

Diabetes a obezita

Časopis Slovenskej diabetologickej spoločnosti



ZNIŽOVANIE HODNÔT GLYKOVANÉHO HEMOGLOBÍNU POMOCOU INZULÍNOVÝCH ANALÓGOV GLARGIN A DETEMIR V BEŽNEJ PRAXI LIEČBY DIABETES MELLITUS 2. TYPU: FARMAKOEKONOMICKÁ PERSPEKTÍVA PLATCU PRE SLOVENSKO

Tichopád A.¹, Szitásová A.¹, Árvaiová A.², Gembula I.¹

¹ CEEOR, s. r. o., Praha

² DÔVERA zdravotná poisťovňa, a. s., Bratislava

SÚHRN

Ciele štúdie: Hlavným cieľom predloženej štúdie je zhodnotiť dávkovanie a z neho vyplývajúcu nákladovú efektívnosť z hľadiska platcu pri analógoch glargin a detemir pri znižovaní hodnôt glykovaného hemoglobínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM 2) v bežnej klinickej praxi na Slovensku. Sekundárnym cieľom bolo deskriptívne porovnanie súvisiacich klinických parametrov (zmena hmotnosti, zmena HbA1c, výskyt hypoglykémie, zmena dávky, zmena dávky na kg).

Metóda: Na vzorke 318 pacientov z 27 diabetologických centier zo všetkých krajov Slovenska sa retrospektívne sledovala účinnosť porovnávaných inzulínov pri znižovaní hladiny glykovaného hemoglobínu v priebehu jedného roku liečby pacienta a kalkulovali sa náklady porovnávaných inzulínov, potrebné na farmakologickú liečbu. Štúdia bola retrospektívna, multicentrická, neintervenčná, zameraná na popis terapeutической rutiny a nákladovej efektivity. Ramená liečby sa porovnávali na základe deskriptívnej štatistiky. Nákladová efektívnosť bola stanovená ako pomer ceny liečby a percentuálneho zníženia glykovaného hemoglobínu.

Zhrnutie a závery: Štúdia poukázala na približne porovnateľnú glykemickú kompenzáciu dosahovanú obidvoma inzulínmi pri porovnateľnej bezpečnosti dokladovanej zmenou telesnej hmotnosti 1,0 kg (glargin) a 0,4 kg (detemir), BMI 0,6 (glargin) a 0,5 (detemir) a frekvencie výskytu hypoglykémie v 16,8 % (glargin) a 24,4 % (detemir). Tieto porovnateľné výsledky sa však dosahujú štatisticky významne nižšou koncovou dávkou na kg pri glargine (0,25 UI), ako je to pri detemire (0,30 UI), čo je dané častejším nasadzovaním dvojitého dávkovania pri detemire (43,2 %) než pri glargine (13 %). Toto priaznivejšie dávkovanie glarginu z neho robí nákladovo efektívnejšiu alternatívu (114,6 €/1 % HbA1c) oproti detemiru (195,4 €/1 % HbA1c).

KLÚČOVÉ SLOVÁ: inzulínové analógy, glykemická kompenzácia, dávkovanie, nákladová efektívnosť.

SUMMARY

Study objectives: The primary objective of the herein presented study was to evaluate dosage and the resulting cost-effectiveness from the payer's perspective of the insulin glargin as compared to detemir in reducing HbA1c in patients with DM type 2 in daily clinical practice in Slovakia. The secondary objective was to describe all associated parameters such as weight and BMI changes, frequency of hypoglycemia and used dose.

Methods: This was a retrospective, multicentre, non-interventional cost-effectiveness study conducted on 318 subjects from 27 centers from all counties in Slovakia focusing at effectiveness of a HbA1c reduction and associated costs. Study arms were primarily compared using means of descriptive statistics. The cost-effectiveness was determined as the ratio between medication costs and the percentage reduction of HbA1c.

Results and conclusion: Both insulins showed comparable glycaemic control while maintaining similar safety profile determined by weight change 1.0 kg (glargin) vs. 0.4 kg (detemir), BMI 0.6 vs. 0.5 (detemir) and frequency of hypoglycemia 16.8 % (glargin) vs. 24.4 % (detemir). This outcome is achieved by using significantly lower dose of glargin (0.25 UI) compared to detemir (0.30 UI) as a result of more frequent use of double dose in detemir (43.2 %) than in glargin (13 %). The more favorable dosing of glargin makes it a more cost-effective alternative (114,6 €/1 % HbA1c) to detemir (195,4 €/1 % HbA1c).

KEY WORDS: insulin analogues, glycaemic control, dosage, cost-effectiveness.

