

COMPACT-Newsletter



Bremen, 28. Mai 2003

Ausgabe 2, 2003

„ ... In Deutschland fehlen bisher Studien, die nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch Kosten von Therapiemaßnahmen im Diabetesbereich qualifiziert bewerten ...“

Mit diesen Worten richtete sich Dr. Bernhard Lippmann-Grob aus Offenburg vor genau einem Jahr an die Teilnehmer des COMPACT-Projektes – einer groß angelegten Versorgungsstudie, an der sich vom Frühjahr 2001 bis zum Herbst 2002 insgesamt 51 diabetologische Schwerpunktpraxen aus ganz Deutschland beteiligt hatten. Bereits im letzten Jahr sorgte dieses außergewöhnliche – und zusammen mit der TEMPO®-Studie für den Diabetes-Bereich bisher einzigartige – Projekt für Aufsehen. Mit Spannung wurden daher die für den diesjährigen deutschen Diabetes-Kongress¹⁾ angekündigten ersten Ergebnisse aus der klinisch-ökonomischen Studie erwartet.

¹⁾ 38. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) in Bremen, 28.-31.05.2003

Was sind die Hintergründe von COMPACT?

Antidiabetische Therapien müssen zukünftig verstärkt auch unter pharmakoökonomischen Aspekten betrachtet werden. Oft wird ein kostengünstiges Therapieverfahren in der Praxis mit der Gabe eines preisgünstigen Arzneimittels gleichgesetzt. Von Seiten der Kostenträger wird hingegen eine langfristige Betrachtungsweise gefordert: Während die normnahe Einstellung des komplexen Krankheitsbildes Typ-2-Diabetes Behandlungskosten kurzfristig

erhöhen kann, werden mittel- und langfristig Therapiekosten von Folgeerkrankungen reduziert und die Lebensqualität deutlich erhöht. Entsprechend fordern Diabetologen:

„ ... Wir brauchen neue, innovative Medikamente, um unsere Patienten besser behandeln zu können. Für eine gezielte Argumentation benötigen wir allerdings auch Studiendaten zu Kosten und Nutzen solcher Medikamente ...“²⁾

²⁾ Zitat Dr. Lippmann-Grob, COMPACT-Prüfertreffen Dresden, Mai 2002

Die Firma Takeda Pharma hat sich mit ihrem neuen Glitazon Actos® dieser Herausforderung gestellt: Die COMPACT-Studie wurde initiiert, um **Kosten-Nutzen-Aspekte** des Insulinsensitizers Actos® ganz konkret mit anderen antidiabetischen Therapien unter Praxisbedingungen zu vergleichen. Häufig wird mit klinischen Studien eine „künstliche“ Behandlungssituation geschaffen. Dies trifft besonders für viele Arzneimittelzulassungsstudien zu, bei denen die Fragestellung einen eng umrissenen Handlungsspielraum verlangt. Das Besondere an COMPACT: In der Versorgungsstudie (= Outcomes Research) werden die Daten unter

Outcomes Research und kontrollierte Klinische Studie im Vergleich

Kontrollierte Klinische Studie	Outcomes Research (= Versorgungsstudie)
Patientenauswahl per Randomisierung	Patientenauswahl durch Arzt
Intervention unbekannt (Verblindung)	Arzt + Patient entscheiden über Intervention
Ein- und Ausschlusskriterien definieren ein „besonderes“ Patientenkollektiv	Spiegelt reale Praxisbedingungen wider
Outcome = „reine“ Medikamentenwirkung	Outcome = Arzt + Patient + Medikament

COMPACT: Cost Management In Patients With Type 2 Diabetes: Pioglitazone (Actos®) Compared To Other Antidiabetic Agents



Praxisbedingungen – d. h. unter „normalen“ Arbeitsbedingungen – erhoben, um ein wirklich realistisches Bild vom Behandlungsalltag zu bekommen.

