

A lixiszenatid, egy új GLP1 receptor agonista költség-hatékonysági elemzése a diabétesz kezelésében

Hegyí Ramóna, Dr. Nagy Bence, Healthware Kft.
Dr. Kósa József, Sanofi Zrt.

Az elemzésünk tárgyát képező lixiszenatid egy szelektív glükagon-szerű peptid (GLP-1) receptor agonista, melyből jelenleg, még két támogatott készítmény van forgalomban hazánkban, az exenatid és a liraglutid. Az exenatiddal rendelkezésre állt közvetlen összehasonlító non-inferioritás vizsgálat metformin kiegészítő kezeléseként alkalmazva a készítményeket. A vizsgálat eredményei alapján a lixiszenatid nem volt rosszabb a HbA1c szint csökkentésében az exenatid kezeléssel szemben. Az egészség-gazdaságtani elemzés során költség-minimalizációs elemzést alkalmaztunk. Eredményeink alapján a napi terápiás költség a lixiszenatid esetében volt kedvezőbb, az exenatidhoz képest 48,05 Ft-tal volt alacsonyabb. A lixiszenatid finanszírozót érintő napi terápiás költsége is alacsonyabb. A lixiszenatid költség-hatékonny terápiaának bizonyult az exenatidhoz képest, mivel ugyanazt a hatásosságot, alacsonyabb napi terápiás költség mellett biztosítja. Ennek megfelelően az éves kúra költsége is alacsonyabb. Ha a kezelt betegek a jelenleg elérhető helyett az újonnan bevezetett készítményt kapnák, akkor az exenatid helyett történő alkalmazás esetén az egy év alatti megtakarítás a finanszírozó szempontjából akár 12 268 Ft is lehet betegként.

Lixisenatide is a selective glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist, of which group two other molecules are marketed in Hungary already, the exenatide and the liraglutide. In case of exenatide phase III non-inferiority study was available comparing lixisenatide to exenatide as add on to metformin therapy. In the clinical study lixisenatide once daily demonstrated non-inferiority in HbA1c reduction versus exenatide twice daily. In our health economic assessment a cost-minimization approach was chosen. Lixisenatide resulted in 48.05 HUF lower daily therapeutic cost compared to exenatide. Consequently the daily cost for payers was also lower in case of lixisenatide. Lixisenatide demonstrated cost-effectiveness compared to exenatide as provides the same clinical benefit at a lower price. Consequently the yearly treatment cost is favor to lixisenatide too, if new patients were initiated with lixisenatide instead of exenatide, the potential savings of the payer might reach 12 268 HUF per year per patient.

BEVEZETÉS

A diabétesz mellitus olyan anyagcsere-betegség, amelynek központjában a szénhidrát-anyagcsere zavara áll, de a kórfolyamat következményesen érinti a zsír- és a fehérje-anyagcserét is. A cukorbetegség alapvető oka az inzulin viszonylagos vagy teljes hiánya, ill. az inzulinhatás elmaradása. Bizonyos körülmények között mindkét eltérés együttesen fordulhat elő. A cukorbetegség okozta patofiziológiai eltérések számos szerv működését károsíthatják, ismereteksek micro- és macroangiopathiás szövődményei. A diabétesz és szövődményeinek kezelése nagy terhet jelent a betegnek és a társadalomnak egyaránt [1].

Szakirodalmi adatok szerint hazánkban az ismert cukorbetegség gyakorisága 5,0 – 5,5%-ra becsülhető, azaz kb. 550 000 magyar állampolgár szenved cukorbetegségben [1]. E betegek döntő (90%-ot meghaladó arányú) többségének felnőttkori, 2-es típusú cukorbetegsége van. A KSH adatai szerint 2009-ben a háziorvosok által nyilvántartott cukorbetegség (E10-E14) gyakorisága százezer főre együttesen 9747 volt a 19 éves és idősebbek körében [2], ami lakosságszámmra vetítve országosan megközelíti az egymillió főt. A 2-es típusú diabétesz előfordulása az életkorral együtt növekszik, a magasabb életkorú lakosság körében az előfordulási gyakoriság elérheti a 15-20%-ot is. Napjaink jellegzetes gondja, hogy a 2-es típusú diabétesz manifesztációja egyre fiatalabb életkor felé tolódik el [1].

A 2-es típusú diabéteszt az inzulin elválasztás és az inzulinhatás károsodása jellemzi, ezek közül valamelyik kórtani folyamat az adott esetben meghatározó lehet. Típusos esetben klasszikus tünetek nélkül, elhízáshoz társulóan, 35 év felett jelenik meg [1].

