



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**

**ФАКУЛТЕТ „ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ“**

---

**д-р Дима Крумова Цанова**

**ОЦЕНКА НА НЕИНСУЛИНОВИТЕ ЗДРАВНИ  
ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ  
НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на дисертационен труд за присъждане  
на образователна и научна степен „ДОКТОР“**

**Научна специалност:**

**„Социална медицина и организация на здравеопазването и  
фармацията“**

**Научен ръководител:**

**проф. Тони Веков, дмн**

**Официални рецензенти:**

**проф. Елена Шипковенска, дмн**

**проф. Петко Салчев, дм**

Пловдив, 2018 г.

---

Дисертационният труд съдържа 170 стандартни машинописни страници и е онагледен с 16 фигури, 40 таблици и 3 приложения.

Библиографският списък включва 224 заглавия, от които 56 на кирилица и 168 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са направени 4 публикации и научни съобщения на национални и международни форуми.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за публична защита от подсилен катедрен съвет на катедра „Общественоздравни науки“ при Факултет „Обществено здраве“, Медицински университет – Плевен, проведен на 17.01.2018 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 11.05.2018г. от 11,00ч. в зала Амброаз Паре на МУ – Плевен.

Материалите по защитата са достъпни на сайта на МУ – Плевен:  
<http://www.mu-pleven.bg>

## Съдържание

ВЪВЕДЕНИЕ .....	5
I. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ .....	6
1. ЦЕЛ.....	6
2. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО .....	6
3. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ .....	6
II. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ .....	8
1. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ .....	8
1.1. МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ .....	8
1.2. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ДАННИ.....	11
1.3. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ДАННИ .....	11
2. ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНАТА ЕФИКАСНОСТ .....	12
3. ОЦЕНКА НА БЕЗОПАСНОСТТА .....	31
3.1. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ .....	31
3.2. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПРОФИЛА НА БЕЗОПАСНОСТ .....	34
4. ОЦЕНКА НА ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ.....	35
5. АДАПТИРАНЕ НА ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИТЕ ОЦЕНКИ КЪМ ЛОКАЛНАТА СРЕДА .....	41
6. ПРЕГЛЕД НА ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИТЕ ПРЕПОРЪКИ.....	43
7. АНАЛИЗ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ .....	45
8. МОДЕЛИРАНЕ И АНАЛИЗ НА ЧУВСТВИТЕЛНОСТТА .....	48
9. ЕТИЧНИ АСПЕКТИ НА ОЦЕНКАТА.....	51
ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ, ПРИНОСИ .....	54
1. ИЗВОДИ .....	54
2. ПРЕПОРЪКИ.....	55
3. ПРИНОСИ.....	55
НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	56
SUMMARY .....	57

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БВП – Брутен вътрешен продукт

БДЕ – Българско дружество по  
ендокринология

ЗД – Захарен диабет

ЗДТ2 - Захарен диабет тип 2

НЗОК - Национална здравноосигурителна  
каса

НЛР – нежелани лекарствени реакции

ОЗТ - оценка на здравните технологии

ППГ - постпрандиалната глюкоза

СЗО – Световна здравна организация

Albi – Albiglutide

Cana - Canagliflozin

CBA – cost-benefit analysis

CEA – cost-effectiveness analysis

CHEERS – Consolidated health economic  
evaluation reporting standards

CMA – cost-minimization analysis

CUA – cost-utility analysis

Dapa - Dapagliflozin

DPP-4 – dipeptidyl peptidase – 4

DPP-4i – dipeptidyl peptidase – 4 inhibitor

Dul – Dulaglutide

Empa - Empagliflozin

Exe – Exenatide

GIP - gastric inhibitory polypeptide

Gli - Glimepiride

GLP-1 – glucagon-like peptide

GLP-1ag – glucagon-like peptide 1 agonists

GLUT - специфични типове мембранни  
транспортери на глюкозата

HbA1c – glycated hemoglobin

ICER – incremental cost-effectiveness ratio

INS – Insulin

Lira – Liraglutide

Lix - Lixisenatide

Met – Metformin

PAI-1 - инхибитор на плазминогеновия  
активатор тип 1

Pio - Pioglitazone

PPAR-γ - нуклеарен пароксизом  
пролифератор-активиран рецептор-γ

PSA - Probabilistic Sensitivity Analyses

QALY – quality-adjusted life years

Saxa – Saxagliptin

SGLT2i - Sodium-glucose cotransporter 2  
inhibitors

Sita - Sitagliptin

SUL – sulphonylurea

TZD – thiazolidindiones

Vild – Vildagliptin

## ВЪВЕДЕНИЕ

Захарният диабет (ЗД) е широко разпространено социалнозначимо заболяване, чиято честота непрекъснато нараства. Според Международната диабетна федерация, ако се запази същият темп на нарастване на заболеваемостта, се очаква броят на болните от диабет да достигне 592 милиона през 2035г. Заболяването е с тежки и дълготрайни усложнения и висок сърдечно-съдов риск, бъбречна недостатъчност, диабетна ретинопатия с последваща слепота и макроангиопатия с ампутация на долните крайници.

Глобалната тежест на диабета е огромна. ЗД е скъпо заболяване – около 10–15% от общите разходи на здравните системи в развитите страни се употребяват за лечението му и по-специално – на усложненията му. Последствията на диабета върху обществото са трудни за определяне. Те включват средствата, необходими за лечението на ЗД – както тези за хоспитализациите, така и тези за лекарства, но също така и средствата, които се губят вследствие на загуба на работоспособност и преждевременна смърт. Актуалната обективна ситуация предизвиква силен натиск от страна на финансиращите институции за подобряване на ефективността на здравеопазването и съкращаване на бързорастящите разходи. Тези обстоятелства поставят оценката на здравните технологии (ОЗТ) като подход за анализ на новите технологии и техните преимущества пред съществуващите алтернативи, както и да подпомага решенията за реимбурсиране на терапевтично ефикасни и разходно ефективни здравни продукти и услуги.

ОЗТ включва не само икономическа оценка, но и три други оценки, всяка от които отговаря на различен въпрос: оценка на ефикасността, оценка на ефективността и оценка на достъпността.

Провеждането на научното проучване отговаря на необходимостта от оценка на здравните технологии на неинсулиновите средства за лечение на захарен диабет тип 2 в контекста на новите тенденции за ефективно използване на ограничените здравни ресурси, най-вече в сферата на социалнозначимите заболявания.

# I. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

## 1. ЦЕЛ

Целта на настоящата разработка е проучване методите за оценка на здравните технологии на неинсулиновите средства за лечение на захарен диабет тип 2 и изработване на фармакотерапевтични препоръки за лечение на заболяването.

## 2. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

За постигане на целта се формулират следните основни задачи:

1. Да се извърши сравнителен анализ на данни от публикувани оценки на здравни технологии за неинсулинови антидиабетични средства.
2. Да се извърши моделиране на разходите и здравните ползи на неинсулиновите препарати за лечение на ЗДТ2, базирани на косвено сравнение.
3. Да се извърши сравнителен анализ на годишните разходи за лекарствени терапии за лечение на ЗДТ2 в Р България.
4. Да се извърши адаптиране на публикуваните данни към локалната среда.
5. Да се разработят фармакотерапевтични препоръки за лечение на ЗДТ2 с неинсулинови антидиабетични средства.

Целта на оценката на здравните технологии за лечение на ЗДТ2 е да предостави на всички заинтересовани страни, взимащи решения и създаващи политики в областта на здравеопазването, достатъчна, надеждна и обективна информация за различните алтернативи, които биха могли да бъдат решения за поставения проблем.

## 3. МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Извършен е систематичен преглед на следните база данни: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed и др. с цел създаването на списък с проведени клинични проучвания, включващи като компаратори различни терапевтични алтернативи за лечение на ЗДТ2. Търсенето на данни се осъществи по ключови думи: diabetes melitus, diabetes type 2, DPP4- inhibitor, GLP 1 agonist, thiazolidinedione, SGLT2 inhibitor, clinical trails, comparative, study. Всички проучвания, включени в оценката на сравнителната терапевтична ефикасност на неинсулинови антидиабетични препарати са идентифицирани в международната база данни [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

Извършен е систематичен преглед на публикувани данни от анализи на разходната ефективност на антидиабетни терапии, които включват терапевтичните алтернативи: тиазолидиндионни препарати TZD, аналози и агонисти на глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1ag), инхибитори на ензима дипептидил-пептидаза-4

(DPP-4i) и инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (SGLT2i). Използвани са следните бази данни – MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Google Scholar и др.

Литературното търсене обхваща периода от 2006 г. до февруари 2016 г. Критериите за включване на публикувани изследвания в настоящия анализ са следните:

- Изследванията да представляват пълни икономически оценки от типа разход/ефективност (CEA), разход/ползност (CUA), разход/полза (CBA) или минимизиране на разходите (CMA).

- Резултатите от изследванията да са представени като съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER)

- Качеството на докладваните резултати да съответстват на общоприетите стандарти Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS).

Извършено е моделиране на данни за разходи и здравни ползи от приложението на неинсулинови средства за лечение на ЗДТ2, чрез приложение на мрежов метаанализ, косвеното сравнение е фокусирано върху съвременните терапевтични алтернативи за лечение на ЗДТ2 – TZD, DPP-4i, GLP-1ag и SGLT2i.

Използван е модел на Марков с шест здравни състояния за моделиране ефективността на лечението неинсулинови средства за лечение на ЗДТ2 и за илюстрация на транзиционната матрица.

Извършен е анализ на бюджетното въздействие на антидиабетната терапия в България за тригодишен период 2014-2016 г. и е изготвен модел за средносрочна петгодишна бюджетна прогноза на анализиранияте терапевтични алтернативи. Моделираните резултати са валидирани чрез сравняване с публикувани съотносимии резултати за оценка на здравни технологии.

За определяне на етичните аспекти при оценката за неинсулиновите здравни технологии за лечение на ЗДТ2 е използван подходът на Сократ, предложен през 2005 г. и актуализиран през 2014 г. По същността си подходът представлява логична последователност от морално уместни въпроси и включва елементи на няколко етични теории – деонтология, утилитаризъм, принципализъм, казуистика и етика на добродетелта.

Подходът може да се приложи като Сократов диалог със стейкхолдерите или като експертна оценка по въпросник. В настоящото проучване използваме втория вариант с приложение на оригиналния валидизиран въпросник на Хофман и колектив, включващ 7 основни и 33 разясняващи подвъпроси. Основните въпроси са:

1. Какви са етичните проблеми, свързани със заболяването и групата пациенти?

2. Какви са етичните, социалните, културните, законовите и религиозните предизвикателства, свързани със здравната технология?
3. Какви са предизвикателствата пред здравната технология?
4. Какви са етичните проблеми относно характеристиките на здравната технология?
5. Какви са етичните проблеми спрямо акционерите?
6. Какви са етичните проблеми относно оценката на здравната технология?
7. Има ли допълнителни етични проблеми?

## **II. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ**

### **1. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **1.1. МЕХАНИЗЪМ НА ДЕЙСТВИЕ**

#### **Тиазолидиндиони**

Тиазолидиндионите действат за намаляване на инсулиновата резистентност. Те са свързани с нуклеарен пароксизом пролифератор-активиран рецептор- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), част от стероидните и тиреоидните ядрени рецептори. Тези рецептори се намират в мускулите, мазнините и в черния дроб. PPAR- $\gamma$  рецепторите модулират експресията на гените, участващи в липидния и глюкозния метаболизъм, инсулин индуцираната трансдукция, адипоцитната диференциация. Наблюдаваните ефекти на TZD включват увеличена експресия на глюкозните транспортери (GLUT 1 и GLUT 4), намаляване нивата на свободните мастни киселини, намаляване производството на глюкоза в черния дроб, повишаване на адипонектина и намаляване на освобождаването на резистин от мастните клетки, увеличаване диференциацията на преадипоцити в адипоцити.

#### **Инкретинбазирана терапия**

Два от най-новите антидиабетни медикаменти – DPP-4i и GLP-1ag, са инкретин-базирани стратегии. Инкретиновите хормони – GLP-1 и глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид (GIP), се освобождават от чревния тракт при прием на храна и стимулират секрецията на инсулин от панкреаса. GLP-1 потиска глюкагоновата секреция от  $\alpha$ -клетките на панкреаса. При ЗДТ2 инкретиновият ефект е нарушен, което води до понижаване на секрецията на инсулин и увеличаване секрецията на глюкагон след хранене. В циркулацията постъпва повече глюкагон, глюкозата напуска по-бавно циркулацията, плазменото ѝ ниво е повишено и се повишава острия окислителен стрес.

Аналози на глюкагоно-подобния пептид 1

Ендогенният GLP-1 има кратък полуживот и се елиминира бързо (1–2 минути), тъй като се разгражда от ензима дипептидил-пептидаза 4 (DPP-4). DPP-4



е мембранна протеаза, разположена в много тъкани, включително в имунните клетки. DPP-4 може да инактивира над 50% от GLP-1 за около 1 мин. и над 50% от GIP за около 7 мин. Ето защо нативните GLP-1 и GIP не могат да бъдат използвани като лечебни средства при ЗДТ2. Инжекционните форми на GLP-1-аналозите са резистентни към DPP-4 и имат по-дълъг полуживот от ендогенния GLP-1. Аналозите на GLP-1 стимулират глюкозо-зависимата инсулинова секреция и понижават глюкагоновата секреция, което води до подобряване на контрола на ППГ; те забавят изпразването на стомаха и увеличават чувството на ситост, което е потенциален механизъм за редукция на телесното тегло.

Инкретините GLP-1 и GIP са чревни хормони, които се отделят от различни чревни отдели – дуоденум, йеюnum, илеум и колон. Много съществена особеност на тези хормони е зависимостта им от глюкозните нива, като храненето провокира значително покачването им. GLP-1 и GIP понижават продукцията на глюкагон от  $\alpha$ -клетките на панкреаса, стимулират отделянето на инсулин от  $\beta$ -клетките, т.е. поддържат хармонията в съотношението инсулин/глюкагон. Други добре проучени ефекти са свързани с повишаване на  $\beta$ -клетъчната маса, забавяне на стомашното изпразване, потискане на апетита и повишаване на чувството на ситост. Остават неясни ефектите върху мастната и мускулната тъкан. Прецизните изследвания и сравнения на здрави индивиди и такива със ЗДТ2 са довели до категоричното заключение, че при диабетиците нивата и ефектите на инкретините са намалени.

Нарушената функция на  $\beta$ -клетките при ЗДТ2 се асоциира с понижено действие на стомашно-чревните хормони GLP-1 и GIP. Инкретиновият ефект е доказан въз основа на сравнително по-изразеното покачване на инсулина при орално в сравнение с венозно натоварване с глюкоза. Инкретиновият ефект определя 50-70% от постпрандиалния инсулинов отговор, но при ЗДТ2 е нарушен - нивата на GLP-1 са понижени в комбинация с намален отговор и към двата инкретина – GLP-1 и GIP.

GLP-1, произвеждан от L-клетките на илеума, стимулира секрецията на инсулин в отговор на хранителни стимули по глюкозозависим механизъм. Това води до намаление на постпрандиалната хипергликемия, без риск от хипогликемия. Доказано е, че GLP-1 има много по-мощен ефект от GIP за стимулиране на инсулиновата секреция както във физиологични условия, така и при наличие на ЗДТ2. GLP-1, за разлика от GIP, по глюкозозависим начин понижава и секрецията на глюкагон от  $\alpha$ -клетките на панкреаса, съответно продукцията на глюкоза от черния дроб. Като сумарен ефект при покачване на кръвната захар, GLP-1 стимулира секрецията на инсулин и потиска тази на глюкагон, което води до нормализиране на гликемията. Обратно, при гладуване и понижаване на кръвната захар, не се освобождава GLP-1, което води до потискане на инсулиновата секреция и повишаване на секрецията на глюкагон - продукцията на глюкоза от черния дроб се увеличава като естествен защитен механизъм срещу настъпващата хипогликемия.

GLP-1 действа посредством свързване със своите рецептори, които се откриват както в панкреасните клетки, така и в клетките на централната и периферната нервна система, на стомашно-чревния тракт, сърцето, белия дроб, бъбреците, мастната и мускулната тъкани, съдовия ендотел. Това обуславя многообразните му плейотропни действия, измежду които и кардиопротективни – намаление на ендотелната дисфункция, размера на атеросклеротичните плаки, исхемията и миокардните лезии, подобрене на липидните отклонения, миокардната функция, хипертонията.

GLP-1 забавя изпразването на стомаха като потиска пилоро-дуоденалния мотилитет и по дозо-зависим начин забавя преминаването на храната към по-долните отдели на стомашно-чревния тракт. Това апетиторегулиращо действие се подсилва и от потискане на апетита на гладно чрез все още неизяснено централномозъчно действие.

GLP-1 аналозите могат да понижат постпрандиалната хипергликемия и нивото на гликирания хемоглобин (HbA1c) с около 1-1.5% и имат благоприятно влияние върху сърдечно-съдовите рискови фактори - понижават артериалното налягане, подобряват липидния профил, намаляват нивата на инхибитора на плазминогеновия активатор (PAI-1), натриуретичния пептид и C-реактивния протеин, подобряват левокамерната функция след инфаркт на миокарда. Тъй като забавят изпразването на стомаха и усилват чувството за ситост, имат за резултат намален енергиен внос и загуба на тегло. В началната фаза на лечение и при прехранване могат да се появят и странични действия - гадене и повръщане.

Значителният лечебен потенциал на инкретиновите хормони е оползотворен, чрез създаване за терапевтични цели на инкретинови миметици, които са резистентни към действието на DPP-4, както и на DPP-4 инхибитори. Значителни усилия бяха положени за създаване и на перорални средства, насочени към продължаване на естествения полуживот на нативните инкретини, респективно на техните ефекти. DPP-4 инхибиторите (глиптини) са създадени да потискат активността на ключовия ензим в разграждането на инкретините и да повишават индиректно нивата на интактните, физиологично активни, ендогенни форми на GLP-1 и GIP.