Úvod

Liečba analógovými inzulínmi je častou formou farmakologickej intervencie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (1). Hoci táto liečba v podmienkach klinickej praxe ukázala svoje výhody, reálna prax sa odlišuje od výsledkov klinických štúdií. Príčinou nižšieho využitia terapeutického potenciálu inzulínov je predovšetkým obava z výskytu hypoglykémie pri vyšších dávkach. V dôsledku toho dochádza k liečbe s nižšími dávkami inzulínu a často sa nedosiahne odporúčaná hodnota HbA1c. Hoci výsledky porovnávania bazálnych inzulínov glarginu a detemiru poukazujú na porovnateľnú glykemickú kompenzáciu a bezpečnosť pri nižšej dávke glarginu, tieto údaje sa získali za striktno kontrolovaných podmienok klinickej štúdie, ktorá okrem iného neumožňovala využiť „off-label“ dvojité dávky glarginu a striktno stanovila titračný režim (2, 3). Tento trend sa často prejavuje aj vo farmakoekonomických modeloch, v ktorých sa nezriedka používajú výstupy z klinických štúdií. Navyše tieto modely bývajú neraz veľmi komplikované (4).

Ako je známe, výsledky klinických štúdií sú odlišné od výsledkov v klinickej praxi, pretože nezohľadňujú významné faktory správania pacienta a lekára, ako sú: compliance pacienta, preskripčné zvyky praktika, modifikácie dávkovania, ako aj reakcie na vedľajšie účinky, sprievodná liečba či diéta a iné. Cieľom tejto retrospektívnej observačnej štúdie bolo porovnať dávkovanie a následne s tým súvisiace ročné náklady a účinnosť dvoch najčastejšie používaných analógov - glarginu a detemiru – v podmienkach klinickej praxe na Slovensku. Finálnym výstupom bola kalkulovaná hodnota nákladovej efektivity vyjadrená ako náklady potrebné na dosiahnutie poklesu HbA1c o jednu jednotku (%). Náklady boli kalkulované z perspektívy platcu a zohľadňujú úhradu za ročnú liečbu daným inzulínom. Spoločne s týmto parametrom sa sledovali ostatné epidemiologické parametre súvisiace s liečbou, ako sú výskyt hypoglykémie, zmena hmotnosti a s tým súvisiaci BMI index. Na štúdiu sa podieľalo 27 centier.

METODIKA

Ciele štúdie

Primárnym cieľom bolo porovnať nákladovú efektivitu preparátov glargin a detemir pri znižovaní hodnôt HbA1c u pacientov s DM 2. typu v bežnej klinickej praxi na Slovensku z perspektívy platcu. Cieľovými porovnávanými a testovanými parametrami sú zmena HbA1c, dávka, a dávka potrebná na zníženie HbA1c o 1 % a následne vyjadrená v nákladoch. Ako sekundárne ciele boli deskriptívne porovnávané a testované parametre, ktoré úzko súvisia s bezpečnosťou liečby a kompenzáciou ochorenia, ako sú hmotnosť, BMI a výskyt hypoglykémie.

Dizajn štúdie

Štúdia mala retrospektívny, multicentrický charakter a vyhodnocovala nákladovú efektivitu bazálnych inzulínov glargin a detemir. Nákladová efektivita sa vypočítala na základe hodnôt získaných monitorovaním priebehu liečby dokumentovaných pacientov s ochorením diabetes mellitus 2. typu. V rámci štúdie sa zaznamenávali údaje dokumentujúce priebeh prvého roku liečby po začatí medikácie jedným z prípravkov glargin alebo detemir v kombinácii s perorálnymi antidiabetikami

(PAD). Záznamy o priebehu liečby sa zozbierané pomocou elektronického systému na zber dát PatientMonitor™ a následne sa štatisticky spracovali. Do štúdie sa zapojilo 27 diabetologických centier zo všetkých krajov Slovenska. Boli sledované nasledujúce parametre pacienta:

- Demografické parametre
 - Vek
 - Pohlavie
 - Telesná hmotnosť
 - BMI index
- Parametre účinnosti:
 - Vstupná (baseline) hladina HbA1c
 - Výstupná (endpoint) hladina HbA1c
- Nákladové parametre:
 - Dávka inzulínu
 - Dávka inzulínu na kg hmotnosti
 - Frekvencia dávkovania
 - Typ použitého pera
 - Náklady na liečbu inzulínom
- Parametre bezpečnosti:
 - Výskyt hypoglykémie
 - Zmena hmotnosti
 - Zmena BMI
- Ostatné parametre:
 - aké PAD užíva pacient

Časový rozvrh

Štúdia pozostávala z ročného sledovania pacientov po začatí ich liečby jedným zo sledovaných inzulínov, ktorá nadväzovala na minimálne 4-mesačnú predošlú liečbu PAD. V priebehu 12-mesačného sledovania pacientov a inzulínovej liečby sa zaznamenané údaje spolu na 5 návštevách (Z, N1, N2, N3, N4) odstupňovaných kvartálne, s toleranciou dvoch týždňov (obrázok č. 1). V priebehu štúdie došlo následne k modifikácii záznamu na návštevách N1 až N3, keď sa zdokumentovali len ako doplnujúce a nekládla sa na ne požiadavka striktných kvartálnych odstupov. Vstupné (baseline) hodnoty boli získané na návšteve, keď sa začala liečba (Z). Endpoint (koncový stav) bol definovaný ako posledná návšteva N4. Porovnávanie cieľových študovaných parametrov štúdie sa primárne urobilo medzi hodnotami „baseline“ a „endpoint“.