A diabétesz kezelésének három alappillére a megfelelő étrend, a naponta rendszeres fizikai aktivitás és az ezekhez adaptált gyógyszeres kezelés, ideértve az inzulinadást is.

A ma klinikai használatban álló gyógyszerek két nagy csoportba sorolhatók:

- **vércukorcsökkentő hatásukat az inzulinhatás javítása útján biztosítók** (ún. antihyperglykaemiás, monoterápiában nem hypoglykaemizáló szerek):
 - a szénhidrátok felszívódásának csökkentése útján hatók / alfa-glukozidáz-gátlók: akarbóz;
 - biguanidok: metformin;
 - tiazolidindionok/inzulinérzékenyítők: rosiglitazon, pioglitazon, valamint a hatóanyagokat kombinációkban tartalmazó készítmények.

• **az inzulinválasztást serkentő (inzulinszekretagóg típusú) szerek:**

- étkezési vércukor-szabályozók – prandialis glukóz regulátorok: nateglinid, repaglinid;
- szulfonilureák: gliclazid, glimepirid, valamint a hatóanyagot kombinációban tartalmazó készítmények, gliquidon, glipizid, glibenclamid;
- inkretin hatásmechanizmusú szerek (inkretinhatás-fokozók):
dipeptidilpeptidáz [DPP]-4-gátlók: sitagliptin, vildagliptin, valamint az összetevőket kombinációban tartalmazó készítmények.
inkretin-mimetikumok (GLP-1-receptor agonisták): exenatid, liraglutidlixizenatid, melyek nem orálisan, hanem parenterálisan alkalmazandó készítmények. [1]

A készítményválasztást több mérlegelési szempont együttes értékelése (a vércukorszint-emelkedés típusa [étkezés utáni – postprandialis –, illetve éhomi és postprandialis], az érintett személy tápláltsági állapota, életkora, társbetegségei stb.) segíti.

AZ ELEMZÉS TÍPUSA ÉS NÉZŐPONTJA

Lixizenatid a diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott orális vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel és/vagy bázis inzulinnal kombinálva a megfelelő vércukorszint eléréséhez, ha ezek a gyógyszerek diétával és testmozgással együtt nem biztosítanak megfelelő vércukorszintet. Jelen elemzés az orális anti-diabetikumokkal történő alkalmazására irányul. A klinikai vizsgálatok alapján a lixiszenatid kiegészítő kezelésként azon 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetében, akik a korábbi antidiabetikus kezelés során nem érték el megfelelő vércukorszintet, legalább annyira hatékonyak bizonyult, mint az exenatid [4]. Ez alapján, az egészség-gazdaságtani elemzés során költség-minimalizációs elemzést készítettünk. Az elemzésben az egyes kezelések esetén az éves terápiás költségeket hasonlítottuk össze. Azért választottuk az éves terápiás költségeket a vizsgálat alapjául, mert a lixiszenatid, a kezelt betegség természetéből adódóan, – hasonlóan a GLP1-receptor agonista hatástani csoportba tartozó készítményekhez – nem kúraszerű, hanem folyamatos egész éven át tartó kezelést igényel. Az elemzés finanszírozói szemszögből vizsgálja a felmerülő költségek alakulását. A költségeket 2014. januárban érvényes hivatalos OEP gyógyszerárakon vettük figyelembe.

AZ ELEMZÉSBEN HASZNÁLT EREDMÉNYESSÉGI ADATOK

Rosenstock [4] vizsgálatában (GetGoal-X) a lixiszenatid napi egyszeri adagolását és az exenatid napi kétszeri adagolását hasonlították össze hatékonysági és biztonságossági szempontból azon 2-es típusú cukorbetegknél, akik ese-

