

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MOJCA PERNEK

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MOJCA PERNEK

**SISTEMATIČNI PREGLED FARMAKOEKONOMSKEGA
VREDNOTENJA NOVEJŠIH ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE
SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2**

**A SYSTEMATIC REVIEW OF PHARMACOECONOMIC
EVALUATION OF NEWER DRUGS FOR THE TREATMENT OF
TYPE 2 DIABETES**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, Katedri za socialno farmacijo, pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Zahvala

Rada bi se zahvalila doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm., za vso pomoč, prijaznost, usmerjanje in ideje ob izdelavi magistrske naloge.

Obenem bi se za strokovno pomoč želela zahvaliti tudi Alenki Končini Zagožen, mag. farm.

Hvala tudi družini in mojim najbližjim, ki so mi ves čas nudili podporo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno, pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm.

Ljubljana, marec 2016

Mojca Pernek

Magistrska komisija

Predsednica: prof. dr. Mirjana Gašperlin

Član: izr. prof. dr. Robert Roškar

KAZALO VSEBINE

POVZETEK.....	IV
ABSTRACT.....	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1 UVOD.....	1
1.1 Nova področja zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2	1
1.2 Najnovejše smernice za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (12).....	3
1.3 Omejitve predpisovanja zdravil	4
1.4 Farmakoeekonomske raziskave	5
1.4.1 Simulacijski modeli.....	5
1.4.2 Ključni parametri analiziranih farmakoeekonomskih raziskav	6
1.4.2.1 Vidik raziskave.....	6
1.4.2.2 Obdobje analize.....	6
1.4.2.3 Diskontna stopnja.....	6
1.4.2.4 Stroški	6
1.4.3 Vrste in interpretacija farmakoeekonomskih raziskav	7
1.4.4 Občutljivostne analize	8
1.5 Najpogosteje uporabljeni markovski modeli za vrednotenje učinkovitosti	8
1.5.1 Model Cardiff.....	8
1.5.2 Model IMS Core Diabetes.....	9
1.5.3 Model JADE	9
1.5.4 Arhimedov model.....	9
1.5.5 Model UKPDS	9
2 NAMEN DELA	11
3 METODE DELA	12
3.1 Določitev iskalnega profila	12
3.2 Izbor raziskav	12
3.3 Izbor podatkov	13
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	15
4.1 ZAVIRALCI DPP-4.....	16
4.1.1 RAZISKOVALNI ČLANKI O STROŠKOVNI UČINKOVITOSTI ZAVIRALCEV DPP-4	17
4.1.1.1 Primerjava med članki s farmakoeekonomsko raziskavo	23
4.1.1.2 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoeekonomsko raziskavo	25
4.1.2 PREGLEDNI ČLANKI FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV	27
4.2 AGONISTI GLP-1	28
4.2.1 RAZISKOVALNI ČLANKI O STROŠKOVNI UČINKOVITOSTI AGONISTOV GLP-1	29
4.2.1.1 Primerjava med članki s farmakoeekonomsko raziskavo	37
4.2.1.2 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoeekonomsko raziskavo z modelom IMS CORE Diabetes.....	42
4.2.1.3 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoeekonomsko raziskavo, ki so uporabile druge vrste modelov.....	46
4.2.2 PREGLEDNI ČLANKI FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV	46
4.3 ZAVIRALCI SGLT-2	49
4.3.1 RAZISKOVALNI ČLANKI O STROŠKOVNI UČINKOVITOSTI ZAVIRALCEV SGLT-2.....	50
4.3.1.1 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoeekonomsko raziskavo	52
4.3.2 PREGLEDNI ČLANKI FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV	53
4.4 MODELI, UPORABLJENI V RAZISKAVAH.....	54
4.4.1 Značilnosti modelov.....	54

4.5 POMANJKLJIVOSTI FARMAKOEKONOMSKE PREGLEDNE RAZISKAVE	56
5 SKLEP	57
6 LITERATURA.....	58
PRILOGA	63
DEMOGRAFSKI PODATKI IN SPREMENLJIVI DEJAVNIKI TVEGANJA POPULACIJ PACIENTOV	63
Članki s farmakoekonomsko raziskavo zaviralcev DPP-4.....	63
Članki s farmakoekonomsko raziskavo agonistov GLP-1	65
Članki s farmakoekonomsko raziskavo zaviralcev SGLT-2	67
RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIP 2 NA LISTO ZZZS	68
Zdravila, razdeljena po učinkovinah	68
Eksenatid.....	68
Liraglutid.....	68
Liksiksenatid	68
Sitagliptin	69
Linagliptin	69
Vildagliptin	70
Saksagliptin	70
Dapagliflozin.....	71
Kanagliflozin.....	71
Empagliflozin.....	71

KAZALO SLIK

Slika 1: Shema izbranih študij.....	15
Slika 2: Shema izbranih raziskav, ki so vključile zaviralce DPP-4.....	16
Slika 3: Analiza raziskav (n=9) glede na uporabljene občutljivostne analize za zaviralce DPP-4.....	18
Slika 4: Analiza raziskav glede na države, v katerih je potekala analiza za zaviralce DPP-4.....	18
Slika 5: Shema raziskav, ki so obravnavale agoniste GLP-1	28
Slika 6: Analiza raziskav (n=20) glede na uporabljene občutljivostne analize za agoniste GLP-1.....	31
Slika 7: Analiza raziskav glede na države, v katerih je potekala analiza za agoniste GLP-1	31
Slika 8: Shema izbranih raziskav, ki so vključile zaviralce SGLT-2	49
Slika 9: Analiza raziskav (n=2) glede na uporabljene občutljivostne analize za zaviralce SGLT-2.....	50
Slika 10: Analiza raziskav glede na države, v katerih je potekala analiza za zaviralce SGLT-2	50

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Članki s farmakoekonomsko raziskavo, ki so vključili zaviralce DPP-4.....	17
Preglednica II: Stroški (v EUR), QALYg in LYg posameznih strategij v raziskavah	19
Preglednica III: Stroški (v EUR) in QALYg posameznih strategij različnih držav, v raziskavi Schwarz in sod. (26).....	20
Preglednica IV: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg in EUR/LYg) različnih strategij	20
Preglednica V: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg) različnih strategij večih držav raziskave Schwarz in sod. (26).....	21
Preglednica VI: Strategije, uporabljene v raziskavi McEwan P in sod. (31)	23
Preglednica VII: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg dvotirnih terapij s saksagliptinom in konvencionalnih dvotirnih terapij	23
Preglednica VIII: Primerjava med vrednostmi ICER dvotirnih terapij s saksagliptinom in konvencionalnih dvotirnih terapij (v EUR)	23
Preglednica IX: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg saksagliptina z metforminom in sulfonilsečnine z metforminom	24
Preglednica X: Primerjava med vrednostmi ICER saksagliptina z metforminom in sulfonilsečnine z metforminom (v EUR)	24
Preglednica XI: Podatki o stroških raziskav, ki so imele vključen model Cardiff (v EUR).....	25
Preglednica XII: Podatki o stroških raziskave Schwarz in sod. (26) (v EUR)	26
Preglednica XIII: Članki s farmakoekonomsko raziskavo, ki so vključili agoniste GLP-1	29
Preglednica XIV: Stroški (v EUR), LYg in QALYg posameznih strategij v raziskavah	32
Preglednica XV: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg in EUR/LYg)	34
Preglednica XVI: Primerjava med vrednostmi ICER EQW in IG (v EUR).....	37
Preglednica XVII: Primerjava med vrednostmi ICER eksenatida in IG (v EUR).....	37
Preglednica XVIII: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg liraglutida 1,2 mg in sitagliptina	38
Preglednica XIX: Primerjava med vrednostmi ICER liraglutida 1,2 mg in sitagliptina (v EUR).....	38
Preglednica XX: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg liraglutida in glimepirida, derivata SU.....	39
Preglednica XXI: Primerjava med vrednostmi ICER liraglutida in glimepirida, derivata SU (v EUR)	39
Preglednica XXII: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg v raziskavah, narejenih v ZDA.....	40
Preglednica XXIII: Primerjava med vrednostmi ICER v raziskavah, narejenih v ZDA (v EUR)	40
Preglednica XXIV: Podatki o stroških posameznih zapletov sladkorne bolezni tipa 2 v raziskavah, ki so uporabile IMS CORE Diabetes model (v EUR)	42
Preglednica XXV: Podatki o skupnih stroških raziskav z modelom IMS CORE Diabetes (v EUR).....	45
Preglednica XXVI: Članki s farmakoekonomsko raziskavo, ki so vključili zaviralce SGLT-2.....	50
Preglednica XXVII: Stroški (v EUR), QALYg in LYg posameznih strategij v raziskavah.....	51
Preglednica XXVIII: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg in EUR/LYg).....	51
Preglednica XXIX: Podatki o stroških zapletov sladkorne bolezni tipa 2, raziskave Sabale in sod. (71) (v EUR)	52
Preglednica XXX: Podatki o stroških zapletov sladkorne bolezni tipa 2, raziskave van Haalen in sod. (72) (v EUR)	52
Preglednica XXXI: Demografski podatki populacij pacientov	63
Preglednica XXXII: Spremenljivi dejavniki tveganja populacij pacientov	64
Preglednica XXXIII: Demografski podatki populacij pacientov	65
Preglednica XXXIV: Spremenljivi dejavniki tveganja populacij pacientov	66
Preglednica XXXV: Demografski podatki populacij pacientov	67
Preglednica XXXVI: Spremenljivi dejavniki tveganja populacij pacientov	67

POVZETEK

Sladkorna bolezen tipa 2 je progresivna bolezen, ki predstavlja neodzivnost posameznikovega telesa na inzulin ali izgubo sposobnosti zadostne sekrecije inzulina. Različne skupine peroralnih antidiabetikov delujejo na različne mehanizme hiperglikemije, zato lahko želen nivo glikemije dosežemo le s pomočjo primernih kombinacij zdravil različnih antidiabetikov.

V magistrski nalogi smo se lotili sistematičnega pregleda farmakoekonomskega vrednotenja novjših zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Pregledali smo raziskave, ki so primerjale zdravljenje z novjšimi in starejšimi zdravili. Sistematično smo pregledali tudi elemente vrednotenja farmakoekonomskih raziskav novjših terapij zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Osredotočili smo se na analize stroškovne učinkovitosti in analize stroškovne uporabnosti. Raziskave smo iskali v bibliografski podatkovni bazi PubMed. Od leta 2007 do marca 2015 smo zajeli 64 raziskav.

Največ raziskav je bilo narejenih z modelom IMS CORE Diabetes. Največje stroške v modelu so predstavljali stroški nefropatije in kardiovaskularnih zapletov. V povprečju so bili najvišji letni stroški na zaplet za transplantacijo ledvice (31 424 EUR v prvem letu nastanka) ter dializo (33 992 EUR), visoki pa so bili tudi povprečni stroški, povezani z zdravljenjem miokardnega infarkta in z njim povezanih zapletov (18 687 EUR v prvem letu nastanka).

Stroški novjših zdravil, ki spadajo med zaviralce DPP-4, agoniste GLP-1 in zaviralce SGLT-2, so višji od pogosto uporabljenih že uveljavljenih antidiabetikov, kot so sulfonilsečnine, tiazolidindioni in inzulini, vendar je ob uporabi novjših zdravil pogostost nastanka neželenih učinkov in zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo, manjša.

Trenutno sta stroškovno najučinkovitejši zdravili v ZDA eksenatid in liraglutid. Tudi uporaba sitagliptina je v primerjavi s sulfonilsečnino učinkovitejša, vendar glede na terapijo z eksenatidom in liraglutidom stroškovno manj učinkovita. Razlika med stroški novjših in starejših strategij za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v ZDA je majhna. Z uporabo novjših zdravil so poročali o 5 mesečnem podaljšanju zdravstveno kakovostnega življenja.

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 2, farmakoekonomsko vrednotenje, zaviralci DPP-4, agonisti GLP-1, zaviralci SGLT-2

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a progressive disease characterized by body's own resistance to the effects of insulin or the loss of capacity to produce enough insulin. Different groups of oral anti-diabetics act via different mechanisms, hence, suitable blood sugar level can only be achieved with the use of different anti-diabetic drug combinations.

In this thesis, we have undertaken a systematic review of pharmacoeconomic evaluation of newer drugs for the treatment of type 2 diabetes. We have reviewed studies comparing treatments with newer and older drugs and systematically examined the elements of the evaluation of pharmacoeconomic studies of newer therapies treating diabetes. Our focus was on the cost effectiveness analysis and cost-utility analysis. A PubMed search engine was used to search for literature and in the period from year 2007 to March 2015 we have reviewed 64 studies.

The majority of studies performed were made with IMS Core Diabetes model. Nephropathy and cardiovascular complications represented the biggest costs in the model. On average, the biggest annual cost resulted from kidney transplantation (31 424 EUR in the year of occurrence) and dialysis (33 992 EUR). Additionally, high average costs were also caused by the treatment of myocardial infarction and its complications (18 687 EUR in the year of occurrence).

The costs of newer drugs, such as DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists and SGLT-2 inhibitors are higher than older, commonly used anti-diabetics, such as sulfonylureas, thiazolidinediones and insulins. However, less frequent adverse effects and fewer complications associated with diabetes outweigh higher prices of newer medicines.

Currently, the most cost-effective drugs in the United States are exenatide and liraglutide. The use of sitagliptin compared to sulfonylurea, is more efficient, however, when compared to the therapy with exenatide and liraglutide, less cost-effective. The difference between the costs of newer and older strategies for the treatment of type 2 diabetes in the US is small. Nevertheless, the use of newer medications has been reported to provide a 5-month extension of quality-adjusted life years.

KEY WORDS: type 2 diabetes, pharmacoeconomic evaluation, DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists, SGLT-2 inhibitors

SEZNAM OKRAJŠAV

alog: alogliptin

ARG: Argentina

AUT: Avstrija

BRA: Brazilija

C: stroški terapije

cAMP: ciklični adenozinmonofosfat

CEA: analiza stroškovne učinkovitosti

CUA: analiza stroškovne uporabnosti

CHE: Švica

CHN: Kitajska

Δ COST: razlika med stroški prve in primerjane terapije

dapa: dapagliflozin

DES: diskretni simulacijski model

DEU: Nemčija

DD: dnevni odmerek

DKT: diastolični krvni tlak

DNK: Danska

DPP-4: dipeptidil peptidaza-4

EASD: European Association for the Study of Diabetes

EBID: eksenatid 2x na dan

ekse: eksenatid

EQW: eksenatid 1x na teden

ESP: Španija

FIN: Finska

FPG: nivo glukoze v plazmi na tešče

GBR: Velika Britanija

GIP: od glukoze odvisni inzulintropni polipeptid

GLIB: glibenklamid

GLIME: glimepirid

GLP-1: glukagonu podoben peptid-1

HbA1c: delež glikiranega hemoglobina

HDL-C: HDL holesterol (lipoproteini visoke gostote)

IC50: koncentracija inhibitorja, pri kateri se merjeni fiziološki odgovor zmanjša za polovico

ICER: razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti

IG: inzulin glargin

IND: Indija
INZ: inzulin
ITM: indeks telesne mase
JADE: Januvia Diabetes Economic
JPN: Japonska
Ki: konstanta inhibicije
LDL-C: LDL holesterol (lipoproteini nizke gostote)
lira: liraglutid
LY: leta življenja
LYg: pridobljena leta življenja
MF: metformin
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NHS: National Health Service
NICE: Nacionalni inštitut za zdravje in klinično odličnost
NLD: Nizozemska
NOR: Norveška
NP: ni podatka
PIO: pioglitazon
POL: Poljska
PRT: Portugalska
PSA: verjetnostna občutljivostna analiza
QALY: leta zdravstveno kakovostnega življenja
QALYg: pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja
ROSI: rosiglitazon
saksa: saksagliptin
SGLT-2: natrijev glukozni prenašalec-2
sita: sitagliptin
SKT: sistolični krvni tlak
SU: sulfonilsečnina
SWE: Švedska
T2DM: sladkorna bolezen tipa 2
TC: skupni holesterol
TC/HDL: razmerje skupnega in HDL holesterola v serumu
TZD: tiazolidindion
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
vilda: vildagliptin
ZZZS: Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

1 UVOD

Število bolnikov, ki trpijo za sladkorno boleznijo tipa 2, ves čas narašča. V letu 2015 je bilo na svetu 415 milijonov sladkornih bolnikov tipa 2, ta številka pa bo do leta 2040 predvideno narasla na 642 milijonov. Od tega ostaja 46,5 % ljudi s sladkorno boleznijo tipa 2 še vedno ne-diagnosticiranih. V letu 2015 je bilo zaradi sladkorne bolezni tipa 2 na svetu kar 5,0 milijona smrtnih žrtev. Stroški zdravstva v tem letu so bili vsaj 673 milijard dolarjev, kar predstavlja 12 % svetovnih izdatkov za zdravstvo (1).

Vse bolj izpopolnjeno razumevanje patogeneze sladkorne bolezni tipa 2 pripomore k večji izbiri novejših zdravil za zdravljenje te kompleksne metabolične motnje. Osrednji cilj zdravljenja stremi k doseganju urejenosti glikemije (ravni glukoze v krvi) in hkrati zmanjšanju tveganja za nastanek hipoglikemij. Med kazalce urejenosti glikemije spada glikiran hemoglobin (HbA1c), ki omogoča napovedno vrednost in resnost nastanka zapletov v daljšem časovnem obdobju (zadnji 2-3 meseci). Čeprav se zdi enostavneje, je v praksi doseganje tega navadno težavno. Pri uporabi zdravil za zniževanje glukoze v krvi je potrebno poleg HbA1c spremljati tudi številne druge parametre, kot so krvni tlak, telesna masa, spremembe lipidov, neželeni učinki, kakovost življenja, mikro- in makrovaskularni zapleti in smrtnost. Sladkorna bolezen tipa 2 spada med napredujoče bolezni. Ker se urejenost HbA1c tekom bolezni ves čas slabša, tudi monoterapija sčasoma ne zadostuje več. V različnih organih in tkivih se pojavlja inzulinska rezistenca, kljub urejenosti glikemije na tešče, pa lahko nastopi postprandialna hiperglikemija. Ob uporabi konvencionalnih zdravil, kot so npr. sulfonilsečnine, lahko pacient doživlja stanja hipoglikemij, pojavi pa se lahko tudi znatno povešanje telesne mase bolnika. Iskanje optimalnejših rešitev zdravljenja zato še vedno poteka. Večja pozornost je usmerjena v novejše in nekonvencionalne strategije zdravljenja, ki so učinkovite pri glikemičnem nadzoru in imajo ob-tem velik potencial za zmanjšanje neželenih učinkov in ostalih zdravstvenih stanj, ki se lahko pojavijo od neurejeni sladkorni bolezni tipa 2. Za doseganje najboljših rezultatov se prakticira kombinirano zdravljenje, z uporabo novejših in tradicionalnih zdravil (2).

1.1 Nova področja zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2

Zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 je usmerjeno v razvoj zdravil, ki delujejo na inkretinski sistem. Pri tem so pomembni derivati glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1, ang. *Glucagon-Like Peptide-1*) in od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptidi (GIP, ang. *Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide*). Gre za inkretinska hormona, ki se med

obrokom sproščata iz tankega črevesja in regulirata sekrecijo inzulina. Vloga gastrointestinalnih hormonov vključuje uravnavanje črevesne gibljivosti, izločanje želodčnega soka in encimov trebušne slinavke, krčenje žolčnika in absorpcijo hranil. Na podlagi tega sta se kmalu razvila 2 nova razreda antidiabetične terapije, agonisti GLP-1 in zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4, ang. *dipeptidyl peptidase-4*). Agonisti GLP-1 se vežejo *in vitro* in aktivirajo znani humani receptor GLP-1, katerega mehanizem delovanja posreduje ciklični adenozinmonofosfat (cAMP, ang. *cyclic adenosine monophosphate*) in/ali druge znotrajcelične poti sporočanja. V odvisnosti od glukoze se poveča ali upade izločanje inzulina iz beta celic trebušne slinavke. Zavrto je tudi izločanje glukagona, ki je pri sladkornih bolnikih tipa 2 neustrezno povečano (3). Zaviralci DPP-4 spadajo v skupino peroralnih antidiabetikov. GLP-1 in GIP preko znotrajceličnih signalnih mehanizmov, ki vključujejo cAMP, vplivata na sintezo in sproščanje inzulina iz beta celic trebušne slinavke. Sproščanje inzulina je večje, ko so koncentracije glukoze nad normalno vrednostjo. Koncentracija inzulina je višja, posledično pa je povečan vstop glukoze v tkiva. GLP-1 obenem vpliva tudi na manjše izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke. Encim DPP-4 omejuje aktivnost GLP-1 in GIP ter jih hidrolizira do neaktivnih oblik. Zato so pomembni zaviralci DPP-4, ki hidrolizo inkretinov preprečujejo (4). Receptorji GLP-1 agonistov vplivajo na znatno povečanje eksogenega hormona GLP-1, medtem ko zaviralci DPP-4 zmerno povečajo endogeni GLP-1 in kažejo tudi na porast GIP. Agonisti GLP-1 receptorjev naj bi bili, v primerjavi z zaviralci DPP-4, povezani z večjim znižanjem glikiranega hemoglobina, in sicer od -1,1 do -1,6 %, v primerjavi z -0,6 do -1,1 % (5). Z uporabo agonistov GLP-1 so poročali tudi o izgubi telesne mase, medtem ko so bolniki na terapiji z zaviralci DPP-4 ohranjali konstantno telesno maso. Zdravila so s strani bolnikov navadno dobro sprejeta, v redkih primerih se lahko pojavi slabost in bruhanje (z agonisti GLP-1) ter okužbe zgornjih dihal in glavobol (z zaviralci DPP-4) (6).

V omenjeni skupini zdravil prištevamo učinkovine eksenatid, liraglutid ter liksiksenatid, ki se aplicirajo subkutano in sitagliptin, linagliptin, vildagliptin ter saksagliptin, ki so namenjena za peroralno uporabo. Na slovenskem trgu se v sklopu teh skupin pojavljajo zdravila Bydureon, Byetta, Victoza, Janumet, Januvia, Jentaduet, Trajenta, Eucreas, Galvus, Komboglyze in Onglyza (7).

Nekoliko kasneje se je pojavila novejša skupina zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, imenovana zaviralci natrij-glukoznega koprenašalca-2 (SGLT-2, ang. *sodium glucose co-transporter-2*). Mednje spadajo močni selektivni in reverzibilni zaviralci SGLT-2,

dapagliflozin (Ki – konstanta inhibicije: 0,55 nM) in empagliflozin (IC50 – koncentracija inhibitorja, pri kateri se merjeni fiziološki odgovor zmanjša za polovico: 1,3 nmol), ki ne zavirajo drugih prenašalcev glukoze, ključnih za prenos glukoze v periferna tkiva in so hkrati mnogo krat bolj selektivni za prenašalec SGLT-2 kot SGLT-1, ki je najpomembnejši za absorpcijo glukoze v črevesju. SGLT-2 je selektivno izražen v ledvicah ter veliko manj v nekaterih drugih tkivih in je odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerularnega filtrata nazaj v krvni obtok. Zaviralci SGLT-2 izboljšajo koncentracijo glukoze v plazmi na tešče in po obroku, tako da zmanjšajo ledvično reabsorpcijo glukoze ter povzročijo njeno izločanje z urinom (8, 9). Zaviralci SGLT-2 lahko v kombinaciji s številnimi drugimi zdravili še dodatno znižajo nivo glukoze v krvi in posledično izboljšajo urejenost glikemije. Ob enem vplivajo tudi na izgubo telesne mase in znižanje vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, saj povečajo očistek natrija, ki lahko pomaga pri nadzoru hipertenzije in edemov. Pri uporabi zaviralcev SGLT-2 se lahko pojavijo glivične okužbe in okužbe sečil, zato je večja pozornost namenjena genitalni higieni. Ker delujejo na ledvice, ki predstavlja novo prijemališče delovanja, so zelo primerni za kombinirano zdravljenje (tudi z inzulinom) (10).

Prav tako so na lanskem kongresu evropskega združenja za raziskovanje sladkorne bolezni EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) oznanili, da uporaba empagliflozina vpliva na zmanjšano tveganje za smrt. Tveganje za smrt zaradi srčno-žilnega dogodka se je zmanjšalo za 38 %, tveganje za smrt iz kateregakoli drugega razloga za 32 % ter tveganje za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja za 35 %. Ugodne izide so predstavili v študiji EMPA - REG OUTCOME (11).

Med zaviralce SGLT-2 spadajo učinkovine dapagliflozin, kanagliflozin in empagliflozin, ki se aplicirajo peroralno. Tako na tujem kot tudi slovenskem trgu še vedno predstavljajo novost, v Sloveniji pa so na voljo le zdravila Forxiga, Xigduo in Jardiance (7).

1.2 Najnovejše smernice za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (12)

Za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 so na voljo številna zdravila. Pred začetkom farmakološkega zdravljenja se sladkornim bolnikom tipa 2 uvede sprememba življenjskega sloga, kar vključuje zdravo prehrano, kontrolirano telesno maso, zmerno telesno aktivnost in informiranje pacientov o bolezni. Če ob tem sladkorna bolezen še vedno ni urejena, se pacientu uvede monoterapija z metforminom (v primeru, da le-ta ni kontraindicirana). Po približno 3 mesecih se preveri delež HbA1c, ki mora biti manjši od 7,0 %. V kolikor ciljna

vrednost še vedno ni dosežena, se uvede dvotirna terapija, pri kateri se metforminu doda sulfonilsečnino, tiazolidindion, zaviralec DPP-4, zaviralec SGLT-2, agonist GLP-1 ali bazalni inzulin. Izbira zdravil temelji na preferenci bolnikov, skupni cilj vseh pa je zmanjšanje koncentracije glukoze, ob hkratnem zmanjšanju neželenih učinkov, posebno hipoglikemije. Namesto sulfonilsečnin se lahko uporabljajo tudi meglitinidi, najpogosteje pri pacientih, ki imajo neredne obroke ali po obrokih hrane padejo v hipoglikemijo. V primeru, da tarčni nivo HbA1c še vedno ni dosežen, se pacienta preusmeri na trotirno terapijo, kjer se kot zdravilo tretjega izbora uporablja sulfonilsečnina, tiazolidindion, zaviralec DPP-4, zaviralec SGLT-2, agonist GLP-1 ali inzulin. Če se tudi takšno zdravljenje ne obnese, se v zadnji stopnji poskusi s kombinirano peroralno in parenteralno terapijo. Metforminu se doda bazalni inzulin, inzulin pred obrokom ali agonist GLP-1. Smernice so splošne in veljajo za uporabo zdravil tako v ZDA kot tudi v Evropi. V nekaterih okoliščinah se uporabljajo tudi druga zdravila, kot so zaviralci alfa-glukozidaze, kolesevelam, bromokriptin in pramlintid, ki zaradi svoje skromne učinkovitosti, pogostosti apliciranja in nekaterih neželenih učinkov, niso veliko v uporabi. Uporabljajo se v dvotirni terapiji, pri pacientih, ki so preobčutljivi na metformin ali pri uporabi poročajo o kontraindikacijah (12).