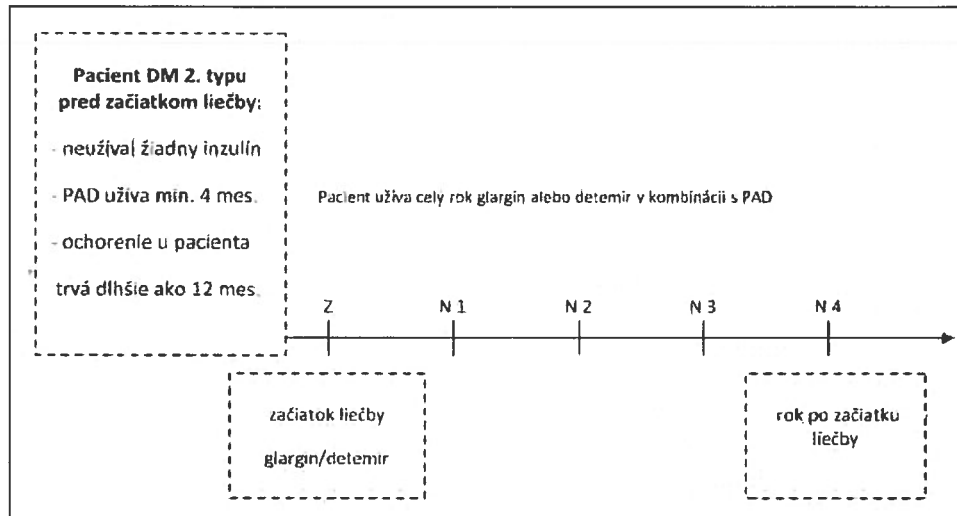
Pacienti boli zatriedení podľa týchto vstupných kritérií:

- Pacienti s ochorením diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu).
- Trvanie ochorenia DM 2. typu minimálne 12 mesiacov.
- Pacient užíva perorálne antidiabetiká (PAD) minimálne 4 mesiace pred začiatkom liečby prípravkom glargin alebo detemir.
- Pacient pred začiatkom liečby prípravkom glargin alebo detemir neužíval žiadny inzulín.
- Liečba prípravkami glargin alebo detemir sa začala v období 2005 – 2009.

Validácia dát

Validácia údajov sa uskutočnila na dvoch úrovniach. Prvá v priebehu ich zberu. Dáta vizuálne kontroloval odborný pracovník a sporné, nelogické, podozrivé alebo chýbajúce zápisy sa konzultovali telefonicky s centrami. Kde to bolo možné, tam sa pri jednotlivých chýbajúcich nevalidných hodnotách použil LOCF (*last observation carried forward*) prístup. Po uzatvorení databázy sa spravila validácia jednotlivých centier proti zvyškovému súboru. Nápadne odlišné správanie údajov sa považovalo za indikáciu celkovo nevalidných zápisov centra. Validáciou dát v prvom kroku bolo editovaných 12 % všetkých zápisov a vylúčil sa jeden zápis. V druhom kroku poukázala validácia na jedno centrum (N = 26) s významne odlišným trendom vývoja dávky a HbA1c. Následná komunikácia s centrom potvrdila nedôslednosť pri zadávaní dát.

OBR. 1
SCHÉMA DIZAJNU A ČASOVÉHO ROZVRHU ŠTÚDIE



Štatistická analýza

Všetky získané údaje boli vyhodnotené vhodnými metódami deskriptívnej štatistiky. Pri metrických premenných bol stanovovaný priemer, smerodajná odchýlka, minimum, horný kvartil, medián, dolný kvartil a maximum. Pri kategoriálnych premenných bola určovaná absolútna a relatívna frekvencia jednotlivých pozorovaní. Konfirmačná analýza pomocou testu signifikantného rozdielu medzi oboma typmi liečby sa urobila pri parametri prvá a koncová dávka inzulínu na kg hmotnosti. Vzhľadom na zistené negaussovské rozdelenie dát sa použil neparametrický test podľa Manna a Whitneyho. Ďalej sa vykonal Studentov t-test pre parameter zmena HbA1c medzi ramenami liečby. Pri bezpečnostných parametroch sa urobil Studentov t-test medzi porovnaním zmien telesnej hmotnosti a HbA1c medzi ramenami liečby a ďalej sa použil χ^2 -test na porovnanie početnosti výskytu hypoglykémie medzi ramenami liečby. Všetky testy sa uskutočnili na 5-percentnej hladine signifikantnosti.

