



Agencija za
kvalitetu i
akreditaciju
u zdravstvu i
socijalnoj skrbi

**Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj
skrbi**

Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije

**Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom
u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2
(engl. Sitagliptin and sitagliptin with metformin therapy in patients
with type 2 diabetes mellitus: HTA)
Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 03/2012.**

Kolovoz 2012. godine

Naziv: Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (engl. Sitagliptin and sitagliptin with metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 03/2012.

Vrsta dokumenta: Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA)

Autor: Mr. sc. Mirjana Huić, dr. med., Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije, Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, E. mirjana.huic@aaz.hr

Iskaz sukoba interesa: Bez sukoba interesa

Agencija (Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije) preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik ovog dokumenta.

Dostupno na web stranici, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=25>

Citirati kao: Huić M. Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (engl. Sitagliptin and sitagliptin with metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: HTA): Procjena zdravstvene tehnologije (engl. HTA), Broj 03/2012. Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi, Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Zagreb, kolovoz 2012.

Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi

Ul. kneza Branimira 183, 10000 Zagreb, Croatia

P. +385 1 640 7777, F. +385 1 640 7778, E. aaz@aaz.hr

Sadržaj

Sažetak	4
I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj	8
II Procjena zdravstvenih tehnologija „Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2“	10
1. Uvod i metode	10
2. Bolest u kojoj se primjenjuje zdravstvena tehnologija	11
2.1. Šećerna bolest tipa 2	11
2.2. Liječenje šećerne bolesti tipa 2	13
2.2.1. Smjernice Američkog dijabetološkog društva (American Diabetes Association, ADA) i Europskog društva za istraživanje dijabetesa (European Association for the Study of Diabetes, EASD) za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, lipanj 2012. godine	13
3. Opis zdravstvene tehnologije: sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom	20
3.1. Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom	20
4. Klinička učinkovitost i sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života	22
4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)	23
4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. Randomized Controlled Trials, RCTs)	26
4.2.1. Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom	26
5. Troškovi i ekonomske analize	28
5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu	28
5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza	29
5.3. Hrvatska	31
6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti	32
6.1. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava	32
7. Preporuke europskih ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije	33
8. Zaključak i preporuke	41
9. Literatura	44
Dodatak I Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCTs) istraživanja relativne učinkovitosti i sigurnosti sitagliptina i kombinacije sitagliptina s metforminom, u tijeku	46

Sažetak

Prevalencija šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi 6.1 %. Najviše bolesnika, oko 90% boluje od tipa 2 šećerne bolesti. Nakon dugogodišnjeg liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, njih oko 26% treba terapiju inzulinom (obično uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika).

Sitagliptin je oralni andijabetik koji pripada skupini inhibitora dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4). Dovodi do povišenja razine endogenih inkretina, uz pojačavanje i produljenje njihovog učinka. U Hrvatskoj je Januvia (sitagliptin 25 mg, 50 mg i 100 mg filmom obložene tablete) registrirana u terapijskoj indikaciji: U bolesnika s dijabetesom melitus tipa 2, za poboljšanje regulacije glikemije; kao MONOTERAPIJA, u bolesnika u kojih dijeta i tjelovježba sami ne daju zadovoljavajuće rezultate, a kod kojih postoje nepodnošljivost ili kontraindikacije za primjenu metformina; kao DVOJNA peroralna terapija u kombinaciji s metforminom kad dijeta, tjelovježba i sam metformin ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije; sa sulfonilurejom kada dijeta, tjelovježba i najveća podnošljiva doza sulfonilureje ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije, a kada postoji nepodnošljivost ili kontraindikacije za primjenu metformina; s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPAR-gamma, tj. tiazolidindionom) u bolesnika u kojih je primjena PPAR-gamma odgovarajuća, a u kojih dijeta, tjelovježba i primjena samo agonista PPAR-gamma ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije; kao TROJNA peroralna terapija u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom kada dijeta, tjelovježba i dvojna terapija ovim lijekovima zajedno ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije; s agonistom PPAR-gama i metforminom u bolesnika u kojih primjena agonista PPAR-gamma odgovarajuća, a u kojih dijeta, tjelovježba i dvojna terapija ovim lijekovima ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije. Januvia je također indicirana kao dodatna terapija inzulinu (s metforminom ili bez njega) kada dijeta, tjelovježba i stabilna doza inzulina ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije. Uzima se jedanput na dan.

Kombinacija sitagliptina s metforminom, Janumet 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete, predstavlja fiksnu kombinaciju dva oralna antidijabetika s komplementarnim mehanizmom djelovanja. U Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: Za bolesnike s dijabetesom melitus tipa 2, kao dopuna dijeti i tjelovježbi za bolju regulaciju glikemije u bolesnika u kojih ista nije dovoljno dobro regulirana primjenom najveće podnošljive doze metformina ili u bolesnika koji se već liječe kombinacijom sitagliptina i metformina; u kombinaciji sa sulfonilurejom (tj. kao dio trojne kombinirane terapije) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana primjenom najveće podnošljive doze metformina i sulfonilureje; kao dio trojne terapije u kombinaciji s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPAR-gama tj. tiazolidindionom) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana primjenom

najveće podnošljive doze metformina i agonista PPAR-gama. Janumet je također indiciran kao dodatak inzulinu (tj. kao dio trojne kombinirane terapije), a kao dopuna dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje regulacije glikemije u bolesnika u kojih ista nije dovoljno dobro regulirana postojanom dozom inzulina i metforminom.

Januvia i Janumet nalaze se na **Dopunskoj listi lijekova HZZO-a**, uz **napomenu indikacije (svibanj 2012.): „Dodatna terapija standardnim antidijabeticima kod pretilnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti starijih od 18 godina i nereguliranom glikemijom.“**

Najnovije međunarodne kliničke smjernice iz 2012. godine za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 proizašle su iz novih spoznaja o učincima i riziku kontrole glikemije na makrovaskularne komplikacije, novim spoznajama o učinkovitosti i škodljivosti novih grupa lijekova, povlačenju s tržišta drugih, i potrebi liječenja usmjerenog k individualnom bolesniku. Preporučuju **različite ciljne vrijednosti HbA1c**, naglašavajući važnost individualiziranog liječenja i ciljnih vrijednosti. Vrijednosti HbA1c od **6.0% - 6.5% preporučene su** za određenu skupinu bolesnika s kratkim trajanjem bolesti, očekivanim dugim trajanjem života, bez značajne kardiovaskularne bolesti, ukoliko se ciljne vrijednosti mogu postići bez značajne hipoglikemije ili drugih nuspojava. Vrijednosti HbA1c od **7.0% - 8.0%** preporučene su za bolesnike s anamnezom ozbiljne hipoglikemije, ograničenog trajanja života, ozbiljnog komorbiditeta ili nemogućnosti postizanja razine HbA1c od 7.0% usporos edukaciji bolesnika, dugotrajnog savjetovanja i adekvatnoj dozi peroralnih antidijabetika i inzulina. Prema navedenim smjernicama i literaturnim podacima, uz nedostatak studija komparativne učinkovitosti dugog trajanja kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, **u monoterapiji metformin je lijek prvog izbora**, ukoliko nije kontraindiciran ili vrijednosti glikemije i simptomi nisu takvi da zahtijevaju inzulinsku terapiju. *Ukoliko je metformin kontraindiciran*, kao 1. lijek primijeniti **ili preparate sulfonilureje; ili pioglitazon; ili DPP-4 inhibitor;** (u iznimnim slučajevima gdje se gubitak težine navodi kao važan element liječenja može se započeti inicijalno liječenje s **GLP-1 agonistom**).

U dvojnoj terapiji ne može se donijeti jedinstvena preporuka za dodatak metforminu. Nema dokaza koji bi ukazali koja je kombinacija klinički učinkovitija od druge kombinacije, ali neke kombinacije imaju veću učestalost određenih neželjenih događaja. Tako je rizik hipoglikemije veći kod primjene preparata sulfonilureje. Stoga, za svakog pojedinog bolesnika trebaju se uzeti u obzir prednosti i nedostatci svakog lijeka. Ukoliko monoterapija tijekom tri mjeseca nije dovela do ciljnih vrijednosti HbA1c, metforminu treba dodati drugi lijek iz skupine **ili sulfonilureje*** (* glinidi kod bolesnika s razvojem kasne postprandijalne hipoglikemije na terapiji sulfonilurejom); **ili tiazolidindiona; ili DPP-4 inhibitora; ili GLP-1 agonist; ili bazalni inzulin.**

U trojnoj terapiji važno je voditi računa o komplementarnom mehanizmu djelovanja, nuspojavama, mogućim interakcijama, troškovima, bolesnikovim vrijednostima i njegovom pridržavanju uputama liječnika (tzv. compliance). Mogu se primijeniti **metformin + sulfonilureja* + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor**

ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir); ili metformin + tiazolidindion + sulfonilureja* ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir); ili metformin + DPP-4 inhibitori + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir); ili metformin + GLP-1 receptor agonist + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir); ili metformin + inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir) + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist.

Sve odluke o liječenju trebaju biti donijete zajedno s bolesnikom, uvažavajući njegove vrijednosti i potrebe.

DPP-4 inhibitori umjereno su učinkoviti u snižavanju HbA1c, niskog su rizika hipoglikemije, neutralni su u odnosu na tjelesnu težinu, ozbiljne nuspojave su rijetke, a imaju visoku cijenu. Kao monoterapija, metformin je superiorniji od DPP-4 inhibitora u smanjenju HbA1c i tjelesne težine, uz veću učestalost proljeva, mučnine i povraćanja. U kombinaciji s metforminom, DPP-4 inhibitori imaju sličan učinak na kontrolu glikemije kao preparati sulfonilureje, uz neutralni učinak na tjelesnu težinu i manji rizik hipoglikemije. Za razliku od prethodnih meta-analiza koje su ukazale na povezanost sitagliptina s nazofaringitisom, infekcijama urinarnog i gornjeg respiratornog trakta, najnoviji sustavni pregled s meta-analizom nije ukazao na navedenu povezanost. Dugotrajna sigurnost DPP-4 inhibitora još treba biti dokazana.

Literaturni podatci o **troškovnoj učinkovitosti DPP-4 inhibitora** proturječni su. Određene ekonomske analize ukazuju na njihovu troškovnu učinkovitost u drugoj liniji terapije u usporedbi sa sulfonilurejom uz metformin, neke ne mogu donijeti zaključak u usporedbi s tiazolidindionima, dok druge jasno ukazuju kako je dodatak sulfonilureje troškovno učinkovitiji u usporedbi s DPP-4 inhibitorima. U određenom scenariju, dodatak DPP-4 inhibitora sitagliptina umjesto inzulina u trećoj liniji terapije postaje najviše troškovno učinkovita opcija (ukoliko primjena inzulina snižava kvalitetu života bolesnika; ukoliko primjena inzulina dovodi do značajne hipoglikemije; ukoliko se umjesto NPH inzulina uvrste dugodjelujući inzulinski analozi, glargin i detemir, radi njihove visoke cijene). Analizu troškovne učinkovitosti DPP-4 inhibitora u Hrvatskoj nije bilo moguće provesti u Agenciji iz objektivnih razloga.

U određenim zemljama primjena sitagliptina u monoterapiji **preporučena je s ograničenjem** za liječenje šećerne bolesti tipa 2 samo za bolesnike kod kojih su metformin i sulfonilureja kontraindicirani ili ih bolesnici ne podnose zbog nuspojava. U dvojnjoj terapiji primjena je ograničena za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u kombinaciji sa sulfonilurejom kada dijeta, tjelovježba i maksimalne tolerirane doze sulfonilureje ne omogućavaju adekvatnu kontrolu glikemije, a metformin je kontraindiciran ili se ne tolerira radi nuspojava.

U određenim zemljama fiksna kombinacija sitagliptina s metforminom preporučena je s ograničenjem za liječenje šećerne bolesti tipa 2 kada je takva kombinacija adekvatan izbor i samo onda kada nije opravdan dodatak sulfonilureje metforminu. Također za

liječenje šećerne bolesti tipa 2 u kombinaciji sa sulfonilurejom, ukoliko trojna terapija predstavlja optimalan učinak, uz mogućnost smanjenja broja tableta bez dodatnih troškova, a radi bolje suradljivosti bolesnika.

U liječenju bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti metformin je lijek 1. izbora, ukoliko ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Metformin je visoko učinkovit u snižavanju HbA1c, niskog rizika hipoglikemije, bez djelovanja na tjelesnu težinu ili je smanjuje, a od nuspojava značajne su GI nuspojave i laktacidoza. Njegova prednost je i niska cijena.

Nakon metformina, nedostatni su podatci koji bi vodili izbor antidijabetika u daljnjem liječenju. Nema dokaza koji bi ukazali koja je kombinacija antidijabetika klinički učinkovitija od druge kombinacije antidijabetika, ali neke kombinacije imaju veću učestalost određenih neželjenih događaja. Svakako se preporuča dodatak jednog ili dva oralna antidijabetika ili parenteralne terapije, vodeći računa o komplementarnom mehanizmu djelovanja, nuspojavama, mogućim interakcijama, bolesnikovim vrijednostima i pridržavanju uputama liječnika, kao i troškovima. Određeni broj bolesnika trebat će inzulinsku terapiju kao monoterapiju ili uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika. Sve odluke o liječenju trebaju biti donijete zajedno s bolesnikom, uvažavajući njegove vrijednosti i potrebe.

Prema svemu navedenom, potrebno je razmotriti prijelaz s Dopunske u Osnovnu listu lijekova i primjenu DPP-4 inhibitora sitagliptina i fiksnih kombinacija sitagliptina s metforminom (Januvia, Janumet), barem u ograničenim indikacijama kao npr. u monoterapiji ako je metformin kontraindiciran ili ga bolesnici ne podnose zbog nuspojava, a ne može se primijeniti sulfonilureja radi kontraindikacija ili nuspojava; u dvojnoj ili trojnoj terapiji ako je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi zbog nuspojava, a ne može se primijeniti sulfonilureja radi kontraindikacija ili nuspojava, također kada je cilj izbjeći hipoglikemiju ili porast tjelesne težine. Fiksne kombinacije doprinose boljoj suradljivosti bolesnika.

I Okvir za postupak procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj

Procjena zdravstvenih tehnologija je multidisciplinarnan, stručan, nepristran, objektivan, temeljen na principima medicine utemeljene na dokazima, i transparentan proces procjene kliničke učinkovitosti i sigurnosti, uz ekonomsku analizu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija (*lijekova, medicinskih proizvoda, kirurških procedura, dijagnostičkih postupaka, kao i ostalih tehnologija s područja prevencije, dijagnostike, liječenja i rehabilitacije*), u usporedbi s najboljom postojećom (tzv. zlatnim standardom) ili ukoliko takva ne postoji, s trenutačnom, uobičajenom praksom, uzimajući u obzir etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

Osnovni cilj procjene zdravstvenih tehnologija davanje je nepristrane, stručne, objektivne i transparentne *preporuke* o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici, engl. *Evidence-based health care policy and decision-making*, dakle na razini Ministarstva zdravlja, Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje i uprava bolnica.