Sladkorna bolezen tipa 2 je progresivna bolezen, kjer je izločanje inzulina glede na potrebe posameznika nezadostno. Nefarmakološko zdravljenje bolnikov navadno ne zadostuje, zato je zdravljenje z zdravili ključnega pomena. Kadar monoterapija ne poskrbi za urejen nivo glukoze v krvi, se je potrebno odločiti za dvotirno terapijo - z dodatkom drugega antidiabetika. V kolikor tudi dvotirna terapija ne zadošča, lahko izjemoma dodamo še tretji antidiabetik (trotirna terapija). Kombinacija je sestavljena z zdravili iz različnih farmakoloških skupin, saj le-te delujejo na različne mehanizme hiperglikemije. Le s pomočjo primernih kombinacij zdravil različnih antidiabetikov lahko dosežemo želen nivo glikemije (13).

1.3 Omejitve predpisovanja zdravil

V Sloveniji se uveljavljajo tudi omejitve predpisovanja in izdajanja zdravil, ki se navadno nanašajo na populacijsko skupino, indikacijsko področje, stopnjo izraženosti bolezni, vrsto specializacije zdravnika, obveznost predhodne odobritve strokovne komisije in časovno ali količinsko omejitev izdajanja. Zdravila so razvrščena na listo zdravil glede na njihov pomen za širšo javnost iz vidika javnega zdravja. Pri tem so ključne tudi prednostne naloge izvajanja programa zdravstvenega varstva, terapevtski pomen zdravila in njegova relativna terapevtska vrednost, farmakoekonomske analize in analize finančnih učinkov, ocena etičnih

vidikov, prioritete programov zdravstvenega varstva in podatki in ocene iz referenčnih virov (14).

1.4 Farmakoekonomske raziskave

Ekonomsko vrednotenje je zaradi omejenih virov zdravstva nujno potrebno. V ta namen se posebno za kronične in progresivne bolezni uporablja ekonomsko modeliranje.

Pri zdravljenju nas zanimata 2 izhodišči, in sicer zdravljenje z osnovno terapijo ali zdravljenje s primerjano terapijo, ki velja za najbolj optimalno.

Farmakoekonomske ocene določajo ravnotežje med stroški in klinično učinkovitostjo zdravil in so namenjene kot pomoč pri razporejanju financiranja zdravstvenega varstva. Obstajajo različni pristopi računanja stroškovne učinkovitosti novih zdravil, ki prikazujejo pomen določenega zdravila na trgu. Farmakoekonomsko vrednotenje je ključno za oblikovanje cene zdravila, v oceni pa je poleg osnovnih stroškov zdravila, potrebno upoštevati tudi stroške zdravljenja neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo in so vezani na model, uporabljen v farmakoekonomski raziskavi. Modeli ekonomske simulacije temeljijo na matematičnih enačbah, ki so narejene na podlagi razpoložljivih podatkov, pridobljenih iz različnih virov. Omenjeni podatki obsegajo kratkoročna klinična preskušanja, ki merijo učinke zdravljenja in stopnjo neželenih učinkov. S pomočjo enačb tveganja in znanih fizioloških odnosov omogočajo ekstrapolacijo rezultatov skozi čas (15, 16).

1.4.1 Simulacijski modeli

Za napovedovanje napredovanja sladkorne bolezni se vse pogosteje uporabljajo računalniški simulacijski modeli. Namenjeni so ocenitvi zdravstvenih izidov in stroškov, povezanih z različnimi strategijami zdravljenja. Z njimi lahko predvidimo pojavnost zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo in dobimo rezultate, ki kažejo na učinkovitost zdravljenja, izraženo z različnimi zdravstvenimi izidi. Glavni namen modelov je ocenitev stroškovne učinkovitosti različnih terapij obvladovanja bolezni (17).

Pri modeliranju kroničnih bolezni v raziskavah stroškovne učinkovitosti se navadno uporabljajo markovski modeli, saj tveganja za določena zdravstvena stanja naraščajo postopoma, s starostjo. Uporaba markovskih analiz je za takšne simulacije najprimernejša. Med preostale vrste modelov oziroma simulacij spadajo še simulacija diskretnih dogodkov, umetne nevronske mreže, sistemska dinamika in odločitvena analiza. Predstavitev kroničnih bolezni bi bila na primer z običajnim odločitvenim drevesom težavna, saj bi poenostavitve prikazale nerealne rezultate. Markovski model temelji na stohastičnih oziroma slučajnih

procesih, ki nastanejo v nekem daljšem časovnem obdobju. Zgrajen je tako, da zajema vse pomembne procese bolezni in njihove intervencije. Tveganje za nastanek bolezni ali nastop posamičnega dogodka je izraženo v daljšem časovnem obdobju, pomembno pa je tudi definiranje stanj in prehodov določene bolezni. Kasneje se določi še trajanje cikla in verjetnost prehodov med zdravstvenimi stanji ter se na podlagi ovrednotenih stroškov in humanističnih izidov oceni dolgotrajne stroške in izide (18).

1.4.2 Ključni parametri analiziranih farmakoekonomskih raziskav

1.4.2.1 Vidik raziskave

Vidik raziskave je pomemben parameter, ki je lahko prikazan iz vidika družbe, zavarovancev zdravstvenih storitev (plačnika) in izvajalcev zdravstvenih storitev. Rezultati raziskav so v veliki meri odvisni od izbranega vidika, zato je le-ta bistvenega pomena. Vidik plačnika je vezan le na neposredne stroške (18).

1.4.2.2 Obdobje analize

Obdobje analize se nanaša na čas, znotraj katerega so upoštevani rezultati določene raziskave. Navadno je izraženo kot število opazovanih let, včasih pa tudi kot celotno življenjsko obdobje bolnika. Pove nam, kako dolgo oz. do kdaj točno bodo izidi in stroški prisotni in posledično tudi ocenjeni (18).

1.4.2.3 Diskontna stopnja

Diskontna stopnja omogoča izračun sedanje vrednosti prihodnjih denarnih tokov (14). Ker imajo farmakoekonomske raziskave določen časovni okvir, ki lahko obsega več tednov, mesecev ali let, je potrebna temu primerna prilagoditev stroškov in izidov. V nekajtedenskih ali nekajmesečnih raziskavah navadno ne prihaja do sprememb. Pomembnejše so raziskave, ki trajajo več let, saj so stroški in izidi poročani skozi daljše časovno obdobje. Stroški zdravljenj v določenem letu morajo biti izraženi v eurih, glede na stopnjo inflacije farmacevtskih izdelkov (18). V farmakoekonomskih analizah v Sloveniji je diskontna stopnja postavljena na 5 % na leto.

1.4.2.4 Stroški

Ekonomski izidi so razdeljeni na neposredne (medicinske in nemedicinske) stroške, posredne stroške in neotipljive stroške. Neposredni medicinski stroški so povezani z zdravljenjem ali zdravstvenimi izidi in so lahko fiksni ali spremenljivi. Zajemajo hospitalizacijo, zdravstvene delavce, diagnostične in ambulantne preglede, laboratorijske

teste, materiale in stroške zdravil in njihovih neželenih učinkov. Neposredni nemedicinski stroški ne zajemajo medicinskih storitev ali uporabe materialov, vendar se še vedno nanašajo na bolezen. Mednje na primer spada prevoz na pregled, pripomočki nege na domu, posebna hrana in skrbnik. Posredni stroški nastanejo zaradi izgube ali zmanjšanja produktivnosti bolnika, kot so bolniški stalež, manjša produktivnost na delu ali odsotnost od dela in posledično nižji ali celo izgubljen osebni dohodek bolnika, invalidnost, zgodnja upokožitev ali celo prezgodnja smrt. Med neotipljive stroške pa prištevamo tiste, ki povzročajo bolečino, čustveno prizadetost in trpljenje bolnika ter svojcev zaradi bolezni (18, 19).

1.4.3 Vrste in interpretacija farmakoekonomskih raziskav

Obstajajo različni tipi farmakoekonomskih raziskav, ki se nanašajo zgolj na analizo stroškov ali na analizo stroškov in izidov. Na podlagi stroškov in učinkov se lahko lotimo celostnega vrednotenja raziskave z analizo zmanjševanja stroškov, analizo stroškovne učinkovitosti, analizo stroškovne koristnosti ali analizo stroškovne uporabnosti. Najpomembnejši in najpogosteje uporabljeni sta analiza stroškovne koristnosti (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) in analiza stroškovne učinkovitosti (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*). Slednja kot enoto učinkovitosti obravnava tudi kvantitativne zdravstvene izide, kot so znižanje LDL holesterola v krvi, število večjih koronarnih dogodkov, pridobljenih let življenja itd. Analiza stroškovne učinkovitosti se uporablja za odločanje med 2 ali več možnostmi zdravljenja, v katerih morajo biti izidi podani v istih enotah. Analiza stroškovne koristnosti se lahko izvaja na enak način kot analiza stroškovne učinkovitosti, le da v tem primeru izidi ovrednotijo kakovost življenja. Izidi v raziskavah se najpogosteje nanašajo na pridobljena leta življenja (LYg, ang. *life years gained*) in pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja (QALYg, ang. *quality-adjusted life years gained*), predstavljena kot ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*) v EUR na LYg in EUR na QALYg. Na podlagi pridobljenih rezultatov se naredi primerjava med načini zdravljenja in določi stroškovno učinkovitejšo strategijo. ICER predstavlja razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti. Preden izračunamo ICER lahko s preprosto primerjavo stroškov in učinkov strategij ugotovimo, če je katera izmed terapij dominirana ali dominantna. Kadar je določena strategija dominirana, pomeni, da obstaja druga strategija, ki izkazuje večjo učinkovitost in je hkrati tudi cenejša. Slednja strategija je v primerjavi s prvotno dominantna. Stroški zdravstvene oskrbe se ves čas povečujejo, zato želijo nova klinična preskušanja zagotoviti dokaze o potencialni koristi. Rezultat ICER je podan kot dodatni strošek zdravljenja, potreben za večjo učinkovitost določene strategije zdravljenja, ki je primerjana z alternativno strategijo. ICER predstavlja

praktičen pristop k odločanju o zdravstvenih posegih in pripomore k dopolnitvi informacij o tem, kje naj se dodelijo določena sredstva (18).

Na podlagi Pravilnika o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 35/13) so na Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) 19.6.2013 sprejeli Sklep o določitvi mejnega inkrementalnega razmerja stroškovne učinkovitosti. Mejno inkrementalno razmerje stroškovne učinkovitosti, prilagojeno za slovenski prostor, so določili na vrednost 25 000 EUR/QALYg (20). Zdravstveni svet poroča o stroškovno učinkovitih obravnavah, pri katerih ICER ne presega 30 000 EUR/QALYg. V primeru, da ICER naraste na 30 000 do 45 000 EUR/QALYg ali celo na več kot 45 000 EUR/QALYg, je uvedba zdravstvene terapije sprejeta le, če ji sledijo dobro utemeljeni dodatni razlogi (21).

1.4.4 Občutljivostne analize

Občutljivostne analize so namenjene oceni posledic nezanesljivosti pri vključenih parametrih vrednotenja ter pri predpostavkah, na podlagi katerih je razvit model (14). Služijo za preizkus stabilnosti uporabljenih modelov in ovrednotenja robustnosti rezultatov raziskave. Za vse vhodne parametre, učinke zdravljenja in stroške je značilen določen razpon vrednosti. Na podlagi občutljivostne analize lahko ugotovimo, kateri izmed parametrov bistveno vpliva na rezultat. Ločimo enostavne občutljivostne analize, ki so lahko enosmerne (vpliv ene spremenljivke) in dvo- ali večsmerne (vpliv večih spremenljivk). Pomembne so tudi verjetnostne občutljivostne analize (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*), za katere je značilno spreminjanje vseh parametrov hkrati. Poleg teh sta poznana še prag občutljivosti in analiza ekstremov, ki se nanaša na najslabši in najboljši možni izid (22).

1.5 Najpogosteje uporabljeni markovski modeli za vrednotenje učinkovitosti

1.5.1 Model Cardiff

Pogosto je v uporabi model Cardiff. Kot rezultate modelskih simulacij vključuje pojavnost mikrovaskularnih (retinopatija, nevropatija ali nefropatija) in makrovaskularnih zapletov (srčna bolezen, miokardni infarkt, nenadna smrt in cerebrovaskularna bolezen), smrtnost, stroškovno učinkovitost in stroškovno koristnost. Stroški v modelu so razdeljeni v 3 kategorije, na stroške s smrtnim izidom, stroške brez smrtnega izida in stroške vzdrževanja zdravljenja. Uporabljene so enačbe tveganja, ki temeljijo na študijah UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) in Framingham (23, 24).

1.5.2 Model IMS Core Diabetes

Med najpogosteje uporabljene modele spada model IMS Core Diabetes (25), ki projicira rezultate za različne populacije in upošteva njihove bazalne karakteristike, zgodovino zapletov pacientov, sočasno uporabljena zdravila in spreminjanje fizioloških parametrov skozi čas. V ospredje postavlja tudi strategije presejanja in upravljanje sladkorne bolezni tako ob začetku simulacije kot tudi kasneje. Dolgoročni rezultati omogočajo prikaz stroškovne učinkovitosti, stroškovne koristnosti, pojavnost mikrovaskularnih in makrovaskularnih zapletov in celokupne stroške zdravljenja (25).

1.5.3 Model JADE

Nekoliko drugačen pristop simulacije stroškovne učinkovitosti uporablja model JADE (*Januvia Diabetes Economic*), ki obsega doživljenjsko analizo, hkrati pa omogoča tudi določitev krajših časovnih okvirjev. Spada med diskretne simulacijske modele, ki omogočajo projekcijo vplivov različnih terapij na klinične izide, ki so povezani s sladkorno boleznijo. Z uporabo kompleksnega pristopa modeliranja model JADE ustrezno zajame napredovanje sladkorne bolezni in njenih zapletov. Vključuje vse možne zaplete, povezane s sladkorno boleznijo tipa 2, ki temeljijo na enačbah tveganja in algoritmih, objavljenih v UKPDS (17) (26).

1.5.4 Arhimedov model

Arhimedov model je prav tako dobro poznan model, ki ocenjuje dolgoročno stroškovno učinkovitost terapij zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Na podlagi bolezni, njenih zapletov, uporabljenih terapij zdravljenja in smernic za zdravstveno oskrbo, omogoča napoved znakov in simptomov ter napredovanja bolezni, kliničnih izidov in stroškov (27, 28).

1.5.5 Model UKPDS

V veliko pomoč je model UKPDS, ki omogoča napoved in čas nastopa sedmih, s sladkorno boleznijo povezanih zapletov in smrti. S pomočjo sistema enačb poskrbi za simulacijo dolgoročnih rezultatov in izračun QALYg in LYg. Raziskava, na kateri temelji osnovni model (obstaja namreč več različic), je bila multicentrična in randomizirana. Obravnavala je 5 102 bolnikov z na novo diagnosticirano boleznijo in je potekala 20 let (od leta 1977 do 1997), v 23 britanskih klinikah. Model UKPDS je velikokrat osnova nekaterim dobro poznanim in že uveljavljenim modelom, kot tudi mnogim novejšim, diskretnim, simulacijskim modelom (razširitev modela in uporaba novejših terapij zdravljenja) (17).

Simulacijskim modelom je skupno, da temeljijo na že objavljenih podatkih, pridobljenih iz že narejenih sistematičnih pregledov in omogočajo napoved kliničnih izidov in stroškov. Za vrednotenje učinkovitosti zdravljenja sladkorne bolezni ni dovolj le parameter, ki ocenjuje stopnjo znižanja glikiranega hemoglobina, ampak je bistveno tudi zmanjšanje nastanka zapletov. Modeli, uporabljeni v raziskavah, v osnovi opisujejo letne stroške.

2 NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je sistematični pregled farmakoekonomskih raziskav na področju novejših terapij zdravljenja sladkorne bolezni.

V magistrski nalogi se bomo osredotočili na:

- sistematični pregled raziskav, ki so primerjale novejše terapije zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 s starejšimi terapijami;
- sistematični pregled elementov vrednotenja farmakoekonomskih raziskav novejših terapij zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2.

Zanimale nas bodo stroškovne analize, ki bodo s pomočjo farmakoekonomskih modelov primerjale klinične, humanistične in ekonomske izide različnih terapij z zdravili. V namen ovrednotenja raziskav bomo izpostavili več parametrov, ki jih bomo primerjali med izbranimi članki. Potencialne koristi višjih stroškov zdravstvene oskrbe z učinkovinami, ki spadajo med zaviralce DPP-4, agoniste GLP-1 in zaviralce SGLT-2, bomo dokazovali z analizami stroškovne učinkovitosti in analizami stroškovne uporabnosti. Rezultati, na podlagi katerih bomo naredili primerjavo med različnimi terapijami zdravljenja in določili, katera zagotavlja stroškovno učinkovito zdravljenje, bodo podani kot ICER (EUR/LYg in EUR/QALYg). Na podlagi končnih rezultatov bomo ocenili, kdaj so stroški terapije glede na klinični izid sprejemljivi.

3 METODE DELA

3.1 Določitev iskalnega profila

V bibliografski podatkovni bazi PubMed smo določili ustrezni iskalni profil za zajem raziskav, ki so vezane na novejša terapije zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 in so bile objavljene od leta 2007 do marca 2015. Zanimale so nas le raziskave, ki so imele vključeno analizo stroškovne učinkovitosti ali analizo stroškovne koristnosti. Najprej smo uporabili iskalni profil `cost effectiveness AND cost utility AND type 2 diabetes`. Nato smo še več člankov poiskali z drugim iskalnim profilom `učinkovina AND cost`, pod katerim smo upoštevali učinkovine eksenatid, liraglutid, liksiksenatid, sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, saksagliptin, dapagliflozin, kanagliflozin in empagliflozin.

Skupno je bilo najdenih 332 zadetkov. Kasneje smo ugotovili, da se je v različnih iskalnih kriterijih nekaj raziskav ponovilo, tako da je bilo končno število zadetkov nekoliko nižje.

3.2 Izbor raziskav

Pričeli smo s pregledovanjem člankov in jih razporedili v več kategorij, ki so obsegale modele napovedovanja bolezni, samokontrolo in življenjski slog posameznikov, presejalne teste, stroške zdravljenja in novejša skupina zdravil z narejenimi stroškovnimi analizami raziskav.

Nato smo si zastavili ustrezne vključitvene in izključitvene kriterije.

V sistematični pregled smo zajeli članke, ki:

- so vključevali novejša zdravila in spadajo v skupine zaviralcev DPP-4, agonistov GLP-1 in zaviralcev SGLT-2,
- so imeli vključeno analizo stroškovne učinkovitosti ali analizo stroškovne koristnosti,
- so upoštevali le direktne stroške raziskav,
- so se nanašali na farmakološko zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, z uporabo zdravil.

V sistematičnem pregledu smo izključili članke, ki:

- so opisovali modele za dolgoročno napovedovanje uspešnosti terapij za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2,

- so proučevali vpliv samokontrole na napredovanje sladkorne bolezni tipa 2,
- so vrednotili vpliv spremembe življenjskega sloga na napredovanje sladkorne bolezni tipa 2,
- so vključevali presejalne teste, kjer so na podlagi kliničnih značilnosti identificirali osebe z dejavniki tveganja za sladkorno bolezen tipa 2,
- so analizirali stroške, brez vpliva na učinkovitost terapije.

Skupno število izbranih raziskav je bilo 48. Le-te smo na koncu razdelili na pregledne članke farmakoeкономskih raziskav in članke s farmakoeкономsko raziskavo in jih temu primerno tudi obravnavali.

3.3 Izbor podatkov

Raziskovalne članke smo glede na izbrano učinkovino, izpostavljeno v analizi, razporedili v 3 skupine, in sicer zaviralce DPP-4, agoniste GLP-1 in zaviralce SGLT-2. Raziskave so že imele osnovno terapijo, ki je bila nadgrajena na dvotirno ali trotirno. Pri vseh raziskavah smo spremljali:

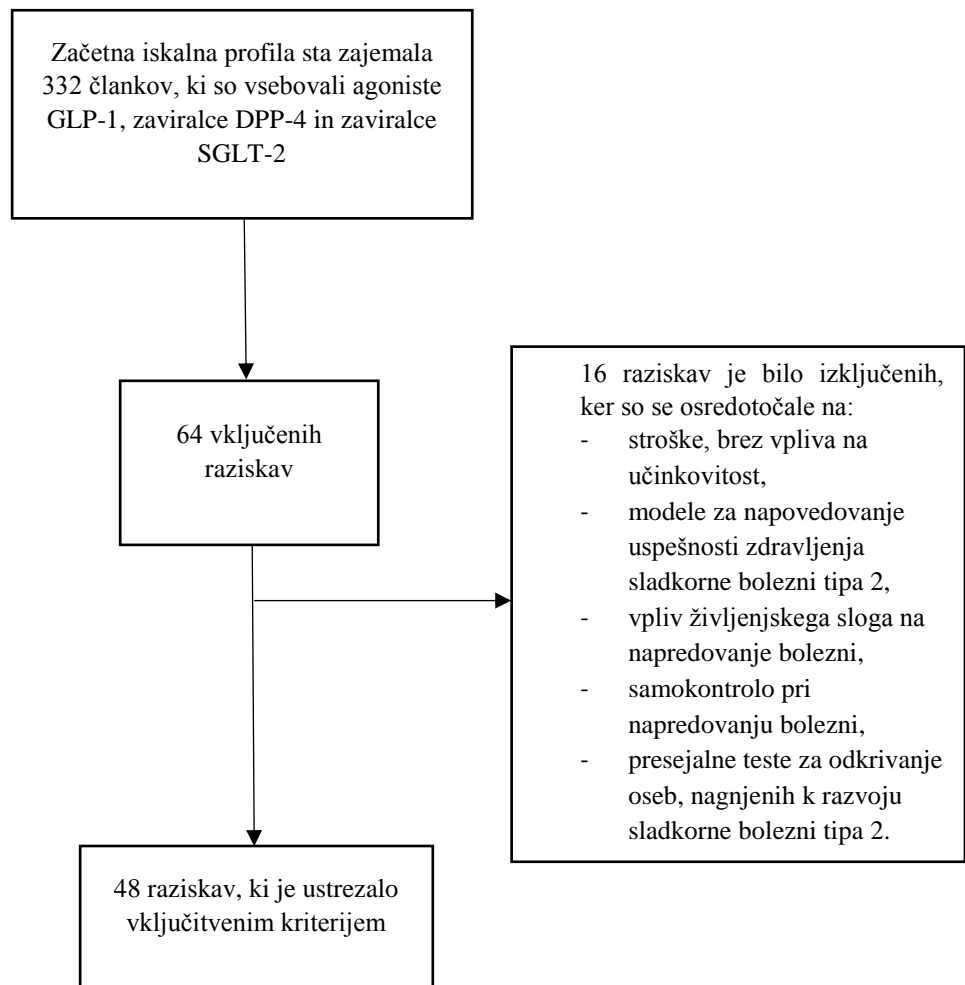
- leto publikacije in državo, v kateri je bila izvajana raziskava,
- učinkovino novejših terapij, ki je bila primerjana s starejšo,
- strategijo zdravljenja, ki je bila uporabljena v raziskavi,
- modele, ki so simulirali zdravje v življenju posameznikov,
- obdobje trajanja raziskave,
- diskontno stopnjo, upoštevano v posamezni državi,
- vidik raziskave,
- občutljivostne analize,
- demografske podatke populacij pacientov, kot so starost, delež žensk, trajanje sladkorne bolezni tipa 2, višina, delež različnih populacij v raziskavi, delež kadilcev, starost, pri kateri je bila diagnosticirana sladkorna bolezen tipa 2,
- spremenljive dejavnike tveganja populacij pacientov, kot so delež glikiranega hemoglobina, vrednost glukoze v plazmi na tešče, nivo skupnega holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola in trigliceridov, vrednost sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka, telesno maso, letno pridobitev telesne mase ter indeks telesne mase,

- vrsto neposrednih medicinskih stroškov, ki so jih izpostavili,
- stroškovno analizo različnih terapij, kjer so izračunali dodatni strošek zdravljenja na pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja (EUR/QALYg) in pridobljena leta življenja (EUR/LYg).

Navedene parametre smo upoštevali le pri člankih s farmakoekonomsko raziskavo. Preglednih člankov farmakoekonomskih raziskav se nismo lotili na enak način, temveč so služili le za primerjavo. Podali smo oceno o prednostih in slabostih že narejenih sistematičnih pregledov, katerih končne ugotovitve smo primerjali z našimi in kot zaključek dodali konstruktivno kritiko.