Na základe kompletnosti údajov po vykonaní ich validácie boli definované nasledujúce dátové súbory:

Celkový súbor: Obsahuje všetky zápisy. Urobili sa na ňom len deskriptívne analýzy všetkých dostupných premenných. Veľkosť súboru bola $N_{\text{glargin}} = 174$ $N_{\text{detemir}} = 144$, teda spolu $N = 318$. Tieto dáta sú len dopĺňujúcim materiálom a nepoužili sa na reportovanie výsledkov.

Validovaný súbor: Obsahuje len zápisy z celkového súboru po odstránení nevalidných zápisov. Vykonal sa na ňom tak deskriptívne, ako aj induktívne štatistické analýzy. Veľkosť súboru bola $N_{\text{glargin}} = 153$ $N_{\text{detemir}} = 139$, teda spolu $N = 292$. Ide o primárny súbor na analýzu dát účinnosti a bezpečnosti.

Farmakoekonomický súbor: Obsahuje všetky zápisy validovaného súboru po odstránení zápisov s chýbajúcimi údajmi o dávkovaní na návštevách N1, N2 a N3. Vzhľadom na skutočnosť, že tento súbor obsahuje validné záznamy dávok inzulínov a ich zmenu v priebehu sledovania, je možné pri ňom vypočítať celkovú dávku za 1 rok a jej cenu. Na súbore sa spravil len výpočet nákladovej efektivity oboch inzulínov. Veľkosť súboru bola $N_{\text{glargin}} = 147$ $N_{\text{detemir}} = 139$, teda spolu $N = 286$.

Súbor na dokumentáciu hypoglykémii: Obsahuje všetky zápisy z validovaného súboru po vylúčení všetkých zápisov s chýbajúcimi údajmi o výskytu hypoglykémie na návštevách N1 - N3 (všetky zápisy po zmene dizajnu). Urobila sa na ňom deskriptívna štatistická analýza frekvencie výskytu. Veľkosť súboru bola $N_{\text{glargin}} = 137$ $N_{\text{detemir}} = 82$, teda spolu $N = 219$.

VÝSLEDKY

Popis súboru pacientov podľa vstupných (baseline) parametrov je uvedený v tabuľke č. 1. Na analýzu sa použil validovaný súbor.

Účinnosť

Účinnosť sa merala ako zmena HbA1c medzi prvou a poslednou návštevou (tabuľka č. 2, obrázok č. 2). Dosahované úrovne zníženia HbA1c sa mierne odlišovali v prospech glarginu (- 21,9 % verzus - 17,5 %), nie však štatisticky signifikantne (obojsstranný Studentov t-test, $p > 0,05$).

TAB. 1
POPIS SÚBORU PRI ZAČIATKU LIEČBY PRÍPRAVKOM GLARGIN ALEBO DETEMIR
(V TABUĽKE SÚ UVEDENÉ PRIEMERNÉ HODNOTY JEDNOTLIVÝCH PARAMETROV)

Parameter		glargin (N = 153)	detemir (N = 153)
Pohlavie	Muži	59 (50,4 %)	58 (49,6 %)
	Ženy	95 (54,0 %)	81 (46,0 %)
Vek [roky]		61 (SD 10)	58 (SD 11)
Hmotnosť [kg]		84,8 (SD 12,7)	85,6 (SD 17,5)
BMI [kg/m ²]		31,0 (SD 3,8)	30,4 (SD 4,8)
Obdobie trvania ochorenia [roky]		10 (SD 6)	9 (SD 5)