tében a metforminnal történő vércukorszint kontroll nem volt megfelelő ($\geq 1,5$ g/nap). A vizsgálat egy randomizált, nyílt multicentrikus, fázis III, non-inferioritási (non-inferioritási margin 0,4%) vizsgálat volt (1. táblázat). A 24 hetes vizsgálatot egy változó hosszúságú, de legalább 52 hétig tartó monitorozás követte, ahol a hatékonyságot és a biztonságosságot vizsgálták. A publikáció a 24 hetes fő vizsgálati időszak adatait mutatja be. Mindkét készítmény esetében a maximális adag $20 \mu\text{g}/\text{nap}$ volt. A résztvevők átlagéletkora 57,4 év, átlagosan 6,8 éve szenvednek diabetesben, átlagos testtömeg indexük $33,6 \text{ kg}/\text{m}^2$, átlagos HbA_{1c} szintjük 8%. A vizsgálat elsődleges végpontja, annak bemutatása volt, hogy a lixiszenatid legalább olyan jól teljesít a HbA_{1c} csökkentésében a 24. héten, mint az exenatid. A cikk ezen célkitűzését teljesítette, valamint ezen felül a lixiszenatidnak az átlagos éhomi vércukorszint javításában elért jelentős hatását is kimutatta. Az átlagos testsúly mindkét csoport esetében szignifikánsan csökkent (lixizenatid esetében 94,5 kg-ról 91,7 kg-ra; exenatid esetében 96,7 kg-ról 92,9 kg-ra). A betegek aránya a nemkívánatos események és a súlyos nemkívánatos események esetében hasonló volt a két csoportban. Mellékhatások miatt a lixiszenatid esetében a betegek 10,4%-a, míg az exenatid esetén a betegek 13%-a lépett ki a vizsgálatból. Szignifikánsan kevesebb beteg tapasztalt szimptomás hipoglikémiát a lixiszenatid csoportban, 6-szor kevesebb hipoglikémiás eseménnyel. Súlyos hipoglikémiás esemény egyik csoportban sem jelentkezett. A gasztrointesztinális tolerabilitás a lixiszenatid esetében kedvezőbbnek bizonyult a kevesebb hányinger és hányásos tünet alapján. A magasabb $20 \mu\text{g}/\text{nap}$ dózis tolerálása a lixiszenatid (93%) esetében magasabb volt, összevetve az exenatid (83%) eredményével. Összességében tehát elmondható, hogy a metformin kiegészítő kezelésekként alkalmazott napi egyszeri adagolású lixiszenatid nem volt rosszabb a napi kétszeri adagolású exenatiddal szemben a HbA_{1c} érték csökkentésének tekintetében, ezen kívül keve-

Parameter	Lixisenatide	Exenatide	
Mean baseline and 24-week changes in efficacy parameters (mITT population)	N=311	N=305	LS mean difference [95% CI]; p-value
HbA _{1c} (%)	Baseline±SD 7.97±0.82 LS mean±SE change from baseline -0.79 ±0.05	7.96±0.77 -0.96±0.05	0.17 [0.03 to 0.30] (non-inferior based on upper limit of 95% CI ≤0.4)
Fasting plasma glucose (mmol/L)	Baseline±SD 9.72±2.03 LS mean±SE change from baseline -1.22±0.12	9.68±2.25 -1.45±0.12	0.23 [-0.05 to 0.52]
Body weight (kg)	Baseline±SD 94.5±19.4 LS mean±SE change from baseline -2.96±0.23	96.7±22.8 -3.98±0.23	1.02 [0.46 to 1.58]
Proportion achieving HbA _{1c} <7.0%	n (%)	143 (48.5%)	148 (49.8%) p=NS
Safety parameters (safety population)	N=318	N=316	p-value
N (%) of patients with symptomatic hypoglycaemia *	8 (2.5%)	25 (7.9%)	<0.05
N of hypoglycaemic events	8	48	
N (%) of patients with nausea	78 (24.5%)	111 (35.1%)	<0.05
N (%) of patients with diarrhoea	33 (10.4%)	42 (13.3%)	NS
N (%) of patients with vomiting	32 (10.1%)	42 (13.3%)	NS

*event with clinical symptoms with either plasma glucose <3.3 mmol/L or prompt recovery after oral carbohydrate administration if no plasma glucose measurement was available

1. táblázat
A GetGoal- X vizsgálat eredményei [4]

sebb hipoglikémiás eseményt generál, és jobb a gasztrin-tesztinális tolerabilitás tekintetében a 24 hetes vizsgálati időszak alatt.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a lixiszenatid nem mutatott inferioritást a HbA1c szint kontrollálásában az exenatid kezeléssel szemben metformin terápia kiegészítéseként. Mindezek alapján az egészség-gazdaságtani elemzés során költség-minimalizációs elemzés végezhető.

KÖLTSÉGEK

A lixiszenatid, hasonlóan az exenatidhoz, két kiszerezés kerül forgalomba, ennek oka a titrálás szükségessége, azaz a kívánt hatóanyag-mennyiség elérése fokozatosan, egyre nagyobb dózisokban történik. A két készítmény esetében a kezelés a kisebb hatóanyag tartalmú kiszerezésekkel kezdődik, majd miután a szervezet hozzászokott és megfelelően reagált, lehet áttérni a fenntartó kezeléshez szükséges magasabb napi dózisra.