„ ... Eine große Stärke von COMPACT ist die Praxisnähe ... “³⁾

Um die komplexen medizinisch-ökonomischen Fragestellungen von COMPACT qualifiziert beantworten zu können, wurden neben Behandlungsdaten, Patientenstatus und Folge- bzw. Begleiterkrankungen auch die Kosten erfasst für:

- **Medikamente**
- **Heil- & Hilfsmittel** (inkl. BZ-Teststreifen)
- **Ärztliche Behandlung** (Leistungsziffern des EBM und der GOÄ; inkl. Betreuungs- und Pauschalbeträgen für Diabetesschulung)
- **Stationäre Aufenthalte** (mittlerer Tagessatz auf Basis des durchschnittlich bereinigten Pflegesatzes).

„ ... COMPACT heißt Versorgungsforschung zu den TOP-Qualitätsstandards einer klinischen Prüfung ... “³⁾



Qualitätssicherung

- ➔ Prüfplan
- ➔ Zentrallabor (vergleichbare klinische Befunde)
- ➔ EDV-basierte Dokumentation mit Plausibilitäts-Checks (Vermeiden fehlerhafter Eingaben)
- ➔ Datenexport und Reporting (Reduzieren von Missing Data)
- ➔ Monitoring (Validität und Vollständigkeit)
- ➔ Visitenreport (Vermeiden von Visitenfehlern)

Die Ansprüche an die Qualitätsstandards bei Durchführung von COMPACT waren hoch: Neben einem regelmäßigen Monitoring, dem sich alle Studienzentren unterzogen, wurde in dem prospektiven, nicht-intervenierenden Studiendesign

ebenfalls Wert gelegt auf eine einheitliche, zentrale (!) Auswertung sämtlicher Laborparameter in einem eigens hierfür ausgewählten Labor.

Ergebnisse mit Praxis (!)-Relevanz

In diesem Jahr war es schließlich so weit: Dank der engagierten Mitarbeit der 51 teilnehmenden niedergelassenen Diabetologen konnten auf der Jahrestagung 2003 der DDG in Bremen erstmalig 6-Monats-Ergebnisse aus COMPACT vorgestellt werden. Vorgetragen wurden die Analysen von *Dr. Ralph Bierwirth, Essen*, und *Dr. Jörg Weidenhammer, Kiel*, auf dem von der Firma Takeda Pharma unterstützten Symposium *„Glitazone 2003: Fakten, Chancen, Perspektiven für eine gefäßorientierte Diabetestherapie“*.

„ ... Die Ergebnisse von COMPACT sind relevant für Ihre Praxis ... “³⁾

³⁾ Zitat Dr. Ralph Bierwirth, DDG 2003



Für COMPACT wurden die medizinischen und ökonomischen Daten von insgesamt 928 Patienten analysiert, die über einen mittleren Zeitraum von zunächst 26 Wochen beobachtet wurden.

Voraussetzung für die Studienteilnahme waren ein unzureichend eingestellter Typ-2-Diabetes und der geplante Einsatz eines neuen Antidiabetikums. Sämtliche Therapieentscheidungen erfolgten ausschließlich durch den behandelnden Arzt in Absprache mit dem Patienten. Die Behandlungsdaten wurden auf der Basis des BDT-Datenformates dokumentiert und um detaillierte Angaben zum Stadium der Folgeerkrankungen, zur Medikation und zu den ärztlichen Leistungen ergänzt.

„ ... Typ-2-Diabetiker sind kardiovaskuläre Hochrisikopatienten. Die Insulinresistenz spielt dabei eine entscheidende Rolle: Hier müssen wir intervenieren ... “



Eines der Kernziele von COMPACT war es, die Wirksamkeit einer Insulinresistenz-Therapie mit dem Glitazon Actos® (Wirkstoff: Pioglitazon = Pio) versus Standard-Therapieverfahren zu vergleichen und darüber hinaus unter Kosten-Wirksamkeits-Aspekten zu betrachten. Für die Analysen der 6-Monats-Daten hatte man sich zunächst auf die Auswertung von Actos®- (437 Patienten) versus Insulindaten (290 Patienten) beschränkt, da die Insulintherapie nach wie vor den **Goldstandard** in der Diabetestherapie darstellt, betonte *Bierwirth*. Eine Insulinresistenz gemäß ATP-III-Score* zeigten zu Studienbeginn insgesamt 83% aller Actos®- und 73% aller Insulin-Patienten.

* ATP-III-Score: offizieller Score des National Cholesterol Education Program (NCEP).