TAB. 2
ZMENY PARAMETROV MEDZI VSTUPNOU A KONCOVOU NÁVŠTEVOU

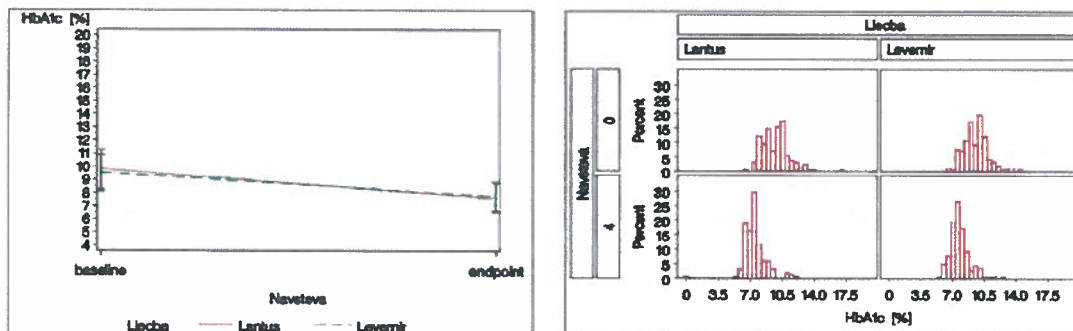
Parameter	Glargin			detemir		
	Vstupná (N = x)	Koncová (N = x)	Zmena [%]	Vstupná (N = x)	Koncová (N = x)	Zmena [%]
Hmotnosť [kg]	84,8	85,6	1,0	85,5	85,8	0,4
BMI	31,0	31,2	0,6	30,4	30,5	0,5
HbA1c [%]	9,77	7,55	- 21,92	9,52	7,75	- 17,48
Dávka [UI] Medián (Priemer)	12,0* (13,4)	20,0* (22,0)	60,0 (69,4)	16,0* (18,8)	26,0* (28,8)	62,5 (65,7)
Dávka [UI/kg] Medián (Priemer)	0,16* (0,16)	0,25* (0,26)	60,00 (68,04)	0,18* (0,23)	0,30* (0,35)	60,00 (66,14)

* Našla sa štatistická významnosť na hladine signifikantnosti medzi ramenami liečby

Dávkovanie

Dávkovanie sa stanovilo ako celková denná dávka inzulínu a celková denná dávka inzulínu na kg hmotnosti na prvej (baseline) a poslednej (endpoint) návšteve (tabuľka č. 2, obrázok č. 3). Celková dávka a dávka na kg hmotnosti sa analyzovali podľa liečby a podľa návštevy formou histogramu (obrázky č. 4). Súčasne sa uskutočnil konfirmačný obojsstranný štatistický test podľa Manna a Whitneyho na významnosť rozdielu celkovej dávky a dávky na kg hmotnosti pri vstupnej a pri poslednej sledovanej dávke. Test ukázal, že vstupná celková dávka, ako aj posledná sledovaná dávka pri detemire bola významne vyššia než pri glargine ($p < 0,001$). Zhodný výsledok testu sa získal pri dávke na kg ($p < 0,001$). Na záver sa deskriptívne porovnávala početnosť výskytu jednej a dvojitej dávky na oboch návštevách (tabuľka č. 3). Medzi oboma návštevami sa pozoroval nárast početnosti dvojitej dávky tak pri glargine (z 2,6 % na 13 %), ako aj pri detemire (z 20,1 % na 43,2 %). Všeobecne sa však pri glargine pozoroval nižší výskyt použitia dvojitého dávkovania.

OBR. 2
HODNOTY HbA1C PRE PRÍPRAVKY GLARGIN (LANTUS) A DETEMIR (LEVEMIR)
NA VSTUPNEJ (BASELINE) A NA KONCOVEJ (ENDPOINT) NÁVŠTEVE



Tab. 3
FREKVENCIA DÁVKY PODĽA NÁVŠTEVY

Návšteva	Dávkovanie	Glargin	Detemir
Vstupná	1x denne	150 (97,4 %)	111 (79,9 %)
	2x denne	4 (2,6 %)	28 (20,1 %)
Koncová	1x denne	134 (87 %)	79 (56,8 %)
	2x denne	20 (13 %)	60 (43,2 %)

Hypoglykémia

V súbore na dokumentáciu hypoglykémii sa sledoval výskyt hypoglykémie u pacientov podľa ich liečby (tabuľka č. 4). Hypoglykémia sa sledovala aj na podskupinách pacientov podľa dosahovania cieľových hodnôt HbA1c (tabuľka č. 5). Výskyt hypoglykémii sa testoval na základe počtosti podľa liečby pomocou Chi-kvadrát testu na 5 % hladine štatistickej významnosti. Napriek tomu, že je všeobecne pozorovateľný mierne vyšší počet hypoglykémii pri preparáte detemir (24,4 %) než pri preparáte glargin (16,8 %), test na hladine významnosti 5 % však nepotvrdil významný rozdiel pri oboch ramenách ani pri podskupinách podľa HbA1c ($p > 0,05$). Rovnako tak sa nenašiel významný rozdiel pri opakovanej hypoglykémii. Rovnako ani signifikantný rozdiel pri opakovanej hypoglykémii v porovnaní s výskytom žiadnej alebo jednej hypoglykémie (Chi-kvadrát, $P = 0,078$).

