СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВЕТИ КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
ФАКУЛТЕТ ПО ХИМИЯ И ФАРМАЦИЯ
КАТЕДРА „ФИЗИКОХИМИЯ“
УЧЕБНО-НАУЧНА ЛАБОРАТОРИЯ „СОЦИАЛНА ФАРМАЦИЯ“

МАГ. ФАРМАЦЕВТ ЛОРА НАСКОВА ПЕТРОВА

РЕТРОСПЕКТИВЕН АНАЛИЗ НА КЛИНИЧНИ ИЗПИТВАНИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертация за присъждане на научна степен „доктор по фармация”
Област на висшето образование – 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление – 7.3 Фармация
Научна специалност „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията“

Научен ръководител
доц. Калина Андреевска, дф

СОФИЯ
2025

Дисертационният труд съдържа 337 страници и е онагледен със 73 таблици, 102 фигури и едно приложение. Използваната литература включва 300 източници.

Дисертантът е докторант редовна форма на обучение към УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по Физикохимия, Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Свети Климент Охридски“, гр. София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София.

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София.

Научно жури - Заповед на Ректора на Софийски университет „Свети Климент Охридски“ № РД 38-182/ 31.03.2025 г.

1. Проф. д-р Емил Иванов Христов, дф - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София
2. Проф. Златка Димитрова Димитрова, дфн - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София
3. Чл. кор. проф. д-р Цветалина Иванова Танкова, дмн – Медицински факултет, Медицински университет – София, гр. София
4. Проф. Валентина Боянова Петкова – Димитрова, дфн – Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София, гр. София
5. Доц. Даниела Димитрова Грекова – Кафалова, дф – Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив, гр. Пловдив

Резервни членове
1. Доц. Сава Огнянов Георгиев, дф - УНАЛ „Социална фармация“ при Катедра по физикохимия, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София
2. Доц. д-р Невена Янкова Чакърова, дм - Медицински факултет, Медицински университет – София, гр. София

Технически сътрудник: Анелия Живкова Алексиева – Инспектор учебна дейност, Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на ……. от ……. часа в зала 501 на Факултет по химия и фармация, СУ „Свети Климент Охридски“, гр. София.

Съдържание:

I. ВЪВЕДЕНИЕ 8

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ 10

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 11

IV. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА 13

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ 91

VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 94

VII. ПРИНОСИ 97

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 99

Използвани съкращения

Съкращения на кирилица:	
АРБ	Ангиотензин II рецепторни блокери
АССССЗ	Атеросклеротично сърдечно–съдово заболяване
ГЗД	Гестационен захарен диабет
ГФ	Гломерулна филтрация
ДДД	Дефинирана дневна доза
ДКА	Диабетна кетоацидоза
ЗД	Захарен диабет
ЗДТ1	Захарен диабет тип 1
ЗДТ2	Захарен диабет тип 2
ЗЛПХМ	Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина
ИЛП	Изпитван лекарствен продукт
ИТМ	Индекс на телесна маса
КИ	Клинично изпитване
ЛП	Лекарствен продукт
ЛУ	Лекарствена употреба
МКБ	Международна класификация на болестите
НГГ	Нарушена гликемия на гладно
НГТ	Нарушен глюкозен толеранс
НЗОК	Национална здравноосигурителна каса
НЛР	Нежелана лекарствена реакция
НСЦРЛП	Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствените продукти
ОГТТ	Орален глюкозо-толерантен тест
ПГГ	Плазмена глюкоза на гладно

ПЛС	Позитивен лекарствен списък
РУ	Разрешение за употреба
СЗО	Световна здравна организация
СН	Сърдечна недостатъчност
ССЗ	Сърдечно-съдово заболяване
ХБЗ	Хронично бъбречно заболяване
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност

Съкращения на латиница:		
ACE-Inh	Angiotensin-converting enzyme inhibitor	Инхибитор на ангиотензин-конвертиращ ензим
ADA	American Diabetes Association	Американска Диабетна Асоциация
ALAT	Alanine aminotransferase	Аланинаминотрансфераза
ARB	Angiotensin receptor blocker	Ангиотензин рецепторен блокер
ASAT	Aspartate aminotransferase	Аспартат аминотрансфераза
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease	Атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване
ATC Classification	Anatomical Therapeutic Chemical Classification	Анатомо-терапевтична химична класификация
BMI	Body mass index	Индекс на телесна маса
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	Комитет за лекарствени продукти за хуманна употреба
CTIS	Clinical Trials Information System	Информационна система за клинични изпитвания
DBP	Diastolic blood pressure	Диастолно налягане
DDD	Defined Daily Dose	Дефинирана дневна доза
DKA	Diabetic ketoacidosis	Диабетна кетоацидоза
DPP-4 Inh	Dipeptidyl Peptidase– 4 Inhibitor	Дипептидил пептидаза – 4 инхибитор
E11.2	Non-insulin-dependent diabetes mellitus with renal complications	Неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения

E11.3	Non-insulin-dependent diabetes mellitus with ocular complications	Неинсулинозависим захарен диабет с очни усложнения
E11.4	Non-insulin-dependent diabetes mellitus with neurological complications	Неинсулинозависим захарен диабет с неврологични усложнения
E11.5	Non-insulin-dependent diabetes mellitus with peripheral vascular complications	Неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения
E11.9	Non-insulin-dependent diabetes mellitus without complications	Неинсулинозависим захарен диабет без усложнения
EASD	European Association for the Study of Diabetes	Европейска асоциация за изследване на диабета
EC	European Commission	Европейска комисия
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	Установена скорост на гломерулна филтрация
EMA	European Medicines Agency	Европейска агенция по лекарствата
EudraCT database	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials database	База данни за клинични изпитвания на органите за регулиране на лекарствени продукти в Европейския съюз
FDA	Food and Drug Administration	Агенция за контрол на храните и лекарствата в САЩ
FPG	Fasting plasma glucose	Плазмена глюкоза на гладно
GGT	Gamma-Glutamyl Transferase	Гама-глутамил трансфераза
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide	Глюкозозависим инсулинотропен полипептид
GLP-1	Glucagon-like peptide 1	Глюкагоноподобен пептид 1
GLP-1 RA	Glucagon-like peptide - 1 receptor agonist	Глюкагон – подобен пептид-1 рецепторен агонист
HbA1c	Hemoglobin A1C	Гликиран хемоглобин
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	Международен съвет за хармонизиране на техническите изисквания за лекарствени продукти за хуманна употреба
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform	Международна платформа за регистриране на клинични изпитвания
IDF	International Diabetes Federation	Международна Диабетна Федерация

IFG	Impaired fasting glucose	Нарушена гликемия на гладно
IGT	Impaired glucose tolerance	Нарушен глюкозен толеранс
INN	International nonproprietary name	Международно непатентно наименование
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	Медицински речник за регулаторни дейности
MET	Metformin	Метформин
MNT	Medical nutrition therapy	Медицинска хранителна терапия
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин
OGTT	Oral glucose tolerance test	Орален глюкозо-толерантен тест
P.O.	Per os	Перорално
PG	Plasma glucose	Плазмена глюкоза
PICO	Patient/population, intervention, comparison and outcomes	Пациент/популация, интервенция, сравнение и резултати
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines	Насоки за предпочитани елементи за докладване на систематични прегледи и мета-анализи
RCT	Randomized clinical trial	Рандомизирано клинично изпитване
SBP	Systolic blood pressure	Систолно налягане
SC	Subcutaneous	Подкожно
SGLT2 Inh	Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitor	Инхибитор на натриево-глюкозен ко-транспортер – 2
SOC	System Organ Class	Системно-органен клас
SU	Sulphonylurea	Сулфонилурея
TZD	Thiazolidinedione	Тиазолидиндион

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Здравната, социалната и икономическата тежест, причинена от захарен диабет тип 2 и свързаните с него усложнения, представлява голямо предизвикателство за здравните системи в световен мащаб. По данни на Международната Диабетна Федерация (IDF) през 2021 г. заболяването засяга 537 милиона души по света или 10,5% от населението на възраст между 20 и 79 години, а почти половината от тях не знаят, че живеят със заболяването. Прогнозите са броят им да достигне 643 милиона души до 2030 г. и 783 милиона души до 2045 г. – следователно 1 на 8 възрастни ще живее с диабет, което представлява увеличение от 46 %.

Около 90% от пациентите страдат от захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), което се дължи на социално-икономически, демографски, генетични и фактори на околната среда. В България през 2021 г. броят на пациентите с диабет на възраст между 20-79 години е бил 531 000 души, от които недиагностицирани са 134 000 души или 25,8 %. С напредването на възрастта заболеваемостта нараства.

През последните две десетилетия бяха въведени много нови възможности за лечение на диабет тип 2 и общото качество на живот на пациентите се подобрява. Въпреки това поради хетерогенността на етиологията и свързаните със заболяването усложнения поддържането на добър гликемичен контрол все още е предизвикателство.

Рандомизираните клинични изпитвания (RCT) са в основата на медицина, основана на доказателства. Откриването на нови лекарствени продукти представлява голямо предизвикателство. Въпреки напредъка в разбирането на биологичните системи и разработването на най-съвременни технологии, този процес все още е дълъг и скъп. Десетки хиляди молекули се изследват всяка година от фармацевтичните и биотехнологични компании за техния потенциал за лечение на заболявания. Само малка част от тях биват изпитвани върху хора и са достатъчно ефикасни и безопасни, за да бъдат пуснати на пазара. По-доброто разбиране на специфичните изисквания при провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти за захарен диабет тип 2 е важно за идентифициране на пренебрегваните области на изследване, което от своя страна ще подобри възможността за превръщане на резултатите в ползи за пациентите.

Преди създаването на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) през 1995 г. единствените глюкозопонижаващи лекарствени продукти (ЛП), разрешени за употреба в държавите-членки на ЕС, са били инсулини, бигваниди, сулфонилурейни продукти и алфа-глюкозидазни инхибитори. От 2005 година насам са разрешени за употреба нови класове антидиабетни продукти. През последното десетилетие критериите за провеждане на гликемичен контрол се промениха значително. Международните ръководства за лечение на захарен диабет (ЗД) са актуализирани към днешна дата, за да отразят индивидуалния подход при определяне на гликемичните цели, като се вземат предвид специфичните фактори за пациента и рисковете от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване и бъбречни усложнения. Тези промени ще доведат до оптимизиране на гликемичния контрол, като ще се предотврати рискът от поява на хипогликемия и развитие на дългосрочни усложнения, свързани с диабета.

Налични са по-нови класове ЛП, включително инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4 Inh), глюкагон-подобен пептид-1 рецепторни агонисти (GLP-1 RA) и инхибитори на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2 Inh). Терапията с инсулин и сулфонилурейни продукти макар и ефективна за намаляване на хипергликемията се свързва с висок риск от развитие на хипогликемия. Тя от своя страна може да доведе до сериозни сърдечно-съдови последици, включително удължаване на QT интервала. Употребата на тиазолидиндиони (TZD) намалява поради загрижеността относно сърдечно-съдовата безопасност. Това обяснява и значителната промяна в моделите на предписване на лекарствени продукти за понижаване на глюкозата през последните години с изместване към по-новите класове.

Правилното (подходящо) използване на лекарства е дефинирано от СЗО през 1985 г. като рационална лекарствена употреба. Основната цел на изследванията на лекарствената употреба е да се улесни рационалната лекарствена употреба в популациите. Рационалната лекарствена употреба изисква пациентите да приемат лекарства, подходящи за техните клинични нужди, в дози, отговарящи на индивидуалните им изисквания, за адекватен период от време, на най-ниската цена за тях и обществото. Нерационалната лекарствена употреба може да доведе до увеличена проява на нежелани реакции, заболеваемост и смъртност, както и до генериране на огромни директни и индиректни разходи за пациентите, обществото и здравните системи.

Въз основа на гореизложеното формулирахме целта на настоящия дисертационен труд, а именно да извършим оценка на приложните и регулаторни аспекти при планиране и провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет в международен аспект, да измерим лекарствената използваемост на глюкозопонижаващи продукти и да определим наличността и достъпността им в България за периода 2019 г. – 2023 г.

Анализът на лекарствена употреба предоставя възможност да се оцени до каква степен препоръките на наличните и валидни фармако-терапевтични ръководства се припокриват с тези, разписани в международните.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

II.1. ЦЕЛ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се извърши оценка на приложните и регулаторни аспекти при планиране и провеждане на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет в международен аспект, оценка на ефикасността и безопасността на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 Inh, както и измерване на лекарствена използваемост на всички класове глюкозопонижаващи продукти и определяне на наличността и достъпността им в България за периода 2019 г. - 2023 г.

II.2. ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд ще бъде реализирана чрез изпълнението на следните задачи:

1. Сравнителен анализ на съвременните терапевтични подходи за лечение на захарен диабет тип 2 на Американската диабетна асоциация (ADA) и на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD).

2. Анализ на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение или профилактика на захарен диабет тип 2.

3. Ретроспективен анализ на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 чрез анализ на бази данни: ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform), European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT), Clinical trials Information System (CTIS), ClinicalTrials.gov.

4. Анализ на разрешените за употреба GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори в периода 2005-2023 година.

5. Сравнителен, документален и PICOS анализ на данните за безопасност и ефикасност на класове GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2.

6. Анализ на лекарствената терапия на пациенти с диабет тип 2 чрез измерване на лекарствената използваемост на макроравнище и определяне на наличност и достъпност.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Материали и методи по задача 1

Сравнителен документален анализ на съвременните терапевтични подходи за лечение на захарен диабет тип 2, издадени от Американската диабетна асоциация (ADA), Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) и националното фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната в частта, касаеща терапията на захарен диабет.

Материали и методи по задача 2

Документален анализ на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение или профилактика на захарен диабет тип 2. Проведохме сравнителен анализ на съответните нормативни документи: ръководството на EMA (Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus) и ръководството на FDA (Diabetes Mellitus: Efficacy Endpoints for Clinical Trials Investigating Antidiabetic Drugs and Biological Products - Guidance for Industry).

Материали и методи по задача 3

Проучване и анализ на бази данни за клинични изпитвания ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform), EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database), CTIS (Clinical Trials Information System) и ClinicalTrials.gov. относно проведените клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2.

Материали и методи по задача 4

Документален анализ на разрешенията за употреба на GLP-1 рецепторни агонисти, SGLT2 инхибитори, както и на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации, издадени в периода 2005-2023 г. Проведохме анализ на съдържанието, като използвахме като източник на информация Европейския публичен оценъчен доклад (EPAR) за всеки един от лекарствените продукти от клас GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори. Извършихме документален анализ на регистрите на Национален съвет по цени и реимбурсиране относно периодите на включване в Позитивния лекарствен списък на анализираните класове лекарствени продукти.

Материали и методи по задача 5

Сравнителен анализ на данните за безопасност и ефикасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2. Проведохме документален и PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) анализ на проведените клинични изпитвания с тези два класа глюкозопонижаващи лекарствени продукти.

PICO включва четири различни потенциални компонента на здравен въпрос, които са:

- Р - „Пациент, население или проблем“ - определят се характеристиките на пациента или населението (демографски данни, рискови фактори, съпътстващи заболявания) и състоянието или заболяването.
- I - „Интервенция“– описва се интервенцията, която се прилага.
- С – „Сравнение“– сравнява се прилагане на изпитвания лекарствен продукт спрямо плацебо или спрямо установена глюкозопонижаваща терапия.
- О - „Резултат/и“ – Представят се резултатите, свързани с качество на живот, промяна в клиничния статус, заболеваемост, нежелани събития, развитие на усложнения.

Материали и методи по задача 6

Анализ на лекарствената терапия за лечение на захарен диабет тип 2 чрез измерване на лекарствената използваемост на макроравнище - оценка на наличност и достъпност на глюкозопонижаващи лекарствени продукти в България.

- Проведохме документален и сравнителен анализ, като използвахме данни, предоставени от регистрите на Национална здравноосигурителна каса (НЗОК) за МКБ: Е11.2, Е11.3, Е11.4, Е11.5, Е11.9 за лекарствени продукти с INN Metformin, Glimepiride, Gliclazide, Acarbose, Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, Dulaglutide, Semaglutide, Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Pioglitazone и Repaglinide за периода януари 2019 г. – декември 2023 г., както и данни от регистрите на Националния съвет по цени и реимбурсиране.

- Извършихме анализ на лекарствената използваемост на глюкозопонижаващи лекарствени продукти за захарен диабет тип 2 за периода 2019-2023 г., като използвахме ATC/DDD методологията на СЗО. Резултатите обработихме с дескриптивни статистически методи и представихме в абсолютни и относителни стойности.

- Проведохме маркетингово проучване за оценка на целия пазар на неинсулинови антидиабетни лекарствени продукти в стойност и в опаковки чрез анализ на IMS данни за периода 2020 - 2023 г.

Приемливи допускания, уместност и достоверност на обобщения

1. Част от извършените анализи и графични изображения в дисертационния труд съдържат търговски наименования на лекарствените продукти.

2. Тъй като дисертационният труд е предназначен за представяне и разпространение преимуществено сред медицински специалисти, считаме, че не нарушаваме правилата за промоция и реклама на лекарствени продукти.

3. Посочването на търговските наименования на лекарствените продукти обогатява научно-приложната стойност на получените резултати.

IV. АНАЛИЗ НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ПРОУЧВАНИЯТА

IV.1. Сравнителен анализ на съвременните терапевтични подходи за лечение на захарен диабет тип 2 на Американската диабетна асоциация (ADA) и на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD).

Становищата на Американската диабетна асоциация (ADA) и на Европейската асоциация за изучаване на диабета (EASD) за лечение на хипергликемия при пациентите със захарен диабет тип 2 определят подходящия терапевтичен подход и последователност за включване на наличните глюкозопонижаващи лекарствени продукти, вземайки предвид дългосрочните резултати, предимствата и недостатъците на всеки един от тях. Препоръчва се холистичен, ориентиран към индивидуалния пациент подход, отчитащ сложността на контрола на диабет тип 2 и съпътстващите го микро- и макроваскуларни усложнения. При избора на фармакологична терапия за възрастни пациенти следва да се вземат предвид ефикасността на лекарствения продукт за постигане на добър гликемичен контрол при диабет тип 2, ефектът му при съпътстващи сърдечно – съдови и бъбречни заболявания, риск от развитие на хипогликемия, потенциална редукция на телесното тегло, риск от нежелани реакции и поносимост, разходи за терапията и достъпност. Постигането на добър гликемичен контрол води до значително и трайно намаляване на появата и прогресията на микроваскуларни усложнения.

Целева стойност за нивото на HbA1c за повечето възрастни пациенти е около 7% или по-малко. Периодично трябва да се извършва преоценка на фармакологичния терапевтичен план (например на всеки 3-6 месеца) и да се коригира при необходимост. При възрастни пациенти първоначално може да се обмисли назначаването на комбинирана терапия с цел да се съкрати времето за постигане на индивидуалните терапевтични цели, като задължително се препоръчат и промени в начина на живота. Промяната в начина на живот, включваща физическа активност и подходящ хранителен режим, е от изключително голямо значение в лечението на захарен диабет тип 2. Всички пациенти трябва да бъдат обучени относно преоценка на стила им на живот още при поставяне на диагнозата на заболяването. Необходимо е и периодично реобучение, интегрирано в цялостния терапевтичен подход. При пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2 е необходима умерена редукция на теглото (5 %), за да се постигнат благоприятни резултати по отношение на гликемичния контрол. Препоръките относно хранителния режим трябва да са индивидуални и пациентите да бъдат насърчавани да консумират здравословни храни, съобразени с техните предпочитания. Приемът на въглехидрати, базиран на изчисление на хлебни единици, е ключов момент за постигане на добър гликемичен контрол. Моделът на диабетната чиния е често използван визуален подход за предоставяне на основни насоки за планиране на храненето при пациенти със захарен диабет. Препоръчва се включване в диетата на пълнозърнести храни, ядки, семена, безскорбялни зеленчуци, плодове, бобови растения и нискомаслени млечни продукти и свеждане до минимум на консумацията на месо, подсладени със захар напитки и сладкиши. Медицинската хранителна терапия при пациенти с диабет е свързана с абсолютни намаления на нивата на HbA1c от 0,3-2,0 %. Препоръчва се поне 150 минути умерено интензивна физическа активност седмично, като не трябва да има повече от 2 последователни дни без активност. Обучението и подкрепата за самоконтрол на диабета (DSMES) се свързва с подобрени познания за заболяването, по-ниски нива на HbA1c, по-ниско телесно тегло и подобрено качество на живот.

Използваните класове лекарствени продукти за лечение на диабет тип 2 са: бигваниди, сулфонилурейни продукти, меглитиниди, алфа-глюкозидазни инхибитори, тиазолидиндиони, DPP-4 (дипептидил-пептидаза-4) инхибитори, SGLT-2 (натриево - глюкозен ко - транспортер 2) инхибитори, GLP-1 (глюкагон - подобен пептид-1) рецепторни агонисти, дългодействащ GLP-1/GIP (глюкозозависим инсулинотропен полипептид) рецепторен агонист.

Metformin традиционно се препоръчва като първа линия глюкозопонижаваща терапия за контрол на диабет тип 2 поради високата си ефикасност относно понижаване на HbA1c, минимален риск от хипогликемия, когато се използва като монотерапия, неутралност по отношение на теглото с потенциал за умерена загуба на тегло, добър профил на безопасност и ниска цена. Въпреки това се приема, че други подходи може да бъдат по-подходящи. Metformin не трябва да се използва при пациенти с изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) < 30 ml/min на 1,73 m^2 и трябва да се обмисли намаляване на дозата, когато eGFR е < 45 ml/min на 1,73 m^2. Употребата му е противопоказана при сърдечна, бъбречна и чернодробна недостатъчност, както и при остър стадий на инфаркт на миокарда. Употребата на Metformin може да доведе до понижаване на серумните концентрации на витамин B12 и до влошаване на симптомите на невропатия. Нежеланите реакции при приема му са стомашно-чревни нарушения като диария, гадене, повръщане, метален вкус в устата.

Сулфонилурейните продукти (СУП) имат висока глюкозопонижаваща ефикасност, като предимство е, че са евтини и достъпни. Употребата им е свързана с повишен риск от хипогликемия, която е по- силно изразена при дългодействащите продукти – Glibenclamide > Glipizide > Glimepiride > Gliclazide. Тяхната употреба се свързва и с увеличаване на теглото. Неблагоприятните резултати относно сърдечно-съдовата им безопасност в обсервационни проучвания пораждат загриженост.

Тиазолидиндионите (TZD) повишават инсулиновата чувствителност и са с висока глюкозопонижаваща ефикасност. Употребата им не е свързана с риск от хипогликемия и те имат по-дългосрочен ефект върху нивата на кръвната захар в сравнение със СУП. Възможни нежелани реакции на TZD са задържане на течности и застойна сърдечна недостатъчност, увеличаване на теглото и повишен риск от костни фрактури, които могат да бъдат намалени чрез използване на по-ниски дози и комбиниране на терапия на тиазолидиндион с SGLT2 инхибитор и GLP-1 рецепторен агонист. Благоприятни ефекти върху неалкохолен стеатохепатит (NASH) и върху серумните липиди са наблюдавани при употребата на Pioglitazone. Употребата им е противопоказана при сърдечна недостатъчност.

Несулфонилурейните инсулинови секретагози или така известните меглитиниди стимулират секрецията на инсулин от β-клетките на панкреаса. Меглитинидите не увеличават риска от нежелана хипогликемия през нощта и между храненията и късна хиперинсулинемия за разлика от сулфонилурейни продуктите.

α-глюкозидазните инхибитори подобряват гликемичния контрол чрез намаляване на постпрандиалната хипергликемия и могат да осигурят специфични ползи при диета с високо въглехидратно хранене. Употребата им не е свързана с риск от хипогликемия. Противопоказани са при креатининов клирънс под 25 ml/min /1,73 m^2.

Инхибиторите на дипептидил пептидаза - 4 (DPP-4i) инхибират ензимното инактивиране на ендогенните инкретинови хормони – GLP-1 и GIP, което води до зависимо от глюкозата освобождаване на инсулин и намаляване на секрецията на глюкагон. Те имат по-умерена глюкозопонижаваща ефикасност и неутрален ефект върху теглото и се понасят добре с минимален риск от хипогликемия. Резултати от проучания, оценяващи сърдечно - съдовия риск, доказват безопасността на следните DPP-4i - Saxagliptin, Alogliptin, Sitagliptin и Linagliptin. Намаляване на риска от прогресиране на албуминурия се наблюдава при Linagliptin. При Saxagliptin е установен повишен риск от хронична сърдечна недостатъчност и има редки съобщения за артралгия и реакции на свръхчувствителност.

SGLT2 инхибиторите намаляват реабсорбцията на глюкоза от гломерулния филтрат чрез блокиране на SGLT2 рецептора, като по този начин се понижава високата концентрация на глюкоза в плазмата. Те имат средна до висока гликемична ефикасност, но при пациенти с понижена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) тя намалява. В клинични изпитвания е потвърдена и тяхната ефикасност за намаляване на риска от големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития (MACE), инфаркт на миокарда, хоспитализация поради сърдечна недостатъчност (HHF) и подобряване на бъбречните усложнения при пациенти с установен/ висок риск от сърдечно - съдово заболяване (ССЗ). Употребата им е свързана с повишен риск от генитални микотични инфекции, за които се съобщава, че обикновено са леки и лечими. SGLT2 инхибиторите може да увеличат риска от диабетна кетоацидоза (DKA), но честотата е ниска - от 0,1–0,6%, с много ниски нива при сърдечна недостатъчност (СН) и хронична бъбречна недостатъчност (ХБН).

GLP-1 рецепторните агонисти увеличават глюкозозависимата секреция на инсулин и потискат секрецията на глюкагон, забавят изпразването на стомаха, намаляват апетита, енергийния прием и телесното тегло. Освен подобряването на нивата на HbA1c при възрастни с диабет тип 2, някои GLP-1 рецепторни агонисти също са одобрени за намаляване на риска от MACE (Dulaglutide, Liraglutide и подкожен Semaglutide), както и за редукция на телесното тегло (подкожен Liraglutide, титриран до 3,0 mg веднъж дневно; подкожен Semaglutide, титриран до 2,4 mg веднъж седмично). GLP-1 рецепторните агонисти обичайно се прилагат подкожно, но има и един разрешен за употреба перорален GLP-1 рецепторен агонист (Semaglutide). Най-честите нежелани реакции при този клас са стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане и диария). Препоръчва се постепенно титриране на дозата. Резултатите показват, че няма увеличен риск от развитие на остър панкреатит, карцином на панкреаса и медуларен карцином на щитовидната жлеза при употребата им. Те са противопоказани при пациенти с фамилна анамнеза за медуларен карцином на щитовидната жлеза или множествена ендокринна неоплазия тип 2. Усложненията на диабетна ретинопатия, наблюдавани по време на клиничното изпитване SUSTAIN 6, изглежда се дължат на бързото намаляване на нивата на HbA1c при пациенти с предшестваща диабетна ретинопатия. GLP-1 RA също се свързват с по-висок риск от заболявания на жлъчния мехур и жлъчните пътища.

През септември 2022 г. е разрешен за употреба **Tirzepatide** - дългодействащ GIP и GLP-1 рецепторен агонист за подкожно приложение веднъж седмично. В клинични изпитвания фаза III Tirzepatide демонстрира висока ефикасност за намаляване на нивата на HbA1c спрямо плацебо, подкожен Semaglutide 1,0 mg седмично, Insulin degludec и Insulin glargine. Въз основа на мета-анализи, Tirzepatide превъзхожда другите глюкозопонижаващи класове,

включително дългодействащи GLP-1 агонисти, но употребата му се свързва с повишен риск от стомашно-чревни нарушения като гадене. Краткосрочни данни от рандомизирани клинични изпитвания предполагат, че Tirzepatide не повишава риска от MACE, но въпреки това, достоверни данни за неговата дългосрочна сърдечно-съдова безопасност ще бъдат налични след приключване на изпитването SURPASS-CVOT.

Глюкозопонижаваща терапия при възрастни пациенти със съпътстващи заболявания

При възрастни с диабет тип 2 с установен или висок риск от атеросклеротично сърдечно - съдово заболяване (ASCVD), сърдечна недостатъчност (СН) и/или хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), планът за лечение трябва да включва лекарствен продукт с доказани сърдечно - съдови и бъбречни ползи като инхибитори на натриево-глюкозен котранспортер 2 [SGLT2i] и/или глюкагон-подобен пептид 1 рецепторни агонисти [GLP-1 RA]). SGLT2 инхибиторите и GLP-1 рецепторните агонисти се свързват с по-нисък риск от хипогликемия, а при пациенти с ASCVD, СН и ХБЗ се наблюдава повишен риск от хипогликемия. Систематични прегледи демонстрират, че най-голямо намаление на нивото на HbA1c има при употребата на инсулин, GLP-1 рецепторни агонисти (особено Semaglutide) и дългодействащия GIP/GLP-1 рецепторен агонист Tirzepatide. При възрастни с наличие на СН (с намалена или запазена фракция на изтласкване), се препоръчва употребата на SGLT2 инхибитор.

При възрастни със захарен диабет тип 2, които имат хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) с потвърдена оценена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] от 20-60 ml/min на 1,73 m^2 и/или албуминурия, трябва да се използва SGLT2 инхибитор за забавяне на прогресията на ХБЗ. Гликемичните ползи от SGLT2 инхибиторите намаляват при eGFR <45 ml/min на 1,73 m2.

При възрастни с напреднало хронично бъбречно заболяване (eGFR <30 ml/min на 1,73 m^2) при избора на терапия се предпочита GLP-1 RA поради по-ниския риск от хипогликемия и за намаляване на сърдечно-съдовите нежелани събития. Много висока ефикасност за понижаване на нивата на HbA1c се наблюдава след прилагането на GLP-1 рецепторните агонисти Dulaglutide (висока доза) и Semaglutide, дългодействащия глюкозозависим инсулинотропен полипептид (GIP) и GLP-1 RA Tirzepatide, инсулин, комбинирана перорална терапия и комбинирана инжекционна терапия. **(Фигура 1)**

Съвременните терапевтични подходи включват поетапно добавяне на други класове лекарствени продукти към Metformin с цел по-добър контрол на HbA1c. Когато HbA1C е ≥1,5 % е над индивидуалната цел, при много пациенти ще е необходима двойна комбинирана терапия, за да се постигне и поддържа добър контрол на HbA1c.
Първоначална комбинирана терапия е подходяща при пациенти с високо ниво на HbA1c при поставяне на диагнозата (>8,5%), както и при по-млади пациенти с диабет тип 2 (независимо от нивото на HbA1c).
Резултатите от сравнителни мета-анализи показват, че всеки нов клас перорални глюкозопонижаващи продукти, добавени към първоначалната терапия с Metformin, обикновено понижава HbA1c с около 0,7-1,0%, а ако се добави GLP-1 RA или дългодействащия GIP и GLP-1 рецепторен агонист Tirzepatide, се очаква понижение на HbA1c с 1 до ≥2%.

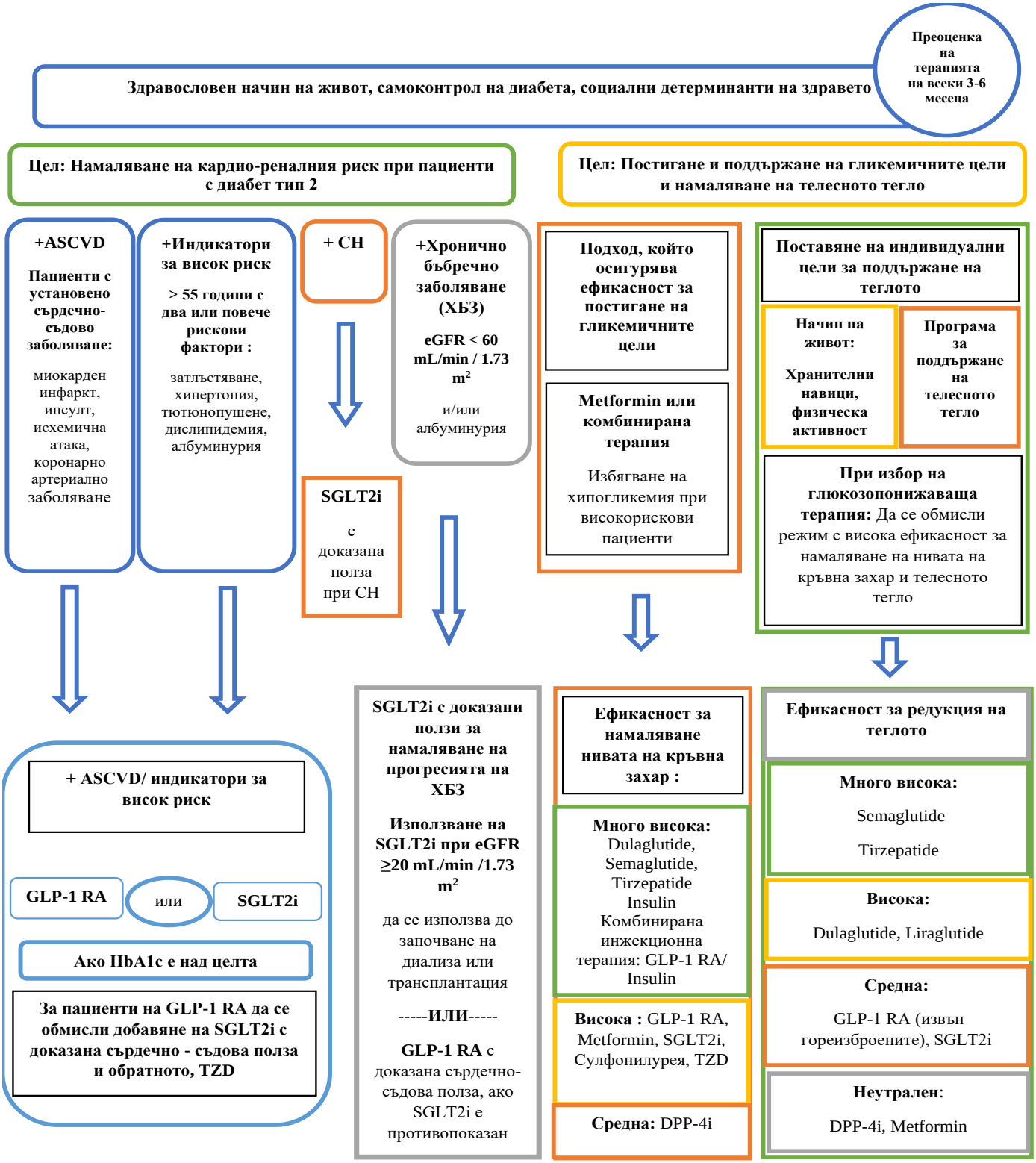
Въвеждане на инсулин в терапията

При възрастни с диабет тип 2 трябва да се обмисли въвеждане на инсулин в терапията, ако има данни за продължаващ катаболизъм (напр. неочаквана загуба на тегло), ако са налице симптоми на хипергликемия или когато нивата на HbA1c или кръвната захар са много високи (т.е. HbA1c >10% или плазмена глюкоза ≥16,7 mmol/L).

Вместо инсулин се предпочита употребата на GLP-1 рецепторен агонист, включително двоен глюкозозависим инсулинотропен полипептид (GIP) и GLP-1 RA. Дозата на инсулина трябва да бъде коригирана при добавяне на GLP-1 RA или двоен GIP и GLP-1 RA. За да се сведе до минимум рискът от хипогликемия при започване на инсулинова терапия, трябва да се преоцени необходимостта от продължаване на употребата на лекарствени продукти, свързани с висок риск от хипогликемия, като сулфонилурейни продукти. Предпочита се употребата на базален инсулин. Началните дози могат да се изчислят въз основа на телесното тегло (0,1-0,2 единици/кг/ден) и степента на хипергликемия, като при необходимост се прилага индивидуално титриране в продължение на дни до седмици.

Целеви стойности на нивата на глюкозата на гладно е възможно да се постигнат с човешки NPH инсулин или дългодействащ инсулинов аналог. В клинични изпитвания е доказано, че дългодействащите базални аналози (U-100 Insulin glargine или detemir) намаляват риска от хипогликемия от второ ниво и нощна хипогликемия в сравнение с NPH инсулин.
Базалните инсулини обикновено се прилагат преди лягане, но с по-новите инсулинови аналози е възможна по-голяма гъвкавост във времето на инжектиране на инсулин (т.е. по всяко време на деня). Ако HbA1c е над прицелното ниво е необходимо да се добави инсулин преди хранене - предпочитаният режим е базално - болусен, при който се добавя бързодействащ инсулин / аналог към базалния инсулин. При нива на HbA1c под 6,5% трябва незабавно да се спре или намали дозата на лекарствените продукти, свързани с повишен риск от хипогликемия.