Die von *Bierwirth* vorgestellten klinischen Befunde zu **Studienbeginn** und das damit verknüpfte - auf der Basis von PROCAM berechnete - kardiovaskuläre Risiko für beide Behandlungsgruppen zeigen die folgenden Abbildungen:

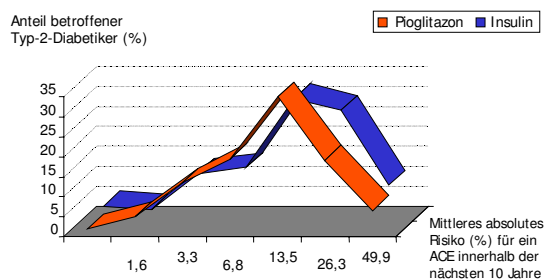


Baseline: Klinische Befunde

	MW ± SD	
	PIO	Insulin
HbA _{1c} (%)	8,0 ± 0,9	8,4 ± 1,0
Nüchtern-BZ (mg/dl)	161,2 ± 48,6	170,1 ± 54,9
pp-BZ (mg/dl)	201,5 ± 56,5	210,7 ± 61,4
C-Peptid (ng/ml)	4,2 ± 1,9	5,5 ± 3,4
Ges.-Cholesterin (mg/dl)	203,9 ± 39,6	203,7 ± 41,6
LDL (mg/dl)	114,7 ± 31,2	115,4 ± 33,4
HDL (mg/dl)	39,6 ± 12,1	43,9 ± 17,0
Triglyzeride (mg/dl)	252,0 ± 178,9	235,7 ± 223,7
RR syst (mmHg)	143 ± 20	142 ± 21
RR diast (mmHg)	84 ± 10	82 ± 9
BMI (kg/m ²)	31,5 ± 5,9	29,5 ± 5,1
S-CPT (U/l)	17,3 ± 10,1	16,3 ± 9,8



Baseline: ACE*-Risiko nach PROCAM



* ACE = acute coronary event

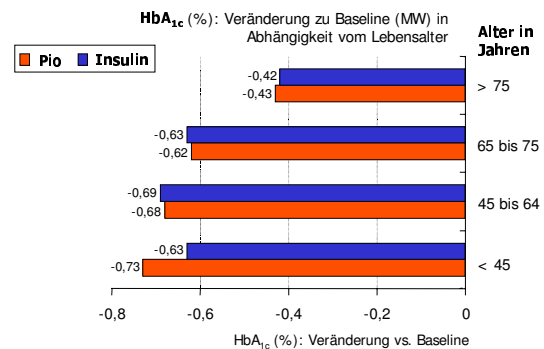
n = 416 (gemäß PROCAM wurde nur die Altersgruppe 35-65 J. berücksichtigt)

Die Tatsache, dass zum Zeitpunkt des Studienbeginns die kardiovaskulären Risiko-Kurven für beide Patientengruppen ähnlich verliefen, spricht für eine vergleichbare klinische Ausgangssituation in der Insulin- und der Actos®-Gruppe, erklärte *Bierwirth*.

Schließlich nahm *Bierwirth* Stellung zu der mit Spannung erwarteten Frage: Wie sahen die Ergebnisse nach einer 6-monatigen zusätzlichen Behandlung mit Actos® im Vergleich zu Insulin aus?



Pioglitazon vs. „Goldstandard“ Insulin



Interessanterweise zeigten Actos®- und Insulin-Patienten im Mittel ähnlich gute Absenkungen sowohl der HbA_{1c}-Werte als auch der Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerspiegel. Beim Anteil der Therapieresponder (= HbA_{1c}-Senkung \geq 0,6 Prozentpunkte) lagen die mit Actos® behandelten Patienten sogar vorne: Hier betrug die Ansprechrate immerhin 50% (in der Insulin-Gruppe konnte eine HbA_{1c}-Absenkung um mindestens 0,6%-Punkte hingegen bei „nur“ 38% der Studienteilnehmer erreicht werden). *Bierwirth* wies darauf hin, dass insbesondere die Gruppe der jüngeren Typ-2-Diabetiker von einer Glitazon-Gabe profitiert hatte.