DPP-4i водят до увеличаване на инсулиновата секреция по глюкозозависим механизъм и не повишават риска от хипогликемия, освен в комбинация с инсулин или SUL. Редуцират в по-умерена степен нивото на HbA1c (0.5-0.9%), тъй като тяхното действие зависи от ендогенната продукция на GLP-1, която може да бъде намалена при ЗДТ2. Те не оказват влияние върху стомашното изпразване или чувството за ситост, поради което имат неутрален ефект върху теглото. Ефективни са в комбинация с инсулин и други перорални средства. Най-често се прилагат заедно с метформин (вкл. и готови фиксирани комбинации) или със СУП при непоносимост или противопоказания за приложение на метформин.

## **Инхибитори на натриево-глюкозните котранспортери**

SGLT2i – Бъбреците нормално филтрират средно около 180 g глюкоза от плазмата всеки ден и почти цялото количество се реабсорбира в проксималния тубул. Тази система е високоефективна. При здрави по-малко от 0.5 g глюкоза дневно се губи чрез бъбреците. Около 90% от реабсорбцията се осъществява в проксималното извито каналче с помощта на SGLT 2, а останалите 10% се реабсорбират в правия сегмент на проксималния тубул чрез SGLT 1. SGLT 2 са котранспортери с нисък афинитет, но с висок капацитет да транспортират глюкозата, докато обратно SGLT 1 са с висок афинитет, но нисък капацитет. SGLT транспортират глюкозата и натрия от тубулния лумен в цитоплазмата на тубулните клетки чрез активен транспортен механизъм, работещ чрез аденозинтрифосфат зависимата натриево-калиева помпа.

Инхибирането на SGLT 2 води до глюкозурия и по-ниски нива на глюкоза при пациентите със ЗДТ2.

### **1.2. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ ДАННИ**

TZD – Увеличават чувствителността на тъканите към ефектите на инсулина. Предпазват  $\beta$ -клетъчната функция. Водят до  $\beta$ -клетъчна неогенеза. Свързват се с нуклеарен пароксизом пролифератор-активиран рецептор- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), което стимулира отделянето на адипонектин.

DPP-4i – стимулират отделянето на инсулин от панкреаса. Подтискат глюкагона. Слаб ефект върху намаляването на телесната маса.

GLP-1ag – глюкозо-зависимо стимулиране на инсулиновата секреция. Подобен инсулинов отговор след абсорбция на глюкозата (първата фаза на инсулиновата секреция). Възстановяване на инкретиновата активност. Подтисната глюкагонова секреция при високи нива на кръвната глюкоза. Повишен биосинтез на инсулин. Увеличаване на  $\beta$ -клетъчната маса, диференциация на прекурсорните  $\beta$ -клетки. Инхибиране на  $\beta$ -клетъчната апоптоза парадоксално намаляване на глюкотоксичността. Подтискане на апетита, забавяне изпразването на стомаха, усилване на чувството на ситост, загуба на тегло.

SGLT2i – увеличават екскрецията на глюкоза чрез инхибирането на глюкозната реабсорбция в бъбреците. Не стимулират секрецията на инсулин от панкреаса. Водят до намаляване на телесната маса.

### **1.3. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ДАННИ**

TZD - Пиоглитазонът се абсорбира в рамките на един час от поглъщането. Въпреки че храната може да забави абсорбцията, общата бионаличност не се засяга. Пиоглитазон се метаболизира от ензимите CYP2C8 и CYP3A4 до активни метаболити. Някои други лекарствени средства също се разлагат от тези ензими,

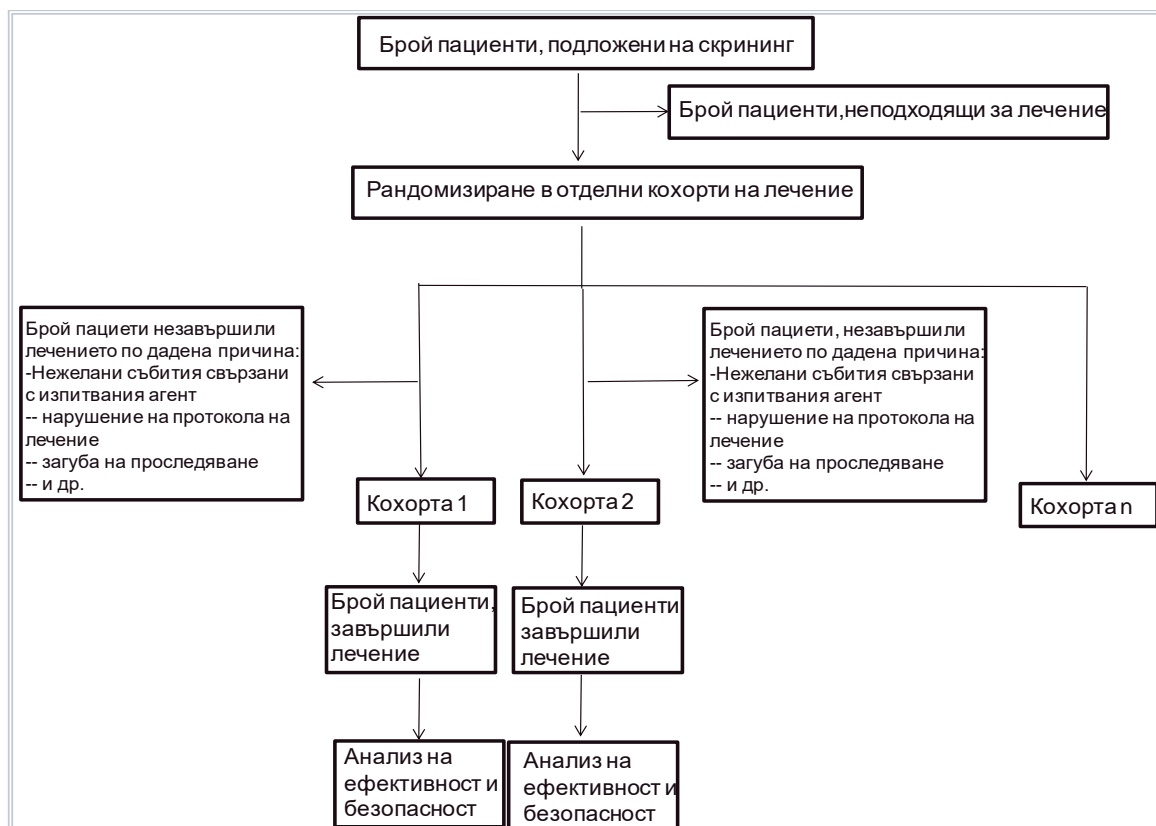
което може да бъде засегнато от терапията с пиоглитазон – напр. естроген съдържаща контрацептивна терапия, изисква се допълнителна контрацепция.

Всички антидиабетични средства за лечение на ЗДТ2 се резорбират добре в стомашно-чревния тракт и се прилагат орално. Само някои GLP-1ag се прилагат подкожно. Всички се метаболизират в черния дроб и се екскретират от бъбреците, като дозата им се намалява при бъбречна увреда и не се препоръчват при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <50 ml/min).

## 2. ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧНАТА ЕФИКАСНОСТ

### Избор на проучвания. Описание на метода за избор на проучванията:

За създаването на списък с проведените проучвания, са използвани следните база данни: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed. Търсенето на данни се осъществи по ключови думи: diabetes melitus, diabetes type 2, DPP4- inhibitor, GLP 1 agonist, thiazolidinedione, SGLT2 inhibitor, clinical trails, comparative, study.



Фиг. 1 Схема на избор на клиничните изпитвания

Всички проучвания, включени в оценката на сравнителната терапевтична ефикасност на неинсулинови антидиабетични препарати, са идентифицирани в

международната база данни [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Бяха прегледани данни от 194 клинични проучвания, включващи пациенти с диагноза ЗДТ2 - Фиг. 1.

За целта на текущия анализ на неинсулиновите здравни технологии за лечение на ЗДТ2, са използвани резултати от клинични проучвания, включващи DPP-4i, GLP-1ag, SGLT2, и TZD като основни компаратори, както и резултати от индиректни сравнения на алтернативи за лечение на пациенти със захарен диабет.

Идентифицирани бяха 17 клинични проучвания, оценяващи безопасността и ефикасността на различни препарати със сравняване между две или повече терапевтични алтернативи, в които са включени с 10756 пациента със ЗДТ2. Избрани са следните проучвания за изготвяне на сравнителен анализ за ефективност, ефикасност и безопасност: NCT01183013; NCT01652729, DURATION-NEO-2; NCT01646320; NCT01619059; NCT01422876; NCT01606007; NCT01289119; NCT01076075, МК-0431-229; NCT01137812, CANTATA-D2; NCT01195090; NCT01106677, CANTATA-D; NCT01841697; NCT01907854, LIRA-SWITCH™; NCT00734474; NCT00637273; NCT00839527; NCT00532935.

### Описание на включените проучвания

#### **NCT01183013.**

В това изпитване е сравнявана двойна комбинация от Linagliptin и Pioglitazon в продължение на 30 седмици спрямо Pioglitazon или Linagliptin, прилагани като монотерапия.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 936 пациента, разпределени в седем групи:

- терапия с Pioglitazone 15mg за 30 седмици, последвана от Pioglitazone 30mg за период от 54 седмици
- терапия с Pioglitazone 30mg за 30 седмици, последвана от Pioglitazone 30mg за период от 54 седмици
- терапия с Pioglitazone 30mg за 6 седмици, увеличаване на дозата до 45mg за 24 седмици, последвана от Pioglitazone 45mg за период от 54 седмици
- терапия с Linagliptin 5mg веднъж дневно за 30 седмици, последвана от Linagliptin 5mg за период от 54 седмици
- терапия с Linagliptin 5mg + Pioglitazone 15mg за 30 седмици, последвана от Linagliptin 5mg + Pioglitazone 30mg за 54 седмици.
- терапия с Linagliptin 5mg + Pioglitazone 30mg за 30 седмици, последвана от Linagliptin 5mg + Pioglitazone 30mg за 54 седмици.
- терапия с Linagliptin 5mg + Pioglitazone 30mg за 6 седмици, Linagliptin 5mg + Pioglitazone 45mg за 24 седмици, последвана от Linagliptin 5mg + Pioglitazone 45mg за период от 54 седмици.

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 30 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.1 /HbA1c е измерен в %. Промяната на HbA1c - HbA1c на 30 седмица минус базова линия HbA1c/

**Табл. 1** Терапевтични резултати от NCT01183013

Параметър	Седмица 30						
	Pio15/ Pio30	Pio30/ Pio30	Pio45/ Pio45	Lina5/ Lina5	Lina5Pio15/ Lina5Pio30	Lina5Pio30/ Lina5Pio30	Lina5Pio45/ Lina5Pio45
Пациенти, бр.	124	134	134	130	120	125	126
НвА1с – базова линия, %	8.33 (0.93)	7.99 (0.85)	8.12 (0.87)	8.01 (0.88)	8.13 (0.94)	8.17 (1.07)	8.01 (0.81)
Промяна на НвА1с, %	-0.66 (0.09)	-0.69 (0.09)	-0.87 (0.09)	-0.3 (0.09)	-0.83(0.09)	-1.06(0.09)	-1.2 (0.09)
Промяна на НвА1с спрямо:	Lina5Pio15 -0.17	Lina5Pio30 -0.37	Lina5Pio45 -0.41	Lina5Pio15 -0.44	Lina5 vs. Lina5Pio30 -0.68	Lina5 vs. Lina5Pio45 -0.89	-
95% CI	-0.41; 0.07	-0.6; -0.14	-0.64;-0.18	-0.67; -0.20	-0.91; -0.44	-1.12; -0.66	-
P	0.1571	0.0016	0.0006	0.0003	<0.0001	<0.0001	-
Участници с НвА1с <7.0%	39	55	68	29	45	61	81
P	0.4639	0.0546	0.0254	0.0009	<0.0001	<0.0001	-
намаляване на НвА1с поне 0.5%	79	83	90	54	79	91	107
95% CI	0.637; 1.863	0.999; 2.918	1.604; 5.485	1.594; 4.559	2.348; 6.873	4.63; 15.681	
P	0.7540	0.0506	0.0005	0.0002	<0.0001	<0.0001	
Промяна на 2hPPG	-30.65 (10.93)	-83.00 (9.85)	-82.98 (10.92)	-51.61 (11.67)	-67.26 (11.15)	-87.94 (11.14)	-84.77 (10.28)
Средна промяна	-36.61	-4.94	-1.78	-15.65	-36.33	-33.16	
95% CI	-62.42;-10.80	-30.39; 20.51	-27.95; 24.38	-43.60; 12.30	-64.78; -7.89	-60.23; -6.08	
P	0.0057	0.7021	0.8932	0.2706	0.0126	0.0167	

Използвани съкращения: НвА1с - гликиран хемоглобин, Pio – Pioglitazone, Lina – Linagliptin, 2hPPG, постпрандиална глюкоза два часа след нахранване

Комбинираните форми превъзхождат монотерапиите относно намаляване на нивото на НвА1с, като значително по-голям относителен дял пациенти достигат промяна на НвА1с % -0.83; -1.06; -1.2 vs. -0.66; -0.69; -0.87; -0.3.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно 9/131 (6.87%) vs. 9/140 (6.43%) vs. 5/138 (3.62%) vs. 9/135 (6.67%) vs. 9/126 (7.14%) vs. 15/133 (11.28%) vs. 10/133 (7.52%). Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия.

## NCT01652729 DURATION-NEO-2

В това изпитване е сравнявана Exenatide suspension 2mg седмична доза, Sitagliptin и плацебо в продължение на 28 седмици.

Клиничното изпитване е открито, рандомизирано проучване, в което са включени 364 пациента, разпределени в три групи.

**Табл. 2** *Терапевтични резултати от NCT01652729*

Параметър	Седмица 28		
	Ехе	Sita	Pla
Пациенти, бр.	181	122	61
НbA1c – базова линия, %	8.42 (0.997)	8.50 (1.043)	8.50 (1.043)
Промяна на НbA1c, %	-1.13 (0.1093)	-0.75 (0.1324)	-0.40 (0.1945)
Промяна на НbA1c спрямо:	Exenatide vs. Placebo	Exenatide vs. Sitagliptin	Sitagliptin vs. Placebo
Средна промяна	-0.72	-0.38	-0.34
95% CI	-1.15; -0.30	-0.70; -0.06	-0.79; 0.11
P	0.0010	0.0209	0.1347
Участници с НbA1c <7.0%	43.1	32.0	24.6
P	0.0103	0.0489	-
Телесно тегло-базова линия, кг	-1.12 (0.2592)	-1.19 (0.3134)	0.15 (0.4767)
95% CI	-2.34; -0.20	-0.73; 0.87	-
P	0.0198	0.8625	-
Промяна на 2hPPG	-59.57 (10.48)	-23.61 (13.04)	-38.68 (16.98)
Средна промяна	-20.89	-35.96	-
95% CI	-60.02; 18.25	-67.23; -4.68	-
P	0.2914	0.0248	-

Използвани съкращения: НbA1c - гликиран хемоглобин, Pla – placebo, Sita – Sitagliptin, Ехе – Exenatide, 2hPPG, постпрандиална глюкоза два часа след нахранване

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на НbA1 след терапия 28 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.2.

Exenatide превъзхожда Sitagliptin и плацебо относно намаляване на нивото на НbA1c, като значително по-голям относителен дял пациенти достигат промяна на НbA1c % -1.13 vs. -0.75 vs -0.40.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно 5/181 (2.76%) vs. 0/122 (0.00%) vs. 2/61 (3.28%). При терапия с Exenatide се наблюдава гадене в 8.84% от участниците.

### **NCT01646320**

Мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване за определяне безопасността и ефективността на терапия с Dapagliflozin+Saxagliptin+Metformin в сравнение с Placebo+Saxagliptin+Metformin продължение на 24 седмици.

В клиничното изпитване е са включени 320 пациента, разпределени в две групи:

- Dapa+Saxa+ Saxagliptin – 160 пациента
- Pla+Saxa+Met – 160 пациента

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на НbA1 след терапия 24 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.3

**Табл. 3** *Терапевтични резултати от NCT01646320*

Параметър	Седмица 24	
	Дара+Saxa+Met	Pla+Saxa+Met
Пациенти, бр.	160	160
Промяна на HbA1c, %	-0.82 (0.0686)	-0.1 (0.0704)
Средна промяна на HbA1:	-0.72	
95% CI	-0.91; -0.53	
P	<0.0001	
Участници с HbA1c <7.0%	36.7	13.3
95% CI	16.7; 34.4	
P	<0.0001	
Телесно тегло-базова линия, кг.	-1.91 (0.2191)	-0.41 (0.2270)
95% CI	-2.12; -0.89	
P	<0.0001	
Промяна на 2hPPG	-73.5 (4.055)	-38.0 (4.104)
Средна промяна	-35.5	
95% CI	-46.3 to -24.7	
P	<0.0001	

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Pla – placebo, Дара – Dapagliflozin, Met – Metformin

Терапията с Дара+Saxa+Met превъзхожда Pla+Saxa+Met относно намаляване на нивото на HbA1c, съответно -0.82 vs.-0.1. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно 7/160 (4.38%) vs 4/160 (2.50%). Тройната комбинация с Дара+Saxa+Met е добре поносима и води до сигнификантно намаляване на гликирания хемоглобин при пациенти със ЗДТ2, при които не са постигнати целите на гликемичния контрол.

### **NCT01619059**

Рандомизирано, двойно сляпо, проучване за определяне безопасността и ефективността на терапия с Saxagliptin+ Dapagliflozin + Metformin в сравнение с Placebo+Dapagliflozin+ Metformin в продължение на 52 седмици.

В клиничното изпитване е са включени 315 пациента, разпределени в две групи:

- Pla + Дара 10mg + Met
- Saxa 5mg + Дара 10mg + Met

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 52 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.4

Терапията с Saxagliptin+ Dapagliflozin + Metformin превъзхожда Placebo+Dapagliflozin+ Metformin относно намаляване на нивото на HbA1c, съответно -0.51 vs -0.16. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно 11/162 (6.79%) vs 7/153 (4.58%). Тройната комбинация от Saxagliptin+ Dapagliflozin + Metformin е с добра поносимост и води до сигнификантно



намаляване на гликирания хемоглобин при пациенти със ЗДТ2, при които не са постигнати целите на гликемичния контрол с терапия с Dapagliflozin + Metformin.