Налични са две комбинации с фиксирано съотношение на GLP-1 RA и аналози на базален инсулин: Insulin degludec и Liraglutide (IDegLira) и Insulin glargine с Lixisenatide (iGlarLixi). Комбинацията от базален инсулин с GLP-1 RA води до по-голяма ефикасност за понижаване на нивото на HbA1c, по-малко наддаване на тегло и по-ниски нива на хипогликемия, отколкото при интензифицирани инсулинови схеми, както и по-добра стомашно-чревна поносимост, отколкото използването им самостоятелно.



Фигура 1. Избор на глюкозопонижаваща терапия при пациенти с диабет тип 2.

В мета-анализ на 453 проучвания, оценяващи глюкозопонижаващата ефикасност на девет лекарствени класа, значително намаляване на HbA1c се установява при инсулинови схеми и употреба на GLP-1 RA.

Мрежови мета-анализи, сравняващи ефикасността на лекарствените продукти относно редукция на телесното тегло и кръвното налягане, показват, че тя е най-значима при приложение на подкожен Semaglutide, последван от другите GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори, като при тези класове се наблюдава и понижаване на кръвното налягане. Дългодействащият GIP и GLP-1 RA Tirzepatide се свързва с по-добър контрол на нивата на HbA1c, като по отношение на редукцията на теглото е по-ефикасен от Semaglutide 1 mg.

Докато двойните мета-анализи и изпитвания за сърдечно-съдовите резултати (CVOTs) позволяват изводи за цялостната ефикасност и безопасност на новите глюкозопонижаващи терапии, нито един от тях не сравнява директно SGLT2i с GLP-1 RA. Въпреки това, сравнителната ефективност на тези два класа лекарствени продукти е оценена в три скорошни мрежови мета-анализи, които установяват, че при пациенти с диабет тип 2, SGLT2i превъзхождат GLP-1 RA при намаляване на хоспитализациите поради сърдечна недостатъчност и повлияване на бъбречни усложнения, докато GLP-1 RA изглеждат по-ефективни за намаляване на риска от инсулт. Няма значими различия между двата класа лекарствени продукти по отношение на нивата на смъртност и други сърдечно-съдови ползи.

Metformin е оптималното средство на първи избор освен в случаите с налични противопоказания. Комбинирана терапия с добавяне на един или два перорални или инжекционни лекарствени продукта е оправдана, като целта е да се сведат до минимум нежеланите лекарствени реакции. Много пациенти ще имат нужда от инсулинова терапия, самостоятелно или в комбинация с други лекарствени продукти, за да се поддържа добър гликемичен контрол. Придържането към назначената терапия и постоянството при осигуряването на фармакологични и поведенчески интервенции за поддържане на сърдечно-бъбречното здраве, намаляване на сърдечно-съдовия риск и постигане на индивидуалните цели относно гликемичния контрол и телесното тегло ще предотврати развитието на усложнения и ще оптимизира качеството на живот на пациентите с диабет тип 2.

Таблица 1. Обобщение на характеристиките на основните класове глюкозопонижаващи продукти, използвани за лечението на захарен диабет тип 2

	Ефикасност	Хипогликемия	Промяна на теглото	Сърдечно-съдови ефекти		Ренални ефекти	Перорален (p.o.) / Подкожен (s.c.)	Нежелани реакции
				Ефект върху MACE	Сърдечна недостатъчност	Прогресия на бъбречно заболяване		
Metformin	**Висока**	**Не**	**Неутрален**	**Потенциална полза**	**Неутрален**	**Неутрален Контраиндикация при: eGFR <30mL/min на 1.73 m^2**	**p.o.**	**Стомашно-чревни, да се обмисли бавно титриране на дозата, форма с удължено освобождаване**
SGLT2 инхибитори	**Средна до висока**	**Не**	**Намаляване средна**	**Полза: Canagliflozin, Empagliflozin**	**Полза: Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin**	**Полза: Canagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin**	**p.o.**	**- Риск от диабетна кетоацидоза, рядко при ЗДТ2 -Риск от генитални микотични инфекции**
GLP - 1 рецепторни агонисти	**Висока до много висока**	**Не**	**Намаляване Средно до много високо**	**Полза: Dulaglutide, Liraglutide, Semaglutide s.c.** **Неутрален: Exenatide веднъж седмично, Lixisenatide**	**Неутрален**	**Полза: Dulaglutide, Liraglutide, Semaglutide s.c.**	**s.c., p.o. (Semaglutide)**	**-Стомашно-чревни -Случаи на панкреатит са съобщени по време на клинични изпитвания, но потенциална връзка не е установена. - Проследяване за холелитиаза или холецистит**
Двоен GIP /GLP-1 рецепторен агонист	**Много висока**	**Не**	**Намаляване Много високо**	**В процес на изпитване**	**В процес на изпитване**	**В процес на изпитване**	**s.c.**	**-Стомашно-чревни -Случаи на панкреатит са съобщени по време**

									на клинични изпитвания, но потенциална връзка не е установена. **- Проследяване за холелитиаза или холецистит**
DPP-4 инхибитори		**Средна**	**Не**	**Неутрален**	**Неутрален**	**Неутрален (потенциален риск Saxagliptin)**	**Неутрален**	**p.o.**	**-Случаи на панкреатит са съобщени по време на клинични изпитвания, но потенциална връзка не е установена** **- Болка в ставите**
Тиазолидиндиони (TZD)		**Висока**	**Не**	**Повишаване**	**Потенциална полза:** **Pioglitazone**	**Повишен риск**	**Неутрален**	**P.o.**	**-Застойна сърдечна недостатъчност (Pioglitazone, Rosiglitazone)** **-Задържане на течности - едем** **-Риск от костни фрактури** **-Увеличаване на теглото**
Сулфонилурейни продукти (Втора генерация)		**Висока**	**Да**	**Повишаване**	**Неутрален**	**Неутрален**	**Неутрален**	**p.o.**	**-Внимание при пациенти с риск от хипогликемия**
Insulin	**Човешки**	**Висока до много висока**	**Да**	**Повишаване**	**Неутрален**	**Неутрален**	**Неутрален**	**s.c.**	**-Реакции на мястото на инжектиране** **- По- висок риск от хипогликемия с човешки инсулин.**
	Аналогов								

В заключение можем да обобщим, че са налични разнообразни съвременни терапевтични възможности за лечение на захарен диабет тип 2, които винаги трябва да бъдат прилагани в рамките на подход, в центъра на който е пациентът. Всички решения относно лечението трябва да се вземат, когато е възможно, съвместно с пациента и да са съобразени с неговите предпочитания, нужди и ценности. Гликемичните цели и глюкозопонижаващата терапия трябва да са индивидуализирани. Хранителният режим, физическата активност и обучението остават основата на всеки терапевтичен подход.
Включването в терапията на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите осигурява допълнителни ползи за високорискови пациенти с атеросклеротично сърдечно – съдово заболяване, сърдечна недостатъчност или хронично бъбречно заболяване и представлява важен напредък в лечението, насочено към намаляване на прогресията и тежестта на диабета и неговите усложнения.

IV.2. Анализ на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение или профилактика на захарен диабет тип 2.

Пациентите, включени в клинични изпитвания, трябва да са представителни за целевата популация по отношение на демографски данни, етнически произход, съпътстващи заболявания (включително сърдечно-съдови заболявания), както и продължителност и тежест на диабета. В идеалния случай групите за лечение трябва да са достатъчно балансирани по отношение на възраст, пол, индекс на телесна маса, тежест и продължителност на заболяването. Рандомизацията е предпочитана, но има случаи, в които е желателна стратификация, особено по отношение на съществуващия метаболитен контрол (напр. нива на гликиран хемоглобин (HbA1c) ≤ 8% срещу > 8%) и терапия на захарния диабет преди започване на изпитването (напр. само спазване на диета, монотерапия или комбинирана терапия). Лечението на пациенти с диабет тип 2 има за цел както да намали нивата на HbA1c до целева стойност, така и да минимизира риска от развитие на микро - и макроваскуларни усложнения. Въпреки че основната цел на потвърдителните изпитвания с лекарствени продукти за лечение на диабет е да се демонстрира благоприятният им ефект върху контрола на кръвната захар, важно е да се разгледат и ефектите на продукта върху сърдечно - съдовите рискови фактори.

Гликираният хемоглобин (HbA1c) е най-широко приетата мярка за цялостен, дългосрочен гликемичен контрол при пациенти с диабет. Той отразява средната концентрация на глюкоза през последните 2-3 месеца. Известно е, че намаляването на нивата на HbA1c редуцира дългосрочния риск от развитие на микроваскуларни усложнения. Следователно HbA1c е подходяща първична крайна точка в клинични изпитвания. Първична цел е оценка на ефекта от терапията въз основа на разликата в нивото на HbA1c спрямо изходното ниво в края на изпитването между изпитвания продукт и контролата.
Трябва да се отрази действителното придържане към лечението, като се вземат предвид и случаи на прекъсване на терапията и прием на допълнителни лекарствени продукти. Тъй като не се очаква пациентите да имат полза след прекратяване на лечението (напр. поради нежелани събития), ефектът от него трябва да се оцени въз основа на данни, отразяващи придържане към лечението, както е наблюдавано в клиничното изпитване. При въвеждане

на други лекарствени продукти в терапията по време на клиничното изпитване, които ще повлияят на стойностите на HbA1c, се усложнява оценката на ефекта на изпитвания продукт в сравнение с плацебо или активна контрола. Поради това ефектът от лечението може да бъде оценен при допускане, че не са въведени лекарствени продукти за спешни състояния или други, които ще повлияят на стойностите на HbA1c (хипотетичен сценарий).

Ефектът от изпитвания продукт следва да се оцени допълнително чрез анализ на разликата в дела на пациентите, които са достигнали абсолютна стойност на HbA1c, например ≤ 7 % и/или 6,5 % в края на изпитването без използване на допълнителна терапия при спешни състояния и които продължават да се придържат към лечението. Предварително определени, комбинирани крайни точки, напр. такива, които отразяват процента на пациентите, постигнали целева стойност на HbA1c без наличие на хипогликемия, могат да бъдат информативни като вторични крайни точки за продукти, целящи понижаване на риска от хипогликемия. Задължително трябва да се използва утвърден референтен метод за измерване на нивото на HbA1c.

Промените в плазмената глюкоза на гладно са приемлива вторична крайна точка за ефикасност. Параметрите, базирани на плазмената глюкоза, могат да се използват като първични крайни точки в краткосрочни изпитвания (с продължителност под 8 седмици), където използването на HbA1c е по-малко подходящо.
Серумният фруктозамин и намаляването на постпрандиалната хипергликемия също може да се използват като крайни точки в краткосрочни изпитвания. Намаляването на дела пациенти, които са получили спешна терапия и/или са се оттеглили от изпитването в сравнение с плацебо, може да се използва за подкрепа на доказване на ефикасност. Насърчава се използването на устройства, позволяващи продължително глюкозно мониториране. Подобряването на инсулиновата чувствителност и функцията на бета-клетките понастоящем не са валидирани като сурогатни маркери за намаляване на микро- и макроваскуларните усложнения, но могат да бъдат оценени като вторични крайни точки.
При пациенти с диабет тип 2, лекувани с инсулин, намаляване на инсулиновата доза, придружено от клинично значима редукция на телесното тегло или намаляване на хипогликемичните епизоди, може да се счита за подходяща мярка за ефикасност в допълнение към намаляването на нивата на HbA1c.

Краткосрочни и дългосрочни ефекти на изпитвания продукт върху серумните липиди (LDL и HDL холестерол, триглицериди), телесното тегло и обиколката на талията, както и кръвното налягане и сърдечната честота също трябва да бъдат документирани. За предпочитане е изпитваният лекарствен продукт за лечение на захарен диабет да показва неутрален или благоприятен ефект върху факторите, свързани със сърдечно-съдовия риск.
Дългосрочните усложнения на захарен диабет включват макроваскуларни (коронарни, мозъчно-съдови и периферни съдови заболявания) и микроваскуларни усложнения (ретинопатия, нефропатия и невропатия). Благоприятният ефект на изпитвания лекарствен продукт върху развитието на усложнения в целевата популация може да бъде оценен правилно само в дългосрочни контролирани клинични изпитвания. Ако са установени статистически благоприятни ефекти върху микро - и/или макроваскуларните усложнения в (част от) целевата популация, такива данни могат да бъдат включени в раздел 5.1 от Кратката характеристика на продукта. Важно е и включването на резултати, получени въз основа на

доклади на пациентите относно оценка на тежестта на терапията, тяхното удовлетворение, въздействието върху ежедневния им живот и контрола на диабета. В този случай е важно използваните въпросници или скали за оценка да са валидирани за използване при пациенти с диабет.

Включват се данни относно фармакокинетиката и фармакодинамиката на изпитвания ЛП; изисквания за показания за монотерапия; данни от потвърдителни изпитвания; особености при възрастни пациенти, деца и юноши; информация за възраст и група за изпитване; оценка на ефикасността и безопасността на лекарствения продукт; данни за поява на хипогликемия; за сърдечно-съдова безопасност и имуногенност.
Въпреки че първоначалните фармакокинетични изследвания могат да бъдат проведени при здрави доброволци, важно е тези изследвания да бъдат извършени при всички групи пациенти, за които е предназначен изпитвания продукт (включително деца и пациенти в напреднала възраст). Трябва да се вземе предвид, че фактори като забавено изпразване на стомаха или променена бъбречна функция, може да се очаква да усложнят значително абсорбцията и разпределението на лекарствения продукт. Механизмът на действие на изпитвания продукт трябва да бъде оценен и обсъден. Досието на продукта трябва да съдържа изпитвания за определяне на дозата, за да се обоснове дозата (ите), използвана(и) в потвърдителни клинични изпитвания. Препоръчва се провеждането на паралелно-групови, двойно - слепи, плацебо-контролирани изпитвания за монотерапия.

При изпитвания с промяна на дозата трябва да се изследват поне 3 дози с обща фаза на лечение от най-малко 8 седмици. Показателите, базирани на плазмена глюкоза, трябва да бъдат основен критерий за оценка при изпитвания с промяна на дозата с продължителност от 8 до 12 седмици. Серумният фруктозамин също може да се използва като крайна точка в краткосрочни изпитвания.
Въпреки това HbA1c винаги трябва да бъде основен критерий за оценка при изпитвания с промяна на дозата с продължителност $\geq$ 12 седмици. Препоръчва се провеждането на паралелно - групови, рандомизирани, двойно - слепи, плацебо-контролирани изпитвания с активен компаратор.

Потвърдителните изпитвания трябва да имат за цел да демонстрират: превъзходство на изпитвания продукт над плацебо в поне едно изпитване за монотерапия с продължителност не по-малко от 3 месеца, което може да бъде изпитване във фаза II с промяна на дозата, използващо HbA1c като първична крайна точка, или включване на плацебо за 3 месеца в началото на активно контролирано изпитване.
Препоръчва се да бъде представено поне едно активно контролирано изпитване заедно със заявлението за разрешение за употреба. Дори привидно малки промени в нивата на HbA1c са доказани като клинично значими по отношение на намаляване на риска от развитие на дългосрочни усложнения. Като цяло 0,3 % (3 mmol/mol) се счита за приемлива граница. Потвърдителните изпитвания (с изключение на изпитванията за монотерапия, контролирани с плацебо) обикновено са с продължителност 6 месеца, но поне едно изпитване, за предпочитане активно-контролирано, трябва да покаже поддържане на ефекта в продължение на поне 12 месеца. Първичната крайна точка трябва да бъде HbA1c, а вторичните крайни точки трябва да включват други показатели за гликемичен контрол, както и ефекта върху сърдечно-съдовите рискови фактори.

Препоръчва се т. нар. период на отмиване при пациенти, които преди това са приемали лекарствени продукти за лечение на захарен диабет, които няма бъдат използвани в изпитването. В случай на изпитвания с продължителност > 3 месеца може да не е необходим период на отмиване. Извършва се анализ на подгрупи за пациенти, които не са били на фармакологична терапия преди изпитването и съответно такива, които са били на глюкозопонижаваща терапия. Дозата на лекарствените продукти (изпитван лекарствен продукт) трябва да се поддържа стабилна, освен ако не е необходимо адаптирането й от съображения за безопасност (напр. хипогликемия). Всички промени в дозата и причините, които ги налагат, трябва да бъдат документирани.

Винаги се изисква сравнение на изпитвания продукт с плацебо в условията на монотерапия, за да се оцени действителният глюкозопонижаващ ефект и профил на безопасност на изпитвания продукт независимо от това дали разрешението за употреба е предназначено за монотерапия или за допълнителна терапия. Плацебо-контролирана монотерапия с продължителност над три месеца трябва да се запази за пациенти, които са били наскоро диагностицирани. Използването на плацебо за повече от 6 месеца обикновено не се препоръчва. За предпочитане е участниците в тези изпитвания да имат сравнително ниско изходно ниво на HbA1c. В протоколите на изпитването трябва да бъде предвидено, че пациентите ще имат нужда и от терапия при спешни състояния, която е въведена по предварително определен алгоритъм, ако техният гликемичен контрол постоянно се влошава над предварително зададената цел или се оттеглят от проучването.

Съществуват много възможни терапевтични комбинации от лекарствени продукти за лечение на диабет. Комбинации, за които са налице специфични проблеми с безопасността (напр. хипогликемия въз основа на механизма на действие), трябва да бъдат изследвани. Резултати от проучвания за комбинирана терапия се отразяват в раздел 5.1 от Кратката характеристика на продукта. Изпитванията за комбинирана терапия трябва да се провеждат спрямо плацебо или активна контрола. Подходящи са за пациенти, които не постигат терапевтичните цели само с монотерапия при максималната поносима или препоръчителна доза. За тези групи пациенти анализите трябва да бъдат стратифицирани на базата на предишна глюкозопонижаваща терапия. Необходимо е да се подберат пациенти със стабилна доза лекарствени продукти през последните 8 до 12 седмици, предшестващи изпитването, за да се гарантира, че е постигнат максимален ефект от предишната терапия и че HbA1c е стабилизиран на изходно ниво. За някои продукти може да са необходими повече от 12 седмици, за да постигнат максималния си ефект. Трябва да се избягва адаптиране на дозата на фоновата терапия (с установено глюкозопонижаващо средство) по време на изпитването, освен ако това не е необходимо от съображения за безопасност.

Инсулин се въвежда най-често в терапията при пациенти, при които не е постигнат добър гликемичен контрол с другите класове лекарствени продукти за лечение на захарен диабет. В този случай употребата на някои от предишните глюкозопонижаващи терапии може да бъде преустановена. Въпреки това пациентите, които вече са на инсулинова терапия, също може да се възползват от добавянето на друг глюкозопонижаващ продукт. Данните за безопасността в резултат на комбинирана терапия на изпитвания лекарствен продукт с инсулин трябва да бъдат документирани.

Необходимо е да бъде оценено дали има демографски, генетични и метаболитни (напр. С-пептид или друг показател за функцията на бета-клетките) фактори, които могат да повлияят на отговора към даден глюкозопонижаващ лекарствен продукт при участниците в изпитването. Тези фактори следва да бъдат идентифицирани проспективно. По отношение на характеристиките на изпитваната популация - следва да се включат значителен брой пациенти от страни от ЕС или от страни с начин на живот и грижи за контрол на захарен диабет, които са подобни на установените в държавите-членки на ЕС.
При възрастни хора е важно да се определи дали фармакокинетичното поведение на лекарствения продукт при тази популация е различно от това при по-младите пациенти. Безопасността на изпитвания продукт, особено появата на хипогликемия, е въпрос, който поражда загриженост при хората в напреднала възраст. Поради това трябва да бъдат представени данни за различни възрастови групи (65-74; 75-84 и 85+ години), за да се оцени съответствие на ефекта от лечението и профила на безопасност при тези пациенти с негериатричните пациенти. В зависимост от данните може да се наложи провеждането на специфични изпитвания за ефикасността и безопасността при тази възрастова популация.

Разпространението на диабет тип 2 при деца и юноши се увеличава в световен мащаб успоредно с увеличаването на затлъстяващото население. Поради важните потенциални различия между децата/юношите и възрастните в няколко аспекта на заболяването (напр. по-бързо намаляване на функцията на бета-клетките) и потенциални опасения за безопасността (въз основа на механизма на действие на изпитвания продукт), специфични за педиатричната популация (напр. пубертетно развитие, растеж, развитие на костите, неврокогнитивно развитие), като цяло се препоръчва да се провеждат отделни педиатрични изпитвания, оценяващи ефикасността и безопасността на изпитвания продукт. Въпреки това екстраполацията на данни за ефикасността при млади възрастни към юноши и/или деца може да бъде възможна в ограничена степен, ако е подходящо обоснована. Данните за безопасност също могат да бъдат екстраполирани до известна степен, но е възможно да се наложи да се проследи безопасността в дългосрочен план. Понастоящем честотата и разпространението на диабет тип 2 е много ниска при деца на възраст ≤ 10 години. Средната възраст на развитие на диабет тип 2 при деца е 13-14 години. Следователно се препоръчва изпитванията да се провеждат при пациенти на възраст от 10 до 18 години.

Промяната в нивото на HbA1c от изходно ниво за поне 12 седмици може да бъде подходяща първична крайна точка, но продължителността на изпитването и крайната точка винаги трябва да бъдат обосновани по отношение на класа на продукта (неговият механизъм на действие) и целта на изпитването. Препоръчително е да се осигури общо най-малко 12 месеца експозиция на изпитвания продукт преди издаване на разрешение за употреба при педиатрична популация. Всички пациенти по време на клиничното изпитване е необходимо да спазват подходяща диета и индивидуален хранителен режим, както и да бъдат физически активни.

Появата на нежелани събития трябва да бъде внимателно проследена за изпитвания лекарствен продукт. Следва да се положат специални усилия, за да се документират потенциални нежелани събития, които биха могли да бъдат свързани с механизма на действие и фармакодинамичните свойства на изпитвания клас продукти. Това може да включва възможно влияние върху имунния статус, тумор индуциращи ефекти и

инфекции/възпаления (напр. панкреатит). По отношение на чернодробната функция трябва да се обърне специално внимание на повишени активности на чернодробните ензими, които се наблюдават по-често при захарен диабет тип 2. Проследяването трябва да бъде внимателно, за да се разграничат лекарствено индуцираните ефекти върху чернодробната функция от спонтанни промени в активността на чернодробните ензими, наблюдавани при захарен диабет. Почти винаги се проявяват фармакодинамични взаимодействия с други глюкозопонижаващи продукти. Могат да се наблюдават и други ефекти като напр. адитивни токсични. Поради това задължително данните за безопасност трябва да бъдат проучени в условията на монотерапия.

Страхът от хипогликемия често е значителна пречка за постигане на гликемичните цели и поради това се насърчава разработването на антидиабетни лекарствени продукти, които са с нисък риск от хипогликемия, както и на лекарствени продукти, които могат да бъдат подходящи като допълнителна терапия към други глюкозопонижаващи продукти (особено инсулин). Определенията за хипогликемия в отделните протоколи на изпитването трябва да бъдат стандартизирани. Един от препоръчителните подходи за подобно стандартизиране е да се използва класификацията, публикувана от Международната група за изследване на хипогликемията, според която: тежка хипогликемия е събитие, изискващо намесата на друго лице за активно прилагане на въглехидрати, глюкагон или други реанимационни действия. Тези епизоди могат да бъдат свързани с невргликопения, което да предизвика припадък или кома. В тези случаи често е невъзможно да се извърши измерване на нивата на плазмената глюкоза. При клинично значима хипогликемия нивото на плазмената глюкоза е по-ниско от 3,0 mmol/ l и води до тежка дисфункция на централната нервна система, която се наблюдава рядко, но е с особена важност при деца/ юноши и при хора в напреднала възраст.

Следва да се предостави подробен анализ на хипогликемичните епизоди, отбелязани в хода на клиничното изпитване (напр. анализ, стратифициран по възраст: ≤ 65 години, 65-74 години; 75-84 години и 85+ години, време на поява на епизодите във връзка с експозиция на изпитвания продукт, дневно разпределение и за всеки хипогликемичен епизод: време на поява, доза на лекарствения продукт, време след последния прием на лекарствения продукт, продължителност, време след хранене, тежест, изход от хипогликемията). Измервания на стойностите на кръвната захар през нощта трябва да се обмислят за лекарствени продукти, които са склонни да предизвикват хипогликемия.

Необходимо е охарактеризиране и на профила на сърдечно-съдова безопасност на изпитвания продукт. Това се отнася по - специално за лекарствени продукти с нов механизъм на действие или продукти, принадлежащи към лекарствен клас, за който профилът на сърдечно-съдовата безопасност все още не е установен. Ако изпитваният продукт е протеин, трябва да се обърне внимание на наличието на антилекарствени антитела. По отношение на общите аспекти на оценката на имуногенност, се прави препратка към ръководството „Guideline on immunogenicity assessment of therapeutic proteins“.
В клиничната практика гликемичните цели са индивидуални и се определят от множество фактори, включително възраст на пациента, съпътстващи заболявания, продължителност на живота и риск от хипогликемия. Обща цел на лечението е да се постигнат индивидуализираните цели за гликемичен контрол и да се избегнат хипогликемични

събития. Ятрогенната хипогликемия, причинена от употребата на инсулин и сулфонилурейни продукти, може да доведе до значителна, повтаряща се и инвалидизираща заболеваемост и смъртност при пациентите с диабет. Страхът от хипогликемия често е значителна пречка за постигане на гликемичните цели. Поради тези причини FDA смята, че лекарствени продукти, които могат значително да намалят ятрогенната хипогликемия и да поддържат добър гликемичен контрол, са подходящи за пациентите.
FDA насърчава разработването на антидиабетни лекарства, които са с нисък риск от хипогликемия, както и на лекарствени продукти, които могат да бъдат подходящи като допълнителна терапия към други глюкозопонижаващи средства (особено инсулин) за намаляване на риска от ятрогенна хипогликемия. За глюкозопонижаващи лекарствени продукти FDA продължава да препоръчва да се докаже намаляване на нивата на HbA1c, за да се претендира за ефикасност. Освен това FDA счита, че намаляването на риска от хипогликемия, придружено от намаляване на нивата на HbA1c е клинично значима крайна точка за ефикасност, особено при пациенти на инсулинова терапия.
За пациенти със захарен диабет FDA счита, че хипогликемия ниво 3 и ниво 2 е приемлива крайна точка в подкрепа на твърдения, свързани с подобряване на гликемичния контрол и/или намаляване на риска от ятрогенна хипогликемия, в зависимост от дизайна на изпитването. Хипогликемия от ниво 2 е сурогатна крайна точка за свързани с невргликопения нежелани събития (напр. когнитивни нарушения, некоординираност).

Пациентите със захарен диабет тип 2 често имат съпътстващи заболявания (напр. хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдови заболявания). При тях е важно да се оцени безопасността на изпитвания продукт и ефикасността му за подобряване на гликемичния контрол. Съгласно препоръките на FDA най-малко 500 пациенти с хронично бъбречно заболяване, най-малко 600 пациенти с установено сърдечно-съдово заболяване (напр. инфаркт на миокарда, инсулт, периферна съдова болест) и най-малко 600 пациенти на възраст над 65 години трябва да бъдат изложени на действието на изпитвания лекарствен продукт. Имайки предвид, че даден пациент може да попадне в повече от една от тези три категории, спонсорите на клинични изпитвания трябва да се стремят към включване на най-малко 1200 пациенти с поне едно от тези съпътстващи заболявания.

HbA1c е валидирана сурогатна крайна точка за намаляване на риска от микроваскуларни усложнения. Нивата на HbA1c трябва да се измерят след най-малко 12 седмици стабилно дозиране. За повечето клинични изпитвания първичната крайна точка за ефикасността трябва да бъде промяната спрямо изходното ниво на HbA1c след 6 месеца рандомизирано лечение, с допълнителна оценка на промяната спрямо изходното ниво на HbA1c на 12 месеца, за да се оцени дългосрочната устойчивост на ефекта.

Под егидата на ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) изискванията за провеждане на клинични изпитвания на EMA и Food and Drug Administration (FDA) са напълно хармонизирани. Установихме, че за повечето клинични изпитвания първичната крайна точка за ефикасност трябва да бъде промяната спрямо изходното ниво на HbA1c след 6 месеца рандомизирана терапия с допълнителна оценка на промяната спрямо изходното ниво на HbA1c на 12 месеца, за да се оцени дългосрочната устойчивост на глюкозопонижаващия ефект.

IV.3. Ретроспективен анализ на клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет чрез анализ на бази данни: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (EudraCT), Clinical trials Information System (CTIS), ClinicalTrials.gov.

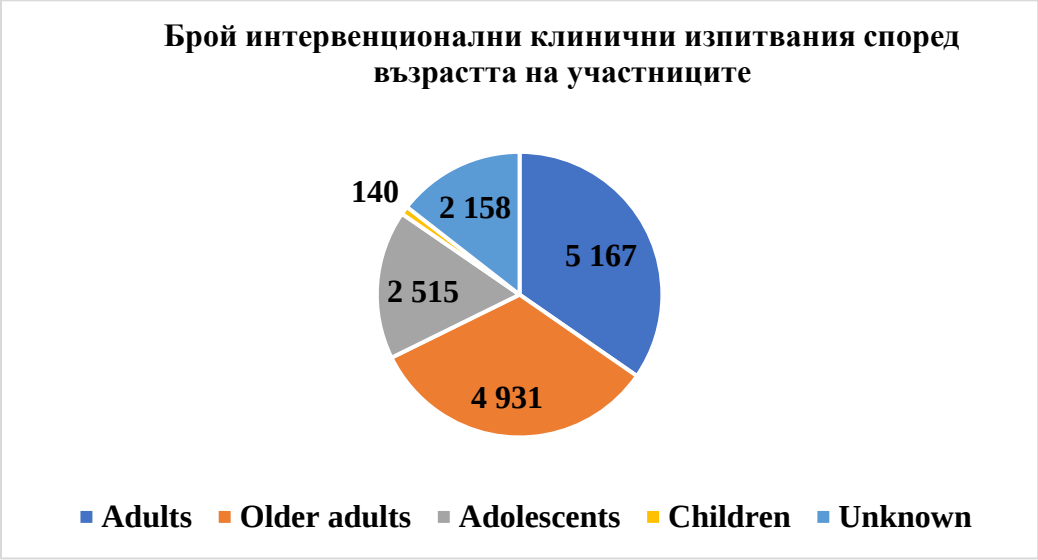
4.3.1. Ретроспективен анализ на база данни за клинични изпитвания ICTRP.

Клиничните изпитвания остават златен стандарт за оценка на ефикасността на нови терапии. Създадени са няколко бази данни, съдържащи регистри на клинични изпитвания, за да се организира информацията и да се улесни достъпът на широката общественост и регулаторните органи до данните от тях. През 2000 г., като част от първия федерален закон на САЩ, който регулира регистрите на клинични изпитвания и ги прави задължителни, е създадена базата данни за клинични изпитвания ClinicalTrials.gov. Въпреки че е една от най-използваните бази данни, ClinicalTrials.gov има някои ограничения, едно от които е, че съдържа предимно информация за американски и европейски клинични изпитвания.

През април 2005 г. е свикана консултация от СЗО за иницииране на разработване на международна платформа за регистриране на клинични изпитвания. Тя е създадена през 2006 г. в отговор на искането на държавите чрез Световната здравна асамблея за доброволна платформа за свързване на регистрите за клинични изпитвания с цел осигуряване на подобряване на достъпа до информация от клинични изпитвания. Заедно с платформата СЗО публикува Стандартите за регистрите на клиничните изпитвания. Слоганът на платформата и стандартите е „Регистрирането на всички интервенционални изпитвания е научна, етична и морална отговорност“. Стандартите са разработени в съответствие с изискванията на Международния комитет на редакторите на медицински списания (ICMJE) и идентифицират регистрите на изпитванията и базите данни, подходящи за включване в платформата. Година по-късно, през май 2007 г., ICTRP стартира портала за търсене на клинични изпитвания (CTSP).

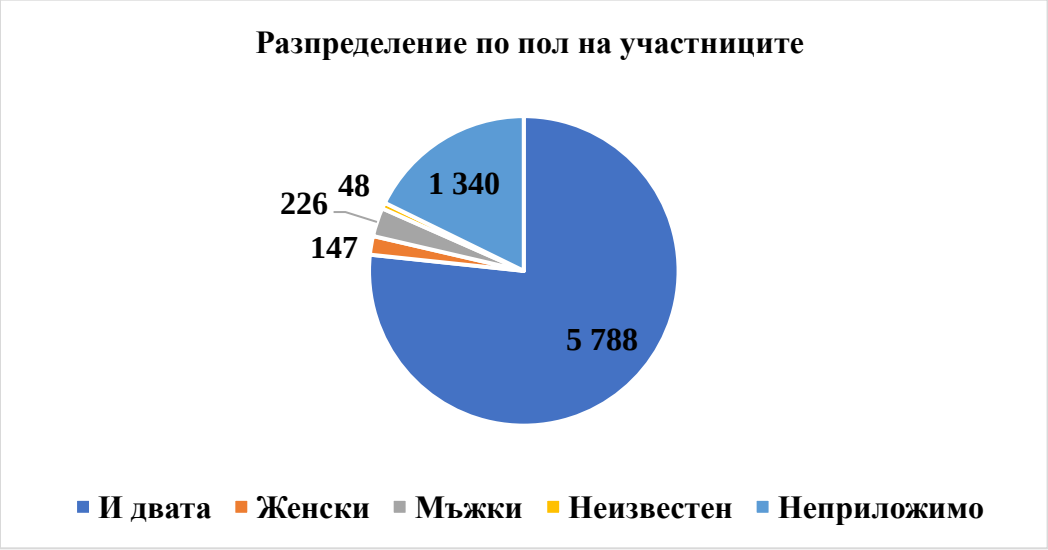
EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database) е Европейската база данни на регулаторните органи за всички интервенционални клинични изпитвания на лекарствени продукти, представени на националните компетентни органи (НКО) на Европейския съюз (ЕС)/Европейското икономическо пространство (ЕИП) от 1 май 2004 г. до 30 януари 2023 г. съгласно Директива 2001/20/ЕО, както и за всички изпитвания, проведени извън ЕИП, които са част от План за педиатрично изследване (PIP) и/или се провеждат съгласно член 45 или 46 от Регламент (ЕО) № 1901 /2006 г. По-голямата част от информацията за протокола и резултатите от изпитванията на EudraCT е публично достъпна чрез EudraCT. От 31 януари 2023 г. всички първоначални заявления за клинични изпитвания в ЕС трябва да се подават чрез Информационната система за клинични изпитвания (CTIS). До 31 януари 2025 г., всички текущи изпитвания, одобрени съгласно Директивата за клиничните изпитвания, ще се управляват от регламента за клинични изпитвания и ще трябва да бъдат прехвърлени към CTIS. Всяко изпитване в ЕС/ЕИП с предвидено последно посещение на последен пациент след 30 януари 2025 г. е необходимо да премине към Информационната система за клинични изпитвания, за да отговаря на Регламент (ЕС) 536/2014 .

Броят на клиничните изпитвания за захарен диабет тип 2, включени в Международната платформа за регистриране на клинични изпитвания на СЗО (ICTRP), отчетохме по години, местоположение (регион и държава на СЗО), фаза на клиничното изпитване, възраст на участниците, пол и брой участници за периода 1999-2024 г. (фиг.2 до фиг. 8). ICTRP включва данни както за интервенционални, така и за обсервационни изпитвания.

