris események előfordulásának változása;  
Másodlagos végpontok: éhomi és posztprandiális vércukor, a béta-sejt funkciók és további kardiovaszkuláris rizikótényezők (lipidszintek és frakciók, testsúly, vérnyomás) változása.

A hatásossági/biztonságossági vizsgálatok eredményei az egyes hatóanyagok esetében az alábbi: (bizonyítékok forrásai: ld. 1. táblázat)

### Pioglitazon

A pioglitazon a metforminhoz, inzulinhoz és rozigitazonhoz hasonló hatásosságú volt, és hatásosabbnak bizonyult, mint az akarbóz és 3 szulfonilurea. A pioglitazon additív hatású volt, ha metforminhoz, inzulinhoz, repaglinidhez ill. különböző szulfonilureákhoz adták.

A pioglitazon csökkentette a kardiovaszkuláris rizikó-paramétereket, gyulladási biomarker-szinteket és egyes makrovaszkuláris eseményeket, de nem hozott változást az elsődleges összetett kardiovaszkuláris végpont tekintetében.

### Szitagliptin

A szitagliptin HbA1c szintet csökkentő hatása napi 1000 mg metforminnal, a glipeziddel, valamint a rozigitazonnal egyenértékű volt, és kisebb mértékű volt, mint a nagy dózisú metformin-kezelés. Metforminhoz és pioglitazonhoz adva hatásosabb volt, mint a placebo, és metforminhoz adva a glipezidhez hasonló hatást mutatott.

A többi metabolikus paraméterre gyakorolt hatása kedvező, a testtömegre kifejtett hatása neutrális volt.

### Vildagliptin

A monoterápiás vizsgálatokban a vildagliptin ugyanolyan hatásos volt, mint az akarbóz és rozigitazon, a metformin és vildagliptin hatásossága eltért. A kombinációs vizsgálatokban a pioglitazon/metformin kombinációhoz hasonló hatásosságot mutatott. Inzulin-, glimepirid- ill. pioglitazon-terápia vildagliptinnel való kiegészítése is hatásosabbnak bizonyult, mint a placeboval add-on kezelés.

A többi metabolikus paraméterre gyakorolt hatása kedvező, a testtömegre kifejtett hatása neutrális volt.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Kevés a klinikailag releváns végpontú vizsgálat, a vizsgálatok többségében az elsődleges végpont az anyagcsereállapotra (HbA1c) vonatkozott. A hatásossági/biztonságossági bizonyítékoknak kemény – elsősorban kardiovaszkuláris – végpontú, hosszú távú vizsgálatokon és postmarketing surveillance-on kellene alapulniuk. A rövid távú vizsgálatok eredményeinek birtokában is lehetőség lenne tentatív következtetések levonására.

A különböző antidiabetikumok hatásainak/mellékhatásainak figyelembevételével meg kellene találni az egyes antidiabetikum használatára legmegfelelőbb beteg alcsoportot.

Az orvos-szakmai és egészség-gazdaságtani szempontok egyaránt indokolják a költség-hasznossági elemzések szélesebbkörű alkalmazását 2-es típusú diabetesben.

2. táblázat: A tiazolidindionok, DPP-4-gátlók és metformin főbb jellemzői<sup>4</sup>

	Tiazolidindion	DPP-4 gátló	Metformin
HbA1c	+	+	+
Testsúly	-/x	-/+	+
Lipidek	-/+	-/+	-/+
Vérnyomás	-/+	-?	-
Tolerabilitás	folyadékretenció	-	GI mellékhatás
Biztonságosság	Oedema, szívelégtelenség veszélye	?	Laktát acidosis veszélye
Figyelmeztetés	Kardiovaszkuláris állapot monitorozandó	Interakciók lehetősége	Ép máj-, vesefunkció monitorozandó

+: előnyös hatás

-: neutrális hatás

X: kedvezőtlen hatás

?: bizonytalan hatás

## EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI SZEMPONTOK

Az egyes készítményekhez készült egészség-gazdaságtani elemzések fő jellemzői az 1. táblázatban találhatóak.

A TEI által értékelt készítményeket egészség-gazdaságtani szempontból alapvetően költség-minimalizációs elemzés keretében vizsgálta a beadvány. A vizsgált komparátorok a már befogadott rozigitazon hatóanyagot tartalmazó készítmények voltak (Avandia, Avandamet különböző hatáserősségű kiserelése). Egy beadvány esetében érkezett az Irodához költség-hasznossági elemzés.

Az EÜM szakmai irányelve (egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez) alapján elfogadható a költség-minimalizációs elemzés, valamint a komparátorok választása. Az egyes hatóanyagok között nem minden esetben vannak head-to-head összehasonlító vizsgálatok, vannak olyan hatóanyagok amelyek között a non-inferioritás bizonyított, ezek alátámasztják a költség-minimalizációs elemzés választásának indokoltságát.

Számos körülmény azonban indokolná a költség-hasznossági elemzést.

Bár a klinikai hatásosságot egy köztes végpont (HbA1c változás) alapján mérték a vizsgálatokban, ugyanakkor a kardiovaszkuláris rizikófaktorokra gyakorolt hatásban (a klinikailag releváns kardiovaszkuláris események bekövetkeztének valószínűségében) jelentős különbség lehet az egyes hatóanyagok között. Célszerű tehát több tényező figyelembevételével készített költség-hasznossági modell készítése.

Az Egyesült Királyságban végzett UKPDS alapján létrehozott UKPDS Outcome Modelt több országban alkalmazzák az egyes antidiabetikumok költséghatékonyságának vizsgálatára. Ez egy átfogó és megbízható szimulációs modell, amely arra tesz kísérletet, hogy megbecsülje és modellezze a klinikai vizsgálatok alapján a diabeteshez kapcsolódó hosszú távú szövődmények kialakulásának valószínűségét, annak hatását a betegek életminőségére, valamint a kezelési költségekre. A modell összesítve képes életminőséggel korrigált életévekben (QALY) kifejezni az egyes terápiák eredményességét.<sup>5,6,7</sup>

Az Irodához érkezett költséghasznossági elemzés az UKPDS Outcome modellen alapult, melyben a kezdeti betegjellemzőket magyar betegek felmérésének adatai alapján határozták meg.

## JELENLEGI TÁMOGATÁS

Valamennyi az Iroda által értékelt készítmény befogadásra került, jelenleg az OEP emelt, indikációhoz kötött támogatás szerint (EÜ 70%) támogatja ezeket.

Az újabb orális antidiabetikumok ára jelentősen magasabb, mint a hagyományosnak számító metformin és szulfonamid készítményeké. A tiazolidindionok WHO DDD alapján számított napi terápiás költsége átlagosan 350 forint körül alakul, míg a DPP-4 gátló készítményeké 400 Ft körül. A metformin, valamint a szulfonamidok esetében pedig mindössze 25-30 forint körüli átlagosan a napi terápiás költség.

### Irodalom:

1 - Richter B et al. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, iss 4. Art.No: CD006060

2 - Richter B et al. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, iss 2. Art.No: CD006739

3 - Amari RE et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194

4 - Krentz AJ et al. New drugs for type 2 diabetes mellitus Drugs 2008;68:2131

5 - Gray AM, Clarke PM. The economic analyses of the UK prospective diabetes study Diabetic Medicine 2008; 25 (Suppl. 2), 47-51

6 - Clarke PM, Gray AM, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with Type 2 diabetes: the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia 2004; 47: 1747-1759.

7 - Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Stevens RJ, Matthews DR, Holman RR. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in Type 2 diabetes (UKPDS 72). Diabetologia 2005; 48 : 868-877.