**Табл. 4** *Терапевтични резултати от NCT01619059*

Параметър	Седмица 24	
	Saxa+ Dapa+ Met	Pla+Dapa+ Met
Пациенти, бр.	139	149
Промяна на HbA1c, %	-0.51 (0.0624)	-0.16 (0.0605)
Средна промяна на HbA1c:	-0.35	
95% CI	-0.52; -0.18	
P	<0.0001	
Участници с HbA1c <7.0%	35.3 (28.2 to 42.4)	23.1 (16.9 to 29.3)
95% CI	3.4; 21.0	
P	-	
Промяна на 2hPPG	-37.1 (3.286)	-31.3 (3.182)
Средна промяна	-5.9	
95% CI	-14.9; 3.1	
P	0.2014	

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Pla – placebo, Dapa – Dapagliflozin, Met – Metformin, Saxa – Saxagliptin, 2hPPG – постпрандиална глюкоза два часа след нахранване

## **NCT01422876**

В това изпитване се оценява безопасността и ефикасността на комбинацията Empagliflozin/Linagliptin като терапия на втора линия за лечение на нелекувани пациенти с диабет тип 2 или непостигнали целите на гликемичния контрол с Met в продължение на 24 седмици.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 1363 пациента, разпределени както следва:

- ✓ пациенти, лекувани с монотерапия metformin, разделени на пет групи:
  - Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg
  - Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg
  - Empagliflozin 25 mg
  - Empagliflozin 10 mg
  - Linagliptin 5 mg
- ✓ нелекувани пациенти, разделени на пет групи:
  - Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg
  - Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg
  - Empagliflozin 25 mg
  - Empagliflozin 10 mg
  - Linagliptin 5 mg

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 24 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в таблици 5 и 6.

**Табл. 5** *Терапевтични резултати от NCT01422876*

Параметър	Седмица 24				
	Емпа 25 mg/ Лина 5 mg	Емпа 10 mg/ Лина 5 mg	Емпа 25 mg	Емпа 10 mg	Лина 5 mg
Пациенти, бр.	134	135	140	137	128
Промяна на HbA1c, %	-1.19 (0.06)	-1.08 (0.06)	-0.62 (0.06)	-0.66 (0.06)	-0.70 (0.06)
Промяна на HbA1c спрямо:	Емпа25 -0.58	Емпа10 -0.42	Емпа25/Лина5 vs Лина5 -0.50	Емпа10/Лина5 vs Лина5 -0.39	-
95% CI	-0.75; -0.41	-0.59; -0.25	-0.67; -0.32	-0.56; -0.21	-
P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-
Участници с HbA1c <7.0%	61.8 (52.6 to 70.4)	57.8 (48.8 to 66.5)	32.6 (24.7 to 41.3)	28.0 (20.3 to 36.7)	36.1 (27.5 to 45.4)
P	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0005	-
Телесно тегло – базова линия, кг	-2.99 (0.31)	-2.60 (0.30)	-3.18 (0.30)	-2.53 (0.30)	-0.69 (0.31)
Средна промяна	0.19	-0.07	-2.30	-1.91	-
95% CI	-0.65 to 1.03	-0.91 to 0.77	-3.15 to -1.44	-2.77 to -1.05	-
P	0.6604	0.8757	<0.0001	<0.0001	-

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Емпа – Empagliflozin, Лина – Linagliptin

**Табл. 6** *Терапевтични резултати от NCT01422876 - нелекувани пациенти*

Параметър	Седмица 24				
	Емпа 25 mg/ Лина 5 mg	Емпа 10 mg/ Лина 5 mg	Емпа 25 mg	Емпа 10 mg	Лина 5 mg
Пациенти, бр.	134	135	133	132	133
Промяна на HbA1c, %	-1.08 (0.07)	-1.24 (0.07)	-0.95 (0.07)	-0.83 (0.07)	-0.67 (0.07)
Промяна на HbA1c спрямо:	Емпа25 -0.14	Емпа10 -0.41	Емпа25/Лина5 vs Лина5 -0.41	Емпа10/Лина5 vs Лина5 -0.57	-
95% CI	-0.33; 0.06	-0.61; -0.21	-0.61; -0.22	-0.76 ; -0.37	-
P	0.1785	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-
Участници с HbA1c <7.0%	55.4 (46.1 to 64.4)	62.3 (53.1 to 70.9)	41.5 (32.5 to 51.0)	38.8 (30.1 to 48.1)	32.3 (24.3 to 41.2)
P	0.0224	0.0001	<0.0001	<0.0001	-
Телесно тегло – базова линия, кг	-2.00 (0.36)	-2.74 (0.36)	-2.13 (0.36)	-2.27 (0.37)	-0.78 (0.36)
Средна промяна	0.13	-0.47	-1.22	-1.96	-
95% CI	-0.88 to 1.14	-1.48 to 0.54	-2.23 to -0.21	-2.97 to -0.95	-
P	0.8010	0.3616	0.0178	0.0001	-

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Емпа – Empagliflozin, Лина – Linagliptin

Комбинацията от Empagliflozin/Linagliptin като терапия на втора линия значително намалява нивото на гликирания хемоглобин в сравнение с монотерапиите, с изключение на Empagliflozin 25 mg.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно:

- Empagliflozin 25 mg/Linagliptin 5 mg 12/273 (4.40%);
- Empagliflozin 10 mg/Linagliptin 5 mg 16/272 (5.88%);
- Empagliflozin 25 mg 19/276 (6.88%);
- Empagliflozin 10 mg 16/275 (5.82%);
- Linagliptin 5 mg 10/267 (3.75%).

### NCT01606007

Целта на проучването е установи дали тройна комбинация с Saxagliptin, Dapagliflozin и Metformin може да подобри гликемичния контрол при пациенти със ЗДТ2 след 24 седмична терапия.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 534 пациента, разпределени в три групи:

- терапия с Saxa+Met XR+Pla
- терапия с Dapa+Met XR+Pla
- терапия с Saxa+Dapa+Met XR

Табл. 7 *Терапевтични резултати от NCT01606007*

Параметър	Седмица 24		
	Saxa+Met XR+Pla	Dapa+Met XR+Pla	Saxa+Dapa+Met XR
Пациенти, бр.	176	179	179
НbA1c – базова линия, %	9.03 (1.05)	8.87 (1.16)	8.92 (1.18)
Промяна на НbA1c, %	-0.88 (-1.03; -0.72)	-1.20 (-1.35; -1.04)	-1.47 (-1.62; -1.31)
Промяна на НbA1c спрямо:	Saxa+Dapa+Met XR -0.59	Saxa+Dapa+Met XR -0.27	-
95% CI	-0.81; -0.37	-0.48; -0.05	-
P	<0.0001	0.0166	-
Участници с НbA1c <7.0%	18.3 (13.0; 23.5)	22.2 (16.1; 28.3)	41.4 (34.5; 48.2)
95% CI	14.7; 31.5	10.1; 28.1	-
Телесно тегло – промяна, кг.	0.00 (-0.48; 0.49)	-2.39 (-2.87; -1.91)	-2.05 (-2.52; -1.58)
95% CI	-2.73; -1.37	-	-
Промяна на 2hPPG	-35.6 (-42.5; -28.7)	-70.4 (-77.4; -63.5)	-79.6 (-86.3; -72.8)
Средна промяна	-44.0	-9.1	-
95% CI	-53.7; -34.3	-18.8; 0.5	-
P	<0.0001	0.0639	-

Използвани съкращения: НbA1c - гликиран хемоглобин, Saxa – Saxagliptin, Met – Metformin, Pla – placebo, Dapa – Dapagliflozin, 2hPPG – постпрандиална глюкоза два часа след нахранване

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на НbA1 след терапия 24 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.7

На 24 седмица промяната в гликирания хемоглобин при пациенти лекувани с Saxa+Dapa+Met XR превъзхожда терапията с Saxa+Met XR+Pla /разлика -0.59%/ и тази с Dapa+Met XR+Pla /разлика -0.27%/.

Относителният дял на лицата, достигнали HbA1c <7%, приемащи с Saxa+Dapa+Met XR е 41% vs. 18% с Saxa+Met XR+Pla.

Инфекции на уринарния тракт се наблюдават при ≤1% от пациентите, лекувани с тройната комбинация.

Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия.

## NCT01289119

Целта на проучването е да определи ефикасността на Alogliptin, сравнена с плацебо когато е прилаган самостоятелно или като допълнителна терапия към Metformin или Pioglitazone.

Клиничното изпитване е международно, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване, в което са включени 506 пациента, разпределени в шест групи:

- терапия с плацебо
- терапия с Alogliptin
- терапия с Metformin
- терапия с Met + Alo
- терапия с Pioglitazone
- терапия с Pio + Alo

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 16 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.8

**Табл. 8** Терапевтични резултати от NCT01289119

Параметър	Седмица 24					
	Pla	Alo	Met	Met+Alo	Pio	Pio+Alo
Пациенти, бр.	93	92	98	99	63	61
HbA1c – базова линия, <8.0%	47	48	54	55	34	32
HbA1c – базова линия, ≥8.0%	46	44	44	44	29	29
Промяна на HbA1c, %	-0.42 (0.074)	-0.99 (0.074)	-0.22 (0.065)	-0.91 (0.065)	-0.25 (0.097)	-0.76 (0.101)
Промяна на HbA1c спрямо:	Alo -0.58	-	Met+Alo -0.69	-	Pio+Alo -0.52	-
95% CI	-0.78; -0.37	-	-0.87; -0.51	-	-0.75; -0.28	-
P	<0.001	-	<0.001	-	<0.001	-
Участници с HbA1c <7.0%	30.0	63.3	25.8	55.1	31.7	61.7
Телесно тегло – промяна, кг.	-1.55 (0.244)	-0.89 (0.245)	-1.06 (0.219)	-0.76 (0.217)	-0.68 (0.364)	-0.10 (0.388)

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Met – Metformin, Pla – placebo, Pio – Pioglitazone, Alo – Alogliptin

Монотерапията с Alogliptin води до сигнификантно намаляване на HbA1c след 16 седмична терапия в сравнение с плацебо (-0.58 %). При двойна комбинация с Metformin или Pioglitazone, Alogliptin също значително повлиява HbA1c в сравнение с плацебо (-0.69 %). Четири пациента третирани с Alogliptin и двама с плацебо са имали епизоди на лека или умерена хипогликемия.

### NCT01076075

В клиничното проучване пациенти, лекувани с двойна комбинация сулфонилуреен препарат и Metformin, са третирани 24 седмици със Sitagliptin 100 mg или плацебо и 30 седмици с Pioglitazone 30 mg.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 422 пациента, разпределени в две групи:

- терапия с Sitagliptin
- терапия с Placebo/Pioglitazone

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1c след терапия 24 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.9.

На 24 седмица от провеждането на проучването Sitagliptin показва сигнификантно намаляване на HbA1c (-0.84% vs -0.16% за плацебо) и на постпрандиалната глюкоза съответно (-2.0 vs -0.2 mmol/L).

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно 6/210 (2.86%) vs. 9/212 (4.25%).

**Табл. 9** Терапевтични резултати от NCT01076075

Параметър	Седмица 24	
	Sita	Pla/Pio
Пациенти, бр.	210	212
HbA1c – базова линия, %	8.4 (0.8)	8.4 (0.9)
Промяна на HbA1c, %	-0.84 (-0.97; -0.71)	-0.16 (-0.28; -0.03)
Средна промяна на HbA1c:	-0.68	
95% CI	-0.87; -0.50	
P	<0.001	
Промяна на 2hPPG	-36.8 (-45.2; -28.4)	-3.3 (-11.7; 5.0)
95% CI	-45.3 to -21.7	
P	<0.001	

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Pla – placebo, Pio – Pioglitazone, Sita – Sitagliptin, 2hPPG – постпрандиална глюкоза два часа след нахранване

### NCT01137812

В това изпитване се сравнявана Canagliflozin и Sitagliptin в продължение на 52 седмици, прилагани като допълнителна терапия при пациенти със ЗДТ2, лекувани с Met и SUL.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 755 пациента, разпределени в две групи:

- терапия с Cana 300 mg
- терапия с Sita 100 mg

**Табл. 10** *Терапевтични резултати от NCT01137812*

Параметър	Седмица 30	
	Cana	Sita
Пациенти, бр.	377	378
Промяна на HbA1c, %	-1.03 (0.048)	-0.66 (0.049)
95% CI	-0.500; -0.250	
P	<0.05	
Участници с HbA1c <7.0%	47.6	35.3
95% CI	1.30; 2.48	
Телесно тегло – промяна, кг.	-2.5 (0.2)	0.3 (0.2)
95% CI	-3.3; -2.2	
P	<0.001	
Промяна на систоличното налягане, mmHg	-5.06 (0.656)	0.85 (0.666)
95% CI	-7.642; -4.175	
P	<0.001	

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Cana - Canagliflozin, Sita – Sitagliptin

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 52 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.10

Canagliflozin превъзхожда Sitagliptin по отношение намаляване на HbA1c, телесното тегло и систоличното налягане. Наблюдаваните нежелани реакции са почти сходни Cana - 76.7% и Sita -77.5%. При пациентите лекувани с Cana се наблюдава по-голяма честота на инфекции на пикочо-половата система. Честотата на хипогликемия е сходна в двете групи лица.

### **NCT01195090**

В това изпитване се оценява безопасността и ефективността на Sitagliptin в продължение на 24 седмици спрямо Pioglitazon, прилагани на пациенти с недостатъчен гликемичен контрол, лекувани с двойна комбинация Met+SUL.

Клиничното изпитване е открито, рандомизирано проучване, в което са включени 120 пациента, разпределени в две групи:

- терапия със Sitagliptin
- терапия с Pioglitazone

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 24 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.11

Средната промяна HbA1c е  $-0.94 \pm 0.12\%$  при Pio и  $0.71 \pm 0.12\%$  при Sita, с разлика между тях от  $-0.23 \pm 0.16\%$ . Средната промяна на телесното тегло е по-голяма при Pio. Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия.

**Табл. 11** *Терапевтични резултати от NCT01195090*

Параметър	Седмица 24	
	Sita	Pio
Пациенти, бр.	60	60
HbA1c – базова линия, %	8.27 (0.86)	8.54 (0.97)
Промяна на HbA1c, %	-0.71 (0.12)	-0.94 (0.12)
95% CI	-0.58 to 0.08	
P	0.165	
Участници с HbA1c <7.0%	28.3	28.8
P	0.954	
Телесно тегло, базова линия, кг.	69.4 (13.6)	65.4 (10.4)
Промяна на телесното тегло, кг.	-0.26 (0.32)	1.34 (0.32)
Участници с лека до умерена хипогликемия, %	10	8.5

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Pio - Pioglitazone, Sita – Sitagliptin

## **NCT01106677**

Целта на изпитването е да се оцени ефикасността и безопасността на Canagliflozin сравнена със Sitagliptin и плацебо при пациенти, недостигнали целите на гликемичния контрол с монотерапия с Metformin.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 1284 пациента, разпределени в четири групи:

- терапия с Pla за 26 седмици, последвана от период с Sita от 52 седмици
- терапия Canagliflozin 100 mg
- Canagliflozin 300 mg
- Sitagliptin 100 mg

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 26 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.12.

Терапията с Canagliflozin 100 mg и 300 mg води до по-голяма промяна на HbA1c, в сравнение с плацебо  $-0.62$  vs  $-0.77$  vs  $-0.66$ . Промяната на телесното тегло и систоличното налягане е значителна при Canagliflozin в сравнение с - Sitagliptin  $\text{кг.} -3.8$  vs  $-1.3$  vs  $-4.2$  и  $-3.53$  vs  $-0.66$  vs  $-4.65$  mmHg.

Комбинираните форми превъзхождат монотерапиите относно намаляване на нивото на HbA1c, като значително по-голям относителен дял пациенти достигат промяна на HbA1c %  $-0.83$ ;  $-1.06$ ;  $-1.2$  vs.  $-0.66$ ;  $-0.69$ ;  $-0.87$ ;  $-0.3$ .

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно  $4/183$  (2.19%) vs  $12/368$  (3.26%) vs  $10/367$  (2.72%) vs  $8/366$  (2.19%) на 26 седмица и  $7/183$  (3.83%) vs  $15/368$  (4.08%) vs  $12/367$  (3.27%) vs  $18/366$  (4.92%) на 52 седмица.

Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия.