„ ... COMPACT hat uns gezeigt, welcher Patient von einer Glitazon- und welcher von einer Insulintherapie besonders profitiert ... „³⁾

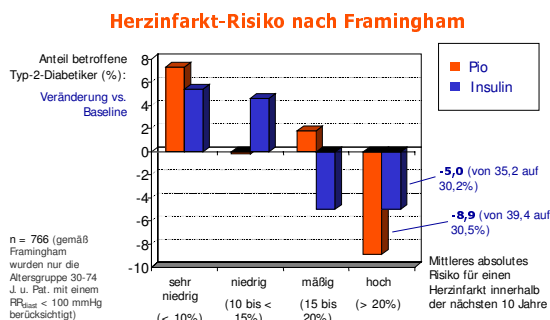


Neben dem Glukosestoffwechsel wurden ebenfalls Veränderungen bei Lipiden, Blutdruck, Body Mass Index (BMI) und Leberwerten untersucht. Auch hier zeigten sich im Mittel keine wesentlichen Unterschiede zwischen den mit Actos®- und den mit Insulin behandelten Typ-2-Diabetikern.

Ein ebenfalls interessantes Ergebnis ergab die auf der Basis von Framingham berechnete **Veränderung des Herzinfarkttrisikos** innerhalb der nächsten 10 Jahre nach 6-monatiger Therapie mit Actos®- bzw. Insulin:



Pioglitazon vs. „Goldstandard“ Insulin



In beiden Behandlungsgruppen konnte der Patienten-Anteil mit sehr niedrigem Risiko erhöht werden, während sich der Anteil der Typ-2-Diabetiker mit hohem Herzinfarkt-Risiko um fast 9% (Actos®) bzw. 5% (Insulin) verringerte.

Bierwirths Fazit:

„ ... Glitazone brauchen sich im Hinblick auf die metabolische Kontrolle nicht hinter dem Goldstandard Insulin zu verstecken ... “

Die Welt dreht sich ums Geld ...

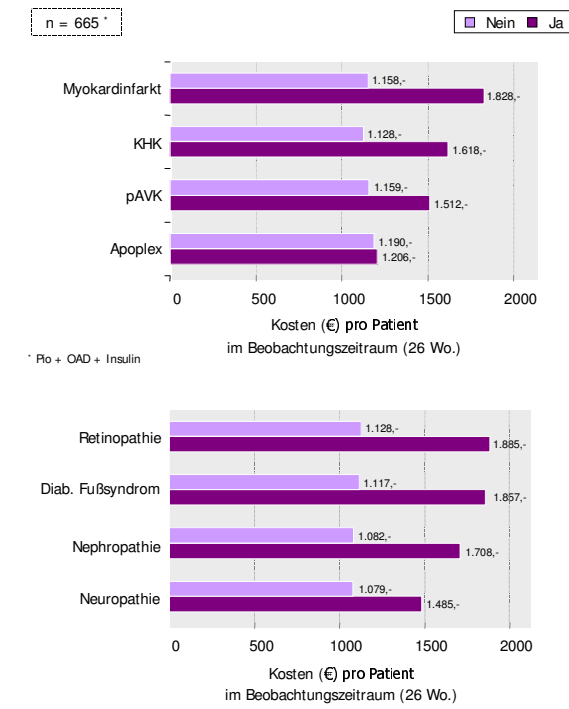
Der Typ-2-Diabetes ist eine der häufigsten Stoffwechselerkrankungen in den westlichen Industrie-Nationen. Eine weitere erhebliche Zunahme der Erkrankungszahlen in den nächsten Jahrzehnten ist abzusehen. Der damit verbundene steigende Versorgungsbedarf

stellt nicht nur aus medizinischer Sicht eine Herausforderung dar – auch die immensen direkten und indirekten Folgekosten des Typ-2-Diabetes und seiner Komplikationen rücken immer stärker in den Fokus der Diskussion. Vor diesem Hintergrund muss auch die Effizienz von Therapiemaßnahmen stärker unter monetären Gesichtspunkten betrachtet werden.