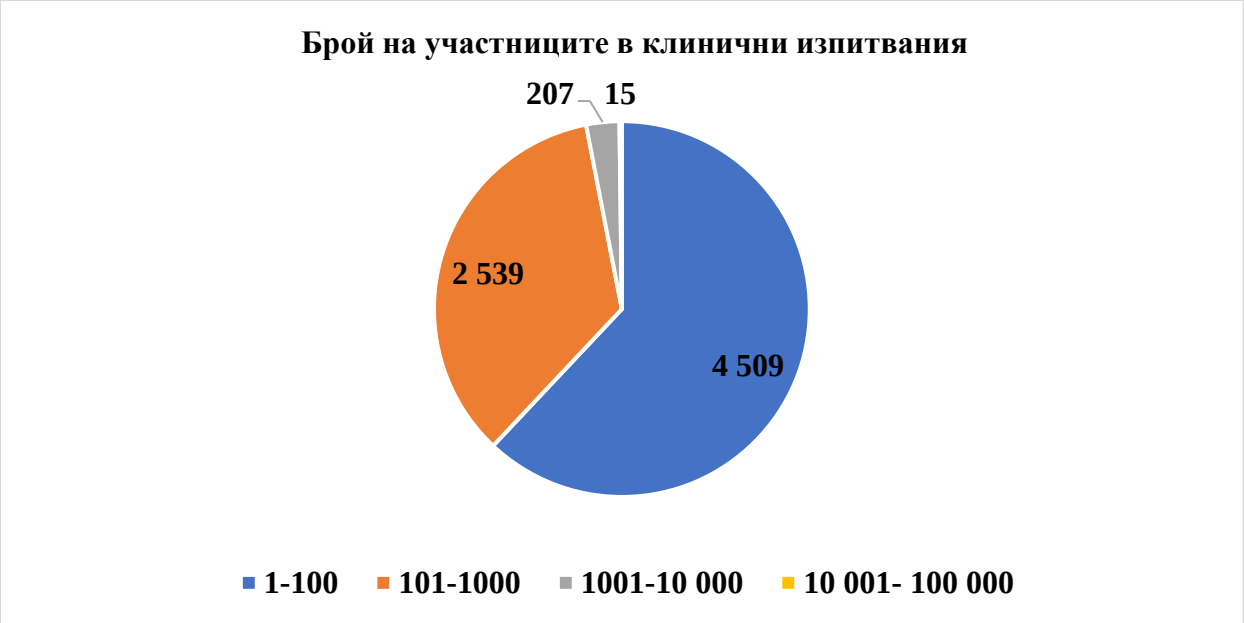


Фигура 2. Брой интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 според възрастта на участниците

В най-голям брой от интервенционалните изпитвания за захарен диабет тип 2 са включени възрастни пациенти - 5 167 и участници на възраст > 65 години – 4 931. В най-малък брой от клиничните изпитвания са участвали деца - 140.

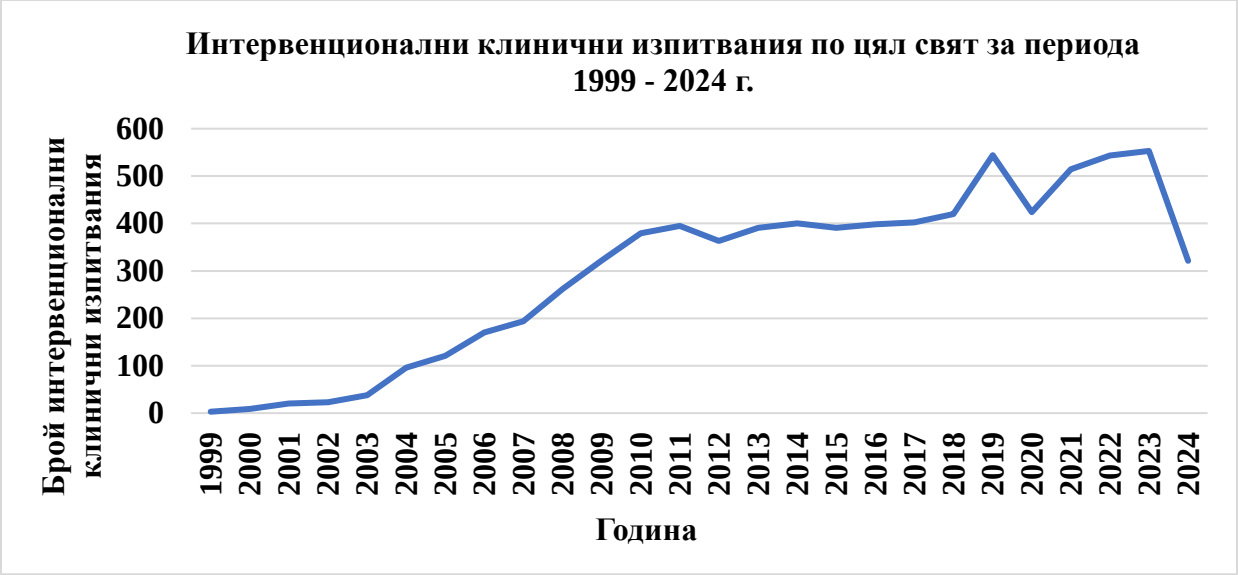


Фигура 3. Разпределение по пол на участниците в клинични изпитвания за захарен диабет тип 2



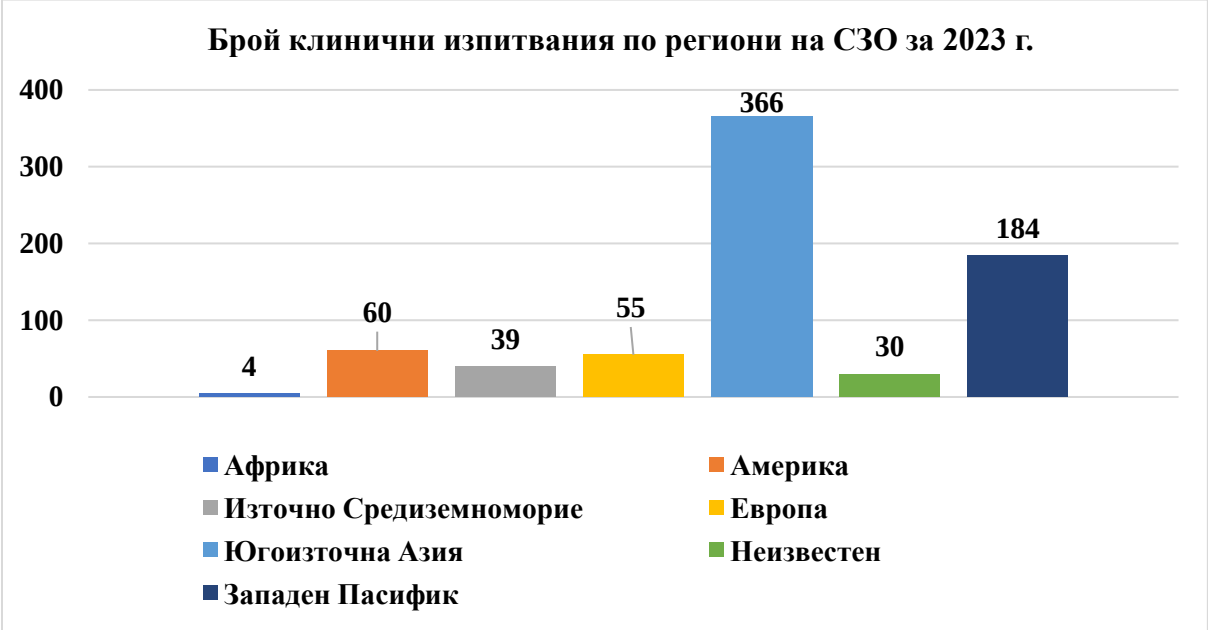
Фигура 4. Клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 според броя на участниците

Фигура 5. Брой интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 според фазата на изпитването



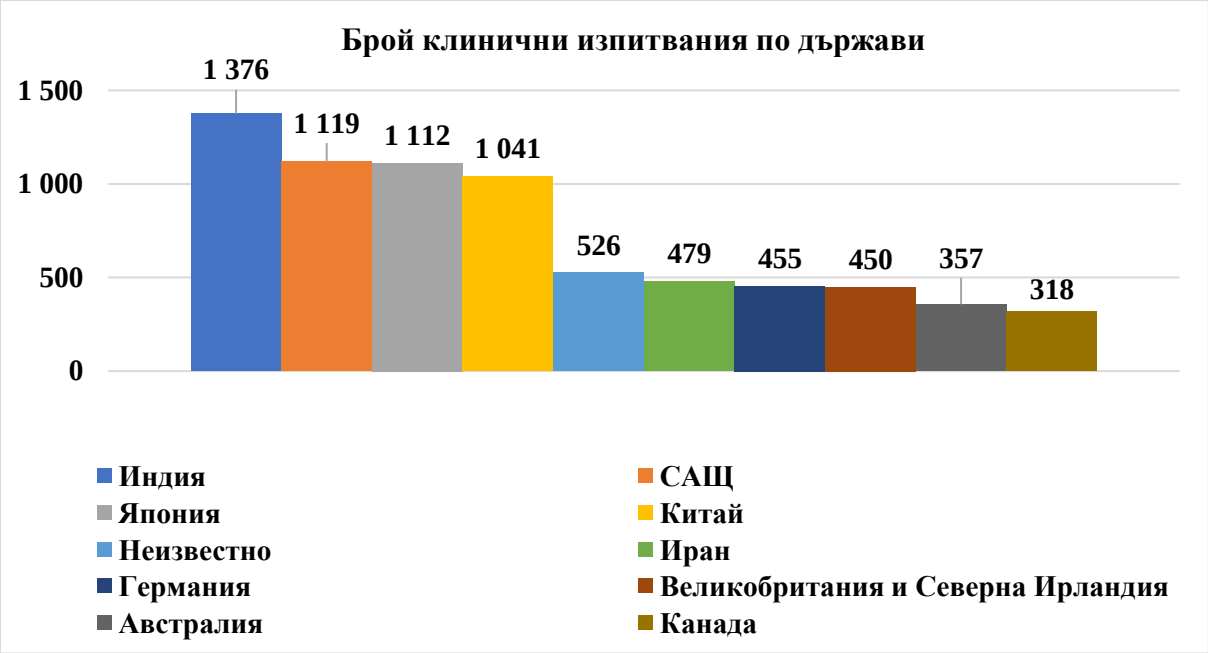
Фигура 6. Брой регистрирани интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 в ICTRP по цял свят за периода 1999 – 2024 г.

Общият брой интервенционални клинични изпитвания за периода 1999 г. – 2024 г. е 7 549. Най–много интервенционални изпитвания са регистрирани през 2023 г. – общо 553.



Фигура 7. Брой интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 по региони на СЗО за 2023 г.

Установихме, че за 2023 г. най – голям брой интервенционални изпитвания са регистрирани в Югоизточна Азия (366), Западен Пасифик (184), Америка (60) и Европа (55). Най- малко регистрирани клинични изпитвания има в Африка (4).



Фигура 8. Брой клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 по държави

Най-голям брой интервенционални клинични изпитвания има регистрирани в Индия (1 376), САЩ (1 119), Япония (1 112) и Китай (1 041). Регистрираните интервенционални изпитвания в България са 108, като те съставляват едва 1,43% от общия брой изпитвания.

4.3.2. Ретроспективен анализ на база данни за клинични изпитвания Clinicaltrials.gov

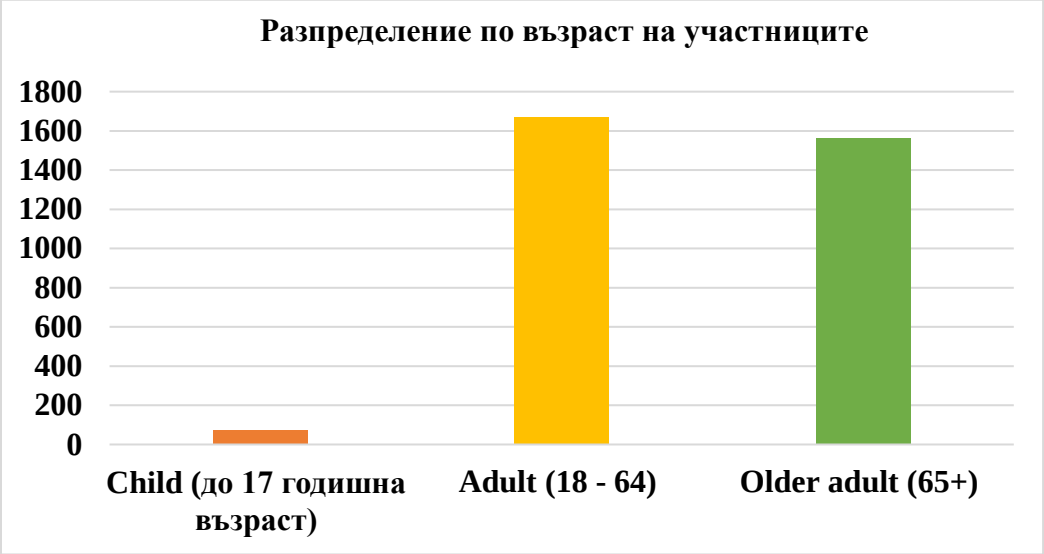
Общият брой на регистрираните интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 с резултати за периода 2005-2024 година е 1713.

Разпределението по пол на участниците в интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 за периода 01/2005 - 01/2024 година е следното:

Фигура 9. Разпределение по пол на участниците в клинични изпитвания

В 1685 от регистрираните клинични изпитвания за диабет тип 2 участват жени, а в 1691 участват мъже.

Разпределението по възраст на участниците в интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 за периода 01/01/2005 - 12/01/2024 е следното:



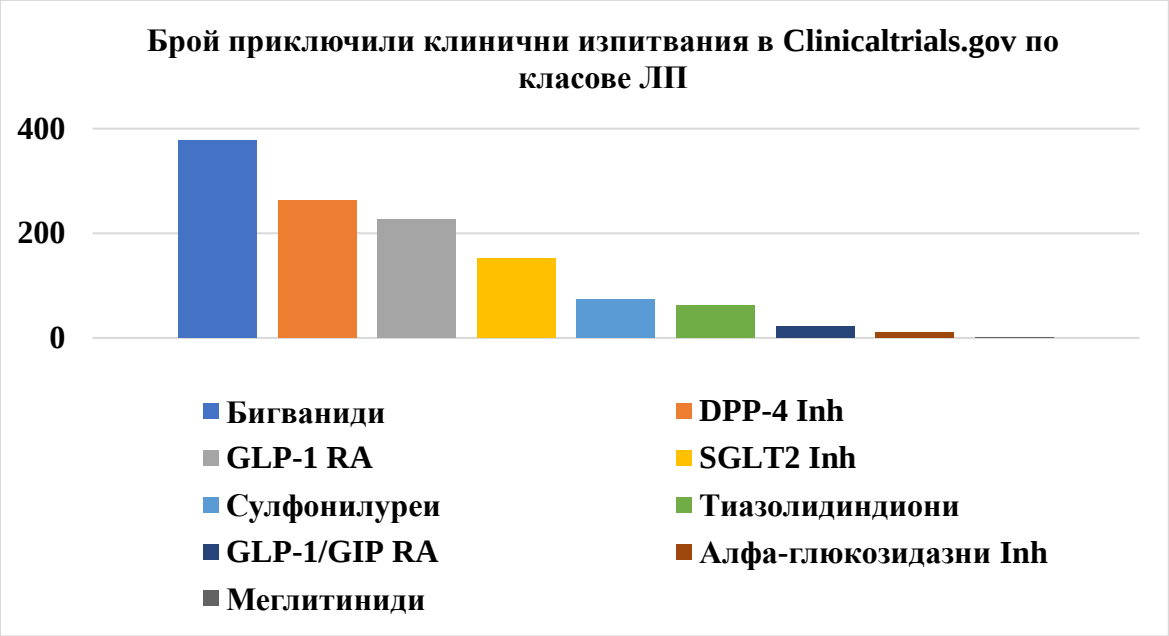
Фигура 10. Разпределение по възраст на участниците в интервенционални клинични изпитвания

Деца до 17 годишна възраст участват в 73 от регистрираните интервенционални изпитвания за захарен диабет тип 2. В 1669 от изпитванията участниците са на възраст между 18-64 г., а в 1561 са на възраст 65+.

Таблица 2. Общ брой регистрирани, приключили клинични изпитвания с резултати, разпределени по INN

INN	Фармакологичен клас	Брой регистрирани клинични изпитвания
Metformin	**Бигваниди**	**378**
Gliclazide	**Сулфонилурейни продукти**	**8**
Glimepiride	**Сулфонилурейни продукти**	**61**
Glipizide	**Сулфонилурейни продукти**	**4**
Acarbose	**Алфа-глюкозидазни инхибитори**	**4**
Voglibose	**Алфа-глюкозидазни инхибитори**	**6**

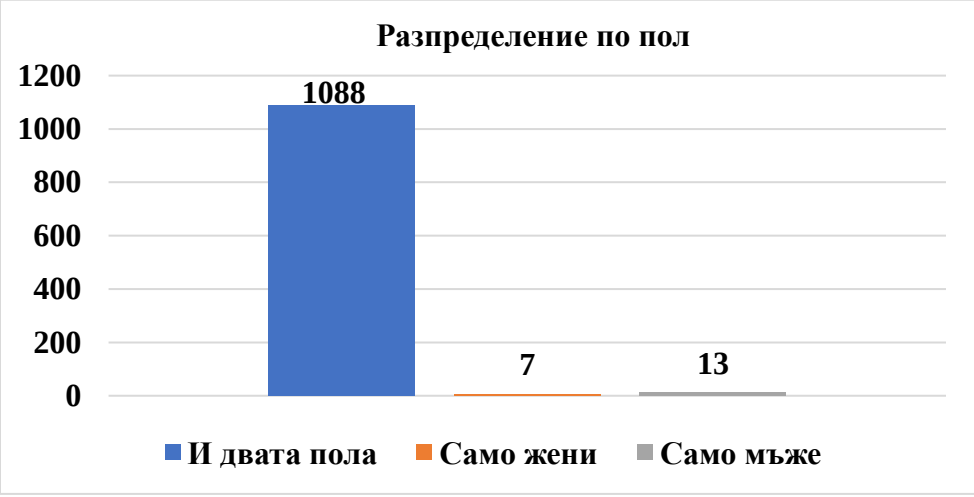
Repaglinide	**Меглитиниди**	**2**
Pioglitazone	**Тиазолидиндиони**	**62**
Linagliptin	**DPP-4 inh**	**39**
Sitagliptin	**DPP-4 inh**	**125**
Vildagliptin	**DPP-4 inh**	**5**
Saxagliptin	**DPP-4 inh**	**58**
Alogliptin	**DPP-4 inh**	**26**
Teneligliptin	**DPP-4 inh**	**10**
Exenatide	**GLP-1 RA**	**48**
Semaglutide	**GLP-1 RA**	**43**
Liraglutide	**GLP-1 RA**	**65**
Dulaglutide	**GLP-1 RA**	**45**
Lixisenatide	**GLP-1 RA**	**25**
Tirzepatide	**GLP-1 / GIP RA**	**22**
Canagliflozin	**SGLT2 Inh**	**25**
Dapagliflozin	**SGLT2 Inh**	**55**
Empagliflozin	**SGLT2 Inh**	**30**
Ertugliflozin	**SGLT2 Inh**	**16**
Ipragliflozin	**SGLT2 Inh**	**3**
Bexagliflozin	**SGLT2 Inh**	**14**
Sotagliflozin	**SGLT2 Inh**	**8**



Фигура 11. Брой клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 в база данни Clinicaltrials.gov, разпределени по класове глюкозопонижаващи лекарствени продукти

4.3.3. Ретроспективен анализ на база данни за клинични изпитвания EUDRACT.

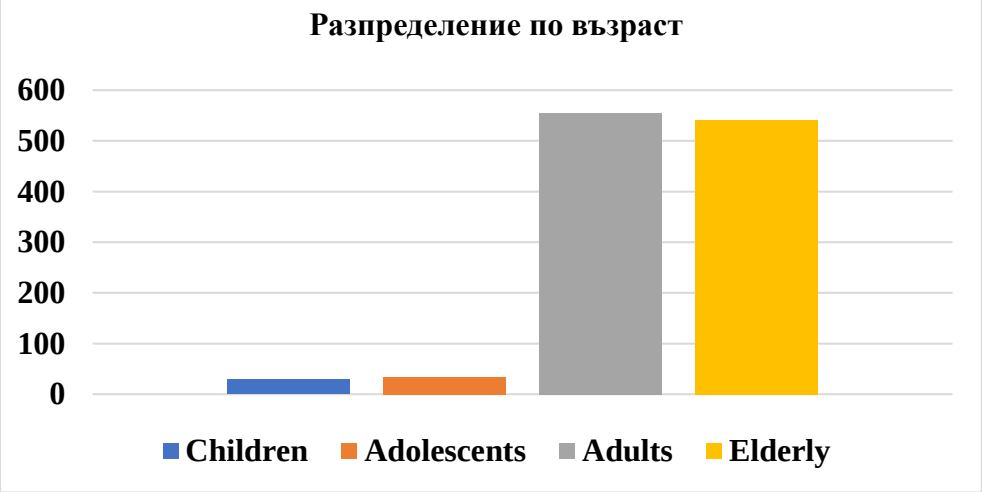
Общият брой регистрирани клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 в базата данни EUDRACT е 1743. От тях за периода 2005 г. - 2024 г. клинични изпитвания, които са завършили и са с публикувани резултати, са 1108.



Фигура 12. Разпределение по пол на участниците в клинични изпитвания

1088 от КИ са включвали и двата пола, само жени са включили 7 изпитвания, а само мъже - 13 изпитвания.

Разпределението според възрастта на участниците в клиничните изпитвания е следното:



Фигура 13. Разпределение по възраст на участниците в интервенционални клинични изпитвания

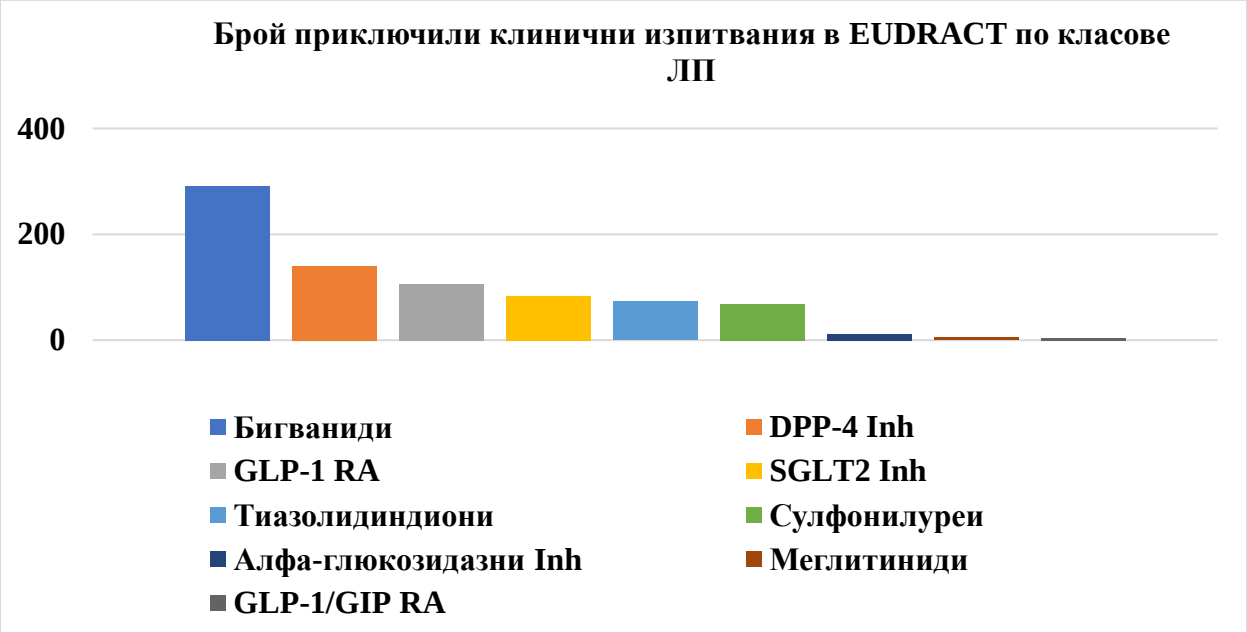
В 29 от регистрираните клинични изпитвания за диабет тип 2 участват деца, в 34 юноши, в 555 възрастни пациенти и в 541 – участници на възраст 65+ години.

В следващата таблица демонстрираме общият брой регистрирани, приключили клинични изпитвания с резултати, разпределени по INN.

Таблица 3. Общ брой регистрирани, приключили клинични изпитвания с резултати, разпределени по INN

INN	Фармакологичен клас	Брой регистрирани клинични изпитвания
Metformin	**Бигваниди**	**291**
Gliclazide	**Сулфонилурейни продукти**	**10**
Glimepiride	**Сулфонилурейни продукти**	**43**
Glipizide	**Сулфонилурейни продукти**	**15**
Acarbose	**Алфа-глюкозидазни инхибитори**	**12**
Voglibose	**Алфа-глюкозидазни инхибитори**	**0**
Repaglinide	**Меглитиниди**	**5**
Pioglitazone	**Тиазолидиндиони**	**73**
Linagliptin	**DPP-4 inh**	**17**

Sitagliptin	**DPP-4 inh**	**66**
Vildagliptin	**DPP-4 inh**	**27**
Saxagliptin	**DPP-4 inh**	**24**
Alogliptin	**DPP-4 inh**	**6**
Teneligliptin	**DPP-4 inh**	**0**
Exenatide	**GLP-1 RA**	**23**
Semaglutide	**GLP-1 RA**	**27**
Liraglutide	**GLP-1 RA**	**34**
Dulaglutide	**GLP-1 RA**	**10**
Lixisenatide	**GLP-1 RA**	**12**
Tirzepatide	**GLP-1 / GIP RA**	**4**
Canagliflozin	**SGLT2 Inh**	**14**
Dapagliflozin	**SGLT2 Inh**	**31**
Empagliflozin	**SGLT2 Inh**	**18**
Ertugliflozin	**SGLT2 Inh**	**8**
Ipragliflozin	**SGLT2 Inh**	**0**
Bexagliflozin	**SGLT2 Inh**	**4**
Sotagliflozin	**SGLT2 Inh**	**8**



Фигура 14. Брой клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 в база данни EUDRACT, разпределени по класове глюкозопонижаващи лекарствени продукти

Броят на клиничните изпитвания за захарен диабет тип 2 със статус ‘ongoing’ е 263.
Извършихме анализ в EUDRACT на клиничните изпитвания със статус ‘ongoing’ за класове GLP-1 RA и SGLT2 Inh. Броят на клиничните изпитвания със статус ‘ongoing’ за клас GLP-1 RA е 27. Броят на клиничните изпитвания със статус ‘ongoing’ за клас SGLT2 Inh е 25.
5 от клиничните изпитвания със статус ‘ongoing’ включват GLP-1 рецепторен агонист и/или SGLT-2 Inh.

Въз основа на извършения анализ на клинични изпитвания със статус “ongoing” установихме, че в процес на изпитване е назална форма на GLP-1 рецепторен агонист и ефектът й върху постпрандиалната хипергликемия при диабет тип 2. Проучва се прилагането на инкретин-базирана терапия при пациенти, които са наскоро диагностицирани със захарен диабет тип 1. Също така се изследва ефикасността и безопасността на Tirzepatide при юноши със захарен диабет тип 2. В процес на изпитване е тройна терапия при пациенти с диабет тип 1, включваща Insulin, Semaglutide и Dapagliflozin. Провежда се рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване, проучващо ефикасността и безопасността на Semaglutide, прилаган р.о., при пациенти с болест на Алцхаймер. Проучва се ефикасността и безопасността на Semaglutide и Tirzepatide при пациенти с неалкохолен стеатохепатит (NASH).

IV.4. Анализ на разрешените за употреба GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори в периода 2005-2023 г.

Извършихме анализ на издадените разрешения за употреба на GLP-1 рецепторни агонисти, SGLT2 инхибитори, както и на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации, за периода 2005-2023 г.
В съответствие със Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) на пазара могат да бъдат пускани лекарствени продукти, които са получили разрешение за употреба по съответния ред и имат регистрирана цена.
Предвид социалната значимост на захарен диабет, през 2005 г. Централизираната процедура става задължителна за разрешаване за употреба на лекарствени продукти за хуманна употреба, съдържащи ново активно вещество за лечение на захарен диабет в ЕС.

За периода 2005-2023 г. ЕМА е издала разрешение за употреба на 11 лекарствени продукта от клас GLP-1 рецепторни агонисти. Одобрените ЛП се разпределят в 7 INN: Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, Albiglutide, Dulaglutide, Semaglutide и Tirzepatide. Първият разрешен за употреба GLP-1 агонист е Byetta (Exenatide) на 20/11/2006 г. Разрешението за употреба на Eperzan е прекратено по желание на притежателя на разрешение за употреба. Първият разрешен за употреба двоен GLP-1/ GIP агонист – Tirzepatide е разрешен за употреба на 15/09/2022. В табличен вид представяме периодите на разрешаване за употреба на ЛП от клас GLP-1 агонисти по INN.

Таблица 4. Разрешени за употреба лекарствени продукти от клас GLP-1 рецепторни агонисти

INN	Търговско наименование	Фармакологичен клас	Показание	Дата на издаване на разрешение за употреба
Exenatide	**Byetta**	GLP- 1 агонист	ЗДТ2	20/11/2006
Liraglutide	**Victoza**	GLP-1 агонист	ЗДТ2	30/06/2009
Exenatide	**Bydureon**	GLP-1 агонист	ЗДТ2	17/06/2011
Lixisenatide	**Lyxumia**	GLP-1 агонист	ЗДТ2	01/02/2013
***Albiglutide**	**Eperzan**	GLP-1 агонист	ЗДТ2	20/03/2014
Dulaglutide	**Trulicity**	GLP-1 агонист	ЗДТ2	21/11/2014
Liraglutide	**Saxenda**	GLP-1 агонист	Затлъстяване/ наднормено тегло	23/03/2015
Semaglutide	**Ozempic**	GLP-1 агонист	ЗДТ2	08/02/2018
Semaglutide	**Rybelsus**	GLP-1 агонист	ЗДТ2	03/04/2020
Semaglutide	**Wegovy**	GLP-1 агонист	Затлъстяване/ наднормено тегло	06/01/2022
Tirzepatide	**Mounjaro**	двоен GLP-1/ GIP агонист	ЗДТ2/ Затлъстяване/ наднормено тегло	15/09/2022

За периода 2012 – 2023 г. EMA е издала разрешение за употреба на 6 лекарствени продукта от клас SGLT2 инхибитори и на 1 двоен SGLT1 и SGLT2 инхибитор. Одобрените ЛП се разпределят в 5 INN, съответно: Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin и Sotagliflozin. Първият разрешен за употреба SGLT2 инхибитор е Dapagliflozin през 2012 г. Разрешението за употреба на Sotagliflozin е прекратено по искане на притежателя на разрешение за употреба.

Таблица 5. Разрешени за употреба лекарствени продукти от клас SGLT2 инхибитори

INN	Търговско наименование	Фармакологичен клас	Показание	Дата на издаване на разрешение за употреба
Dapagliflozin	**Forxiga**	SGLT2 inhibitor	-ЗДТ2 -Хронична сърдечна недостатъчност -Хронично бъбречно заболяване	**11/11/2012**
Canagliflozin	**Invokana**	SGLT2 inhibitor	ЗДТ2	**15/11/2013**
Empagliflozin	**Jardiance**	SGLT2 inhibitor	-ЗДТ2	**22/05/2014**

			-Сърдечна недостатъчност -Хронично бъбречно заболяване	
Dapagliflozin	**Edistride**	SGLT2 inhibitor	-ЗДТ2 -Хронична сърдечна недостатъчност -Хронично бъбречно заболяване	**09/11/2015**
Ertugliflozin	**Steglatro**	SGLT2 inhibitor	ЗДТ2	**21/03/2018**
***Sotagliflozin**	**Zynquista**	двоен SGLT1 и SGLT2 inhibitor	ЗДТ1 като допълнителна терапия към инсулин	**26/04/2019**
Dapagliflozin	**Dapagliflozin Viatris – Генеричен лекарствен продукт**	SGLT2 inhibitor	-ЗДТ2 -Хронична сърдечна недостатъчност -Хронично бъбречно заболяване	**24/03/2023**

За проучвания от нас период са разрешени за употреба 2 фиксирани дозови комбинации GLP-1 рецепторен агонист с инсулин, съответно Insulin degludec/Liraglutide и Insulin glargine/Lixisenatide.

Таблица 6. Разрешени за употреба фиксирани комбинации с GLP-1 рецепторен агонист

INN	Търговско наименование	Фармакологичен клас	Дата на издаване на разрешение за употреба
Insulin degludec/ Liraglutide	**Xultophy**	Insulin analogue/ GLP-1 рецепторен агонист	**18/09/2014**
Insulin glargine/Lixisenatide	**Suliqua**	Insulin analogue / GLP-1 рецепторен агонист	**11/01/2017**

За проучвания от нас период са разрешени за употреба 7 фиксирани дозови комбинации с SGLT2 Inh, съответно: Dapagliflozin / Metformin, Canagliflozin / Metformin, Empagliflozin / Metformin, Saxagliptin / Dapagliflozin, Empagliflozin / Linagliptin, Ertugliflozin / Metformin и Sitagliptin / Ertugliflozin.

Таблица 7. Разрешени за употреба фиксирани комбинации с SGLT2 инхибитор

INN	Търговско наименование	Фармакологичен клас	Дата на издаване на разрешение за употреба
Dapagliflozin / Metformin	**Xigduo**	SGLT2 inhibitor/ biguanide	**16/01/2014**
Canagliflozin / Metformin	**Vokanamet**	SGLT2 inhibitor / biguanide	**23/04/2014**
Empagliflozin / Metformin	**Synjardy**	SGLT2 inhibitor / biguanide	**27/05/2015**
Saxagliptin / Dapagliflozin	**Qtern**	DPP-4 inhibitor / SGLT2 inhibitor	**15/07/2016**
Empagliflozin / linagliptin	**Glyxambi**	SGLT2 inhibitor / DPP-4 inhibitor	**11/11/2016**
Ertugliflozin / Metformin	**Segluromet**	SGLT2 inhibitor / biguanide	**23/03/2018**
Sitagliptin / Ertugliflozin	**Steglujan**	DPP-4 inhibitor / SGLT2 inhibitor	**23/03/2018**

При извършване на преглед в регистрите на НСЦРЛП установихме, че по-голямата част от разрешените за употреба ЛП от класове GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 Inh са включени в системата на реимбурсиране в България. Включени са в Позитивния лекарствен списък (ПЛС).

Таблица 8. Ниво на реимбурсиране на GLP-1 RA

Лекарствен продукт, притежател на разрешение за употреба	ATC	INN	Цена търговец на едро	Ст-ст на оп. на база реф. ст-ст	Ниво на заплащане в %	Ст-ст на заплащане в лв
Victoza, Solution for injection, 6 mg/ml - 3 ml, Pack: 3 (Novo Nordisk A/S, Дания)	A10BJ02	**Liraglutide**	279.49	279.49	**100**	279.49
Lyxumia, Solution for injection, 20 mcg/3 ml, Pack: 2 (Sanofi Winthrop Industrie, Франция)	A10BX10	**Lixisenatide**	142.60	142.60	**100**	142.60

Trulicity, Solution for injection, 1.5 mg (3 mg/ml - 0.5 ml), Pack: 12 (Eli Lilly Nederland B.V, Нидерландия)	A10BJ05	**Dulaglutide**	509.82	509.82	**100**	509.82
Ozempic, Solution for injection, 0.25 mg (1.34 mg/ml - 0.19 ml), Pack: 1 (Novo Nordisk A/S, Дания)	A10BJ06	**Semaglutide**	148.24	148.24	**100**	148.24
Ozempic, Solution for injection, 0.5 mg (1.34 mg/ml - 0.37 ml), Pack: 1 (Novo Nordisk A/S, Дания)	A10BJ06	**Semaglutide**	152.12	152.12	**100**	152.12
Ozempic, Solution for injection, 1 mg (1.34 mg/ml - 0.74 ml), Pack: 1 (Novo Nordisk A/S, Дания)	A10BJ06	**Semaglutide**	152.22	152.22	**100**	152.22
Rybelsus, Tablet, 3, mg, Pack: 30 (Novo Nordisk A/S, Дания)	A10BJ06	**Semaglutide**	200.88	200.88	**100**	200.88
Rybelsus, Tablet, 7, mg, Pack: 30 (Novo Nordisk A/S, Дания)	A10BJ06	**Semaglutide**	200.88	200.88	**100**	200.88
Rybelsus, Tablet, 14, mg, Pack: 30 (Novo Nordisk A/S, Дания))	A10BJ06	**Semaglutide**	200.88	200.88	**100**	200.88

Както се вижда от таблица 8 нивото на реимбурсиране от НЗОК на всички GLP-1 RA е 100%, което ги прави достъпни за нуждаещите се пациенти.