**Табл. 12** *Терапевтични резултати от NCT01106677*

Параметър	Седмица 26				Седмица 52		
	Pla/Sita	Cana 100	Cana 300	Sita 100	Cana 100	Cana 300	Sita 100
Пациенти, бр.	183	368	367	366	365	360	354
Промяна на HbA1c, %	-0.17 (0.060)	-0.79 (0.044)	-0.94 (0.044)	-0.82 (0.044)	-0.73 (0.047)	-0.88 (0.047)	-0.73 (0.047)
Промяна на HbA1c спрямо:	-	Pla/Sita vs. Cana 100 -0.62	Pla/Sita vs. Cana 300 -0.77	Pla/Sita vs. Sita 100 -0.66	Sita 100 0.00	Sita 100 -0.15	-
95% CI	-	-0.758; -0.481	-0.914; -0.636	-0.795; -0.516	-0.119; 0.122	-0.273; -0.031	-
P	-	<0.001	<0.001	-	-	-	-
Участници с HbA1c <7.0%	29.8	45.5	57.8	54.5	-	-	-
P	-	<0.001	<0.001	-	-	-	-
Промяна на 2hPPG	-9.79 (4.860)	-47.9 (3.305)	-57.1 (3.356)	-49.3 (3.340)	-	-	-
Средна промяна	-	-38.1	-47.3	-39.6	-	-	-
95% CI	-	-49.14; -27.16	-58.40; -36.29	-50.56; -28.55	-	-	-
P	-	<0.001	<0.001	-	-	-	-
Телесно тегло – промяна, кг.	-1.2 (0.3)	-3.7 (0.2)	-4.2 (0.2)	-1.2 (0.2)	-3.8 (0.2)	-4.2 (0.2)	-1.3 (0.2)
95% CI		-3.1; -1.9	-3.5; -2.3	-0.6; 0.6	-3.0; -1.8	-3.4; -2.3	-
P		<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	-
Промяна на систолич. налягане, mmHg	1.52 (0.829)	-3.84 (0.602)	-5.06 (0.605)	-1.83 (0.611)	-3.53 (0.615)	-4.65 (0.618)	-0.66 (0.625)
95% CI		-7.280; -3.439	-8.504; -4.653	-5.273; -1.413	-4.464; -1.276	-5.589; -2.389	-
P		<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	-

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Sita – Sitagliptin, Cana – Canagliflozin, Pla – placebo, 2hPPG – постпрандиална глюкоза два часа след нахранване

## **NCT01841697**

В това изпитване е сравнявана Omarigliptin със Sitagliptin в продължение на 24 седмици като терапия на втора линия при пациенти, лекувани с Metformin и недостигащи целите на гликемичния контрол.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 642 пациента, разпределени в две групи:

- терапия с Omarigliptin 25 mg веднъж седмично
- терапия със Sitagliptin 100 mg веднъж дневно

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 24 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.13



**Табл. 13** *Терапевтични резултати от NCT01841697*

Параметър	Седмица 24	
	Oma	Sita
Пациенти, бр.	322	320
НbA1c – базова линия, %	7.52 (0.77)	7.49 (0.74)
Промяна на НbA1c, %	-0.47 (-0.55 to -0.38)	-0.43 (-0.51 to -0.35)
95% CI	-0.15; 0.08	
Участници с НbA1c <7.0%	50.9	49.1
95% CI	-5.9; 9.9	
P	0.619	
Участници с НbA1c <6.5%	27.0	22.8
95% CI	-2.5; 11.4	
P	0.212	

Използвани съкращения: НbA1c - гликиран хемоглобин, Sita – Sitagliptin, Oma – Omarigliptin

Анализът на клиничното проучване показва сходни резултати при двете терапии и сходна безопасност. Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно 11/322 (3.42%) vs 9/320 (2.81%).

Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия.

### **NCT01907854**

В това изпитване е сравнявана ефикасността и безопасността на преминаването от Sitagliptin на Liraglutide при пациенти, неповлияващи се от терапия със Sitagliptin и Metformin.

**Табл. 14** *Терапевтични резултати от NCT01907854*

Параметър	Седмица 26	
	Lira	Sita
Пациенти, бр.	202	204
НbA1c – базова линия, %	8.3 (0.6)	8.2 (0.6)
Промяна на НbA1c, %	-1.146 (0.9748)	-0.529 (1.0148)
95% CI	-0.82; -0.40	
P	<0.0001	
Участници с НbA1c <7.0%	50.6	26.9
P	-	-
Телесно тегло – базова линия, кг	88.9 (19.8)	91.2 (19.6)
Промяна на телесно тегло, кг	-3.32 (3.135)	-1.80 (2.974)
95% CI	-2.34; -0.99	
P	<0.0001	
Промяна на систоличното налягане, mmHg	-3.6 (11.596)	-2.57 (11.593)
Промяна на диастоличното налягане, mmHg	-0.23 (7.085)	-0.81 (7.193)

Използвани съкращения: НbA1c - гликиран хемоглобин, Sita – Sitagliptin, Lira – Liraglutide

Клиничното изпитване е международно, двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 406 пациента, разпределени в две групи с терапии съответно със Sitagliptin 100mg дневно и Liraglutide веднъж на ден с увеличаваща се седмична доза от 0.6 mg/day до 1.8 mg/day.

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 26 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.14.

При пациентите, неповлияващи се от комбинация Sitagliptin и Metformin, преминаването към Liraglutide води до сигнификантно редуциране на кръвната глюкоза и телесното тегло, без значима промяна в безопасността. По-значително намаляване на HbA1c е достигнато с Liraglutide в сравнение с терапията със Sitagliptin (-1.14% vs. -0.54%), както и намаляване на телесното тегло (-3.32 kg vs. -1.80 kg). При терапията с Liraglutide по-често се наблюдава гадене (21.8%), а 3 пациенти на Sitagliptin съобщават за хипогликемични епизоди.

#### **НСТ00734474**

В това клинично изпитване ефикасността и безопасността на Dul са изследвани в плацебо и активно контролирано рамо (Sita 100mg/ден) с продължителност 104 седмици, всичките в комбинация с Met.

В проучването са включени 1098 пациента, които са рандомизирани в 4 групи – Dul 1,5mg+Met vs. Dul 0,75mg+Met vs. Pla+Met vs. Sita 100mg+Met.

Първичната крайна точка е ниво на HbA1c на седмица 52, а вторичната крайна точка – на седмица 104. Терапевтичните резултати са представени в табл.15.

Комбинираната терапия Dul + Met превъзхожда терапевтичната алтернатива Sita + Met относно HbA1c.

Нивата на HbA1c са съответно Dul 0,75mg + Met vs Sita 100mg + Met – 7.32% vs. 7.70% (на седмица 52) и 7.48% vs. 7.77% (на седмица 104). Показателите на Dul 1,5mg + Met vs. Sita 100mg + Met съответно са -7.02% vs. 7.70% (на седмица 52) и 7.13% vs. 7.77% (на седмица 104). Относно другия проследяван показател за терапевтична ефикасност, ниво на серумна глюкоза, резултатите са подобни – Dul 0,75mg + Met vs. Dul 1,5mg + Met vs Sita 100mg + Met – 8,05mmol/l vs. 7,37 mmol/l vs. 8,66mmol/l (на седмица 52) и съответно -8,29 mmol/l vs. 7,76 mmol/l vs. 9,09 mmol/l (на седмица 104). Резултатите за редуцията на телесното тегло също са в полза на Dul + Met в сравнение със Sita + Met.

В заключение може да обобщим резултатите от проучването по следния начин: лечението с Dul 1,5mg и Dul 0,75mg води до по-голямо понижаване на HbA1c, серумната глюкоза и телесното тегло в сравнение със Sita 100mg на седмица 52, съпроводено от статистически значимо по-голям дял на пациенти, достигнали прицелните нива на HbA1c <7.0%. Тези ефекти се запазват до края на проучването – седмица 104.

**Табл. 15** *Терапевтични резултати от NCT00734474*

Параметър	Седмица 26				Седмица 52			Седмица 104		
	Dul 0,75 mg + Met	Dul 1,5 mg + Met	Pla+ Met	Sita 100 mg + Met	Dul 0,75 mg + Met	Dul 1,5 mg + Met	Sita 100 mg + Met	Dul 0,75 mg + Met	Dul 1,5 mg + Met	Sita 100 mg + Met
Пациенти, бр.	302	304	177	315	302	304	315	302	304	315
НbA1c – базова линия, %	8.19	8.12	8.10	8.09	8.19	8.12	8.09	8.19	8.12	8.09
Промяна на НbA1c, %	-1.01	-1.22	+0.03	-0.61	-0.87	-1.10	-0.39	-0.71	-0.99	-0.32
Промяна на НbA1c vs. Pla+ Met, %	-1.05	-1.26	-	-	-	-	-	-	-	-
95 % CI	+1.21; -0.88	-1.42; 1.09	-	-	-	-	-	-	-	-
P	<0.001	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-
Промяна на НbA1c vs. Sita + Met, %	-	-	-	-	-0.47	-0.71	-	-0.39	-0.67	-
95 % CI	-	-	-	-	-0.63; -0.31	-0.87; -0.55	-	-0.56; 0.22	-0.84; 0.50	-
P	-	-	-	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	-
Относителен дял НbA1c ≤ 7.0 %	55.2	60.9	21.0	37.8	48.8	57.6	33.0	44.8	54.30	31.1
SG – базова линия, mmol /l	9.68	9.75	9.86	9.56	9.68	9.75	9.56	9.68	9.75	9.56
Промяна на SG mmol /l	-1.97	-2.38	-0.49	-0.97	-1.63	-2.38	-0.90	-1.39	-1.99	-0.47
Промяна на SG vs PLA+ Met, mmol /l	-1.48	-1.89	-	-	-0.71	-1.46	-	-0.76	-1.35	-
95 % CI	-1.85; -1.10	-2.27; 1.51	-	-	-1.14; -0.29	-1.88; -1.04	-	-1.26; 0.25	-1.85; 0.85	-
P	<0.001	<0.001	-	-	<0.001	<0.001	-	0.003	<0.001	-
Промяна на SG vs Sita + Met, mmol /l	-0.99	-1.41	-	-	-0.73	-1.47	-	-0.92	-1.51	-
95 % CI	-1.30; -0.68	-1.72; 1.10	-	-	-1.07; -0.39	-1.82; -1.13	-	-1.33; 0.51	-1.93; 1.10	-
P	<0.001	<0.001	-	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001	-
Телесно тегло – базова линия, kg	86.2	86.7	87.1	86.0	86.2	86.7	86.0	86.2	86.7	86.0
Промяна на на тегло, kg	-2.63	-3.18	-1.47	-1.46	-2.60	-3.03	-1.53	-2.39	-2.88	-1.75
Промяна на на тегло vs. Pla+ Met, kg	-1.16	-1.70	-	-	-	-	-	-	-	-
95 % CI	-1.73; -0.60	-2.27; 1.14	-	-	-	-	-	-	-	-
P	<0.001	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-
Промяна на на тегло vs. Sita + Met, kg	-1.18	-1.72	-	-	-1.07	-1.50	-	-0.64	-1.14	-
95 % CI	-1.66; -0.70	-2.20; 1.24	-	-	-1.65; -0.48	-2.08; -0.92	-	1.29; +0.01	-1.78; 0.49	-
P	<0.001	<0.001	-	-	<0.001	<0.001	-	0.054	<0.001	-

Използвани съкращения: НbA1c - гликиран хемоглобин, Sita – Sitagliptin, Dul – Dulaglutide, Met – Metformin, Pla – плацебо, SG – серумна глюкоза

### **NCT00637273**

В това изпитване е сравнявана Exenatide спрямо Sitagliptin спрямо Pioglitazone като терапия на втора линия при пациенти лекувани с монотерапия Metformin.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 491 пациента, разпределени в три групи:

- терапия с Exenatide веднъж седмично
- терапия с Sitagliptin 100 mg веднъж дневно

- терапия с Pioglitazone 45mg веднъж дневно

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1c след терапия 26 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.16

Терапията с Exenatide сигнификантно повече намалява нивото на HbA1c в сравнение със Sitagliptin и Pioglitazone: -1.5% vs -0.9% vs -1.2%. Промяната на телесното тегло при терапията с Exenatide -2,31кг. е по-голяма спрямо другите две терапии, съответно -0,77 и +2,79кг. Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия. Най-често срещаните нежелани реакции при терапия с Exenatide и Sitagliptin са гадене (съответно 24% и 10%) и диария (съответно 18% и 10%). При терапията с Pioglitazone са наблюдавани инфекции на горните дихателни пътища и периферен оток – съответно 10% и 8%.

**Табл. 16** Терапевтични резултати от NCT00637273

Параметър	Седмица 26		
	Ехе	Sita100	Pio45
Пациенти, бр.	160	166	165
HbA1c – базова линия, %	8.6 (1.20)	8.5 (1.17)	8.5 (1.08)
Промяна на HbA1c, %	-1.55 (0.100)	-0.92 (0.099)	-1.23 (0.099)
Промяна на HbA1c спрямо:	-	Ехе vs. Sita 0.63	Ехе vs. Pio 0.32
95% CI	-	0.37; 0.89	0.06; 0.57
P	-	<0.0001	0.0165
Участници с HbA1c <7.0%	58.8	30.7	43.6
P		<0.0001	0.0015
Участници с HbA1c <=6.5%	38.8	15.7	26.7
P		<0.0001	0.0120
Промяна на систоличното налягане, mmHg	-3.6 (0.97)	0.2 (0.95)	-1.6 (0.95)
Средна промяна		3.8	2.0
95% CI		1.3; 6.3	-0.5; 4.5
P		0.0055	0.1117
Промяна на диастол. налягане, mmHg	-1.4 (0.57)	-0.4 (0.57)	-2.5 (0.56)
Средна промяна		1.0	-1.1
95% CI		-0.4; 2.5	-2.6; 0.4
P		0.1685	0.1685
Телесно тегло – базова линия, кг.	89.1 (19.55)	87.0 (20.25)	87.9 (20.49)
Промяна на телесното тегло, кг.	-2.31 (0.323)	-0.77 (0.322)	2.79 (0.320)
Средна промяна		1.54	5.10
95% CI		0.72; 2.35	4.28; 5.91
P		0.0002	<0.0001

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Sita – Sitagliptin, Pio – Pioglitazone, Ехе – Exenatide

## NCT00839527

В това изпитване се сравнявана плацебо спрямо Pioglitazone спрямо Albiglutide в тройна комбинация с Metformin и Glimepiride в продължение на 156 седмици.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 663 пациента, разпределени в три групи:

- терапия с Placebo + Metformin + Glimepiride
- терапия с Pioglitazone + Metformin + Glimepiride
- терапия с Albiglutide + Metformin + Glimepiride

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 52 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.17

Табл. 17 Терапевтични резултати от NCT00839527 - Pla; Pio; Albi

Параметър	Седмица 52			Седмица 156		
	Pla	Pio	Albi	Pla	Pio	Albi
Пациенти, бр.	115	277	271	-	-	-
Промяна на HbA1c, %	0.33 (0.083)	-0.80 (0.055)	-0.55 (0.055)	-0.32 (0.552)	-1.09 (1.119)	-0.76 (1.009)
Промяна на HbA1c спрямо:	vs. Albi+ Met+ Gli -0.87	vs. Albi+ Met+ Gli 0.25	-	-	-	-
95% CI	-1.07; -0.68	0.10; 0.40	-	-	-	-
P	<0.0001	0.2685	-	-	-	-
Участници с HbA1c <7,0, бр.	10	94	79	3	44	26
Промяна на телесното тегло, кг.	-0.40 (0.362)	4.43 (0.235)	-0.42 (0.237)	-4.47 (5.380)	6.52 (6.332)	-1.53 (3.880)

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Pio – Pioglitazone, Pla – placebo, Albi – Albiglutide

Честотата на нежеланите лекарствени реакции е съответно 21/115 (18.26%) vs. 48/277 (17.33%) vs. 39/271 (14.39%)

Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия.

## NCT00532935

В това изпитване е сравнявана комбинирана таблетка с фиксирана доза Sitagliptin+Metformin и Pioglitazon прилаган като монотерапия.

Клиничното изпитване е двойно-сляпо, рандомизирано проучване, в което са включени 517 пациента, разпределени в две групи:

- терапия с Sitagliptin/Metformin Fixed-Dose Combination
- терапия с Pioglitazone 45mg

Първичната крайна точка на проучването е промяната в изходното ниво на HbA1 след терапия 32 седмици. Резултатите за терапевтичната ефикасност са представени в табл.18

Терапията с комбинирана таблетка с фиксирана доза Sita+Met постига сигнификантно по-голяма промяна на HbA1c (-1.39 vs -1.86) в сравнение с Pio, по-голям относителен дял пациенти, достигащи ниво на HbA1c <7.0% съответно 43.5 vs 57.3, както и по-значителна промяна на 2hPPG (-102.2 mg/dl vs. -82.0 mg/dl). По-голяма честота на диария (15.3% vs. 4.3%, p < 0.001), гадене (4.6% vs. 1.2%, p = 0.02) и повръщане (1.9% vs. 0.0%, p = 0.026) и по-ниска на оток (1.1% vs. 7.0%, p < 0.001), са установени при Sita+Met vs. Pio.

Не са наблюдавани събития на тежка хипогликемия.

**Табл. 18** *Терапевтични резултати от NCT00532935*

Параметър	Седмица 32	
	Sita/Met	Pio
Пациенти, бр.	253	246
HbA1c – базова линия, %	9.0 (1.3)	8.9 (1.3)
Промяна на HbA1c, %	-1.86 (-2.00 to -1.73)	-1.39 (-1.53 to -1.26)
Промяна на HbA1c спрямо:	-0.47	
95% CI	-0.66; -0.28	
P	<0.001	
Участници с HbA1c <7.0%	57.3	43.5
95% CI	1.3; 2.8	
P	<0.001	
Промяна на 2hPPG	-102.2 (-110.7; -93.8)	-82.0 (-90.4; -73.7)
Средна промяна	-20.2	
95% CI	-32.1 to -8.3	
P	<0.001	

Използвани съкращения: HbA1c - гликиран хемоглобин, Pio – Pioglitazone, Sita – Sitagliptin, Met – Metformin, 2hPPG – постпрандиална глюкоза два часа след нахранване

В заключение на анализа на сравнителната терапевтична ефикасност можем да обобщим следното:

1. Всички разгледани клинични изпитвания на неинсулиновите антидиабетични препарати са контролирани с различни терапевтични алтернативи, което ги прави ценен източник на първични данни за оценка на здравните технологии;
2. Комбинираните терапии превъзхождат значително монотерапиите при лечението на ЗДТ2, относно намаляване на нивото на HbA1c. Налага се изводът, че използването на комбинирана терапия постига значително по-добри терапевтични резултати, в сравнение със съответната монотерапия.
3. Ехе значително терапевтично превъзхожда алтернативата Sita като монотерапия.
4. Тройната комбинация с Dapa+Saxa+Met е добре поносима и превъзхожда Pla+Saxa+Met относно намаляване на нивото на HbA1c при пациенти със ЗДТ2.
5. Тройната комбинация от Saxa+Dapa+Met е с добра поносимост и води до сигнификантно намаляване на HbA1c в сравнение с Dapa+Met.

6. Комбинацията от Empa/Lina като терапия на втора линия значително намалява нивото на HbA1c в сравнение с монотерапия с Empa или Lina, с изключение на Empa 25 mg.

7. Saxa+Dapa+Met XR превъзхожда терапията с Saxa+Met XR+Pla и тази с Dapa+Met XR+Pla, като инфекции на уринарния тракт се наблюдават при  $\leq 1\%$  от пациентите.

8. Комбинацията Met+Alo превъзхожда алтернативите Alo, Met, Pio.