Zaradi raznovrstnosti rezultatov je bilo podajanje le-teh zelo kompleksno, prav zaradi raznolikosti pa včasih primerjava med vsemi raziskavami ni bila možna. Smiselni način podajanja rezultatov smo morali določiti sami. Izbrane podatke smo sistematično prikazali v preglednicah.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA



Slika 1: Shema izbranih študij

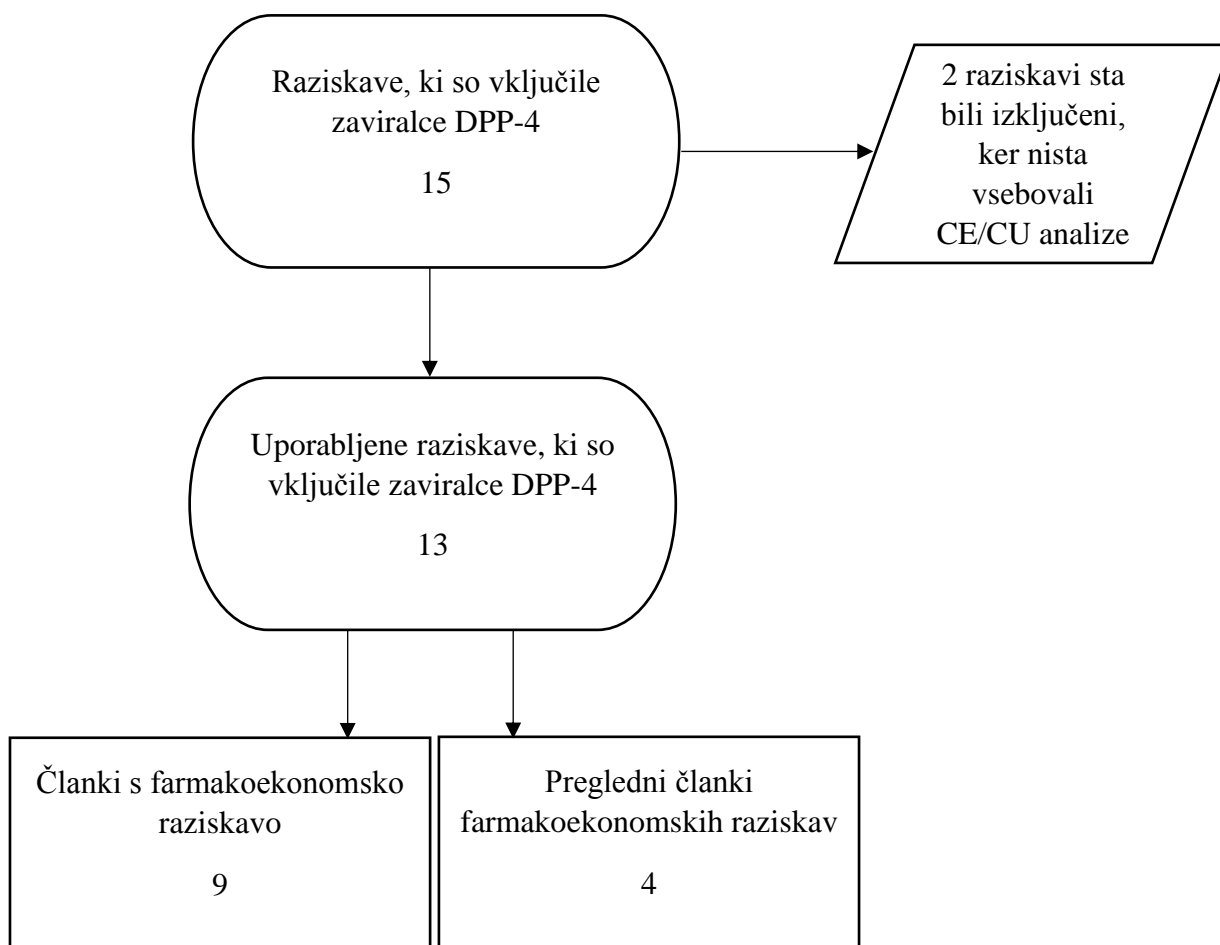
Začetni iskalni profil, sestavljen iz 332 člankov, je zajemal 99 člankov, ki so ustrezali iskalnemu profilu »cost effectiveness AND cost utility AND type 2 diabetes« in 233 člankov, ki so se nanašali na iskalni kriterij »učinkovina AND cost«. Med različnimi razredi zdravil so bili rezultati sledeči: 131 rezultatov je obsegalo skupino agonistov GLP-1 (eksenatid, liraglutid, liksiksenatid), 91 jih je bilo povezanih z zaviralci DPP-4 (sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, sakasgliptin) in 11 z zaviralci SGLT-2 (dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin). Potek izbora raziskav je prikazan na sliki 1.

Večina raziskav je bila izvedena z vidika plačnika (vidik zdravstvenega zavarovanja). V raziskave so bili vključeni zgolj neposredni medicinski stroški. Vidiku, kjer bi poleg neposrednih stroškov v ospredje postavili tudi indirektno stroške, avtorji izbranih raziskav niso posvečali veliko pozornosti. Izjema je bila le raziskava Steen Carlsson in sod. (29), kjer

so upoštevali tudi vidik družbe, zato so v stroške vključili še izgubo produktivnosti, ki lahko nastane zaradi sladkorne bolezni. Obdobje trajanja raziskave se je od primera do primera razlikovalo. Trajala so od 5 let in vse do celotnega življenjskega obdobja. Tudi diskontna stopnja je v raziskavah nihala od 1,5 do 5 % in je veljala za stroške ter klinične in humanistične izide. Učinkovitost je bila v raziskavah predstavljena z LYg in QALYg. Stroški vseh raziskav so bili pretvorjeni v EUR. Predstavljeno je bilo razmerje prirastka stroškov glede na prirastek učinkovitosti, in sicer v EUR na LYg ter EUR na QALYg.

4.1 ZAVIRALCI DPP-4

Pod določenim iskalnim kriterijem smo zajeli 15 raziskav, ki so vključevale zaviralce DPP-4, ki so sitagliptin, vildagliptin in saksagliptin. Od teh smo 2 raziskavi izključili, saj nista vsebovali analize stroškovne učinkovitosti ali stroškovne koristnosti. Od preostalih 13 člankov je bilo 9 člankov s farmakoekonomsko raziskavo, na katerih temeljijo končni rezultati, 4 članki farmakoekonomskih raziskav pa so bili pregledni. Shema izbranih raziskav je prikazana na spodnji sliki (slika 2).



Slika 2: Shema izbranih raziskav, ki so vključile zaviralce DPP-4

4.1.1 RAZISKOVALNI ČLANKI O STROŠKOVNI UČINKOVITOSTI ZAVIRALCEV DPP-4

V preglednici I so predstavljeni raziskovalni članki s farmakoeкономsko raziskavo, ki so obravnavali zaviralce DPP-4.

Preglednica I: Članki s farmakoeкономsko raziskavo, ki so vključili zaviralce DPP-4

Avtor in leto publikacije	Država	Terapija	Primerjava	CE/CU analiza	Model	Obdobje analize	Diskontna stopnja
Nita in sod., 2012 (30)	BRA	dvotirna	saksa + MF vs PIO + MF; saksa + MF vs ROSI + MF	CU	diskretni simulacijski model, na podlagi UKPDS	40 let	5 % letno
McEwan in sod., 2010 (31)	GBR	dvotirna in večtirna	*	CE	model Cardiff	90 let**	NP
Schwarz in sod., 2008 (26)	več držav ^a	dvotirna	sita + MF vs ROSI + MF; sita + MF vs SU + MF; sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF	CU	model JADE	NP	od 3% (SWE, AUT), do 6% (ESP)
Teramachi in sod., 2013 (32)	JPN	dvotirna	sita vs vilda vs alog***	CU	NP	NP	NP
Viriato in sod., 2014 (33)	PRT	dvotirna	vilda + MF vs SU + MF	CU	simulacijski model na ravni bolnika, ki temelji na UKPDS	40 let	5 % letno
Elgart in sod., 2013 (23)	ARG	dvotirna	saksa + MF vs SU + MF	CU	model Cardiff	20 let	3,5 % letno
Erhardt in sod., 2012 (24)	DEU	dvotirna	saksa + MF vs SU + MF	CU	model Cardiff	40 let	3 % letno
Grzeszczak in sod., 2012 (34)	POL	dvotirna	saksa + MF vs INZ + MF; saksa + SU vs INZ + SU	CU	model Cardiff	40 let	5 % in 3,5 % letno
Granström in sod., 2012 (35)	SWE	dvotirna	saksa + MF vs SU + MF	CU	model Cardiff	celotno življenjsko obdobje	3 % letno

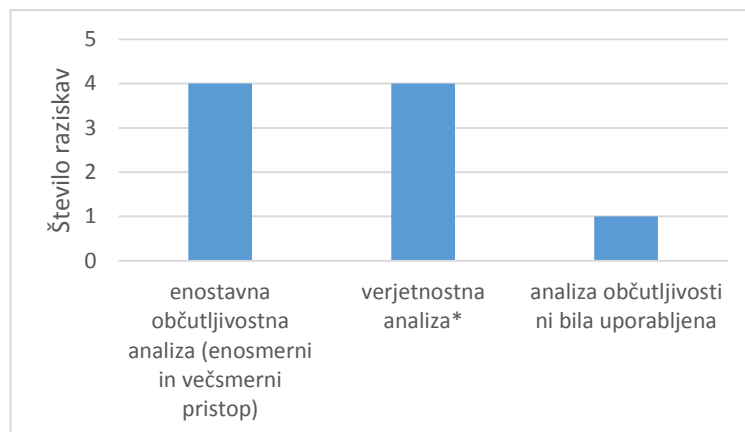
BRA: Brazilija, GBR: Velika Britanija, JPN: Japonska, PRT: Portugalska, ARG: Argentina, DEU: Nemčija, POL: Poljska, SWE: Švedska

^a[AUT: Avstrija, FIN: Finska, PRT: Portugalska, GBR: Velika Britanija - Škotska, ESP: Španija, SWE: Švedska]

*zaviralec DPP-4 ni bil definiran; **podatki so bili zbrani za zadnjih 10 let; ***primerjava sitagliptina (100 mg), vildagliptina (100 mg in 50 mg) in alogliptina (25 mg) s sitagliptinom (50 mg)

CE: analiza stroškovne učinkovitosti, CU: analiza stroškovne uporabnosti, NP: ni podatka

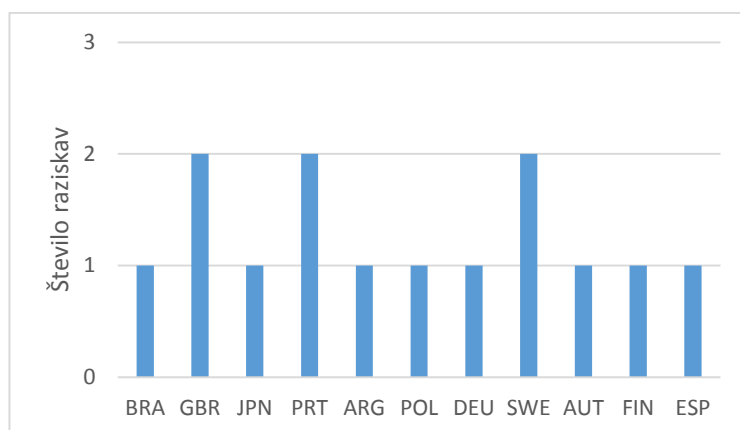
saksa: saksagliptin, ROSI: rosiglitazon, PIO: pioglitazon, MF: metformin, sita: sitagliptin, SU: sulfonilsečnina, vilda: vildagliptin, alog: alogliptin, INZ: inzulin, NP



Slika 3: Analiza raziskav (n=9) glede na uporabljene občutljivostne analize za zaviralce DPP-4

*vse raziskave z verjetnostno analizo občutljivosti so imele narejeno tudi enostavno občutljivostno analizo

V večini izbranih raziskav so naredili analize občutljivosti, ki so sestavni del farmakoeкономskih raziskav. Štiri raziskave so naredile enostavno občutljivostno analizo, 4 so ob tej izvedle še testiranje z verjetnostno analizo, v 1 raziskavi pa o narejenih analizah občutljivosti niso poročali. Opisana analiza je prikazana na zgornji sliki (slika 3).



Slika 4: Analiza raziskav glede na države, v katerih je potekala analiza za zaviralce DPP-4

BRA: Brazilija, GBR: Velika Britanija, JPN: Japonska, PRT: Portugalska, ARG: Argentina, POL: Poljska, DEU: Nemčija, SWE: Švedska, AUT: Avstrija, FIN: Finska, ESP: Španija

Slika 4 prikazuje število raziskav, ki so bile izvedene v določenih državah. V večini primerih je bila narejena le 1 raziskava stroškovne učinkovitosti zaviralcev DPP-4 na državo. V 3 državah sta bili narejeni 2 raziskavi (Velika Britanija, Portugalska in Švedska). Raziskava Schwarz in sod. (26) je v raziskavo vključila več držav.

Preglednica II: Stroški (v EUR), QALYg in LYg posameznih strategij v raziskavah

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Nita in sod. (30)									
saksa + MF vs PIO + MF	25 259	28 315	10,55	10,42	12,17	12,16	0,13	0,01	-3 056
saksa + MF vs ROSI + MF	25 259	28 222	10,55	10,41	12,17	12,15	0,14	0,02	-2 963
Viriato in sod. (33)									
vilda + MF vs SU + MF	14 409	13 248	5,77	5,64	7,75	7,66	0,13	0,09	1 161
Elgart in sod. (23)									
saksa + MF vs SU + MF	8 165	7 084	9,54	9,32	20,84	20,76	0,22	0,08	1 081
Erhardt in sod. (24)									
saksa + MF vs SU + MF	38 163	36 550	13,42	13,31	15,63	15,62	0,11	0,01	1 613
Grzeszczak in sod. (34)									
saksa + MF vs INZ + MF	8 156	7 204	13,33	13,20	22,58	22,58	0,13	< 0,01	952
saksa + SU vs INZ + SU	8 365	7 448	13,31	13,18	22,53	22,53	0,13	< 0,01	917
Granström in sod. (35)									
saksa + MF vs SU + MF	17 889	16 429	12,56	12,46	14,72	14,72	0,10	< 0,01	1 460

1: prva terapija, 2: primerjana terapija, C: stroški terapije, QALY: leta zdravstveno kakovostnega življenja, QALYg: pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja, LY: leta življenja, LYg: pridobljena leta življenja, Δ COST: razlika med stroški prve in primerjane terapije

Stroški različnih strategij, predstavljenih v preglednici II, so nihali od 7 084 do 38 163 EUR. Vsaka raziskava je bila narejena v svoji državi. Potekale so v Braziliji, na Portugalskem, v Argentini, v Nemčiji, na Poljskem in na Švedskem. Tudi leto publikacije članka je med raziskavami variiralo. Izdani so bili od leta 2012 do 2014, od tega jih je bilo 2/3 publiciranih v letu 2012.

Preglednica III: Stroški (v EUR) in QALYg posameznih strategij različnih držav, v raziskavi Schwarz in sod. (26)

Referenca	QALYg	Δ COST
sita + MF vs ROSI + MF (ESP)	0,033	5
sita + MF vs ROSI + MF (GRB)	0,016	36
sita + MF vs ROSI + MF (PRT)	0,063	-687
sita + MF vs ROSI + MF (FIN)	0,044	208
sita + MF vs ROSI + MF (SWE)	0,052	-214
sita + MF vs ROSI + MF (AUT)	0,040	-127
sita + MF vs SU + MF (ESP)	0,078	1 046
sita + MF vs SU + MF (GBR)	0,095	1 097
sita + MF vs SU + MF (PRT)	0,056	331
sita + MF vs SU + MF (FIN)	0,078	1 073
sita + MF vs SU + MF (SWE)	0,068	830
sita + MF vs SU + MF (AUT)	0,037	760
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (ESP)	0,084	1 033
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (GBR)	0,103	1 109
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (PRT)	0,056	339
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (FIN)	0,086	1 130
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (SWE)	0,045	558
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (AUT)	0,050	678

V raziskavi Schwarz in sod. (26) posamični stroški, pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja in pridobljena leta življenja, niso bili podani. Zabeležili so zgolj razlike različnih učinkov terapij (QALYg) in njihove razlike v ekonomskem bremenu (Δ COST). Rezultati so bili podani na bolnika. Kjer je bila razlika stroškov zapisana s predznakom minus, je pomenilo, da je bila terapija z zaviralci DPP-4, v tem primeru s sitagliptinom, dominantna v primerjavi s primerjalno strategijo. Stroški in učinki sitagliptina so bili favorizirani. Rezultati so predstavljeni v preglednici III.

Preglednica IV: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg in EUR/LYg) različnih strategij

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Nita in sod. (30)		
saksa + MF vs PIO + MF	*	*
saksa + MF vs ROSI + MF	*	*
Viriato in sod. (33)		
vilda + MF vs SU + MF	9 072	/
Elgart in sod. (23)		
saksa + MF vs SU + MF	4 884	13 572
Erhardt in sod. (24)		
saksa + MF vs SU + MF	13 931	241 896
Grzeszczak in sod. (34)		
saksa + MF vs INZ + MF	6 574	**
saksa + SU vs INZ + SU	5 906	562 125
Granström in sod. (35)		
saksa + MF vs SU + MF	10 395	/

*terapija s saksagliptinom je dominantna, **terapija z inzulinom je dominantna

V preglednici IV lahko vidimo, da je ICER raziskav nihal od 4 884 do 13 931 EUR/QALYg in od 13 572 do 562 125 EUR/LYg na bolnika. V raziskavi Nita in sod. (30) je strategija z zaviralcem DPP-4 v obeh primerih predstavljala učinkovitejšo in cenejšo izbiro. Saksagliptin je bil dominanten, zato izračun razmerja stroškov in učinkov ni bil smiseln.

Preglednica V: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg) različnih strategij večih držav raziskave Schwarz in sod. (26)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)
sita + MF vs ROSI + MF (ESP)	149
sita + MF vs ROSI + MF (GRB)	2 250
sita + MF vs ROSI + MF (PRT)	*
sita + MF vs ROSI + MF (FIN)	4 766
sita + MF vs ROSI + MF (SWE)	*
sita + MF vs ROSI + MF (AUT)	*
sita + MF vs SU + MF (ESP)	13 440
sita + MF vs SU + MF (GBR)	11 547
sita + MF vs SU + MF (PRT)	5 949
sita + MF vs SU + MF (FIN)	13 737
sita + MF vs SU + MF (SWE)	12 219
sita + MF vs SU + MF (AUT)	20 350
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (ESP)	12 301
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (GBR)	10 767
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (PRT)	6 029
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (FIN)	13 112
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (SWE)	12 311
sita + MF vs SU + MF, kasneje ROSI + MF (AUT)	13 655

*terapija s sitagliptinom je dominantna

ICER različnih terapij, narejenih v večih državah in povzetih v 1 samem članku, se je gibal v velikem razponu, in sicer od 149 do 20 350 EUR. Vrednosti so prikazane v razpredelnici V. Vključeni so bili Španci, Britanci, Portugalci, Finci, Švedi in Avstrijci. Raziskava je bila objavljena leta 2008. V vseh državah je bil dodatek zaviralca DPP-4 stroškovno učinkovitejši. V 3 državah je zdravljenje s sitagliptinom popolnoma prevladalo nad alternativno strategijo z rosiglitazonom, ki spada v skupino tiazolidindionov. Raziskovalce je bolj kot podaljšana pričakovana življenjska doba zanimala kvaliteta življenja bolnikov, zato je bila vrednost ICER podana le na pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja na bolnika.

V raziskavi Teramachi in sod. (32) se izračunan ICER ni skladal z ICER-ji v ostalih raziskavah. Navadno se računa strošek zdravljenja, ki je potreben za urejenost enega pacienta, tukaj pa so gledali zgolj spremembo v nivoju glikiranega hemoglobina in nato na podlagi tega izračunali razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti. Modela v raziskavi niso definirali, na podlagi izračuna ICER-ja pa lahko sklepamo, da ni bil kompleksen.

Tudi raziskava McEwan in sod. (31) ni bila ekvivalentno primerljiva z ostalimi. Naredili so analizo stroškov in učinkovitosti (cost effectiveness ratio), v kateri učinki med posameznimi terapijami niso bili primerljivi. Za takšne strategije je značilno, da učinek 1 ni enak učinku 2. Skupni parameter učinkovitosti za primerjavo med raziskavami, QALYg, ni bil uporabljen.

Kot že navedeno je bila raziskava Schwarz in sod. (26) nekoliko obsežnejša in je kot rezultat podajala rezultate, predstavljene posamično za vsako vključeno državo.

Večina terapij, ki so jih opisovali v raziskavah, je bila dvotirnih. Novejše učinkovine, dodane metforminu, so primerjali s starejšimi terapijami, kot so sulfonilsečnine, tiazolidindioni in inzulini. V raziskavi Teramachi in sod. (32) so analizirali zaviralce DPP-4 znotraj skupine, kjer so različne odmerke novejših učinkovin, primerjali s 50 mg sitagliptinom. Raziskava McEwan in sod. (31) je bila nekoliko bolj specifična, saj so v članku primerjali le skupine zdravil, medtem ko novejših učinkovin niso posebej definirali. Prav tako se je tukaj dvotirna terapija prepletala s trotirno. Izpostavili so tudi pomembnost vrstnega reda dodajanja skupin zdravil. Ugotoviti so želeli, kdaj bi bilo smiselno uvesti zaviralce DPP-4, takoj po metforminu ali kasneje. Ko so bolniki vstopili v model, so bili najprej deležni enotirne terapije, torej zdravljenja z metforminom. Nato se spremljali bolnikov HbA1c in s pomočjo dinamičnih spremenljivk in enačb ocenili, kakšen bo HbA1c skozi čas. V naprej določene HbA1c vrednosti so bile v pomoč pri stopnjevanju terapije na dvotirno ali celo trotirno. V skladu s smernicami NICE (Nacionalnega inštituta za zdravje in klinično odličnost) je bila narejena raziskava, kjer so bile določene mejne vrednosti za dvotirno in trotirno terapijo 6,5 in 7,5 %. Nižji mejni pragovi HbA1c (določeni s smernicami NICE) so pripomogli k temu, da so posamezniki hitreje napredovali skozi enotirno in dvotirno terapijo in so bili dalj časa izpostavljeni trotirni terapiji, katera je prinašala tudi dodatno višje stroške. Ugotovili so, da so bili s trojno terapijo strategij 1 in 2, ki sta vključevali MF, SU in TZD (tiazolidindion), povezani neželeni učinki. Pri strategiji 3 in 4 so imeli dodatni stroški dober vpliv na obvladovanje bolezni. Povezani so bili z večjo učinkovitostjo, ki je bila izražena z večjim številom pridobljenih let zdravstveno kakovostnega življenja. QALYg je bil najvišji s strategijo 3 in najnižji s strategijo 1. Posamezne strategije so podrobneje predstavljene v preglednici VI.

V vseh raziskavah so prišli do istih zaključkov, ki so trdili, da so zaviralci DPP-4, v primerjavi s starejšimi zdravili, stroškovno učinkovitejši. Do nasprotnega rezultata so prišli le v raziskavi Grzeszczak in sod. (34), kjer so za obe terapiji izračunali isto število pridobljenih let življenja in sklepali, da je zaradi nižjih stroškov zdravljenja terapija metformina z inzulinom stroškovno učinkovitejša od terapije metformina s saksagliptinom. To je veljalo le za izračun pridobljenih let življenja, ki niso bila opredeljena s kakovostjo. Na drugi strani pa je analiza stroškovne koristnosti opozorila na stroškovno učinkovitost terapije s saksagliptinom.

Preglednica VI: Strategije, uporabljene v raziskavi McEwan in sod. (31)

Strategija 1	Strategija 4	Strategija 2	Strategija 3
MF	MF	MF	MF
MF + SU	MF + SU	MF + TZD	MF + zaviralec DPP-4
MF + SU + TZD	MF + SU + zaviralec DPP-4	MF + TZD + SU	MF + zaviralec DPP-4 + SU

4.1.1.1 *Primerjava med članki s farmakoekonomsko raziskavo*

V preglednicah VII in VIII je predstavljena primerjava med dvotirnimi terapijami s saksagliptinom in konvencionalnimi dvotirnimi terapijami.

Preglednica VII: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg dvotirnih terapij s saksagliptinom in konvencionalnih dvotirnih terapij

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Nita et al (30)									
saksa + MF vs PIO + MF	25 259	28 315	10,55	10,42	12,17	12,16	0,13	0,01	-3 056
saksa + MF vs ROSI + MF	25 259	28 222	10,55	10,41	12,17	12,15	0,14	0,02	-2 963
Elgart in sod. (23)									
saksa + MF vs SU + MF	8 165	7 084	9,54	9,32	20,84	20,76	0,22	0,08	1 081
Erhardt in sod. (24)									
saksa + MF vs SU + MF	38 163	36 550	13,42	13,31	15,63	15,62	0,11	0,01	1 613
Grzeszczak in sod. (34)									
saksa + MF vs INZ + MF	8 156	7 204	13,33	13,20	22,58	22,58	0,13	< 0,01	952
saksa + SU vs INZ + SU	8 365	7 448	13,31	13,18	22,53	22,53	0,13	< 0,01	917
Granström in sod. (35)									
saksa + MF vs SU + MF	17 889	16 429	12,56	12,46	14,72	14,72	0,10	< 0,01	1 460

Preglednica VIII: Primerjava med vrednostmi ICER dvotirnih terapij s saksagliptinom in konvencionalnih dvotirnih terapij (v EUR)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Nita in sod. (30)		
saksa + MF vs PIO + MF	*	*
saksa + MF vs ROSI + MF	*	*
Elgart in sod. (23)		
saksa + MF vs SU + MF	4 884	13 572
Erhardt in sod. (24)		
saksa + MF vs SU + MF	13 931	241 896
Grzeszczak in sod. (34)		
saksa + MF vs INZ + MF	6 574	**
saksa + SU vs INZ + SU	5 906	562 125
Granström in sod. (35)		
saksa + MF vs SU + MF	10 395	/

*terapija s saksagliptinom je dominantna, **terapija z inzulinom je dominantna

V raziskavah Nita in sod. (30), Elgart in sod. (23), Erhardt in sod. (24), Grzeszczak in sod. (34) in Granström in sod. (35) so se osredotočili predvsem na ugodne učinke saksagliptina,

uporabljenega v dvotirni terapiji z metforminom ali sulfonilsečnino. Kombinirane peroralne antidiabetike so primerjali z različnimi konvencionalnimi dvotirnimi terapijami. Zdravljenje s saksagliptinom se je izkazalo kot stroškovno učinkovitejše. Nasproten rezultat je bil prikazan le v 1 primeru, kjer je bila strategija z inzulinom in metforminom, v primerjavi s saksagliptinom in metforminom, stroškovno učinkovitejša. V raziskavi Grzeszczak in sod. (34) so sicer zabeležili večjo učinkovitost saksagliptina, vendar je bila cena zdravila, v primerjavi z inzulinom, veliko višja. Razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti (vezano le na pridobljena leta življenja) je bilo z uporabo inzulina ugodnejše.