Таблица 9. Ниво на реимбурсиране на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирана дозова комбинация GLP-1 RA/ Insulin

Лекарствен продукт, притежател на разрешение за употреба	ATC	INN	Цена търговец на едро	Ст-ст на оп. на база реф. ст-ст	Ниво на заплащане в %	Ст-ст на заплащане в лв
Xultophy, Solution for injection in pre-filled pen, 100 U/ml/3.6 mg/ml - 3 ml, Pack: 3 (Novo Nordisk A/S, Дания)	A10AE56	**Insulin degludec/ Liraglutide**	256.90	256.90	**100**	256.90
Suliqua, Solution for injection, 100 U/ml + 33 mcg/ml – 3 ml, Pack: 3 (Sanofi Winthrop Industrie, Франция)	A10AE54	**Insulin glargine/ Lixisenatide**	192.24	192.24	**100**	192.24
Suliqua, Solution for injection, 100 U/ml + 50 mcg/ml – 3 ml, Pack: 3 (Sanofi Winthrop Industrie, Франция)	A10AE54	**Insulin glargine/ Lixisenatide**	226.31	192.24	**100**	192.24

На таблица 9 е показано нивото на реимбурсиране от НЗОК на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирана дозова комбинация GLP-1 RA/ Insulin. Прави впечатление, че тези лекарствени продукти са със 100% ниво реимбурсиране.

Таблица 10. Ниво на реимбурсиране на SGLT2 Inh

Лекарствен продукт, притежател на разрешение за употреба	ATC	INN	Цена търговец на едро	Ст-ст на оп. на база реф. ст-ст	Ниво на заплащане в %	Ст-ст на заплащане в лв
Forxiga, Film-coated tablet, 10, mg, Pack: 30 (AstraZeneca AB, Швеция)	A10BK01	**Dapagliflozin**	78.25	78.25	**100**	78.25

Invokana, Film-coated tablet, 100, mg, Pack: 30 (Janssen-Cilag International N.V., Белгия)	A10BK02	**Canagliflozin**	80.54	80.54	**100**	80.54
Jardiance, Film-coated tablet, 10, mg, Pack: 30 (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия)	A10BK03	**Empagliflozin**	77.10	77.10	**100**	77.10

Както е показано на таблица 10 нивото на реимбурсиране от НЗОК на всички SGLT2 Inh е 100%, което ги прави достъпни за пациентите със захарен диабет тип 2.

Таблица 11. Ниво на реимбурсиране на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации SGLT2 Inh/Metformin и SGLT2 Inh/DPP-4 Inh

Лекарствен продукт, притежател на разрешение за употреба	АТС	INN	Цена търговец на дребно	Ст-ст на оп. на база реф. ст-ст	Ниво на заплащане в %	Ст-ст на заплащане в лв
Xigduo, Film-coated tablet, 5 mg/850 mg, Pack: 56 (AstraZeneca AB, Швеция)	A10BD15	**Dapagliflozin/ Metformin**	89.90	88.31	**50**	44.15
Xigduo, Film-coated tablet, 5 mg/1000 mg, Pack: 56 (AstraZeneca AB, Швеция)	A10BD15	**Dapagliflozin/ Metformin**	88.16	88.16	**50**	44.08
Synjardy, Film-coated tablet, 5 mg/850 mg, Pack: 60 (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия)	A10BD20	**Empagliflozin/ Metformin**	95.08	93.29	**50**	46.64
Synjardy, Film-coated tablet, 5 mg/1000 mg, Pack: 60 (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия)	A10BD20	**Empagliflozin/ Metformin**	89.58	89.58	**50**	44.79

Vokanamet, Film-coated tablet, 50 mg/1000 mg, Pack: 60 (Janssen-Cilag International N.V., Белгия)	A10BD16	**Canagliflozin/ Metformin**	102.40	98.03	**50**	49.01
Vokanamet, Film-coated tablet, 150 mg/1000 mg, Pack: 60 (Janssen-Cilag International N.V., Белгия)	A10BD16	**Canagliflozin/ Metformin**	142.20	142.20	**50**	71.10
Glyxambi, Film-coated tablet, 10 mg/5 mg, Pack: 30 (Boehringer Ingelheim International GmbH, Германия)	A10BD19	**Empagliflozin/ Linagliptin**	157.10	157.10	**50**	78.55
Qtern, Film-coated tablet, 5 mg/10 mg, Pack: 30 (AstraZeneca AB, Швеция)	A10BD21	**Saxagliptin/ Dapagliflozin**	169.63	169.63	**50**	84.81

Както се наблюдава в таблица 11 нивото на реимбурсиране на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации SGLT2 Inh/Metformin и SGLT2 Inh/DPP-4 Inh, е 50%.

IV.5. Сравнителен анализ на данните за безопасност и ефикасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2.

IV.5.1 Сравнителен, документален и PICOS анализ на данните за безопасност и ефикасност на GLP-1 рецепторни агонисти при пациенти със захарен диабет тип 2

Съгласно насоките на ADA и EASD GLP-1 рецепторните агонисти се препоръчват за намаляване на сърдечно-съдовия риск. Те не само намаляват риска от сърдечно-съдови инциденти и хипогликемия, но също така демонстрират потенциал за намаляване на прогресията на хронично бъбречно заболяване (CKD). GLP-1 агонистите се препоръчват за пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда и инсулт. GLP-1 агонисти с доказани ползи за сърдечно-съдовата система включват Liraglutide, подкожен Semaglutide и Dulaglutide.

GLP-1 агонистите обикновено се прилагат подкожно поради слабата им перорална бионаличност **(Таблица 12).** Liraglutide се инжектира ежедневно. Дозирането на Dulaglutide и Semaglutide е седмично, а Exenatide може да се дозира два пъти дневно или веднъж седмично. Пероралната форма на Semaglutide се приема ежедневно. Tirzepatide се прилага седмично.

Таблица 12. Дози и дозови интервали на GLP-1 рецепторните агонисти

INN	Дозов интервал	Доза
Exenatide BID	**2 х дневно**	**5 µg и 10 µg подкожно**
Exenatide QW	**1 х седмично**	**2 mg подкожно**
Liraglutide	**1 х дневно**	**0,6, 1,2 mg и 1,8 mg подкожно**
Lixisenatide	**1 х дневно**	**10 µg и 20 µg подкожно**
Dulaglutide	**1 х седмично**	**0,75 mg и 1,5 mg подкожно**
Semaglutide s.c.	**1 х седмично**	**0,25 mg, 0,5 mg и 1 mg подкожно**
Semaglutide p.o.	**1 х дневно**	**3 mg, 7 mg и 14 mg перорално**
Tirzepatide	**1 х седмично**	**2,5 mg, 5 mg, 10 mg и 15 mg подкожно.**

За оценка на получените резултати използвахме PICOS - Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design. PICO анализът включва 4 потенциални компонента на здравето - данни за изпитваната популация, прилаганата интервенция, сравнителен продукт, оценка на резултатите. Той е възприет от Cochrane Collaboration. В модифицираната версия PICOS „S“ се отнася към дизайна на проучването. Нежеланите събития, проявени по време на клиничните изпитвания, са представени по системно-органната класификация на MedDRA, версия 24.1 и общите терминологични критерии за нежелани събития.

Екзендин - базираните GLP-1 рецепторни агонисти са прилагани в 15 клинични изпитвания, от които 6 са плацебо - контролирани, 6 са активно - контролирани и 3 са плацебо и активно - контролирани. Продължителността им е между 26 - 52 седмици и всичките са рандомизирани. Общият брой на пациентите е 7411, от които 908 пациенти са на терапия с Exenatide 5 µg и 10 µg, 3684 пациенти са на Exenatide 2 mg и 2819 пациенти - на Lixisenatide 20 µg.

Приложените интервенции са: Exenatide 5 и 10 µg подкожно два пъти дневно, Exenatide 2 mg, прилаган веднъж седмично и Lixisenatide 20 µg веднъж дневно. Exenatide 5 и 10 µg два пъти дневно в трите анализирани клинични изпитвания е сравняван само с плацебо. Exenatide 2 mg, прилаган веднъж седмично, е сравнен с плацебо и с Exenatide 10 µg, със Sitagliptin 100 mg веднъж дневно, Insulin glargine, с Pioglitazone 45 mg веднъж дневно, Metformin 2000 mg/ дневно и с Liraglutide 1.8 mg. Lixisenatide 20 µg веднъж дневно е сравнен в три клинични изпитвания с плацебо, а в активно-контролирани изпитвания е сравнен с Exenatide 10 µg два пъти дневно. Комбинираният продукт Insulin glargine/Lixisenatide е сравнен в едно клинично изпитване с Insulin glargine.

Резултатите относно ефикасността за намаляване на HbA1c показват, че най-значимо намаляване с – 1,41 % се наблюдава при прилагане на Exenatide 2 mg, при Lixisenatide 20 μg средното намаление е – 1 %, а при Exenatide 5 и 10 μg с – 0,83 %. Изчислихме, че редукцията на телесното тегло при Lixisenatide 20 μg е 2,34 кг, при Exenatide 2 mg е 2,18 кг, а при Exenatide 5 и 10 μg е 1,93 кг.

Най-честите нежелани събития са стомашно-чревни нарушения - гадене, повръщане, диария, намаляване на апетита. Следват нарушения на нервната система - главоболие, както и инфекции и инфестации - назофарингит. При терапията с Exenatide и Lixisenatide се наблюдава наличие на антитела, което не повлиява гликемичния контрол. Локални реакции на мястото на инжектиране са по - често срещани при Exenatide в сравнение с Lixisenatide.

Аналозите на човешкия GLP-1 участват в 26 клинични изпитвания, от които 8 са плацебо, 13 са активно-контролирани и 5 са плацебо- и активно- контролирани. Анализираните 26 клинични изпитвания са с продължителност между 24 - 78 седмици, всичките са рандомизирани контролирани. Най-често прилаганият дизайн на изпитванията е паралелно - групов. Общият брой на пациентите е 18 849, от които 4178 са на терапия с Liraglutide, 1663 на терапия с фиксирана дозова комбинация Insulin degludec/ Liraglutide (IdegLira), 5513 на терапия с Dulaglutide, 4672 на терапия със s.c. Semaglutide и 2823 на терапия с p.o. Semaglutide.

Приложените интервенции са: Liraglutide 1,2 или 1,8 mg веднъж дневно самостоятелно или в комбинация с Metformin 1000 mg, Rosiglitazone 4 mg два пъти дневно и Glimepiride 2-4 mg/ден. Другата прилагана интервенция е Dulaglutide 1,5 и 0,75 mg самостоятелно. Semaglutide 0,5 mg и 1,0 mg s.c. веднъж седмично и Semaglutide 3 mg, 7 mg или 14 mg p.o. са прилагани самостоятелно. В две изпитвания Liraglutide 1,2 или 1,8 mg е сравняван с плацебо. В активно-контролираните изпитвания Liraglutide се сравнява с Glimepiride 8 mg, Exenatide 10 μg, а комбинираният лекарствен продукт IdegLira е сравнен с Insulin glargine веднъж дневно и с Liraglutide 1,8 mg. 2 от изпитванията са плацебо и активно-контролирани, при които Liraglutide се сравнява с плацебо и с Glimepiride 4 mg и Rosiglitazone 4 mg.
Dulaglutide 1,5 и 0,75 mg е сравняван с плацебо в две клинични изпитвания. В активно-контролираните 4 изпитвания се сравнява с Glimepiride 3 mg, с Insulin glargine и с Metformin 2000 mg/ден. 2 от изпитванията са плацебо и активно-контролирани и при тях Dulaglutide 1,5 и 0,75 mg се сравнява с плацебо и с Exenatide 10 μg и със Sitagliptin 100 mg.
Semaglutide 0,5 mg и 1,0 mg, прилаган подкожно, е сравняван с плацебо в едно КИ. В 5 активно-контролирани клинични изпитвания Semaglutide се сравнява 3 пъти със Sitagliptin 100 mg и веднъж с Canagliflozin 300 mg и с Insulin glargine.
Перорален Semaglutide (3 mg, 7 mg или 14 mg) е изпитван спрямо плацебо в три КИ и в две активно-контролирани се сравнява с Liraglutide 0.9 mg и с Empagliflozin 25 mg.

Нивото на HbA1c значително намалява при прилагане на Semaglutide 1,0 mg подкожно с 1,70%, следван от Semaglutide 14 mg с 1,26 %, а при прилагане на Dulaglutide 1,5 mg и Liraglutide 1,8 mg съответно с 1,15 % и 1,14%.

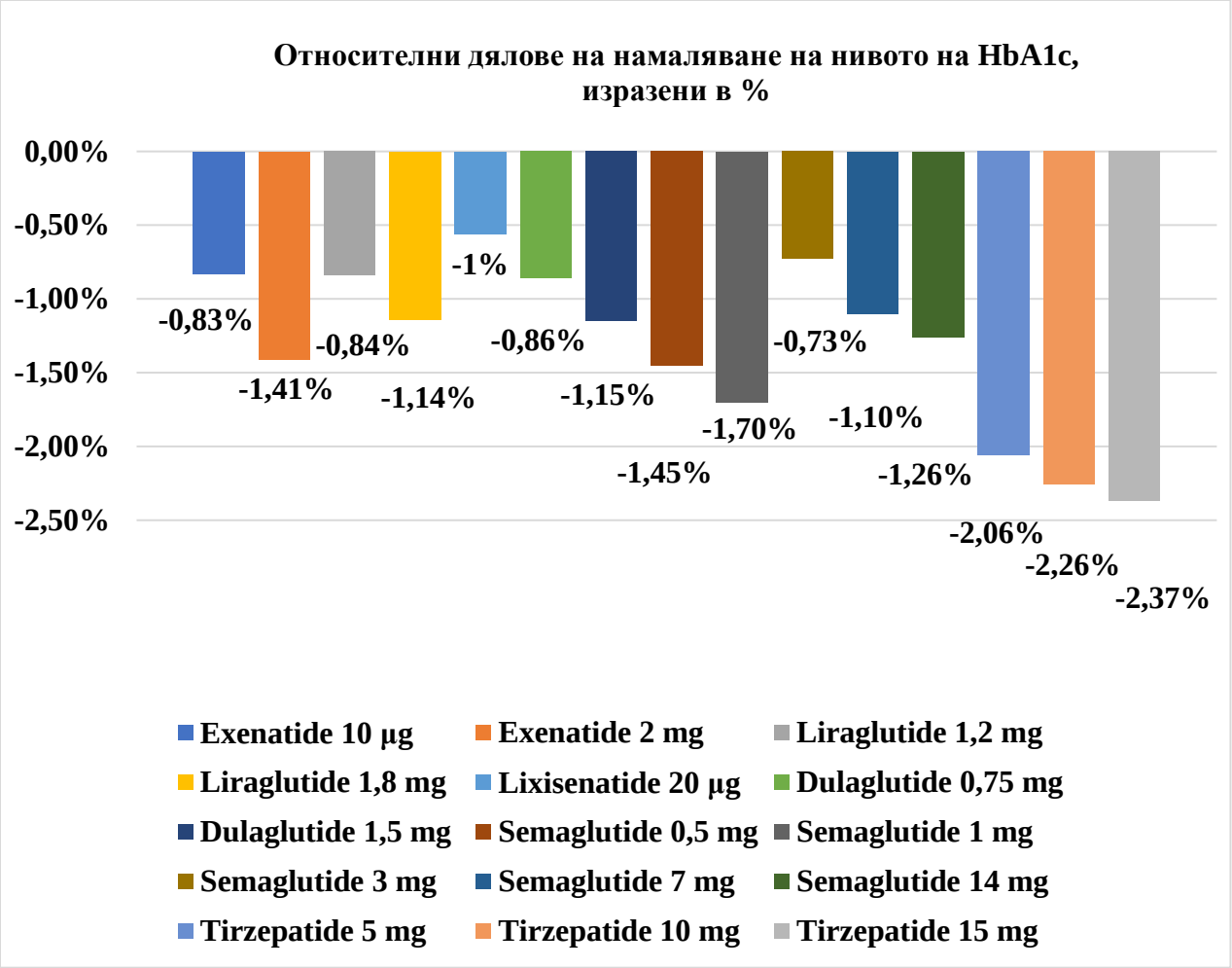
Намаляването на телесното тегло е най- значимо при Semaglutide 1,0 mg с 4,86 кг, следван от Semaglutide 14 mg с 3,5 кг., Liraglutide 1, 8 mg с 2.57 кг и при Dulaglutide 1,5 mg с 2,32 кг. Най-честите стомашно-чревни нарушения са гадене – най-често при Liraglutide, повръщане, диария - при Liraglutide и Semaglutide s.c. Инфекции и инфестации – назофарингит най-често се наблюдава при прием на p.o. Semaglutide. Повишаване на панкреатичните ензими амилаза и липаза е характерно при прилагане на Dulaglutide и Semaglutide. Нарушения на очите - усложнение на диабетна ретинопатия се наблюдава след прилагане на s.c. и на p.o. Semaglutide.

Дългодействащият GIP/ GLP-1 рецепторен агонист Tirzepatide е изпитван в 5 клинични изпитвания, от които 2 са плацебо-контролирани и 3 са активно-контролирани. Анализираните изпитвания са с продължителност между 40 – 52 седмици, всичките са рандомизирани контролирани, използваният дизайн и в петте изпитвания е паралелно-групов. Общият брой на пациентите в изпитванията е 4912. Приложената интервенция е Tirzepatide 5, 10 или 15 mg. Изпитваният продукт е сравняван с Dulaglutide 0,75 mg, със Semaglutide 1 mg и с Insulin degludec.

Нивото на HbA1c намалява по-значително при прилагане на Tirzepatide 15 mg - 2,37%, следван от Tirzepatide 10 mg - 2,26% и Tirzepatide 5 mg – 2,06 %. Редукцията на телесното тегло е най-значима при Tirzepatide 15 mg - 10,62 кг, следван от Tirzepatide 10 mg - 8,76 кг и Tirzepatide 5 mg - 6,66 кг.

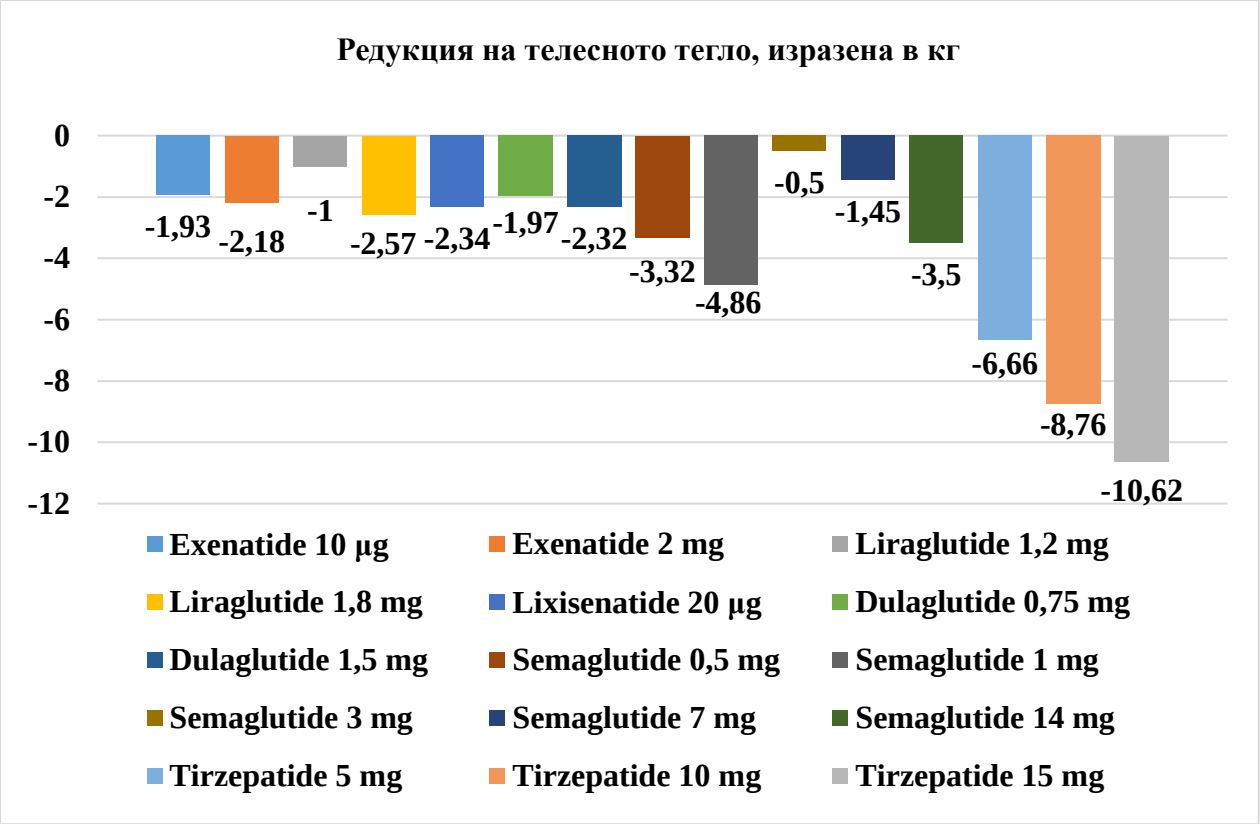
Най-честите нежелани реакции при Tirzepatide са леки до умерени и преходни стомашно-чревни нарушения - гадене, диария, повръщане, запек, намален апетит. При част от пациентите е докладвано за инфекции и инфестации – назофарингит, както и за нарушения на нервната система - главоболие. Не се съобщава клинично значима или тежка хипогликемия с Tirzepatide. В 2 от анализираните изпитвания се съобщава за нарушения на очите – усложнения на диабетна ретинопатия. Повишаване на панкреатичните ензими амилаза и липаза се наблюдава в 1 изпитване. Намаляване на систолното и диастолното налягане се наблюдава след прилагане на Tirzepatide с до -12,6 mmHg за систолното и -4,5 mmHg за диастолното.

Оценката на първичните крайни точки на база проведения PICOS е представена графично на Фигура 15.



Фигура 15. Относителни дялове на намаляване на нивото на HbA1c за различните GLP-1 рецепторни агонисти

Обобщените резултати от проведения PICOS анализ показват, че най-значимо е понижаването на HbA1c след прилагане на Tirzepatide с 2,06 % (5 mg), с 2,26% (10 mg) и с 2,37% (15 mg). Средно понижаване се наблюдава след прилагане на Semaglutide 1 mg с 1,70 % . Най – ниска е промяната в нивото на HbA1c след прилагане на Exenatide 10 µg (0,83 %), Lixisenatide 20 µg (1 %) и Semaglutide 3 mg (0,73 %).



Фигура 16. Сравнение между GLP-1 рецепторните агонисти по отношение на редукция на телесното тегло.

Намаляването на телесното тегло след прилагане на Tirzepatide в доза съответно 5, 10 и 15 mg е с 6,66 кг, с 8,76 кг и с 10,62 кг, а след прилагане на Semaglutide 1 mg е с 4,86 кг и след прилагане на перорален Semaglutide 14 mg с 3,5 кг. Най - ниска редукция има след прилагане на пероралната форма на Semaglutide 3 mg.

Таблица 13. Видове нежелани събития и брой на клиничните изпитвания, в които са докладвани

INN	Системно- органен клас	Подгрупа	Брой клинични изпитвания , в които са докладвани
Exenatide	**Стомашно-чревни нарушения**	гадене	10
		повръщане	6
		диария	6
	Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	реакция на мястото на инжектиране	5

	Нарушения на метаболизма и храненето	лека хипогликемия	10
		намален апетит	2
	Нарушения на нервната система	главоболие	4
	Инфекции и инфестации	назофарингит	4
		инфекции на горните дихателни пътища	1
Lixisenatide	**Стомашно-чревни нарушения**	гадене	5
		повръщане	4
		диария	4
	Нарушения на метаболизма и храненето	лека до умерена хипогликемия	5
	Инфекции и инфестации	назофарингит	1
Liraglutide	**Стомашно-чревни нарушения**	гадене	7
		повръщане	7
		диария	6
		остър панкреатит	2
	Нарушения на метаболизма и храненето	лека хипогликемия	7
	Нарушения на нервната система	главоболие	1
	Инфекции и инфестации	назофарингит	1
Dulaglutide	**Стомашно-чревни нарушения**	гадене	8
		повръщане	6
		диария	7
		констипация	1
		остър панкреатит	1
	Изследвания	повишена амилаза и липаза	5
	Инфекции и инфестации	назофарингит	4
	Нарушения на метаболизма и храненето	лека до умерена хипогликемия	8
Semaglutide	**Стомашно-чревни нарушения**	гадене	11
		повръщане	7
		диария	9
		констипация	3
		остър панкреатит	1

	Изследвания	повишена амилаза и липаза	5
	Нарушения на метаболизма и храненето	лека до умерена хипогликемия	6
	Нарушения на очите	усложнения на диабетна ретинопатия	8
	Инфекции и инфестации	назофарингит	2
Tirzepatide	**Стомашно-чревни нарушения**	гадене	5
		повръщане	4
		диария	4
		констипация	1
	Изследвания	повишена амилаза и липаза	1
	Нарушения на метаболизма и храненето	лека до умерена хипогликемия	5
		намален апетит	2
	Инфекции и инфестации	назофарингит	2
	Нарушения на очите	усложнения на диабетна ретинопатия	2

По отношение на честотата на проява на хипогликемия по време на клинични изпитвания - най-висок риск от хипогликемия има след прилагане на Exenatide, като той се увеличава при комбинирана терапия със сулфонилурея. Много чести стомашно-чревни нарушения са гадене, повръщане и диария. Честотата на гадене е най- висока след прилагане на Exenatide, Liraglutide и Lixisenatide. Съобщени случаи на остър панкреатит има за всички представители на GLP-1 рецепторните агонисти, но честотата е ниска - до 0,4 %. Инфекции и инфестации - назофарингит е по-често докладван от пациенти, приемащи p.o. Semaglutide. Повишаване на панкреатичните ензими амилаза и липаза е докладвано след прилагане на Dulaglutide, Semaglutide и Tirzepatide. Нарушения на очите: случаи на усложнения на диабетна ретинопатия са докладвани след прилагане на Semaglutide и Tirzepatide.

Пациентите могат да образуват антитела към определени GLP-1 рецепторни агонисти, които биха могли да повлияят на ефикасността им, особено на Exenatide и Lixisenatide. Тази имуногенност може да доведе до общи нарушения и ефекти на мястото на приложение - реакции на мястото на инжектиране и потенциална анафилаксия. Дългосрочните последици върху щитовидната жлеза при употребата на GLP-1 агонисти са предмет на изследване. Liraglutide стимулира освобождаването на калцитонин при модели с гризачи, което води до хиперплазия на С-клетките и тумори на щитовидната жлеза. Ефектите върху хората остават неясни, като са необходими допълнителни изследвания. Следователно GLP-1 агонистите не се препоръчват при пациенти с лична или фамилна анамнеза за множествена ендокринна неоплазия 2А (MEN 2A), множествена ендокринна неоплазия 2В (MEN 2B) или медуларен карцином на щитовидната жлеза.

Сърдечно - съдови ползи в анализираните клинични изпитвания демонстрират Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide и Tirzepatide. След прилагането им се наблюдава намаляване на систолното и диастолното налягане, общия холестерол и LDL. Най-значими намаления на систолното и диастолното налягане демонстрират Semaglutide и Tirzepatide.

В заключение GLP-1 рецепторните агонисти имат сериозно превъзходство спрямо други антидиабетни лекарствени продукти по отношение на намаляване на нивата на HbA1c и редукция на тегло, без риск от хипогликемични епизоди. Профилите на безопасност на всички представители на този клас са подобни.

Semaglutide и Tirzepatide демонстрират най – висока ефикасност за намаляване, както на нивата на HbA1c – съответно с - 2,37% с Tirzepatide 15 mg и - 1,70 % с подкожен Semaglutide 1 mg, така и на телесното тегло със съответно - 10,62 кг след прилагане на Tirzepatide 15 mg и с - 4,86 кг с подкожен Semaglutide 1 mg. В клинични изпитвания GLP - 1 агонистите демонстрират сърдечно – съдови ползи при пациенти с диабет тип 2 и установен риск от атеросклеротично сърдечно – съдово заболяване.

Съществуват сериозни доказателства в подкрепа на показанията за използване на GLP-1 агонисти при пациенти с наднормено тегло или със затлъстяване, които имат кардиоваскуларно заболяване, нарушение на бъбречната функция или са изложени на висок риск от хипогликемия.

IV.5.2. Сравнителен, документален и PICOS анализ на данните за безопасност и ефикасност на SGLT2 Inh при пациенти със захарен диабет тип 2.

В тялото има два основни натриево-глюкозни котранспортера: SGLT1 и SGLT2. SGLT2 котранспортерите се намират почти изключително в бъбречната тъкан, докато SGLT1 се намират предимно в тънките черва, сърцето и скелетните мускули, освен бъбреците. В бъбреците SGLT2 и SGLT1 се справят с реабсорбцията на натрий и глюкоза в проксималните тубули на нефрона. Тяхната физиологична функция е да реабсорбират 100% от филтрираната глюкоза, като избягват загубата на енергия чрез глюкозурия.

SGLT2 котранспортери имат висок транспортен капацитет, но нисък афинитет към глюкозата и са отговорни за реабсорбцията на 90 до 97% от филтрираната глюкоза. Останалите 3–10% от филтрираната глюкоза се абсорбира от котранспортера SGLT1. Глюкозата напуска тези тубулни клетки обратно в кръвообращението през транспортерите GLUT2 (за клетки с SGLT2) и GLUT1 (за клетки с SGLT1) в базолатералната мембрана.

Инхибирането на SGLT2 котранспортера причинява глюкозурия. Чрез инхибиране на котранспортера SGLT2, глифлозините избягват реабсорбцията на глюкоза в сегментите S1 и S2 на проксималния тубул. Заедно с глюкозурията, инхибирането на SGLT2 причинява натриуреза, която е свързана с отрицателен солеви и воден баланс. Това намаление на плазмения обем се доказва от понижаване на кръвното налягане от 3–6 mmHg за систолното и 1–1,5 mmHg за диастолното налягане.

Таблица 14. Дози и дозови интервали на SGLT2 Inh

INN	Дозов интервал	Доза
Canagliflozin	**1 х дневно**	**100 - 300 mg**
Dapagliflozin	**1 х дневно**	**10 mg**
Empagliflozin	**1 х дневно**	**10-25 mg**
Ertugliflozin	**1 х дневно**	**5-15 mg**
Ipragliflozin	**1 х дневно**	**50-100 mg**
Bexagliflozin	**1 х дневно**	**20 mg**

За оценка на получените резултати използвахме PICOS анализ. Нежеланите събития, проявени по време на клиничните изпитвания са представени по системно-органната класификация на MedDRA, версия 24.1 и общите терминологични критерии за нежелани събития. Резултатите от диференциран PICOS анализ по видове SGLT2 Inh са представени в табличен вид по INN.

Canagliflozin е прилаган в 14 клинични изпитвания, от които 11 са плацебо– контролирани, 1 е активно-контролирано и 2 са плацебо и активно - контролирани. Продължителността им е между 12-104 седмици и всичките са рандомизирани. 7 от клиничните изпитвания са с продължителност 52 седмици. Общият брой на пациентите е 9 505. Приложените интервенции са: Canagliflozin 50, 100, 200 или 300 mg, прилаган веднъж дневно. В 1 от клиничните изпитвания Canagliflozin се прилага в комбинация с инсулинова терапия. В 11 от анализираните изпитвания Canagliflozin е сравнен с плацебо, в 2 е сравнен с плацебо и със Sitagliptin 100 mg, в 1 е сравнен с Glimepiride (до 6 mg или 8 mg дневно).
Резултатите относно ефикасността за намаляване на HbA1c показват, че Canagliflozin 100 mg намалява нивата на HbA1c с -0.73%, а Canagliflozin 300 mg с -0.84%.
Изчислихме, че редукцията на телесното тегло при Canagliflozin 100 mg е с 2,1 кг и при Canagliflozin 300 mg е с 2,9 кг. Средното намаление на систолното налягане след прилагане на Canagliflozin 100 mg и Canagliflozin 300 mg е съответно -4,3 mmHg и -5,5 mmHg. Средното намаление на диастолното налягане е с – 2,13 mmHg и – 2,55 mmHg.
Най-честите нежелани събития, проявени в хода на анализираните изпитвания, са: инфекции на пикочните пътища, генитални микотични инфекции, нежелани събития, свързани с осмотична диуреза, полакиурия, полиурия. Наблюдава се понижаване на нивото на триглицериди, увеличение на нивото на HDL-C, понижение на чернодробните ензими ASAT, ALAT, GGT (гама-глутамил трансфераза), а в 2 от изпитванията е съобщено за увеличени нива на кетонови тела.

Dapagliflozin е прилаган в 9 клинични изпитвания, от които 6 са плацебо – контролирани и 3 са плацебо и активно - контролирани. Продължителността им е между 16-104 седмици и всичките са рандомизирани. 6 от клиничните изпитвания са с продължителност 24 седмици. Общият брой на пациентите е 4 012. Приложените интервенции са: Dapagliflozin 2.5, 5 и 10 mg. В 6 от анализираните изпитвания Dapagliflozin е сравнен с плацебо, а в 1 е сравнен с плацебо и Metformin 500 mg/ден. В 1 от изпитванията Dapagliflozin (2,5, 5 или 10 mg/ден) е добавен към Glimepiride 4 mg/ден. В 1 от изпитванията е изследвана комбинирана терапия между Dapagliflozin/ Saxagliptin/ Metformin.
Резултатите относно ефикасността за намаляване на HbA1c показват, че Dapagliflozin 2.5 mg намалява нивата на HbA1c с -0.60%, Dapagliflozin 5 mg с – 0.68%, а Dapagliflozin 10 mg -0.70%. Изчислихме, че редукцията на телесното тегло при Dapagliflozin 2.5 mg е с 2,22 кг, при Dapagliflozin 5 mg е 2,47 кг, а при Dapagliflozin 10 mg с 2,67 кг. Средното намаление на систолното налягане с Dapagliflozin 5 mg и Dapagliflozin 10 mg е с -3,5 mmHg и -5,0 mmHg. Средното понижение на диастолното налягане е с – 2,3 mmHg и -3,0 mmHg.
Най-честите нежелани събития са: инфекции на пикочните пътища, генитални микотични инфекции, назофарингит и болки в гърба. Наблюдава се понижаване на нивото на триглицериди, увеличаване на хематокрита и намаляване на нивата на серумна пикочна киселина.

Empagliflozin е прилаган в 8 клинични изпитвания, от които 6 са плацебо – контролирани и 2 са плацебо и активно - контролирани. Продължителността им е между 12-78 седмици и всичките са рандомизирани. Общият брой на пациентите е 4 199. В 7 от изпитванията приложените интервенции са Empagliflozin 10 mg и 25 mg. В 1 от изпитванията приложената интервенция е Empagliflozin 1,5, 10, 25 и 50 mg. В 6 от анализираните изпитвания Empagliflozin е сравнен с плацебо, а в 2 е сравнен с плацебо и Sitagliptin 100 mg.
Резултатите относно ефикасността за намаляване на HbA1c показват, че Empagliflozin 10 mg намалява нивата на HbA1c с -0,66%, а Empagliflozin 25 mg с -0,72%.
Изчислихме, че редукцията на телесното тегло при Empagliflozin 10 mg е с 2,08 кг, а при Empagliflozin 25 mg с 2,18 кг. Средното намаление на систолното налягане с Empagliflozin 10 mg и Empagliflozin 25 mg е с -3,1 mmHg и -5,6 mmHg. Средното намаление на диастолното налягане е с – 1,8 mmHg и -3,1 mmHg.
Най-честите нежелани събития са: инфекции на пикочните пътища, генитални микотични инфекции, назофарингит, болки в гърба, артралгия и главоболие. Наблюдава се повишаване на нивото на HDL-C, увеличаване на хематокрита и намаляване на нивата на серумна пикочна киселина.
Empagliflozin намалява албуминурията, маркер за гломерулно увреждане, при пациенти с ХБЗ.