Procjena zdravstvene tehnologije može se odnositi na: procjenu jedne tehnologije za jednu indikaciju (engl. *Single Technology Assessment, STA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom, te na procjenu više tehnologija za jednu indikaciju ili jedne tehnologije za više indikacija (engl. *Multiple Technology Assessment, MTA*) u usporedbi s dosad najboljom postojećom.

Završni proizvod procjene zdravstvenih tehnologija predstavlja pisani dokument koji sadržava slijedeće domene: opis zdravstvenog problema i njegovo liječenje, opis nove zdravstvene tehnologije, kliničku učinkovitost, sigurnost, troškove i ekonomsku evaluaciju, u usporedbi s dosad najboljom postojećom, uz etička, socijalna, pravna i organizacijska načela.

2007. godine Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite (*NN 107/2007., Članak 24.*) definirana je uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; “Agencija za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija,..... te osigurava bazu podataka vezano uz akreditiranje, unaprjeđivanje kvalitete zdravstvene zaštite, edukaciju i procjenjivanje medicinskih tehnologija....” (<http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/329378.html>). 6. listopada 2010. donesen je Plan i program mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite kojim se utvrđuje što sve obuhvaća procjena zdravstvenih tehnologija

(NN 114/2010.): uspostavu sustava za procjenu zdravstvenih tehnologija (lijekovi, medicinski proizvodi, zdravstveni postupci); određivanje pokazatelja za procjenu i uvođenje novih zdravstvenih tehnologija; davanje mišljenja Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu (u daljnjem tekstu: Agencija) u postupku provođenja javne nabave zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku provođenja javne nabave nove zdravstvene tehnologije za nositelja zdravstvene djelatnosti, kada je takvo mišljenje potrebno sukladno odluci ministra nadležnog za zdravstvo; davanje mišljenja Agencije u postupku javnog oglašavanja zdravstvene tehnologije koje mora biti sastavni dio oglasa o zdravstvenoj tehnologiji; davanje mišljenja Agencije Hrvatskom zavodu za zdravstveno osiguranje (u daljnjem tekstu: HZZO) o zdravstvenoj tehnologiji za sve izvorne lijekove, medicinske proizvode i zdravstvene postupke za koje mišljenje Agencije zatraže povjerenstva i stručne službe HZZO (<http://narodne-novine.nn.hr/default.aspx>). Navedeni je na snazi do donošenja novog Plana i programa mjera za osiguranje, unapređenje, promicanje i praćenje kvalitete zdravstvene zaštite.

Od 12. studenog 2011. godine, novim Zakonom o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi, NN 124/11, http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_124_2472.html, dodatno je definirana uloga Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi u postupku provođenja procjene zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj; „...provodi postupak procjene zdravstvenih tehnologija, vodi bazu podataka procijenjenih zdravstvenih tehnologija, uspostavlja sustav za procjenu novih ili već postojećih zdravstvenih tehnologija, predlaže ministru nadležnom za zdravstvo pravilnik o procjeni zdravstvenih tehnologija, provodi trajnu edukaciju svih sudionika u procesu izrade procjene zdravstvenih tehnologija, surađuje s pravnim i fizičkim osobama na području procjene zdravstvenih tehnologija, ostvaruje međunarodnu suradnju na području procjene zdravstvenih tehnologija, osigurava bazu podataka vezano uz procjenjivanje medicinskih tehnologija.“

Potpuni pravni okvir procesa procjene zdravstvenih tehnologija bit će određen budućim Pravilnikom o procjeni zdravstvenih tehnologija koji donosi ministar nadležan za zdravlje na prijedlog Agencije.

U suradnji Odjela za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije i članova multidisciplinarnе Radne grupe za procjenu zdravstvenih tehnologija napisane su Hrvatske smjernice za procjenu zdravstvenih tehnologija, na engleskom jeziku „The Croatian Guideline for Health Technology Assessment Process and Reporting” objavljene u veljači 2011. godine na web stranicama Agencije za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu, <http://www.aaz.hr/main.php?ID=21>. Navedene Smjernice dopunjavat će se, mijenjati i prilagođavati sukladno budućim promjenama zakonskog okvira za procjenu zdravstvenih tehnologija u Republici Hrvatskoj, eventualnim znanstvenim metodološkim promjenama, kao i saznanjima i iskustvima tijekom praktičnog procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj.

II Procjena zdravstvenih tehnologija „Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2“

1. Uvod i metode

Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) zaprimio je prijedlog tvrtke Merck Sharp & Dohme d.o.o. kao i prijedlog Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma pri Hrvatskom liječničkom zboru, za uvrštenjem sitagliptina (Januvia) i fiksne kombinacije sitagliptina s metforminom (Janumet) iz Dopunske u Osnovnu listu lijekova Zavoda. Povjerenstvo za lijekove Zavoda razmotrilo je i odgodilo prijedloge na sjednici održanoj 11. srpnja 2011. godine.

Temeljem zamolbe Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, zaprimljene 19.09.2011. godine za detaljnom procjenom zdravstvenih tehnologija, sitagliptina i fiksne kombinacije sitagliptina s metforminom u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (s obzirom na mogući značajan utjecaj na proračun Zavoda), Odjel za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije Agencije, pripremio je ovaj završni dokument navedene procjene te preuzima punu odgovornost za sadržaj i završni oblik.

U prilogu Zamolbe dostavljeni su i slijedeći dokumenti: Prijedlog tvrtke Merck Sharp & Dohme d.o.o. kao i prijedlog Hrvatskog društva za dijabetes i bolesti metabolizma pri Hrvatskom liječničkom zboru za uvrštenjem sitagliptina (Januvia) i fiksne kombinacije sitagliptina s metforminom (Janumet) iz Dopunske u Osnovnu listu lijekova Zavoda.

Januvia i Janumet nalaze se na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a, uz napomenu indikacije (svibanj 2012.): „Dodatna terapija standardnim antidijabeticima kod pretilnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti starijih od 18 godina i nereguliranom glikemijom.“

Napominjemo kako je ova procjena i završni dokument procjene zdravstvenih tehnologija pripremljen tijekom uspostave procesa procjene zdravstvenih tehnologija u Hrvatskoj, uz još uvijek nedostatan zakonski okvir (nije definiran Pravilnik za procjenu zdravstvenih tehnologija, a važeći pravilnici ne definiraju ulogu HTA u procesima donošenja odluka u zdravstvenoj politici, dok neki onemogućavaju dobivanje službenih podataka), nedostatak zaposlenika u Odjelu i nedostatna financijska sredstva.

Sukladno Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija, ukoliko postoje već objavljeni dokumenti procjene zdravstvenih tehnologija, bit će kritički procijenjeni, nadopunjeni novim spoznajama i prilagođeni na nacionalnu razinu.

2. Bolest u kojoj se primjenjuju navedene zdravstvene tehnologije (1-19)

2.1. Šećerna bolest tipa 2

Prevalencija i incidencija šećerne bolesti tipa 2 raste svugdje u svijetu. I dalje je vodeći uzrok kardiovaskularnih poremećaja, sljepoće, terminalne bubrežne insuficijencije, amputacija i hospitalizacija. Osnovni cilj liječenja je postići što bolju regulaciju glikemije, smanjiti učestalost komplikacija i održati kvalitetu života.

Nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija

Prospektivna randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. Randomized Controlled Trials, RCTs) jasno su pokazala smanjenje mikrovaskularnih komplikacija uz bolju regulaciju glikemije (niži HbA1c, kao zamjenski ishod).

UKPDS studija, uz 10-godišnje praćenje, uključila je novootkrivene bolesnike s tip 2 šećernom bolesti i randomizirala ih u standardnu skupinu, liječenu promjenama životnog stila odnosno dijetom (uz farmakološko liječenje ukoliko hiperglikemija postane teška, ili glukoza natašte bude >15 mmol/l) i skupinu koja je liječena preparatima sulfonilureje ili inzulinom (s podgrupom bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom na metforminu). Njihov HbA1c bio je 0.9% niži nego HbA1c bolesnika liječenih promjenama životnog stila (7.0% : 7.9%). Navedeno sniženje bilo je praćeno statistički značajnim smanjenjem mikrovaskularnih komplikacija (retinopatije, nefropatije i neuropatije), ali ne i makrovaskularne bolesti nakon 10-godišnjeg praćenja. Nije bilo razlike razine HbA1c među lijekovima iz grupe sulfonilureje i inzulina.

Hipoglikemija je bila značajno češća nego u grupi standardno liječenih bolesnika ($p < 0.0001$). Godišnje značajne hipoglikemičke epizode javljale su se u 0.7% konvencionalno liječenih, 1.0% liječenih klorpropamidom, 1.4% liječenih glibenklamidom i 1.8% liječenih inzulinom.

Porast tjelesne težine bio je značajno veći nego u standardnoj skupini (uz srednju vrijednost 2.9 kg, $p < 0.001$), a bolesnici liječeni inzulinom imali su veći porast tjelesne težine (4.0 kg) nego oni na klorpropamidu (2.6 kg) ili glibenklamidu (1.7 kg).

2008. godine rezultati tri klinička ispitivanja, ACCORD, ADVANCE i VADT ukazali su utjecaj dvije razine glikemičke kontrole (HbA1c) na kardiovaskularne ishode kod bolesnika s visokim rizikom kardiovaskularnih događaja. U ispitivanjima ACCORD i VADT korištene su različite kombinacije oralnih antidijabetika i inzulina, s ciljem sniženja HbA1c $< 6.0\%$. Studija ADVANCE imala je cilj sniženje HbA1c $< 6.5\%$ uz liječenje gliklazidom.

Niti jedna studija nije ukazala na statistički značajno smanjenje kardiovaskularnih ishoda; ACCORD studija ukazala je na čak 22% veću ukupnu smrtnost kod grupe bolesnika s postignutim nižim vrijednostima HbA1c. Udio hipoglikemije bio je tri puta veći nego kod bolesnika s višim vrijednostima HbA1c.

Donedavno je bilo nejasno dovodi li uvođenje bazalnog inzulina u početnom stadiju bolesti do klinički dugotrajnih učinaka ili do progresivnog povećanja tjelesne težine, više hipoglikemičkih epizoda koji dalje mogu dovesti do povećanog kardiovaskularnog rizika, većih troškova i manje kvalitete života. Nedavno objavljeni rezultati studije ORIGIN (usporedba inzulina glargina i uobičajene skrbi kod bolesnika s ranom fazom tipa 2 šećerne bolesti) pokazali su neutralni učinak inzulina glargina na kardiovaskularne ishode i malignu bolest, uz značajan porast hipoglikemičnih epizoda i manji porast tjelesne težine u sporedbi s bolesnicima na standardnoj terapiji. Zato ovi rezultati ne podupiru promjenu standardne terapije u ranoj fazi bolesti, odnosno rano uvođenje inzulina glargina u liječenje rane faze tipa 2 šećerne bolesti.

Šećerna bolest u Hrvatskoj

Prevalencija šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi 6.1 %. Procjenjuje se da u Hrvatskoj oko 316000 osoba ima šećernu bolest. Najviše bolesnika, oko 90% boluje od tipa 2 šećerne bolesti. Nakon dugogodišnjeg liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, njih oko 26% treba terapiju inzulinom (obično uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika).

Prema Izvješću Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću CroDiab za 2011. godinu, u Hrvatskoj su prema podacima Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) u 2011. registrirane 230084 punoljetne osobe s dijagnozom šećerne bolesti.

U CroDiab registru ukupno je registrirano 109109 bolesnika. U 2011. godini pristigle su prijave za 37825 osoba sa šećernom bolešću. Njih 6.05% klasificirano je kao tip 1; 92.86% kao tip 2; 0.74% kao drugi tip; 0.34% kao gestacijski dijabetes.

Od svih bolesnika, 52.82% liječeno je oralnim hipoglikemicima; 19.11% oralnim hipoglikemicima u kombinaciji s inzulinom; 26.53% samo inzulinom, a 1.55% samo osnovnim dijetetskim mjerama.

Regulacija glikemije bila je dobra (HbA1c <6.5%) kod 22.26%; uvjetno zadovoljavajuća (6.5% - 7.5%) kod 35.26% bolesnika, a loša (HbA1c >7.5%) u 42.49% bolesnika, http://www.idb.hr/CDN_2011.pdf; <http://www.hzjz.hr/publikacije/crodiabreg2011.pdf>.

2.2. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

2.2.1. Smjernice Američkog dijabetološkog društva (American Diabetes Association, ADA) i Europskog društva za istraživanje dijabetesa (European Association for the Study of Diabetes, EASD) za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, lipanj 2012. godine

Navedene Smjernice razlikuju se od prethodnih iz 2011. godine, jer su više usmjerene individualnom liječenju bolesnika, uzimajući u obzir bolesnikove potrebe i vrijednosti. Smjernice i dalje uvažavaju temelje Medicine utemeljene na dokazima (prema engl. *Evidence-Based Medicine, EBM*): savjesna, nedvojbena i kritička primjena najboljega mogućeg dokaza u donošenju odluka o skrbi za pojedinog bolesnika i Kliničke prakse utemeljene na dokazima (povezivanje osobnoga iskustva i sustava vrijednosti liječnika i sustava vrijednosti bolesnika s najboljim mogućim dokazom iz medicinske literature. Uvijek treba biti povezana s bolesnikovom odlukom utemeljenoj na dokazima. Bolesnikove vrijednosti su osobne sklonosti, razumijevanje i očekivanja definirana kroz odgoj, obrazovanje, kulturu i religiju.).

Nove smjernice (lipanj 2012.) proizašle su iz novih spoznaja o učincima i riziku kontrole glikemije na makrovaskularne komplikacije, novim spoznajama o učinkovitosti i škodljivosti novih grupa lijekova, povlačenju s tržišta drugih, i potrebi liječenja usmjerenog k individualnom bolesniku. Individualizacija liječenja temelj je uspjeha.

Ciljne vrijednosti HbA1c

Nove smjernice preporučuju **različite ciljne vrijednosti HbA1c**, naglašavajući važnost individualiziranog liječenja i ciljnih vrijednosti. Za većinu bolesnika i dalje je preporuka smanjenje HbA1c <7%.

Vrijednosti HbA1c od **6.0% - 6.5%**

- za određenu skupinu bolesnika s kratkim trajanjem bolesti, očekivanim dugim trajanjem života, bez značajne kardiovaskularne bolesti, ukoliko se ciljne vrijednosti mogu postići bez značajne hipoglikemije ili drugih nuspojava.