9. Sita показва сигнификантно намаляване на HbA1c в сравнение с терапия с Pio

10. Cana превъзхожда Sita, с по-голяма честота на инфекции на пикочо-половата система.

11. Pio значително превъзхожда алтернативата Sita, с по-голяма промяна на телесното тегло.

12. Cana води до по-значителна промяната на телесното тегло и систоличното налягане в сравнение с Sita.

13. Oma и Sita показват сходни резултати при двете терапии и сходна безопасност.

14. Lira превъзхожда в Sita и води до по-значително намаляване на телесното тегло, като има по-голяма честота на гадене.

15. Dul+Met превъзхожда терапевтичната алтернатива Sita+Met относно HbA1c

16. Eхе значително превъзхожда алтернативите Sita и Pio, с по-голяма промяната на телесното тегло.

17. Pio превъзхожда Albi+Met+Gli.

18. Sita+Met значително превъзхожда алтернативата Pio.

От проведените клинични проучвания и анализи, може да се твърди, че прилагането на новите здравни технологии при лечение на ЗДТ2 ще повиши ефикасността на прилаганата терапия и ще подобри качеството на живот на пациентите.

### **3. ОЦЕНКА НА БЕЗОПАСНОСТТА**

#### **3.1. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

Реакциите са изредени по-долу според предпочитаната Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) терминология по системо-органи класове и абсолютна честота. Честотата се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). На таблици 19, 20, 21 и 22 са представени видовете НЛР и тяхната честота на проявление по групи медикаменти.

**Табл. 19 НЛР при лечение на ЗДТ2 с TZD**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		инфекция на горните дихателни пътища	синусит		
Нарушения на кръвта и лимфната система		анемия			
Нарушения на нервната система		хипоестезия	безсъние		
Нарушения на очите		зрителни нарушения			
Неоплазми			рак на пикочния мехур		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		фрактури на костите			
Изследвания		повишено тегло			

С неизвестна честота: повишена аланин аминотрансфераза

**Табл. 20 НЛР при лечение на ЗДТ2 с GLP-1аg**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (с Met и SUL), Хипогликемия (със SUL)	Намален апетит	Дехидратация, обикновено свързана с гадене, повръщане и/или диария		
Нарушения на нервната система		Главоболие, Замайване	Дисгеузия, Сомнолентност		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, Повръщане, Диария	Диспепсия, Коремна болка, ГЕРБ, Подуване на корема, Констипация, Флатуленция	Оригване	Интестинална обструкция	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Хиперхидроза	Алопеция		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Променена бъбречна функция, включително ОБН, влошена ХБН, бъбречно увреждане, повишен серумен креатинин		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Чувство на нервност, Астенция	Реакции на мястото на инжектиране		
Изследвания			Намалено тегло		

С неизвестна честота: Остър панкреатит, Макулозен и папулозен обрив, Ангионевротичен оток.



**Табл. 21 НЛР при лечение на ЗДТ2 с DPP-4i**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на нервната система			сънливост		
Стомашно-чревни нарушения		гадене	горна коремна болка, диария, метеоризъм		
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия, хипогликемия		
Общи нарушения		периферен оток			
Изследвания			намалени стойности на кръвна захар, намаление на телесното тегло		

**Табл. 22 НЛР при лечение на ЗДТ2 с SGLT2i**

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		Вулвовагинит, баланит и свързани с тях генитални инфекции Инфекции на пикочните пътища	Микотична инфекция		
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия		Обемно изчерпване Жажда	Диабетна кетоацидоза	Лактацидоза Недостиг на витамин В12
Нарушения на нервната система		Нарушен вкус Замайване			
Стомашно-чревни нарушения	Стомашно-чревни симптоми		Констипация Сухота в устата		
Чернодробни нарушения					Нарушения на чернодробната функция Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив			Уртикария Еритем Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия Полиурия	Никтурия Бъбречно увреждане		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Вулво-вагинален сърбеж Генитален сърбеж		
Изследвания		Повишен хематокрит Намален бъбречен клирънс на креатинина Дислипидемия	Повишаване на креатинина и уреята в кръвта Намаляване на телесното тегло		

### 3.2. СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ПРОФИЛА НА БЕЗОПАСНОСТ

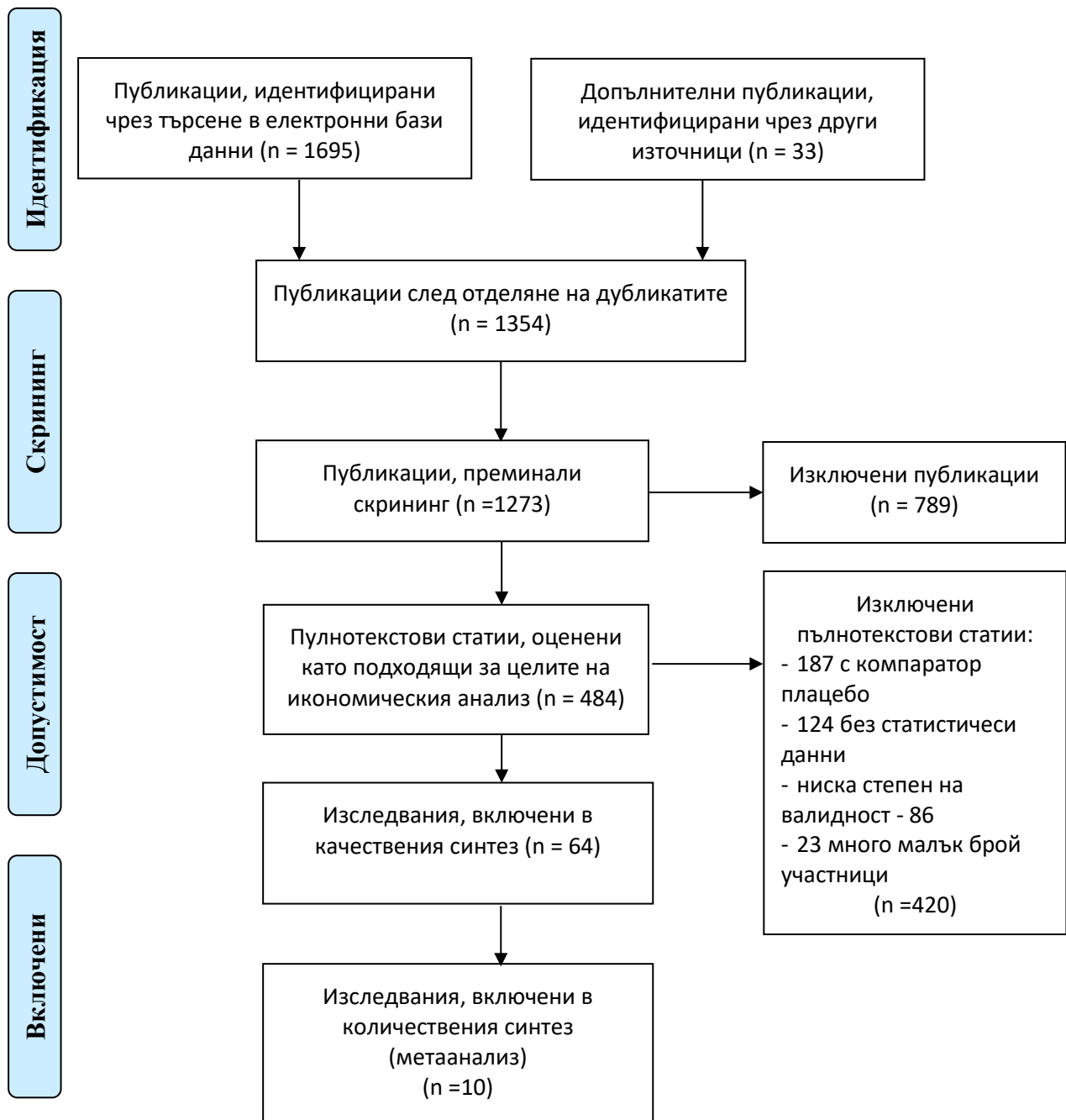
В заключение на анализа на профила на безопасност на неинсулиновите антидиабетни препарати може да обобщим, че всички лекарствени продукти за лечение на ЗДТ2 от групата на TZD, DPP-4i, GLP-1ag и SGLT2i имат подобен профил за безопасност, като най-често срещаните НЛР са нарушенията на нервната система, стомашно-чревни нарушения, нарушения на метаболизма и храненето и хипогликемия. Обобщените данни са представени в табл.23

Табл. 23 Честота на НЛР по видове медикаменти

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Инфекции и инфестации		TZD SGLT2i	TZD SGLT2i		
Нарушения на кръвта и лимфната система		TZD			
Нарушения на имунната система				GLP-1ag	
Нарушения на нервната система		TZD GLP-1ag SGLT2i	TZD DPP-4i GLP-1ag		
Нарушения на очите		TZD			
Стомашно-чревни нарушения	GLP-1ag SGLT2i	DPP-4i GLP-1ag	DPP-4i GLP-1ag SGLT2i	GLP-1ag	
Нарушения на метаболизма и храненето	GLP-1ag SGLT2i	GLP-1ag	DPP-4i GLP-1ag SGLT2i	SGLT2i	SGLT2i
Чернодробни нарушения					SGLT2i
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		SGLT2i	GLP-1ag SGLT2i		
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени			TZD		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		TZD SGLT2i			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		GLP-1ag SGLT2i	GLP-1ag		SGLT2i
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			SGLT2i		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		DPP-4i GLP-1ag	GLP-1ag		
Изследвания		TZD SGLT2i	DPP-4i GLP-1ag SGLT2i		

#### 4. ОЦЕНКА НА ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ

С цел събиране на данни за ОЗТ на неинсулинови здравни технологии за лечение на ЗДТ2 се извърши литературно търсене, обхващащо периода 2006г. - февруари 2016 г. Системният преглед обхваща следните база данни: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Google Scholar и др. Търсенето на данни се осъществи по специфични термини: diabetes melitus, diabetes type 2, DPP4- inhibitor, GLP 1 agonist, thiazolidinedione, SGLT2 inhibitor, cost, effectiveness, comparative, study, analysis.



Фиг. 2 PRISMA диаграма, на идентифицираните публикации, включени в проучването

Критериите за включване на публикувани изследвания в настоящия анализ са следните:

- Изследванията да представляват пълни икономически оценки от типа разход/ефективност (CEA), разход/ползност (CUA), разход/полза (CBA), или минимизиране на разходите (CMA)

**Табл. 24** Фармакоикономически данни от сравнителни оценки -  $\Delta$  QALY,  $\Delta$  costs, ICER

№	Компаратори	$\Delta$ QALY	$\Delta$ costs	ICER €/ QALY
<b>GLP-1ag</b>				
1.	Lira + Met vs Sita + Met	+0,17	€+ 2297	13266 / QALY
2.	Dul vs. Lira Dul vs. INS Lira vs. INS	+ 0.091 + 0.155 + 0.071	\$-2337 \$+ 4972 \$+ 7309	-22962/ QALY 296377 /QALY 92046/ QALY
3.	Dul vs. Lira 1,8mg Dul vs. Lira 1.2mg	+ 0.029 + 0.042	SEK -13039 SEK -2392	-46952/ QALY -5947/ QALY
4.	Exe vs Dul Exe vs Lira 1.2 mg; Exe vs Lira 1.8 mg; Exe vs Lix	+0.046 +0.102 + 0.043 + 0.074	£+27 £+103 £-2,085 £+738	691/ QALY 1165/ QALY 11601/ QALY
5.	Lira vs Gli	+ 0.168	CNY +43154	34533/ QALY
6.	Lira 1.8 mg vs INS Lira 1.8 mg vs Exe Lira 1.8 mg vs Sita Lira 1.2 mg vs Sita	- - - -	- - - -	17656/ QALY 11733/ QALY 12212/ QALY 11496/ QALY
7.	Lira 1.2 mg +Met vs Gli +Met Lira 1.2 mg vs Sita	- -	- -	от 23616 до 26646/ QALY от 15570 до 16824 / QALY
8.	Exe vs Glyburide	+0,09	-	
9.	Lira 1.2mg +Met vs. Gli+Met Lira 1.8mg +Met vs. Gli+Met Lira 1.2mg +Met vs. Sita +Met Lira 1.8mg +Met vs. Sita +Met	+0.32 +0.28 +0.19 +0.31	£+3003 £+4688 £+1842 £+3224	11027 / QALY 19256 / QALY 11496 / QALY 12212 / QALY
10.	Exe vs Sita Exe vs Pio	+ 0.28 + 0.24	\$+ 2215 \$+933	7095 / QALY 3487 / QALY
11.	Lira 1.2 mg vs Sita Lira 1.8 mg vs Sita	- -	- -	23087 / QALY 33394 / QALY
12.	Lira vs Exe	от + 0.12 до + 0.17	(€) от +1023 до 1866	6902 / QALY 11805/ QALY 13546/ QALY 8459/ QALY 8119/ QALY 8516/ QALY
13.	Lira 1.2 mg vs. Sita Lira 1.8 mg vs. Exe	+0,19 +0,19	€+ 2797 €+1302	15101/ QALY 6818/ QALY
14.	Exe vs INS	-	-	12366 / QALY
15.	Exe vs Lira 1.8 mg	-0,19	\$+891	4281/ QALY

16.	Lira 1.2 mg vs. Gli Lira 1.8 mg vs. Exe	-	-	14147/ QALY 7621/ QALY
17.	Lira +Met and/or SUL vs Exe + Met and/or SUL	+0.151	BGN +4151	14011/ QALY
18.	Lira 1.8 mg vs Sita	+0,4	€+ 4178	10436 / QALY
19.	GLP-1ag vs DPP-4i GLP-1ag vs INS	+0.10 +0.25	SEK +34865 SEK +40802	36905/ QALY 16784/ QALY
20.	Exe vs INS	+ 0.246	\$+ 3914	14292/ QALY
21.	Lira 1.2mg vs Sita	+0.17	€+ 2297	13266/ QALY
22.	Lira vs Sita Lira vs Gli	+0.25 +0,23	€+2558 €+4695	10275 / QALY €20709 / QALY
23.	Lira vs Exe	+ 0.388	RMB - 4481	-1553/ QALY
24.	Exe vs INS	+ 1.88	RMB + 114593	8211/ QALY
25.	Albi vs INS Albi vs INS Albi vs Sita	+ 0.099 + 0.033 + 0.101	\$+4332 \$+2597 \$+2223	39050/ QALY 71001/ QALY 19815 / QALY
26.	Exe vs INS	+ 0.62	€+ 9306	15068 / QALY
27.	Lira +MET/ Gli vs Exe +MET/ Gli	+ 0.322	\$+ 12956	36127/ QALY
28.	Exe vs INS	+0.64	€+1270	1971/ QALY
29.	Lira 1.2 mg vs Exe	+ 0.092	CNY +7626	11144/ QALY
30.	Exe vs INS	+ 0.61	€+ 146	239 / QALY
31.	Exe + INS vs Bolus INS	+ 0.60	\$+ 217	325 / QALY
32.	Exe vs. INS	+ 0.280	€+ 3854	13 746 / QALY
33.	Exe vs INS	+ 0.43	CHF + 8378	17872/ QALY

№	Компаратори	Δ QALY	Δ costs	ICER €/ QALY
<b>DPP-4i</b>				
1.	Sita +Met vs. Met+SUL	-	-	между €5949/ QALY и €20350/ QALY
2.	Saxa +Met vs. Met+SUL	+0,12	€+1672	€13 931 / QALY
3.	Met + Saxa vs Met + INS SUL + Saxa vs SUL + INS	+0.13 +0,14	PLN +3569 PLN +3453	6397/ QALY 5747/ QALY
4.	Vild +Met vs SUL +Met	+ 0.1279	€+ 1161	9072 / QALY
5.	Sita vs Glyburide	+0,12	\$+ 20349	152083/ QALY
6.	Saxa +Met vs Glipizide +Met	+0,10	SEK +9484	9536 / QALY
7.	INS vs Sita	+0,08	CAD +1434	12233 / QALY
8.	Saxa + Met vs Gli + Met	+ 1.01	¥-44382	-5900/ QALY
9.	Saxa + Met + SUL vs INS + Met + SUL Saxa + Met + SUL vs TZD + Met + SUL	+ 0.377  -	€+ 264  -	700 / QALY  2610/ QALY
10.	Saxa vs Lix Saxa vs Exe	+ 0.010 -0.012	£-472 £-1402	-55080/ QALY 136339/ QALY

11.	Saxa +Met vs Pio	-	-	1106 / QALY
12.	Saxa + Met vs Lina + Met	-	-	27/ QALY
13.	DPP-4i vs SUL	+0.024	\$+ 1829.27	66447.85/ QALY

№	Компаратори	Δ QALY	Δ costs	ICER €/ QALY
<b>SGLT2i</b>				
1.	Dapa+Met vs SUL +Met	от +0.236 до + 0.278	€ от +1125 до+1962	7944 / QALY 5424 / QALY 4769 / QALY 6093 / QALY
2.	Cana vs Lira	+ 0.020	€+ 3382	169100/ QALY
3.	Cana 100 mg vs Sita Cana 300 mg vs Sita	+ 0.09 + 0.21	R\$+2403 R\$+2947	7681/ QALY 3848/ QALY
4.	Dapa vs SUL Dapa vs DPP-4i	+0.48 + 0.04	€+5142 €+756	10623 / QALY 17695 / QALY
5.	Cana 300 mg vs Sita Cana 100 mg vs Sita	+ 0.31 +0.28	CAD +2217 CAD +2560	4881 / QALY 6240 / QALY
6.	Cana 100 mg vs INS Cana 300 mg vs INS	+0,084 + 0,106	z <sup>3</sup> +376 z <sup>3</sup> +7323	1043/ QALY 16097/ QALY
7.	Cana 100 mg vs Lira Cana 300 mg vs Lira	-0,035 +0.003	€+ 1388 €+1411	- 39658 / QALY 470333/ QALY
8.	Cana 100 mg vs Sita Cana 300 mg vs Sita Cana 100 mg vs Gli Cana 300 mg vs Gli	+0.06 +0.09 +0,112 +0,140	zł +2 811 zł +4051 zł +3187 zł +10234	10917/ QALY 10488/ QALY 6630 / QALY 17034 / QALY
9.	Cana 100 mg vs Dapa Cana 300 mg vs Dapa	+0.01 +0. 03	£+ 101 £+ 594	1730/ QALY 4132/ QALY
10.	Dapa vs DPP-4i Dapa vs SUL Dapa vs TZD	+ 0.019 - -	€- 42 - -	- 2211/ QALY 3560/ QALY 2007/ QALY
11.	Dapa vs DPP-4i	+0.023	£+ 253	12831/ QALY
12.	Dapa vs Glipizide	+0.181	£+819	5276/ QALY
13.	Empa 10mg vs Cana 100 mg Empa 25mg vs Cana 300 mg	+ 0.011 + 0.002	£+ 192 £- 530	20358 / QALY -309244/ QALY
14.	Empa 25mg vs Dapa Empa 25mg vs Cana	+0.029 +0.019	£+178 £+86	7163/ QALY 5669 / QALY

№	Компаратори	Δ QALY	Δ costs	ICER €/ QALY
<b>TZD</b>				
1.	Exe vs Pio	+ 0.24	\$ +933	3487 / QALY
2.	Saxa+ Met + SUL vs TZD + Met+ SUL	-	-	2610/ QALY
3.	Saxa +Met vs Pio	-	-	1106 / QALY
4.	Dapa vs TZD	-	-	2007/ QALY

- Резултатите от изследванията да са представени като съотношение на допълнителни разходи и допълнителни здравни ползи (ICER)

- Качеството на докладваните резултати да съответстват на общоприетите стандарти CHEERS.