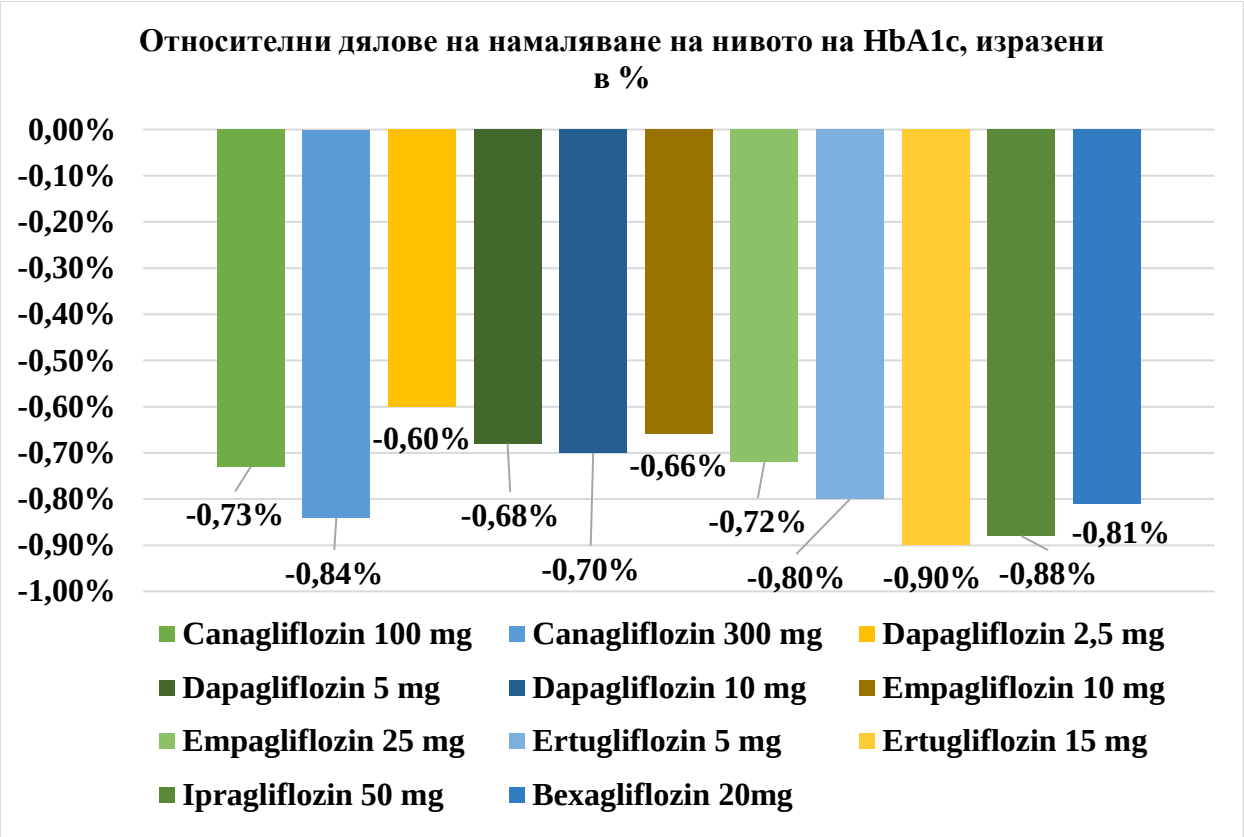
Ertugliflozin е прилаган в 7 клинични изпитвания, от които 4 са плацебо – контролирани, 1 е активно-контролирано и 2 са плацебо и активно - контролирани. Продължителността им е между 26-104 седмици и всичките са рандомизирани.
Общият брой на пациентите е 4 460. Приложените интервенции са Ertugliflozin 5 и 15 mg. В 4 от анализираните изпитвания Ertugliflozin е сравнен с плацебо, в 1 е сравнен с Glimepiride, а в 2 е сравнен с плацебо и Metformin или плацебо и Glimepiride.

Резултатите относно ефикасността за намаляване на HbA1c показват, че Ertugliflozin 5 mg намалява нивата на HbA1c с - 0,8%, а Ertugliflozin 15 mg с - 0,9%.
Изчислихме, че редукцията на телесното тегло при Ertugliflozin 5 mg е 2,85 кг, а при Ertugliflozin 15 mg - 2,93 кг. Средното намаление на систолното налягане с Ertugliflozin 5 mg и Ertugliflozin 15 mg е с – 3,0 mmHg и – 4,0 mmHg. Средното намаление на диастолното налягане е с -2,4 mmHg.
Най-честите нежелани събития са: инфекции на пикочните пътища, генитални микотични инфекции, полиурия, полакиурия и хиповолемия. Наблюдава се повишаване на нивото на HDL-C, увеличаване на хематокрита и намаляване на нивата на серумна пикочна киселина. Наблюдавани са минимални промени в костната минерална плътност. В 1 от анализираните клинични изпитвания е съобщено за фрактура.

Ipragliflozin е прилаган в 3 клинични изпитвания, от които и трите са плацебо–контролирани. Продължителността им е 24 седмици, като всичките са рандомизирани.
Общият брой на пациентите е 472. Приложената интервенция е Ipragliflozin 50 mg, като в 2 от изпитванията е прилаган като допълнителна терапия към Metformin, а в 1 като допълнителна терапия към Metformin и Sitagliptin.
Резултатите относно ефикасността за намаляване на нивата на HbA1c показват, че прилагането на Ipragliflozin 50 mg води до средно намаление от -0,88%.
Изчислихме, че редукцията на телесното тегло при прием на Ipragliflozin 50 mg е с 2,1 кг. Средното намаление на систолното и диастолното налягане с Ipragliflozin 50 mg е съответно с – 1,65 mmHg и – 1,24 mmHg.
Най-честите нежелани събития са: инфекция на пикочните пътища, назофарингит, полакиурия. Наблюдава се повишаване на нивото на HDL-C, увеличаване на хематокрита и намаляване на нивата на триглицеридите. В едно от клиничните изпитвания е съобщено и за намаляване на нивата на чернодробните ензими: AST (аспартат аминотрансфераза) и ALT (аланинаминотрансфераза).

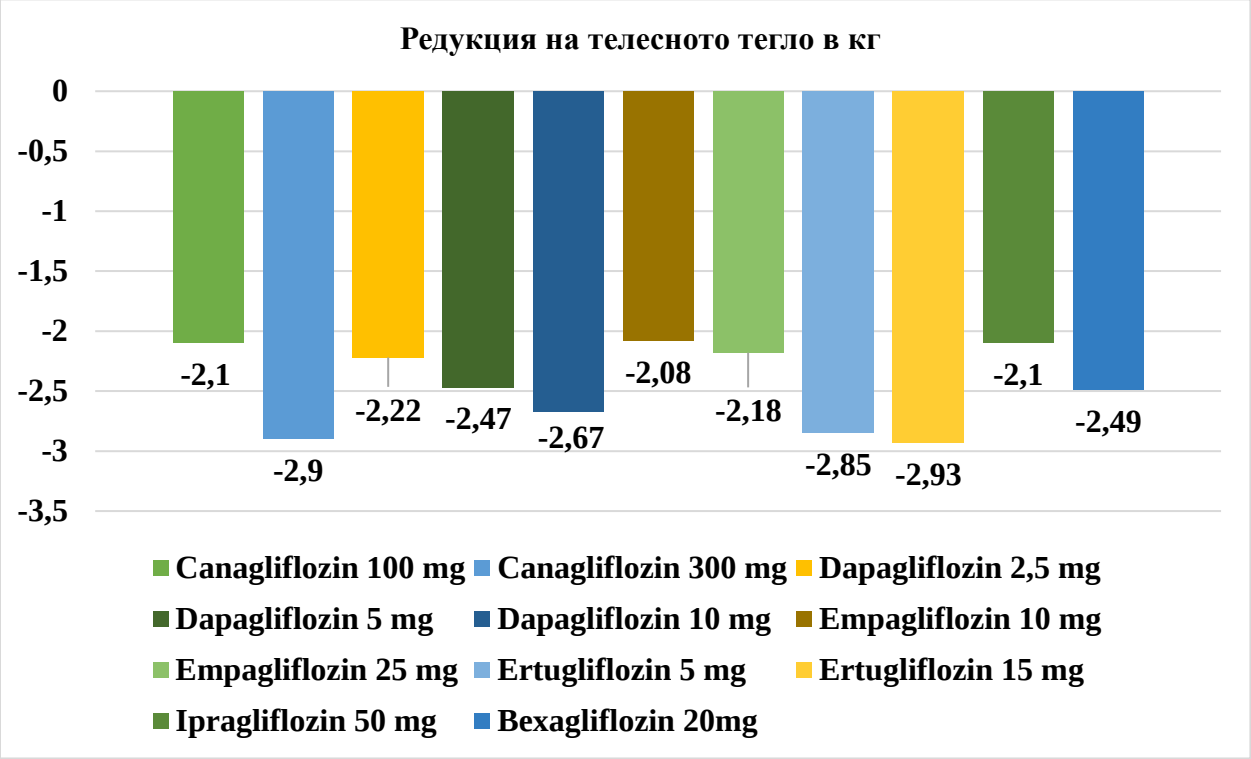
Bexagliflozin е прилаган в 5 клинични изпитвания, от които 3 са плацебо-контролирани и 2 е активно-контролирано. Продължителността им е между 24-68 седмици, като всичките са рандомизирани. Общият брой на пациентите е 3 141. Приложената интервенция е Bexagliflozin 20 mg, като в 3 от изпитванията е сравнен с плацебо (в 1 от тях е приложен като допълнителна терапия към Metformin), в 1 е сравнен със Sitagliptin 100 mg, като отново е допълнителна терапия към Metformin, а в 1 е сравнен с Glimepiride 2, 4 или 6 mg веднъж дневно.
Резултатите относно ефикасността за намаляване на HbA1c показват, че прилагането на Bexagliflozin 20 mg води до средно намаление от -0,81%. Изчислихме, че редукцията на телесното тегло при прием на Bexagliflozin 20 mg е -2,49 кг. Средното намаление на систолното налягане с Bexagliflozin 20 mg е с – 4,0 mmHg.
Най-честите нежелани събития са: инфекция на пикочните пътища, генитална микотична инфекция, назофарингит, полиурия и полакиурия. В 2 от изпитванията е съобщено за фрактури. Наблюдава се повишаване на нивото на HDL-C, повишаване на хематокрита и намаляване на нивата на триглицериди и пикочна киселина.

Оценката на първичните крайни точки на база проведения PICOS е представена графично на Фигура 17.



Фигура 17. Относителни дялове на намаляване на нивото на HbA1c за различните SGLT2 Inh

Обобщените резултати от проведения PICOS анализ показват, че най-значимо е понижаването на нивото на HbA1c след прилагане на Ertugliflozin 15 mg (-0.90%), Ipragliflozin 50 mg (-0.88%) и Canagliflozin 300 mg (-0.84%). Средно понижаване се наблюдава след прилагане на Bexagliflozin 20 mg (-0.81%), Ertugliflozin 5 mg (-0,80%), Canagliflozin 100 mg (-0,73%), Empagliflozin 25 mg (-0,72%) и Dapagliflozin 10 mg (-0,70). Най – ниска е промяната в нивото на HbA1c след прилагане на Dapagliflozin 5 mg (-0,68%), Empagliflozin 10 mg (-0,66%) и Dapagliflozin 2.5 mg (-0,60%).



Фигура 18. Сравнение между SGLT2 Inh по отношение на редукция на тегло

Намаляването на телесното тегло е най-значимо след прилагане на Ertugliflozin 15 mg с -2.93 kg, а след прилагане на Canagliflozin 300 mg – 2.9 kg. Най-ниска редукция има след прилагане на mg Empagliflozin 10 mg -2.08 kg.

Таблица 15. Видове нежелани събития и брой на клиничните изпитвания, в които са докладвани

INN	Системно - органен клас	Подгрупа	Брой клинични изпитвания, в които са докладвани
Canagliflozin	**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**	полиурия	6
		полакиурия	8
		нежелани реакции, свързани с осмотична диуреза	8
	Инфекции и инфестации	инфекция на пикочните пътища	12

		генитални микотични инфекции	13
		назофарингит	1
	Нарушения на метаболизма и храненето	хипогликемия	14
	Съдови нарушения	ортостатична хипотония	1
	Изследвания	Повишени кетонови тела	2
		Повишен HDL-C	2
		Понижение на триглицериди	2
		Понижение на ASAT, ALAT, GGT	3
Dapagliflozin	**Инфекции и инфестации**	инфекция на пикочните пътища	8
		генитални микотични инфекции	8
		назофарингит	7
	Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	полакиурия	2
	Нарушения на нервната система	главоболие	4
	Нарушения на метаболизма и храненето	хипогликемия	7
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	болки в гърба	4
	Изследвания	Повишен хематокрит	4
		Понижена пикочна киселина	4
		Понижени триглицериди	2
Empagliflozin	**Инфекции и инфестации**	инфекция на пикочните пътища	8
		генитални микотични инфекции	8
		назофарингит	5
		инфекция на горните дихателни пътища	4

	Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	полакиурия	2
	Нарушения на нервната система	главоболие	2
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба	5
		артралгия	2
	Стомашно-чревни нарушения	гадене	2
	Нарушения на метаболизма и храненето	хипогликемия	8
	Изследвания	Повишен HDL-C	2
		Повишен хематокрит	3
		Понижена пикочна киселина	3
Ertugliflozin	**Инфекции и инфестации**	инфекция на пикочните пътища	7
		Генитални микотични инфекции	7
		назофарингит	1
	Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	полиурия	2
		полакиурия	2
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	фрактури	1
		Болки в гърба	1
		артралгия	1
	Съдови нарушения	хиповолемия	4
	Нарушения на метаболизма и храненето	хипогликемия	7
	Изследвания	Повишен хематокрит	1
		Понижена пикочна киселина	1
Ipragliflozin	**Нарушения на метаболизма и храненето**	хипогликемия	1
	Инфекции и инфестации	инфекция на пикочните пътища	2

		Генитални микотични инфекции	1
		назофарингит	2
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба	1
	Нарушения на нервната система	главоболие	1
	Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	полакиурия	2
		полиурия	1
	Изследвания	Понижени триглицериди	2
		Повишен HDL-C	2
		Понижение на ASAT и ALAT	1
Bexagliflozin	**Нарушения на метаболизма и храненето**	хипогликемия	5
	Инфекции и инфестации	инфекция на пикочните пътища	5
		генитални микотични инфекции	3
		назофарингит	4
	Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	полиурия	2
		полакиурия	2
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	фрактура	2
		артралгия	2
		болки в гърба	2
	Хирургически и медицински интервенции	Ампутация на крайник	1
	Изследвания	Повишен хематокрит	2
		Понижение на пикочната киселина	2

Честотата на документирана хипогликемия по време на анализираните клинични изпитвания е ниска в групите за лечение при всички представители от клас SGLT2 Inh, когато се използват като монотерапия.

Чести нежелани реакции включват инфекция на пикочните пътища, генитални микотични инфекции. Честотата на полиурия и полакиурия е най-висока след прилагане на Canagliflozin. Болки в гърба се наблюдават след прилагане на Dapagliflozin и Empagliflozin. Честотата на случаи на назофарингит е най-висока след прием на Dapagliflozin и Empagliflozin. След прилагане на Canagliflozin се съобщава за увеличени нива на кетонови тела. Повишаване на хематокрита се съобщава след прилагането на Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Ipragliflozin и Bexagliflozin. Намаляване на нивата на серумна пикочна киселина е съобщено при Dapagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin и Bexagliflozin. Empagliflozin намалява албуминурията, маркер за гломерулно увреждане, при пациенти с ХБЗ. Понижаване на нивото на триглицериди се наблюдава с Canagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin и Bexagliflozin. Повишаване на нивото на HDL-C има след прием на Canagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin, Ipragliflozin и Bexagliflozin. За фрактури е съобщено след прилагането на Ertugliflozin и Bexagliflozin.

Профилите на безопасност на всички представители на този клас са подобни. Най - значимо е понижаването на нивото на HbA1c след прилагане на Ertugliflozin 15 mg (-0.90%), Ipragliflozin 50 mg (-0.88%) и Canagliflozin 300 mg (-0.84%). Най – ниска е промяната в нивото на HbA1c след прилагане на Dapagliflozin 2,5 mg (-0,60%) и 5 mg (-0,68%), Empagliflozin 10 mg (-0,66%). Намаляването на телесното тегло е най-значимо след прилагане на Ertugliflozin 15 mg с-2.93 kg и след прилагане на Canagliflozin 300 mg – 2.9 kg.

IV.6. Анализ на лекарствената терапия на пациенти с диабет тип 2 чрез измерване на лекарствената използваемост на макроравнище и определяне на наличност и достъпност.

IV.6.1. Анализ на данни от публичните регистри на Национална здравноосигурителна каса

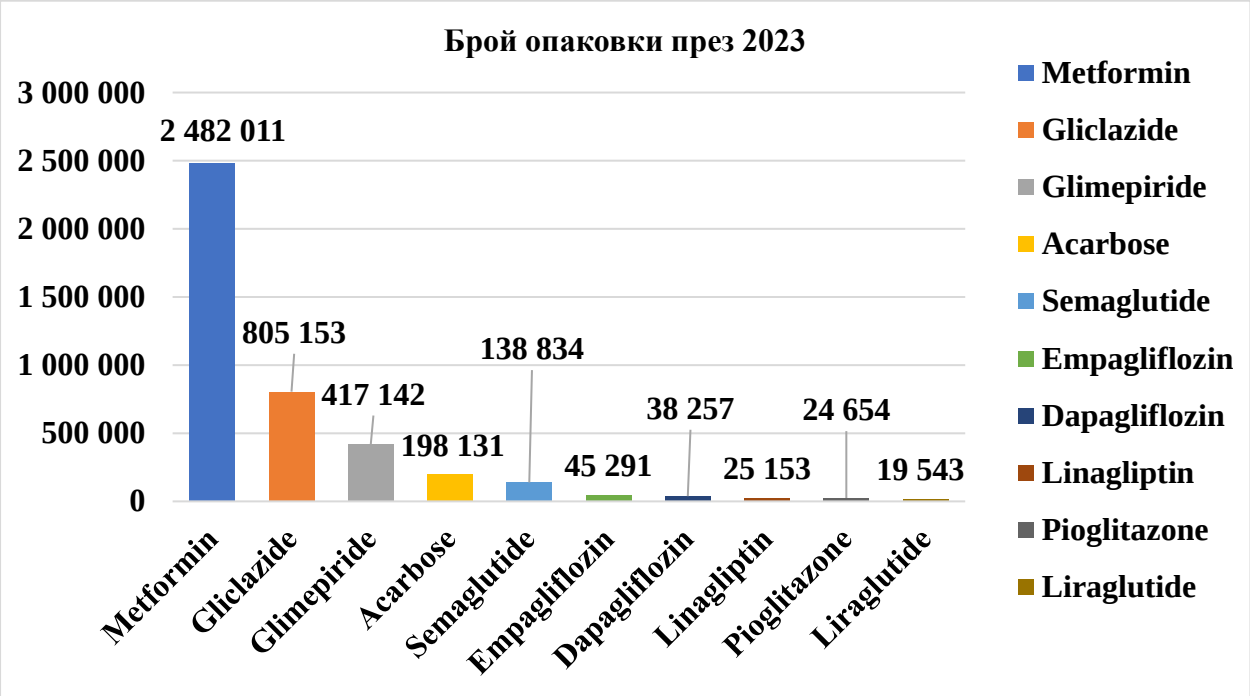
Извършихме анализ на данни от публичните регистри на Национална здравноосигурителна каса (НЗОК) за периода 2019-2023 г. за лекарствени продукти с международни непатентни наименования (INN): Metformin, Glimepiride, Gliclazide, Acarbose, Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, Dulaglutide, Semaglutide, Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Pioglitazone, Repaglinide, заплатени от НЗОК за МКБ E11.2 (неинсулинозависим захарен диабет с бъбречни усложнения), E11.3 (неинсулинозависим захарен диабет с очни усложнения), E11.4 (неинсулинозависим захарен диабет с неврологични усложнения), E11.5 (неинсулинозависим захарен диабет с периферни съдови усложнения), E11.9 (неинсулинозависим захарен диабет без усложнения).
Данните представихме по брой здравноосигурени лица (ЗОЛ), брой опаковки, реимбурсирани от НЗОК, както и реимбурсна сума (в лева).

През 2023 година общият брой ЗОЛ с неинсулинозависим захарен диабет е 773 949, от които 545 963 са били на терапия с монопродукт, 138 635 на терапия с фиксирана дозова комбинация и 89 351 на инсулинова терапия.

Таблица 16. Брой ЗОЛ с неинсулинозависим захарен диабет тип 2 по МКБ за 2023 година

МКБ	Брой ЗОЛ
E11.2	**3 627**
E11.3	**8 365**
E11.4	**284 971**
E11.5	**4 903**
E11.9	**472 083**

През 2023 година 61% от пациентите са с неинсулинозависим диабет без усложнения, а 37% имат диабет тип 2 с неврологични усложнения. Общият брой ЗОЛ на терапия с монопродукт е 545 963. На първо място отново е представителят на бигваниди Metformin с 296 501 ЗОЛ (54%), на второ Gliclazide със 125 481 ЗОЛ (23%). Трето място заема Glimepiride с 52 407 ЗОЛ (9%). Броят ЗОЛ на терапия със Semaglutide е 6% от общия брой или 30 975 души.

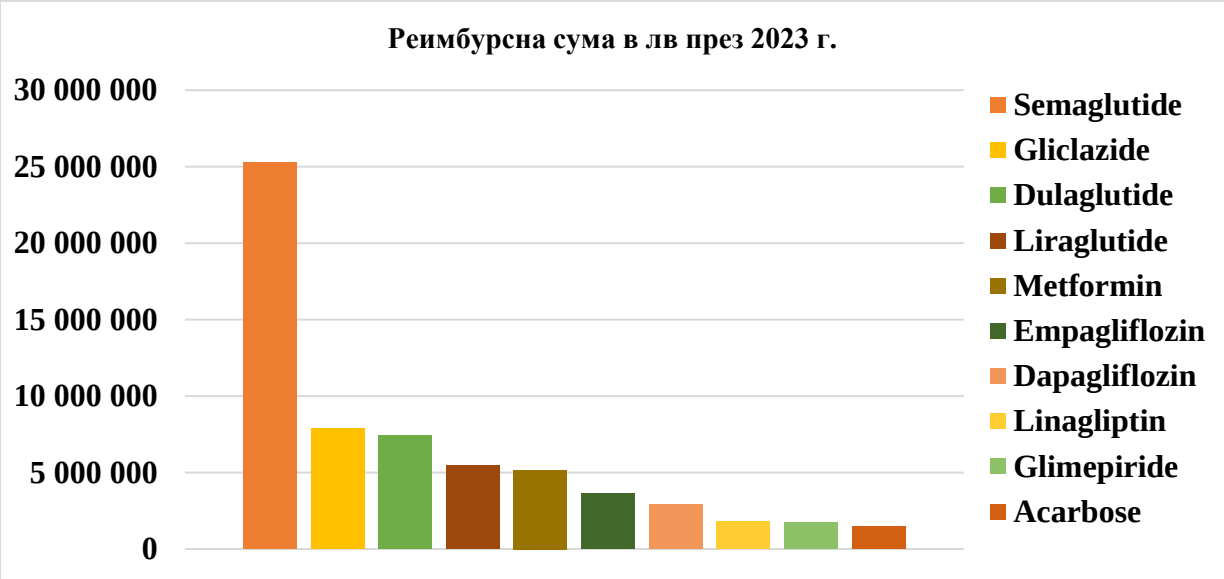


Фигура 19. Най-предписвани монопродукти по INN според броя опаковки, реимбурсирани от НЗОК през 2023 година

Общият брой опаковки монопродукти, реимбурсирани от НЗОК през 2023 година, е 4 233 263. Metformin заема първо място с 2 482 011 (59%), Gliclazide е на втора позиция с 805 153 (19%). На трето място е Glimepiride с 417 142 (10%). Четвърто място заема Acarbose

със 198 131 (5%), а пето Semaglutide със 138 834 (3%). Спрямо 2022 година се увеличава броят опаковки Semaglutide с 53 433.

Общата реимбурсна сума за монопродукти през 2023 година е 63 752 589,60 лв. На първо място е GLP-1 RA Semaglutide, чиято реимбурсна сума (25 244 019 лв) представлява 40% от общата сума, на второ сулфонилуреята Gliclazide със 7 854 593 лв (12%). Трето място заема GLP-1 RA Dulaglutide - 7 393 996 лв. (11%), а четвърто Liraglutide с 5 477 955 лв (8%). Представителят на бигваниди - Metformin заема пето място. Следват SGLT2 Inh Empagliflozin и Dapagliflozin. Спрямо 2022 година при INN Semaglutide се забелязва значителен ръст в реимбурсната сума с 10 697 357 лв.



Фигура 20. Топ 10 лекарствени продукти по INN в лева според изплатените от бюджета на НЗОК суми през 2023 година

Изчислихме общия брой DDD по INN, заплатени от НЗОК. Установихме, че както през 2022 година, така и през 2023 година най-голяма е използваемостта на Gliclazide - 40 060 145 DDD за една година. Второ място заема Metformin с 36 064 140 DDD, а място Glimepiride с 19 305 618 DDD. Забелязва се, че в сравнение с 2022 година от top ten листа отпада DPP-4 Inh Sitagliptin за сметка на включването на GLP-1 RA Dulaglutide.

Таблица 17. Най-предписвани лекарствени продукти по INN, определени като абсолютен брой DDD през 2023 година

INN	DDD
Gliclazide	**40 060 145**
Metformin	**36 064 140**
Glimepiride	**19 305 618**
Acarbose	**1 469 414**

Dapagliflozin	**1 123 216**
Liraglutide	**881 991,9**
Empagliflozin	**810 497,1**
Linagliptin	**785 015,1**
Repaglinide	**175 023,6**
Dulaglutide	**174 037,8**

Определихме първите 10 лекарствени продукти като брой опаковки според изплатените от бюджета на НЗОК суми. По този показател през 2023 година първо място заема GLP-1 RA Semaglutide 14 mg, следван от Semaglutide 1 mg, Dulaglutide 1.5 mg и сулфонилурейния продукт Gliclazide 60 mg. Разходите за Semaglutide 14 mg са 10 780 286 лв, за Semaglutide 1 mg - 10 279 372 лв, за Dulaglutide 1.5 mg - 7 393 996 лв, а за Gliclazide 60 mg - 5 874 833 лв. В сравнение с 2022 година прави впечатление включването в top 10 листа на GLP-1 RA Semaglutide 14 mg и Semaglutide 7 mg за сметка на отпадане на алфа-глюкозидазния инхибитор Acarbose 100 mg и сулфонилурейния продукт Gliclazide 30 mg.

Таблица 18. Разходи за лекарствени продукти за 2023 година, изчислени като брой опаковки

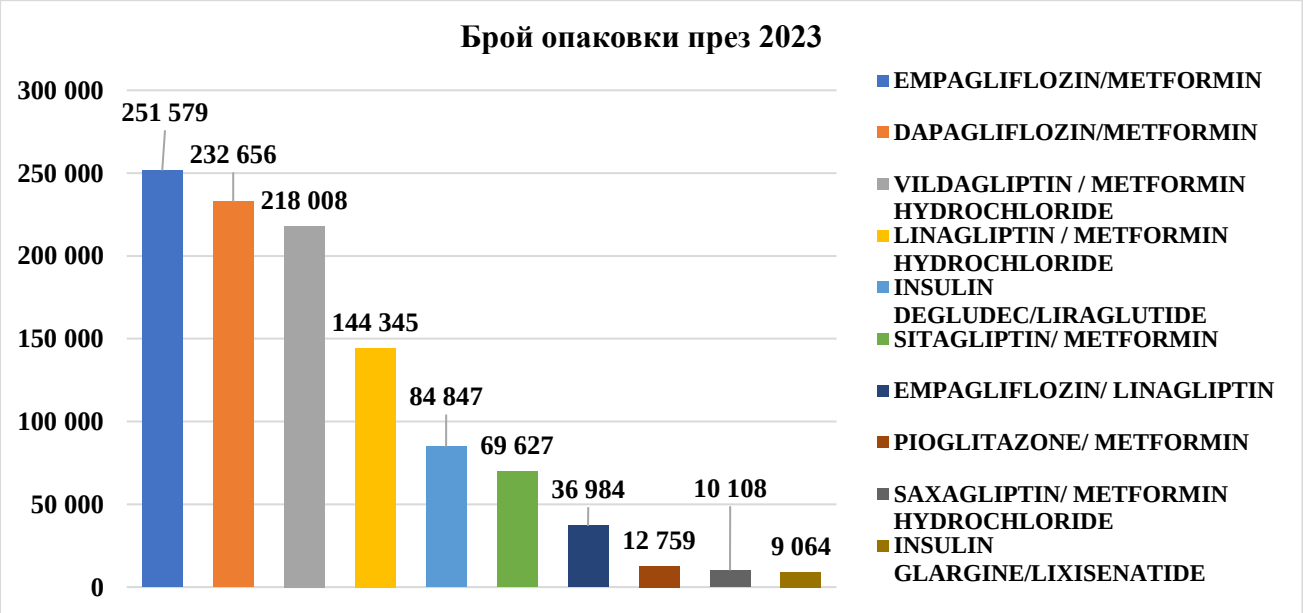
ATC	INN	Количество акт. вещество (mg)	Брой в опаковка	DDD (mg)	Реимбурсна сума
A10BJ06	**Semaglutide**	14	30	10,5	10 780 286 лв
A10BJ06	**Semaglutide**	1	1	0,11	10 279 372 лв
A10BJ05	**Dulaglutide**	1,5	12	0,16	7 393 996 лв
A10BB09	**Gliclazide**	60	56	60	5 874 833 лв
A10BJ02	**Liraglutide**	1,8	3	1,2	5 477 955 лв
A10BK03	**Empagliflozin**	10	30	17,5	3 645 818 лв
A10BK01	**Dapagliflozin**	10	30	10	2 929 718 лв
A10BA02	**Metformin**	850	30	2000	1 819 283 лв
A10BH05	**Linagliptin**	5	30	5	1 811 556 лв
A10BJ06	**Semaglutide**	7	30	10,5	1 810 535 лв

Представихме и първите 10 монопродукти по INN, количество активно вещество и брой таблетки в опаковка, като изчислихме показателя DDD/ година. Най-висок относителен дял заемат сулфонилурейните продукти Gliclazide и Glimepiride, както и представителят на бигваниди - Metformin. Първо място, както през предходната година, заема Gliclazide 60 mg x 56 тб с 29 962 935 DDD , а второ място Metformin 850 mg x 30 тб с 12 709 814 DDD .

Таблица 19. Първите 10 лекарствени продукти по INN, количество активно вещество и брой таблетки в опаковка, определени като DDD/ година през 2023 година

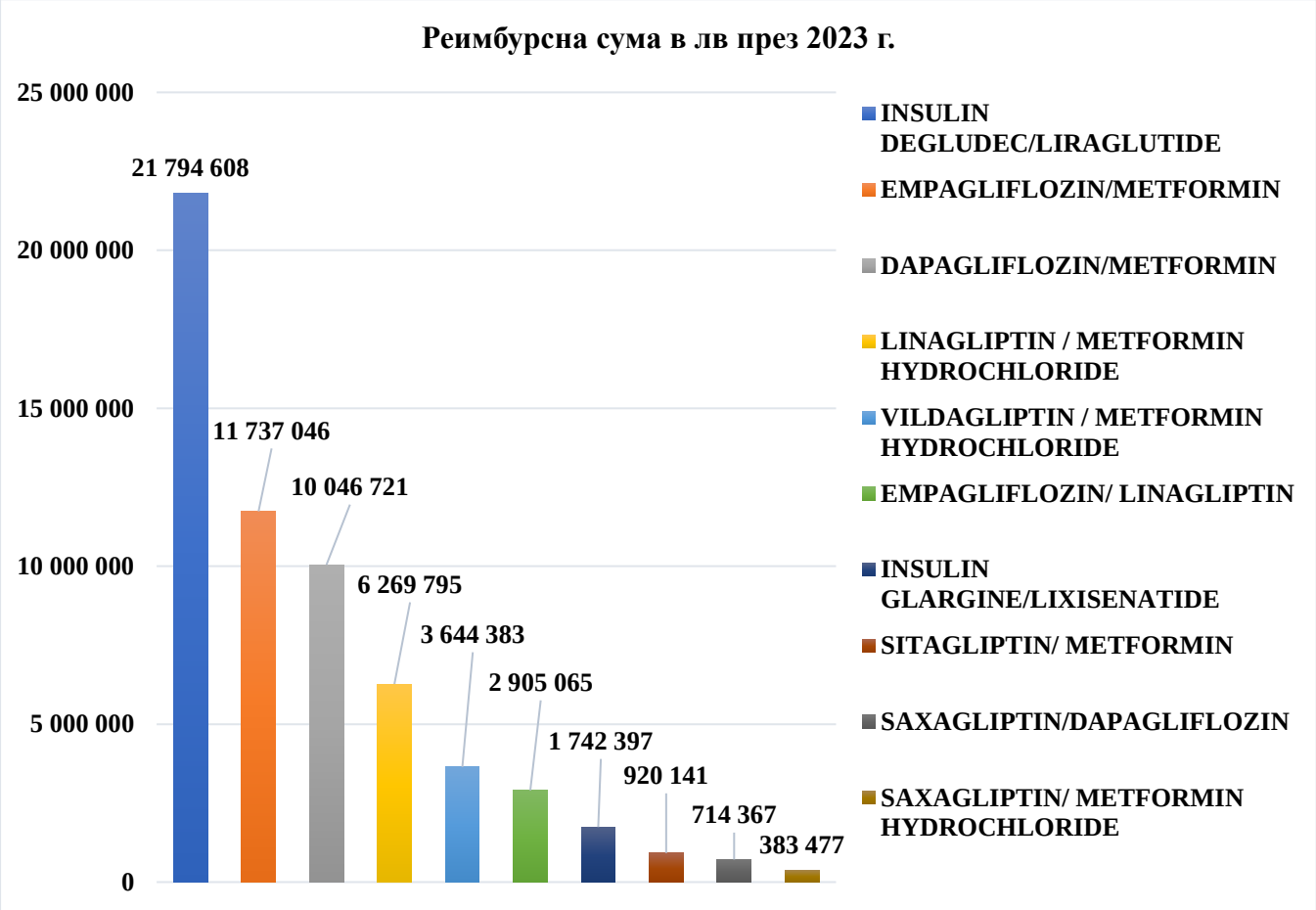
ATC	INN	Количество акт. вещество (mg)	Брой в опаковка	Общ брой DDD
A10BB09	**Gliclazide**	60	56	29 962 935
A10BA02	**Metformin**	850	30	12 709 814
A10BA02	**Metformin**	1000	60	10 110 226
A10BB12	**Glimepiride**	4	30	8 873 887
A10BB09	**Gliclazide**	30	60	7 849 662
A10BA02	**Metformin**	1000	30	5 427 565
A10BB12	**Glimepiride**	3	30	3 927 119
A10BB12	**Glimepiride**	2	30	3 665 505
A10BA02	**Metformin**	850	90	2 828 266
A10BB12	**Glimepiride**	6	30	2 334 763

Общият брой ЗОЛ на терапия с фиксирана дозова комбинация през 2023 година е 138 635. 26% от тях са на терапия с Empagliflozin/Metformin (35 620 ЗОЛ), 22% с Dapagliflozin/ Metformin (30 883 ЗОЛ), 19% с Vildagliptin/Metformin (26 406 ЗОЛ), а 13% с Linagliptin/ Metformin (18 619 ЗОЛ).



Фигура 21. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти по INN според броя опаковки, реимбурсирани от НЗОК през 2023 година

Общият брой опаковки фиксирани дозови комбинации през 2023 година е 1 079 987. Първо място заема Empagliflozin/Metformin с 251 579 опаковки (23%), второ Dapagliflozin/ Metformin с 232 656 опаковки (22%), а трето Vildagliptin/Metformin с 218 008 (20%). Спрямо 2022 година има ръст в броя опаковки Empagliflozin/Metformin с 57 602, като от top ten отпада ФДК Saxagliptin/Dapagliflozin и се появява комбинираният продукт Insulin glargine/ Lixisenatide.