Vrijednosti HbA1c od **7.0% - 8.0%**

- za bolesnike s anamnezom ozbiljne hipoglikemije, ograničenog trajanja života, ozbiljnog komorbiditeta ili nemogućnosti postizanja razine HbA1c od 7.0% usporakos edukaciji bolesnika, dugotrajnog savjetovanja i adekvatnoj dozi peroralnih antidijabetika i inzulina.

I dalje se naglašava važnost promjene životnog stila (fizička aktivnost, smanjenje tjelesne težine i dijabetička dijeta).

Lijekovi za liječenje šećerne bolesti tipa 2

Oralni antidijabetici i neinzulinski pripravci za parenteralnu primjenu

Izbor oralnih antidijabetika i neinzulinskih parenteralnih pripravaka ovisi o njihovoj učinkovitosti na regulaciju glikemije, utjecaju na mikro i makrovaskularne komplikacije, kvalitetu života, spektru nuspojava, načinu doziranja, cijeni, te bolesnikovim osobnim sklonostima i očekivanjima (Tablica 1).

Tablica 1. Oralni antidijabetici i neinzulinski pripravci za parenteralnu primjenu

Oralni antidijabetici i neinzulinski parenteralni pripravci	Preparati
BIGVANIDI	metformin (visoko učinkovit u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; bez djelovanja na tjelesnu težinu ili je smanjuje; GI nuspojave i laktacidoza; niska cijena)
SULFONAMIDI-DERIVATI UREJE	gliburid, glibenklamid, glipizid, gliklazid, glimepirid, glikvidon (visoko učinkoviti u snižavanju HbA1c; umjerenog rizika hipoglikemije; uzrokuju porast tjelesne težine; glavna nuspojava: hipoglikemija; niska cijena)
INHIBITORI alfa-GLUKOZIDAZE	akarboza, miglitol
TIAZOLIDINDIONI	pioglitazon (visoko učinkovit u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; dovodi do porasta tjelesne težine; glavne nuspojave: edemi, kardijalna dekompenzacija, koštane frakture; visoka cijena)
INHIBITORI DIPEPTIL-PEPTIDAZE 4 (DPP-4)	sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin (umjereno učinkoviti u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; neutralni na tjelesnu težinu; ozbiljne nuspojave rijetke; visoka cijena)
GLINIDI	repaglinid, nateglinid
KOMBINACIJE	kombinacije sulfonil-ureje i metformina, kombinacije inhibitora DPP-4 i metformina
AGONISTI GLP-1 receptora (parenteralno)	eksenatid, liraglutid (visoko učinkoviti u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; smanjuju tjelesnu težinu; glavna nuspojava: GI nuspojave; visoka cijena)

Inzulini

Nakon liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, potrebno je započeti terapiju inulinom (istovremenu primjenu oralnih antidijabetika i inzulina).

Podjela inzulina prema brzini djelovanja	
ULTRABRZODJELUJUĆI (ULTRAKRATKODJELUJUĆI) INZULINSKI ANALOZI	- inzulin lispro - inzulin aspart - inzulin glulizin
INZULINI BRZOGA (KRATKOGA) DJELOVANJA	- humani inzulini (regularni inzulini)
INZULINI SREDNJE DUGA DJELOVANJA	- humani inzulini (izofan-inzulini ili NPH - engl. Neutral Protamine Hagedorn: suspenzija inzulina s protaminom; inzulin-cink suspenzija: 30% amorfni + 70% kristalni)
INZULINI SREDNJE DUGA DJELOVANJA S BRZIM UČINKOM	- predmiješani humani inzulini (mješavina npr. 30% regularnog + 70% izofan inzulina)
INZULINI SREDNJE DUGA DJELOVANJA S ULTRABRZIM POČETKOM DJELOVANJA	- predmiješani inzulini aspart (mješavina inzulina aspart + inzulini aspart s protaminom) - predmiješani inzulini lispro (mješavina inzulini lispro + inzulini lispro s protaminom)
INZULINI DUGA i ULTRADUGA DJELOVANJA	- inzulini glargin - inzulini detemir

Algoritam liječenja bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti

Monoterapija – primjena jednog lijeka

Metformin kao 1. lijek izbora

(ukoliko nije kontraindiciran ili vrijednosti glikemije i simptomi nisu takvi da zahtijevaju inzulinsku terapiju)

Ukoliko je metformin kontraindiciran, kao 1. lijek primijeniti

ili preparate sulfonilureje;

ili pioglitazon;

ili DPP-4 inhibitor;

(u iznimnim slučajevima gdje se gubitak težine navodi kao važan element liječenja može se započeti inicijalno liječenje s GLP-1 agonistom).

Dvojna terapija - istovremena primjena dva lijeka

Ukoliko monoterapija tijekom tri mjeseca nije dovela do ciljnih vrijednosti HbA1c, metforminu treba dodati drugi lijek iz skupine

ili sulfonilureje*;

ili tiazolidindiona;

ili DPP-4 inhibitora;

ili GLP-1 agonist;

ili bazalni inzulin.

Bilo koji dodani drugi lijek povezan je s daljnjim smanjenjem HbA1c oko 1%.

S obzirom na nedostatak studija komparativne učinkovitosti dugog trajanja, ne može se donijeti jedinstvena preporuka za dodatak metforminu. Za svakog pojedinog bolesnika trebaju se uzeti u obzir prednosti i nedostaci svakog lijeka ponaosob.

Trojna terapija - istovremena primjena tri lijeka

Prilikom istovremene primjene tri lijeka, važno je voditi računa o komplementarnom mehanizmu djelovanja, nuspojavama, mogućim interakcijama, troškovima, bolesnikovim vrijednostima i njegovom pridržavanju uputama liječnika (tzv. compliance).

Trojna terapija:

metformin + sulfonilureja* + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + tiazolidindion + sulfonilureja* ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + DPP-4 inhibitori + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + GLP-1 receptor agonist + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir);

ili metformin + inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir) + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist.

* glinidi kod bolesnika s razvojem kasne postprandijalne hipoglikemije na terapiji sulfonilurejom

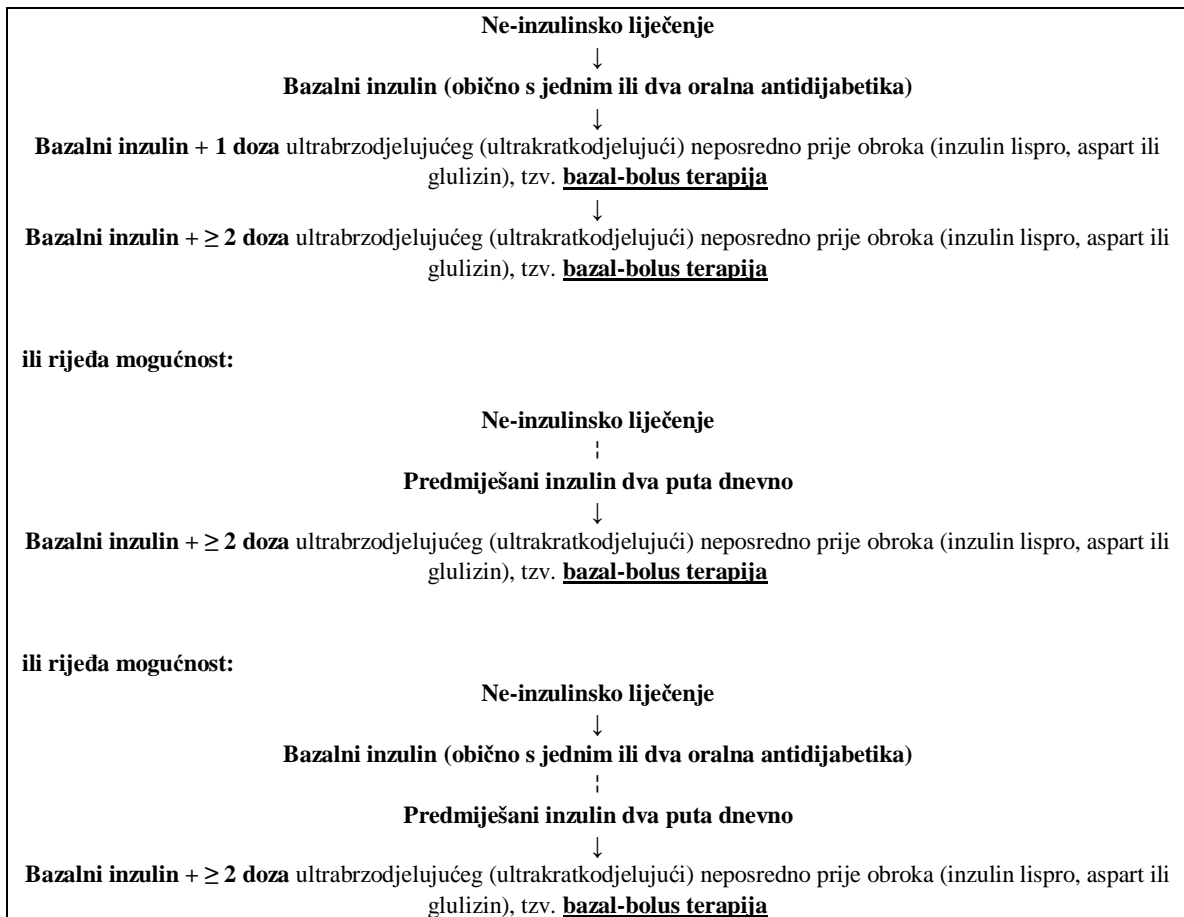
Terapija inzulinom u multiplim dnevnim dozama (intenzivirana terapija)

Liječenje inzulinom, kada terapija oralnim antidijabeticima više nije učinkovita

Inzulini su visoko učinkoviti u snižavanju HbA1c, imaju visoki rizik nastanka hipoglikemije, dovode do porast tjelesne težine, a glavna nuspojava je hipoglikemija, dok je njihova cijena varijabilna. Kada terapija oralnim antidijabeticima postane neučinkovita, kao **1. preporuka** je dodatak **bazalnog inzulina** (inzulin srednjedugog djelovanja NPH ili inzulin dugog djelovanja - glargin ili detemir), *obično uz istovremenu primjenu jednog ili dva oralna antidijabetika*. Inzulini dugog djelovanja imaju značajno manje noćnih hipoglikemija od inzulina srednjedugog djelovanja, ali su skuplji, a inzulin detemir zahtijeva veće doze. Većinu bolesnika koja zahtijeva inzulinsku terapiju moguće je liječiti jednom dozom bazalnog inzulina, ali neki će zahtijevati i ultrabrzodjelujuće (ultrakratkodjelujuće) neposredno prije obroka (inzulin lispro, aspart ili glulizin), tzv. **bazal-bolus terapija**. **2. mogućnost** predstavlja liječenje **predmiješanim inzulinama** koji sadrže fiksne doze inzulina (tzv. pre-mixed insulin), u dvije dnevne doze, prije jutarnjeg i večernjeg obroka (inzulini srednjedugog djelovanja s brzim učinkom ili inzulini srednjedugog djelovanja s ultrabrzim početkom djelovanja).

Ukoliko je HbA1c >9% prilikom postavljanja dijagnoze tipa 2 šećerne bolesti, može se razmotriti primjena inzulina kao inicijalna terapija, a svakako je potrebna kod bolesnika sa značajnim simptomima hiperglikemije ili HbA1c $\geq 10\%$.

Algoritam liječenja inzulinom



Ključne točke inzulinske terapije su: svaki inzulin snižava glukozu i HbA1c; svaki inzulin je vezan s porastom tjelesne težine i rizikom hipoglikemije; ukoliko se primijenjuju veće doze uz agresivniju titraciju, HbA1c bit će niži, ali uz veći rizik nastanka nuspojava; u usporedbi s humanim inzulinima srednjeduga djelovanja (NPH inzulin) dugodjelujući inzulinski analozi (glargin i detemir) smanjuju nastanak noćne hipoglikemije, a ultrabrzodjelujući inzulinski analozi smanjuju postprandijalnu hiperglikemiju.

Liječenje metforminom obično se nastavlja uz bazalnu inzulinsku terapiju, uz tada manji porast tjelesne težine. Tiazolidindionima se obično smanjuje doza ili se prekidaju, kao i preparati sulfonilureje. Istovremena primjena DPP-4 ili agonista GLP-1 receptora može pomoći kod nekih bolesnika. Treba uzeti u obzir i cijene svih lijekova.

Potrebna su daljnja visoko kvalitetna klinička ispitivanja komparativne učinkovitosti (s dugotrajnim praćenjem kliničkih ishoda), sigurnosti, troškovne učinkovitosti i kvalitete života, uz dovoljno dugo praćenje bolesnika.

Ciljne vrijednosti glikemije kao i terapija trebaju biti individualizirani. Dijeta, tjelesna aktivnost i edukacija temelj su svakog liječenja.

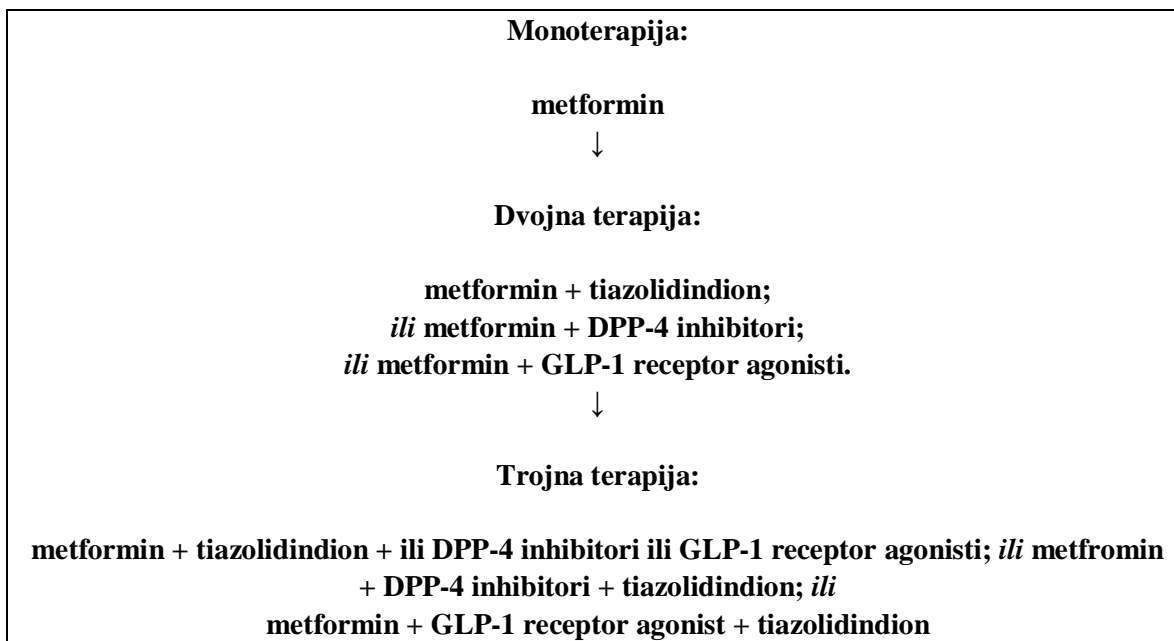
U liječenju bolesnika s tip 2 šećernom bolesti, metformin je lijek 1. izbora, ukoliko ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Metformin je visoko učinkovit u snižavanju HbA1c; niskog rizika hipoglikemije; bez djelovanja na tjelesnu težinu ili je smanjuje; od nuspojava značajne su GI nuspojave i laktacidoza, a njegova prednost je i niska cijena.