Preglednica IX: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg saksagliptina z metforminom in sulfonilsečnine z metforminom

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Elgart in sod. (23)									
saksa + MF vs SU + MF	8 165	7 084	9,54	9,32	20,84	20,76	0,22	0,08	1 081
Erhardt in sod. (24)									
saksa + MF vs SU + MF	38 163	36 550	13,42	13,31	15,63	15,62	0,11	0,01	1 613
Granström in sod. (35)									
saksa + MF vs SU + MF	17 889	16 429	12,56	12,46	14,72	14,72	0,10	< 0,01	1 460

Preglednica X: Primerjava med vrednostmi ICER saksagliptina z metforminom in sulfonilsečnine z metforminom (v EUR)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Elgart in sod. (23)		
saksa + MF vs SU + MF	4 884	13 572
Erhardt in sod. (24)		
saksa + MF vs SU + MF	13 931	241 896
Granström in sod. (35)		
saksa + MF vs SU + MF	10 395	/

Raziskave Elgart in sod. (23), Erhardt in sod. (24) in Granström in sod. (35) so naredile primerjavo enakih strategij, kombinirane terapije saksagliptina z metforminom in sulfonilsečnine z metforminom. Inkrementalno razmerje med stroški in učinkovitostjo je bilo v vseh 3 raziskavah podobno. Zdravljenje s saksagliptinom in metforminom ter sulfonilsečnino in metforminom, v raziskavi Erhardt in sod. (24), je bilo povezano s podobno pričakovano življenjsko dobo (LYg = 0,01) in izboljšano kakovostno pričakovano življenjsko dobo (QALYg = 0,12). Ker je zdravljenje s saksagliptinom, v primerjavi s sulfonilsečnino, prinašalo veliko višje stroške, je bila razlika v dodatnem strošku zdravljenja (med ICER (EUR/QALYg) in ICER (EUR/LYg)) ogromna. Vrednosti so predstavljene v preglednicah IX in X.

4.1.1.2 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoeconomsko raziskavo

Stroški zdravstvenih stanj v raziskavah so bili vezani na različne modele.

Stroški zdravstvenih stanj v raziskavah, v katerih so uporabili model Cardiff, so predstavljeni v preglednici XI. Stroški s smrtnim izidom in stroški brez smrtnega izida so bili poročani za leto, v katerem so se zgodili, stroški vzdrževanja pa so se navezovali na stroške preživelih za vsa nadaljnja leta.

Preglednica XI: Podatki o stroških raziskav, ki so imele vključen model Cardiff (v EUR)

Raziskava	Fatalni stroški	Ne-fatalni stroški	Stroški vzdrževanja	Stroški hipoglikemije	Država in leto publikacije
McEwan in sod. (31)	18 355	46 466	25 317	/	Velika Britanija, 2010
Elgart in sod.* (23)	12 085	12 085	9 255	92**	Argentina, 2013
Erhardt in sod. (24)	18 836	124 448	93 017	/	Nemčija, 2012
Grzeszczak in sod. (34)	4 577	27 149	20 468	/	Poljska, 2012
Granström in sod. (35)	35 457	57 421	3 126	/	Švedska, 2012

*fatalni in ne-fatalni stroški so bili enaki

**stroški hipoglikemije pri Elgart in sod. niso bili razvrščeni v nobeno od navedenih skupin stroškov (fatalni, ne-fatalni ali stroški vzdrževanja)

Skupno so največje stroške predstavljali ne-fatalni stroški, ki so bili povzročeni s primeri bolnikov, ki zahtevajo hospitalizacijo. V raziskavah, z uporabljenim modelom Cardiff, so nihali od 12 085 do 124 448 EUR. Fatalni stroški raziskav so bili najnižji in so se v povprečju gibali od 4 577 do 35 457 EUR. Stroški vzdrževanja pa so se pojavljali v razponu od 3 126 do 93 017 EUR.

V raziskavo Nita in sod. (30) so prav tako vključili stroške obravnave ishemične bolezni srca, miokardnega infarkta, srčnega popuščanja, možganske kapi, amputacije, slepote in terminalne odpovedi ledvic, vendar stroški niso bili podani na enak način kot v raziskavah, ki so temeljile na modelu Cardiff. Tudi v raziskavo Viriato in sod. (33) so bili vključeni stroški zdravljenja ishemične bolezni srca, miokardnega infarkta, srčnega popuščanja, možganske kapi, amputacije, slepote in ledvične odpovedi ter dodani še stroški hipoglikemije in hude hipoglikemije, vendar je bil prikaz izračunanih stroškov, v primerjavi z raziskavami z modelom Cardiff, drugačen. Ne glede na neenako razdelitev stroškov, smo ugotovili podobnost v podrobnejši primerjavi stroškov. Tako v raziskavi Nita in sod. (30), v kateri je bil uporabljen diskretni simulacijski model, kot tudi v raziskavi Viriato in sod. (33), kjer je bil narejen simulacijski model na ravni bolnika in pri vseh raziskavah, ki so imele

vključen model Cardiff, so bili temelji in enačbe tveganja postavljeni na podlagi modela UKPDS.

Raziskava Teramachi in sod. (32) je bila edina, v katero niso vključili stroškov zapletov in vzdrževanja, temveč so pri svojem izračunu upoštevali le stroške zdravil.

Preglednica XII: Podatki o stroških raziskave Schwarz in sod. (26) (v EUR)

Stroški dogodka v prvem letu	ESP	GBR	PRT	FIN	SWE	AUT
sladkorna bolezen brez zapletov	942	581	1 254	3 337	341	303
ishemična bolezen srca	901	4 177	3 981	5 812	21 957	7 660
miokardni infarkt (ne-fatalni)	3 677	8 055	10 059	7 947	25 802	9 155
srčno popuščanje	2 008	4 659	4 047	7 554	14 763	5 644
možganska kap	1 266	12 466	4 742	17 593	34 929	5 194
amputacija ene noge	3 322	16 042	16 383	27 168	14 876	8 913
slepota na eno oko	1 709	10 551	1 732	1 257	4 572	1 296
ledvična odpoved	3 594	28 965	4 446	58 117	9 765	48 500
miokardni infarkt (fatalni)	2 785	2 116	3 818	1 940	1 966	9 155
možganska kap (fatalna)	2 896	10 909	2 419	6 842	1 481	5 194
srčno popuščanje (fatalno)	2 758	4 659	2 303	1 940	1 481	5 644
amputacija (fatalna)	2 896	16 042	974	1 940	7 438	8 913
ledvična odpoved (fatalna)	2 895	28 965	5 295	1 940	4 883	24 250
umrljivost zaradi sladkorne bolezni	2 859	12 538	3 160	5 321	1 966	6 913
hipoglikemija	41,44	10,46	12,99	52,80	53,99	44,19
SKUPNI STROŠKI	34 549,44	160 735,46	64 625,99	148 760,80	146 273,99	146 778,19

V raziskavi Schwarz in sod. (26), kjer je bilo vključenih več držav, so upoštevali model JADE, ki ima svojevrsten način podajanja stroškov. Predstavili so stroške zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo - za prvo leto in stroške zdravljenja neželenih učinkov zdravil v prvem ciklu dogodkov (prav tako za vsako državo posamično). Na podlagi le-teh so lahko predvideli stroške dogodkov v naslednjih letih.

Iz preglednice XII je razvidno, da so najvišje stroške zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo in nastalih v prvem letu, zabeležili v Veliki Britaniji, najnižje pa v Španiji.

Ker je model temeljil na osnovi enačb in tveganj, objavljenih v UKPDS 68, so bili stroški vsebinsko (z nekaj izjemami) enaki stroškom v ostalih raziskavah, ki so proučevale zaviralce DPP-4. Zaradi drugačne razdelitve in upoštevanje časovne analize, jih ni bilo mogoče enačiti s stroški v ostalih raziskavah.

Primerjave stroškov za zdravila med raziskavami nismo naredili, saj so bile posamezne raziskave izvajane v različnih časovnih obdobjih in so zato cene zdravil zelo variirale. Primerjava med številnimi spremljanimi terapijami zdravljenja tako ne bi bila smiselna.

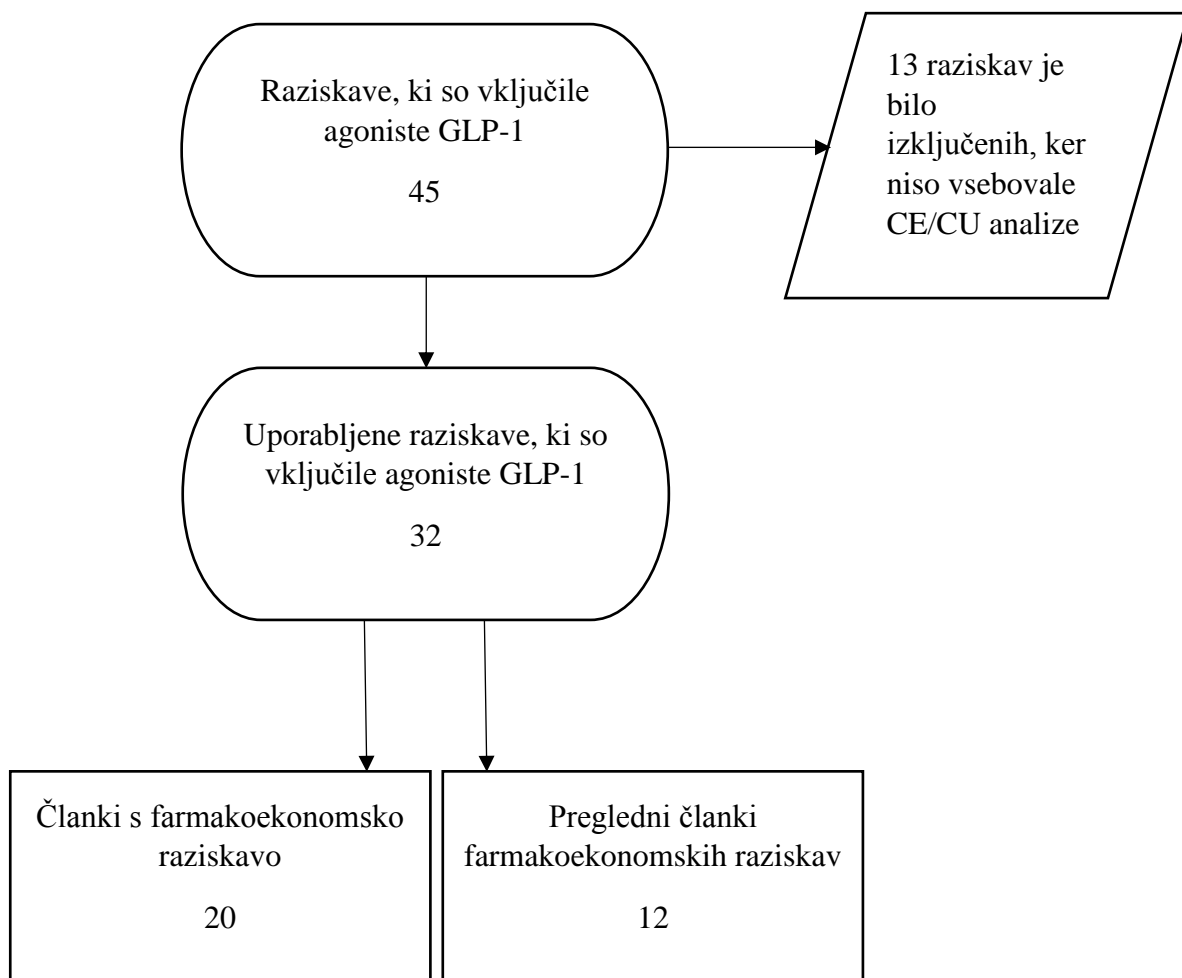
4.1.2 PREGLEDNI ČLANKI FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV

V naboru člankov, ki vključujejo zaviralce DPP-4, smo zasledili 4 pregledne raziskave farmakoekonomskih raziskav. Od teh sta 2, Barnard in sod. (36) in Ballav in sod. (37), pregledali razpoložljive podatke o učinkovitosti, varnosti in koristnosti fiksnih kombinacij metformina in sitagliptina. Večjo pozornost so namenili znižanju glikiranega hemoglobina, glukoze v plazmi na tešče in po obroku, funkciji beta celic, spremembi nivoja skupnega, HDL in LDL holesterola ter trigliceridov, pogostosti hipoglikemij, izgubi telesne mase in neželenim učinkom. Te parametre so v različnih kliničnih raziskavah primerjali z dobljenimi vrednostmi z učinkovino iz druge skupine zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 ali s placebom. Osredotočenost le na tiste raziskave, ki so proučevale farmakološke in klinične izide kombinacij sitagliptina z metforminom, predstavlja veliko pomanjkljivost teh 2 raziskav. Prav tako niso naredili analiz stroškovne učinkovitosti. Raziskava Scheen in sod. (38) je bila zastavljena nekoliko širše, saj je vključila pregled randomiziranih kliničnih raziskav in oceno večih zaviralcev DPP-4, in sicer sitagliptina, vildagliptina, saksagliptina, alogliptina in linagliptina. Predstavili so neposredno primerjavo s preostalimi zdravili za znižanje glukoze v krvi in s placebom v različnih kombinacijah (kot dodatek sulfonilsečnini ali tiazolidindionu ali kot dodatek zdravljenju z inzulinom). Osredotočili so se tudi na uporabo zaviralcev DPP-4 pri posebnih populacijah ljudi, zlasti pri starejših in bolnikih z ledvično okvaro. V posameznih raziskavah so gledali spremembo glikiranega hemoglobina in telesne mase, ponekod pa vpliv na funkcijo celic beta ter pojavnost hipoglikemij. Tudi tukaj niso izvajali analize stroškovne učinkovitosti, so pa poudarili pomembnost farmakoekonomskih raziskav. Raziskava Waugh in sod. (39) je bila od vseh preglednih člankov najprimernejša. Naredili so sistematični pregled raziskav klinične učinkovitosti in njihovo ekonomsko oceno. Spremljali so nivo glikiranega hemoglobina, pogostost hipoglikemičnih epizod, spremembe telesne mase, neželenih učinkov, kakovosti življenja in stroškov. V raziskavi so izpostavili tudi probleme in omejitve, kot so sprememba stroškov med pregledom, zastaranje stroškov po določenem času po objavi raziskave in primanjkljaj dolgoročnih rezultatov, ki bi lahko ocenili učinke na mikro- in makrovaskularne zaplete. V raziskavah so računali QALYg in rezultate podali z oceno ICER.

V večini preglednih člankov farmakoekonomskih raziskav se analiz stroškovne učinkovitosti, ki je sicer v naši nalogi osrednjega pomena, niso lotili. V nekaterih raziskavah (36, 37) so proučevali samo eno izmed fiksnih kombinacij novejših zdravil, medtem ko je naš sistematični pregled sestavljen iz večih kombinacij zdravil. Zaradi tega smo pridobili relevantnejše in reprezentativnejše končne rezultate. Tako v preglednih člankih farmakoekonomskih raziskav kot tudi v naši nalogi, smo prišli do skupne ugotovitve, ki je izpostavila problem pridobivanja dolgoročnih podatkov raziskav, ki za novejša terapije predstavljajo veliko oviro. Na koncu smo prišli do podobnih rezultatov, ki so v ospredje postavili novejša terapije zdravljenja.

4.2 AGONISTI GLP-1

Pod določenim iskalnim kriterijem smo zajeli 45 raziskav, ki so vključevale agoniste GLP-1. Kot je razvidno na sliki 5 smo od vseh izbranih raziskav 13 le-teh izključili, saj niso vsebovale CE/CU analize. Preostalih 32 raziskav smo razdelili na 20 člankov s farmakoekonomsko raziskavo in 12 preglednih raziskav.



Slika 5: Shema raziskav, ki so obravnavale agoniste GLP-1

4.2.1 RAZISKOVALNI ČLANKI O STROŠKOVNI UČINKOVITOSTI AGONISTOV GLP-1

V preglednici XIII so predstavljeni raziskovalni članki s farmakoekonomske raziskavo, ki so obravnavali agoniste GLP-1.

Preglednica XIII: Članki s farmakoekonomske raziskavo, ki so vključili agoniste GLP-1

Avtor in leto publikacije	Država	Terapija	Primerjava	CE/CU analiza	Model	Obdobje analize	Diskontna stopnja
Fonseca in sod., 2013 (40)	ESP	dvotirna	EQW vs EBID; EQW vs IG	CU	model IMS Core Diabetes	35 let ali smrt	3 % letno
Samyshkin in sod., 2012 (41)	ZDA	dvotirna	EQW vs IG	CU	model IMS Core Diabetes	35 let	3 % letno
Mittendorf in sod., 2009 (42)	DEU	dvotirna	EQW vs IG	CU	model IMS Core Diabetes	10 let ali smrt	5 % letno
Beaudet in sod., 2011 (43)	GBR	dvotirna	EQW vs IG	CU	model IMS Core Diabetes	50 let	3,5 % letno
Gao in sod., 2012 (44)	CHN	dvotirna	lira 1,8 mg vs GLIME	CU	model UKPDS Outcomes	30 let	3 % letno
Davies in sod., 2012 (45)	GRB	dvotirna	lira 1,2 mg vs GLIME; lira 1,8 mg vs GLIME; lira 1,2 mg vs sita; lira 1,8 mg vs sita	CU	model IMS Core Diabetes	5 let, nato bazalna terapija inzulina	3,5 % letno
Lee in sod., 2012 (46)	ZDA	dvotirna	lira 1,2 mg vs sita; lira 1,8 mg vs sita	CU	model IMS Core Diabetes	35 let	3 % letno
Steen Carlsson in sod., 2014 (29)	SWE	dvotirna	lira 1,2 mg vs GLIME; lira 1,2 mg vs sita	CU	IHE kohortni model	40 let	3 % letno
Mezquita Raya in sod., 2013 (47)	ESP	dvotirna	lira 1,2 mg vs sita	CU	model IMS Core Diabetes	celotno življenjsko obdobje	3 % letno
Guillermin in sod., 2012 (48)	ZDA	dvotirna	EQW vs sita; EQW vs PIO	CU	model IMS Core Diabetes	35 let	3 % letno
Sinha in sod., 2010 (49)	ZDA	dvotirna	ekse vs GLIB; sita vs GLIB	CU	posebni model, zasnovan na markovskem modelu	celotno življenjsko obdobje	3 % letno
Gaebler in sod., 2012 (50)	ZDA	dvotirna	EQW vs INZ (76 %); INZ (100 %) vs INZ (76 %); PIO vs INZ (76 %)*	CU	Arhimedov model	20 let	diskontna stopnja ni bila uporabljena
Valentine in sod., 2011 (51)	več držav ^a	dvotirna	lira vs EBID	CU	model IMS Core Diabetes	več kot 40 let	Od 1,5 do 3 %**

Avtor in leto publikacije	Država	Terapija	Primerjava	CE/CU analiza	Model	Obdobje analize	Diskontna stopnja
Goodall in sod., 2011 (52)	ESP	dvotirna	ekse vs IG	CU	model IMS Core Diabetes	30 let	3 % letno
Lee in sod., 2010 (53)	ZDA	dvotirna in večtirna	lira + MF in/ali GLIME vs EBID + MF in/ali GLIME	CU	model IMS Core Diabetes	35 let	3 % letno
Brändle in sod., 2009 (54)	CHE	dvotirna	ekse vs IG	CU	model IMS Core Diabetes	35 let	2,5 % letno
Woehl in sod., 2008 (55)	GBR	dvotirna	ekse vs IG	CU	DES	40 let	3,5 % letno
Minshall in sod., 2008 (56)	ZDA	dvotirna in večtirna	MF in/ali SU vs MF in/ali SU + ekse	CU	model IMS Core Diabetes	30 let	3 % letno
Ray in sod., 2007 (57)	GBR	dvotirna	ekse vs IG	CU	model IMS Core Diabetes	35 let	3,5 % letno
Lee in sod., 2011 (58)	ZDA	dvotirna	lira 1,2 mg in lira 1,8 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	CU	model IMS Core Diabetes	35 let	3 % letno

ZDA/USA: Združene države Amerike, CHN: Kitajska, CHE: Švica

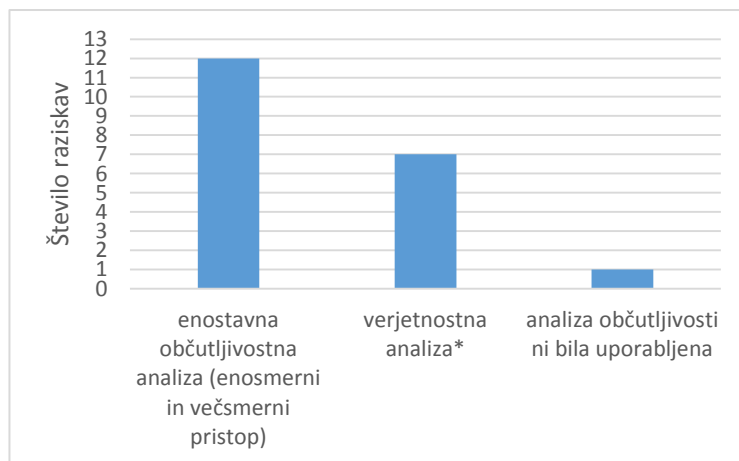
^a[CHE: Švica, DNK: Danska, NOR: Norveška, FIN: Finska, NLD: Nizozemska, AUT: Avstrija]

DES: diskretni simulacijski model

*76 % in 100 % zdravljenje z inzulinom je opredeljeno z adherenco in predstavlja delež predpisanih odmerkov, ki jih je bolnik vzel v določenem časovnem obdobju

**diskontna stopnja variira med državami

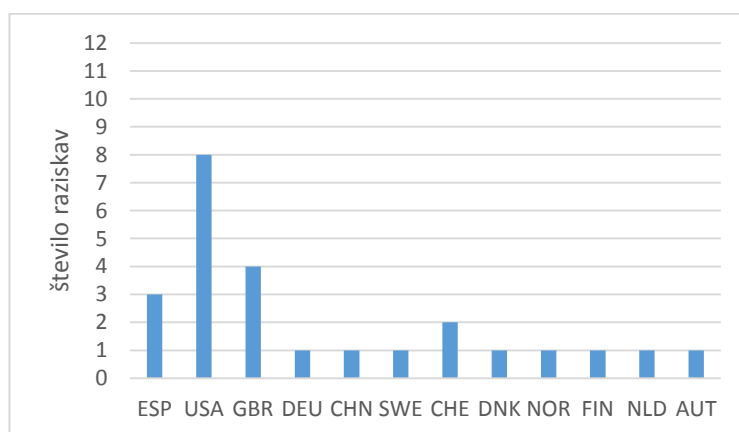
lira: liraglutid, GLIME: glimepirid, ekse: eksenatid, IG: inzulin glargin, EBID: eksenatid 2x na dan, EQW: eksenatid 1x na teden, GLIB: glibenklamid



Slika 6: Analiza raziskav (n=20) glede na uporabljene občutljivostne analize za agoniste GLP-1

*vse raziskave z verjetnostno analizo občutljivosti so imele narejeno tudi enostavno občutljivostno analizo

V raziskavah agonistov GLP-1 so večinoma izvajali enostavne občutljivostne analize. O njih so poročali v kar 12 raziskavah. Sedem raziskav je poleg enostavne naredilo še verjetnostno analizo, v 1 primeru pa analize občutljivosti niso omenjali. Pregled občutljivostnih analiz je prikazan na sliki 6.



Slika 7: Analiza raziskav glede na države, v katerih je potekala analiza za agoniste GLP-1

ESP: Španija, USA/ZDA: Združene države Amerike, GRB: Velika Britanija, DEU: Nemčija, CHN: Kitajska, SWE: Švedska, CHE: Švica, DNK: Danska, NOR: Norveška, FIN: Finska, NLD: Nizozemska, AUT: Avstrija

Ena raziskava (51) je v analizo vključila več držav. V ZDA je bilo število raziskav bistveno višje kot v ostalih državah in je obsegalo skoraj polovico vseh raziskav, ki so opisovale agoniste GLP-1. Drugod je bila po večini zabeležena le 1 raziskava stroškovne učinkovitosti agonistov GLP-1 na državo. Število raziskav na državo je predstavljeno na sliki 7.