Фигура 22. Топ 10 комбинирани лекарствени продукти по INN според изплатените от бюджета на НЗОК суми през 2023 година

Общата реимбурсна сума за фиксирани дозови комбинации през 2023 година е 60 381 289,39 лв. На първо място е Insulin degludec/Liraglutide с 21 794 608 лв (36 %), на второ Empagliflozin/Metformin с 11 737 046 лв (19%), на трето Dapagliflozin/Metformin с 10 046 721 лв (17%). Спрямо предната година има ръст в реимбурсната сума за Insulin degludec/ Liraglutide с 4 316 578 лв.

Представихме първите 10 комбинирани лекарствени продукти по международни непатентни наименования като реимбурсен разход в левове и като DDD. На първо място е комбинираният продукт Empagliflozin/Metformin 5/1000 mg с реимбурсна сума 7 630 076 лв. Второ място заема Dapagliflozin/Metformin 5/1000 mg с реимбурсна сума 6 483 806 лв.

Спрямо 2022 година се забелязва, че от top 10 листа отпада Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg за сметка на включването на Saxagliptin/Dapagliflozin 5/10 mg.

Таблица 20. Най-предписвани комбинирани лекарствени продукти като разход, съдържащи фиксирани дозови комбинации по търговско наименование и INN през 2023 година

Лекарствен продукт	Активни вещества	Количество акт. вещество (mg)	Брой в опаковка	Реимбурсна сума
Synjardy	**Empagliflozin/Metformin**	5/1000	60	7 630 076 лв
Xigduo	**Dapagliflozin/Metformin**	5/1000	56	6 483 806 лв
Synjardy	**Empagliflozin/Metformin**	5/850	60	4 106 970 лв
Xigduo	**Dapagliflozin/Metformin**	5/850	56	3 562 915 лв
Jentadueto	**Linagliptin/Metformin**	2,5/1000	60	3 494 962 лв
Glyxambi	**Empagliflozin/Linagliptin**	10/5	30	2 905 065 лв
Jentadueto	**Linagliptin/Metformin**	2,5/850	60	2 774 832 лв
Daltex	**Vildagliptin/Metformin**	50/850	60	1 182 598 лв
Daltex	**Vildagliptin/Metformin**	50/1000	60	877 118 лв
Qtern	**Saxagliptin/Dapagliflozin**	5/10	30	714 367 лв

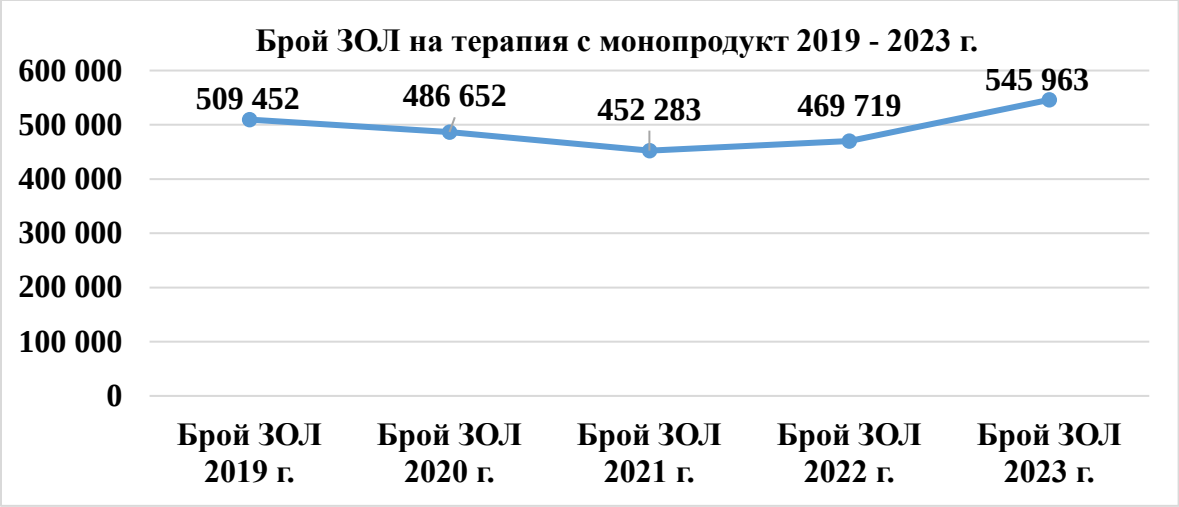
По абсолютна стойност в DDD, както през 2022 година, така и през 2023 година първо място заема Dapagliflozin/Metformin 5/1000 mg с 8 387 460 DDD, а второ отново Empagliflozin/Metformin 5/1000 mg със 7 855 505 DDD. Спрямо предходната година се наблюдава значително намаляване на общия брой DDD Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg с близо 2 152 688 DDD.

Таблица 21. Най- предписвани комбинирани лекарствени продукти като DDD/ година, съдържащи фиксирани дозови комбинации по търговско наименование и INN през 2023 година

Лекарствен продукт	Активни вещества	Количество акт. вещество (mg)	Брой в опаковка	Общ брой DDD
Xigduo	**Dapagliflozin/Metformin**	5/1000	56	8 387 460
Synjardy	**Empagliflozin/Metformin**	5/1000	60	7 855 505
Jentadueto	**Linagliptin/Metformin**	2,5/1000	60	4 827 296
Xigduo	**Dapagliflozin/Metformin**	5/850	56	4 293 068
Synjardy	**Empagliflozin/Metformin**	5/850	60	3 674 632
Jentadueto	**Linagliptin/Metformin**	2,5/850	60	3 549 279
Daltex	**Vildagliptin/Metformin**	50/850	60	3 461 719
Daltex	**Vildagliptin/Metformin**	50/1000	60	2 940 060
Janumet	**Sitagliptin/Metformin**	50/1000	56	2 458 753
Eucreas	**Vildagliptin/Metformin**	50/1000	60	2 113 140

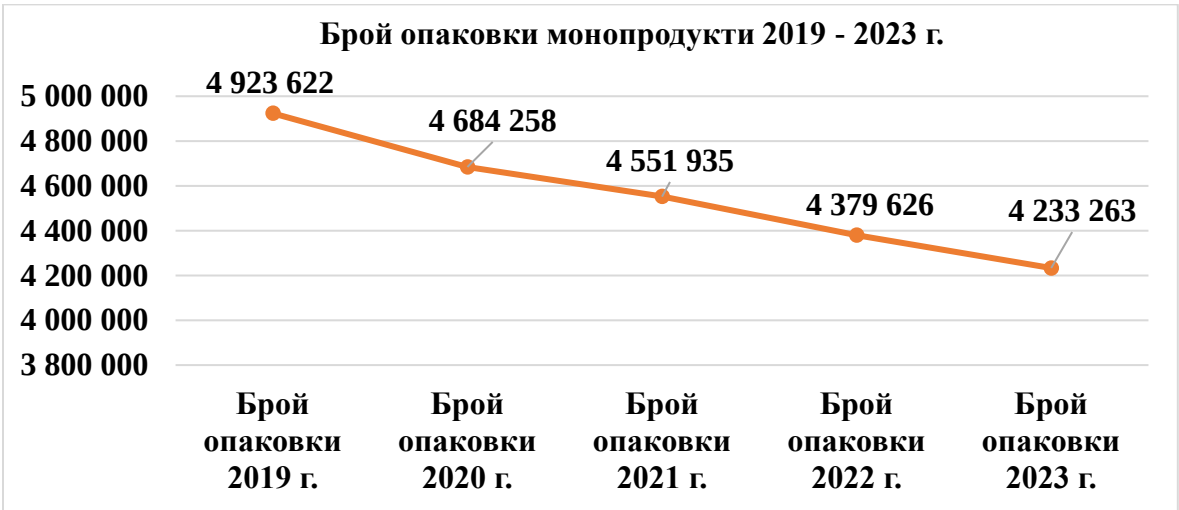
По аналогия с 2019 и 2023 година оценихме лекарствената употреба на глюкозопонижаващи продукти за лечение на захарен диабет тип 2 на макроравнище по данни от регистрите на НЗОК за периода 2020-2022 година, като резултатите са представени в **Приложение I.**

За да определим тенденциите в разходване на бюджетните средства на НЗОК за захарен диабет тип 2, изчислихме дяловите съотношения за избрания 5-годишен период на анализ.



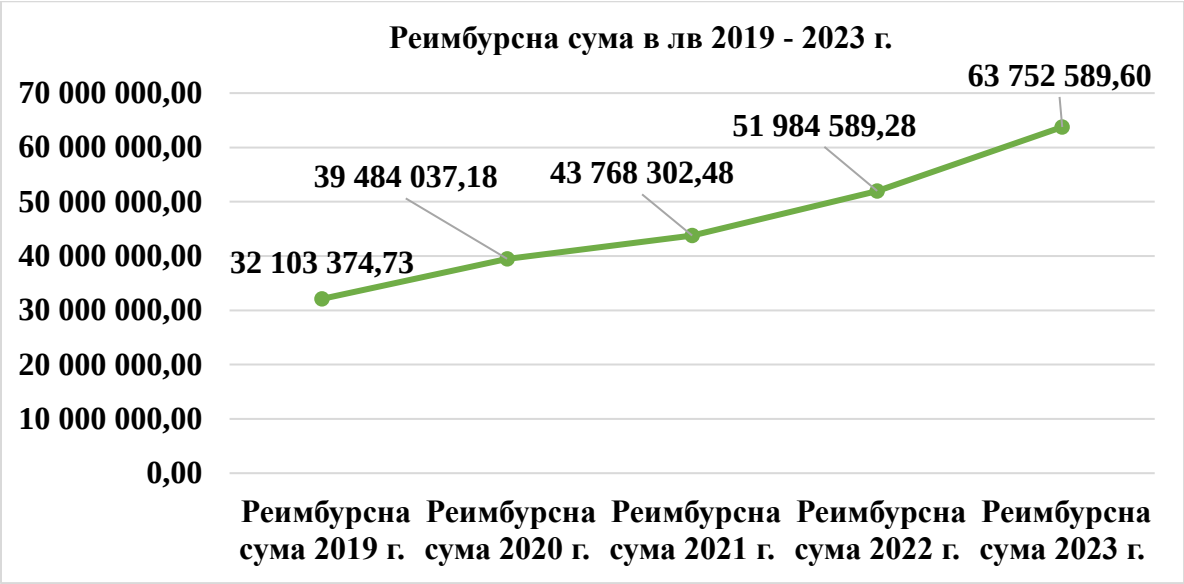
Фигура 23. Общ брой ЗОЛ на терапия с монопродукти за периода 2019-2023 година

Наблюдава се спад в броя ЗОЛ на терапия с монопродукт през 2020 и 2021 година, което най-вероятно се дължи на пандемията от COVID-19. Забелязва се ръст през 2022 и 2023 година, когато броят на пациентите на терапия с монопродукт достига 545 963 души, което представлява увеличение от 7,2 % спрямо 2019 година.



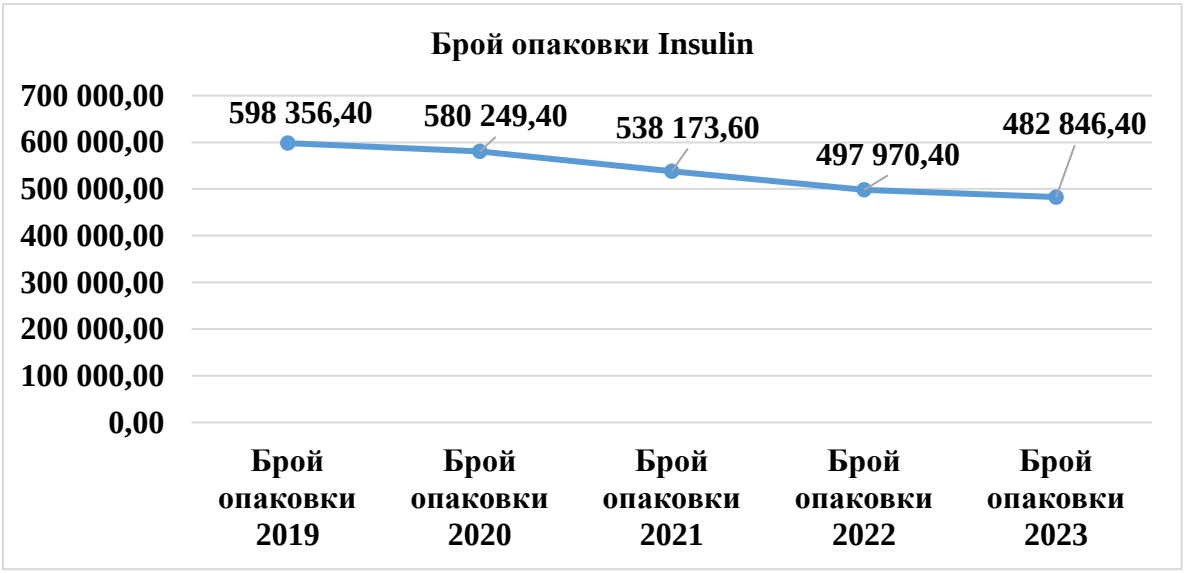
Фигура 24. Общ брой опаковки монопродукти, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

Забелязва се намаление на общия брой опаковки монопродукти от 2019 до 2023 година с близо 14%. Това намаление е за сметка на увеличението на общия брой опаковки комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации.



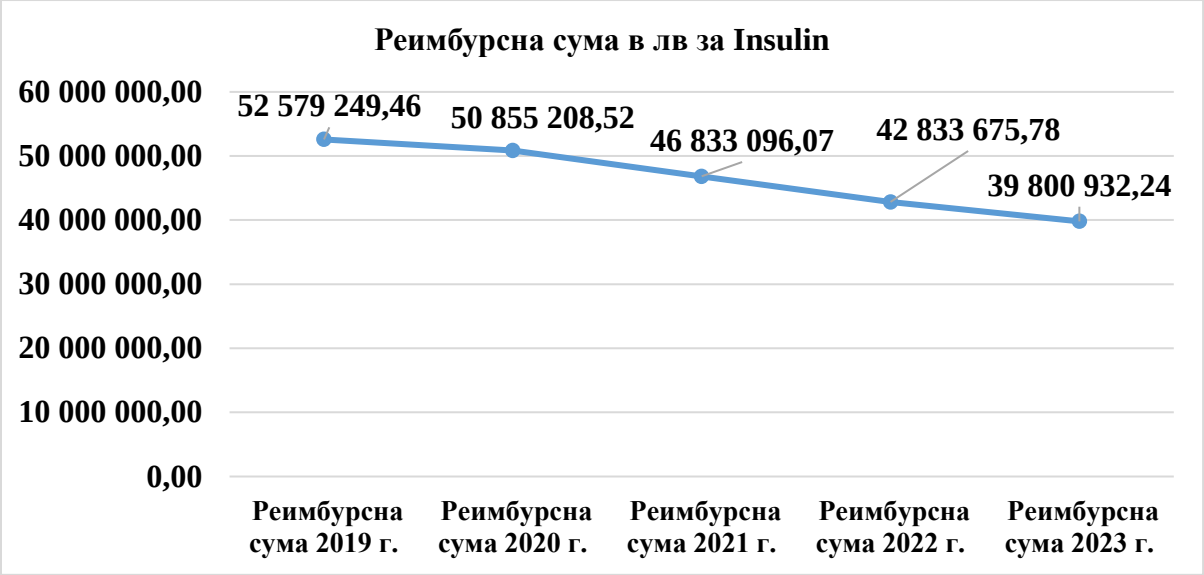
Фигура 25. Обща реимбурсна сума в лева за монопродукти за периода 2019-2023 година

Вижда се значителен ръст на общата реимбурсна сума за монопродукти за 5 години от 32 103 374 лв през 2019 година до 63 752 589 лв през 2023 година. Това се дължи на увеличаването на лекарствената употреба на класовете GLP-1 RA и SGLT2 Inh.



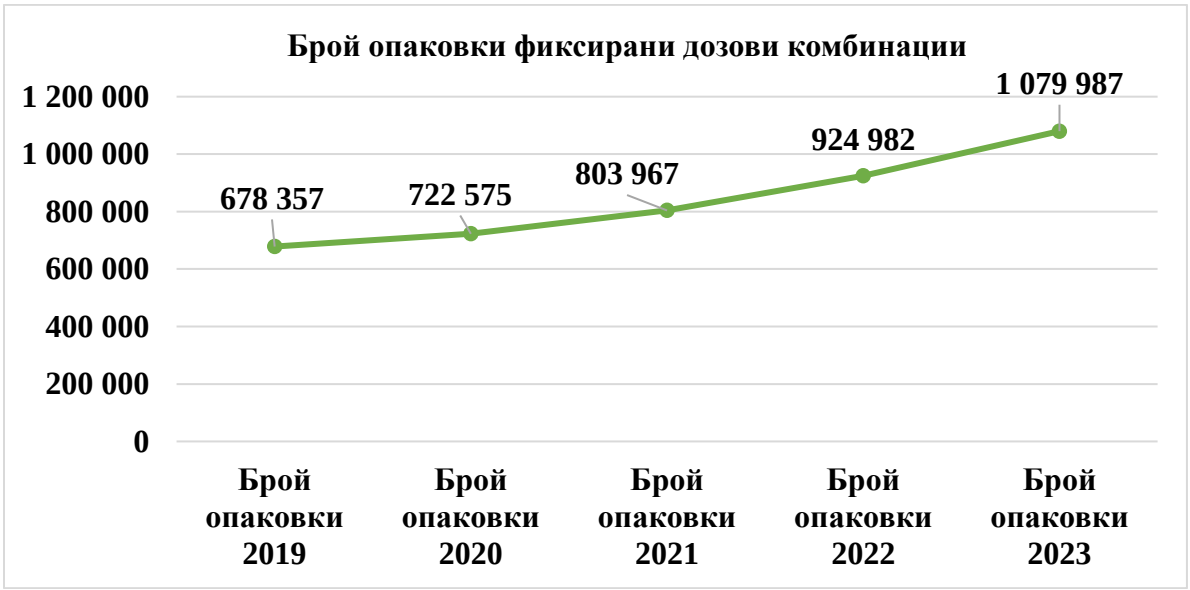
Фигура 26. Брой опаковки Insulin, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

При броя опаковки Insulin (Insulin aspart, Insulin human, Insulin degludec, Insulin Lispro, Insulin glargine, Insulin detemir, Insulin Glulisine, Insulin Degludec/Insulin Aspart), реимбурсирани от НЗОК за периода 2019-2023 година, се наблюдава спад със 115 510 опаковки за 5 години.



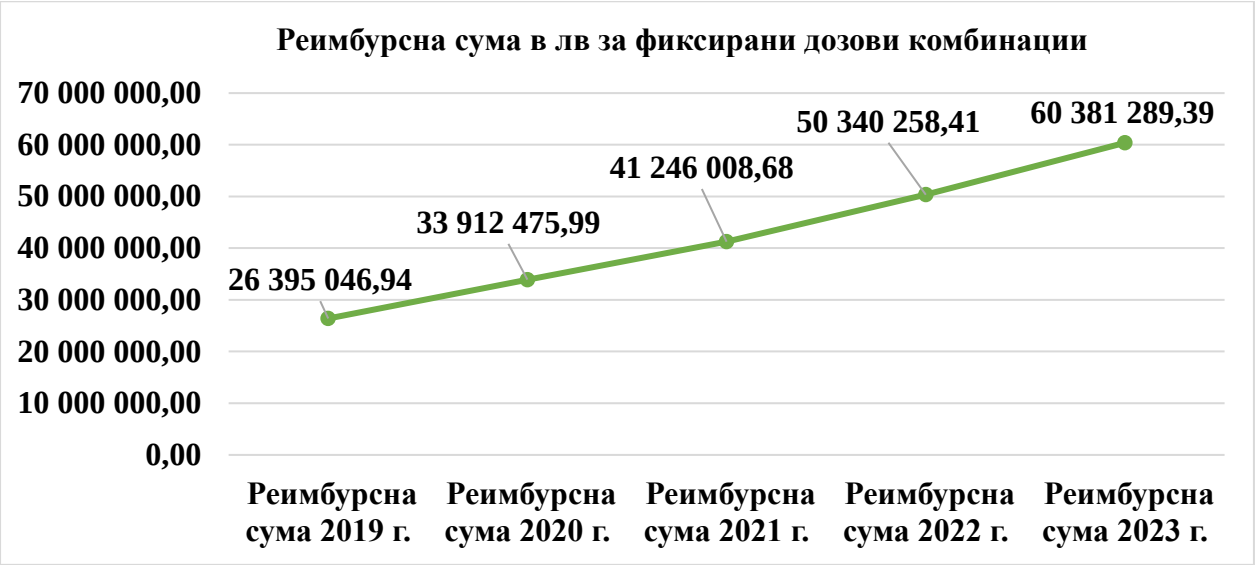
Фигура 27. Реимбурсна сума в лева за Insulin за периода 2019-2023 година

Забелязва се спад в общата реимбурсна сума за Insulin с 12 778 317 лв. през 2023 година спрямо 2019 година.



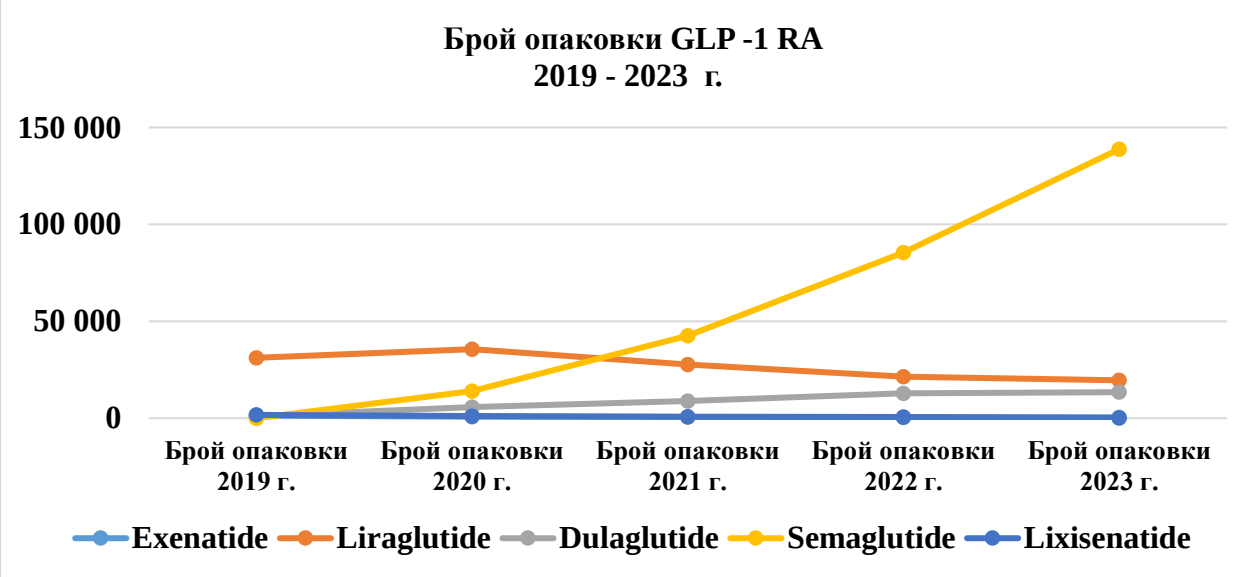
Фигура 28. Брой опаковки комбинирани лекарствени продукти, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

Забелязва се значителен ръст на общия брой опаковки комбинирани лекарствени продукти, реимбурсирани от НЗОК за 5 години, от 678 357 опаковки през 2019 година до 1 079 987 през 2023 година, което се равнява на увеличение с близо 59,3 %.



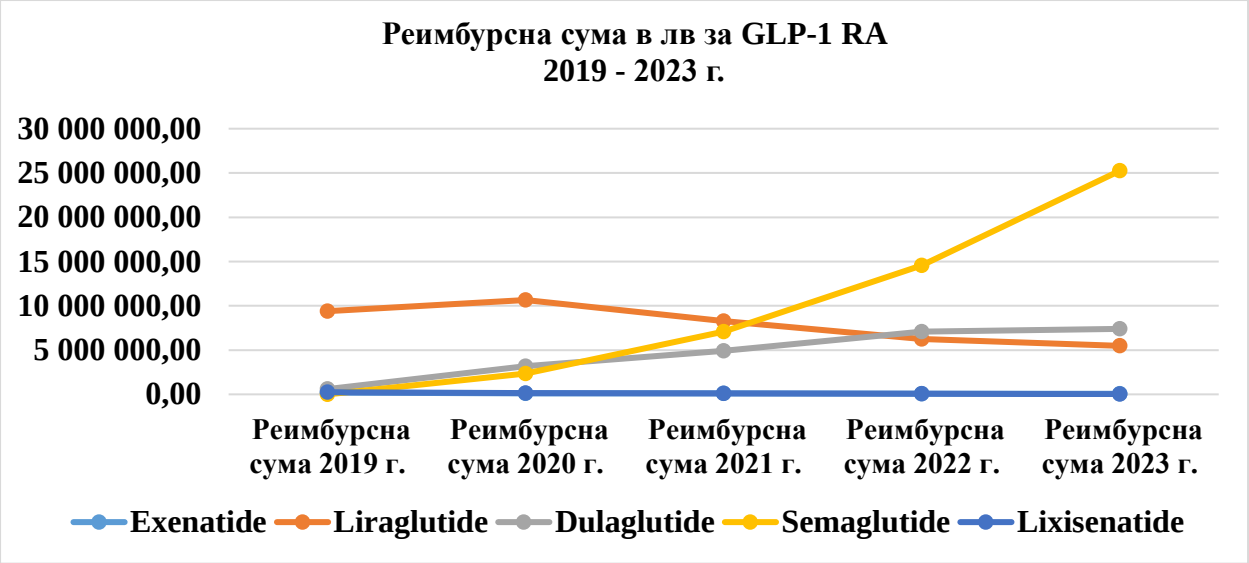
Фигура 29. Реимбурсна сума в лева за комбинирани лекарствени продукти за периода 2019-2023 година

Реимбурсната сума за комбинирани лекарствени продукти бележи също значителен ръст от 2019 година, когато тя е била 26 395 046 лв, до 60 381 289 лв през 2023 година.



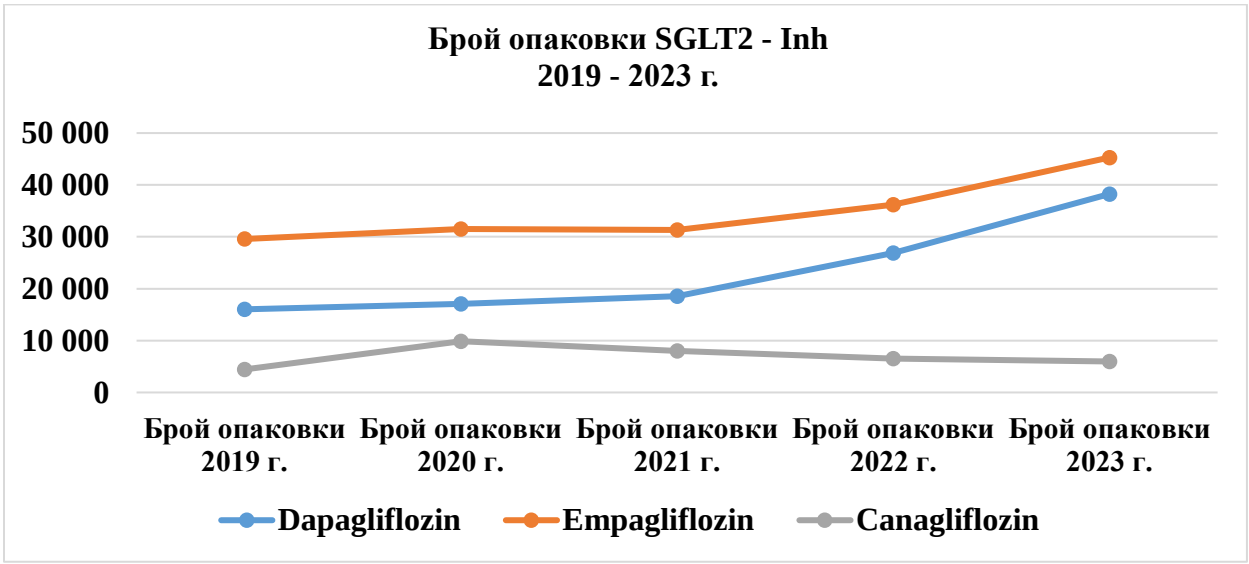
Фигура 30. Брой опаковки от клас GLP-1 RA, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

Общият брой опаковки GLP-1 RA бележи значителен ръст от 2019 година, когато те са били 35 315, а през 2023 година общият им брой достига 172 348. До 2020 година водещ от този клас е бил INN Liraglutide, а от 2021 година до 2023 година първо място заема INN Semaglutide.



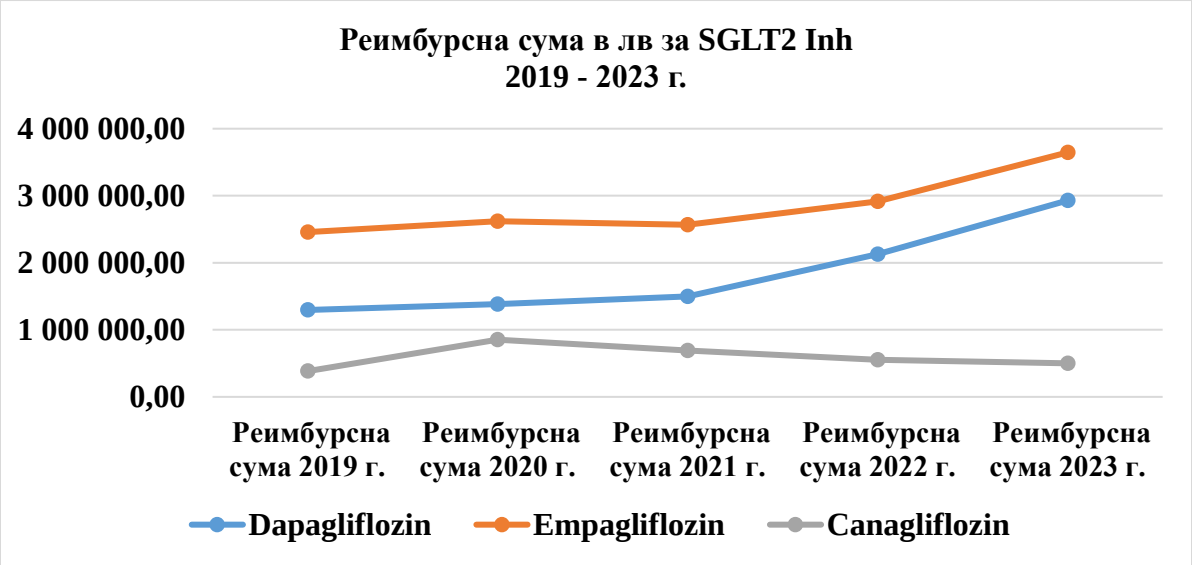
Фигура 31. Реимбурсна сума в лева за клас GLP-1 RA за периода 2019-2023 година

Реимбурсната сума за GLP-1 RA бележи ръст за 5 години от 10 446 994 лв. през 2019 година до 38 201 126 лв. през 2023 година. До 2021 година водещ е Liraglutide, а от 2022 година първо място заема Semaglutide, чиято реимбурсна сума през 2023 година достига 25 244 018,59 лв.



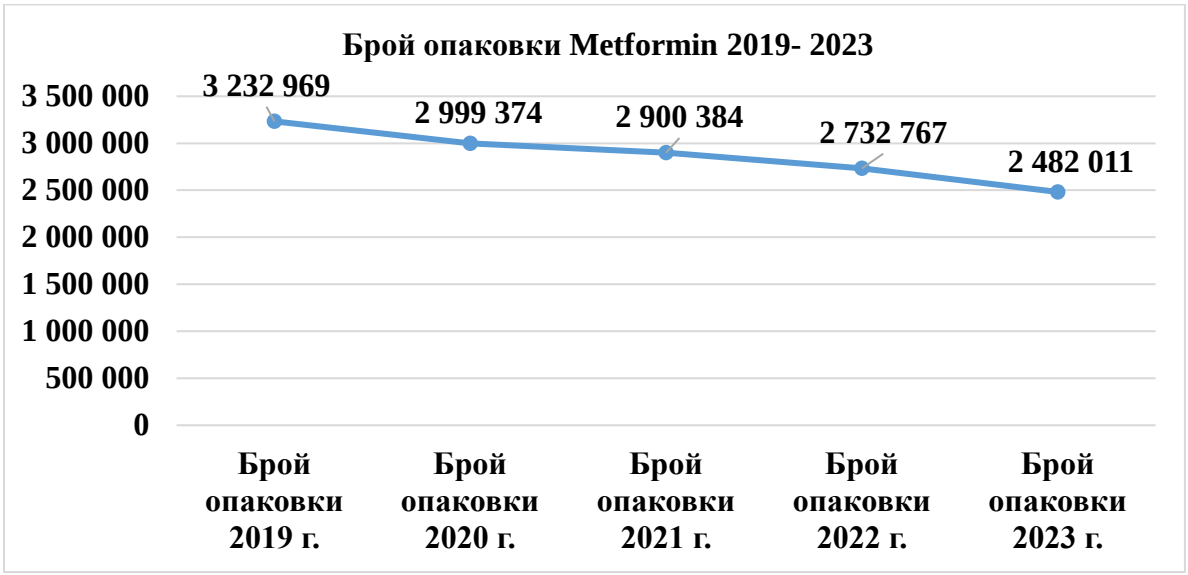
Фигура 32. Брой опаковки от клас SGLT2 Inh, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

Общият броят опаковки SGLT2 Inh, реимбурсирани от НЗОК, бележи ръст за 5 години от 50 056 опаковки през 2019 година до 89 547 опаковки през 2023 година. Водещ от този клас през целия анализиран период е INN Empagliflozin, а второ място заема Dapagliflozin. При Canagliflozin се наблюдава спад в броя опаковки от 2021 година до 2023 година.



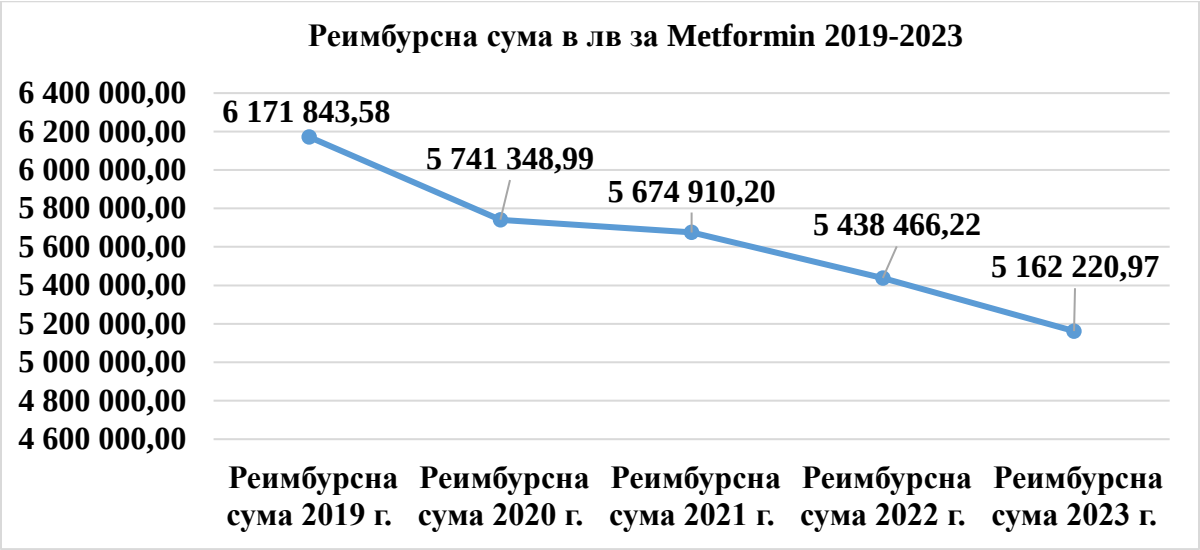
Фигура 33. Реимбурсна сума в лева за клас SGLT2 Inh за периода 2019-2023 година

Реимбурсната сума за SGLT2 Inh се е увеличила от 4 137 984 лв през 2019 година до 7 074 642 лв през 2023 година. Водещ през целия анализиран период е INN Empagliflozin с реимбурсна сума 3 645 818, 41 лв. При INN Canagliflozin се забелязва спад в реимбурсната сума от 2021 г. до 2023 г.