Nakon metformina, nedostatni su podaci koji bi vodili izbor lijekova u daljnjem liječenju. Svakako se preporuča istovremeni dodatak jednog ili dva oralna antidijabetika ili parenteralne terapije, vodeći računa o nuspojavama.

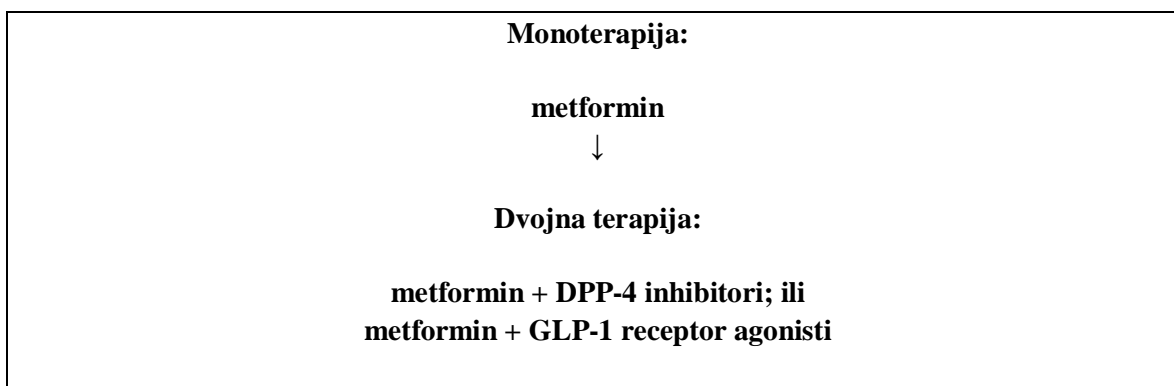
Određeni broj bolesnika trebat će inzulinsku terapiju kao monoterapiju ili uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika. Sve odluke o liječenju trebaju biti donijete zajedno s bolesnikom, uvažavajući njegove vrijednosti i potrebe.

U određenim okolnostima (npr. kada je cilj izbjeći hipoglikemiju; kada je cilj izbjeći porast tjelesne težine; ili kada je cilj minimizirati troškove liječenja (kada su inzulini izbora humani NPH dakle srednjedugodjelujući, a ne dugo djelujući glargin ili detemir) postoje **adaptirane preporuke s obzirom na različite ciljeve.**

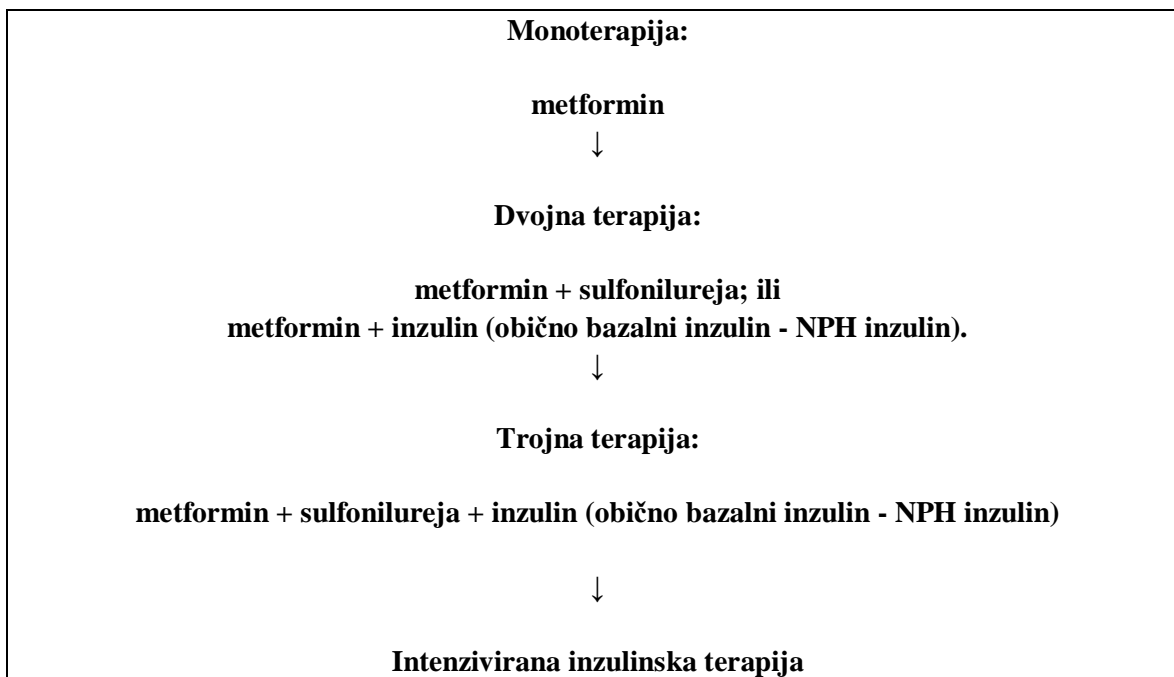
Ukoliko je cilj izbjeći hipoglikemiju:



Ukoliko je cilj izbjeći porast tjelesne težine:



Ukoliko je cilj minimizirati troškove liječenja:



3. Opis zdravstvene tehnologije: sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom

3.1. Sitagliptin i kombinacija sitagliptina s metforminom

Sitagliptin je oralni andijabetik koji pripada skupini inhibitora dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4). Dovodi do povišenja razine endogenih inkretina, uz pojačavanje i produljenje njihovog učinka. U Hrvatskoj je Januvia (sitagliptin 25 mg, 50 mg i 100 mg filmom obložene tablete) registrirana u terapijskoj indikaciji: U bolesnika s dijabetesom melitus tipa 2, za poboljšanje regulacije glikemije; kao MONOTERAPIJA, u bolesnika u kojih dijeta i tjelovježba sami ne daju zadovoljavajuće rezultate, a kod kojih postoje nepodnošljivost ili kontraindikacije za primjenu metformina; kao DVOJNA peroralna terapija u kombinaciji s metforminom kad dijeta, tjelovježba i sam metformin ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije; sa sulfonilurejom kada dijeta, tjelovježba i najveća podnošljiva doza sulfonilureje ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije, a kada postoji nepodnošljivost ili kontraindikacije za primjenu metformina; s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPAR-gamma, tj. tiazolidindionom) u bolesnika u kojih je primjena PPAR-gamma odgovarajuća, a u kojih

dijeta, tjelovježba i primjena samo agonista PPAR-gamma ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije; kao TROJNA peroralna terapija u kombinaciji sa sulfonilurejom i metforminom kada dijeta, tjelovježba i dvojna terapija ovim lijekovima zajedno ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije; s agonistom PPAR-gama i metforminom u bolesnika u kojih primjena agonista PPAR-gamma odgovarajuća, a u kojih dijeta, tjelovježba i dvojna terapija ovim lijekovima ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije. Januvia je također indicirana kao dodatna terapija inzulinu (s metforminom ili bez njega) kada dijeta, tjelovježba i stabilna doza inzulina ne daju zadovoljavajuće rezultate u regulaciji glikemije. Uzima se jedanput na dan. Prema podacima Baze lijekova Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u Hrvatskoj su dana Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: Januvia 25, 50 i 100 mg filmom obložene tablete, kao i Tesavel 25, 50 i 100 mg filmom obložene tablete, http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis_lijekova. Sitagliptin se nalazi na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a. „Sažetak opisa svojstava lijeka“ za Januviu nalazi se u prilogu.

Kombinacija sitagliptina s metforminom, Janumet 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete, predstavlja fiksnu kombinaciju dva oralna antidijetika s komplementarnim mehanizmom djelovanja. U Hrvatskoj registriran je u terapijskoj indikaciji: Za bolesnike s dijabetesom melitus tipa 2, kao dopuna dijeti i tjelovježbi za bolju regulaciju glikemije u bolesnika u kojih ista nije dovoljno dobro regulirana primjenom najveće podnošljive doze metformina ili u bolesnika koji se već liječe kombinacijom sitagliptina i metformina; u kombinaciji sa sulfonilurejom (tj. kao dio trojne kombinirane terapije) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana primjenom najveće podnošljive doze metformina i sulfonilureje; kao dio trojne terapije u kombinaciji s agonistom receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama (PPAR-gama tj. tiazolidindionom) kao dopuna dijeti i tjelovježbi u bolesnika u kojih glikemija nije dovoljno dobro regulirana primjenom najveće podnošljive doze metformina i agonista PPAR-gama. Janumet je također indiciran kao dodatak inzulinu (tj. kao dio trojne kombinirane terapije), a kao dopuna dijeti i tjelovježbi, za poboljšanje regulacije glikemije u bolesnika u kojih ista nije dovoljno dobro regulirana postojanom dozom inzulina i metforminom.

Prema podacima Baze lijekova HALMED-a, u Hrvatskoj su dana Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet: Janumet 50 mg/1000 mg i 50 mg/850 mg filmom obložene tablete, te Efficib 50 mg/1000 mg i 50 mg/850 mg filmom obložene tablete, http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi#popis_lijekova. Janumet se nalazi na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a. „Sažetak opisa svojstava lijeka“ nalazi se u prilogu.

Januvia i Janumet nalaze se na **Dopunskoj listi lijekova HZZO-a**, uz **napomenu indikacije (svibanj 2012.): „Dodatna terapija standardnim antidijeticima kod pretilnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti starijih od 18 godina i nereguliranom glikemijom.“**

4. Klinička učinkovitost, sigurnost (škodljivost, neželjeni događaji) i kvaliteta života

4.1. Sustavni pregledi kliničke učinkovitosti i sigurnosti (engl. Systematic Review, SR)

Cochrane sustavni pregledi

Cochrane sustavni pregled, 2008. (20)

Cochrane sustavni pregled iz 2008. godine uključio je 25 randomiziranih kontroliranih ispitivanja visoke razine dokaza (njih 11 uključivalo je liječenje sitagliptinom, a njih 14 vildagliptinom), trajanja 24 - 52 tjedna, koji su uspoređivali DPP-4 inhibitore (sitagliptin ili vildagliptin) kao monoterapiju ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom ili tiazolidindionima.

6743 bolesnika bilo je randomizirano na sitagliptin, a 6121 bolesnik na vildagliptin. Šest RCT-a uspoređivalo je monoterapiju sitagliptina s placebom, 2 RCT-a monoterapiju sitagliptina s metforminom ili glipizidom, dok je 6 RCT-a uspoređivalo kombinacije sitagliptina s ostalim kombinacijama antidijabetika. Šest RCT-a uspoređivalo je monoterapiju vildagliptina s placebom, 3 RCT-a monoterapiju vildagliptina s metforminom, rosiglitazonom ili pioglitazonom, dok je 6 RCT-a uspoređivalo kombinacije vildagliptina s ostalim kombinacijama antidijabetika. U usporedbi s placebom, sitagliptin dovodi do sniženja HbA1c oko 0.7%, a vildagliptin oko 0.6%. DPP-4 inhibitori nisu učinkovitiji od ostalih aktivnih lijekova usporedbe u sniženju HbA1c. Analiza tri studije u kojima je uspoređivana monoterapija vildagliptina s ostalim antidijabeticima, ukazala je na srednju razliku 0.3%, 95% CI 0.1-0.5, p=0.0002. DPP-4 inhibitori nisu uzrokovali porast tjelesne težine, niti nastanak teške hipoglikemije. Nije bilo statistički značajne razlike u epizodama hipoglikemije u odnosu na ostale aktivne komparatore. Infekcije bilo kojeg uzroka bile su značajno povećane nakon liječenja sitagliptinom u usporedbi s ostalim antidijabeticima (RR 1.29, 95% CI 1.09-1.52), ali ne i kod liječenja vildagliptinom. Nije bilo objavljenih rezultata praćenja kliničkih ishoda kao što su smrtnost, makrovaskularne dijabetičke komplikacije, kvaliteta života te troškovna učinkovitost.

Autori zaključuju kako DPP-4 inhibitore treba ograničiti samo na klinička ispitivanja i liječenje individualnih bolesnika. Potrebne su daljne studije dugog praćenja uz klinički relevantne ishode prije davanja preporuke za njihovu širu primjenu.

Ne-Cochrane sustavni pregledi

Ne-Cochrane sustavni pregled, 2012. (21)

DPP-4 inhibitori u usporedbi s metforminom (monoterapija) i DPP-4 inhibitori uz metformin u usporedbi s drugim antidijabeticima (sulfonilurejom, pioglitazonom, GLP-1 agonistom ili bazalnim inzulinom) uz metformin (dvojna terapija)

Cilj sustavnog pregleda bio je analizirati kliničku učinkovitost i sigurnost DPP-4 inhibitora u usporedbi s metforminom (12 studija, monoterapija) kao i DPP-4 inhibitora uz metformin u usporedbi s drugim antidijabeticima u kombinaciji s metforminom (dvojna terapija; sulfonilurejom - 9 studija, pioglitazonom - 4 studije, GLP-1 agonistom - 3 studije ili bazalnim inzulinom - nije pronađena niti jedna studija), u bolesnika s DM tip 2.

Primarni ishod bila je promjena HbA1c u odnosu na početne vrijednosti, a sekundarni ishodi: udio bolesnika koji su postigli ciljne vrijednosti HbA1c <7%; promjene tjelesne težine, udio bolesnika koji su isključeni iz ispitivanja radi bilo kojeg neželjenog događaja; nastanak bilo kojeg ozbiljnog neželjenog događaja; ukupni mortalitet; učestalost hipoglikemije, nazofaringitisa, infekcija mokraćnog sustava, infekcija gornjeg respiratornog sustava, mučnine, povraćanja i proljeva.