„ ... Es sind die Komplikationen, die richtig ins Geld gehen ... “⁴⁾

⁴⁾ Zitat Dr. Jörg Weidenhammer, DDG 2003

COMPACT: Typ-2-Diabetes mit bzw. ohne Begleit- und Folgekomplikationen: Kosten



Erste Ergebnisse aus der COMPACT-Studie zu **Kosten-Nutzen-Aspekten** einer Glitazon-Therapie mit Actos® im Vergleich zu einer Insulin-Behandlung stellte *Dr. Jörg Weidenhammer* aus Kiel vor. Um eine valide Kostenberechnung zu gewährleisten, gingen in die ökonomischen Analysen ausschließlich jene Patienten ein, die den im Studienprotokoll festgelegten Beobachtungszeitraum tatsächlich vollständig durchlaufen hatten (sog. Per-



Protocol-Population; Actos®: 299 Patienten, Insulin: 218 Patienten).

Die Kostenberechnungen (Gesamtkosten) umfassten Ausgaben für Medikamente, Heil- und Hilfsmittel, ärztliche Behandlung (inkl. Schulung) und stationäre Aufenthalte. Berücksichtigt wurden beim Vergleich Wirksamkeit/finanzielle Aufwendungen sowohl die **Arzt-** als auch die **Krankenkassenperspektive**, erläuterte *Weidenhammer*.

„ ... COMPACT ist für Diabetologen und Krankenkassen gleichermaßen interessant. Dabei ist es wichtig, dass wir auch die Perspektive der Kostenträger verstehen. Diese interessieren sich in erster Linie für die Frage: Wie viel HbA_{1c}-Senkung bekomme ich pro 1.000 € Versichertengelder? ... “⁴⁾

Kostenanalyse aus verschiedenen Perspektiven

Krankenkassenperspektive:

„Gesundheitsleistung“ pro eingesetzte finanzielle Mittel
Beispiel: welche HbA_{1c}-Absenkung (%) wird pro Einsatz von € 1.000,- über einen definierten Zeitraum erreicht?

Arztperspektive:

Finanzieller Bedarf pro definierte „Gesundheitsleistung“
Beispiel: welche Kosten entstehen pro HbA_{1c}-Senkung um 0,5 Prozentpunkte in einem definierten Zeitraum?

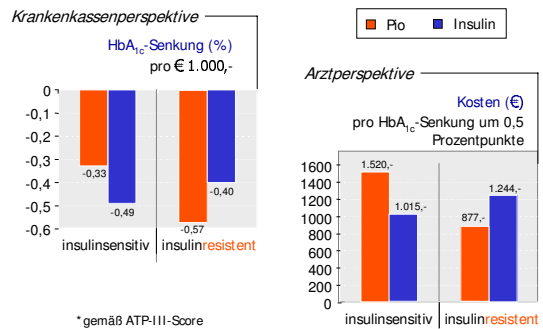
v. d. Schulenburg JM, Praktisches Lexikon der Gesundheitsökonomie (1998) Asgard-Verl. Hippe, 1. Aufl.

Wurden **insulinsensitive** und **insulinresistente** Typ-2-Diabetiker verglichen, so ergaben sich deutliche Unterschiede in den Kosten-Nutzen-Relationen der verschiedenen Behandlungsmaßnahmen.

Insulinresistente Patienten zeigten unter der Therapie mit Actos® sowohl aus Krankenkassen- als auch Arztsicht ein günstigeres Kosten-Nutzen-Verhältnis: Mit dem Glitazon wurde in dieser Gruppe die größte HbA_{1c}-Senkung pro eingesetzte 1.000 € erreicht bzw. der geringste finanzielle Betrag für eine HbA_{1c}-Senkung um 0,5 Prozentpunkte ausgegeben. Waren die Patienten hingegen **insulinsensitiv**, war das Verhältnis genau

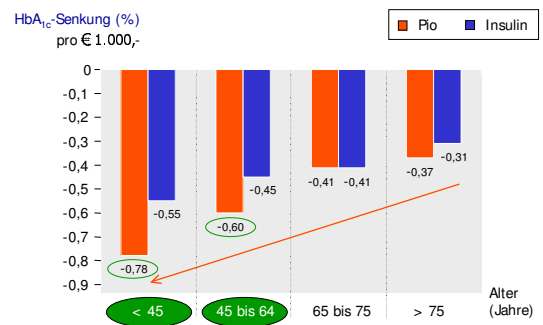
umgekehrt: Hier zeigte die Insulintherapie Vorteile im Hinblick auf Kosten und HbA_{1c}-Senkung.