Сравнени са данните за анализираниите терапевтични алтернативи, допълнителните разходи ( $\Delta$  costs), допълнителните ползи ( $\Delta$  QALY) и тяхното инкрементално съотношение (ICER).

При първоначално търсене на публикувани данни от анализи на разходната ефективност на четирите групи неинсулинови антидиабетични средства - тиазолидиндионни препарати, GLP-1 агонисти, DPP-4 инхибитори и SGLT2 инхибитори бяха намерени повече от 1700 статии. Подборът на идентифицираните публикации се извърши по алгоритъм, съгласно PRISMA диаграма, представляваща поточната схема на потока на информацията през различните фази на систематичния преглед. Тя отразява броя на идентифицираните, включени и изключени записи, както и причините за изключването на идентифицираните публикации. Фиг.2

Селекцията на публикуваните данни за разходната ефективност на лекарствените продукти от групата на неинсулиновите антидиабетични средства, определи 64 изследвания, включени в настоящия анализ.

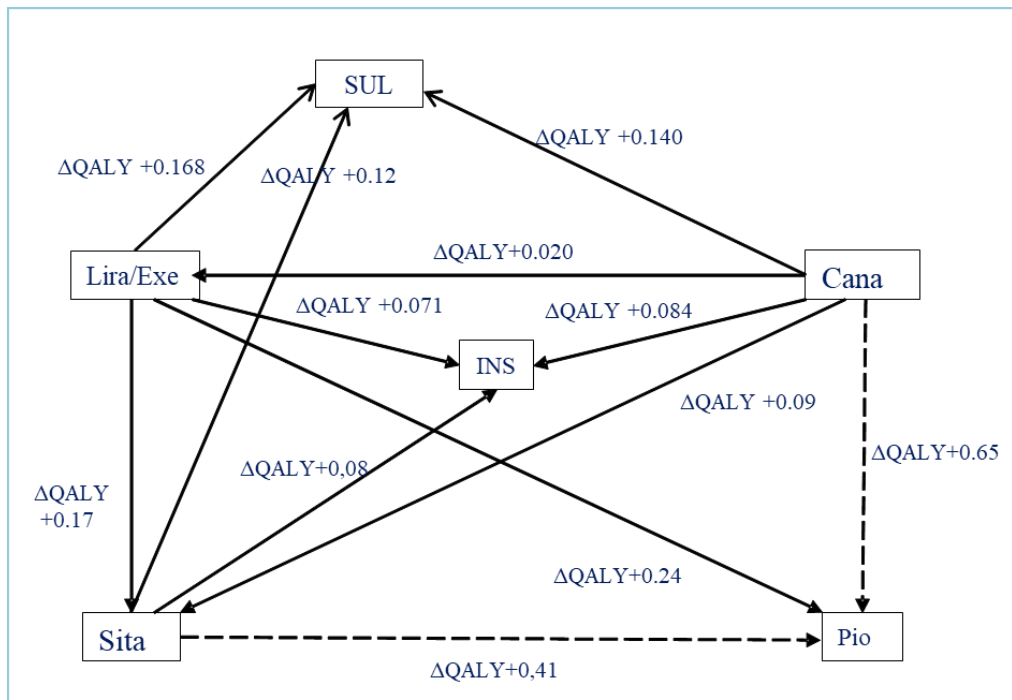
От всичките 64 селектирани проучвания, само четири са избрани за включване в анализа за фармакотерапевтична оценка на тиазолидиндионните препарати, от типа анализ разход-ползност. Всички са проведени от гледна точка на платеца. В две от тях компаратор е DPP-4i, в едно - GLP-1ag и в едно SGLT2i. Всички те дават предимство на SGLT2i и инкретинбазираната терапия като терапия на втора и трета линия при пациенти със ЗДТ2 в сравнение с TZD.

Общо 15 публикувани проучвания са избрани за включване в анализа за фармакотерапевтична оценка на SGLT2i, от типа разход - ползност. Дванадесет проучвания са проведени от гледна точка на платец и три от обществена гледна точка. В 6 от тях сравнението е извършено със SUL, в 10 – с DPP-4i, в 3 – с GLP-1ag, по едно проучване за INS и TZD, а в 6 проучвания компаратори са различни SGLT2i. Анализът на данните показва силно предимство на SGLT2i в сравнение с останалите терапевтични алтернативи, като само две от проучванията дават предимство съответно на GLP-1ag и DPP-4i. Прави впечатление обаче високата цена за QALY, достигаща до над 470000/QALY.

Общо 33 публикувани проучвания са избрани за включване в анализа за фармакотерапевтична оценка на GLP-1 агонистите, от типа анализ разход - ползност. 28 проучвания са проведени от гледна точка на платец и 5 от обществена гледна точка. В 15 от тях компаратор е INS, в 15 - DPP-4i, в 7 – SUL, в 1 – TZD, а 15 проучвания сравняват различни GLP-1ag. При анализа на проучванията се установи пълно доминиране на GLP-1ag над останалите терапевтични алтернативи.

Общо 13 публикувани проучвания са избрани за включване в анализа за фармакотерапевтична оценка на DPP-4 инхибиторите, от типа анализ разход -

полезност (CUA). 12 проучвания са проведени от гледна точка на заплащаща институция - платец и едно от обществена гледна точка. В 7 от тях компаратор е SUL, в 4 – INS, в 2 - GLP-1ag, в 2 – TZD, а едно проучване сравнява различни DPP-4i. Анализът на данните показва преимущество на DPP-4i спрямо TZD и противоречиви резултати при сравнението с останалите терапевтични алтернативи.



**Фиг. 3** Структура на мрежовия метаанализ за косвено сравнение на неинсулинови средства за лечение на ЗДТ2, —> директно сравнение, - -> косвено сравнение

**Табл. 25** Сравнителна терапевтична ефикасност на средства за лечение на ЗДТ2

Терапевтични алтернативи	$\Delta QALY$
Lira vs Sita	+0.170
Lira vs INS	+0.071
Lira vs SUL	+0.168
Exe vs Pio	+0.240
Cana vs SUL	+0.140
Cana vs Sita	+0.090
Cana vs INS	+0.084
Cana vs Lira	+0.020
Sita vs SUL	+0.120
INS vs Sita	+0,080
Cana vs Pio	+0,650
Sita vs Pio	+0,410



Всички цитирани изследвания достигат до изводите, че новите терапевтични алтернативи са разходно ефективни подходи за лечение на ЗДТ2, прилагани като лекарствени средства на втора или трета линия.

Наличието на общ компаратор в анализирани оценки на здравните технологии предоставя възможност за реализиране на косвено сравнение между алтернативите, чрез мрежов метаанализ.

Моделираните данни за здравни ползи от приложението на неинсулиновите средства за лечение на ЗДТ2 са изразени в QALY и са представени в табл.25

## **5. АДАПТИРАНЕ НА ФАРМАКОИКОНОМИЧЕСКИТЕ ОЦЕНКИ КЪМ ЛОКАЛНАТА СРЕДА**

Резултатите от анализа на фармакоикономическите параметри са силно чувствителни към цените на лекарствените продукти.

Цените на годишен курс на лечение за ЗДТ2 с неинсулинови средства в България са изчислени спрямо референтната цена в ПЛС към януари 2017 г. и са представени в табл. 26

В сравнителния анализ на разходите за едногодишен терапевтичен курс са включени медикаменти от четирите сравнявани групи като терапевтични алтернативи при двойна и тройна терапия на ЗДТ2.

Създаването на фармакотерапевтични препоръки, с цел оптимизиране на терапевтичната ефикасност и разходната ефективност на неинсулиновите антидиабетични препарати в България, както и оценяване на здравните технологии за нуждите на нормативната процедура за ценообразуване и реимбурсиране, изисква трансфериране и адаптиране на данните от оценките на здравната технология към локалната среда.

За целта средните резултати за терапевтична ефикасност, изразена като спечелени QALY ( $\Delta$ QALY), се трансферират директно от клиничните изпитвания, в които са сравнявани анализирани терапевтични алтернативи. Допълнителните разходи ( $\Delta$ costs) за съответната лекарствена терапия се изчисляват на база референтни цени в ПЛС. Актуалните данни за ICER в България са представени в табл.35

Предприета е здравна перспектива и гледна точка на платеща – Национална здравноосигурителна каса. В изчисляване на инкременталното съотношение са включени само здравните разходи, които се заплащат от НЗОК - цената на лекарствената терапия. Времевият хоризонт е едногодишен – периодът, през който са проследени най-много пациенти в клиничните изпитвания.

Адаптираните резултати потвърждават противоречивите данни от анализа на фармакоикономическите оценки от други страни. Това се дължи на най-вече на използването на модели, основани на редица допускания и дълъг времеви хоризонт. Всички тези факти ни дават основание да заключим, че терапевтичната

ефикасност и безопасност на DPP-4i, GLP-1ag и SGLT2i са подобни, като само TZD отстъпват по терапевтична ефикасност.

**Табл. 26** Стойност на средния разход за ежегодна терапия за ЗДТ2 с TZD, DPP-4i, GLP-1ag и SGLT2i.

Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	Каличество лекарствен продукт за ежегоден курс, табл.	Референтна стойност за DDD/ Терапевтичен курс, лв.	Стойност на разхода за едногодишна терапия, лв.
Lira	1,2 mg дневно	365 дози	7,18556	2622,73
Exe	1 mcg дневно	365 дози	15,96800	5828,32
Pio	30 mg дневно	365 табл.	0,69433	253,43
Sita	100 mg дневно	365 табл.	2,44071	890,86
Sana	200 mg дневно	730 табл.	5,76067	2102,64

Източник: ПЛС, януари 2017 г.

**Табл. 27** Разходна ефективност на анализираниите терапевтични алтернативи за лечение на ЗДТ2 в България (ICER лв./QALY)

Терапевтични алтернативи	ΔQALY медиана	Δcosts за една година, лв.	ICER – лв./QALY
Lira vs Sita	+0,17	+1731,87	+10187,47
Exe vs Pio	+0,24	+5574,89	+23228,71
Sana vs Sita	+0,09	+1211,78	+13464,22
Sana vs Lira	+0,020	-520,72	Sana доминира
Sana vs Pio	+0,65	+1849,21	+2844,94
Sita vs Pio	+0,41	+637,43	+1554,71

Разходите за целевите лекарствени терапии на ЗДТ2 имат различна стойност за ICER – 1554,71 лв./QALY (Sita vs Pio) до 23228,71 лв./ QALY (Exe vs Pio). Изработването на фармакотерапевтични препоръки, основани на адаптирани сравнителни оценки на терапевтичната ефикасност и разходната ефективност изисква приемане на ценови праг за QALY, до който е допустимо терапията да бъдат заплащани с публични средства. Препоръчаният от СЗО подход за определяне на тази стойност е трикратно увеличеният БВП на човек от населението. Изчисленият по този начин ценови праг за ICER в България е 32 700 лв./ QALY. Приложението на подхода за сравнителна терапевтична ефикасност и разходна ефективност за целевите лекарствени терапии, предназначени за лечение на ЗДТ2, показва, че всички лекарствени продукти могат да бъдат препоръчани като разходно ефективни в сравнение с другите терапевтични алтернативи при съществуващите референтни цени в ПЛС към януари 2017 г.

## 6. ПРЕГЛЕД НА ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИТЕ ПРЕПОРЪКИ

Съгласно препоръките за добра клинична практика при захарен диабет на Българското дружество по ендокринология (БДЕ), е необходимо да се следва посочения по-долу алгоритъм за избор на терапия:

### **Начална терапия – Монотерапия**

- Метформин, освен в случаите с противопоказания или непоносимост, е средство на първи избор при ЗДТ2. Обичайно се назначава непосредствено след поставяне на диагнозата на заболяването, ако спазването на подходящ хранителен режим и физическа активност за 3-месечен период не са довели до снижаване на HbA1c до желаното ниво при конкретния болен.

- При невъзможност да се използва метформин - SUL, меглитинид, Pio, алфа-глюкозидазен инхибитор, DPP-4i, SGLT2i; в отделни случаи, когато редуцията на телесно тегло е важна цел на терапията, може да се предпочете GLP-1ag.

- При висок изходен HbA1c (>9.0%) - директно с комбиниране на два медикамента.

- При пациенти с изразена хипергликемия (кръвна захар >17 mmol/l или HbA1c ≥10.0-12.0%) или с клинични признаци на хипергликемия, може да се включи инсулин в самото начало. След стабилизиране на състоянието е възможно редуциране на дозата или напълно преустановяване на инсулина и преминаване към неинсулинови антихипергликемични средства, най-често в комбинация.

### **Преминаване към двойна комбинирана терапия**

- Ако само с монотерапия не се постигнат и поддържат прицелните нива на HbA1c за период от около 3 месеца, трябва да се добави второ перорално средство (SUL, меглитинид, TZD, DPP-4i, алфа-глюкозидазен инхибитор, SGLT2i), GLP-1ag или базален инсулин. Най-общо, всеки добавен втори медикамент е свързан с допълнително снижение на HbA1c с около 1%. Ако не се постигне значимо снижение на кръвната захар, този медикамент може да бъде преустановен и да се включи друг с различен механизъм на действие.

### **Преминаване към тройна комбинирана терапия**

- Ако с комбинация от два препарата не могат вече да се постигат целите на гликемичен контрол, може да се добави трети препарат, като идеята е да се използват медикаменти с различни и допълващи се механизми на действие.

- На този етап най-често се прибегва до инсулин. Тъй като ЗДТ2 е свързан с прогресивна загуба на β-клетъчна функция, много пациенти, особено тези с голяма давност на заболяването, ще се нуждаят от преминаване към инсулин, особено в случаите с HbA1c >8.5%, когато е малко вероятно да се постигне благоприятен ефект с добавянето на трети медикамент.

Анализът на фармакотерапевтичните препоръки на NICE за управление на лечението на ЗДТ2 установява до голяма степен съвместимост с препоръките на БДЕ.

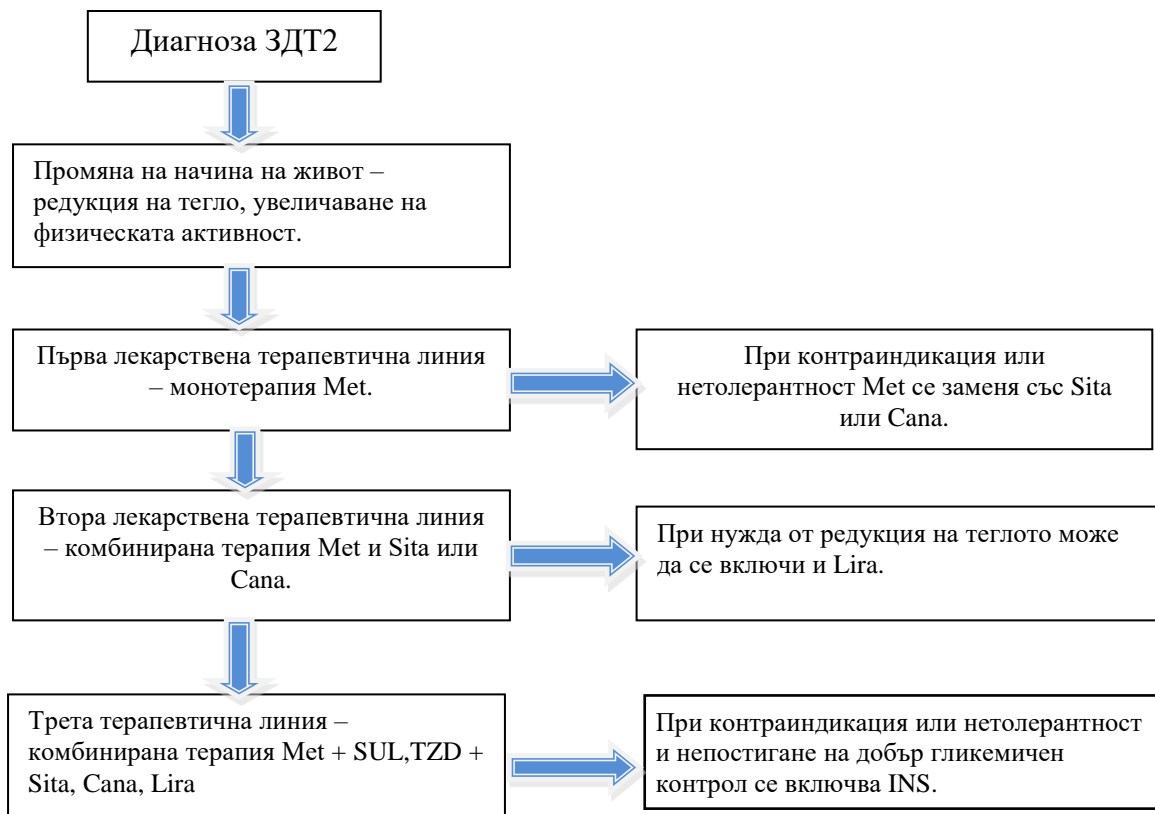
- NICE препоръчва като първа терапевтична линия монотерапия с Met. В случаите, когато пациентът е нетолерантен или контраиндициран може Met да се замени със DPP-4i, TZD или SUL.