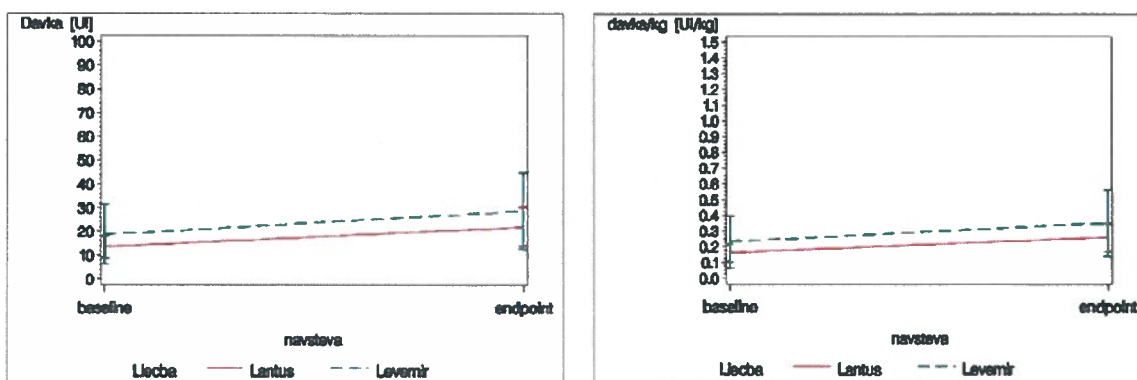
Zmeny telesných parametrov

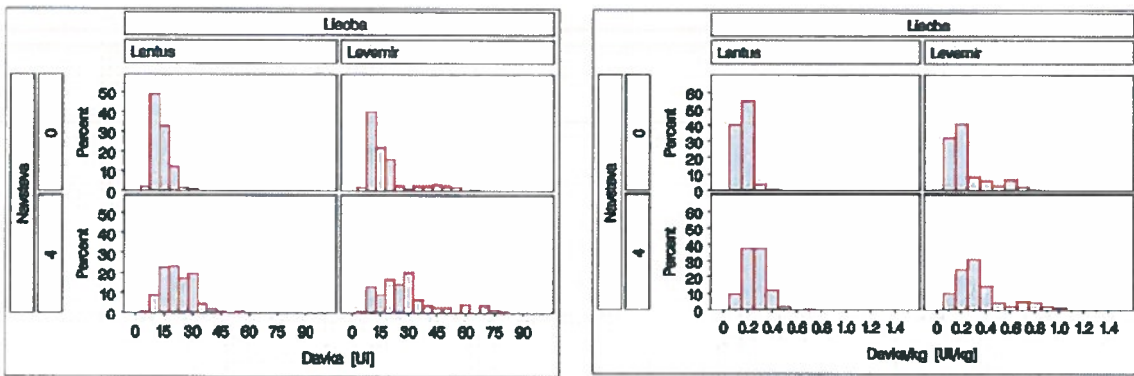
Na validovanom súbore sa sledované zmeny hmotnosti a BMI (tabuľka č. 4, obrázok č. 4). Pri ani jednom z oboch parametrov sa pomocou Studentovho nepárového t-testu nenašli významné rozdiely zmeny medzi oboma inzulínmi na hladine 5 %. Nápadne rovnomerný vývoj oboch parametrov pravdepodobne poukazuje na obvyklú prax, keď je hodnota buď aproximovaná na základe predchádzajúceho merania, alebo nepresne reportovaná pacientom.

Farmakoeconomická analýza

Nákladová efektivita sa stanovovala ako pomer ceny liečby kumulovanej za 1 rok a percentuálneho zníženia hladiny HbA1c (tabuľka č. 6). Farmakoeconomická analýza sa spravila na farmakoeconomickom súbore $N_{\text{glargin}} = 147$ $N_{\text{detemir}} = 139$. Vzhľadom na fakt, že študovaný liek vykázal tak vyššiu účinnosť, ako aj nižšiu cenu, netreba ďalej robiť výpočet ICER (*Incremental Cost Effectiveness Ratio*). Glargin je tak z hľadiska farmakoeconomiky dominantný nad inzulínom detemir.

OBR. 3
VÝVOJ CELKOVEJ DÁVKY A DÁVKY NA KG PRE PRÍPRAVKY GLARGIN (LANTUS) A DETEMIR (LEVEMIR)
NA VSTUPNEJ (BASELINE) A NA KONCOVEJ (ENDPOINT) NÁVŠTEVE





TAB. 4
VÝSKYT HYPOGLYKÉMIE ZA CELÉ SLEDOVANÉ OBDOBIE

Počet hypoglykémii	glargin	detemir
0	114 (83,2 %)	62 (75,6 %)
1	8 (5,8 %)	4 (4,9 %)
2 a viac	15 (10,9 %)	16 (19,5 %)