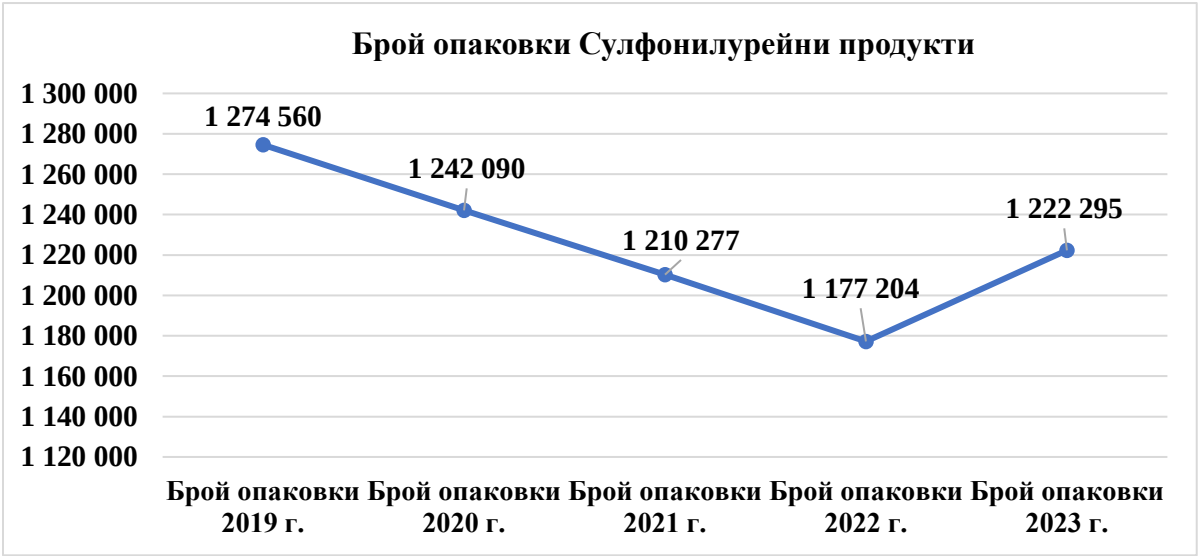
Фигура 34. Брой опаковки от клас бигваниди, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

Наблюдава се спад в броя опаковки Metformin за 5 години с близо 23,5% - намаление от 3 232 969 опаковки през 2019 година до 2 472 011 опаковки през 2023 година, което се дължи на увеличената използваемост на класове GLP-1 RA и SGLT2 Inh.



Фигура 35. Реимбурсна сума в лева за клас бигваниди за периода 2019-2023 година

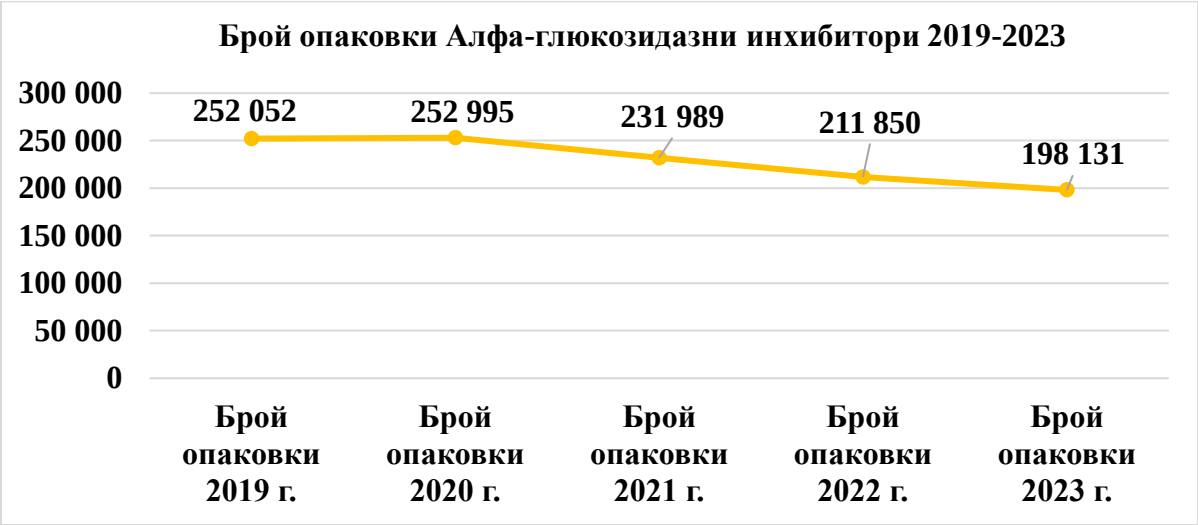
Общата сума, реимбурсирана от НЗОК за INN Metformin, е намаляла с 1 009 623 лв. или с близо 16,36 % през 2023 година спрямо 2019 година, когато тя е била 6 171 843,58 лв.



Фигура 36. Брой опаковки сулфонилурейни продукти, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

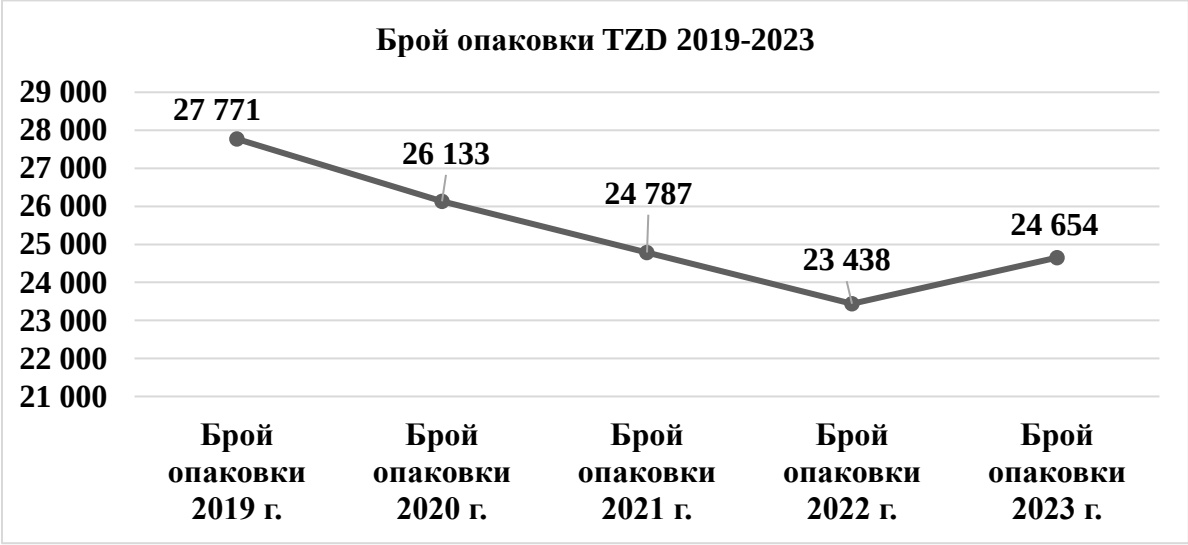
Общият брой опаковки сулфонилурейни продукти, реимбурсирани от НЗОК, бележи спад от 2019 година до 2022 година. Водещ от този клас е Gliclazide. През 2023 година се наблюдава ръст в броя опаковки с близо 4 % спрямо 2022 година. Общата реимбурсна сума

за сулфонилурейни продукти бележи процентен ръст от 29,6 % за 5 години - от 7 375 345 лв. през 2019 година до 9 559 857 лв. през 2023 година. Gliclazide е водещ през всичките години.



Фигура 37. Брой опаковки алфа-глюкозидазни инхибитори, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

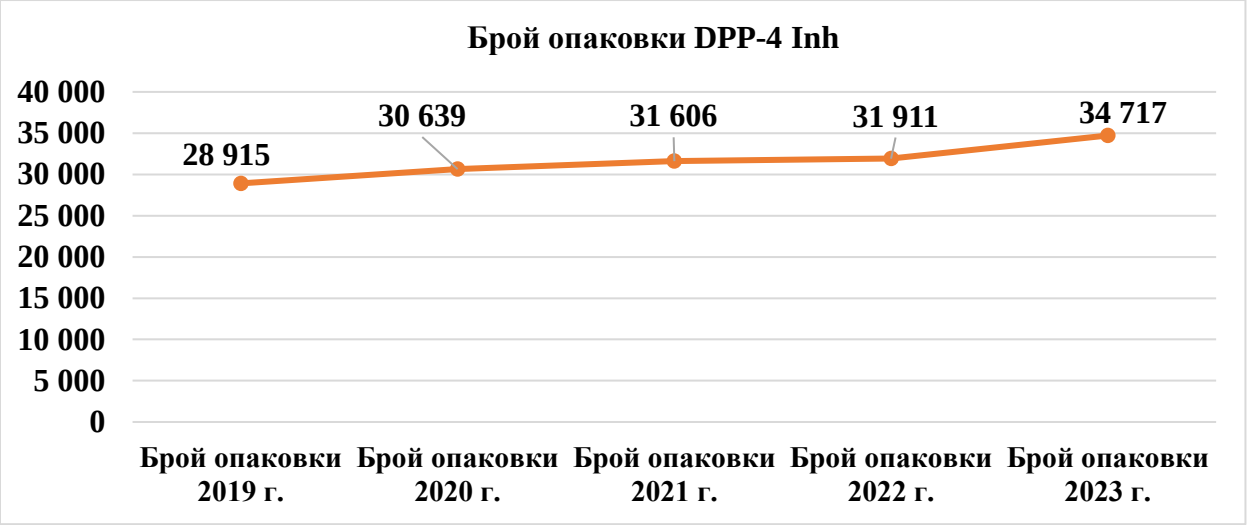
При Acarbose се наблюдава спад в броя опаковки от 2021 година (231 989 опаковки) до 2023 година, когато броят им е 198 131. Процентното намаление е с около 21,4%. От 2021 година до 2023 година при Acarbose се забелязва спад в реимбурсната сума (от 1 711 795,93 лв до 1 462 066,59 лв). Процентното намаление за 5 години е близо 19,6%.



Фигура 38. Брой опаковки TZD, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

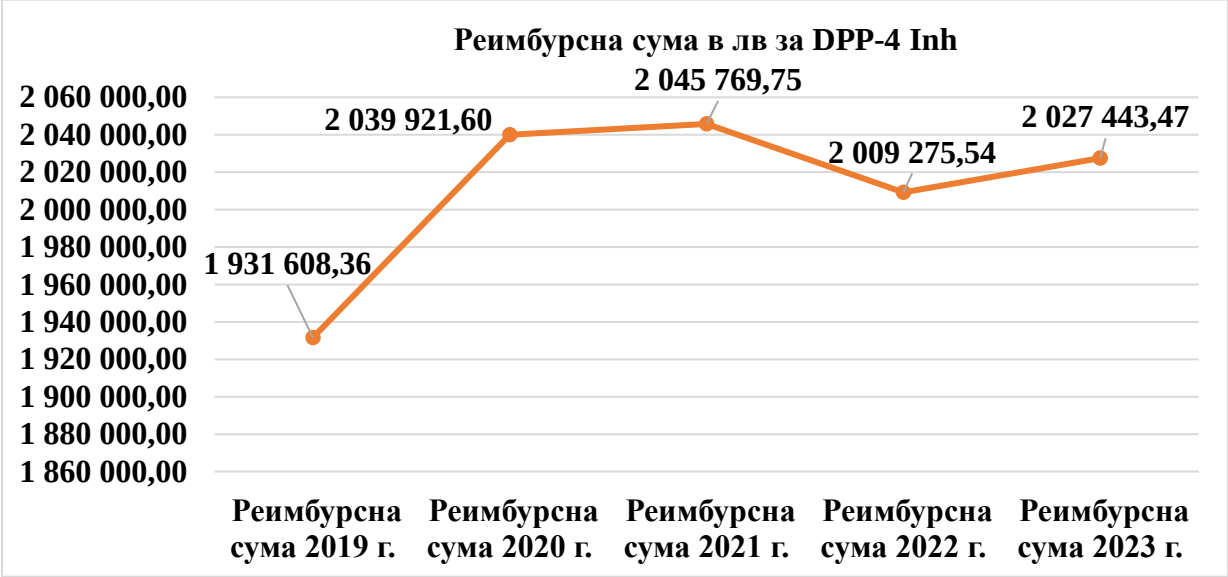
При тиазолидиндионите се наблюдава спад в броя опаковки от 2019 (27 771) до 2022 година (23 438). През 2023 година се забелязва увеличение с 5 % спрямо 2022 година.

Реимбурсната сума за тиазолидиндиони бележи спад от 2019 до 2021 година (от 118 341,53 лв до 98 697,41 лв). През 2022 година и 2023 година се забелязва значим ръст в реимбурсната сума, като в сравнение с 2019 година, през 2023 година процентният ръст е с 83,3 %. Общата реимбурсна сума през 2023 година е 216 963,47 лева спрямо 124 586,47 лв през 2022 година.



Фигура 39. Брой опаковки DPP-4 Inh, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

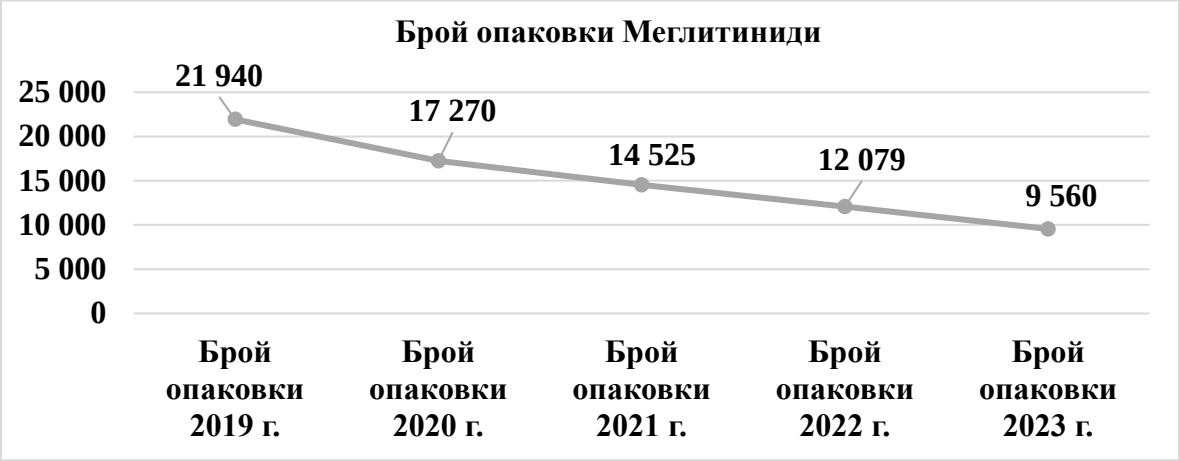
Броят опаковки DPP-4 Inh бележи процентен ръст от 20,1 % от 2019 (28 915) до 2023 година (34 717). Водещ от този клас е INN Linagliptin, следван от Sitagliptin и на последно място Vildagliptin.



Фигура 40. Реимбурсна сума в лева за DPP-4 Inh за периода 2019-2023 година

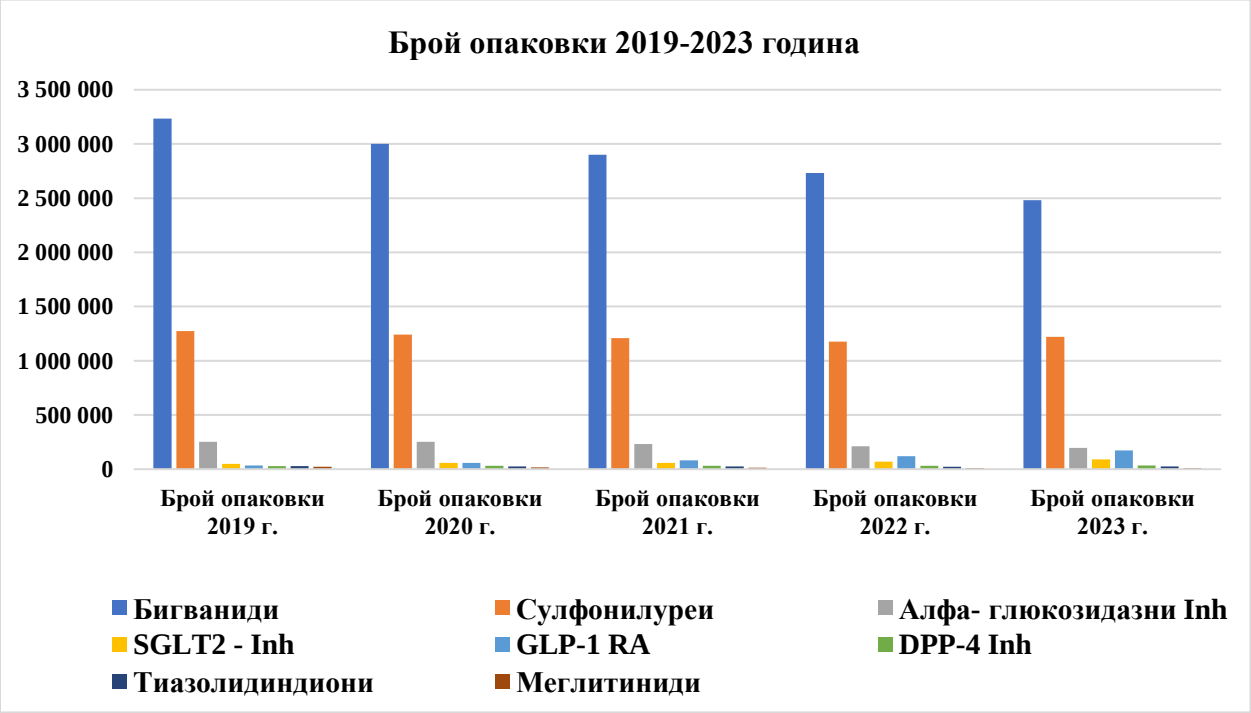
При реимбурсната сума за DPP-4 Inh от 2019 до 2021 година се забелязва ръст. През 2022 година се наблюдава спад, а през 2023 година отново има ръст. Процентният ръст от 2019 до

2023 година е близо 5%. По реимбурсна сума водещ от класа е Linagliptin, следван от Sitagliptin и Vildagliptin.



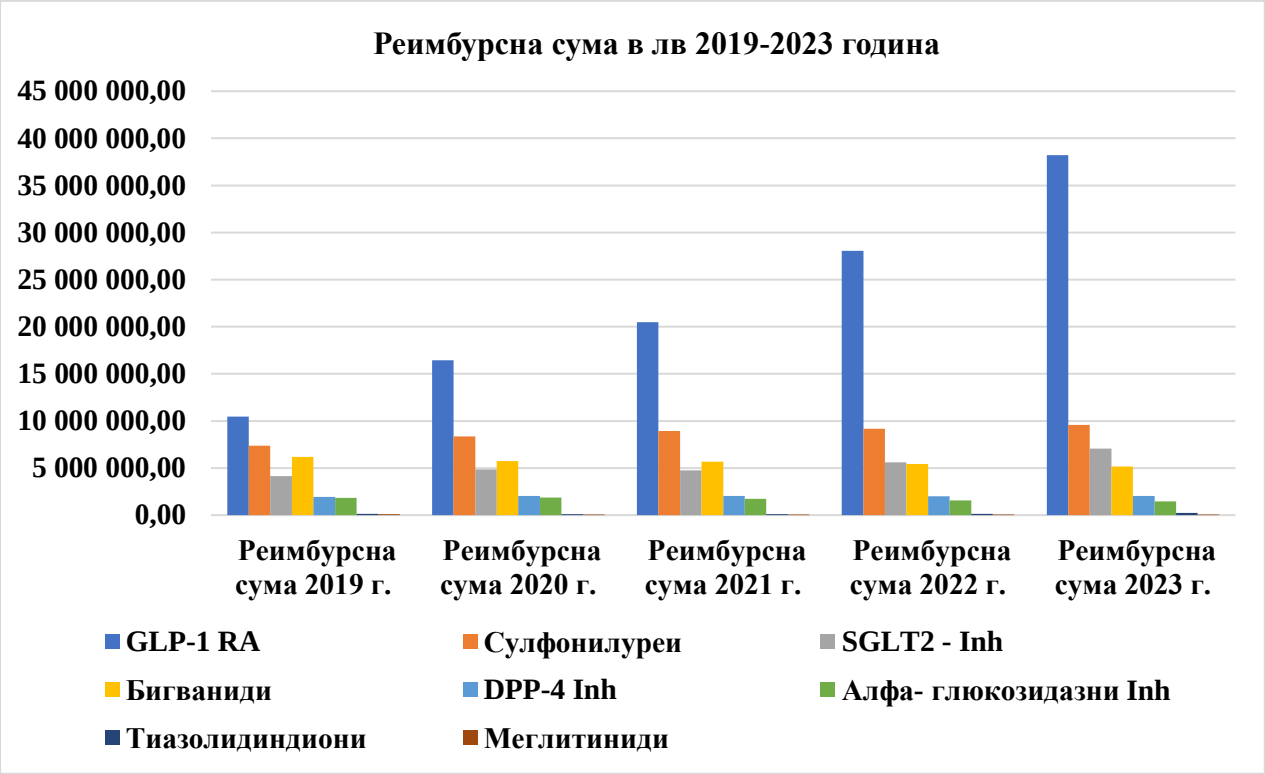
Фигура 41. Брой опаковки меглитиниди, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година

Броят опаковки меглитиниди бележи значителен спад за 5 години – от 21 940 опаковки през 2019 година до 9 560 през 2023 година, което се равнява на спад с близо 56,3%. Реимбурсната сума за меглитиниди също намалява през целия анализиран период от 102 817 лв през 2019 година до 48 268 лв през 2023 година, което се равнява на значителен спад с близо 53% за 5 години.



Фигура 42. Брой опаковки неинсулинови глюкозопонижаващи продукти, реимбурсирани от НЗОК, за периода 2019-2023 година, разпределени по класове

Както се наблюдава от фигура 42 за периода 2019-2023 година водещите класове неинсулинови глюкозопонижаващи продукти по брой опаковки, реимбурсирани от НЗОК, са на първо място бигваниди, следвани от сулфонилурейни продукти и алфа-глюкозидазни инхибитори. За анализирания 5-годишен период се забелязва повишаване на броя опаковки GLP-1 RA и SGLT2 Inh, реимбурсирани от НЗОК.

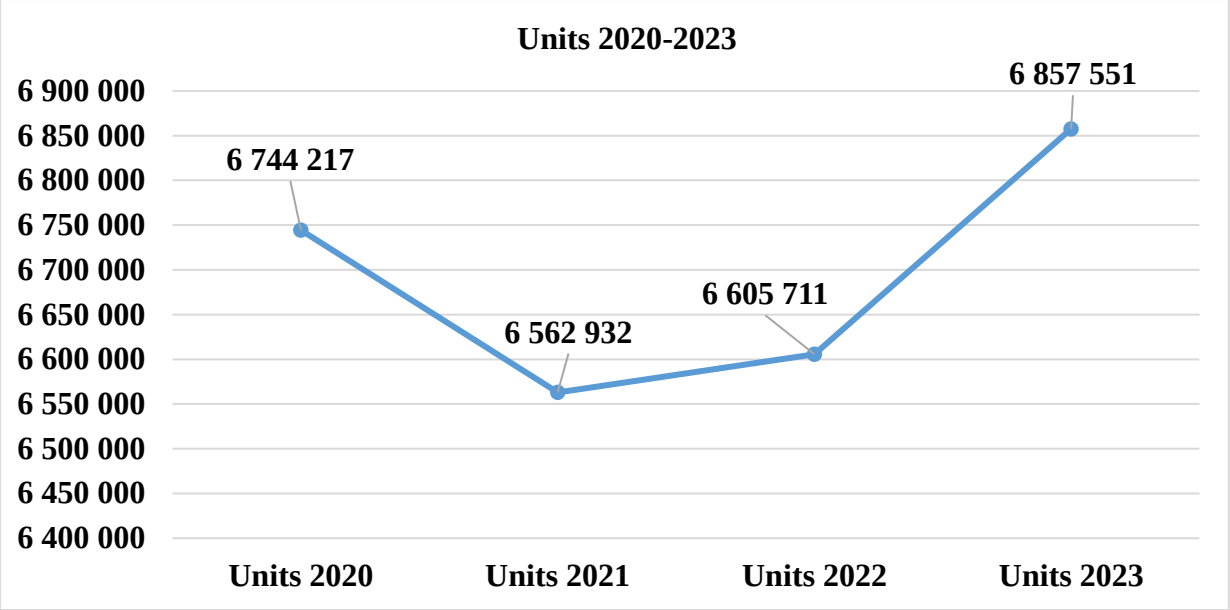


Фигура 43. Реимбурсна сума в лева за неинсулинови глюкозопонижаващи продукти за периода 2019-2023 година, разпределена по класове

За анализирания 5-годишен период водещ клас по бюджетен разход са GLP-1 RA, следвани от сулфонилурейни продукти, бигваниди и SGLT2 Inh. През 2023 година реимбурсната сума е най-висока за клас GLP-1 RA - 38 201 126 лв, второ място заемат сулфонилурейните продукти с 9 559 857 лв, трето SGLT2 Inh -7 074 642 лв, следвани от бигваниди с реимбурсна сума 5 162 220 лв.

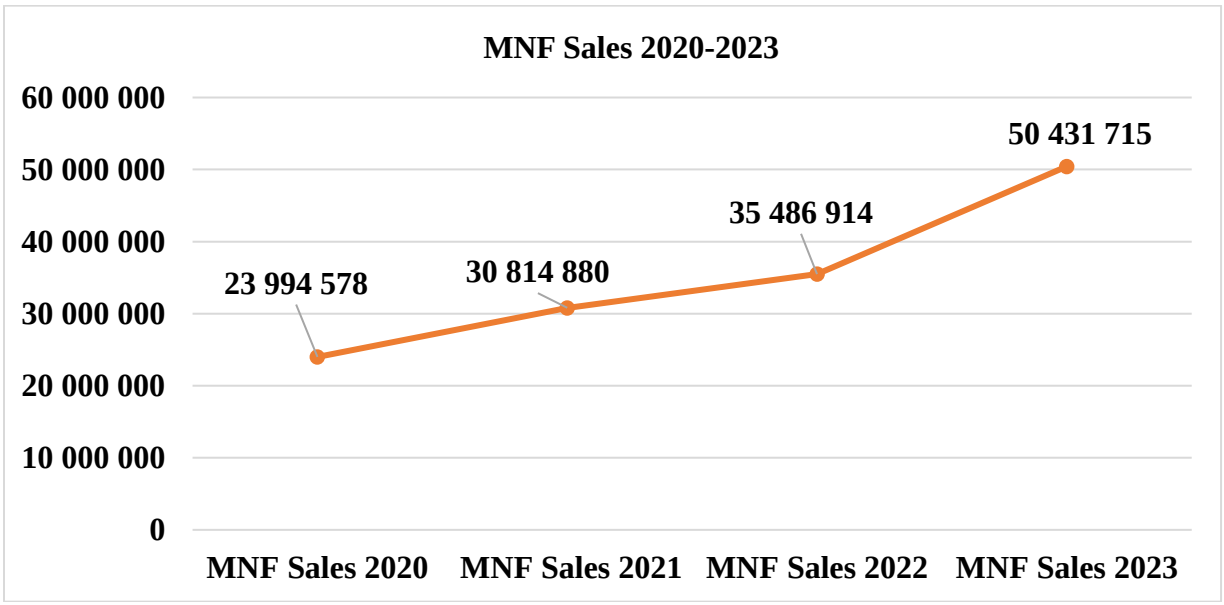
IV.6.2. Маркетингов анализ на пазара на неинсулинови глюкозопонижаващи продукти

За да определим тенденциите по отношение на разходите за целия пазар на неинсулинови глюкозопонижаващи продукти в стойност [MNF (Manufacturers) sales] и в опаковка (units), извършихме маркетингово проучване на пазара чрез анализ на IMS данни. За целта анализирахме данни за лекарствени продукти с INN: Metformin, Glimepiride, Gliclazide, Acarbose, Exenatide, Liraglutide, Lixisenatide, Dulaglutide, Semaglutide, Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Pioglitazone и Repaglinide. Проследяваният от нас период е 2020 година-2023 година.



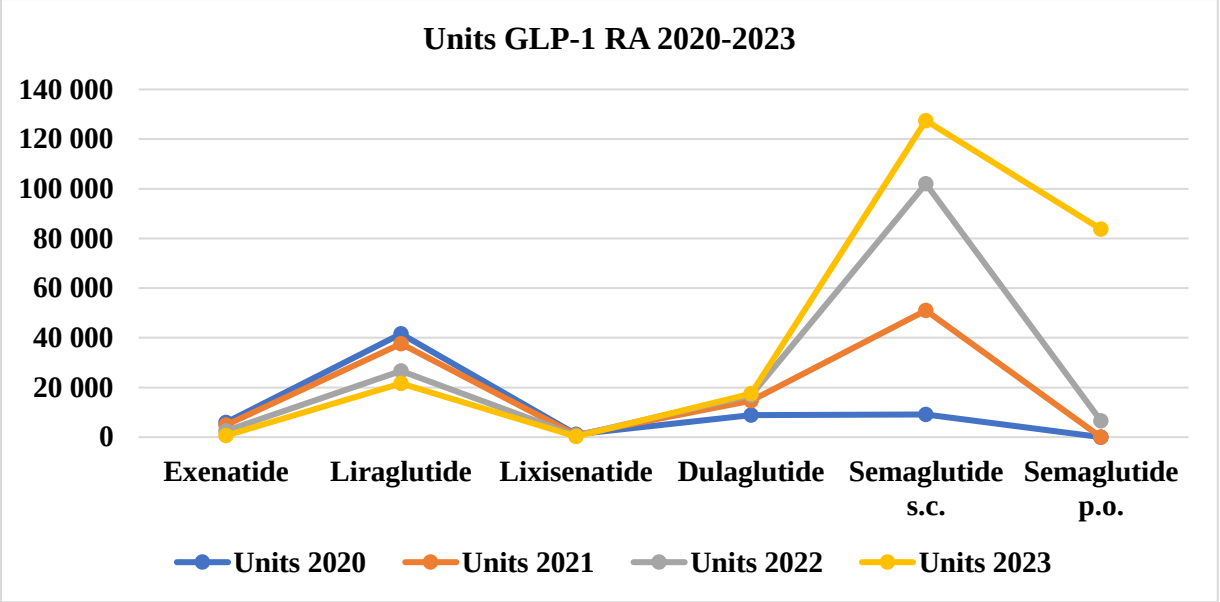
Фигура 44. Общ брой опаковки за периода 2020-2023

При общия брой опаковки неинсулинови антидиабетни продукти през 2021 година се забелязва спад спрямо 2020 година. През 2022 и 2023 година се наблюдава ръст в броя опаковки с близо 3,81%, като през 2023 година броят им е 6 857 551.



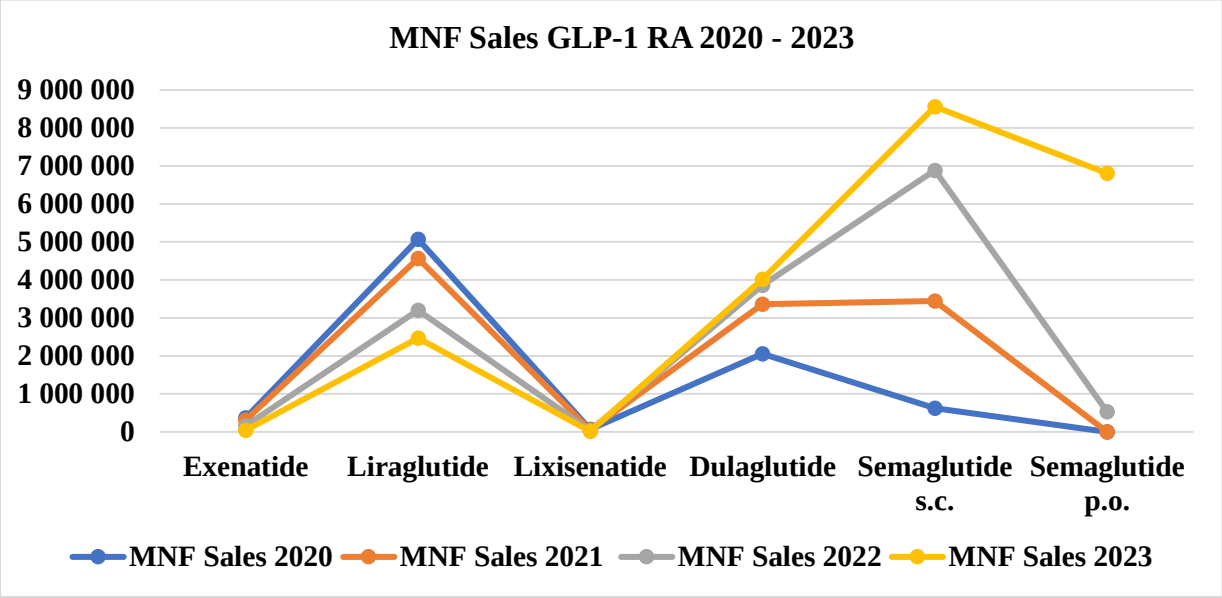
Фигура 45. MNF Sales в евро за периода 2020 – 2023

Забелязва се значителен ръст в продажбите на неинсулинови глюкозопонижаващи продукти за 4 години - от 23 994 578 евро през 2020 година до 50 431 715 евро през 2023 година, което се равнява на 110% увеличение.



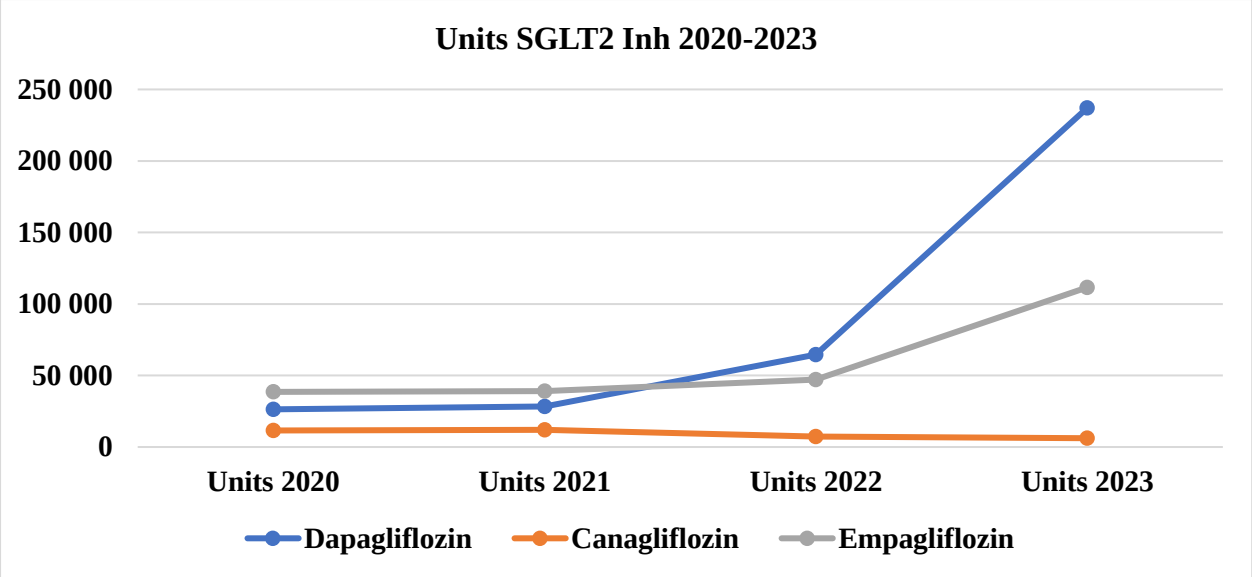
Фигура 46. Общ брой опаковки GLP-1 RA за периода 2020-2023

През 2020 година водещ по брой опаковки от клас GLP-1 RA е INN Liraglutide с 37 661 опаковки. През 2021, 2022 и 2023 година водещ е Semaglutide, прилаган s.c., съответно с 51 017, 102 018 и 127 463 опаковки през 2023 година.