- Като втора терапевтична линия NICE препоръчва комбинация от два орални антидиабетни лекарствени продукта.

- Като трета терапевтична линия се препоръчва комбинация от три неинсулинови лекарствени продукта или комбинация на инсулин с два орални антидиабетни лекарствени продукти.

Фармакотерапевтичните препоръки за България, които са резултат от настоящата оценка на здравната технология, основана на адаптирани данни за терапевтична ефикасност от други страни и на локални данни за разхода за алтернативните лекарствени терапии, отразяващи гледната точка на платеца НЗОК, са представени схематично на фиг.13.

- Като първа линия лекарствена терапия се препоръчва монотерапия с Met. При непоносимост Met се замества със Sita или Cana. Поради много странични ефекти от терапията със SUL и ниската терапевтична ефективност, не се препоръчва като средство на първи избор. Още на първа линия може да се започне терапия с DPP-4i или SGLT2i.



**Фиг. 4** Фармакотерапевтични препоръки за лечение на ЗДТ2, отразяващи гледната точка на платеца – НЗОК

- Като втора терапевтична линия се препоръчва комбинирана терапия с Met. Поради риска от възникване на рак на пикочния мехур и не добрата терапевтична

ефективност, комбинация с TZD се използва за кратък период от време. Като терапия с по-добра разходна ефективност се препоръчва Met+Sita или Met+Can, а също и Liga в зависимост от целите на гликемичния контрол, телесното тегло на пациента и продължителността на заболяването.

- Като трета терапевтична линия се препоръчва комбинация с три неинсулинови препарата – Met+DPP-4i+ SGLT2i или GLP-1ag. При тежки хипергликемии, контраиндикация или нетолерантност към някой препарат на този етап може да се включи и терапия с инсулин.

В обобщение на фармакотерапевтичните препоръки може да се заключи, че DPP-4i, SGLT2i и GLP-1ag като нови терапевтични алтернативи за лечение на ЗДТ2 могат да бъдат препоръчани като средство на първи избор при въвеждане на комбинирана терапия на пациента, поради по-добра терапевтична ефективност, по-малко нежелани реакции и цени под ценовия праг от 32 700 лв./1 QALY. Положителните им ефекти върху сърдечно-съдовия риск, телесното тегло, малката честота на хипогликемии ги прави разходно ефективни в дългосрочен план, поради намаляване или значително забавяне на усложненията, свързани със заболяването.

## **7. АНАЛИЗ НА БЮДЖЕТНОТО ВЪЗДЕЙСТВИЕ**

За да се изготви прогнозно бюджетното въздействие на неинсулиновите препарати за лечение на ЗДТ2 за средносрочен петгодишен период, е необходимо да се анализира бюджетното въздействие на вече регистрираните в България препарати в ретроспективен тригодишен период. Времевият хоризонт във връзка с анализа на бюджетното въздействие е пет години. Използвани са данни за продажбите на препаратите от QuintilesIMS. На табл. 28 са представени обобщените стойности по групи препарати.

За разглеждания период се наблюдава следната динамика на броя пациенти, които се лекуват с различните групи препарати:

- TZDs –нарастване на броя пациенти лекувани с тези препарати от 632 през 2014 г. до 1790 пациента през 2016 г., като увеличението е (283%), като средногодишният темп на нарастване на броя пациенти, използващи тиазолидиндиони е 72%.
- DPP-4i+Met - нарастване от 39078 пациента до 54230 пациента (138.8%), като средногодишният темп на нарастване на броя пациенти, използващи комбинирани форми за лечение е 18%.
- DPP-4i –нарастване от 3183 на 5522 (173.5%), средногодишен темп на нарастване на общия брой пациенти, които използват терапия с DPP-4i - 33%.
- GLP-1агонисти - нарастване от 8229 пациента до 14864 пациента (180.6%), като средногодишният темп на нарастване на броя пациенти, използващи GLP-1 агонисти, е 35%.

- SGLT2 инхибитори - драстично увеличаване употребата на тези препарати, от 36 пациента за 2014г. до 3851 пациента за 2016г. – нарастване с 10697%, като средногодишният темп на нарастване е 969%.

**Табл. 28** Бюджетно въздействие на неинсулиновите антидиабетни препарати в България за периода 2014 – 2016 г.

Лекарствени продукти	2014			2015			2016		
	Общ годишен разход, лв.	Среден разход на пациент годишно, лв.	Брой пациенти	Общ годишен разход, лв.	Среден разход на пациент годишно, лв.	Брой пациенти	Общ годишен разход, лв.	Среден разход на пациент годишно, лв.	Брой пациенти
TZD	107 591	170	632 (1.2%)	165 285	192	859 (1.3%) +36%	168 085	94	1790 (2.2%) +108%
DPP-4i/ MET	32313 450	827	39078 (76.4%)	39456 782	815	48421 (73.1%) +24%	43521 270	803	54230 (67.6%) +12%
DPP-4i	3126 060	982	3183 (6.2%)	4538 403	969	4686 (7.07%) +47%	5153 169	933	5522 (6.9%) +18%
GLP-1ag	7445 841	905	8229 (16.1%)	10892 830	923	11798 (17.81%) +43%	12234 864	823	14864 (18.5%) +26%
SGLT2i	21 371	594	36 (0.1%)	541 164	1123	482 (0.73%) +1239%	3734 264	970	3851 (4.8%) +699%
Общо	43014 313	841	51 158	55594 463	839	66 246 +30%	64811 653	808	80 257 +21%

Източник: QuintilesIMS, ПЛС

Възприемайки епидемиологичните данни за заболяемост (9.6% от възрастното население) е разработен модел за средносрочна петгодишна прогноза на бюджетно въздействие (фиг.5).



**Фиг. 5** Модел за средносрочна петгодишна бюджетна прогноза

За анализа на бюджетното въздействие са направени следните допускания:

1. Към 31 декември 2016 г. населението на България е 7 101 859.
2. Население над 20 години – 6 970 244.
3. Заболяемост от ЗД 9.6% от възрастното население – 669 143 човека
4. Диагностицираните и лекувани пациенти са 74% от целевата популация – 495 166
5. 90% от диагностицираните случаите на диабет в страната са тип 2 – 445 650 пациента.
6. В около 20% от случаите на диагноза ЗДТ2 се нуждаят от втора и трета терапевтична линия – 89 130 пациента.
7. Въз основа на епидемиологичните данни и направените допускания, максималният размер на таргетната пациентска популация, която е показана за лечение на ЗДТ2 с двойна или тройна комбинация от антидиабетици е 89 130 пациента.
8. При запазване динамиката на увеличаване или съответно намаляване на броя пациенти, лекувани със съответната терапевтична алтернатива от предходния тригодишен период се очаква да продължи намаляването на употребата на DPP-4i в самостоятелна форма или в комбинация с Met, като се движат около 50-60% от лекуваните пациенти.
9. Очаква се употребата на TZD да се стационарира в следващия период и да е около 2% от целевата популация.
10. GLP-1ag се очаква да повишават пазарния си дял с около 1% годишно.
11. Употребата на SGLT2i се предвижда да се увеличава с по около 5% от лекуваните пациенти с терапия на втора и трета линия и да се стационарира на петата година от въвеждането им.
12. Предвижда се средният годишен разход за пациент да се стационарира.

**Табл. 29** Прогнозно бюджетно въздействие на неинсулиновите здравни технологии в България за периода 2017 – 2021 г.

Лекарствени продукти	2017			2018			2019			2020			2021		
	Брой пациенти	Среден разход на пациент годишно, лв.	Общ годишен разход, лв.	Брой пациенти	Среден разход на пациент годишно, лв.	Общ годишен разход, лв.	Брой пациенти	Среден разход на пациент годишно, лв.	Общ годишен разход, лв.	Брой пациенти	Среден разход на пациент годишно, лв.	Общ годишен разход, лв.	Брой пациенти	Среден разход на пациент годишно, лв.	Общ годишен разход, лв.
TZDs	1641 2%	94	154254	1676 2%	94	157544	1712 2%	94	160928	1747 2%	94	164218	1783 2%	94	167602
DPP-4i/ MET	50860 62%	803	40840580	46932 56%	803	37686396	47070 55%	803	37797210	47173 54%	803	37879919	47240 53%	803	37933720
DPP-4i	5742 7%	933	5357286	5867 7%	933	5473911	5991 7%	933	5589603	6115 7%	933	5705295	6239 7%	933	5820987
GLP-1ag	15586 19%	823	12827278	16761 20%	823	13794303	17972 21%	823	14790956	19219 22%	823	15817237	20500 23%	823	16871500
SGLT2i	8203 10%	970	7956910	12571 15%	970	12193870	12837 15%	970	12451890	13103 15%	970	12709910	13370 15%	970	12968900
Общо	82032	818	67136308	83807	827	69306024	85582	827	70790587	87357	827	72276579	89132	828	73762709

Отчитайки данните за продажбите на терапевтичните алтернативи в България допускаме, че за периода 2017-2021г. те ще се разпределят в съотношение TZD vs DPP-4i vs GLP-1ag vs SGLT2i съответно 2% vs 63% vs 20% vs 15%.

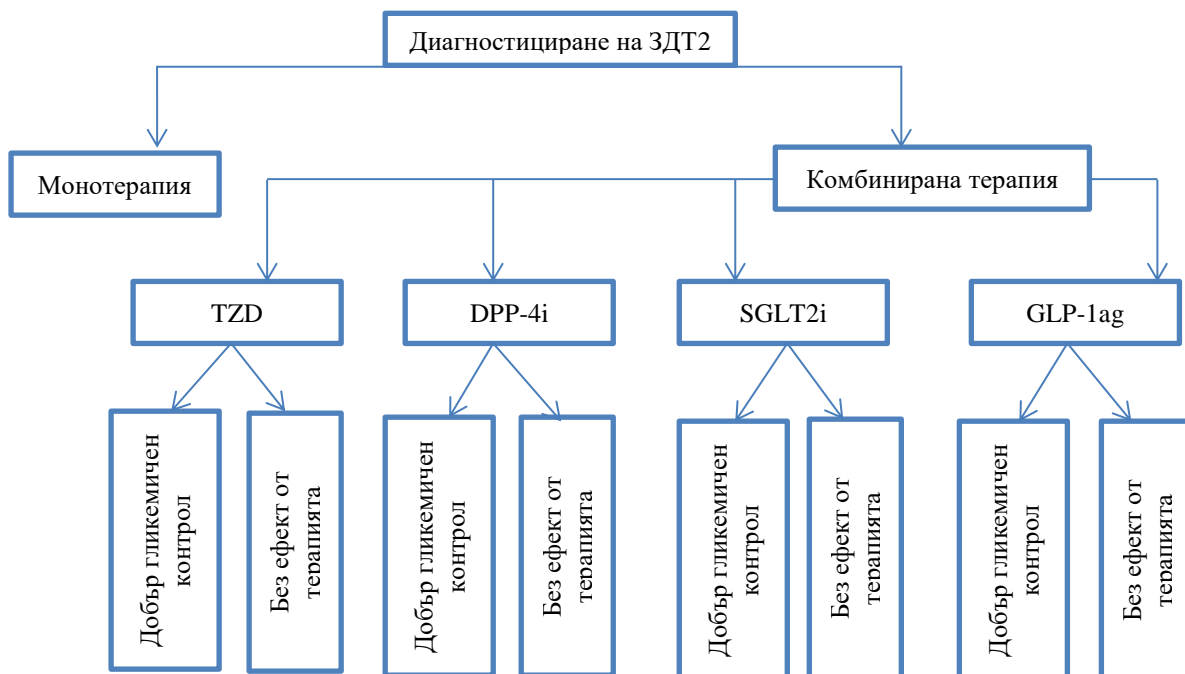
Прогнозираното бюджетно въздействие на анализираниите терапевтични алтернативи за периода 2017-2021г. е представено в табл.38.

Прогнозираното бюджетно въздействие на неинсулиновите здравни технологии за лечение на ЗДТ2 ще се развива от 67,136 млн.лв. през първата година до 73,762 млн.лв. през петата година, където се очаква да се стабилизира.

В заключение на анализа на бюджетното въздействие може да бъде обобщено, че при реимбурсиране на обсъжданите терапевтични алтернативи, общият разход за лечение на пациенти със ЗДТ2, нуждаещи се от терапия на втора и трета линия ще бъде съответно 67 136 308 лв. в първата година и 73 762 709 лв. в петата година. Общият разход за целия петгодишен период възлиза на 353 272 207 лв.

## 8. МОДЕЛИРАНЕ И АНАЛИЗ НА ЧУВСТВИТЕЛНОСТТА

Моделирането е аналитична методика, която отчита събитията във времето и популацията, като се базира на данни, извлечени от първични и/или вторични източници и чиято цел е да се оценят ефектите от една лекарствена терапия върху стойностни здравни последиствия и разходи.



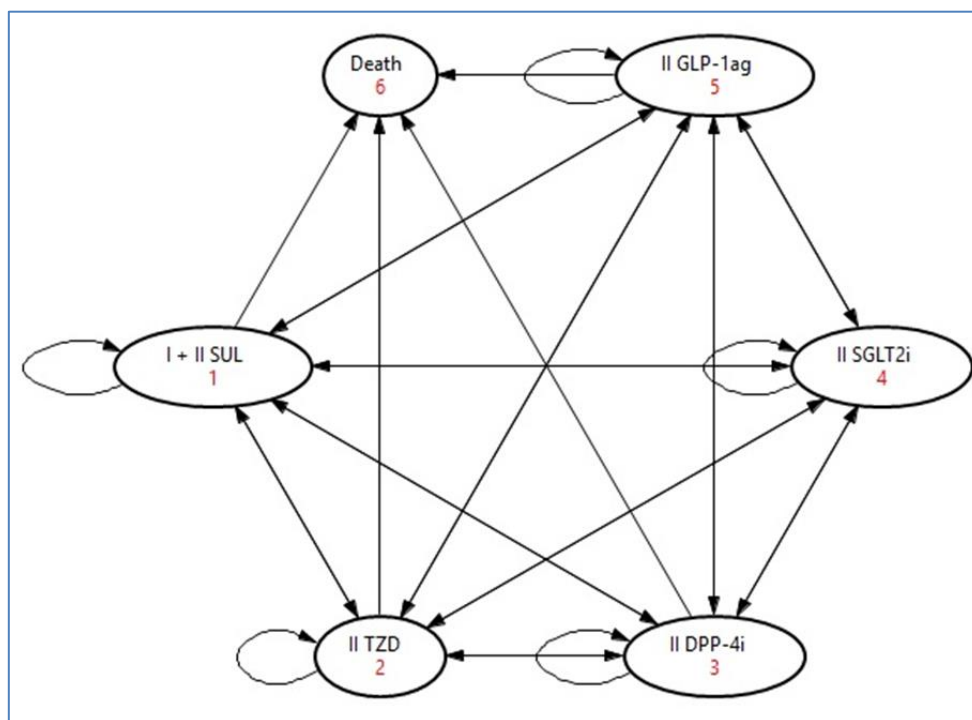
Фиг. 6 Дърво на решенията за терапевтичните подходи при лечение на ЗДТ2

Възможните терапевтични решения при лечението на ЗДТ2, водещи до постигане на задоволителен гликемичен контрол и до значителни разходи както за



пациента, така и за обществото, са трудни, защото са сложни, несигурни, включват много стойности и съотношения и могат да имат различни перспективи – пациент, лечебно заведение, заплащаща институция, здравна система. При такъв тип моделиране метод на първи избор е анализът на възможните решения. Целта на анализа е включване на оптимална терапевтична стратегия след балансиране на здравните ползи, рискове и разходи при различните лекарствени алтернативи. Анализът на решенията е систематичен, явен и количествен подход за вземане на решение в условия на несигурност. Графичен израз на модела е т. нар. „дърво на решенията“, представляващо структуриране на терапевтичните алтернативи и възможните резултати.

За да моделираме ефективността на лечението с четирите терапевтични алтернативи за комбинирана терапия за лечение на ЗДТ2, използваме абсорбиращ Марков канал за илюстрация на транзиционната матрица. Този модел е подходящ, защото позволява да се проследи ефективността на лечението сравнено между терапевтичните алтернативи. Тази съпоставка е важно допълнение към анализа на разходната ефективност при определяне на бюджетното въздействие.



**Фиг. 7** Структура на модела на Марков с шест взаимноизключващи се състояния

Подбраният времеви хоризонт на модела, включващ проявата на основните клинични резултати съгласно анализа на бюджетното въздействие е 5 години. Популацията, върху която е изчислен моделът е кохортата от диагностицирани и лекувани пациенти, нуждаещи се от втора и трета терапевтична линия – 89 130 пациента. Макар вероятността за преминаване от първа към втора линия на лечение да е сравнително висока, то преминаването към трета линия на лечение е сравнително по-трудно в краткосрочен план, особено при промяна в начина на

живот. Допускането е за вероятност от 0,2 за преминаване към втора или трета линия на лечение.

**Табл. 30** Транзиционна матрица на модела на Марков

Транзиционна матрица	I + II SUL	II TZD	II DPP-4i	II SGLT2i	II GLP-1ag	Смърт
I + II SUL	0.797	0.004	0.126	0.030	0.040	0.003
II TZD	0.000	0.497	0.250	0.150	0.100	0.003
II DPP-4i	0.000	0.000	0.697	0.180	0.120	0.003
II SGLT2i	0.000	0.000	0.100	0.697	0.200	0.003
II GLP-1ag	0.000	0.000	0.050	0.150	0.797	0.003
Смърт	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000

Транзиционните вероятности, използвани в модела се базират на обобщените данни от цитираните клинични проучвания и анализа на бюджетното въздействие в частта му за пазарните дялове на основните конкуренти в комбинираната линия на лечение. Вероятността за настъпване на смърт в резултат от заболяването в моделирания период е изчислена по данни на Световната здравна организация – 8.4% от възрастното население.