U sustavni pregled uključeno je ukupno 27 studija (15 publiciranih primarnih studija, 8 publiciranih produžetaka studija, tri neobjavljena produžetka studija i jedan kongresni sažetak, s 7136 bolesnika randomiziranih na DPP-4 inhibitore i 6745 bolesnika randomiziranih na drugi oralni antidijabetik. Rizik pristranosti (iskrivljenja) za primarni ishod bio je nizak u 3 studije, nejasan u njih 9, a visok u 14 studija.

Sniženje HbA1c

DPP-4 inhibitori u usporedbi s metforminom (monoterapija)

U meta-analizu uključeni su rezultati 7 RCT-a sa 3237 bolesnika.

DPP-4 inhibitori manje su učinkoviti od metformina u kontroli glikemije.

DPP-4 inhibitori doveli su do manjeg sniženja HbA1c od početne vrijednosti nego terapija metforminom (srednja razlika 0.20, 95% CI 0.08-0.32, $z=3.22$, $p=0.001$) i manjeg postizanja ciljnih vrijednosti <7% od terapije metforminom (RR u korist metformina 1.18, 95% CI 1.07-1.29, $z=3.40$, $p<0.001$).

DPP-4 inhibitori uz metformin u usporedbi s drugim antidijabeticima uz metformin (druga linija terapije)

U meta-analizu uključeni su rezultati 10 RCT-a s 8912 bolesnika.

DPP-4 inhibitori manje su učinkoviti u sniženju HbA1c od početne vrijednosti u usporedbi s ostalim antidijabeticima (srednja razlika 0.12, 95% CI 0.04-0.2).

DPP-4 inhibitori uz metformin, manje su učinkoviti u sniženju HbA1c od početne vrijednosti u usporedbi sa *sulfonilurejom uz metformin* (srednja razlika 0.07, 95% CI 0.03-0.11, $z=3.68$, $p<0.001$), bez statistički značajne razlike u postizanju vrijednosti HbA1c <7% (RR 1.06, 95% CI 0.98-1.14, $z=1.43$, $p=0.15$).

Nije bilo statistički značajne razlike između DPP-4 inhibitora uz metformin i *pioglitazona uz metformin*, u sniženju HbA1c od početne vrijednosti (srednja razlika 0.09, 95% CI -0.07 do 0.24, $z=1.08$, $p=0.28$). Pioglitazon je bio učinkovitiji u postizanju vrijednosti HbA1c <7% (RR 1.33, 95% CI 1.09-1.63, $z=2.78$, $p=0.005$).

DPP-4 inhibitori uz metformin manje su učinkoviti od *GLP-1 agonista uz metformin*, i u sniženju HbA1c od početne vrijednosti (srednja razlika 0.49, 95% CI 0.31-0.67, $z=5.22$, $p<0.001$) i postizanju vrijednosti HbA1c <7% (RR u korist GLP-1 agonista 1.82, 95% CI 1.50-2.21, $z=6.06$, $p<0.001$).

Utjecaj na tjelesnu težinu

U monoterapiji, DPP-4 inhibitori manje su učinkoviti u sniženju tjelesne težine od metformina (srednja razlika 1.50, 95% CI 0.90-2.11, $z=4.87$, $p<0.001$).

Dodani metforminu, DPP-4 inhibitori imaju bolji profil tjelesne težine u usporedbi sa sulfonilurejom (srednja razlika -1.92, 95% CI -2.34 do -1.49, $z=8.80$, $p<0.001$) ili pioglitazonom (srednja razlika -2.96, 95% CI -4.13 do -1.78, $z=4.94$, $p<0.001$), ali ne i GLP-1 agonistom (RR 1.56, 95% CI 0.94-2.18, $z=4.95$, $p<0.001$).

Hipoglikemija

Uočeno je samo nekoliko epizoda hipoglikemije u skupinama bolesnika koje su uspoređivale DPP-4 inhibitore s metforminom kao monoterapijom ili pioglitazonom i GLP-1 agonistom, uz metformin, u drugoj liniji terapije.

Rizik hipoglikemije bio je veći u grupi bolesnika na terapiji sulfonilurejom uz metformin nego na DPP-4 inhibitorima, uz istovremenu primjenu metformina.

Teška hipoglikemija (koja zahtijeva pomoć druge osobe) zabilježena je u šestoro bolesnika na DPP-4 inhibitorima (od njih 6615). U kontrolnim skupinama, 1 bolesnik na monoterapiji metforminom (od njih 1647), 51 bolesnik na sulfonilureji (od njih 3873), 1 bolesnik na GLP-1 agonistu (od njih 381) doživjelo je barem jednu epizodu teške hipoglikemije. Niti jedan bolesnik na pioglitazonu (od njih 445) nije razvio tešku hipoglikemiju.

Ukupna smrtnost

Ukupna smrtnost nije se razlikovala u grupi bolesnika liječenih DPP-4 inhibitorima i bolesnika liječenih ostalim ispitivanim lijekovima (23 smrtna ishoda kod bolesnika na DPP-4 inhibitorima, od njih 6789, te 28 smrtnih ishoda kod bolesnika na ostalim lijekovima usporedbe, od njih 6505).

Ozbiljni neželjeni događaji

Učestalost bilo kojeg ozbiljnog neželjenog događaja bila je manja u grupi bolesnika liječenih DPP-4 inhibitorima u usporedbi s pioglitazonom (RR 0.47, 95% CI 0.27-0.82), i slična u usporedbi s ostalim ispitivanim lijekovima.

Ostali neželjeni događaji

Grupa bolesnika liječenih DPP-4 inhibitorima imala je manji udio odustajanja od ispitivanja radi bilo kojeg neželjenog događaja nego grupa bolesnika liječena monoterapijom metforminom (RR 0.69, 95% CI 0.51-0.9) ili GLP-1 agonistom uz metformin (RR 0.40, 95% CI 0.21-0.76).

Mučnina, proljev i povraćanje bili su češći kod bolesnika na metforminu ili GLP-1 agonistu u usporedbi s DPP-4 inhibitorima. Nije bilo razlike u učestalosti GI nuspojava između DPP-4 inhibitora i sulfonilureje ili pioglitazona.

DPP-4 inhibitori nisu bili povezani s povećanim rizikom nazofaringitisa (RR 1.06, 95% CI 0.95-1.19), infekcija gornjeg respiratornog trakta (RR 1.0, 0.83-1.22) ili urinarnih infekcija (RR 0.89, 95% CI 0.51-1.45) u usporedbi s bilo kojim drugim ispitivanim lijekom.

Prema rezultatima navedene meta-analize, DPP-4 inhibitori inferiorniji su od monoterapije metforminom u kontroli glikemije i redukciji tjelesne težine, što podržava sadašnje kliničke smjernice u kojima je metformin lijek 1. izbora. U drugoj liniji terapije inferiorniji su od GLP-1 agonista.

Metformin i GLP-1 agonisti imali su veću učestalost prekida terapije radi bilo kojeg neželjenog događaja, što je vjerojatno povezano s visokom učestalosti GI nuspojava (proljeva, mučnine i povraćanja).

U usporedbi sa sulfonilurejom ili pioglitazonom, DPP-4 inhibitori slični su u kontroli glikemije, uz bolji profil tjelesne težine, manju učestalost hipoglikemije u odnosu na sulfonilureju i manju učestalost bilo kojeg ozbiljnog neželjenog događaja u odnosu na pioglitazon. Liječenje DPP-4 inhibitorima ne povećava rizik nazofaringitisa, infekcija gornjeg respiratornog ili urinarnog trakta.

Autori navedenog sustavnog pregleda s meta-analizom zaključuju kako DPP-4 inhibitori u monoterapiji mogu biti alternativna terapija metforminu samo kod bolesnika koji ne toleriraju metformin radi GI nuspojava. U drugoj liniji terapije jednako su učinkoviti u regulaciji glikemije kao sulfonilureja ili pioglitazon. GLP-1 agonisti učinkovitiji su od DPP-4 inhibitora u redukciji HbA1c i tjelesne težine. Kod bolesnika koji ne žele uzimati GLP-1 agoniste, DPP-4 inhibitori dobra su alternativa uz istovremenu primjenu metformina, s obzirom na jednaku učinkovitost u kontroli glikemije kao sulfonilureja ili pioglitazon, a s neutralnim učinkom na tjelesnu težinu i mali rizik hipoglikemije. Za razliku od prethodnih meta-analiza koje su ukazale na povezanost s nazofaringitisom,

infekcijama urinarnog i gornjeg respiratornog trakta, ovaj sustavni pregled nije ukazao na navedenu povezanost.

Dosadašnji literaturni podatci o troškovnoj učinkovitosti DPP-4 inhibitora kontradiktorni su. Waugh i suradnici nisu mogli donijeti konačni zaključak o troškovnoj učinkovitosti DPP-4 inhibitora u usporedbi s tiazolidindionima.

Dvije studije iz europskih zemalja ukazuju na troškovnu učinkovitost sitagliptina i saksagliptina u usporedbi sa sulfonilurejom uz metformin. Studije iz SAD-a i Kanade zaključuju kako je dodatak sulfonilureje troškovno učinkovitiji u usporedbi s DPP-4 inhibitorima.

Kao monoterapija, metformin je superiorniji od DPP-4 inhibitora u smanjenju HbA1c i tjelesne težine, ali je povezan s većom učestalosti proljeva, mučnine i povraćanja.

U kombinaciji s metforminom, DPP-4 inhibitori imaju sličan učinak na kontrolu glikemije kao preparati sulfonilureje, uz neutralni učinak na tjelesnu težinu i manji rizik hipoglikemije.

DPP-4 inhibitori mogu se upotrijebiti u drugoj liniji terapije u tip 2 šećernoj bolesti koji ne mogu postići ciljne vrijednosti monoterapijom metforminom, ali dugotrajna sigurnost još treba biti dokazana u studijama koje su u tijeku.

4.2. Randomizirana kontrolirana ispitivanja, engl. Randomized Controlled Trials (RCTs)

Klinička učinkovitost i sigurnost

4.2.1. SITAGLIPTIN I KOMBINACIJA SITAGLIPTINA S METFORMINOM

Inzulin glargin u usporedbi sa sitagliptinom 100 mg dnevno (DPP-4 inhibitorom) kao dodatak metforminu (22)

Autori su proveli 24-tjedni, multicentrični, otvoreni RCT usporedbe inzulin glargina (n=250) sa sitagliptinom 100 mg dnevno (DPP-4 inhibitorom) (N=265), kao dodatak metforminu, u bolesnika s DM tipa 2, uz neučinkovitu monoterapiju metforminom barem 6 mjeseci. Primarni ishod bio je sniženje HbA1c.

Inzulin glargin doveo je do značajno većeg sniženja HbA1c s početne vrijednosti od 8.5% nego sitagliptin (-1.72%:-1.13%, prosječnu razliku od -0.59%, 95% CI -0.77 do -0.42, p<0.0001), sa značajno većim brojem bolesnika koji su dosegli ciljne vrijednosti HbA1c

od 7% (152, 68% bolesnika na glarginu imalo je HbA1c <7% u usporedbi sa 104 (42%) bolesnika na sitagliptinu, $p<0.0001$; 90 (40%) na glarginu u usporedbi sa 42 (17%) bolesnika na sitagliptinu imalo je vrijednosti niže od 6.5%, $p<0.0001$.

Manji porast tjelesne težine zabilježen je u grupi bolesnika s inzulin glarginom (prosječno 0.44 kg) dok je u grupi liječenih sitagliptinom došlo do smanjenja tjelesne težine od prosječno -1.08 kg (prosječna razlika 1.51 kg, 95% CI 0.93-2.09, $p<0.0001$).

Broj svih simptomatskih hipoglikemijskih epizoda bio je veći kod inzulin glargina nego sitagliptina (4.21 : 0.50 događaja po bolesniku godišnje, $p<0.0001$).

Epizoda teške simptomatske hipoglikemije bilo je samo tri (1%) u bolesnika na glarginu i 1 (<1%) na sitagliptinu ($p=0.29$).

Noćnih simptomatskih hipoglikemija bilo je 0.92 po bolesniku godišnje u glargin skupini u usporedbi s 0.07 po bolesniku godišnje u sitagliptin skupini, $p<0.0001$, a teških noćnih simptomatskih hipoglikemija bez značajne razlike među ispitivanim skupinama, $p=0.93$.

15 (6%) bolesnika na glarginu u usporedbi s 8 (3%) bolesnika na sitagliptinu imali su barem jedan ozbiljan neželjeni događaj povezan s terapijom.

Autori su zaključili kako u bolesnika s DM tip 2, uz neadekvatnu terapiju metforminom, rano uvođenje inzulin glargin učinkovitije je od sitagliptina u sniženju HbA1c, s malim brojem epizoda teške hipoglikemije i blagim porastom tjelesne težine.

Inzulin detemir + sitagliptin + metformin u usporedbi sa sitagliptinom + metformin s/bez sulfonilureje (23)

Inzulin detemir +oralni antidijabetici (n=107) bio je superiorniji od neinzulinske kombinacije u sniženju HbA1c bez porasta učestalosti hipoglikemije ili tjelesne težine u 26-tjednom, otvorenom RCT-u (n=217). U obje skupine doza sitagliptina bila je 100 mg/d. Inzulin detemir bio je primijenjivan dva puta dnevno.

Nakon 26 tjedana HbA1c bio je značajno manji u skupini s inzulin detemirom nego u skupini samo na oralnim antidijabeticima ($p<0.001$). Značajno više bolesnika dostiglo je HbA1c 7% ili manji u skupini s inzulin detemirom (45% : 24%, $p<0.001$).

Učestalost hipoglikemije bila je niska i slična u obje skupine (29% : 23%).

Smanjenje tjelesne težine bilo je slično u obje skupine.

Klinička ispitivanja u tijeku, registrirana u javno dostupnom registru ClinicalTrials.gov nalaze se u Prilogu I. Nema registriranih studija u ISRCT Registru (International Standard Randomised Controlled Trial Number Register).

5. Troškovi i ekonomske analize

5.1. Troškovi i ekonomske analize u zdravstvu

Ekonomske analize u zdravstvu (poglavito analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA*, *Cost-Effectiveness Analysis*, odnosno analiza troška i probitaka, engl. *CUA*, *Cost-Utility Analysis*), čine jednu od domena procesa procjene zdravstvenih tehnologija te pridonose davanju nepristrane, stručne, objektivne i transparentne preporuke o opravdanosti primjene nove tehnologije ili zamjeni dosadašnje zdravstvene tehnologije u svrhu daljnjeg donošenja konačne objektivne odluke u zdravstvenoj politici. Njihov cilj je optimizirati troškovnu učinkovitost odnosno ostvariti najveću zdravstvenu korist po jedinici uloženi sredstava. Ekonomske analize važan su element procesa procjene zdravstvenih tehnologija u mnogim razvijenim zemljama već mnogo godina.