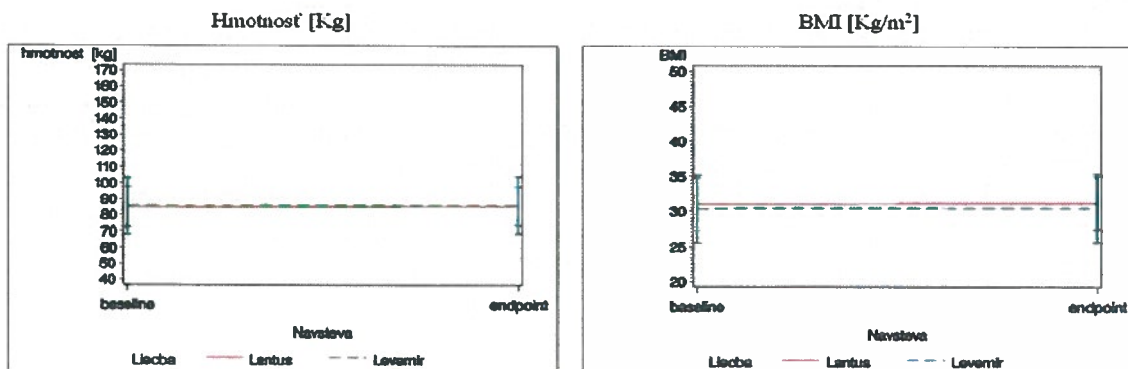
TAB. 5
POČETNOSŤ VÝSKYTU HYPOGLYKÉMIE PODĽA DOSIAHNUTIA CIEľOVEJ HODNOTY HbA1c <= 7

Počet hypoglykémii		glargin	Detemir
HbA1c <= 7	0	38 (80,9 %)	13 (61,9 %)
	1	4 (8,5 %)	2 (9,5 %)
	2 a viac	5 (10,6 %)	6 (28,6 %)
HbA1c > 7	0	76 (84,4 %)	49 (80,3 %)
	1	4 (4,4 %)	2 (3,3 %)
	2 a viac	10 (11,1 %)	10 (16,4 %)

TAB. 6
ANALÝZA NÁKLADOVEJ EFEKTIVITY

Liečba	Účinnosť (rozdiel v HbA1c) [%]	Rozdiel účinnosti [%]	Cena za rok [€]	Rozdiel ceny [€]	Nákladová efektívnosť [€/1% HbA1c]
Porovnávaný liek detemir	1,77		345,8		195,4
Študovaný liek glargin	2,19	0,42	251,0	- 94,8	114,6

OBR. 4
VÝVOJ HMOTNOSTI A BMI PRE PRÍPRAVKY GLARGIN (LANTUS) A DETEMIR (LEVEMIR) NA VSTUPNEJ (BASELINE) A NA KONCOVEJ (ENDPOINT) NÁVŠTEVE



DISKUSIA A ZÁVER

Diabetes mellitus 2. typu je časté a závažné ochorenie s narastajúcou incidenciou s významným socioekonomickým dosahom. Liečba DM 2. typu inzulínmi patrí v súčasnosti k významným ekonomickým faktorom farmakologickej intervencie. Cieľom štúdie bolo porovnať nákladovú efektivitu dvoch na Slovensku najčastejšie používaných bazálnych analógov inzulínu, prípravkov glargin a detemir, pri znižovaní hodnôt glykovaného hemoglobínu u pacientov s DM 2. typu v bežnej klinickej praxi. Obdobné porovnanie uskutočnené v podmienkach striktno klinickej štúdie ukázalo na priaznivejšie dávkovanie glarginu oproti detemiru (2, 3). Spolu v 27 centrách na Slovensku sa zbierali dvanásťmesačné retrospektívne dáta o pacientoch, u ktorých sa začala liečba inzulínom glargin alebo detemir po predchádzajúcej neinzulínovej terapii. Zisťovali sa predovšetkým účinnosť a celková dávka inzulínu dosiahnutá na koncovej návšteve. Ďalej zmeny hmotnosti a BMI a výskyt hypoglykémie.

Dosahované úrovne zníženia HbA1c boli síce mierne odlišné v prospech glarginu (- 21,9 % verzus - 17,5 %), nie však štatisticky významné. Konečná celková dávka a dávka na kg hmotnosti však zhodne vykazovali štatisticky významný rozdiel medzi oboma ramenami (tabuľka č. 2 a obrázok č. 3). To poukazuje na priaznivejšie dávkovanie glarginu pri znižovaní hodnôt HbA1c kde bol kalkulovaný medián celkovej dávky potrebnej na zníženie HbA1c o 1 %, pri glargine 10,36 UI, zatiaľ čo pri detemire je to 14,05 UI. Vyššie dávkovanie detemiru je spôsobené predovšetkým častým nasadzovaním dvojítých dávok na rozdiel od glarginu (43,2 % verzus 13,0 % na koncovej návšteve). Vyjadrené na kg telesnej hmotnosti je kalkulovaný medián dávky glarginu potrebnej na zníženie HbA1c o 1 % 0,12 UI a pri detemire 0,16 UI. Celkový rozdiel v koncovej dávke na kg telesnej hmotnosti medzi oboma inzulínmi predstavoval 35 %. Tak pri glargine, ako aj pri detemire bol v priebehu sledovania zaznamenaný zhodný nárast dávky na kg telesnej hmotnosti o 60 %. Na základe urobenej explorácie dát o dávkovaní sa zistilo, že vyššie dávky pri detemire korelujú s dĺžkou ochorenia (obrázok č. 3). Rovnaký trend sa však nenašiel pri glargine. Je teda možné predpokladať, že u pacientov s dlhším obdobím ochorenia má lekár tendenciu dávať dvojité dávky.