Preglednica XIV: Stroški (v EUR), LYg in QALYg posameznih strategij v raziskavah

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Fonseca in sod. (40)									
EQW vs EBID	50 434	50 949	9,20	8,96	/	/	0,24	/	-515
EQW vs IG	45 520	43 366	8,71	8,53	/	/	0,18	/	2 154
Samyshkin in sod. (41)									
EQW vs IG	62 041	58 903	8,48	8,23	12,32	12,00	0,25	0,32	3 138
Mittendorf in sod. (42)									
EQW vs IG	22 095	18 242	4,87	4,59	6,74	6,73	0,28	0,01	3 853
Beaudet in sod. (43)									
EQW vs IG	36 023	32 789	8,03	7,89	11,93	11,81	0,14	0,12	3 234
Gao in sod. (44)									
lira 1,8 mg vs GLIME	18 732	13 410	11,30	11,10	12,50	12,40	0,20	0,10	5 322
lira 1,2 mg vs GLIME	15 664	13 410	10,80	11,10	12,00	12,40	-0,30	-0,40	2 254
lira 0,6 mg vs GLIME	12 749	13 410	10,60	11,10	11,80	12,40	-0,50	-0,60	-611
Davies in sod. (45)									
lira 1,2 mg vs GLIME	26 155	22 604	7,76	7,44	/	/	0,32	/	3 551
lira 1,8 mg vs GLIME	28 147	22 604	7,73	7,44	/	/	0,29	/	5 543
lira 1,2 mg vs sita	25 766	23 588	7,52	7,34	/	/	0,18	/	2 178
lira 1,8 mg vs sita	27 400	23 588	7,64	7,36	/	/	0,30	/	3 812
Lee in sod., 2012 (46)									
lira 1,2 mg vs sita	60 822	56 952	8,83	8,62	13,00	12,84	0,21	0,16	3 870
lira 1,8 mg vs sita	66 840	56 952	8,98	8,62	13,19	12,84	0,36	0,35	9 888
Steen Carlsson in sod. (29)									
lira 1,2 mg vs GLIME	od 120 502 do 175 350	od 111 519 do 165 762	od 8,32 do 10,3	od 8,00 do 9,94	od 11,95 do 14,33	od 11,84 do 14,20	od 0,32 do 0,36	od 0,11 do 0,13	od 8 983 do 9 588
lira 1,2 mg vs sita	od 110 773 do 164 071	od 104 738 do 157 373	od 8,55 do 10,53	od 8,21 do 10,15	od 12,32 do 14,68	od 12,23 do 14,57	od 0,34 do 0,38	od 0,09 do 0,11	od 6 035 do 6 698
Mezquita Raya in sod. (47)									
lira 1,2 mg vs sita	54 684	52 387	9,04	8,87	14,05	13,91	0,17	0,14	2 297
Guillermin in sod. (48)									
EQW vs sita	38 823	40 368	9,56	9,28	13,76	13,48	0,28	0,28	-1 545
EQW vs PIO	38 823	39 474	9,56	9,32	13,76	13,59	0,24	0,17	-651
Sinha in sod. (49)									
ekse vs GLIB	62 191	45 536	15,30	15,21	/	/	0,09	/	16 655
sita vs GLIB	59 652	45 536	15,33	15,21	/	/	0,12	/	14 116
Gaebler in sod. (po 20 letih) (50)									
INZ (100 %) vs INZ (76 %)	118 152	116 559	15,87	15,8	/	/	0,07	/	1 593
EQW vs INZ (76 %)	112 815	116 559	16,06	15,8	/	/	0,26	/	-3744
PIO vs INZ (76 %)	117 462	116 559	15,81	15,8	/	/	0,01	/	904

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Valentine in sod. (51)									
lira vs EBID (CHE)	50 883	49 860	7,93	7,78	12,23	12,09	0,15	0,14	1 023
lira vs EBID (DNK)	36 497	35 133	7,83	7,71	11,82	11,73	0,12	0,09	1 364
lira vs EBID (NOR)	31 045	29 180	7,53	7,39	11,35	11,22	0,14	0,13	1 865
lira vs EBID (FIN)	43 173	41 805	8,28	8,12	12,57	12,41	0,16	0,16	1 368
lira vs EBID (NLD)	32 806	31 412	9,09	8,92	13,84	13,67	0,17	0,17	1 394
lira vs EBID (AUT)	32 448	31 282	7,82	7,68	11,84	11,70	0,14	0,14	1 166
Goodall in sod. (52)									
ekse vs IG	47 010	37 704	8,59	7,98	11,94	11,83	0,61	0,11	9 306
Lee in sod., 2010 (53)									
lira + MF/GLIME ali oba vs EBID + MF/GLIME ali oba	95 383	85 519	8,46	8,14	12,83	12,64	0,32	0,19	9 864
Brändle in sod. (54)									
ekse vs IG	69 319	63 936	7,94	7,51	11,55	11,47	0,43	0,08	5 383
Woehl in sod. (55)									
ekse vs IG (brez prekinitev)	21 625 544	13 776 656	7,68	7,86	/	/	-0,18	/	7 848 888
ekse vs IG (neuspehi ekse niso upoštevani)	19 678 449	13 800 496	7,00	7,87	/	/	-0,87	/	5 877 953
ekse vs IG (po neuspehu ekse preklop na IG)	20 920 551	13 800 496	7,70	7,87	/	/	-0,17	/	7 120 055
Minshall in sod. (po 30ih letih) (56)									
ekse + MF in/ali SU vs MF in/ali SU	63 744	49 892	6,33	5,81	9,63	9,10	0,52	0,53	13 852
Ray in sod. (57)									
ekse vs IG	44 796	29 694	7,39	6,95	10,66	10,61	0,44	0,05	15 102
Lee in sod., 2011 (58)									
lira 1,2 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	73 540	55 655	8,83	8,06	13,34	12,37	0,77	0,97	17 885
lira 1,8 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	87 896	55 655	8,90	8,06	13,41	12,37	0,84	1,04	32 241

Preglednica XV: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg in EUR/LYg)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Fonseca in sod. (40)		
EQW vs EBID	*	/
EQW vs IG	12 084	/
Samyshkin in sod. (41)		
EQW vs IG	12 777	/
Mittendorf in sod. (42)		
EQW vs IG	13 746	238 201
Beaudet in sod. (43)		
EQW vs IG	17 713	27 676
Gao in sod. (44)		
lira 1,8 mg vs GLIME	31 676	/
lira 1,2 mg vs GLIME	**	/
lira 0,6 mg vs GLIME	**	/
Davies in sod. (45)		
lira 1,2 mg vs GLIME	10 850	/
lira 1,8 mg vs GLIME	18 947	/
lira 1,2 mg vs sita	11 311	/
lira 1,8 mg vs sita	12 016	/
Lee in sod., 2012 (46)		
lira 1,2 mg vs sita	9 888	/
lira 1,8 mg vs sita	27 806	/
Steen Carlsson in sod. (29)		
lira 1,2 mg vs GLIME	od 26 285 do 29 665	/
lira 1,2 mg vs sita	od 17 298 do 18 701	/
Mezquita Raya in sod. (47)		
lira 1,2 mg vs sita	13 266	/
Guillermin in sod. (48)		
EQW vs sita	*	/
EQW vs PIO	*	/
Sinha in sod. (49)		
ekse vs GLIB	194 795	/
sita vs GLIB	116 219	/
Valentine in sod. (51)		
lira vs EBID (CHE, DNK, NOR, FIN, NLD, AUT)	6 902, 11 805, 13 546, 8 459, 8 119, 8 516	/
Goodall in sod. (52)		
ekse vs IG	15 068	86 300
Lee in sod., 2010 (53)		
lira + MF/GLIME ali oba vs EBID + MF/GLIME ali oba	30 667	/
Brändle in sod. (54)		
ekse vs IG	12 495	66 456
Woehl in sod. (55)***		
ekse vs IG (brez prekinitiv)	****	/
Minshall in sod. (po 30ih letih) (56)		
ekse + MF in/ali SU vs MF in/ali SU (56)	26 995	26 280
Ray in sod. (57)		
ekse vs IG	34 159	/
Lee in sod., 2011 (58)		
lira 1,2 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	13 403	/
lira 1,8 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	38 511	/

*EQW dominira

**liraglutid 1,2 mg in 0,6 mg sta stroškovno neučinkovita

***vse 3 terapije eksenatida v primerjavi z IG (brez prekinitiv; neuspehi eksenatida niso upoštevani; po neuspehu eksenatida preklop na IG)

****eksenatid dominira

Primerjane vrednosti raziskav z GLP-1 agonisti, kot so stroški, LYg, QALYg in ICER, so predstavljeni v preglednicah XIV in XV.

Izračunan dodatni strošek zdravljenja, ki za določeno strategijo zagotavlja večjo učinkovitost oz. dodaten učinek na zdravljenje glede na drugo primerjano terapijo, je med raziskavami zelo variiral, in sicer od 6 902 do 38 511 EUR/QALYg in od 27 676 do 238 201 EUR/LYg (za letne stroške na bolnika). Višje vrednosti, kar 116 219 EUR/QALYg in 194 795 EUR/QALYg, so bile izračunane v raziskavi Sinha in sod. (49), saj so bile podane za celotno življenjsko obdobje bolnika. Do razlik med vrednostmi ICER je prišlo predvsem zaradi različnih uporabljenih zdravil in tudi vpliva leta publikacije člankov na ceno zdravil. Posamezne države so dajale določenim zapletom, ki so nastali zaradi sladkorne bolezni, različno težo. S tem so bili povezani različno visoki stroški. Vsi ti dejavniki so oblikovali razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti.

Izpostaviti je potrebno tudi raziskave z dominantnimi terapijami, ki so bile hkrati cenejše in učinkovitejše. Mednje je spadala raziskava Fonseca in sod. (40), kjer je terapija eksenatida (1x na teden), v primerjavi z eksenatidom (2x na dan), dominirala in raziskava Guillermin in sod. (48), kjer je prav tako dominirala terapija eksenatida (1x teden), vendar tokrat v primerjavi s sitagliptinom in pigolitazonom.

Uporabljene terapije zdravljenja, ki so bile izvajane v raziskavah, so bile večinoma dvotirne. Drugačen potek zdravljenja je bil zabeležen le v 2 raziskavah, in sicer raziskavi Minshall in sod. (56) in Lee in sod., 2010 (53). V dvotirnih terapijah so učinkovino iz skupine agonistov GLP-1 primerjali bodisi z drugo učinkovino iste skupine, učinkovino zaviralcev DPP-4 ali pa s starejšo terapijo zdravljenja, kot so sulfonilsečnine, tiazolidindioni in inzulini. Vse terapije zdravljenja so bile dodane osnovni terapiji metformina. V nekaterih raziskavah so pri uporabi liraglutida upoštevali različne odmerke zdravila. To je bilo v raziskavah Davies in sod. (45), Lee in sod., 2012 (46) in Lee in sod., 2011 (58). V raziskavah Steen Carlsson in sod. (29) in Mezquita Raya in sod. (47) so zdravili le z liraglutidom jakosti 1,2 mg, v Gao in sod. (44) pa so primerjali 3 različne odmerke terapij liraglutida (0,6 mg, 1,2 mg in 1,8 mg) z uporabo glimepirida, ki spada v skupino sulfonilsečnin. Strategiji z 0,6 mg in 1,2 mg liraglutidom se nista izkazali kot stroškovno učinkoviti. Stroški liraglutida 0,6 mg so bili višji od stroškov glimepirida. QALY in LY so bila z uporabo liraglutida 1,2 mg in 0,6 mg nižja kot v terapiji z glimepiridom. V raziskavah Valentine in sod. (51) in Lee in sod., 2010 (53), odmerek liraglutida ni bil definiran.

V raziskavi Minshall in sod. (56) so osnovno terapijo metformina in/ali sulfonilsečnine primerjali z isto terapijo, kateri je bil dodan eksenatid. Ugotovili so, da je ne glede na terapijo, ki je bila enkrat dvotirna in drugič večtirnna, izstopala strategija, ki je imela dodan eksenatid. Posledično je bila stroškovno učinkovitejša. Tudi v raziskavi Lee in sod., 2010 (53) ni bilo pomembno ali je terapija dvotirna ali trotirna. Stroški in pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja so bistveno variirali le glede na to, ali so za zdravljenje uporabljali liraglutid ali eksenatid (2x na dan).

Raziskava Gaebler in sod. (50) je od ostalih raziskav nekoliko izstopala. Ukvarjala se je s stroškovno učinkovitostjo 3 terapij, z uporabo inzulina, pioglitazona in eksenatida. Med drugim so bolnike, ki so bili na inzulinu ločili še glede na zavzetost za zdravljenje, ki je bilo v prvi skupini 100 %, v drugi pa 76 %. Predanost bolnikov zdravljenju navadno pove ali jemljejo svoje zdravilo pravilno, redno in v skladu z navodili. Primerjali so 3 strategije, in sicer zdravljenje z inzulinom (100 %) proti zdravljenju z inzulinom (76%), pioglitazon proti inzulinu (76 %) in eksenatid (1x na teden), v primerjavi z inzulinom (76 %). Kot stroškovno učinkovita se je izkazala le terapija z eksenatidom (1x na teden). Zanimivo je, da je bila terapija z inzulinom (100 %), v primerjavi z inzulinom (76 %), le zanemarljivo učinkovitejša. Zaradi večjih stroškov, ki sledijo večji porabi inzulina, je bila brez dvoma stroškovno neučinkovita. Po primerjavi vrednosti ICER z ostalimi raziskavami smo ugotovili, da je bil tukaj izračunan veliko manjši dodaten strošek na pacienta, kot v terapijah drugih raziskav. Če bi tako kot v ostalih raziskavah tudi tukaj delili razliko stroškov z razliko učinkov, bi bil rezultat neprimerljivo višji in se ne bi skladal z zabeleženim. Glede na to, da so uporabili specifičen model, ki ga nismo zasledili v nobeni drugi raziskavi, smo sklepali, da so se izračuna stroškovne učinkovitosti lotili na drugačen način, ki ni primerljiv z ostalimi raziskavami. Vrednosti ICER zato nismo direktno primerjali z drugimi rezultati.

Širše gledano so bile terapije, ki so opisovale agoniste GLP-1, stroškovno učinkovitejše od starejših terapij s sulfonilsečninami, tiazolidindioni in inzulini. V primerjavah znotraj skupine je bil liraglutid z odmerkom 1,8 mg stroškovno učinkovitejši kot liraglutid 1,2 mg. Tudi eksenatid (1x na teden), v primerjavi z eksenatidom (2x na dan), je bil favoriziran. V raziskavah Valentine in sod. (51) in Lee in sod., 2010 (53) so naredili primerjavo liraglutida z eksenatidom (2x na dan). V obeh primerih je prevladal liraglutid. Primerjava med agonisti GLP-1 in zaviralci DPP-4 je v ospredje postavila agoniste GLP-1 (liraglutid je bil stroškovno učinkovitejši kot sitagliptin, eksenatid je bil stroškovno učinkovitejši kot

sitaglitpin). Do nasprotujočih se rezultatov je prišlo le v raziskavi Woehl in sod. (55). V tem članku so trdili, da je inzulin glargin stroškovno učinkovitejši. Po vseh njihovih izračunih je bil inzulin glargin dominanten, kar pomeni, da je bilo zdravljenje z njim cenejše in hkrati učinkovitejše.

4.2.1.1 Primerjava med članki s farmakoekonomsko raziskavo

Preglednica XVI: Primerjava med vrednostmi ICER EQW in IG (v EUR)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Fonseca in sod. (40)		
EQW vs IG	12 084	/
Samyshkin in sod. (41)		
EQW vs IG	12 777	/
Mittendorf in sod. (42)		
EQW vs IG	13 746	238 201
Beaudet in sod. (43)		
EQW vs IG	17 713	27 676

Preglednica XVII: Primerjava med vrednostmi ICER eksenatida in IG (v EUR)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Goodall in sod. (52)		
ekse vs IG	15 068	86 300
Woehl in sod. (55)		
ekse vs IG	*	/
Ray in sod. (57)		
ekse vs IG	34 159	/

*IG dominira

Raziskave, ki so primerjale terapijo z eksenatidom (1x na teden) z inzulinom glarginom, so prikazale podobne rezultate. Dodatni strošek zdravljenja, potreben za večjo učinkovitost, je za zdravljenje z eksentidom, glede na zdravljenje z inzulinom glarginom, nihalo od 12 084 do 17 713 EUR na bolnika. Učinkovitost je bila predstavljena v pridobljenih letih zdravstveno kakovostnega življenja. V raziskavah Mittendorf in sod. (42) in Beaudet in sod. (43) so računali tudi razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti, kjer so kot učinkovitost upoštevali pridobljena leta življenja. Tukaj sta se izračuna med raziskavama zelo razlikovala. V raziskavi Mittendorf in sod. (42) je bil rezultat skoraj 10 krat večji kot v raziskavi Beaudet in sod. (43). Zdravljenje z EQW in IG, v raziskavi Mittendorf in sod. (42), je bilo povezano s podobno pričakovano življenjsko dobo (LYg = 0,016) in izboljšano kakovostno pričakovano življenjsko dobo (QALYg = 0,280). Ker je zdravljenje z EQW, v primerjavi z IG, prinašalo veliko višje stroške, je bila razlika v dodatnem strošku zdravljenja (med ICER (EUR/QALYg) in ICER (EUR/LYg)) ogromna. Vrednosti so predstavljene v preglednicah XVI in XVII.

V raziskavah Goodall in sod. (52), Woehl in sod. (55) in Ray in sod. (57) ni bilo definirano, kateri eksenatid so uporabili. Podobne rezultate prej omenjenih rezultatov terapij z

eksenatidom so prikazali tudi v raziskavi Goodall in sod. (52). Nasprotno so avtorji raziskave Ray in sod. (57) kot rezultat podali skoraj 3 krat večji ICER. Vpliv na to ima najverjetneje parameter učinkovitosti, ki je bila, v primerjavi z učinkovitostjo v ostalih raziskavah, nekoliko nižja.

Izstopala je raziskava Woehl in sod. (55). V edini med navedenimi raziskavami, kjer so primerjali terapijo eksenatida z zdravljenjem z inzulinom glarginom, so avtorji trdili, da je slednji stroškovno učinkovit. Inzulinska terapija je bila po njihovem prikazu nedvomno ugodnejša in uspešnejša. Zagotovila je tako nižje stroške terapije, kot tudi večjo učinkovitost in posledično pozitivnejši učinek na zdravljenje bolnika.

Preglednica XVIII: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg liraglutida 1,2 mg in sitagliptina

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Steen Carlsson in sod. (29)									
lira 1,2 mg vs sita	od 110 773 do 164 071	od 104 738 do 157 373	od 8,55 do 10,53	od 8,21 do 10,15	od 12,32 do 14,68	od 12,23 do 14,57	od 0,34 do 0,38	od 0,09 do 0,11	od 6 035 do 6 698
Lee in sod., 2012 (46)									
lira 1,2 mg vs sita	60 822	56 952	8,83	8,62	13,00	12,84	0,21	0,16	3 870
Mezquita Raya in sod. (47)									
lira 1,2 mg vs sita	54 684	52 387	9,04	8,87	14,05	13,91	0,17	0,14	2 297

Preglednica XIX: Primerjava med vrednostmi ICER liraglutida 1,2 mg in sitagliptina (v EUR)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Steen Carlsson in sod. (29)		
lira 1,2 mg vs sita	od 17 298 do 18 701	/
Lee in sod., 2012 (46)		
lira 1,2 mg vs sita	9 888	/
Mezquita Raya in sod. (47)		
lira 1,2 mg vs sita	13 266	/

V raziskavah Steen Carlsson in sod. (29), Lee in sod., 2012 (46) in Mezquita Raya in sod. (47) so naredili primerjavo znotraj novejših terapij. Analizirali so uporabo agonistov GLP-1 in zaviralcev DPP-4, kjer so terapijo z liraglutidom, z odmerkom 1,2 mg primerjali z zdravljenjem s sitagliptinom. Čeprav je izračun ICER (EUR/LYg) veliko enostavnejši, je bil primarni cilj raziskav ovrednotiti leta zdravstveno kakovostnega življenja, zato so v rezultatih podali le ICER (EUR/QALYg). Liraglutid se je v vseh 3 primerih izkazal kot stroškovno učinkovit. Izračunani primarni stroški so bili v raziskavi Steen Carlsson in sod. (29) veliko višji kot v ostalih 2 raziskavah, medtem ko je bila učinkovitost med vsemi 3 raziskavami podobna. Posledično je bil ICER, izračunan v Steen Carlsson in sod. (29) znatno višji. Primerjani rezultati so prikazani v preglednicah XVIII in XIX.

Preglednica XX: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg liraglutida in glimepirida, derivata SU

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Gao in sod. (44)									
lira 1,8 mg vs GLIME	18 732	13 410	11,3	11,1	12,5	12,4	0,2	0,1	5 322
lira 1,2 mg vs GLIME	15 664	13 410	10,8	11,1	12,0	12,4	-0,3	-0,4	2 254
lira 0,6 mg vs GLIME	12 749	13 410	10,6	11,1	11,8	12,4	-0,5	-0,6	-611
Davies in sod. (45)									
lira 1,2 mg vs GLIME	26 155	22 604	7,76	7,44	/	/	0,32	/	3 551
lira 1,8 mg vs GLIME	28 147	22 604	7,73	7,44	/	/	0,29	/	5 543
Steen Carlsson in sod. (29)									
lira 1,2 mg vs GLIME	od 120 502 do 175 350	od 111 519 do 165 762	od 8,32 do 10,3	od 8,00 do 9,94	od 11,95 do 14,33	od 11,84 do 14,20	od 0,32 do 0,36	od 0,11 do 0,13	od 8 983 do 9 588

Preglednica XXI: Primerjava med vrednostmi ICER liraglutida in glimepirida, derivata SU (v EUR)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Gao in sod. (44)		
lira 1,8 mg vs GLIME	31 676	/
lira 1,2 mg vs GLIME	*	/
lira 0,6 mg vs GLIME	*	/
Davies in sod. (45)		
lira 1,2 mg vs GLIME	10 850	/
lira 1,8 mg vs GLIME	18 947	/
Steen Carlsson in sod. (29)		
lira 1,2 mg vs GLIME	od 26 285 do 29 665	/

*terapija ni bila stroškovno učinkovita

Raziskave Gao in sod. (44), Davies in sod. (45) in Steen Carlsson in sod. (29), predstavljene v preglednicah XX in XXI, so primerjale stroškovno učinkovitost uporabe liraglutida, v primerjavi z glimepiridom, derivatom sulfonilsečnine. Le v raziskavi Gao in sod. (44), sta se odmerka liraglutid 1,2 mg in liraglutid 0,6 mg, izkazala kot stroškovno neučinkovita. Povsod drugod je bil liraglutid, v primerjavi z glimepiridom, stroškovno učinkovitejši. Dodatni strošek na pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja je bil z uporabo liraglutida v povprečju 23 485 EUR/QALYg (od 10 850 do 29 655 EUR/QALYg) na bolnika.

Preglednica XXII: Primerjava med stroški (v EUR), LYg in QALYg v raziskavah, narejenih v ZDA

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Samyshkin in sod. (41)									
EQW vs IG	62 041	58 903	8,48	8,23	12,32	12,00	0,25	0,32	3 138
Lee in sod., 2012 (46)									
lira 1,2 mg vs sita	60 822	56 952	8,83	8,62	13,00	12,84	0,21	0,16	3 870
lira 1,8 mg vs sita	66 840	56 952	8,98	8,62	13,19	12,84	0,36	0,35	9 888
Guillermin in sod. (48)									
EQW vs sita	38 823	40 368	9,56	9,28	13,76	13,48	0,28	0,28	-1 545
EQW vs PIO	38 823	39 474	9,56	9,32	13,76	13,59	0,24	0,17	-651
Lee in sod., 2010 (53)									
lira + MF/GLIME ali oba vs EBID + MF/GLIME ali oba	95 383	85 519	8,46	8,14	12,83	12,64	0,32	0,19	9 864
Minshall in sod. (po 30ih letih) (56)									
ekse + MF in/ali SU vs MF in/ali SU	63 744	49 892	6,33	5,81	9,63	9,10	0,52	0,53	1 385
Lee in sod., 2011 (58)									
lira 1,2 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	73 540	55 655	8,83	8,06	13,34	12,37	0,77	0,97	17 885
lira 1,8 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	87 896	55 655	8,90	8,06	13,41	12,37	0,84	1,04	32 241

Preglednica XXIII: Primerjava med vrednostmi ICER v raziskavah, narejenih v ZDA (v EUR)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Samyshkin in sod., 2012 (41)		
EQW vs IG	12 777	/
Lee in sod., 2012 (46)		
lira 1,2 mg vs sita	9 888	/
lira 1,8 mg vs sita	27 806	/
Guillermin in sod., 2012 (48)		
EQW vs sita	*	/
EQW vs PIO	*	/
Lee in sod., 2010 (dvtotirna in večtirna) (53)		
lira vs MF/GLIME ali oba vs EBID + MF/GLIME ali oba	30 667	/
Minshall in sod., 2008 (dvtotirna in večtirna) (56)		
ekse + MF in/ali SU vs MF in/ali SU	26 995	26 280
Lee in sod., 2011 (58)		
lira 1,2 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	13 403	/
lira 1,8 mg + GLIME vs ROSI + GLIME	38 511	/

*EQW dominira

Raziskave Samyshkin in sod. (41), Lee in sod. (2012) (46), Guillermin in sod. (48), Sinha in sod. (49), Gaebler in sod. (50), Lee in sod. (2010) (53), Minshall in sod. (56) in Lee in sod. (2011) (58), so bile narejene v ZDA. Stroški terapij, narejenih v ZDA, so se gibali od 38 823 do 95 383 EUR na bolnika, izračunani ICER-ji pa od 9 888 do 38 511 EUR na bolnika. Podatki raziskav so prikazani v preglednicah XXII in XXIII. Raziskave Gaebler in sod. (50), ki je bila prav tako narejena v ZDA, zaradi drugačnega izračuna stroškovne

učinkovitosti, nismo vključili v primerjavo z ostalimi. Izključili smo tudi raziskavo Sinha in sod. (49), kjer so bili stroški in vrednosti ICER podani za celotno življenjsko obdobje. V raziskavi Minshall in sod. (56) so dodatne stroške za pridobljena leta življenja in pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja podajali v različnem časovnem obdobju. Rezultate so primerjali po 10ih, 20ih in 30ih letih terapije. Za lažjo primerjavo smo upoštevali le obdobje analize 30ih let. Kot že omenjeno je raziskava Guillermin in sod. (48) prinašala prihranek stroškov, saj je bila terapija z eksenatidom (1x na teden) hkrati cenejša in učinkovitejša. Tudi v primerjavi strategije eksenatida z glibenklamidom je eksenatid dominiral.

V ZDA so z uporabo novejših zdravil poročali od 2,4 do 10 mesečnem (v povprečju 5 mesečnem) podaljšanju kakovostnega življenja. Čeprav je pridobitev QALY majhna, lahko ima takšno podaljšanje kakovostnega življenja za posameznega pacienta veliko vrednost.

Ko bo na voljo še več raziskav in bodo dolgoročnejši rezultati verodostojnejši, bo vrednost QALYg zagotovo narasla. Menim, da bo k povečanju pridobljenih let zdravstveno kakovostnega življenja pripomogla tudi individualizirana terapija zdravljenja pacientov, ki ima pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 vedno večjo težo.