U Hrvatskoj ne postoji zakonska obveza izrade navedenih ekonomskih (analiza troška i učinkovitosti, engl. *CEA* ili analiza troška i probitaka, engl. *CUA*), već samo zakonska obveza izrade analize utjecaja na proračun, engl. *Budget Impact Analysis*, *BIA*.

S obzirom na njihovu važnost, i nepostojanje takvih smjernica u Hrvatskoj, u Hrvatskim smjernicama za procjenu zdravstvenih tehnologija nalaze se i smjernice za izradu *CEA* i *CUA*, nastale prilagodbom međunarodnih smjernica na nacionalnu razinu.

Preduvjet za izradu ekonomske evaluacije neke medicinske tehnologije jest postojanje detaljnog popisa troškova i koristi koji proizlaze iz određene medicinske tehnologije. Troškovi koji se uzimaju u obzir u ekonomskim evaluacijama najčešće dijelimo na tri vrste: direktni medicinski troškovi, indirektni medicinski troškovi i indirektni troškovi gubitka produktivnosti (tj. troškovi vezani uz privremeni gubitak radne sposobnosti uzrokovani bolešću).

Analiza troška i učinkovitosti (engl. Cost-effectiveness analysis, CEA)

CEA se koristi kada želimo usporediti dvije ili više intervencija vezanih uz isti zdravstveni problem, ponajviše kada uspoređujemo intervenciju koja se trenutno primjenjuje s intervencijom koja je nova i potencijalno učinkovitija. Pitanje na koje *CEA* odgovara jest da li je nova intervencija ujedno i troškovno učinkovitija.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod (učinak) intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}}$$

Omjer razlike između troškova i učinkovitosti dvije intervencije (*ICER*) može se usporediti s omjerima između drugih intervencija i tako rangirati intervencije prema njihovoj troškovnoj učinkovitosti. Troškovno je najučinkovitija intervencija ona s najnižim *ICER*-om.

Drugi, a ujedno i prihvaćeniji način evaluiranja rezultata CEA korisiti tzv. granicu isplativosti. U praktičnom smislu, ICER se uspoređuje s određenom granicom isplativosti i ako je niži od zadane granice, intervencija se može smatrati troškovno učinkovitom.

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{\text{Ishod intervencije 1} - \text{ishod intervencije 2}} < v$$

gdje v označava prag isplativosti. Najveći nedostatak CEA jest činjenica da se međusobno mogu usporediti samo intervencije s istim ili sličnim učinkom. U Hrvatskoj ne postoji granica isplativosti (engl. ICER treshold).

Analiza troška i probitaka (engl. Cost-utility analysis, CUA)

U CUA, probitak zdravstvene intervencije izražava se pomoću jedinica probitaka. Učinak svih intervencija može se izraziti pomoću jedinica probitaka, što znači da se intervencije s vrlo različitim posljedicama mogu međusobno uspoređivati.

Jedinice su dakle zajednički, ne-monetarni, nazivnik svim zdravstvenim intervencijama, a najznačajniji oblik im je QALY (akronim punog naziva Quality-adjusted Life Year). QALY je mjera korisnosti ili vrijednosti određenog zdravstvenog stanja. Rezultat CUA jest:

$$ICER = \frac{\text{trošak intervencije 1} - \text{trošak intervencije 2}}{QALY 1 - QALY 2} < v$$

5.2. Sažetak publikacija CUA ili CEA analiza

Health Technol Assess. 2010. (24)

Gliptini u usporedbi s glitazonima

Radi nesigurnosti oko procjene ICER-a, bilo bi neadekvatno reći da su glitazoni definitivno manje troškovno učinkoviti od gliptina. Troškovna učinkovitost ovisi o učincima vezanih uz razlike u tjelesnoj težini. Dokle god nema dugotrajnog praćenja nuspojava gliptina, ne može se reći imaju li gliptini novih do sada nepoznatih nuspojava.

HTA, Kanada. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2010-2011; Open Med. 2010. (25-29)

Druga linija terapije

Ukoliko metformin nije učinkovit kao monoterapija, dodatak sulfonilureje troškovno je najučinkovitija druga linija terapije.

Treća linija terapije

Dodatak NPH inzulina metforminu i sulfonilureji troškovno je najučinkovitija opcija (ICER 60049 kanadskih dolara /QALY).

U određenom scenariju dodatak DPP-4 inhibitora (sitagliptina) umjesto inzulina postaje najviše troškovno učinkovita opcija (ukoliko primjena inzulina snižava kvalitetu života bolesnika; ukoliko primjena inzulina dovodi do značajne hipoglikemije; ukoliko se umjesto NPH inzulina uvrste dugodjelujući inzulinski analozi, glargin i detemir, radi njihove visoke cijene).

Troškovna učinkovitost druge linije terapije u Kanadi, CMAJ, 2011. (30)

U Kanadi, sulfonilureja dodana metforminu troškovno je najučinkovitija kao druga linija terapije u DM tip 2, ICER od 12757 \$/QALY. Ukoliko se uzme u obzir nuspojava tiazolidindiona, povećani rizik kardijalne dekompenzacije, onda su DPP-4 inhibitori, bazalni inzulini ili bifazni inzulini troškovno učinkovitiji od tiazolidindiona.

Procjena troškovne učinkovitosti za tzv. drugu liniju terapije

Lijek	Prosječni troškovi tijekom života, \$	Prosječan QALY tijekom života	Incremental cost, \$	Incremental QALY	Dodatni omjer cijene i probitaka liječenja (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER)
metformin	399 124	8.72			
metformin + sulfonilureja	40 669	8.78	745	0.0583	12 757 \$/QALY
metformin + inhibitor alfa-glukozidaze	42 797	8.78	2 873	0.0606	939 479 \$/QALY
metformin + tiazolidindion	46 202	8.78	6 278	0.0613	4 621 828 \$/QALY

Diabetes Obes Metab, 2008. (31)

Cilj studije, financirane sa strane farmaceutske industrije, bio je analizirati troškovnu učinkovitost dodatka sitagliptina metforminu, koristeći CUA, u usporedbi s dodatkom rosiglitazona ili sulfonilureje, u različitim europskim zemljama (Austrija, Finska, Portugal, Škotska, Španjolska, Švedska).

U usporedbi s dodatkom rosiglitazona, dodatak sitagliptina bio je jeftiniji i učinkovitiji u Portugalu, Švedskoj i Austriji, a ICER u Finskoj bio je 4 766 EUR/QALY.

U usporedbi s dodatkom sulfonilureje, u scenariju u kojem su bolesnici imali intoleranciju primjene bazalnog inzulina ili neuspjeh liječenja uz metformin, dodatak sitagliptina imao je ICER od 5 949 EUR/QALY u Portugalu do 20 350 EUR/QALY u Austriji.

U usporedbi s dodatkom sulfonilureje, u scenariju u kojem su bolesnici imali intoleranciju primjene rosiglitazona ili neuspjeh liječenja uz metformin, dodatak sitagliptina imao je ICER od 6 029 EUR/QALY u Portugalu do 13 655 EUR/QALY u Austriji.

Autori su zaključili da je dodatak sitagliptina metforminu troškovno učinkovit u usporedbi s dodatkom rosiglitazona ili sulfonilureje kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti s nereguliranom glikemijom samo na monoterapiji metforminom.

Diabetic Medicine, 2012. (32)

Cilj studije bio je analizirati troškovnu učinkovitost liraglutida (1.2 mg i 1.8 mg) u usporedbi s glimepiridom 4 mg ili sitagliptinom 100 mg dnevno, kao dodatak metforminu, koristeći CUA, u Velikoj Britaniji.

ICER za liraglutid 1.2 mg u usporedbi s glimepiridom bio je 9 449 £/QALY, te 9 851 £/QALY u usporedbi sa sitagliptinom.

ICER za liraglutid 1.8 mg u usporedbi s glimepiridom bio je 16 501 £/QALY, te 10 465 £/QALY u usporedbi sa sitagliptinom.

Autori su zaključili kako je dodatak liraglutida metforminu troškovno učinkovit u usporedbi s glimepiridom ili sitagliptinom.

5.3. Hrvatska

Analizu troškovne učinkovitosti (CEA ili CUA) na nacionalnoj razini nije bilo moguće učiniti u Agenciji iz objektivnih razloga (nedostatan zakonski okvir, nedostatak zaposlenika u Odjelu i nedostatna financijska sredstva).

6. Organizacijski, socijalni i etički aspekti

6.1. Smjernice i stajališta profesionalnih stručnih društava

Smjernice Američkog dijabetološkog društva i Europskog društva za istraživanje dijabetesa za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, lipanj 2012 (1)

Navedene najnovije Smjernice Američkog dijabetološkog društva i Europskog društva za istraživanje dijabetesa za liječenje tipa 2 šećerne bolesti, objavljene u lipanju 2012. sažete su u poglavlju 2.2.1.

Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2, 2011. (33)

Autori Hrvatskih smjernica za liječenje šećerne bolesti tipa 2 usvojili su njemačke smjernice kao predložak. Jasno se naglašava kako su smjernice samo prijedlog liječenja, te osim postizanja ciljnih vrijednosti glikemijskog profila - „glukotrijade” (GUP natašte ≤ 6.6 mmol/l; GUP postprandijalno ≤ 7.8 mmol/l; HbA1c $\leq 6.5\%$) treba utvrditi komorbiditete, psihološki profil bolesnika, vrijeme nastanka šećerne bolesti te prema tome odrediti individualne ciljeve liječenja.

Sitagliptin kao monoterapija

U slučaju nepodnošenja metformina ili kontraindikacije za njegovu primjenu (monoterapija s ograničenjem za što se očekuje suglasnost regulatornih tijela u Hrvatskoj)

Sitagliptin u dvojnoj kombinacijskoj terapiji

U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, kao dodatak metforminu, posebno ako je primarna svrha terapije i sprječavanje hipoglikemije ili kontrola tjelesne mase.

Sitagliptin u trojnoj kombinacijskoj terapiji

Može se primijeniti kao treći hipoglikemik uz već postojeću kombinaciju metformina sa sulfonilurejom, ako dvojnog terapijom nisu postignuti terapijski ciljevi.

Kao prednosti se navode mogućnost kombinacije sa svim ostalim terapijskim principima, uz aditivni učinak; ne dovode do porasta tjelesne težine; rizik hipoglikemije je malen, osim uz pripravke sulfonilureje; nema težih nepoželjnih učinaka.

Nedostatak: nisu završene studije kojima su praćeni dugoročni ishodi.

Americal College of Physicians (ACP) guidelines, 2012. (34)

Monoterapija metforminom (ukoliko nije kontraindiciran ili se ne podnosi) u većine bolesnika predstavlja 1. liniju farmakološkog liječenja šećerne bolesti tipa 2 (Jačina preporuke-Strenght of recommendation: Strong; Quality of evidence-High quality).

Ukoliko monoterapija metforminom ne dovodi do potrebne regulacije glikemije, potrebno je dodati drugi oralni antidijabetik (Jačina preporuke-Strenght of recommendation: Strong; Quality of evidence-High quality).

Nema dokaza koji bi ukazali koja je kombinacija klinički učinkovitija od druge kombinacije, ali neke kombinacije imaju veću učestalost određenih neželjenih događaja. Rizik hipoglikemije veći je kod primjene preparata sulfonilureje.

7. Preporuke europskih ustanova za procjenu zdravstvenih tehnologija i HTA (engl. Health Technology Assessment) publikacije

NICE, UK, 2009 (35-36)

Preporuke s ograničenjem

Oralni antidijabetici i GLP-1 agonisti

Metformin kao prvi lijek izbora u osoba koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretili, ukoliko promjene životnog stila nisu bile dovoljne za regulaciju glikemije.

Sulfonilureja kao prvi lijek izbora ukoliko je metformin kontraindiciran ili osoba nije pretiła ili je potreban brzi odgovor na terapiju radi simptoma hiperglikemije.

Akarboza kod bolesnika koji ne mogu uzimati ostale oralne antidijabetike.

DPP-4 inhibitori (sitagliptin, vildagliptin)

Kao dodatak metforminu ukoliko sulfonilureja nije moguća kao druga linija terapije ili kao prvu liniju terapije ukoliko bolesnici ne toleriraju metformin radi nuspojava ili je metformin kontraindiciran.

Sitagliptin kao treću liniju terapije kao dodatak metforminu i sulfonilureji ukoliko glikemija nije regulirana, a inzulinska terapija je neprihvatljiva.

Nastaviti DPP-4 inhibitore, ukoliko su nakon 6 mjeseci liječenja doveli do redukcije barem 0.5% HbA1c.

Tiazolidindioni (pioglitazon) umjesto sulfonilureje ukoliko je osoba visokog rizika za razvoj hipoglikemije ili je sulfonilureja kontraindicirana ili je bolesnici ne toleriraju. Kao dodatak prvoj liniji sulfonilureje ukoliko bolesnici ne podnose ili je metformin kontraindiciran.

Kao treću liniju ukoliko je inzulin neprihvatljiv. Ne smije se propisati osobama s kardijalnom dekompenzacijom ili visokog rizika za prijelom kostiju.

Nastaviti nakon 6 mjeseci jedino ako su doveli do redukcije barem od 0.5% HbA1c.

Ukoliko su DPP-4 inhibitori kontraindicirani ili ih bolesnici ne toleriraju, tada su tiazolidindioni bolja opcija. Ukoliko su jedni ili drugi jednako dobra opcija, izbor treba prilagoditi bolesnikovim vrijednostima.

GLP-1 mimetici (eksenatid)

Kao treću liniju prvoj liniji metforminu i drugoj liniji sulfonilureji, ukoliko osoba ima određeni BMI i psiholoških ili medicinskih problema s velikom tjelesnom težinom ili ako će gubitak tjelesne težine imati povoljan učinak na komorbiditet ili bi inzulinska terapija imala značajne implikacije na bolesnikov posao.

Nastaviti liječenje jedino ako nakon 6 mjeseci dođe do gubitka tjelesne težine barem za 3% od inicijalne ili smanjenja HbA1c za 1%.

Inzulinska terapija

Započeti s inzulinskom terapijom ukoliko se bolesnik slaže s istom.

Kada se započinje s bazalnom inzulinskom terapijom treba nastaviti s primjenom metformina i sulfonilureje (i akarboze, ukoliko se uzima).

U slučaju nastanka hipoglikemije treba razmotriti nastavak sulfonilureje.

Ukoliko se počinje s predmiješanim inzulinama (ili bazalnom terapijom + prandijalni inzulin) nastaviti s metforminom i sulfonilurejom, ali razmotriti primjenu sulfonilureje ukoliko nastaju hipoglikemije.

Započeti s humanim NPH inzulinom prije spavanja ili dva puta dnevno.