A exenatid és a lixiszenatid napi dózisa (DDD) a kezelés kezdeti, bevezető időszakában alacsonyabbak, mint a fenntartó kezeléshez szükséges hatóanyag mennyiségek. Az exenatid esetében legalább 1 hónapig napi kétszer 5 µg-ot szükséges alkalmazni (10 µg/nap). Ezen időszak után lehet áttérni a fenntartó kezelésre, napi 20 µg-ra (2x10 µg) [5].

A lixiszenatid bevezető szakasza 14 nap, amely során a napi dózis 10 µg, amelyet a 15. naptól kezdve 20 µg-ra kell emelni [3]. Ennek megfelelően, a 2. táblázat a készítmények különböző időszakokra számított napi terápiás költségeit (NTK) mutatják.

Kezelés hossza	Készítmény megnevezése	DDD	DOT	Bruttó fogyasztói ár	NTK
Első hónap	Exenatid 5 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	0,01	30	25003	833,43
Az első hónap után	Exenatid 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	0,02	30	25003	833,43
Első 14 nap	Lixiszenatid 10 mikrogramm oldatos injekció	0,01	14	11 495	821,07
Az első 14 nap után	Lixiszenatid 20 mikrogramm oldatos injekció	0,02	28	21 951	783,96

2. táblázat

Az összehasonlított GLP1 készítmények napi terápiás költségei

Mivel mindegyik készítmény esetén alkalmazásra kerülnek egyéb OAD készítmények, ezért ezek költsége nem került számszerűsítésre.

Kezelés hossza	Átlagos kúrahossz (nap)	NTK	Átlagos NTK
Első 14 nap	14	821,07	785,38 Ft
Az első 14 nap után	351	783,96	

3. táblázat

Lixiszenatid átlagos NTK

A lixiszenatid esetében a napi terápiás költség NTK az alkalmazási előírás szerinti bevezető és fenntartó dózisok súlyozott átlagaként lett meghatározva (3. táblázat).

Meghatároztuk, hogy a finanszírozó számára mekkora költséget jelentenek a jelenlegi készítmények és mekkora a költsége az új készítménynek egy betegre nézve. A készítmények esetében az emelt (70%) támogatási kategóriára vonatkozó támogatási mértékkel számoltunk. A hatóanyagok mértékegységének különbözősége okán az elemzést a napi terápiás költségek alapján végeztük (4. táblázat).

TTT-kód	Készítmény megnevezése	Emelt támogatási összeg	A finanszírozóra vonatkozó NTK
210299425	Exenatid 5 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	17 502 Ft	583,4 Ft
210299441	Exenatid 10 mikrogramm oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	17 502 Ft	583,4 Ft
210667898	Lixiszenatid 10 mikrogramm oldatos injekció	8 047 Ft	574,79 Ft
210667903	Lixiszenatid 20 mikrogramm oldatos injekció	15 366 Ft	548,79 Ft

4. táblázat

Finanszírozó napi terápiás költségei a különböző készítmények esetében

A 4. táblázat utolsó oszlopából megállapítható, hogy a finanszírozó szempontjából a lixiszenatid napi terápiás költsége a legkedvezőbb. Mivel a készítmények alkalmazásáról a folyamatosság inkább feltételezhető, mint a kúraszerűség, ezért a finanszírozó szempontjából a lixiszenatid befogadása megtakarítást eredményezhet.

KÖLTSÉG-MINIMALIZÁCIÓ EREDMÉNYE

Az elemzés során azzal a feltételezéssel éltünk, hogy a betegek a készítményt folyamatosan alkalmazzák, azért hogy fenntartsák annak glikémiás kontrollra gyakorolt pozitív hatását. Ezek alapján az 5. táblázat a lixiszenatid és komparátorának éves kúraköltségét és a lixiszenatid alkalmazásával elérhető megtakarításokat tartalmazza egy betegre és egy évre vonatkoztatva bruttó értéken kalkulálva.