4.2.1.2 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoekonomsko raziskavo z modelom IMS CORE Diabetes

Preglednica XXIV: Podatki o stroških posameznih zapletov sladkorne bolezni tipa 2 v raziskavah, ki so uporabile IMS CORE Diabetes model (v EUR)

	¹ F (40)	² S (41)	³ M (42)	⁴ B (43)	⁵ D (45)	⁶ G (48)	⁷ Go (52)	⁸ L (53)	⁹ Mi (56)	¹⁰ R (57)	¹¹ B (54)	¹² N (59)
miokardni infarkt – prvo leto	24 270	33 429	8 614	6 716	5 810	29 089	19 893	32 018	25 906	7 006	12 803	5 290,66
miokardni infarkt – nadaljnjo leto	977	1 764	1 292	1 106	957	1 535	801	1 770	1 432	1 153	1 695	255,24
angina pectoris – prvo leto	2 779	7 897	6 840	3 483	3 013	6 872	2 278	6 352	5 139	3 634	6 937	2 644,11
angina pectoris – nadaljnjo leto.	2 779	1 635	6 840	1 150	996	1 423	2 278	1 640	1 328	1 201	1 724	255,24
srčno popuščanje – prvo leto	6 255	24 105	2 859	3 884	3 360	20 976	5 127	2 750	2 225	4 051	8 570	3 727,68
srčno popuščanje – nadaljnjo leto	6 255	2 740	2 859	1 362	1 178	2 385	5 127	2 750	2 225	1 420	8 570	405,48
možganska kap – prvo leto	5 839	11 308	19 534	4 108	3 554	9 840	3 303	42 400	34 305	4 286	22 805	6 895,97
možganska kap – nadaljnjo leto	2 168	11 308	5 780	777	672	9 840	4 786	14 151	11 449	811	5 900	264,88
možganska kap – usodni dogodek	4 030	NP	19 534	5 182	4 482	NP	3 303	NP	NP	5 406	2 776	2 172,24
periferne okvare obtočil – prvo leto	1 786	7 857	1 412	1 999	3 095	6 837	2 072	4 027	3 258	3 733	0	2 742,13
periferne okvare obtočil – nadaljnjo leto	1 786	NP	NP	1 999	3 095	NP	0	4 027	NP	NP	0	255,24
hemodializa – prvo leto	39 322	20 164 ^a	54 292 ^a	44 177	32 943	17 546 ^a	32 232	NP	NP	39 725 ^a	52 033	NP
hemodializa – nadaljnjo leto	39 322	20 164 ^a	54 292 ^a	44 177	32 943	17 546 ^a	32 232	NP	NP	39 725 ^a	52 033	NP
peritonealna dializa – prvo leto	41 177	23 739 ^a	54 292 ^a	24 295	24 734	20 657 ^a	33 752	NP	NP	29 828 ^a	26 946	NP
peritonealna dializa – nadaljnjo leto	41 177	23 739 ^a	54 292 ^a	24 295	24 734	20 657 ^a	33 752	NP	NP	29 828 ^a	26 946	NP
transplantacija ledvic – prvo leto	35 718	18 011	45 636	26 105	26 237	15 673	29 277	NP	NP	31 234	54 929	78 621,25
transplantacija ledvic – nadaljnjo leto	10 495	18 011	9 129	8 484	8 527	15 673	8 603	NP	NP	10 283	10 008	3 304,42
končna stopnja ledvične odpovedi	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	39 048	31 593	NP	NP	NP
huda hipoglikemija – dogodek	426	364	3 271 (letno)	556	487	317	NP	11 469 (letno)	190	596	NP	3 160,68 (letno)
laser	223	705 ^b	2 079	NP	893	613 ^b	182 ^b	714 ^b	577 ^b	1 077 ^b	937 ^b	26,9

	¹ F (40)	² S (41)	³ M (42)	⁴ B (43)	⁵ D (45)	⁶ G (48)	⁷ Go (52)	⁸ L (53)	⁹ Mi (56)	¹⁰ R (57)	¹¹ B (54)	¹² N (59)
<i>operacija sive mreže</i>	1 311	877	NP	2 797	2 057	763	1 074	2 272	1 838	2 482	3 149	NP
<i>stroški operacije sive mreže</i>	1 152	NP	1 686	473	140	NP	944	NP	NP	168	76	NP
<i>slepota – leto nastanka</i>	0	2 692	8 685	1 754	1 155	2 342	0	3 456	2 796	1 393	3 253 ^a	NP
<i>slepota – nadaljnjo leto</i>	0	2 692	NP	NP	372	2 342	0	3 456	2 796	450	3 253 ^a	NP
<i>nevropatija – prvo leto</i>	3 187	2 932	4 067	428	1 260	2 551	2 612	349	282	1 519	1 292	29,6
<i>nevropatija – nadaljnjo leto</i>	0	NP	NP	428	1 260	NP	0	349	NP	NP	1 292	29,6
<i>amputacija – dogodek</i>	18 617	5 910	21 417	5 446	11 624	5 143	5 392	28 455	23 022	14 019	16 584	7884,46
<i>amputacija – nadaljnjo leto</i>	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	828	891	2 162	7 884,46
<i>proteza zaradi amputacije - dogodek</i>	3 122	1 091	5 000	2 067	738,9	887	2 559	1 022	NP	NP	NP	NP
<i>zdravljenje gangrene – mesečno</i>	7 064	20 144 ^c (1 679) ^d	13 056 ^c (1 088) ^d	290	2 729	17 529 ^c (1 461) ^d	5 600	5 339	4 320	3 291	3 905 ^c (325) ^d	3160,68 (letno) (263) ^d
<i>razjeda z okužbo – mesečno</i>	23 089	8 853	5 217 ^c	235	1 699	7 704 ^c	2 063 ^c	2 736	2 214	2 049	3 328	NP
<i>standardna razjeda brez okužbe – mesečno</i>	1 319	8 853	1 210 ^c	163	1 658	7 704 ^c	1 179 ^c	1 514	1 225	1 999	1 286	NP
<i>ketoacidoza.</i>	NP	192	1 814	NP	NP	167	NP	469	9 279	1 298	3 212	NP
<i>zapleti zaradi mlečne kisline - dogodek</i>	NP	19 518	NP	NP	NP	16 984	NP	NP	NP	NP	NP	NP
<i>nastanek edema – začetni nastop</i>	NP	2 498	NP	NP	NP	2 174	NP	NP	NP	NP	NP	NP
<i>presejalni test za retinopatijo</i>	NP	69,8	25	NP	NP	60,7	63	70,5	56,9	42,7	182	10,74*
<i>presejalni test za nefropatijo</i>	NP	23,3	1,67	NP	NP	20,2	11	NP	NP	50,3	NP	NP
<i>presejalni test za mikroalbuminurijo</i>	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	15,5	12,6	NP	23	4,20
<i>presejalni test za proteinurijo</i>	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	23,4	19,2	NP	23	NP
<i>ne-standardno zdravljenje razjede</i>	NP	137,9	544	NP	NP	120	240	143,4	116	27,4	423	NP
<i>presejalni test za nastanek diabetične noge – mesečno</i>	NP	NP	NP	NP	NP	NP	11	NP	NP	NP	23	6,32 (letno)

^ane piše kdaj, zato sklepamo, da je enako za prvo leto in nadaljnja leta; ^blaserska fotokoagulacija pri odstopu mrežnice; ^cne piše mesečno, ^dpreračunano na mesečne stroške; *slikanje očesnega ozadja; ¹Fonseca in sod., ²Samyshkin in sod., ³Mittendorf in sod., ⁴Beaudet in sod., ⁵Davies in sod., ⁶Guillermin in sod., ⁷Goodall in sod., ⁸Lee in sod., 2010, ⁹Minshall in sod., ¹⁰Ray in sod., ¹¹Brändle in sod., ¹²Nerat in sod.

V preglednici XXIV so prikazani stroški raziskav, ki so v svojo raziskavo vključile model IMS CORE Diabetes, ki je eden najpogosteje uporabljenih modelov za analizo stroškovne učinkovitosti agonistov GLP-1. Med kardiovaskularne zaplete so spadali miokardni infarkt, angina pectoris, srčno popuščanje, možganska kap ter periferne okvare obtočil. Pod nefropatijo so uvrstili hemodializo, peritonealno dializo, transplantacijo ledvice in končno stopnjo ledvične odpovedi. V kategoriji akutnih zapletov so upoštevali le nastanek hipoglikemije. V skupino z dogodki, vezanimi na retinopatijo, so spadali terapija z laserjem oz. laserska fotokoagulacija pri odstopu mrežnice, operacija sive mreže in slepota. Posamično so bili obravnavani še zapleti nevropatije, amputacije, stroški proteze zaradi amputacije, zdravljenje gangrene, razjede z okužbo ali brez, zapleti, nastali zaradi ketoacidoze in mlečne kisline, nastanek edema ter različni presejalni testni (za retinopatijo, nefropatijo, mikroalbuminurijo, proteinurijo in ogroženost nastanka diabetične noge).

Tam, kjer stroški istega zapleta niso bili specifično definirani (ni bilo podano ali se nanašajo na prvo leto ali nadaljnja leta), smo stroške prvega in nadaljnjih let obravnavali kot enake.

V Sloveniji so naredili raziskavo, v kateri so poročali o bremenu sladkorne bolezni tipa 2 s stališča plačnika zdravstvenega varstva v Sloveniji (59). Raziskava je bila objavljena leta 2012. Definirali so posamične stroške zdravljenja po miokardnem infarktu, angini pectoris, srčnem popuščanju, možganski kapi, periferni okvari obtočil, transplantaciji ledvic, hudi hipoglikemiji, nevropatiji, amputaciji, stroške uporabe laserja, presejalnih testov za retinopatijo, mikroalbuminurijo in diabetično nogo ter zdravljenja gangrene. Stroškov dialize niso razdelili na hemodializo (čiščenje krvi s pomočjo umetne ledvice) in peritonealno dializo, ki jo lahko bolnik izvaja na domu. Podali so le skupne stroške dialize v Sloveniji v prvem letu nastanka in v nadaljnjih letih, ki so znašali 36 797,73 EUR (letno na osebo).

Stroški razjed stopala in gangrene so bili v raziskavah, ki so uporabljale model IMS Core Diabetes, podani za različna časovna obdobja. Le določene raziskave so omenjene stroške časovno definirale in jih podale mesečno, pri veliko raziskavah pa ni bilo razvidno ali so izračunani za dogodek, mesec ali leto. Rezultatov stroškov razjed in gangrene zato med posameznimi raziskavami, narejenimi v različnih državah, nismo primerjali.

Preglednica XXV: Podatki o skupnih stroških raziskav z modelom IMS CORE Diabetes (v EUR)

	¹ F (40)	² S (41)	³ M (42)	⁴ B (43)	⁵ D (45)	⁶ G (48)	⁷ Go (52)	⁸ L (53)	⁹ Mi (56)	¹⁰ R (57)	¹¹ B (54)	¹² N (59)
kardiovaskularni zapleti	58 924	102 043	75 564	31 766	30 212	88 797	48 968	111 885	87 267	32 701	71 780	24 908
nefropatija	207 211	123 828	271 933	171 533	150 118	107 752	169 848	39 048	31 593	180 623	222 895	81 925
akutni zapleti	426	364	3 271 (letno)	556	487	317	NP	11 469 (letno)*	190	596	NP	3 161 (letno)
retinopatija	2 686	6 966	12 450	5 024	4 617	6 060	2 200	9 898	8 007	5 570	10 668	26,9
nevropatija/ amputacija	24 926	9 933	30 484	8 369	14 144	8 581	10 563	30 175	24 132	16 429	21 330	15 827,12
presejalni testi	NP	231	570,67	NP	NP	200,9	325	252,8	204,7	120,4	674	21,26
nastanek ketoacidoze, mlečne kisline in edema	NP	22 208	1 814	NP	NP	19 325	NP	11 469	9 279	1 298	3 212	NP

*znesek je bil podan za 100 pacientov, na osebo je znašal 1 146,9 EUR

¹Fonseca in sod., ²Samyshkin in sod., ³Mittendorf in sod., ⁴Beaudet in sod., ⁵Davies in sod., ⁶Guillermin in sod., ⁷Goodall in sod., ⁸Lee in sod., 2010, ⁹Minshall in sod., ¹⁰Ray in sod., ¹¹Brändle in sod., ¹²Nerat in sod.

Stroški v modelu IMS CORE Diabetes so bili podani v letnih ciklih. V preglednici XXV je bilo razvidno, da so stroški bolezni srca in ožilja v raziskavah nihali od 24 908 do 111 885 EUR. Cena dogodkov nefropatije se je gibala od 31 593 do 271 933 EUR. Stroški akutnih zapletov, med katere spadajo zapleti zaradi hude hipoglikemije, so bili od 190 do 596 EUR na dogodek. Pri tem so v treh raziskavah stroške podali na leto in so nihali od 3 161 do 11 469 EUR. Stroški retinopatije so znašali od 2 200 do 12 450 EUR. Slovenije v tej kategoriji nismo upoštevali, saj so računali le stroške laserja, ki so bili v primerjavi z ostalimi stroški zanemarljivi (le 26,9 EUR). Nevropatija in amputacija sta prinašali letne stroške, visoke od 8 369 do 30 484 EUR. Zneske plačila presejalnih testov so ocenili na 21,26 do 674 EUR. Za nastanek ketoacidoze, mlečne kisline in edemov so izračunali stroške, ki so se gibali med 1 298 in 22 208 EUR.

Največje komponente stroškov so predstavljali stroški nefropatije in kardiovaskularnih zapletov. Sledili so jim stroški nevropatije in amputacije, nastanka ketoacidoze, mlečne kisline in edemov ter zapletov zaradi retinopatije. Najnižji so bili stroški akutnih zapletov in presejalnih testov različnih dogodkov. Najvišji letni stroški na zaplet so bili ocenjeni za transplantacijo ledvice ter dializo (hemodializo in peritonealno dializo). Značilno visoki so bili tudi tisti, ki so bili povzročeni z zdravljenjem miokardnega infarkta in z njim povezanih zapletov. Podobni končni rezultati so veljali tudi za Slovenijo.

Glede na to, da primerjane raziskave niso poročale o čisto vseh možnih stroških, navedenih v preglednici XXV, saj so določene vključile večje, druge pa manjše število zapletov, nam lahko to služi kot razlaga variabilnosti stroškov med posameznimi raziskavami.

4.2.1.3 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoeкономsko raziskavo, ki so uporabne druge vrste modelov

V raziskavi Gao in sod. (44) je bil uporabljen model UKPDS Outcomes. Prikazali so stroške zdravljenja angine pektoris, miokardnega infarkta, srčnega popuščanja, možganske kapi, amputacije, slepote in ledvične odpovedi, ki so bili razdeljeni na fatalne in ne-fatalne stroške prvega leta in stroške nadaljnjih let.

Poseben model, ki je bil zasnovan na predhodno uporabljenem modelu z markovsko strukturo, je bil opisan v raziskavi Sinha in sod. (49). Predstavili so le celotne stroške obravnavanih terapij.

Analizo z diskretnim simulacijskim modelom, kjer so funkcije tveganja različnih dogodkov prevzeli na podlagi študije UKPDS, so izvajali v raziskavi Woehl in sod. (55). Rezultati so bili podani podobno kot v raziskavi Gao in sod. (44), vendar niso bili direktno primerljivi z ostalimi raziskavami. Prikazali so stroške zdravljenja angine pektoris, miokardnega infarkta, srčnega popuščanja, možganske kapi, slepote, dialize, amputacije in hipoglikemije, razdeljene na fatalne in ne-fatalne stroške ter stroške vzdrževanja.

V raziskavo Steen Carlsson in sod. (29) so vključili IHE kohortni model. Stroške so definirali veliko bolj podrobno in jih podali na svojevrsten način. Neposredna primerjava stroškov s preostalimi raziskavami ni bila mogoča.

4.2.2 PREGLEDNI ČLANKI FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV

V preglednih člankih farmakoeconomskih raziskav Scheen in sod. (6), Boland in sod. (60), Brown in sod. (61), McFarland in sod. (62) in Garber in sod. (63) so se osredotočili na inkretinske terapije zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, ki delujejo tarčno na GLP-1. V raziskavi Scheen in sod. (6) so proučevali kratko-delujoče (1-2 dnevni injekciji eksenatida, liraglutida in liksiksenatida) in dolgo-delujoče agoniste GLP-1 (injekcija eksenatida, albiglutida, dulaglutida in taspoglutida 1x na teden) ter peroralno uporabo zaviralcev DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin ter alogliptin). V raziskavi McFarland in sod. (62) so izpostavili uporabo agonista GLP-1, liraglutida in zaviralca DPP-4, saksagliptina. V preostalih 3 preglednih zapisih so naredili splošno primerjavo omenjenih skupin zdravil. V vseh člankih so prišli do istih zaključkov. Ugotovili so, da sicer oba

farmakološka pristopa delujeta ciljno na GLP-1, vendar med njima obstajajo določene razlike glede načina dajanja, učinkovitosti, vpliva na telesno maso in sistolični krvni tlak, profil tolerance in stroške. Glede na razpoložljive podatke in določene prednosti in slabosti obeh skupin, niso našli tehtnih dokazov, da bi bila uporaba katere od skupin zdravil favorizirana. V primerjavi s starejšimi terapijami so pokazali dober varnostni profil, z nizko incidenco neželenih učinkov, ki so bili večinoma blagi do zmerni. Problem so lahko predstavljale le določene skupine bolnikov, ki zaradi gastrointestinalnih neželenih učinkov, nastalih pri uporabi inkretinskih terapij, niso mogle tolerirati zdravil. Vprašanje izbora je nastopilo tudi pri ljudeh, ki niso želeli prejemati zdravila preko injekcij (npr. z odmerjanjem eksenatida). Problematično in pereče je bilo tudi pomanjkanje podatkov o varnosti na dolgi rok, saj rezultatov dolgotrajnejših raziskav še ni na voljo. Kritičen je skupni strošek zdravljenja, ki je bil v primerjavi s starejšimi terapijami veliko višji. Na splošno je bil torej ugotovljen ugoden vpliv inkretinov, zaradi skopih dolgoročnih rezultatov, pa je glede na bolnikove potrebe priporočen personaliziran pristop, ki temelji na različnih kliničnih odločitvah in algoritmih zdravljenja.

Pregledni članki Berlie in sod. (64), Cvetković in sod. (65) in Mezquita Raya in sod. (66) so opisovali zgolj uporabo agonistov GLP-1. V raziskavi Cvetković in sod. (65) so se specifično osredotočili na zdravljenje z eksenatidom, v Mezquita Raya in sod. (66) pa na terapijo z liraglutidom. V vseh 3 raziskavah so zabeležili učinkovitost agonistov GLP-1, ugoden vpliv na urejenost glikemije, dobro prenašanje zdravila in signifikantno znižanje telesne mase, ki blagodejno vpliva na kardiovaskularne dejavnike tveganja. Poleg tega so v raziskavi Cvetković in sod. (65) prikazali tudi večje zadovoljstvo zdravljenja pacientov in z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov ter v primerjavi s pioglitazonom, glibenklamidom in inzulinom glarginom, stroškovno učinkovitost eksenatida. Za stroškovno učinkovitega se je izkazal tudi liraglutid. Kot že omenjeno so uporabo zdravil omejevali njihovi visoki stroški in morebitni gastrointestinalni neželeni učinki.

V pregledu St. Onge in sod. (67) so se osredotočili na specifično zdravilo, Janumet, ki je kombinacija dveh učinkovin, in sicer sitagliptina in metformina. V članku so predstavljeni sodobni problemi upravljanja epidemije sladkorne bolezni. Avtorji menijo, da samo sprememba življenjskega sloga in enotirna terapija zdravljenja, ne moreta rešiti nastalih problemov. Poudarili so pomembnost dvotirne ali večtirne terapije in izpostavili terapijo sitagliptina z metforminom. Kombinacija je pokazala glikemično izboljšavo, podatki o vplivu zdravila na mikro- in makrovaskularne zaplete, pa so bili skopi, zato so prišli do

zaključka, da so za ocenitev dolgoročnih učinkov potrebne nadaljnje in dolgotrajnejše raziskave.

V pregledni raziskavi Ryan in sod. (68) so opisovali dolgo-delujoči eksenatid, ki se odmerja 1x na teden. Poglobljeno so predstavili njegovo farmakološko delovanje, farmakokinetiko, klinično učinkovitost, neželene učinke, ki lahko nastanejo, administracijo zdravila ter njegov odmerek in stroške. Klinično učinkovitost so prikazali na podlagi povzetka večih raziskav, med katerimi so primerjali spremembo povprečnega nivoja glikiranega hemoglobina ter koncentracije glukoze v plazmi na tešče in telesne mase, pred in po uporabi določene terapije. Prišli so do zaključka, da je dolgo-delujoči eksenatid, ki se jemlje 1x na teden, učinkovita terapija drugega izbora, za bolnike, ki z osnovno terapijo z metforminom niso dosegli ciljnega HbA1c.

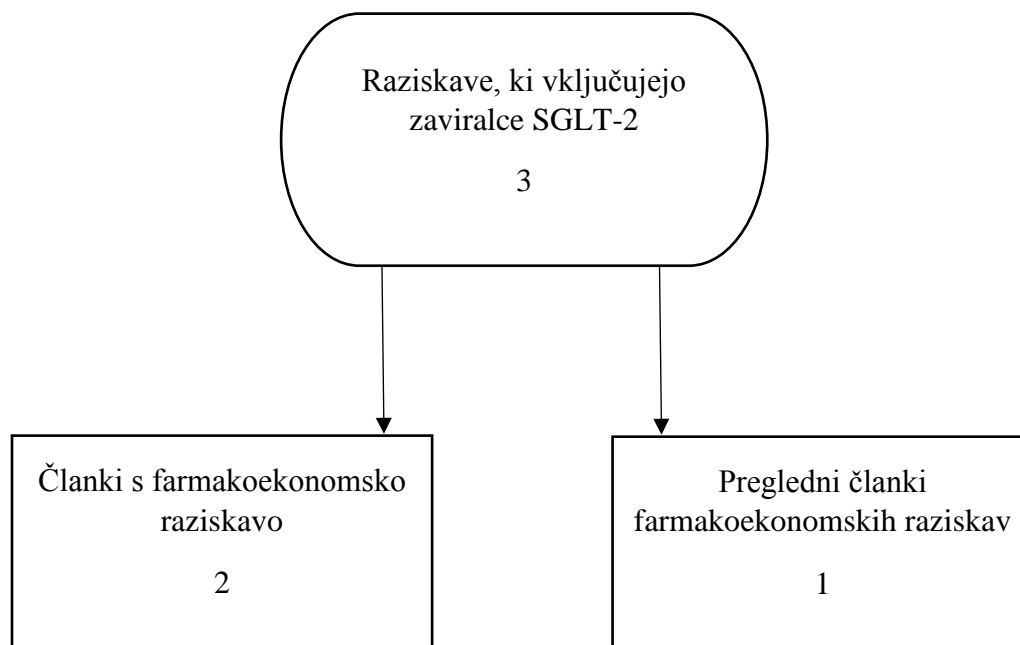
Tudi v članku Doggrell in sod. (69) so po splošni ugotovitvi, da je inzulinska sekrecija pod vplivom GLP-1, predstavili nov pristop zdravljenja in upravljanja sladkorne bolezni tipa 2. S predstavnikom skupine agonistov GLP-1, eksenatidom, so izpostavili neposreden vpliv na receptorje GLP-1. Nato so s pomočjo kliničnih raziskav primerjali eksenatid (1x na teden) z eksenatidom (2x na teden). Tako kot že večkrat prej se je tudi tukaj dolgo-delujoči eksenatid izkazal kot učinkovitejši. EQW je bil prav tako primernejši od terapij s sitagliptinom, pioglitazonom in metforminom ter z inzulinom glarginom. V primerjavi z liraglutidom razlik niso ugotovili. Zaradi primanjkljaja dolgoročnih podatkov so se morali zadovoljiti z ekonomskimi modeli, kateri so predpostavili manjšo pogostost nastanka komplikacij zaradi sladkorne bolezni tipa 2. Raziskovalci menijo, da se bo delovanje zdravila na dolgi rok obrestovalo.

V analizi smo v sklopu preglednih raziskav upoštevali tudi povzetek smernic NICE za uporabo liraglutida in zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (70), v okviru NHS (National Health Service) v Angliji in Wales-u. Narejen je bil pregled večih raziskav, namenjenih bolnikom in njihovim skrbnikom. Predstavljena je bila kritična presoja dokazov, ki pomagata pri sprejemanju odločitev. Avtorji pričakujejo, da bodo smernice upoštevali in hkrati vključili v svojo klinično presojo vsi zdravstveni delavci. Smernice NICE se osredotočajo na to kako dobro deluje zdravljenje z liraglutidom in kakšne stroške prinaša za zdravstveni sistem (NHS). Ugotovili so, da je njegova visoka cena, zaradi koristi, ki jih ponuja, upravičena. Dokazov, ki bi trdili, da višji odmerek liraglutida (1,8 mg v primerjavi 1,2 mg) deluje bolje, ni. Smernice NICE priporočajo zdravljenje z liraglutidom v odmerku 1,2 mg enkrat na dan. (70).

V glavnini preglednih člankov farmakoekonomskih raziskav so se osredotočili na inkretinske terapije zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2, najnovejše skupine zdravil, zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalca 2, pa v svoj pregled niso vključili. V preostalih preglednih člankih so se po večini osredotočili zgolj na 1 kombinacijo zdravljenja, s poudarkom na 1 novejši učinkovini. Posledično so delovanje specifičnih učinkovin predstavili veliko bolj poglobljeno in natančno, vseeno pa manjka širši pregled terapij zdravljenja, ki pripomore k pravilni izbiri zdravila, pomembni za vsakega posameznega bolnika. V raziskavah so sicer zabeležili ugoden vpliv inkretinov, vendar menijo, da je zaradi skopih dolgoročnih rezultatov, glede na potrebe posameznika, pomemben prilagojen pristop zdravljenja. Končni rezultati omenjenih preglednih člankov so se skladali z rezultati našega sistematičnega pregleda. Novejša zdravila, za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, so bila favorizirana.

4.3 ZAVIRALCI SGLT-2

Pod določenim iskalnim kriterijem smo zajeli 3 raziskave, ki so vključevale zaviralce SGLT-2. Izmed izbranih sta bila 2 članka s farmakoekonomsko raziskavo, 1 pa je vključeval že narejen pregled večih raziskav. Shema izbora je prikazana na spodnji sliki (slika 8).



Slika 8: Shema izbranih raziskav, ki so vključile zaviralce SGLT-2

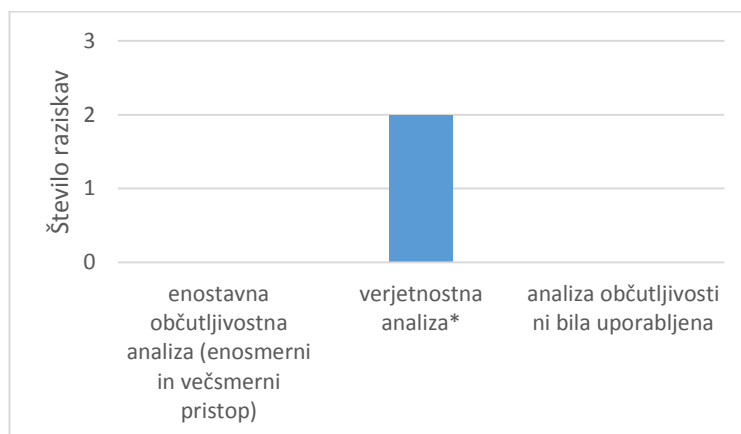
4.3.1 RAZISKOVALNI ČLANKI O STROŠKOVNI UČINKOVITOSTI ZAVIRALCEV SGLT-

V preglednici XXVI sta predstavljena raziskovalna članka s farmakoekonomsko raziskavo, ki sta obravnavala zaviralce SGLT-2.