Sledovanie parametra bezpečnosti, telesnej hmotnosti a BMI neukázalo žiadny rozdiel medzi oboma inzulínmi, ktorý však môže byť len výsledkom nedôsledného merania a dokumentácie telesnej hmotnosti, keď lekár len aproximuje hmotnosť na základe predchádzajúcej návštevy, alebo sa na ňu pýta pacienta. Tomu nasvedčuje aj veľmi stabilný trend telesnej hmotnosti a BMI pozorovaný v priebehu štúdie (obrázok č. 3).

Hypoglykémia je najzávažnejší a najčastejší sa vyskytujúci nežiaduci účinok inzulínovej liečby a môže viesť k závažným zdravotným dôsledkom až k smrti. Frekvencia výskytu hypoglykémie priamo úmerne koreluje s dávkou podávaného inzulínu a táto súvislosť je hlavnou príčinou váhavého prístupu lekárov k preskripcii vyšších dávok. V priebehu pozorovania sa zaznamenal celkovo nižší výskyt hypoglykémie pri glargine v porovnaní s detemirom vyjadrený relatívnou redukciou rizika - 31,2 %, tento rozdiel však nebol významný. Rovnako treba poznamenať, že výskyt hypoglykémie bol dokumentovaný len na podsúbore dát a rozsahom $N = 219$ a nerovnomerným rozsahom výberu pri oboch ramenách ($N_{\text{glargin}} = 136$ $N_{\text{detemir}} = 82$). Na základe týchto údajov o bezpečnosti nie je možné poukázať na vyššiu bezpečnosť jedného alebo druhého prípravku.

Analýza nákladovej efektivity na aktuálnych dátach získaných v prvom roku po začatí liečby inzulínmi, teda zohľadňujúce iniciálne obdobie titrácie dávky, poukazuje na nákladovú efektivitu glarginu (114,6 € na 1 % zmeny HbA1c) v porovnaní s detemirom (195,4 € na 1 % zmeny HbA1c). Vzhľadom na to, že celkové náklady na glargin sú nižšie ako na detemir a jeho účinnosť je minimálne porovnateľná s detemirom, odpadá výpočet ICER.

Na záver je možné konštatovať, že glargin v porovnaní s detemirom je pri zachovaní porovnateľnej účinnosti a bezpečnosti a vďaka svojmu nižšiemu dávkovaniu nákladovo efektívnejšou alternatívou bazálnych inzulínov využívaných v bežnej praxi na Slovensku. Toto zistenie je v súlade so súčasnými výsledkami publikovanými k nákladovej efektivite tohto inzulínu (5, 6).

LITERATÚRA

1. Vigneri R, Squatrito S, Sciacca L. Insulin and its analogs: actions via insulin and IGF receptors. *Acta Diabetol.* 2010 Dec;47(4):271-8.
2. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008 Mar;51(3):408-16.
3. Marks JB. How do detemir and glargine compare when added to oral agents in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Sep;4(9):490-1.
4. Tarride JE, Hopkins R, Blackhouse G, Bowen JM, Bischof M, Von Keyserlingk C, O'Reilly D, Xie F, Goeree R. A review of methods used in long-term cost-effectiveness models of diabetes mellitus treatment. *Pharmacoeconomics.* 2010 Apr 1;28(4):255-77.
5. Hauner H, Kohlmann T, Landgraf W, Holle R, Pirk O, Scholten T. Costs of antihyperglycemic drugs and consumables and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. Results of the health care research study LIVE-DE (long-acting insulin glargine compared with NPH insulin in Germany) *Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Jun;134(23):1207-13.
6. New Real Life Studies Illustrate Greater A1C Lowering and Cost Benefit Observed with GLARGIN® Over Detemir and NPH Insulin Press release Sanofi-aventis 8 Sep 2008. <http://www.sanofi-aventis.com>.

*Adresa autora:
Aleš Tichopád, PhD.
CEEOR, s. r. o.
Křemencová 178/10
110 01 Praha 1, Česká republika
tichopad@ceeor.com*