Készítmény	NTK	Éves kúraköltség	Az adott készítmény helyett lixiszenatid alkalmazásával elérhető megtakarítás az NTK-ban	Az adott készítmény helyett lixiszenatid alkalmazásával elérhető megtakarítás az éves kúraköltségben betegenként
Exenatid	833,43 Ft	304 201 Ft	-48,05	-17 537 Ft
Lixiszenatid	785,38 Ft	286664 Ft	-	-

5. táblázat

Napi és éves átlagos kúraköltségek fogyasztói áron

Az eredmények alapján a lixiszenatid bruttó fogyasztói áron számolva alacsonyabb napi és éves költséget jelent a finanszírozó és a betegek számára. A táblázat utolsó oszlopából kiolvasható, hogy egy beteg esetében az új készítményre való áttérés mekkora összes megtakarítást jelenthet, ez az összeg az exenatid helyett történő alkalmazás esetében évente 17 537 Ft lehet betegenként. Ha a finanszírozó szempontjából vizsgáljuk az éves költségeket, hasonlóan a napi terápiás költségekhez, a lixiszenatid előnye megmutatkozik (6. táblázat).

Készítmény	NTK	Éves kúráköltség	Az adott készítmény helyett lixisenatid alkalmazásával elérhető megtakarítás a finanszírozó szempontjából az éves kúráköltségben betegenként
Exenatid	583,4 Ft	212 941 Ft	-12 268 Ft
Lixisenatid	549,79 Ft	200673 Ft	-

6. táblázat**Napi és éves terápiás költségek támogatási értéken**

Megállapítható, hogy ha a betegek áttérnének a napi költségét tekintve alacsonyabb árú készítményre, akkor a fi-

nanszírozó az exenatiddal szemben 12 268 Ft megtakarítást érhetne el 365 napos betegévvél számolva.

Összefoglalóan tehát elmondható, hogy a lixisenatid napi terápiás költsége a legalacsonyabb a jelenleg támogatott készítmények közül, tehát a finanszírozó számára a támogatotti körbe való bevonása kedvező. Ezen kívül költség-hatékonysága jobb, mint a komparátoráé, hiszen ugyanazt a hatásosságot, alacsonyabb napi és éves terápiás költség mellett biztosítja.

(A közlemény megjelenését a Sanofi Zrt. támogatta)

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Jermendy György (szerk.): A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása felnőttkorban a magyar diabetes társaság szakmai irányelve, 2009. Diabetologia Hungarica
- [2] Egészségügyi statisztikai évkönyv, 2009: A háziorvosok által nyilvántartott betegségek gyakorisága százezer főre korcsoportonként, 19 éves és idősebbek, 2009
- [3] Lyxumia, alkalmazási előírás. EU/1/12/811/002-004
- [4] Julio Rosenstock, Denis Raccach, László Koranyi, Laura Maffei, Gabor Boka, Patrick Miossec, John E: Efficacy and safety of lixisenatid deonce daily versus exenatid detwicedaily inpatients with T2DM insufficiently controlled on metformin (GetGoal-X), Diabetes Care, 2013;36:2945-51.
- [5] Byetta alkalmazási előírás, EU/1/06/362/003-4

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Hegyi Ramóna 2008-ban végzett piacelemzőként a Budapesti Corvinus Egyetem Közgazdaságtudományi Karán, Egészség-gazdaságtani és technológiaelemzési mellékszakirányon. 2008 és 2011 között a Healthware Tanácsadó Kft. egészség-gazdaságtani elemzőjeként kezdett el dolgozni, jelenleg egészség-gazdaságtani vezető elemző beosztásban áll.



Dr. Nagy Bence 2001-ben a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán orvosi, 2002-ben a Szegedi Tudományegyetem Közgazdaságtudományi Karán orvos-szakközgazdász végzettséget szerzett. 2002 és 2004 között az OEP Gyógyszerügyi Főosztályának munkatársa, 2004-től a Healthware Tanácsadó Kft. ügyvezető-

jeként dolgozik.



Dr. Kósa József diplomáját 1999-ben szerezte a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Később a József Attila Tudományegyetem egészségügyi szakmenedzser diplomáját, majd a Cleveland-i Case Western Egyetem MBA diplomáját kapta meg. Az elmúlt években világviszonylatban is az egyik legnagyobb egészség-gazdaságtani kutatásokra specia-

lizálódott vállalat, a MEDTAP Internationalnak volt a projektmenedzsere, majd 2004-től a Novartis magyarországi képviselőjének vezető munkatársa, 2006-tól az IME szerkesztőségi tagja. 2007 októberétől a sanofi-aventis Zrt. vezető egészségügyi közgazdásza. Elkötelezett az evidenciák alapuló egészségügyi döntéshozatal támogatásában és népszerűsítésében, fő szakterülete a költség-hatékonysági elemzések végzése, és a Markov-modellek fejlesztése.