Preglednica XXVI: Članki s farmakoekonomsko raziskavo, ki so vključili zaviralce SGLT-2

Avtor in leto publikacije	Država	Terapija	Primerjava	CE/CU analiza	Model	Obdobje analize	Diskontna stopnja
Sabale in sod. (71)	več držav ^a	dvotirna	dapa + MF vs SU + MF	CU	model Cardiff	40 let	od 3 % (SWE, FIN, DNK) do 4% (NOR) letno
van Haalen in sod. (72)	NLD	dvotirna	dapa + INZ vs placebo + INZ	CU	model Cardiff	40 let	4 % letno

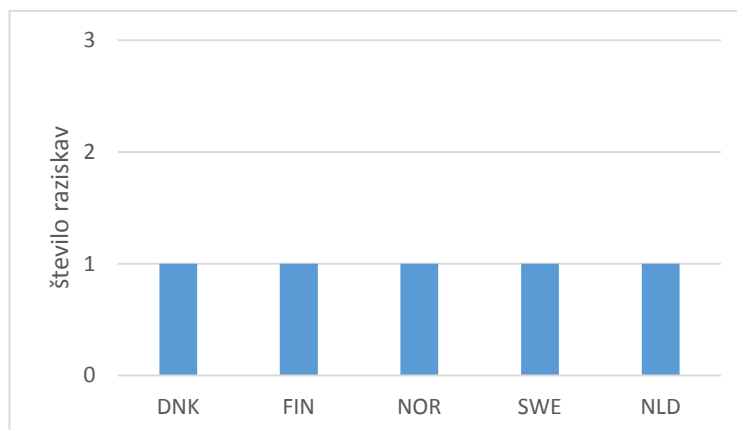
^aDNK: Danska, FIN: Finska, NOR: Norveška, SWE: Švedska
dapa: dapagliflozin



Slika 9: Analiza raziskav (n=2) glede na uporabljene občutljivostne analize za zaviralce SGLT-2

*vse raziskave z verjetnostno analizo občutljivosti so imele narejeno tudi enostavno občutljivostno analizo

Na sliki 9 je razvidno, da je bila v obeh člankih s farmakoekonomsko raziskavo uporabljena verjetnostna in enostavna analiza občutljivosti.



Slika 10: Analiza raziskav glede na države, v katerih je potekala analiza za zaviralce SGLT-2

DNK: Danska, FIN: Finska, NOR: Norveška, SWE: ŠVEDSKA, NLD: Nizozemska

Na sliki 10 lahko vidimo, da je bila v vsaki državi narejena le 1 raziskava stroškovne učinkovitosti zaviralcev SGLT-2. Ena raziskava (71) je v analizo vključila več držav.

Preglednica XXVII: Stroški (v EUR), QALYg in LYg posameznih strategij v raziskavah

Referenca	C1	C2	QALY1	QALY2	LY1	LY2	QALYg	LYg	Δ COST
Sabale in sod. (71)									
dapa + MF vs SU + MF (DNK)	16 121	14 160	13,07	12,82	15,86	15,79	0,25	0,07	1 961
dapa + MF vs SU + MF (FIN)	14 720	13 253	13,92	13,65	16,95	16,86	0,27	0,09	1 467
dapa + MF vs SU + MF (NOR)	11 003	9 878	12,43	12,20	15,06	14,99	0,23	0,07	1 125
dapa + MF vs SU + MF (SWE)	16 732	15 038	14,25	13,98	17,36	17,26	0,27	0,10	1 694
van Haalen in sod. (72)									
dapa + INZ vs PLACEBO + INZ	29 664	27 371	14,31	13,9	19,43	19,35	0,41	0,08	2 293

Stroški terapij v raziskavah (preglednica XXVII) so nihali od 9 878 do 29 664 EUR.

Preglednica XXVIII: Izračunan dodatni strošek zdravljenja (EUR/QALYg in EUR/LYg)

Referenca	ICER (EUR/QALYg)	ICER (EUR/LYg)
Sabale in sod. (71)		
dapa + MF vs SU + MF (DNK)	7 944	/
dapa + MF vs SU + MF (FIN)	5 424	/
dapa + MF vs SU + MF (NOR)	4 769	/
dapa + MF vs SU + MF (SWE)	609	/
van Haalen in sod. (72)		
dapa + INZ vs PLACEBO + INZ	5 502	27 779

Razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti, kjer so kot učinek upoštevali QALYg, je dosegalo od 609 do 7 944 EUR/QALYg na bolnika. Dodatni strošek zdravljenja, potreben za LYg so računali le v 1 izmed raziskav in je znašal 27 779 EUR/LYg. Vrednosti so predstavljene v preglednici XXVIII.

Obe raziskavi sta analizirali in primerjali kombinacijo 2 antihyperglukemikov. Cilj raziskave Sabale in sod. (71) je bila ocenitev dolgoročne stroškovne učinkovitosti pacientov, ki so bili na dvotirni terapiji z dapagliflozinom in metforminom, v primerjavi s tistimi, ki so bili na sulfonilsečnini z metforminom. V raziskavi van Haalen HG in sod. (72) so preučevali bolnike, ki so bili na inzulinu in niso dosegli zadovoljivega nivoja glukoze. Ocenjevali so stroškovno učinkovitost in koristnost dodajanja dapagliflozina inzulinu.

4.3.1.1 Podatki o stroških, zajetih v člankih s farmakoekonomsko raziskavo

Stroški zapletov sladkorne bolezni tipa 2, o katerih so poročali v raziskavi Sabale in sod., so prikazani v preglednici XXIX.

Preglednica XXIX: Podatki o stroških zapletov sladkorne bolezni tipa 2, raziskave Sabale in sod. (71) (v EUR)

	DNK	FIN	NOR	SWE
Fatalni stroški (na dogodek)				
miokardni infarkt	4 677	2 661	1 726	5 491
srčno popuščanje	7 323	4 068	6 020	8 158
kap	5 051	5 741	6 368	9 099
amputacija	12 261	9 834	14 675	17 804
Ne-fatalni stroški (na dogodek)				
ishemična bolezen srca	5 345	3 695	2 336	12 339
miokardni infarkt	8 862	5 041	5 543	10 405
srčno popuščanje	7 323	4 068	6 020	8 158
kap	5 192	5 902	6 545	9 353
amputacija	12 261	9 834	14 675	17 804
slepota	4 237	14 281	4 327	4 419
končna ledvična odpoved	25 511	53 814	66 597	13 591
Stroški vzdrževanja (na dogodek)				
ishemična bolezen srca	236	164	103	545
miokardni infarkt	208	119	130	244
srčno popuščanje	693	385	570	772
kap	219	249	277	395
amputacija	199	160	238	288
slepota	135	456	138	141
končna ledvična odpoved	1 663	3 509	4 342	866
Stroški neželenih učinkov				
okužba sečil	34	72	66	257
huda hipoglikemija	394	397	400	395
SKUPNI STROŠKI	101 824	124 450	141 096	120 524

Stroški zapletov sladkorne bolezni tipa 2, o katerih so poročali v raziskavi van Haalen in sod., so prikazani v preglednici XXX.

Preglednica XXX: Podatki o stroških zapletov sladkorne bolezni tipa 2, raziskave van Haalen in sod. (72) (v EUR)

	Neposredni stroški		Posredni stroški
	Prvo leto	Nadaljnja leta	
ishemična bolezen srca	5 614	1 696	1 044
miokardni infarkt	18 265	1 132	8 773
miokardni infarkt – fatalni	9 094	0	/
srčno popuščanje	6 798	6 762	8 773
srčno popuščanje – fatalno	3 349	0	/
kap	36 657	4 497	8 773
kap – fatalna	17 799	0	/
amputacija	16 438	679	6 274
amputacija – fatalna	8 169	0	/
slepota	2 668	2 630	5 627
končna ledvična odpoved	63 901	64 251	5 539
blaga hipoglikemija	0	0	0
huda hipoglikemija	373	0	50
okužba sečil	46	0	32
SKUPNI STROŠKI	189 171	81 647	44 885

Stroški med raziskavama niso bili primerljivi. V raziskavi Sabale in sod. (71) so bili podani posamično za vsako državo in razdeljeni na fatalne in ne-fatalne stroške, stroške vzdrževanja ter stroške neželenih učinkov. Avtorji raziskave Van Haalen in sod. (72) so stroške razdelili na neposredne (v prvem in nadaljnjih letih) in posredne. Stroški zapletov so bili sicer podobni, saj so temeljili na istem modelu, vendar jih zaradi različne razdelitve v posamezne skupine, med seboj nismo mogli primerjati.

V raziskavi Sabale in sod. (71) so skupni stroški, izračunani za vsako državo posebej, nihali od 101 824 do 141 096 EUR. Najvišji so bili na Norveškem, najnižji pa na Danskem. Kot največje ekonomsko breme so označili stroške brez smrtnega izida.

Stroški v raziskavi van Haalen in sod. (72) so bili razdeljeni na posredne in neposredne. Direktni so bili veliko višji od indirektnih, v prvem letu so bili več kot 2x večji kot v nadaljnjih letih.

4.3.2 PREGLEDNI ČLANKI FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAV

V Clar in sod. (73) sistematičnem pregledu zaviralcev SGLT-2 so se osredotočili na ugotavljanje njihove učinkovitosti in varnosti. Ugotovili so, da je omenjen razred zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 učinkovit v izboljšanju urejenosti glikemije in vodi k zmanjšanju telesne mase, znižanju sistoličnega krvnega tlaka ter nivoju glukoze v plazmi na tešče. V kratkoročnem obdobju se je izkazal kot varen, podatkov o dolgoročnih izidih pa še ni na voljo, kar predstavlja omejitev pri njihovi uporabi. Kritično je tudi leto objave članka. Raziskava je bila narejena leta 2012, razpoložljivih podatkov o cenah zdravil, ki spadajo med zaviralce SGLT-2, pa takrat še ni bilo. Zaradi tega analize stroškovne učinkovitosti v raziskavi Clar C in sod. (73) niso mogli izvajati, njihovo mesto v terapiji, v primerjavi z drugimi zdravili, pa zato ni bilo znano. Raziskavi, vključeni v naš sistematični pregled, sta bili objavljeni leta 2014 in 2015 in sta imeli narejeno analizo stroškovne učinkovitosti. Čeprav sta oba sistematična pregleda (Clar C in sod. (73) in naš) favorizirala uporabo zaviralcev SGLT-2, smo z analizo stroškovne učinkovitosti dobili konkretnejše in zanesljivejše rezultate. Sistematični pregled smo podprli z rezultati, ki so bili podani kot dodatni strošek zdravljenja na pridobljena leta življenja in pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja.

4.4 MODELI, UPORABLJENI V RAZISKAVAH

4.4.1 Značilnosti modelov

Diskretni simulacijski model, uporabljen v Nita in sod. (30), je s pomočjo hipotetične skupine bolnikov, ki so bili zdravljeni z metforminom in niso dosegli ustreznega nivoja glikemije, pomagal oceniti razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti. Model je bil razvit na osnovi rezultatov, pridobljenih iz študije UKPDS. Potekal je na podlagi simulacije zdravlja v celotnem življenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in omogočal napoved zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo tipa 2 (30). Tudi v raziskavi Woehl in sod. (55) so analizo izvajali s pomočjo diskretnega simulacijskega modela. Model je na podlagi študije UKPDS prevzel funkcije tveganja, ki se uporabljajo za predviden razvoj žilnih zapletov in multivariantni regresijski model, povezan z nastopom hipoglikemije. Izdelan je bil za napovedovanje stroškov in zdravstvenih izidov kohorte 1000 preiskovancev, ki so bili starejši od 40 let in so nadzorovali sladkorno bolezen tipa 2 z eksenatidom ali inzulinom glarginom, oba v kombinaciji s peroralnimi antidiabetiki (55).

V raziskavah Elgart in sod. (23), Erhardt in sod. (24), McEwan in sod. (31), Grzeszczak in sod. (34), Granström in sod. (35), Sabale in sod. (71) in van Haalen in sod. (72) so uporabili simulacijski model Cardiff. Temelji na Eastman modelu sladkorne bolezni tipa 2, ki je bil prvič objavljen leta 1997. Zasnovan je tako, da oceni vpliv novih terapij, običajno v simuliranih kohortah (do 10.000), na novo diagnosticiranih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Podatki za izdelavo modela in enačbe tveganja so vzeti iz študij UKPDS in Framingham. V simulacijo so bili vključeni različni dejavniki tveganja. Upoštevali so tudi zdravstvene podatke, ki so izhajali iz baze podatkov zdravstvenih rezultatov za 40.000 bolnikov, od katerih jih je 3000 imelo sladkorno bolezen (23, 24, 31, 34, 35, 71, 72).

Model JADE, ki se uporablja v raziskavi Schwarz in sod. (26), vključuje poseben parameter, umrljivost, ki se pojavlja le v tem modelu. Uporabljene so tri enačbe za ocenjevanje absolutnega tveganja za smrt. Ocenjuje se možnost nastopa smrti po nastanku večjih zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo, ki dokazano povzročajo večje tveganje za smrt. Mednje spadajo verjetnost nastopa smrti v prvem letu, po nastanku miokardnega infarkta, srčnega popuščanja, amputacije ali ledvične bolezni ter tveganje za smrt, povezano z anamnezo katerega koli izmed prej naštetih dogodkov, ki se lahko pojavijo v poznejših letih. Ovrednotena je tudi ocena tveganja za nastop smrti zaradi vzrokov, ki niso povezani s sladkorno boleznijo, kot so rakava obolenja in nesreče. Simulacija v modelu poteka na ravni bolnika in obsega njegovo celotno življenjsko obdobje. Model vključuje napredovanje

bolezni in njene zaplete, ki temeljijo na algoritmih in enačbah tveganja, objavljenih v modelu UKPDS (26).

V raziskavi Viriato in sod. (33) so razvili simulacijski model za dokazovanje dolgoročne stroškovne učinkovitosti pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, veljaven za portugalski zdravstveni sistem. Simulacija je potekala na ravni bolnika, uporabili so enačbe tveganja iz študije UKPDS, na podlagi katerih so napovedovali nastop mikro- in makrovaskularnih zapletov in umrljivost. Model je simuliral kohorto 10.000 bolnikov v letnih ciklih, ki so omogočili zanesljivo oceno pričakovanih stroškov in koristi (33).

V največjem številu je bil uporabljen IMS Core Diabetes, in sicer v raziskavah Fonseca in sod. (40), Samyshkin in sod. (41), Mittendorf in sod. (42), Beaudet in sod. (43), Davies in sod. (45), Lee in sod., 2012 (46), Mezquita Raya in sod. (47), Guillermin in sod. (48), Valentine in sod. (51), Goodall in sod. (52), Lee in sod., 2010 (53), Brändle in sod. (54), Minshall in sod. (56), Ray in sod. (57) in Lee in sod., 2011 (58). Gre za interaktivni računalniški model, ki omogoča predvidevanje dolgoročnih kliničnih in ekonomskih izidov različnih terapij zdravljenja sladkorne bolezni tipa 1 in 2. Sestavljen je iz serije pod-modelov, ki simulirajo pomembne zaplete sladkorne bolezni. Vsak pod-model je markovski model, ki uporablja Monte Carlo simulacijo, ki omogoča upoštevanje interakcij med posameznimi pod-modeli. Ekonomske in klinične podatke, ki so vneseni v model je mogoče tudi spreminjati in urejati, s čimer se zagotovi prilagodljivost, ki omogoča stalno vključitev novih podatkov. Model IMS CORE Diabetes omogoča izračun dolgoročnih izidov, z uporabo različnih strategij upravljanja sladkorne bolezni. Le-te so med seboj primerjane, med njimi pa je izbrana najučinkovitejša za obvladovanje sladkorne bolezni (25).

V Gao in sod. (44) raziskavi so se ravnali po modelu UKPSD, kjer je v uporabi določen sistem enačb, ki omogoča napovedovanje s sladkorno boleznijo povezanih zapletov ali smrti. Njegov ključni vidik je določitev interakcij med različnimi vrstami zapletov pri posameznem pacientu. Zapleti lahko imajo bodisi skupne dejavnike tveganja ali pa se zaradi enega zapleta bistveno poveča verjetnost za nastanek drugega. S pomočjo modela UKPDS se lahko torej izvaja simulacija vrste dolgoročnih rezultatov, ki so v veliko pomoč pri določitvi ekonomske ocene terapij in zapletov (17).

IHE kohortni model je bil uporabljen v raziskavi Steen Carlsson in sod. (29). Gre za deterministični model, ki deluje na ravni kohorte in omogoča izračun stroškovne učinkovitosti različnih strategij zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2. Njegovi temelji izvirajo iz markovskega modela, ki zajema ključne mikrovaskularne in makrovaskularne zaplete,

povezane s sladkorno boleznijo tipa 2. Napredovanje do resnejših zdravstvenih stanj je ocenjeno z uporabo enačb tveganja in je prilagojeno različnim značilnostim določenih kohort pacientov (npr. glede na starost, spol, trajanje bolezni in ključne bio-označevalce, kot sta HbA1c in sistolični krvni tlak). Uporablja se časovno obdobje analize 40 let (15).

V raziskavi Gaebler in sod. (50) so se posluževali Arhimedovega modela, ki je zasnovan tako, da v svojo analizo vključuje posamezne skupine pacientov in pomembne vidike zdravstvenega varstva. Z njim lahko predvidimo tveganje za sladkorno bolezen v različnih populacijah, ki obolevajo za sladkorno boleznijo tipa 2. Cilj modela predstavlja simulacijo realnega sistema zdravstvenega varstva (27, 28).

Model, uporabljen v raziskavi Sinha in sod. (49), je bil zasnovan na predhodno uporabljenem modelu z markovsko strukturo. Ta je temeljil na UKPDS in nekaterih drugih študijah in je bil oblikovan za napoved napredovanja in zdravljenja bolezni. Vključili so le bolnike, stare med 25 in 64 let, ki so imeli na novo diagnosticirano sladkorno bolezen tipa 2. Gre torej za razširitev že objavljenega modela s spremenjenimi vhodnimi spremenljivkami in režimi zdravljenja, ki se nanašajo na uporabo novejših terapij zdravljenja (49).

4.5 POMANJKLJIVOSTI FARMAKOEKONOMSKE PREGLEDNE RAZISKAVE

Večina raziskav je v stroške raziskav vključila le neposredne medicinske stroške, kamor so spadali stroški zdravil in njihovih neželenih učinkov, stroški materialov, laboratorijskih testov, diagnostike, hospitalizacije in zdravstvenih delavcev ter zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo tipa 2. Nemedicinskih stroškov, kot so oskrba in pomoč sorodnikov, stroški prevozov na preglede in stroški posebne prehrane bolnikov, v raziskavah niso upoštevali. Prav tako niso nikjer izpostavili posrednih stroškov, ki so povezani z manjšo ali celo izgubljeno produktivnostjo zaradi obolevnosti in umrljivosti oseb. Na podlagi navedenih omejitev lahko sklepamo, da je bila farmakoekonomska raziskava podcenjena. Podcenjeni so bili stroški zdravstvenih stanj v raziskavah in zaradi tega nenazadnje tudi razmerje prirastka stroškov in prirastka učinkovitosti. Pri računanju dodatnega stroška zdravljenja, ki je potreben za večjo učinkovitost, je bil uporabljen konzervativni pristop.

Slabost predstavlja tudi majhno število raziskav, povezanih z zaviralci SGLT-2, najnovejšo skupino zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Iskalnemu profilu sistematičnega pregleda sta ustrezali le 2 raziskavi, od tega sta bili obe osredotočeni zgolj na zdravljenje z dapagliflozinom. Čez nekaj let, ko bo na voljo več člankov na temo zaviralcev SGLT-2, lahko pričakujemo, da tudi te pomanjkljivosti več ne bo.

5 SKLEP

V nalogi smo ugotovili:

- Stroški novejših zdravil, ki spadajo med zaviralce DPP-4, agoniste GLP-1 in zaviralce SGLT-2, so bili nekoliko višji od pogosto uporabljenih konvencionalnih antidiabetikov, kot so sulfonilsečnine, tiazolidindioni in inzulini.
- Raziskave so bile podane s pomočjo farmakoekonomskih modelov, ki so kot rezultat podajali stroškovno učinkovitost. Ob uporabi novejših zdravil je bilo pojavljanje neželenih učinkov in zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo, manj.
- Največ raziskav je temeljilo na modelu IMS CORE Diabetes in modelu Cardiff. V slednjem so največje stroške predstavljali zdravstveni zapeti brez smrtnih izidov, in sicer od 12 085 do 124 448 EUR na leto. V najpogosteje uporabljenem modelu IMS Core Diabetes so največje breme predstavljali stroški nefropatije in kardiovaskularnih zapletov. V povprečju so bili najvišji letni stroški na zaplet ocenjeni za transplantacijo ledvice (kar 31 424 EUR v prvem letu nastanka) ter dializo (33 992 EUR), visoki pa so bili tudi povprečni stroški, povezani z zdravljenjem miokardnega infarkta in z njim povezanih zapletov (18 687 EUR v prvem letu nastanka).
- Največ raziskav, zbranih v sistematičnem pregledu, je bilo narejenih v ZDA. Trenutno stroškovno najučinkovitejši zdravili v ZDA sta eksenatid in liraglutid. Tudi uporaba sitagliptina je v primerjavi s sulfonilsečnino učinkovitejša, vendar glede na terapijo z eksenatidom in liraglutidom stroškovno manj učinkovita.
- Razlika med stroški novejših in starejših terapij za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v ZDA je bila majhna. V povprečju so letni stroški stroškovno učinkovitejše terapije znašali 58 657 EUR, primerjane pa 55 486 EUR. Z uporabo novejših zdravil so poročali o povprečno 5 mesečnem podaljšanju zdravstveno kakovostnega življenja.
- Glede na potrebe bolnikov si želimo razviti personaliziran pristop k zdravljenju sladkornih bolnikov tipa 2. Tak pristop bi moral upoštevati različne klinične odločitve in algoritme zdravljenja.
- Rezultatov dolgoročnejših raziskav za enkrat še ni na voljo, zato je lahko problematično pomanjkanje podatkov o dolgoročni varnosti uporabe zdravil. Tudi kredibilnost ekstrapolacije rezultatov v prihodnost je lahko včasih vprašljiva.

6 LITERATURA

1. International Diabetes Federation. The IDF Diabetes Atlas 6th Edition: A summary of key findings 2015. Dostopno na: <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html> (December 2015).
2. Carrera Boada CA, Martínez-Moreno JM: Current medical treatment of diabetes type 2 and long term morbidity: how to balance efficacy and safety? *Nutr Hosp* 2013; 2: 3-13.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf. Dostop: 29.10.2015.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. Dostop: 29.10.2015.
5. Aroda VR, Henry RR, Han J, & ..., Hoogwerf BJ: Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* 2012; 34: 1247-1258.
6. Scheen AJ: GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)* 2013; 74: 515-22.
7. Centralna baza zdravil. <http://www.cbz.si/>. Dostop: 23.10.2015.
8. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002322/WC500136026.pdf. Dostop: 29.10.2015.
9. http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002677/WC500168592.pdf. Dostop: 29.10.2015.
10. Cefalu WT, Riddle MC: SGLT2 inhibitors: the latest "new kids on the block"! *Diabetes Care* 2015; 38: 352-4.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, ... & EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015.
12. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, ... & Matthews DR: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-9.
13. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, ... & Zinman B: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
14. Pravilnik o razvrščanju zdravil na listo (Uradni list RS, št. 110/10 in 35/13).
15. Lundqvist A, Steen Carlsson , Johansen P, Andersson E, Willis M: Validation of the IHE Cohort Model of Type 2 Diabetes and the impact of choice of macrovascular risk equations. *PLoS One* 2014; 9: e110235.
16. Bodrogi J in Kaló Z: Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 1367-1373.
17. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, ... & Prospective Diabetes Study (UKDPS) Group: A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS

- no. 68). *Diabetologia* 2004; 47: 1747-59.
18. Morrison A, Wertheimer AI: *Pharmacoeconomics, a primer for the pharmaceutical industry*, Temple University, 2002: 72.
 19. *Farmacevtski terminološki slovar*, Ljubljana, Založba ZRC, ZRC SAZU, 2011.
 20. *Sklep o določitvi mejnega razmerja stroškovne učinkovitosti. Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije*, Ljubljana, 2013.
[http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/de161d25a238859cc1257c1d0026d7f9/\\$FILE/Podpisan%20sklep%20ICER.pdf](http://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/de161d25a238859cc1257c1d0026d7f9/$FILE/Podpisan%20sklep%20ICER.pdf). Dostop: 7.11.2015.
 21. *Postopek ocenjevanja in vključevanja novih ali spremenjenih zdravstvenih programov in drugih novosti pri metodah dela v programe zdravstvene dejavnosti v Republiki Sloveniji*. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Ljubljana, 2008.
http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/ZS_IN_RSK/Postopek_-_uvodni_del.pdf. Dostop: 7.11.2015.
 22. Drummond EF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL: *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 3rd ED, Oxford: Oxford University press, 2005: 379.
 23. Elgart JF, Caporale JE, Gonzalez L, ... & Gagliardino JJ: Treatment of type 2 diabetes with saxagliptin: a pharmacoeconomic evaluation in Argentina. *Health Econ Rev* 2013; 3: 11.
 24. Erhardt W, Bergenheim K, Duprat-Lomon I, McEwan P: Cost effectiveness of saxagliptin and metformin versus sulfonylurea and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Germany: a Cardiff diabetes model analysis. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 189-202.
 25. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, ... & Spinass GA: The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: S5-26.
 26. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, ... & Sintonen H: Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2008; 1: 43-55.
 27. Eddy DM, Schlessinger L: Archimedes: a trial-validated model of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3093-101.
 28. Stern M, Williams K, Eddy D, Kahn R: Validation of prediction of diabetes by the Archimedes model and comparison with other predicting models. *Diabetes Care* 2008; 31: 1670-1.
 29. Steen Carlsson K, Persson U: Cost-effectiveness of add-on treatments to metformin in a Swedish setting: liraglutide vs sulphonylurea or sitagliptin. *J Med Econ* 2014; 17: 658-69.
 30. Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, ... & Rahal E: Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58: 294-301.
 31. McEwan P, Evans M, Bergenheim K: A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2

- diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 623-30.
32. Teramachi H, Ohta H, Tachi T, ... & Tsuchiya T: Pharmacoeconomic analysis of DPP-4 inhibitors. *Pharmazie* 2013; 68: 909-15.
 33. Viriato D, Calado F, Gruenberger JB, ... & Viana R: Cost-effectiveness of metformin plus vildagliptin compared with metformin plus sulphonylurea for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a Portuguese healthcare system perspective. *J Med Econ* 2014; 17: 499-507.
 34. Grzeszczak W, Czupryniak L, Kolasa K, ... & McEwan P: The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 65-73.
 35. Granström O, Bergenheim K, McEwan P, ... & Henriksson M: Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. *Prim Care Diabetes* 2012; 6: 127-36.
 36. Barnard K, Cox ME, Green JB: Clinical utility of fixed combinations of sitagliptin-metformin in treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 363-72.
 37. Ballav C, Gough SC: Safety and efficacy of sitagliptin-metformin in fixed combination for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2013; 6: 25-37.
 38. Scheen AJ: DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: a critical review of head-to-head trials. *Diabetes Metab* 2012; 38: 89-101.
 39. Waugh N, Cummins E, Royle P, ... & Philip S: Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-248.
 40. Fonseca T, Clegg J, Caputo G, ... & Alvarez M: The cost-effectiveness of exenatide once weekly compared with exenatide twice daily and insulin glargine for the treatment of patients with type two diabetes and body mass index ≥ 30 kg/m² in Spain. *J Med Econ* 2013; 16: 926-38.
 41. Samyshkin Y, Guillermin AL, Best JH, Brunell SC, Lloyd A: Long-term cost-utility analysis of exenatide once weekly versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes patients in the US. *J Med Econ* 2012; 15: 6-13.
 42. Mittendorf T, Smith-Palmer J, Timlin L, Happich M, Goodall G: Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 1068-79.
 43. Beaudet A, Palmer JL, Timlin L, ... & Lloyd A: Cost-utility of exenatide once weekly compared with insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ* 2011; 14: 357-66.
 44. Gao L, Zhao FL, Li SC: Cost-utility analysis of liraglutide versus glimepiride as add-on to metformin in type 2 diabetes patients in China. *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28: 436-44.
 45. Davies MJ, Chubb BD, Smith IC, Valentine WJ: Cost-utility analysis of liraglutide compared with sulphonylurea or sitagliptin, all as add-on to metformin monotherapy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2012; 29: 313-20.