Kao alternativu započeti s dugodjelujućim inzulinskim analogom (inzulin detemirom, inzulin glarginom) ukoliko osoba treba asistenciju druge osobe za primjenu inzulina, a primjena dugodjelujućih inzulina će smanjiti potrebu s dva puta dnevno na jednom dnevno; kod osoba koje ne dostižu ciljne vrijednosti HbA1c radi značajne hipoglikemije

ili imaju značajne hipoglikemije usprokos zadovoljavajućim vrijednostima HbA1c; ako osoba ima ponavljajuće simptomatske hipoglikemije koje ograničavaju stil života; ako bi osoba inače trebala dva puta dnevno injekciju NPH inzulinom u kombinaciji s oralnim antidijabeticima; ili ako osoba ne može koristiti medicinski proizvod za injiciranje NPH inzulina.

Razmotriti primjenu predmiješanih (bifazičnih inzulina) dva puta dnevno (posebno ukoliko je HbA1c >9.0%). Opcija može biti njihova primjena jednom dnevno.

Razmotriti primjenu predmiješanih koji uključuju kratkodjelujući inzulinski analog, radije nego kratkodjelujući humani inzulin, ukoliko osoba preferira injekciju inzulina neposredno prije obroka ili je problem hipoglikemija ili glukoza jako raste nakon obroka. Pažljivo pratiti osobe na bazalnoj inzulinskoj terapiji (NPH ili dugodjelujući inzulinski analog) radi potrebe primjene kratkodjelujućih inzulina prije obroka (ili predmiješanih inzulina).

Pažljivo pratiti bolesnika na predmiješanim inzulinama jednom ili dva puta dnevno radi potrebe dodatnih injekcija kratkodjelujućih inzulina neposredno prije obroka ili promjenu za bazal-bolus terapiju, baziranu na NPH inzulinu ili dugodjelujućim inzulinskim analogima ako je neadekvatna glikemija.

Healthcare Improvement Scotland, SMC, Scotland (37)

Preporuke s ograničenjem

SITAGLIPTIN

2007. Sitagliptin 100 mg tablete (Januvia), Merck Sharp & Dohme Ltd

Sitagliptin (Januvia) preporučen je u Škotskoj za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u kombinaciji sa sulfonilurejom kada dijeta, tjelovježba i maksimalne tolerirane doze sulfonilureje ne omogućavaju adekvatnu kontrolu glikemije, a metformin je kontraindiciran ili se ne tolerira.

2010. Sitagliptin 100 mg tablete (Januvia), Merck Sharp & Dohme Ltd

Sitagliptin (Januvia) preporučen je u Škotskoj s ograničenjem kao monoterapija za liječenje šećerne bolesti tipa 2 samo za bolesnike kod kojih su metformin i sulfonilureja kontraindicirani ili se ne podnose zbog nuspojava.

SITAGLIPTIN+METFORMIN

2010. Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg tablete (Janumet 50/1000), Merck Sharp & Dohme Ltd

Navedena fiksna kombinacija sitagliptina s metforminom preporučena je u Škotskoj s ograničenjem za liječenje šećerne bolesti tipa 2, kada je takva kombinacija adekvatan izbor i samo onda kada nije opravdan dodatak sulfonilureje metforminu.

2010. Sitagliptin 50 mg + metformin 1000 mg tablete (Janumet 50/1000), Merck Sharp & Dohme Ltd

Navedena fiksna kombinacija sitagliptina s metforminom preporučena je u Škotskoj za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u kombinaciji sa sulfonilurejom (ukoliko trojna terapija predstavlja optimalan učinak, uz mogućnost smanjenja broja tableta bez dodatnih troškova).

HTA, CADTH, Kanada (25-29)

Ključne preporuke:

Druga linija terapije

U većine odraslih sa tipom 2 šećerne bolesti metforminu treba dodati sulfonilureju, ukoliko metformin sam nije dostatan za adekvatnu kontrolu glikemije.

Druga linija terapije = metformin + sulfonilureja

Treća linija terapije

NPH inzulin treba dodati kao prvu inzulinsku opciju ukoliko nije učinkovita terapija metforminom i sulfonilurejom.

Treća linija terapije: metformin + sulfonilureja + NPH inzulin

(ukoliko bolesnici na terapiji NPH inzulinom imaju značajnu hipoglikemiju, treba primijeniti dugodjelujući inzulinski analog)

Klinička učinkovitost

Druga linija terapije

U usporedbi s monoterapijom metforminom, svi procijenjivani lijekovi (sulfonilureja, meglitinidi, inhibitori alfa-glukozidaze, tiazolidindioni, DPP-4 inhibitori, GLP-1 analozi, inzulini, inzulinski analozi, bez statistički značajne razlike među skupinama) značajno dovode do sniženja HbA1c (0.6% do 1.0%) kada se dodaju metforminu.

Utjecaj na tjelesnu težinu

Sulfonilureja, meglitinidi, tiazolidindioni i inzulini dovode do porasta tjelesne težine (1.8 kg do 3 kg).

DPP-4 inhibitori i inhibitori alfa-glukozidaze ne utječu na tjelesnu težinu.

GLP-1 analozi dovode do smanjenja tjelesne težine (oko 1.8 kg).

Hipoglikemija

Rizik hipoglikemije raste s uporabom inzulina, sulfonilureje i meglitinida, ali teška hipoglikemija je rijetka za sve skupine lijekova.

Treća linija terapije

DPP-4 inhibitori, GLP-1 analozi, tiazolidindioni i inzulini, uz daljnju terapiju metforminom i sulfonilurejom, dovode do statistički značajnog smanjenja HbA1c (0.9% do 1.2%) kada se dodaju dvojnoj terapiji, bez statistički značajne razlike među skupinama.

Meglitinidi i inhibitori alfa-glukozidaze ne smanjuju HbA1c.

Bifazični inzulini su učinkoviti u sniženju HbA1c do 1.9%, kada se dodaju monoterapiji metforminom.

Utjecaj na tjelesnu težinu

Kao treća linija, bazalni inzulini, bifazični inzulini, bolus inzulini i tiazolidindioni dovode do statistički značajnog porasta tjelesne težine (2-5 kg).

DPP-4 inhibitori i inhibitori alfa-glukozidaze ne utječu na tjelesnu težinu.

GLP-1 analozi dovode do gubitka tjelesne težine (oko 1.6 kg).

Hipoglikemija

Rizik hipoglikemije raste s inzulinskom terapijom, ali teške hipoglikemije su rijetke.

Nema relevantnih dokaza za procjenu komparativne učinkovitosti druge i treće linije terapije u smanjenju klinički značajnih ishoda, stoga su potrebne dugotrajne studije s velikim brojem ispitanika.

Troškovna učinkovitost

Druga linija terapije

Ukoliko metformin nije učinkovit, dodatak sulfonilureje najviše je troškovno učinkovita druga linija terapije.

Treća linija terapije

Dodatak NPH inzulina metforminu i sulfonilureji najviše je troškovno učinkovita opcija (ICER 60049 kanadskih dolara /QALY).

U određenom scenariju dodatak DPP-4 inhibitora (sitagliptina) umjesto inzulina postaje najviše troškovno učinkovita opcija (ukoliko primjena inzulina snižava kvalitetu života bolesnika; ukoliko primjena inzulina dovodi do značajne hipoglikemije; ukoliko se umjesto NPH inzulina uvrste dugodjelujući inzulinski analozi, glargin i detemir, radi njihove visoke cijene).

Klinička učinkovitost i sigurnost

Razmotrene su 4 grupe lijekova: GLP-1 analozi (eksenatid); DPP-4 inhibitori (sitagliptin, vildagliptin); dugodjelujući inzulinski analozi (glargin i detemir); tiazolidindioni.

Eksenatid

Učinkovit u kontroli glikemije (dovodi do sniženja HbA1c za 1% ili više, i ima dodatnu vrijednost na gubitak telesne težine (prosječno oko 2 kg). Od nuspojava često uzrokuje mučninu, treba biti primijenjen u injekciji dva puta dnevno, i ima mali rizik nastanka pankreatitisa.

DPP-4 inhibitori (gliptini)

Učinkoviti u kontroli glikemije, snižavajući HbA1c oko 0.8%, bez nastanka hipoglikemije ili porasta tjelesne težine. Nema podataka o dugotrajnoj neškodljivosti.

Eksenatid u usporedbi s gliptinima

Nema tzv. „head-to-head“ studija. Glavna razlika je da se DPP-4 inhibitori primijenjuju oralnim putem, imaju manju cijenu, uzrokuju manje nuspojava i nemaju djelovanje na tjelesnu težinu.

Dugodjelujući inzulinski analozi

Inzulin glargin i inzulin detemir su ekvivalentni NPH inzulinu i međusobno u kontroli glikemije, ali imaju umjerenu prednost radi manje učestalosti hipoglikemije, posebno noćne. Detemir, ako se uzima jednom dnevno, ima nešto manji porast tjelesne težine nego glargin, ali ta razlika je manja od 1 kg i vjerojatno nije klinički značajna. Detemir obično zahtijeva nešto veću dnevnu dozu, uz zato veće troškove nego glargin.

Tiazolidindioni (glitazoni)

U vrijeme nastanka ove procjene regulatorne agencije izdale su upozorenje za rosiglitazon, a neki su već preporučavali pioglitazon umjesto rosiglitazona. Pioglitazon je odobren za dodatak inzulinu ukoliko je metformin kontraindiciran ili se ne tolerira radu nuspojava.

U sustavnom pregledu i meta-analizi koja je uključila 8 RCT-a, sniženje HbA1c bilo je 0.54% (95% CI -0.70 do -0.38).

Hipoglikemija je bila nešto učestalija uz dodatak pioglitazona (RR 1.27, 95% CI 0.00-1.63). Doveo je do porasta tjelesne težine uz prosječnu razliku skoro 3 kg.

Troškovna učinkovitost

Eksenatid u usporedbi s inzulinom glarginom i NPH inzulinom

Eksenatid u usporedbi s inzulinom glarginom ima dodatni omjer cijene i probitaka liječenja (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) unutar granica troškovne učinkovitosti (ICER oko 20.000 £/QALY).

Troškovno je neučinkovit u usporedbi s NPH inzulinom.

Gliptini u usporedbi s glitazonima

Radi nesigurnosti oko procjene ICER-a, bilo bi neadekvatno reći da su glitazoni definitivno manje troškovno učinkoviti od gliptina. Troškovna učinkovitost ovisi o učincima vezanih uz razlike u tjelesnoj težini. Dokle god nema dugotrajnog praćenja nuspojava gliptina, ne može se reći imaju li gliptini novih do sada nepoznatih nuspojava.

Inzulin glargin u usporedbi s NPH inzulinom

Dodatni troškovi iznose oko 1800 £ uz neznačajan QALY dobitak: ICER iznosi 280 000 £ do 320 000 £/QALY.

Inzulin detemir u usporedbi s NPH inzulinom

Dodatni troškovi između 2600 - 2700 £, QALY dobitak je oko 0.015-0.006. ICER iznosi 188 000 – 412 000 £/QALY.

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), USA, 2011. (38)

Cilj ovog sustavnog pregleda bio je analizirati komparativnu učinkovitost i sigurnost metformina, druge generacije preparata sulfonilureje, tiazolidindione, meglitinide, DPP-4 inhibitore i GLP-1 agoniste, u monoterapiji i dvojnoj terapiji odraslih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti.

Sustavni pregled uključio je 140 randomiziranih kontroliranih ispitivanja i 26 opservacijskih studija, objavljenih u razdoblju od 1966. do travnja 2011. godine. Većina uspoređivanih lijekova u *monoterapiji* dovodi do *sniženja HbA1c* za 1%, ali metformin je učinkovitiji od DPP-4 inhibitora za 0.4%. *Dvojna terapija* dovodi do dodatnog sniženja HbA1c oko 1%. Istovremena primjena metformina i DPP-4 inhibitora učinkovitija je u sniženju HbA1c nego monoterapija metforminom. Metformin smanjuje *tjelesnu težinu* više nego DPP-4 inhibitori. Nema statistički značajne razlike na tjelesnu težinu između monoterapije metforminom i istovremene primjene metformina i DPP-4 inhibitora. Istovremena primjena metformina i DPP-4 inhibitora dovodi do većeg sniženja tjelesne težine nego istovremena primjena metformina i tiazolidindiona ili metformina i sulfonilureje. *Rizik hipoglikemije* manji je kod primjene DPP-4 inhibitora nego preparata sulfonilureje. Istovremena primjena metformina i DPP-4 inhibitora ima sličan učinak na nastanak hipoglikemije kao i monoterapija metforminom. Preparati sulfonilureje imaju

četiri puta veći rizik nastanka blage i umjerene hipoglikemije u usporedbi s monoterapijom metforminom, a u kombinaciji s metforminom rizik je pet puta veći u usporedbi s istovremenom primjenom metformina i tiazolidindiona. Metformin dovodi do više *GI neželjenih događaja* nego DPP-4 inhibitori. Proljev je znatno češći kod primjene metformina nego tiazolidindiona. Tiazolidindioni imaju povećani *rizik srčane insuficijencije* u usporedbi sa sulfonilurejom i *koštanih fraktura* u usporedbi s metforminom.

Dokazi podržavaju primjenu metformina kao 1. linije terapije, a postoje samo male ili nikakve razlike u smanjenju HbA1c između različitih kombinacija dvaju antidiijabetika. Neke kombinacije povećavaju rizik hipoglikemije i drugih neželjenih događaja.

8. Zaključak i preporuke

Prevalencija šećerne bolesti u Hrvatskoj iznosi 6.1 %. Najviše bolesnika, oko 90% boluje od tipa 2 šećerne bolesti. Nakon dugogodišnjeg liječenja oralnim antidijabeticima, kada sekretorni manjak inzulina postane velik, njih oko 26% treba terapiju inzulinom (obično uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika).

Sitagliptin, Januvia (sitagliptin 25 mg, 50 mg i 100 mg filmom obložene tablete) je oralni antidijabetik koji pripada skupini inhibitora dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4). Dovodi do povišenja razine endogenih inkretina, uz pojačavanje i produljenje njihovog učinka.

Kombinacija sitagliptina s metforminom, Janumet 50 mg/850 mg i 50 mg/1000 mg filmom obložene tablete, predstavlja fiksnu kombinaciju dva oralna antidijabetika s komplementarnim mehanizmom djelovanja.