Kosten u. Wirksamkeit nach Insulinresistenz:



Ein interessantes Resultat ergab auch die Analyse von Wirksamkeit und eingesetzten finanziellen Mitteln nach **Altersstufen**: Die Gruppe der jüngeren Typ-2-Diabetiker (≤ 65 Jahre) überraschte mit einer auffallend besseren Kosteneffizienz unter Actos® im Vergleich zu einer Insulinbehandlung.

Kosten und Wirksamkeit nach Altersstufen: Krankenkassenperspektive



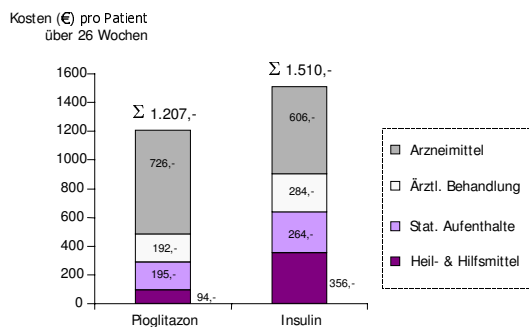
Ein ähnlicher Trend wurde für adipösere Typ-2-Diabetiker (BMI > 30 kg/m²) und Patienten mit kürzerer Diabetesdauer (< 5 Jahre) festgestellt.

„ ... Wie sieht der ideale Glitazon-Patient aus Sicht des Ökonomen aus: Er ist jünger, übergewichtiger, hat eine kürzere Diabetesdauer und wird als insulinresistent eingestuft. Das ergibt die größte HbA_{1c}-Senkung zum kleinsten Preis ... “⁴⁾



Neben den Gesamtkosten stellte Weidenhammer auch die nach unterschiedlichen Versorgungsbereichen aufgeteilten Ausgaben für beide Behandlungsgruppen vor:

Kosten nach unterschiedlichen Versorgungsbereichen

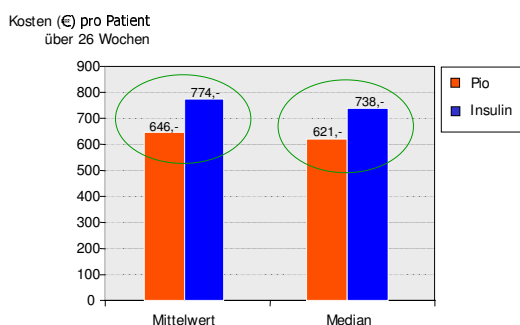


Auffällig waren hier insbesondere die Mehrausgaben für Heil- & Hilfsmittel und für die ärztliche Behandlung bei den mit Insulin behandelten Typ-2-Diabetikern.

Wurden ausschließlich die Kosten für die antidiabetische Medikation plus Ausgaben für Blutzuckerselbstmessungen* betrachtet, zeigte sich folgendes Ergebnis:

*Lanzetten/Stechhilfen, Nadeln/Kanülen, Messgeräte und Teststreifen

Kosten: antidiabetische Medikation plus Blutzuckerselbstmessung



Unser Fazit, so Weidenhammer:



Eine Glitazon-Therapie mit Actos® ist dem „Goldstandard Insulin“ aus medizinischer & ökonomischer (!) Sicht nicht unterlegen !

Und wie geht es weiter? Die Publikation der 6-Monats-Daten aus COMPACT ist bereits in Vorbereitung. Mit Spannung dürfen auch die Auswertungen der 12-Monats-Daten erwartet werden (vielleicht zum nächsten DDG ...?)!

Last but not least:

„ ... COMPACT liefert Daten, die in dieser Qualität und Vollständigkeit in Deutschland einzigartig sind ... “ 4)

Erreicht werden konnte dies nur durch das Engagement aller 51 teilnehmenden Schwerpunktpraxen – **Kompliment und vielen Dank !!!**

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch Dr. Christof Münscher und Frank Potthoff, Medical Netcare GmbH Münster, die das Studienprojekt mit ihrem Support und qualifizierten Know-how begleitet haben.



Impressum
 Redaktion:
 Dr. Anja Lütke, medinform, 23684 Scharbeutz
 Herausgeber:
 Takeda Pharma GmbH, Aachen