46. Lee WC, Samyshkin Y, Langer J, Palmer JL: Long-term clinical and economic outcomes associated with liraglutide versus sitagliptin therapy when added to metformin in the treatment of type 2 diabetes: a CORE Diabetes Model analysis. *J Med Econ* 2012; 15: 28-37.
47. Mezquita Raya P, Pérez A, Ramírez de Arellano A, ... & Valentine WJ: Incretin therapy for type 2 diabetes in Spain: a cost-effectiveness analysis of liraglutide versus sitagliptin. *Diabetes Ther* 2013; 4: 417-30.
48. Guillermin AL, Lloyd A, Best JH, ... & Gaebler JA: Long-term cost-consequence analysis of exenatide once weekly vs sitagliptin or pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes patients in the United States. *J Med Econ* 2012; 15: 654-63.
49. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L: Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 695-700.
50. Gaebler JA, Soto-Campos G, Alperin P, ... & Peskin B: Health and economic outcomes for exenatide once weekly, insulin, and pioglitazone therapies in the treatment of type 2 diabetes: a simulation analysis. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 255-64.
51. Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, Langer J, Brändle M: Evaluating the long-term cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide BID in patients with type 2 diabetes who fail to improve with oral antidiabetic agents. *Clin Ther* 2011; 33: 1698-712.
52. Goodall G, Costi M, Timlin L, ... & Dilla T: Cost-effectiveness of exenatide versus insulin glargine in Spanish patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 331-40.
53. Lee WC, Conner C, Hammer M: Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. *Clin Ther* 2010; 32: 1756-67.
54. Brändle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, ... & Valentine WJ: Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47: 501-15.
55. Woehl A, Evans M, Tetlow AP, McEwan P: Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovasc Diabetol* 2008; 7: 24.
56. Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, ... & Palmer AJ: Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus. *Value Health* 2008; 11: 22-33.
57. Ray JA, Boye KS, Yurgin N, ... & Palmer AJ: Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 609-22.
58. Lee WC, Conner C, Hammer M: Cost-effectiveness of liraglutide versus rosiglitazone, both in combination with glimepiride in treatment of type 2 diabetes in the US. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 897-906.
59. Nerat, T in Kos M: Breme sladkorne bolezni tipa 2 s stališča plačnika zdravstvenega

- varstva v Sloveniji. *Zdrav Var* 2012; 52: 162-80.
60. Boland CL, Degeeter M, Nuzum DS, Tzefos M: Evaluating second-line treatment options for type 2 diabetes: focus on secondary effects of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 490-505.
 61. Brown DX, Evans M: Choosing between GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: A Pharmacological Perspective. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 381713.
 62. McFarland MS, Brock M, Ryals C: Place in therapy for liraglutide and saxagliptin for type 2 diabetes and FDA liraglutide warning. *South Med J* 2011; 104: 612.
 63. Garber AJ: Incretin-based therapies in the management of type 2 diabetes: rationale and reality in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2010; 16: S187-94.
 64. Berlie H, Hurren KM, Pinelli NR: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on therapy to basal insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 165-74.
 65. Cvetković RS, Plosker GL: Exenatide: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs* 2007; 67: 935-54.
 66. Mezquita Raya P, Reyes García R: Is treatment with liraglutide efficient? *Endocrinol Nutr* 2014; 61: 202-8.
 67. St Onge EL, Miller S, Clements E: Sitagliptin/Metformin (janumet) as combination therapy in the treatment of type-2 diabetes mellitus. *P T* 2012; 37: 699-708.
 68. Ryan GJ, Moniri NH, Smiley DD: Clinical effects of once-weekly exenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1123-31.
 69. Doggrell SA: Exenatide extended-release; clinical trials, patient preference, and economic considerations. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 35-45.
 70. NICE technology appraisal guidance 203: Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus; 2010.
 71. Sabale U, Ekman M, Granström O, ... & McEwan P: Cost-effectiveness of dapagliflozin (Forxiga®) added to metformin compared with sulfonylurea added to metformin in type 2 diabetes in the Nordic countries. *Prim Care Diabetes* 2015; 9: 39-47.
 72. van Haalen HG, Pompen M, Bergenheim K, ... & Roudaut M: Cost effectiveness of adding dapagliflozin to insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Netherlands. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 135-46.
 73. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N: Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open* 2012; 2.

PRILOGA

DEMOGRAFSKI PODATKI IN SPREMENLJIVI DEJAVNIKI TVEGANJA POPULACIJ PACIENTOV

Članki s farmakoekonomsko raziskavo zaviralcev DPP-4

Preglednica XXXI: Demografski podatki populacij pacientov

Raziskava	Starost (leta)	% žensk	Trajanje T2DM (leta)	Višina (meter)	% kadilcev	Incidenca T2DM (%)	Starost, pri kateri je diagnosticirana T2DM
Nita in sod. (30)	59,77	58	7,27	1,61	10	NP	NP
McEwan in sod. (31)	53	39	0	1,66	32	4,31	NP
Schwarz in sod. (ESP) (26)	63	NP	NP	1,63	13,2	NP	55
Schwarz in sod. (GBR) (26)	65	NP	NP	1,65	0	NP	55
Schwarz in sod. (PRT) (26)	61	NP	NP	1,63	12,9	NP	54
Schwarz in sod. (FIN) (26)	58	NP	NP	1,67	21,2	NP	53
Schwarz in sod. (SWE) (26)	62	NP	NP	1,71	0	NP	54
Schwarz in sod. (AUT) (26)	60	NP	NP	1,7	0	NP	50
Teramachi in sod.* (32)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Viriato in sod. (33)	63	48	9,13	NP	21	NP	NP
Elgart in sod. (23)	64	47	10,5	1,52	33	NP	NP
Erhardt in sod. (24)	57,55	48	5,4	1,68	32	NP	NP
Grzeszczak in sod. (34)	52	52	1,7	1,67	32	NP	NP
Granström in sod. (35)	57,55	48,3	5,4	1,68	NP	NP	NP

T2DM: sladkorna bolezen tipa 2

*demografski podatki o populaciji v raziskavi Teramachi in sod. niso znani

Preglednica XXXII: Spremenljivi dejavniki tveganja populacij pacientov

Raziskava	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	SKT (mmHg)	Telesna masa (kg)	Letna pridobitev telesne mase (kg)	TC/HDL	ITM (kg/m²)
Nita in sod. (30)	6,47	4,44	1,22	123,57	78,76	NP	NP	NP
McEwan in sod. (31)	7,1	5,4	1,07	136	77	1,0	NP	NP
Schwarz in sod. (ESP) * (26)	7,99	5,35	1,26	139	84,8	NP	NP	NP
Schwarz in sod. (GBR) * (26)	7,52	5,3	1,33	142	84,6	NP	NP	NP
Schwarz in sod. (PRT) * (26)	7,5	5,74	1,2	140,5	88,15	NP	NP	NP
Schwarz in sod. (FIN) * (26)	7,5	5,32	1,34	141,5	85,7	NP	NP	NP
Schwarz in sod. (SWE) * (26)	7,9	4,82	1,1	143	91	NP	NP	NP
Schwarz in sod. (AUT) * (26)	8	6	1	143	75	NP	NP	NP
Teramachi in sod.** (32)	7,59 in 6,5 – 9,0***	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Viriato in sod. (33)	7,2	NP	NP	148	NP	NP	5:1	31,39
Elgart in sod. (23)	7,7	5,2	1,2	131	70,8	NP	NP	NP
Erhardt in sod. (24)	7,65	4,85	1,2	135,7	88,65	NP	NP	NP
Grzeszczak in sod. (34)	7,9	4,53	1,14	136	82	NP	NP	NP
Granström in sod. (35)	7,7	5,4	1,07	135	88,7	NP	NP	31,4

TC: skupni holesterol, HDL-C: HDL holesterol (lipoproteini visoke gostote), SKT: sistolični krvni tlak, TC/HDL: razmerje skupnega in HDL holesterola v serumu, ITM: indeks telesne mase

*podatki o pacientih so bili podani posamično za moške in ženske; zaradi lažje primerjave smo izračunali njihovo povprečje

**podatki o pacientih niso bili predstavljeni; edina informacija, ki je bila na voljo, je bil povprečni HbA1c 307 pacientov v Gifu Municipal Hospital in povprečni HbA1c virtualne kohorte 1000 posameznikov

***7,59 je veljal za skupino 307 pacientov, rezultat 6,5 – 9,0 pa za virtualno kohorto 1000 pacientov

Članki s farmakoekonomsko raziskavo agonistov GLP-1

Preglednica XXXIII: Demografski podatki populacij pacientov

Referenca	Starost (leta)	% moških	% belcev	% črncev	% Kavkazij- cevi	% Afričan- ov	% Azijcev	% Hispan- -cevi	% Američan- ov	% kadilcev	Trajanje T2DM (leta)	Višina (m)
Fonseca in sod. (EQW vs EBID) (40)	54,8	51,4	NP	NP	73	8	1	18	0	27	6,53	NP
Fonseca in sod. (EQW vs IG) (40)	57	49,8	NP	NP	89	1	0	2	9	29	7	NP
Samyshkin in sod. (41)	57,9	53,3	83,1	0,7	NP	NP	5,9	10,3	0	NP	7,9	NP
Mittendorf in sod. (42)	58,9	55,7	82,3	0,9	NP	NP	1,3	15,3	0,2	NP	10	NP
Beudet in sod. (43)	58	53,3	NP	NP	83,1	0,7	5,9	10,3	NP	NP	8	NP
Gao in sod. (lira 0,6) (44)	53,5	54,1	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	7,4	NP
Gao in sod. (lira 1,2) (44)	53,5	54,9	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	7,5	NP
Gao in sod. (lira 1,8) (44)	52,7	53,8	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	7,2	NP
Gao in sod. (GLIME) (44)	53,6	58,4	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	7,8	NP
Davies in sod. (lira vs GLIME) (45)	55,8	54,2	NP	2,4	88,5	NP	9,1	0	0	19,3	6	NP
Davies in sod. (lira vs sita) (45)	55,3	52,9	NP	7,5	90	NP	0,2	0	0,5	19,3	6	NP
Lee in sod. (46)	55,3	52,9	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	6	NP
Carlsson in sod. (lira 1,2 mg vs GLIME) (29)	57	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	7	NP
Carlsson in sod. (lira 1,2 mg vs sita) (29)	56	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	6	NP
Mezquita Raya in sod. (47)	55,3	52,9	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	29,5	6	NP
Guillermin in sod. (48)	52,5	51,7	34,2	10,6	NP	NP	25,5	29,1	0,6	NP	6,5	NP
Sinha in sod. (49)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Gaebler in sod. (NHANES simulacija) (50)	58	46	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	18,1	9,6	NP
Gaebler in sod. (EQW razisk. 1) (50)	55	55	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	7	NP
Gaebler in sod. (EQW razisk. 2) (50)	52	56	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	6	NP
Gaebler in sod. (EQW razisk. 3) (50)	58	52	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	8	NP
Gaebler in sod. (EQW razisk. 5) (50)	55	55	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	7	NP
Valentine in sod. (51)	56,7	51,9	80,6	5,5	NP	NP	NP	12,5	NP	NP	8	NP
Goodall in sod. (52)	57,4	54,1	NP	1,3	80,8	NP	NP	14,5	0,3	NP	9	NP
Lee in sod. (53)	56,7	51,9	80,6	5,5	NP	NP	0,2	12,4	NP	19,3	8	NP
Woehl in sod. (55)	59	56	NP	1	NP	NP	NP	NP	NP	0	NP	1,67
Minshall in sod. (56)	56	63	78	NP	NP	11	1	9	NP	NP	7	NP
Ray in sod. (57)	58,9	55,7	NP	0,9	82,3	NP	NP	15,3	NP	NP	10	NP
Lee in sod. (58)	56,1	49,4	NP	2,8	64,8	NP	32,4	0	19,3	NP	8	NP

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

Preglednica XXXIV: Spremenljivi dejavniki tveganja populacij pacientov

Referenca	HbA1c (%)	Telesna masa (kg)	SKT (mmHg)	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	Trigliceridi (mg/dL)	FPG (mg/dL)	ITM (kg/m ²)	DKT (mmHg)
Fonseca in sod. (EQW vs EBID) (40)	8,32	NP	129,14	182,93	44,6	102,42	203,54	NP	36,3	NP
Fonseca in sod. (EQW vs IG) (40)	8,34	NP	135,97	190,2	44,76	106,32	201,35	NP	35,5	NP
Samyshkin in sod. (41)	8,3	NP	134,5	186,2	46,2	103,6	162,6	NP	32,3	NP
Mittendorf in sod. (42)	8,21	NP	137,25	188,03	43,63	106,94	199,12	NP	31,3	NP
Beaudet in sod. (43)	8,3	NP	134,4	186,3	46,2	103,7	162,6	NP	32,3	NP
Gao in sod. (lira 0,6) (44)	8,5	NP	126	NP	NP	NP	NP	176,4	25,9	NP
Gao in sod. (lira 1,2) (44)	8,6	NP	127	NP	NP	NP	NP	171	25,4	NP
Gao in sod. (lira 1,8) (44)	8,6	NP	126	NP	NP	NP	NP	178,2	25,8	NP
Gao in sod. (GLIME) (44)	8,5	NP	126	NP	NP	NP	NP	172,8	25,3	NP
Davies in sod. (lira vs GLIME) (45)	8,3	NP	130,6	188,7	49,9	120,3	193,98	NP	31	NP
Davies in sod. (lira vs sita) (45)	8,4	NP	132,2	158,2	44,9	102,5	210,8	NP	32,8	NP
Lee in sod. (46)	8,4	NP	132,2	185,1	44,6	102,3	210,5	NP	32,8	NP
Carlsson in sod. (lira 1,2 mg vs GLIME) (29)	8,3	NP	132	188,7	49,9	120,3	193,98	NP	31,1	80
Carlsson in sod. (lira 1,2 mg vs sita) (29)	8,4	NP	131,2	188,7	49,9	120,3	193,98	NP	32,6	80,3
Mezquita Raya in sod. (47)	8,4	NP	132,2	158,2	44,9	102,5	210,8	NP	32,8	NP
Guillermin in sod. (48)	8,5	NP	126,3	180,3	42,5	107	179,3	NP	32,1	NP
Sinha in sod. (49)	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Gaebler in sod. (NHANES simulacija) (50)	8,1	NP	132	195	44	107	225	176	33	71
Gaebler in sod. (EQW razisk. 1) (50)	8,3	NP	128	174	44	92	167	173	35	78
Gaebler in sod. (EQW razisk. 2) (50)	8,6	NP	126	174	42,5	104	168	166	32	NP
Gaebler in sod. (EQW razisk. 3) (50)	8,3	NP	135	186	46	104	164	178	32	81
Gaebler in sod. (EQW razisk. 5) (50)	8,4	NP	128	196	46	120	158	168	33	77
Valentine in sod. (51)	8,15	NP	133	179,8	46	112,9	189,5	NP	32,9	NP
Goodall in sod. (52)	8,25	NP	138,97	188,03	43,24	106,18	207,96	NP	34,3	NP
Lee in sod. (53)	8,15	NP	133	181,4	46,3	113,9	190,3	NP	32,9	NP
Woehl in sod. (55)	7,1	89,8	136	201,1	40,2	NP	NP	NP	31,9	NP
Minshall in sod. (56)	8,3	NP	128,6	185,9	38	115,1	239	NP	34	NP
Ray in sod. (57)	8,21	NP	137,25	188,03	46,63	106,94	199,12	NP	31,3	NP
Lee in sod. (58)	8,4	NP	132,1	196,9	50,2	131,3	185,9	NP	29,9	NP

LDL-C: LDL holesterol (lipoproteini nizke gostote), FPG: nivo glukoze v plazmi na tešče, DKT: diastolični krvni tlak

Članki s farmakoekonomsko raziskavo zaviralcev SGLT-2

Preglednica XXXV: Demografski podatki populacij pacientov

Raziskava	Število pacientov	Starost (leta)	% žensk	Trajanje zdravljenja z inzulinom (leta)	Trajanje T2DM (leta)	% kadilcev
Sabale U in sod. (71)	NP	58,4	44,9	NP	6,32	17,6
van Haalen HG in sod. (dapa) (72)	193	58,8	50,8	5,9	NP	NP
van Haalen HG in sod. (placebo) (72)	194	59,3	55,2	6,3	NP	NP

Preglednica XXXVI: Spremenljivi dejavniki tveganja populacij pacientov

Referenca	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	Telesna masa (kg)	Višina (m)	ITM (kg/m ²)	DD inzulina (IU/dan)	TC (mg/dL)	HDL (mg/dL)	SKT (mmHg)
Sabale in sod. (71)	7,72	NP	88,02	1,67	NP	NP	182,5	45,87	133,3
van Haalen in sod. (dapa) (72)	8,47	9,5	94,5	NP	33,1	73,7	NP	NP	NP
van Haalen in sod. (placebo) (72)	8,57	9,6	94,5	NP	33,4	78	NP	NP	NP

DD: dnevni odmerek

RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI TIPA 2 NA LISTO ZZZS

Zdravila, razdeljena po učinkovinah

Glede na učinkovine, upoštevane v iskalnem profilu, določenem v magistrski nalogi, smo na Centralni bazi zdravil (7. oktober 2015) poiskali zdravila, ki spadajo v razred agonistov GLP-1, zaviralcev DPP-4 in zaviralcev SGLT-2. Opredelili smo njihovo razvrščenost na listo in prisotnost na slovenskem trgu. Pri vseh zdravilih se pojavljajo določene omejitve predpisovanja in izdajanja zdravila.

Eksenatid

- a) Bydureon 2 mg prašek in vehikel za suspenzijo s podaljšanim sproščanjem za injiciranje
- b) Byetta 10 mikrogramov raztopina za injiciranje, napolnjen injekcijski peresnik
- c) Byetta 5 mikrogramov raztopina za injiciranje, napolnjen injekcijski peresnik

Vsa navedena zdravila so na listi ZZZS razvrščena na vmesno listo z omejitvijo predpisovanja. Namenjena so bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 ob maksimalnih odmerkih dvotirne peroralne terapije, ki imajo indeks telesne mase enak ali višji od 35 kg/m²; le, če je prišlo do znižanja glikiranega hemoglobina za več kot eno odstotno točko v 6 mesecih po uvedbi zdravljenja in za bolnike, ki jim je potrebno zdravljenje z inzulinom odložiti zaradi narave poklicnega dela.

Liraglutid

- a) Victoza 6 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
- b) Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje – ni razvrščena na listo

Victoza je na listi ZZZS razvrščena na vmesno listo z omejitvijo predpisovanja. Namenjena je bolnikom s sladkorno boleznijo tipa 2 ob maksimalnih odmerkih dvotirne peroralne terapije, ki imajo indeks telesne mase enak ali višji od 35 kg/m²; le, če je prišlo do znižanja glikiranega hemoglobina za več kot eno odstotno točko v 6 mesecih po uvedbi zdravljenja in za bolnike, ki jim je potrebno zdravljenje z inzulinom odložiti zaradi narave poklicnega dela.

Liksiksenatid

Ni zdravila.

Sitagliptin

- a) Janumet 50 mg/1000 mg filmsko obložena tableta
- b) Janumet 50 mg/850 mg filmsko obložena tableta
- c) Januvia 100 mg filmsko obložena tableta
- d) Januvia 25 mg filmsko obložena tableta – ni razvrščena na listo
- e) Januvia 50 mg filmsko obložena tableta

Zdravila, ki vsebujejo sitagliptin (Janumet 50 mg/1000 mg, Janumet 50 mg/850 mg, Januvia 100 mg, Januvia 50 mg) so v Sloveniji na listi ZZZS razvrščena na pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja in so v celoti krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Namenjena so za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v primeru neželenih učinkov ali kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z inzulinom ni varno zaradi narave poklicnega dela; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z inzulinom ni varno, ker je prisotno visoko tveganje za hipoglikemije, zaradi omejene zmožnosti bolnika oziroma svojcev za obvladovanje tveganja za hipoglikemijo, oz. ker ni ustreznih socialnih okoliščin. Zdravila se lahko dobi le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Linagliptin

- a) Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
- b) Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
- c) Trajenta 5 mg filmsko obložene tablete

Omenjena zdravila, z linagliptinom kot glavno učinkovino, so na listi ZZZS razvrščene na pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja in so v celoti krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Namenjene so za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v primeru neželenih učinkov ali kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z inzulinom ni varno zaradi narave poklicnega dela; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z inzulinom ni varno, ker je prisotno visoko tveganje za hipoglikemije, zaradi omejene zmožnosti bolnika oziroma svojcev za obvladovanje tveganja za hipoglikemijo, oz. ker ni ustreznih socialnih okoliščin. Zdravila se lahko dobi le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Vildagliptin

- a) Eucreas 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
- b) Eucreas 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete
- c) Galvus 50 mg tablete
- d) Icandra 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete - niso razvrščene na listo
- e) Icandra 50 mg/850 mg filmsko obložene tablete - niso razvrščene na listo
- f) Jalra 50 mg tablete - niso razvrščene na listo
- g) Xiliarx 50 mg tablete - niso razvrščene na listo
- h) Zomarist 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete - niso razvrščene na listo

Med zdravili, ki vsebujejo vildagliptin, sta razvrščeni le zdravili Eucreas z odmerkom 50mg/850 mg in 50 mg/1000 mg filmsko obložene tablete ter Galvus 50 mg tablete. Na listi ZZZS so razvrščena na pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja in so v celoti kriti iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Namenjena so za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v primeru neželenih učinkov ali kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z inzulinom ni varno zaradi narave poklicnega dela; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar zdravljenje z inzulinom ni varno, ker je prisotno visoko tveganje za hipoglikemije, zaradi omejene zmožnosti bolnika oziroma svojcev za obvladovanje tveganja za hipoglikemijo, oz. ker ni ustreznih socialnih okoliščin. Zdravila se lahko dobi le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Preostala zdravila iz seznama pri nas niso razvrščena na listo.

Saksagliptin

- a) Komboglyze 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
- b) Komboglyze 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
- c) Onglyza 2,5 mg filmsko obložene tablete - niso razvrščene na listo
- d) Onglyza 5 mg filmsko obložene tablete

Filmsko obložene tablete Komboglyze 2,5 mg/1000 mg in 2,5 mg/850 mg so na listi ZZZS razvrščene na pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja in so v celoti krite iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Namenjene so za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v primeru neželenih učinkov ali kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid in pri bolnikih, ki jim je potrebno zdravljenje z inzulinom odložiti zaradi narave poklicnega dela. Zdravilo

se lahko dobi le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila. 5 mg filmsko obložene tablete Onglyza so na listi ZZZS razvrščene na pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja in so v celoti krite iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Namenjene so za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinida v primeru kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid oziroma metformin ali neželenih učinkov. Dobijo se lahko le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante, s priporočilom za predpis zdravila.

Zdravilo Onglyza z odmerkom 2,5 mg na listo ni razvrščeno.

Dapagliflozin

- a) Forxiga 10 mg filmsko obložene tablete
- b) Forxiga 5 mg filmsko obložene tablete - niso razvrščene na listo
- c) Xigduo 5 mg/1.000 mg filmsko obložene tablete
- d) Xigduo 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Zdravili Xigduo 5 mg/1.000 mg in Xigduo 5 mg/850 mg sta namenjeni zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2 le v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki sulfonilsečnine/repaglinida, kadar imata bolnik ali zdravnik zadržek za zdravljenje z inzulinom ali v kombinaciji z inzulinom. Zdravila se lahko dobi le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila. Forxiga 10 mg se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinida v primeru kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid oziroma metformin ali neželenih učinkov; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar imata bolnik ali zdravnik zadržek za zdravljenje z inzulinom ali v kombinaciji z inzulinom in metforminom (ali brez metformina v primeru kontraindikacij za metformin ali neželenih učinkov). Zdravila se lahko dobi le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Tablete Forxiga s 5 mg odmerkom na listo niso razvrščene.

Kanagliflozin

Ni zdravila.

Empagliflozin

- a) Jardiance 10 mg filmsko obložene tablete
- b) Jardiance 25 mg filmsko obložene tablete

- c) Synjardy 12,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete - niso razvrščene na listo
- d) Synjardy 12,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete – niso razvrščene na listo
- e) Synjardy 5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete – niso razvrščene na listo
- f) Synjardy 5 mg/850 mg filmsko obložene tablete – niso razvrščene na listo

Jardiance 10 mg in Jardiance 25 mg sta na listi ZZZS razvrščena na pozitivno listo z omejitvijo predpisovanja in sta v celoti krita iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Namenjena sta za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 le v kombinaciji z metforminom ali pripravki sulfonilsečnine/repaglinida v primeru kontraindikacij za sulfonilsečnino/repaglinid oziroma metformin ali neželenih učinkov; v tretirnem zdravljenju z optimalnimi odmerki metformina in sulfonilsečnine/repaglinida, kadar imata bolnik ali zdravnik zadržek za zdravljenje z inzulinom in v kombinaciji z inzulinom in metforminom (ali brez metformina v primeru kontraindikacij za metfomin ali neželenih učinkov). Zdravila se lahko dobi le na osnovi izvida iz diabetološke ambulante s priporočilom za predpis zdravila.

Ostala zdravila, z empagliflozinom kot glavno učinkovino, na listo ZZZS niso razvrščena (7, oktober 2015).