Januvia i Janumet nalaze se na Dopunskoj listi lijekova HZZO-a, uz napomenu indikacije (svibanj 2012.): „Dodatna terapija standardnim antidijabeticima kod pretilnih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti starijih od 18 godina i nereguliranom glikemijom.“

Najnovije međunarodne kliničke smjernice iz 2012. godine za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 proizašle su iz novih spoznaja o učincima i riziku kontrole glikemije na makrovaskularne komplikacije, novim spoznajama o učinkovitosti i škodljivosti novih grupa lijekova, povlačenju s tržišta drugih, i potrebi liječenja usmjerenog k individualnom bolesniku. Preporučuju **različite ciljne vrijednosti HbA1c**, naglašavajući važnost individualiziranog liječenja i ciljnih vrijednosti. Vrijednosti HbA1c od **6.0% - 6.5% preporučene su** za određenu skupinu bolesnika s kratkim trajanjem bolesti, očekivanim dugim trajanjem života, bez značajne kardiovaskularne bolesti, ukoliko se ciljne vrijednosti mogu postići bez značajne hipoglikemije ili drugih nuspojava. Vrijednosti HbA1c od **7.0% - 8.0%** preporučene su za bolesnike s anamnezom ozbiljne hipoglikemije, ograničenog trajanja života, ozbiljnog komorbiditeta ili nemogućnosti postizanja razine HbA1c od 7.0% usporos edukaciji bolesnika, dugotrajnog savjetovanja i adekvatnoj dozi peroralnih antidijabetika i inzulina.

Prema navedenim smjernicama i literaturnim podacima, uz nedostatak studija komparativne učinkovitosti dugog trajanja kod bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti, **u monoterapiji metformin je lijek prvog izbora**, ukoliko nije kontraindiciran ili vrijednosti glikemije i simptomi nisu takvi da zahtijevaju inzulinsku terapiju. *Ukoliko je metformin kontraindiciran*, kao 1. lijek primijeniti **ili preparate sulfonilureje; ili pioglitazon; ili DPP-4 inhibitor;** (u iznimnim slučajevima gdje se gubitak težine navodi kao važan element liječenja može se započeti inicijalno liječenje s **GLP-1 agonistom**).

U dvojnjoj terapiji ne može se donijeti jedinstvena preporuka za dodatak metforminu. Nema dokaza koji bi ukazali koja je kombinacija klinički učinkovitija od druge

kombinacije, ali neke kombinacije imaju veću učestalost određenih neželjenih događaja. Tako je rizik hipoglikemije veći kod primjene preparata sulfonilureje. Stoga, za svakog pojedinog bolesnika trebaju se uzeti u obzir prednosti i nedostaci svakog lijeka. Ukoliko monoterapija tijekom tri mjeseca nije dovela do ciljnih vrijednosti HbA1c, metforminu treba dodati drugi lijek iz skupine **ili sulfonilureje*** (* glinidi kod bolesnika s razvojem kasne postprandijalne hipoglikemije na terapiji sulfonilurejom); **ili tiazolidindiona**; **ili DPP-4 inhibitora**; **ili GLP-1 agonist**; **ili bazalni inzulin**.

U trojnoj terapiji važno je voditi računa o komplementarnom mehanizmu djelovanja, nuspojavama, mogućim interakcijama, troškovima, bolesnikovim vrijednostima i njegovom pridržavanju uputama liječnika (tzv. compliance). Mogu se primijeniti **metformin + sulfonilureja* + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir)**; **ili metformin + tiazolidindion + sulfonilureja* ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir)**; **ili metformin + DPP-4 inhibitori + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir)**; **ili metformin + GLP-1 receptor agonist + sulfonilureja* ili tiazolidindion ili inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir)**; **ili metformin + inzulin (bazalni: NPH, glargin ili detemir) + tiazolidindion ili DPP-4 inhibitori ili GLP-1 receptor agonist**.

Sve odluke o liječenju trebaju biti donijete zajedno s bolesnikom, uvažavajući njegove vrijednosti i potrebe.

DPP-4 inhibitori umjereno su učinkoviti u snižavanju HbA1c, niskog su rizika hipoglikemije, neutralni su u odnosu na tjelesnu težinu, ozbiljne nuspojave su rijetke, a imaju visoku cijenu. Kao monoterapija, metformin je superiorniji od DPP-4 inhibitora u smanjenju HbA1c i tjelesne težine, uz veću učestalost proljeva, mučnine i povraćanja. U kombinaciji s metforminom, DPP-4 inhibitori imaju sličan učinak na kontrolu glikemije kao preparati sulfonilureje, uz neutralni učinak na tjelesnu težinu i manji rizik hipoglikemije. Za razliku od prethodnih meta-analiza koje su ukazale na povezanost sitagliptina s nazofaringitisom, infekcijama urinarnog i gornjeg respiratornog trakta, najnoviji sustavni pregled s meta-analizom nije ukazao na navedenu povezanost. Dugotrajna sigurnost DPP-4 inhibitora još treba biti dokazana.

Literaturni podatci o **troškovnoj učinkovitosti DPP-4 inhibitora** proturječni su. Određene ekonomske analize ukazuju na njihovu troškovnu učinkovitost u drugoj liniji terapije u usporedbi sa sulfonilurejom uz metformin, neke ne mogu donijeti zaključak u usporedbi s tiazolidindionima, dok druge jasno ukazuju kako je dodatak sulfonilureje troškovno učinkovitiji u usporedbi s DPP-4 inhibitorima. U određenom scenariju, dodatak DPP-4 inhibitora sitagliptina umjesto inzulina u trećoj liniji terapije postaje najviše troškovno učinkovita opcija (ukoliko primjena inzulina snižava kvalitetu života bolesnika; ukoliko primjena inzulina dovodi do značajne hipoglikemije; ukoliko se umjesto NPH inzulina uvrste dugodjelujući inzulinski analozi, glargin i detemir, radi

njihove visoke cijene). Analizu troškovne učinkovitosti DPP-4 inhibitora u Hrvatskoj nije bilo moguće provesti u Agenciji iz objektivnih razloga.

U određenim zemljama primjena sitagliptina u monoterapiji **preporučena je s ograničenjem** za liječenje šećerne bolesti tipa 2 samo za bolesnike kod kojih su metformin i sulfonilureja kontraindicirani ili ih bolesnici ne podnose zbog nuspojava. U dvojnjoj terapiji primjena je ograničena za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u kombinaciji sa sulfonilurejom kada dijeta, tjelovježba i maksimalne tolerirane doze sulfonilureje ne omogućavaju adekvatnu kontrolu glikemije, a metformin je kontraindiciran ili se ne tolerira radi nuspojava.

U određenim zemljama fiksna kombinacija sitagliptina s metforminom preporučena je s ograničenjem za liječenje šećerne bolesti tipa 2 kada je takva kombinacija adekvatan izbor i samo onda kada nije opravdan dodatak sulfonilureje metforminu. Za liječenje šećerne bolesti tipa 2 u kombinaciji sa sulfonilurejom, ukoliko trojna terapija predstavlja optimalan učinak, uz mogućnost smanjenja broja tableta bez dodatnih troškova, a radi bolje suradljivosti bolesnika.

U liječenju bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti metformin je lijek 1. izbora, ukoliko ne postoje kontraindikacije za njegovu primjenu. Metformin je visoko učinkovit u snižavanju HbA1c, niskog rizika hipoglikemije, bez djelovanja na tjelesnu težinu ili je smanjuje, a od nuspojava značajne su GI nuspojave i laktacidoza. Njegova prednost je i niska cijena.

Nakon metformina, nedostatni su podatci koji bi vodili izbor antidijabetika u daljnjem liječenju. Nema dokaza koji bi ukazali koja je kombinacija antidijabetika klinički učinkovitija od druge kombinacije antidijabetika, ali neke kombinacije imaju veću učestalost određenih neželjenih događaja. Svakako se preporuča dodatak jednog ili dva oralna antidijabetika ili parenteralne terapije, vodeći računa o komplementarnom mehanizmu djelovanja, nuspojavama, mogućim interakcijama, bolesnikovim vrijednostima i pridržavanju uputama liječnika, kao i troškovima. Određeni broj bolesnika trebat će inzulinsku terapiju kao monoterapiju ili uz istovremenu primjenu oralnih antidijabetika. Sve odluke o liječenju trebaju biti donijete zajedno s bolesnikom, uvažavajući njegove vrijednosti i potrebe.

Prema svemu navedenom, potrebno je razmotriti prijelaz s Dopunske u Osnovnu listu lijekova i primjenu DPP-4 inhibitora sitagliptina i fiksnih kombinacija sitagliptina s metforminom (Januvia, Janumet), barem u ograničenim indikacijama kao npr. u monoterapiji ako je metformin kontraindiciran ili ga bolesnici ne podnose zbog nuspojava, a ne može se primijeniti sulfonilureja radi kontraindikacija ili nuspojava; u dvojnjoj ili trojnoj terapiji ako je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi zbog nuspojava, a ne može se primijeniti sulfonilureja radi kontraindikacija ili nuspojava, također kada je cilj izbjeći hipoglikemiju ili porast tjelesne težine. Fiksne kombinacije doprinose boljoj suradljivosti bolesnika.

9. Literatura

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012; EPub:EPub-.
2. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854–865.
3. Holman RR, Paul SK, BethelMA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–1589
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 2545–59.
5. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal R, et al. The association between severe symptomatic hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes:retrospective analysis from the ACCORD Study. *BMJ*. 2010; 340: 4909–18.
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358: 2560–72.
7. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
8. The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-28.
9. Garber A. hypoglycaemia: a therapeutic concern in type 2 diabetes. *Lancet*. 2012;379:2215-6.
10. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002–12.
11. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health*. 2011; 14: 665–71.
12. Brod M, Christensen T, Bushnell DM. Impact of nocturnal hypoglycemic events on diabetes management, sleep quality, and next-day function: results from a four-country survey. *J Med Econ*. 2012; 15: 77–86.
13. Metelko Z, Pavlic Renar I, Poljicanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:263-7.
14. Huić M. Evidence-based medicine. In: Marušić M, editor. *Principles of Research in Medicine*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008: 219-234.
15. Micromedex Drugdex Database. Thomson Reuters, 2012.
16. Francetic I i sur. *Farmakoterapijski priručnik*. Medicinska naklada, Zagreb 2010.
17. Mitka M. Guidelines ease up on glycemic control for some patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2012;307:2243-4.
18. Madsbad S. Type 2 diabetes: which drug as add-on to metformin? *Lancet*. 2012;379:2222-3.
19. Diamant M. Choosing a blood-glucose lowering agent after metformin. *Lancet*. 2012;379:2220-1.
20. Richter B, Bandeira-Echtler E, BergerhoffK, LerchC. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 2. Art. No.: CD006739.
21. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews D, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369

22. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insuline-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. *Lancet* 2012;379:2262-69.
23. Hollander P, Raslova K, Skjoth TV, et al: Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(3):268-275.
24. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(36).
25. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa: The Agency; 2010.
26. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med.* 2011;5(1):e35-e48.
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Therapeutic review report: Clinical review. Thirdline therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylureas. Ottawa: The Agency; 2010.
28. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Therapeutic review report: Economic evaluation. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylureas combination therapy. Ottawa: The Agency; 2010.
29. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Summary report: Second- and Third-line therapy for patients with type 2 diabetes. Ottawa: The Agency; 2011.
30. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *CMAJ.* 2011. DOI:10.1503 /cmaj.110178
31. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, Nocea G, Jameson K, Cook J, et al. 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;10(suppl 1):43-55.
32. 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. *Diabetic Medicine* 2012; 29(3): 313-320
33. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2, *Medix.* 2011;Supl. 2;8-34.
34. Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2012;156:218-231.
35. NICE. Type 2 Diabetes: The Management of Type 2 Diabetes: NICE Clinical Guideline 87. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
36. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
37. Healthcare Improvement Scotland, SMC, Scotland, 2007-2010.
38. Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh, S, Chatterjee R, et al. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27. (Prepared by Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 11-EHC038-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. March 2011.

Dodatak I. Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCTs) istraživanja relativne učinkovitosti i sigurnosti sitagliptina i kombinacije sitagliptina s metforminom u tijeku

Tablica 1. Registri kliničkih istraživanja: Intervencijska (RCTs) istraživanja relativne učinkovitosti i sigurnosti sitagliptina i kombinacije sitagliptina s metforminom u tijeku

NCT/ ISRCTN ID	Naziv istraživanja	Sponzor	Broj ispitanika	Ustroj istraživanja	Početak	Planirani završetak
Sitagliptin						
NCT01590771 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590771?term=sitagliptin&recr=Open&cond=type+2+diabetes+mellitus&rank=4	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sulfonylurea Therapy, Alone or in Combination With Metformin	Merck	460	Intervencijsko, RCT	Srpanj 2012.	Srpanj 2014.
NCT0159079 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590797?term=sitagliptin&recr=Open&cond=type+2+diabetes+mellitus&rank=5	A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial in China to Study the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Insulin Therapy, Alone or in Combination With Metformin	Merck	460	Intervencijsko, RCT	Srpanj 2012.	Srpanj 2014.
NCT01183104 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183104?term=sitagliptin&recr=Open&cond=type+2+diabetes+mellitus&rank=27	Efficacy and Safety Comparison of Sitagliptin and Glimepiride in Elderly Japanese Patients With Type 2 Diabetes	Japan Association for Diabetes Education and Care	900	Intervencijsko, RCT	Kolovoz 2010.	Prosinac 2014.

NCT01100125 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100125?term=sitagliptin&recr=Open&cond=type+2+diabetes+mellitus&rank=45	Comparison Between Sitagliptin Add-on Therapy and Insulin Dose Increase Therapy for Uncontrolled Type 2 Diabetes on Insulin Therapy	Seoul National University Bundang Hospital	140	Intervencijsko, RCT	Travanj 2010.	Listopad 2011.
NCT01341717 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01341717?term=sitagliptin&recr=Open&cond=type+2+diabetes+mellitus&rank=46	Open-labelled, Randomized, Active-controlled, Parallel-arm, Single-center Study on Effect of Sitagliptin on T2DM Patients on Treatment With Metformin and Insulin	Jothydev's Diabetes and Research Centre	440	Intervencijsko, RCT	Veljača 2012.	Rujan 2013.
Sitagliptin + metformin						
NCT00993187 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00993187?term=sitagliptin&recr=Open&cond=type+2+diabetes+mellitus&rank=33	A Multicenter, Randomized, Double Blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Sitagliptin /Metformin Fixed-Dose Combination Compared to Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Merck	330	Intervencijsko, RCT	Svibanj 2010.	Kolovoz 2013.
NCT00684528 http://prsinfo.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00684528?term=sitagliptin&recr=Open&cond=type+2+diabetes+mellitus&rank=53	A Double-Blind, Randomized, Active-Comparator (Metformin) Controlled, Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Strategy to Start Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Janumet™ Compared to Metformin	Meir Medical Center	1000	Intervencijsko, RCT	Lipanj 2008.	Prosinac 2012.