Горната таблица представя транзиционната матрица на модела. Допуснати са 6 взаимноизключващи се терапевтични състояния: 1) първа линия монотерапия Met и втора линия комбинирана терапия Met+SUL; 2) втора терапевтична линия с TZD; 3) втора терапевтична линия с DPP-4i; 4) втора терапевтична линия с SGLT2i; 5) втора терапевтична линия с GLP-1ag; 6) абсорбиращо състояние (смърт). Всеки ред на матрицата сумира вероятностите на движение на пациента между терапевтичните състояния до 1. Транзиционните вероятности се базират на данните от използваните клинични проучвания и се дефинират за фиксиран период от време, в случая година.

**Табл. 31** Транзиционна матрица след 5 годишен времеви хоризонт

Транзиционна матрица	I + II SUL	II TZD	II DPP-4i	II SGLT2i	II GLP-1ag	Смърт
I + II SUL	0,323	0,004	0,246	0,195	0,219	0,014
II TZD	0,002	0,030	0,268	0,330	0,357	0,012
II DPP-4i	0,003	0,000	0,273	0,339	0,374	0,012
II SGLT2i	0,006	0,000	0,190	0,372	0,427	0,006
II GLP-1ag	0,002	0,000	0,156	0,319	0,510	0,012
Смърт	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000

В табл. 31 са представени транзиционните вероятности след 5 години. От нея става видно, че вероятността започналите лечение в първата година с I + II SUL да преминат на DPP-4i е 0,25, на SGLT2i – 0,2, на GLP-1ag – 0,22, а вероятността за преминаване към абсорбиращото състояние е 0,014. При пациентите, лекувани с TZD, вероятността за преминаване към DPP-4i е 0,27, към SGLT2i – 0,33 и към GLP-1ag – 0,36. При DPP-4i, SGLT2i и GLP-1ag съществуват вероятности за

преминаване от една терапия към друга, което потвърждава извода, че терапевтичната ефикасност и безопасност на разглежданите терапевтични алтернативи са подобни.

## 9. ЕТИЧНИ АСПЕКТИ НА ОЦЕНКАТА

Дълго време моралните аспекти не са били част от ОЗТ, но в началото на века необходимостта такива въпроси да бъдат включени в оценката е станала все по-наложителна. Една от причините за това може да бъде свързана характеристиките на въпросните технологии: някои от тях са морално противоречиви, културно и социално предизвикателни или изключително скъпи и биха довели до необходимост от приоритизиране. Друга причина за интереса към интегрирането на морални въпроси в ОЗТ е предизвикателството при прилагането на резултатите от добрите и задълбочени ОЗТ в клиничната практика.

Според Международната мрежа на агенциите по оценка на здравните технологии INAHTA и Европейската мрежа за оценка на здравните технологии EUnet HTA етиката е част от оценката на здравните технологии. Интегрирането на етичните въпроси в ОЗТ е от голямо значение за разпространение на резултатите от оценките, улесняване на вземането на решения и при изготвянето на здравна политика.

Съществува голямо разнообразие на методи за приложение на етични въпроси, като някои от тях са специално адаптирани за използване в оценката на здравните технологии. Един от най-широко прилаганите подходи е Подходът на Сократ. Целта на подхода е да се информират онези, които вземат решения, за ценностите, гледните точки и аргументите, които са важни в контекста на решенията.

### Резултати от приложението на Сократовия подход за оценка на неинсулиновите здравни технологии за лечение на ЗДТ2

1. Какви са етичните проблеми, свързани със заболяването и групата пациенти?



Q1. ЗДТ2 е хронично протичащо заболяване с голяма продължителност, като ходът на протичане на заболяването не подлежи на промяна.

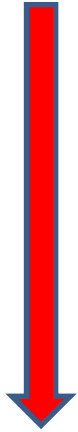
Q2. Пациентите са разнородна група, като няма такива, които са особено уязвими.

Q3. Употребата на разглежданите терапевтични алтернативи няма да промени ролята на пациентите, техния статус и предубеждения.

Q4. Тази здравна технология не включва здрави хора и поради тази причина не предполага свръхдиагностика, безполезно или вредно лечение.

---

2. Какви са етичните, социалните, културните, законовите и религиозните предизвикателства, свързани със здравната технология?



Q5. Прилагането на неинсулиновите здравни технологии за лечение на ЗДТ2 не нарушава основни човешки права, както и не влиза в конфликт с автономията на пациента, интегритета, тайната и достойнството.

Q6. Тези здравни технологии не засягат социални и културни аспекти и не нарушават религиозни убеждения, с изключение на инжекционните форми при лица със специфични религиозни убеждения.

Q7. Въвеждането и използването на тези здравни технологии засяга въпросите свързани със справедливостта и достъпността при разпределението на здравните ресурси, поради голямата разлика в цените на различните терапевтични алтернативи.

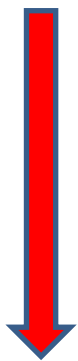
Q8. Етично уместните последици - ползите и вредите от използването на тези здравни технологии са балансирани с използването на т. нар. „пациент ориентиран“ подход при лечение на ЗДТ2. Индивидуалният подход гарантира най-подходящото средство за лечение на всеки пациент, в зависимост от терапевтичните резултати.

Q9. Употребата на четирите групи препарати за лечение на ЗДТ2 е разписана в Изисквания на НЗОК при лечение на Захарен диабет тип 2 в извънболничната помощ, като с тези изисквания са въведени редица ограничения при изписването на тези медикаменти.

Q10. Използването на тези здравни технологии е свързано с етични задължения към пациента, основно с информираност относно различните терапевтични алтернативи, очакван резултат от лечението и др.

---

3. Какви са предизвикателствата пред здравната технология?



Q11. Оценяваните здравни технологии имат отношение към недостатъчната диагностика и лечение в медицината, тъй като около 25% от нуждаещите се от лечение лица не са диагностицирани. Относително голям дял от лекуваните пациенти не достигат целите на гликемичния контрол, което поражда недоверие в медицинските специалисти и в терапевтичното поведение.

Q12. Поради хроничния ход на протичане на заболяването и нуждата от адекватно лечение, връзката между лекаря и пациента е от изключителна важност, с цел гарантиране на взаимно доверие и уважение. Успехът при терапията на ЗДТ2 зависи в голяма степен от добрите взаимоотношения и сътрудничеството между двете страни.

Q13. По отношение генерализиране на оценяваните здравни технологии етичните аспекти отново са свързани с нивото на достъп до съответната група медикаменти, особено на скъпоструващите препарати.

---

4. Какви са етичните проблеми относно характеристиките на здравната технология?



Q14. Целта на реимбурсирането на оценяваните здравни технологии е осигуряването на адекватен гликемичен контрол на пациенти със ЗДТ2.

Q15. Стойността на здравните технологии имат отражение върху имиджа и статуса на лицата, тъй като лицата, получаващи по-скъпоструващо лечение имат по-добри здравни перспективи.

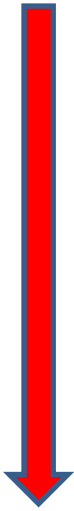
Q16. Етичните предизвикателства са свързани с критериите за достъпност до тези здравни технологии, наложени от НЗОК.

Q17. Другите алтернативни технологии не са свързани с етични предизвикателства.

---

---

5. Какви са етичните проблеми спрямо заинтересованите страни?



Q18. Прилагането на оценяваните здравни технологии не е свързано с включване на косвени страни, като роднини.

Q19. Интересите на потребителите на неинсулиновите здравни технологии за лечение на ЗДТ2 са свързани с постигане на добър гликемичен контрол, намаляване на риска от усложнения, свързани със заболяването, осигуряване на добро качество на живот със заболяването, намаляване на финансовата тежест на заболяването върху пациента и неговото семейство.

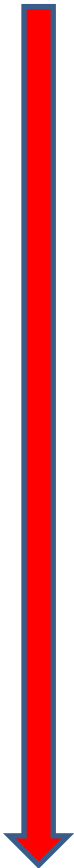
Q20. Автономността на лекаря и пациента при прилагане на оценяваните здравни технологии до известна степен е ограничена от горещитираните изисквания на НЗОК, налагащи рестрикции при предписването на препаратите.

Q21. Интересите на производителите на анализирани технологии са да увеличат пазарния си дял, да расте използването на новите, по-скъпи средства за лечение на заболяването, генериране по-големи печалби.

Q22. В подбраните клинични изпитвания, включващи четирите групи здравни технологии, са използвани представителни извадки, покриващи нуждите на научния интерес.

---

6. Какви са етичните проблеми относно оценката на здравната технология?



Q23. При оценяване на здравните технологии няма етични проблеми относно избора на крайните точки, отразяване на стойностите и мерките на резултатите.

Q24. Не са констатирани етични проблеми при избора на клинични проучвания, включени в оценката.

Q25. Неинсулиновите средства за лечение на ЗДТ2 са избрани за оценка поради огромното социално-икономическо значение на заболяването в нашето съвремие и очакваното повишаване разпространението на заболяването, свързано с натоварване на обществените фондове.

Q26. Не са констатирани етични проблеми при планирането на ОЗТ, в структурирането на работата, както и при избора, синтезирането и представянето на резултатите.

Q27. Целевата група в ОЗТ е пациенти със ЗДТ2, непостигнали целите на гликемичния контрол с терапия на първа линия с Met, перспективата е на заплащаща институция – НЗОК, дисконтирането е с 5%, PSA анализ на чувствителността.

Q28. Експертите, участващи в ОЗТ нямат финансови и каквито и да било други интереси към оценяваните здравни технологии.

Q29. Оценяването на здравните технологии се извършва след въвеждането им на пазара и реимбурсирането им от НЗОК.

Q30. Етичните последствия от ОЗТ би била свързана със справедливо разпределение на ресурсите, увеличаване на достъпността до скъпоструващите средства за лечение, даващи по-добри здравни резултати, при по-малки странични ефекти.

Q31. Има подобни здравни технологии - SUL, използвани за лечение на ЗДТ2, които са добре известни, с установена ефективност и странични ефекти, които не са обект на ОЗТ.

---

7. Има ли допълнителни етични проблеми?

Q32. Не са констатирани проблеми в изследователската етика, важни за ОЗТ.

Q33. Не са идентифицирани други етични въпроси, освен описаните до тук.

---

В заключение на етичния анализ на ОЗТ на неинсулиновите здравни технологии за лечение на ЗДТ2 може да се определят основните етични проблеми при оценката на анализирания терапевтични групи:

- Автономността на лекаря при предписване на съответно терапевтично средство
- Взаимоотношения лекар – пациент в хода на терапията на заболяването
- Справедливост и достъпност до здравната технология при разпределение на ресурсите

## ИЗВОДИ, ПРЕПОРЪКИ, ПРИНОСИ

### 1. ИЗВОДИ

1. Анализът на профила на безопасност на неинсулиновите антидиабетни препарати показва, че лекарствените продукти за лечение на ЗДТ2 от групата на TZD, DPP-4i, GLP-1ag и SGLT2i имат подобен профил за безопасност, като най-често срещаните НЛП са нарушенията на нервната система, стомашно-чревни нарушения, нарушения на метаболизма и храненето и хипогликемия.

2. DPP-4i, GLP-1ag и SGLT2i са с по-добра терапевтична ефективност от TZD и с по-добър профил на безопасност:

2.1. Фармакотерапевтичната оценка на TZD показва, че инкретинбазираната терапия и терапията със SGLT2i има предимство като терапия на втора и трета линия при пациенти със ЗДТ2.

2.2. Анализът на фармакоикономическите оценки за DPP-4i показва преимущество спрямо TZD и противоречиви резултати при сравнение с останалите терапевтични алтернативи.

2.3. Анализът на фармакоикономическите данни показва силно предимство на SGLT2i в сравнение с останалите терапевтични алтернативи, но с висока цена за QALY, достигаща до над 470000€/QALY.

2.4. При анализа на пълните икономически оценки за GLP-1ag се установи пълно доминиране над останалите терапевтични алтернативи.

3. Прогнозата за бюджетното въздействие не показва значително натоварване на обществените фондове при увеличаване на дела на диабетиците, лекувани с тези терапевтични алтернативи.

4. Адаптирането на данните към локалната среда показва, че всички препарати от тези групи антидиабетични неинсулинови средства са под ценовия праг от 32700 лв./QALY.

5. Настоящите фармакотерапевтични препоръки за терапия на ЗДТ2 са основани на доказателства за терапевтична ефикасност и разходна ефективност. Тяхното прилагане в терапевтичната практика в България е необходимо с цел осигуряване на достъп на пациентите до ефективни терапии в рамките на ограничените публични средства.

## **2. ПРЕПОРЪКИ**

### **Към Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти**

1. Да се разработи ново Фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната, в което DPP-4i, SGLT2i и GLP-1ag да се посочат като препарати на първи избор при преминаване на комбинирана терапия при пациенти със ЗДТ2.

2. Да се предприемат допълнителни мерки за подобряване на рационалното предписване и употреба на лекарства, като мониторинг на предписание на лекарства. Подобни политики могат да спомогнат за подобряване на здравето на населението, намаляване на високите нива на доплащане от страна на пациента и подобряване на достъпа до рентабилни нови лекарства чрез икономия на публичните средства.

### **Към Националната здравноосигурителна каса**

1. Да отпаднат регулативните стандарти в амбулаторното обслужване на диспансеризираните пациенти със захарен диабет.

2. Улесняване на достъпа и облекчаване на процедурите за отпускане на неинсулинови здравни технологии при пациенти със ЗДТ2, регламентирани в Изисквания на НЗОК при лечение на Захарен диабет тип 2 в извънболничната помощ, а именно критерият за „невъзможност за адекватна компенсация въпреки максимално толерантните дози на текуща терапия, прилагана за последните 3 месеца, с повишен риск от хипогликемия или непоносимост или противопоказания за включването на сулфанилуреен продукт“.

3. Преценката за терапевтичното поведение при пациенти със ЗДТ2 да се прави от специалистите - ендокринолози на базата на Препоръките за добра клинична практика при захарен диабет на Българското дружество по Ендокринология, а не да е обект на административни регулации.

## **3. ПРИНОСИ**

### **Приноси с теоретично-познавателен и методичен характер**

1. За първи път в България е проведена комплексна оценка на неинсулиновите здравни технологии за лечение на захарен диабет тип 2, обхващаща основните препарати за втора и трета линия на лечение.

2. Използвани са разнообразни източници и методи на информация. Анализирани са голям брой клинични проучвания и икономически оценки, сравняващи обхванатите терапевтични алтернативи.

3. Представена е актуална картина на разпространението на ЗДТ2 в България и необходимостта от предприемане на съответните мерки за превенция и контрол на заболяването.

### **Приноси с приложен характер**

1. Разработените фармакотерапевтични препоръки могат да се използват от здравните мениджъри при управлението на ресурсите.

2. Формулирани са конкретни препоръки към институциите у нас, с цел оптимизиране действията за профилактика и лечение на ЗДТ2, както и за подобряване реимбурсната политика на финансиращите институции.

## **НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **1. Научни публикации**

- Д. Цанова, Г. Грънчарова, Т. Веков, С. Александрова-Янкуловска, Захарен диабет – заболяемост и икономическа тежест, Социална медицина, 2017; 1: 23-26

- Цанова Д., Веков Т., Мрежов метаанализ разход/ефективност на неинсулиновите антидиабетни препарати, Сборник с резюмета и доклади от Национална конференция на БНДОЗ „Общественото здраве – глобален приоритет в науката и практиката“, 9-10 юни 2017год., гр. Варна, с.77-88

- Tsanova D., Grancharova G., Aleksandrova-Yankulovska S., Vekov T., Diabetes in Bulgaria and the need for health technology assessment, Management in health, Romania, Vol 21, No 4 (2017), p.11-15

- Tsanova D., Vekov T., Aleksandrova-Yankulovska S., Grancharova G. Noninsulin health technologies for treatment of diabetes type 2: literature review and meta-analysis, The 21st Session Of The Balkan Medical Days, 06-08 October 2017, Sofia, Archives of The Balkan Medical Union, Vol 52, Supp. 1, A61



## SUMMARY

### ASSESSMENT OF NONINSULINE HEALTH TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Dima Tsanova

#### Background

Diabetes mellitus /DM/ is a widespread socially significant disease whose frequency continuously increases. With such high expenditures, the disease is a significant challenge for health care systems and an obstacle to sustainable economic development. Health technology assessment /HTA/ has been increasingly applied in the reimbursement policy and costs and benefits assessment of the new drugs.

**Aim:** The aim of this study is to analyse methods for assessing health technologies of noninsuline health technologies and to develop pharmaco-therapeutic recommendations.

#### Methods:

A comprehensive review of databases was conducted using the terms: 'diabetes', 'DPP4 inhibitor', 'SGLT2 inhibitor', 'TZD', 'GLP-1ag'. Literature search covers the period 2006-2016. The meta-analysis was performed to compare different therapeutic alternatives. A budget impact model was built to simulate the economic impact of analysed technologies in the context of the Bulgarian health system. A Markov model was used for predicting the probability of transition between the alternative therapies.

#### Results:

The study found that in patients with type 2 diabetes who have not achieved a reduction in blood glucose with MET, DPP-4i, SGLT2-i and GLP-1 agonists are suitable means for subsequent treatment and provide cost-effective ability as compared to SUL and TZD as well as INS. As a conclusion to the safety profile analysis of noninsulin antidiabetic agents, we can summarize that all TDD, DPP-4i, GLP-1ag, and SGLT2i have a similar safety profile, with the most common adverse events disorders of the nervous system, gastrointestinal disorders, metabolic and nutritional disorders and hypoglycaemia. The projection of the budget impact shows that if the proportion of diabetics treated with the new therapeutic alternatives increases there will not be a significant burden on public funds. The ethical analysis identified the main ethical issues in the assessment of health technologies related to the physician's autonomy, the physician-patient relationship and the justice and accessibility of the health technology in the distribution of resources

#### Conclusion:

HTA allows implementation of better and more cost-effective technologies and is an effective approach and the right instrument to manage public expenditures for the treatment of DM. The implementation of HTA will contribute to better use of scarce financial resources. Improved collaboration between healthcare professionals and pharmaceutical structures can contribute to better understanding of public health technologies concerning diabetes.

**Key words:** *diabetes mellitus, DPP-4i, SGLT2-i, GLP-1ag, health technology assessment, expenditure*