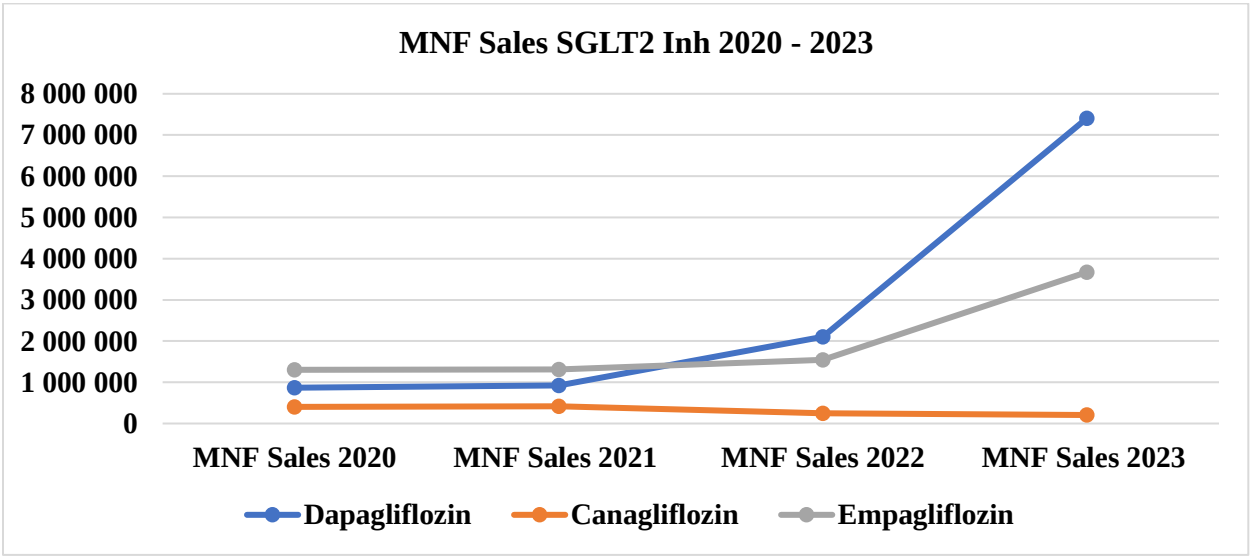
Фигура 47. MNF Sales GLP-1 RA в евро за периода 2020 - 2023

През 2020 година и 2021 година водещ от GLP-1 RA е Liraglutide, следван от Dulaglutide и Semaglutide. През 2022 и 2023 година водещ е Semaglutide, прилаган s.c. Към 2023 година продажбите му се равняват на 8 562 185 евро спрямо 621 412 евро през 2020 година.



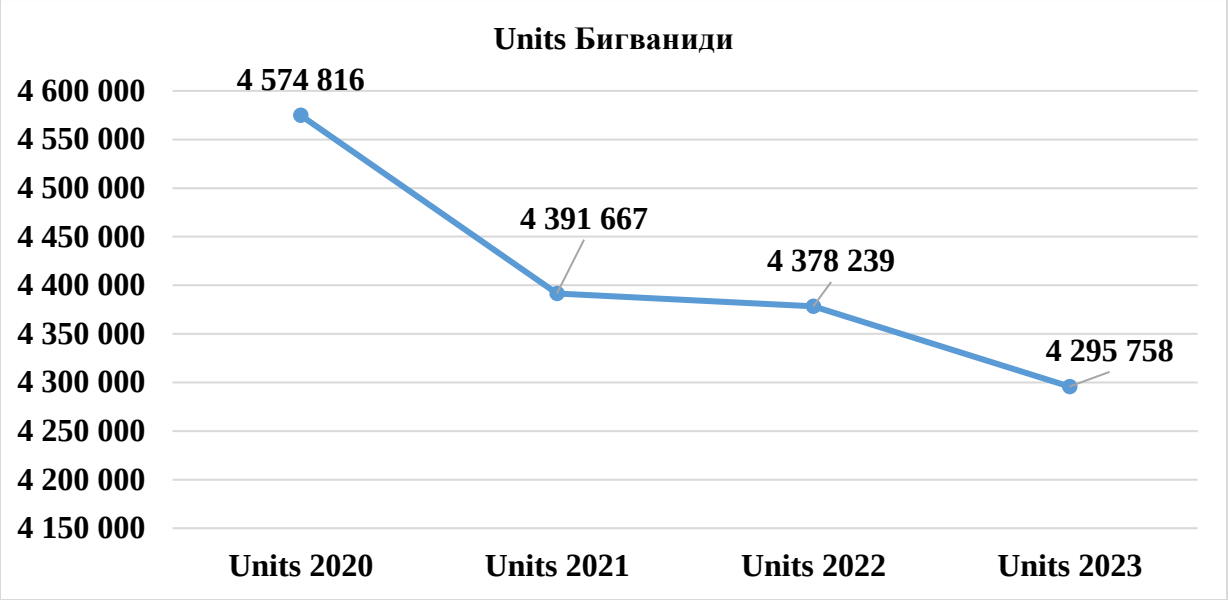
Фигура 48. Общ брой опаковки SGLT2 Inh за периода 2020- 2023

През 2020 и 2021 година водещ от клас SGLT2 Inh е Empagliflozin, а през 2022 и 2023 година - Dapagliflozin с общо 237 029 опаковки през 2023 година. При Canagliflozin се наблюдава намаление на броя опаковки от 11 456 опаковки през 2020 до 6 146 опаковки през 2023 година.



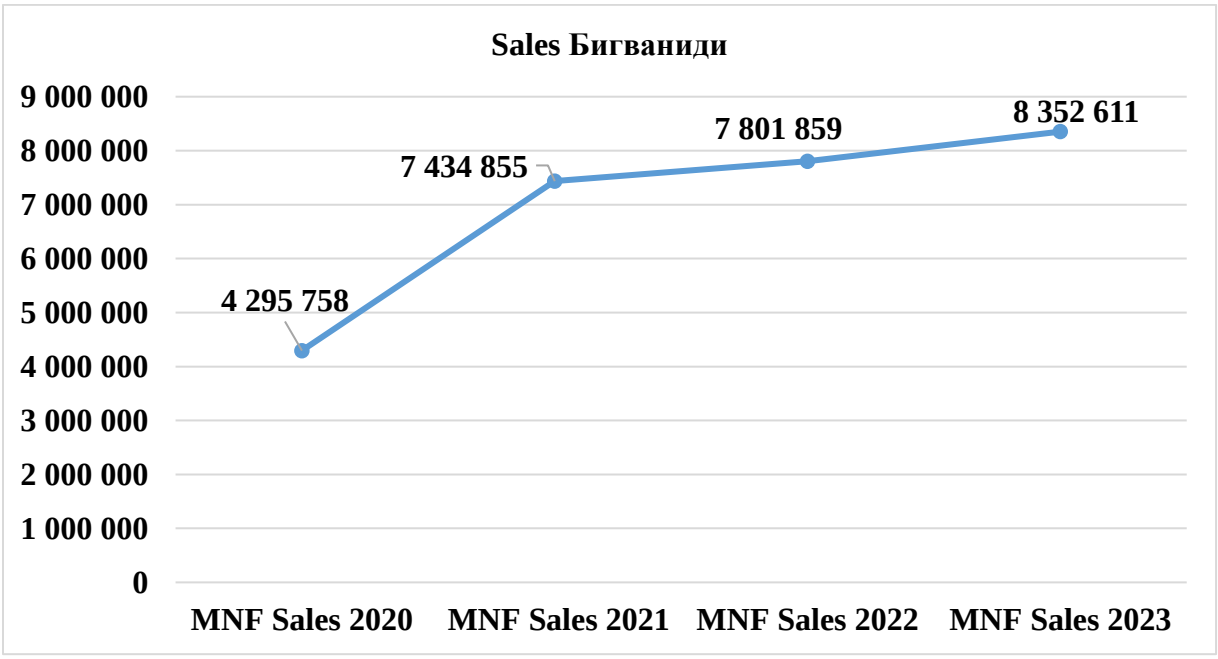
Фигура 49. MNF Sales SGLT2 Inh в евро за периода 2020 - 2023

През 2020 и 2021 година водещ по продажби от SGLT2 Inh е Empagliflozin, а през 2022 и 2023 година - Dapagliflozin с продажби, равняващи се на 7 407 621 евро през 2023 година спрямо 2 104 937 евро през 2022 година. При Canagliflozin се забелязва спад в продажбите от 399 983 евро през 2020 до 206 642 евро през 2023 година.



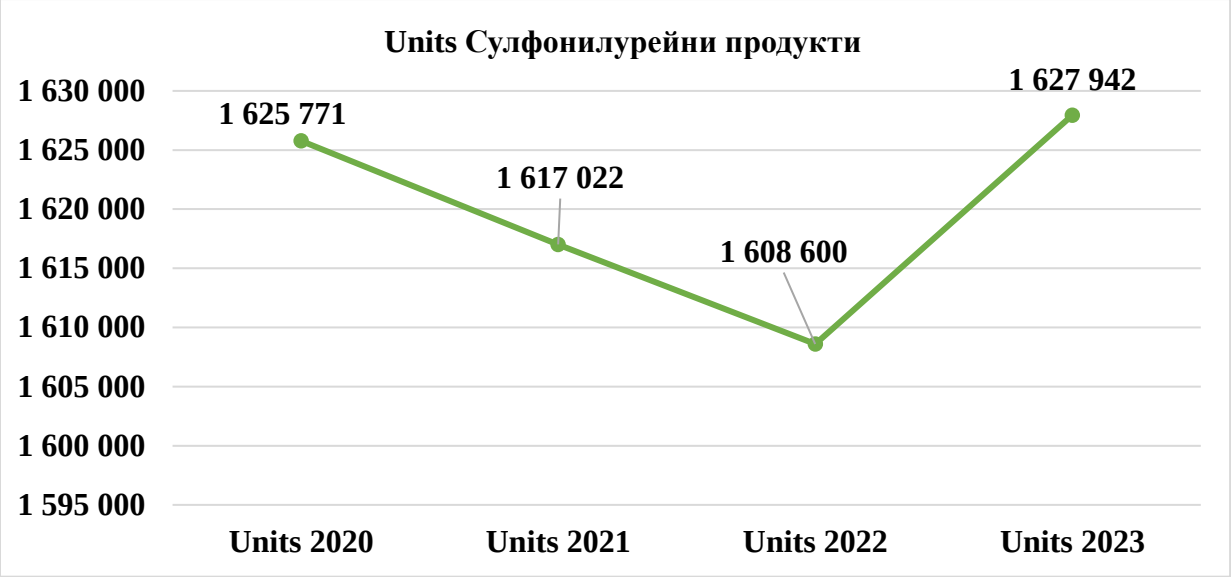
Фигура 50. Общ брой опаковки бигваниди за периода 2020-2023

Забелязва се спад в броя опаковки Metformin от 2020 (4 574 816) до 2023 година (4 295 758) с около 6%.



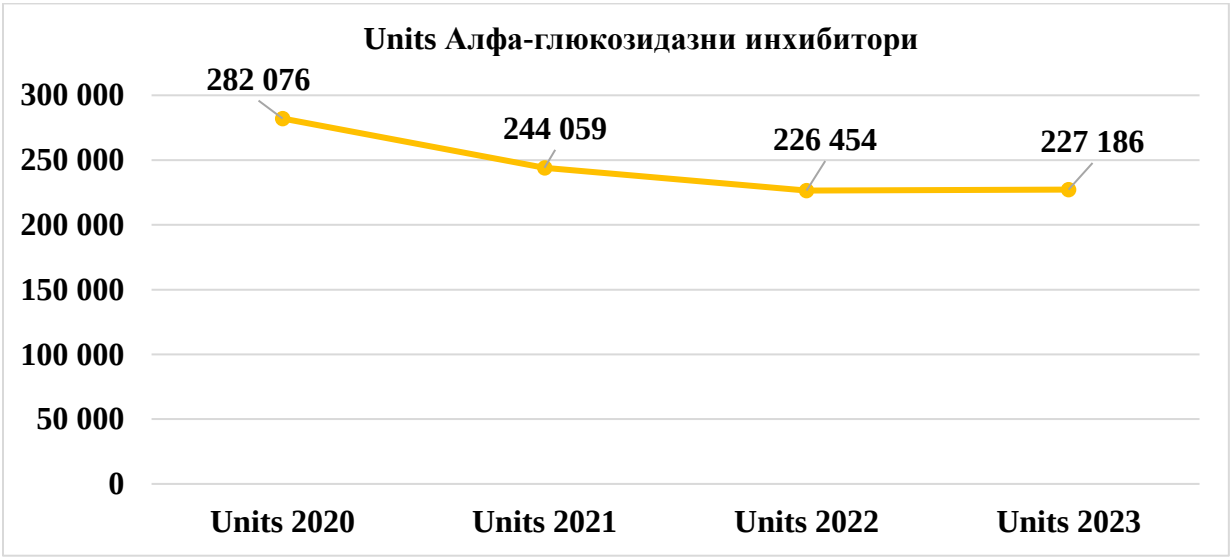
Фигура 51. MNF Sales бигваниди в евро за периода 2020 - 2023

Продажбите на Metformin се увеличават от 2020 до 2023 година от 4 295 758 евро до 8 352 611 евро през 2023 година, което се равнява на 94,5% ръст.



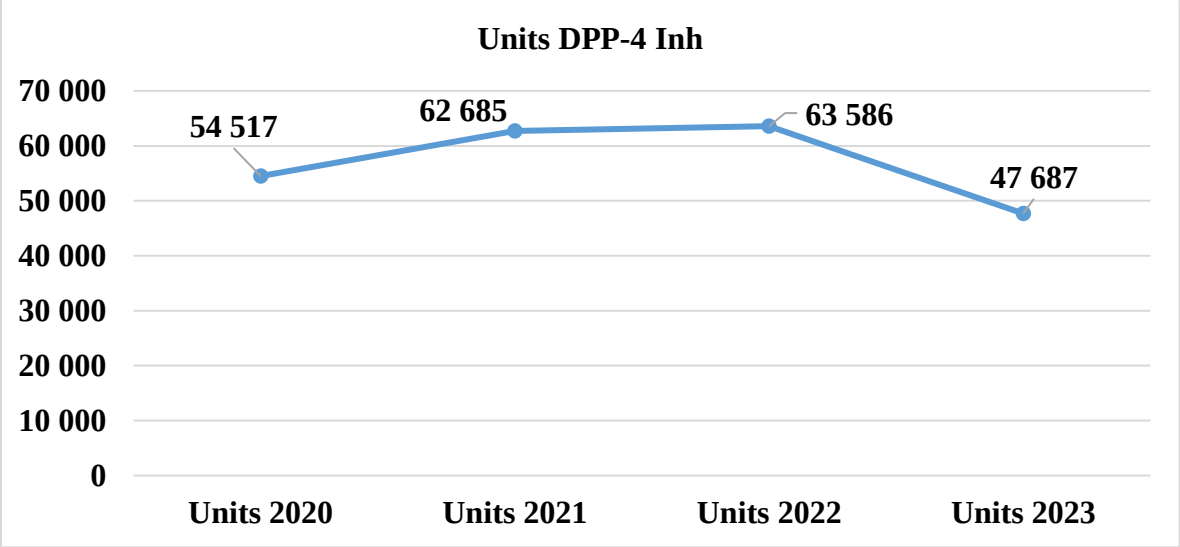
Фигура 52. Общ брой опаковки сулфонилурейни продукти за периода 2020-2023

При сулфонилурейните продукти се забелязва спад на общия брой опаковки до 2022 година. През 2023 година се наблюдава ръст с около 1,2% спрямо предната година. Водещ от класа е INN Gliclazide. Забелязва се ръст в продажбите на сулфонилурейни продукти от 2020 (6 396 312 евро) до 2023 година (6 770 346 евро) с около 5,8%.



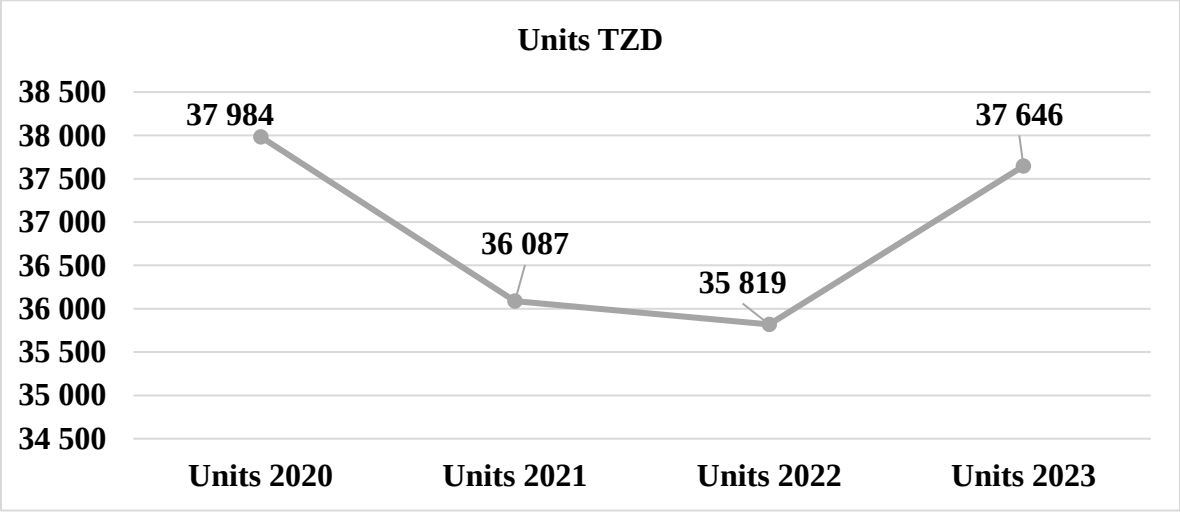
Фигура 53. Общ брой опаковки алфа-глюкодизазни инхибитори за периода 2020-2023

Видим е спад в броя опаковки алфа-глюкозидазни инхибитори от 2020 (282 076) до 2022 година (226 454). През 2023 година се забелязва незначителен ръст със 732 опаковки спрямо предната година.
Забелязва се спад и в продажбите на алфа-глюкозидазни инхибитори от 2020 година, когато се равняват на 809 124 евро до 2023 година, когато се равняват на 662 689 евро.



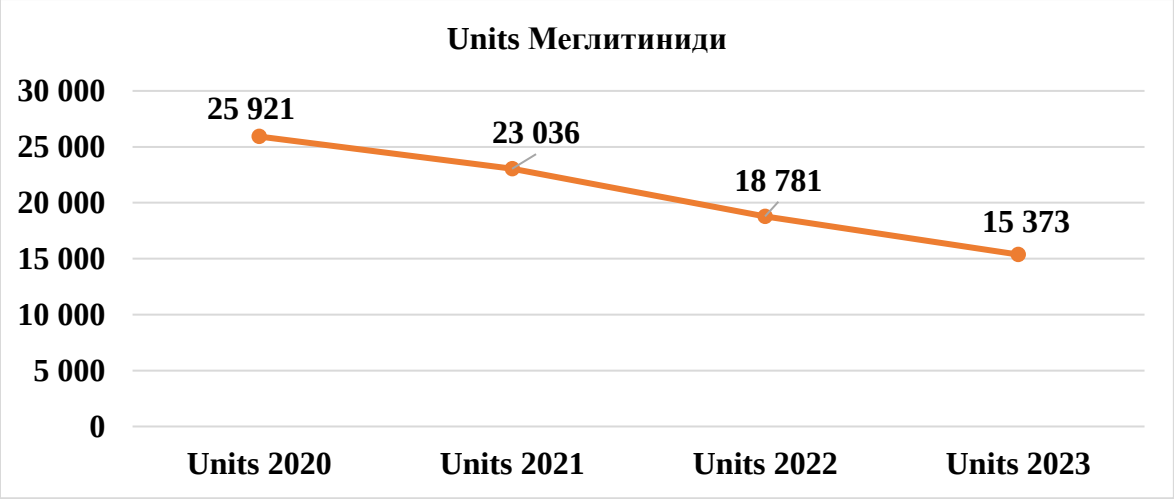
Фигура 54. Общ брой опаковки DPP-4 Inh за периода 2020-2023

Наблюдава се ръст на броя опаковки DPP-4 Inh от 2019 до 2022 г с 9 069 опаковки, следван от рязък спад през 2023 година с 15 899 опаковки или близо 25% спрямо 2022 година. Водещ от класа е Linagliptin, следван от Sitagliptin.
Видим е ръст на продажбите на DPP-4 Inh от 2020 година (1 387 182 евро) до 2022 година (1 463 133 евро). Следва спад през 2023 година с около 25,5% спрямо 2022 година.



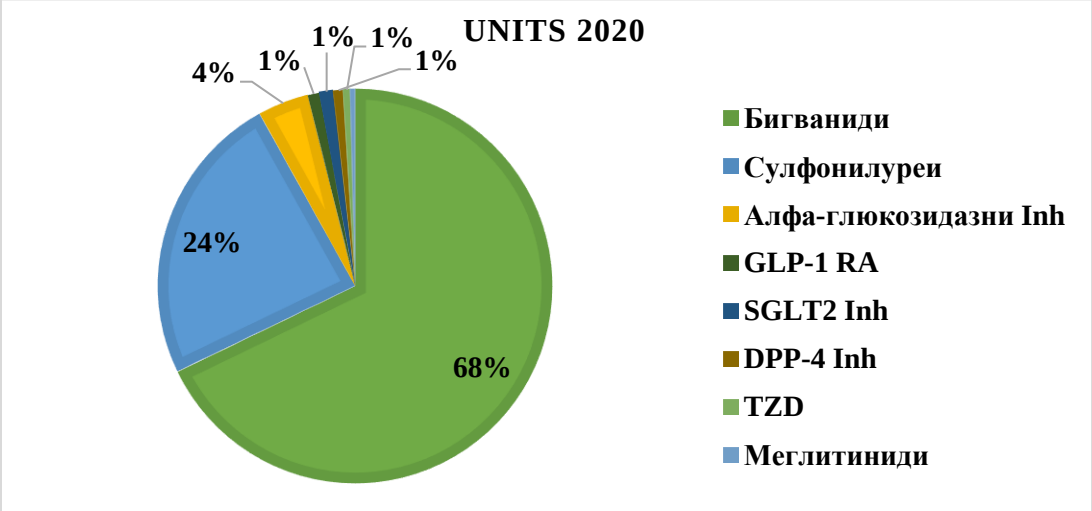
Фигура 55. Общ брой опаковки TZD за периода 2020-2023

Наблюдава се спад в броя опаковки тиазолидиндиони от 2020 (37 984) до 2022 година (35 891) с 2 165 опаковки. През 2023 година има ръст с около 5% в броя опаковки спрямо 2022 година.
Забелязва се ръст в продажбите на тиазолидиндиони с около 18% от 2020 до 2023 година, когато се равняват на 284 943 евро спрямо 241 803 евро през 2020 година.



Фигура 56. Общ брой опаковки меглитиниди 2020-2023

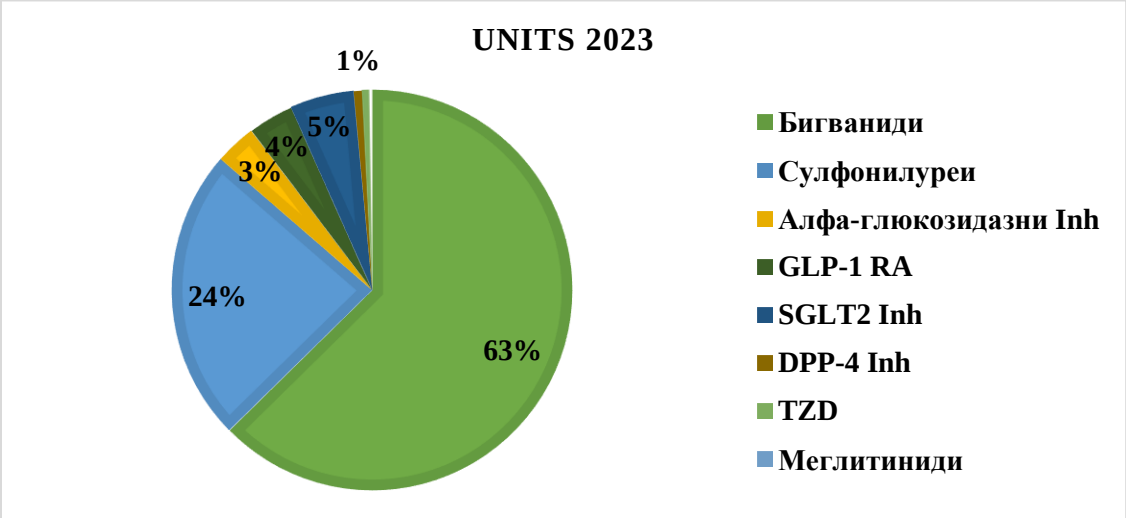
Видим е значителен спад в броя опаковки меглитиниди за периода 2020 – 2023 година с 10 548 опаковки, равняващи се на близо 40,7%. Продажбите на меглитиниди също намаляват за проследявания период от 105 441 евро през 2020 година до 67 382 евро през 2023 година, което се равнява на спад с близо 36.1%.



Фигура 57. Брой опаковки неинсулинови глюкозопонижаващи продукти по класове през 2020 година, изразени в проценти

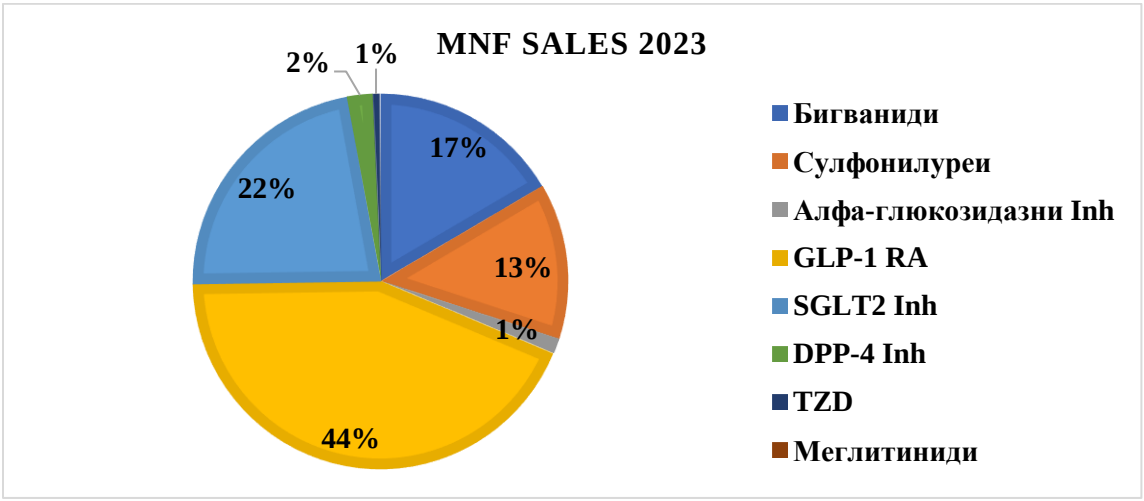
Забелязва се, че през 2020 година най-висок дял по брой опаковки заемат бигванидите-68%. На второ място са сулфонилурейните продукти с процентен дял 24%. Трето място заемат алфа-глюкозидазните инхибитори с дял 4%. Всички останали класове имат дял около 1%. Аналогично през 2021 година най-голям дял по брой опаковки отново заемат бигванидите-67%, който е намалял с около 1% спрямо предната година за сметка на увеличаване на дела на сулфонилурейните продукти. Наблюдава се повишаване на дела на GLP-1 RA с 1% спрямо 2020 година. През 2022 година отново водещите класове са бигваниди и сулфонилурейните

продукти, заемащи дял общо 90%. Забелязва се повишаване на дела на SGLT2 Inh с 1% спрямо 2021 година.



Фигура 58. Брой опаковки неинсулинови глюкозопонижаващи продукти по класове през 2023 година, изразени в проценти

През 2023 година се забелязва понижаване на процентния дял на бигваниди и сулфонилурейни продукти за сметка на увеличаване на дела на GLP-1 RA и SGLT2 Inh.
През 2020 година водещ клас по продажби в евро са GLP-1 RA с процентен дял 34%, следвани от сулфонилурейни продукти с 27% и бигваниди с 18%. Най-ниски са продажбите на TZD и меглитиниди. През 2021 година се наблюдава увеличаване на дела на GLP-1 RA с 4% спрямо предната година и намаляване на дела на сулфонилурейните продукти за сметка на увеличаване с 6 % на този на бигваниди. През 2022 година водещ клас по продажби са отново GLP-1 RA, заемащи 41 % дял, следвани от бигваниди с дял 22%, сулфонилурейни продукти – 19% и SGLT2 Inh – 11%.



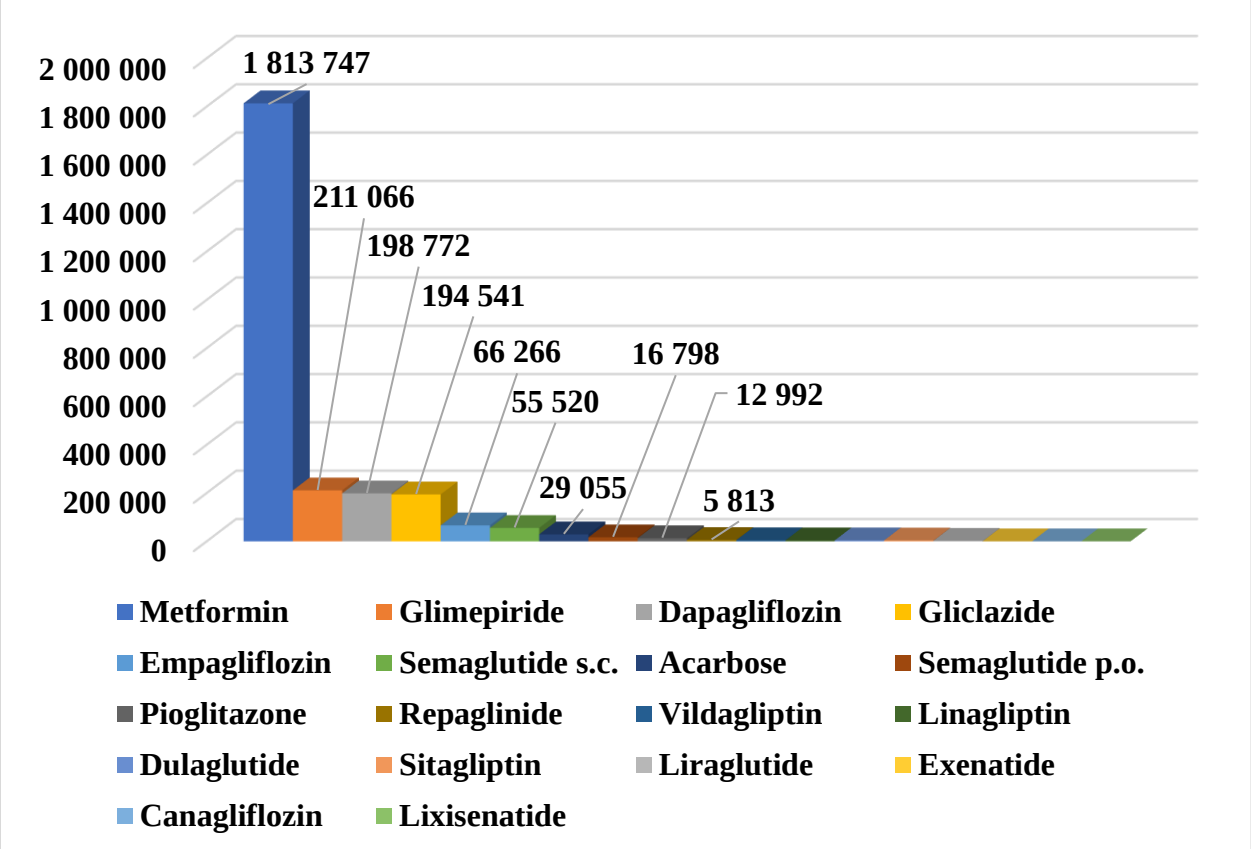
Фигура 59. Продажби по класове на неинсулинови глюкозопонижаващи продукти през 2023 година, изразени в проценти

През 2023 година най-голям дял по продажби заемат GLP-1 RA и SGLT2 Inh – общо 66%. За сметка на увеличаването на техния дял се забелязва намаляване на дела на бигваниди и сулфонилурейни продукти спрямо предната година.

Въз основа на данните от публичните регистри на НЗОК и проведения маркетингов анализ на пазара, изчислихме броя опаковки глюкозопонижаващи продукти по INN, отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване през 2021, 2022 и 2023 година.

През 2021 година най-голям брой опаковки са отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване за INN Metformin – 1 491 283 (2 900 384 по НЗОК), Glimepiride – 206 604 (448 696 по НЗОК) и Gliclazide – 200 141 (761 581 по НЗОК). DPP-4 инхибиторът Sitagliptin отчита по-голям брой опаковки, отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване – 18 527, спрямо опаковки, реимбурсирани от НЗОК – 5 194.

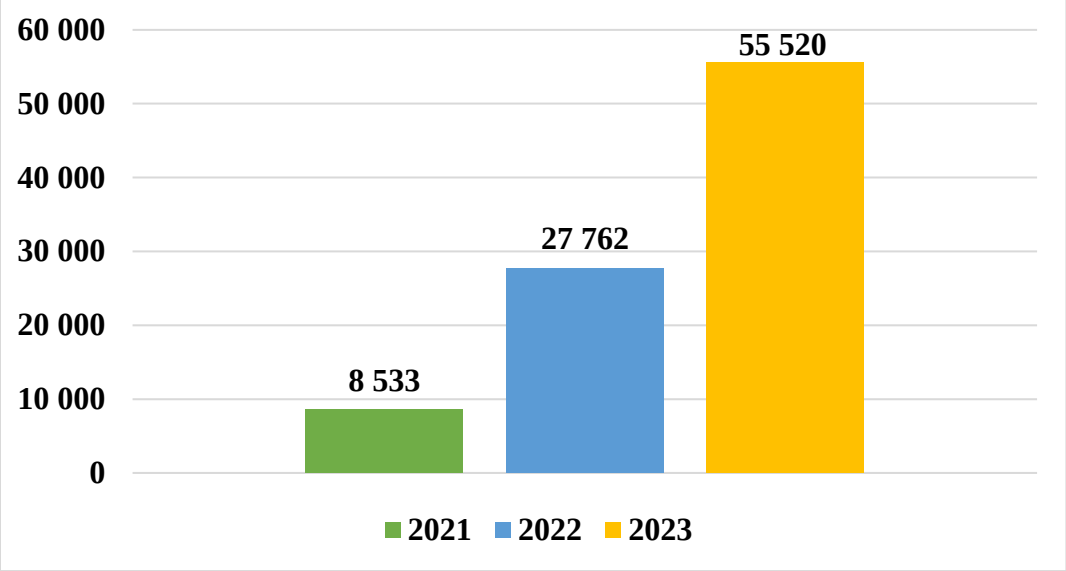
През 2022 година най-голям опаковки са отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване за INN Metformin – 1 645 472, представителите на клас сулфонилурейни продукти – Gliclazide (223 485) и Glimepiride (207 911). Впечатление прави увеличението на броя опаковки Dapagliflozin (37 708), отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване спрямо предната година.



Фигура 60. Брой опаковки глюкозопонижаващи продукти по INN, отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване през 2023 година

При анализа на данните, представени на фигура 60, прави впечатление, че най-голям брой опаковки са отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване за INN Metformin – 1 813 747 (2 482 011 по НЗОК), Glimepiride – 211 066 (417 142 по НЗОК), Dapagliflozin – 198 772 (38 257 по НЗОК), Gliclazide – 194 541 (805 153 по НЗОК), Empagliflozin – 66 266 (45 291 по НЗОК) и Semaglutide, прилаган s.c. – 55 520 (71 943 по НЗОК). SGLT2 Inh Dapagliflozin и Empagliflozin отчитат по-голям брой опаковки, отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване през 2023 година, спрямо опаковки, реимбурсирани от НЗОК.

След проведения маркетингов анализ на пазара и анализ на данни от публичните регистри на НЗОК, впечатление направи нарастващата употреба на INN Semaglutide за 5-годишния период. Интерес представлява да проследим продажбите на Semaglutide, прилаган s.c., извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, представени като брой опаковки, както и да определим дали неговата употреба е рационална. Анализирахме данни за брой отпуснати опаковки за 2021, 2022 и 2023 година.



Фигура 61. Брой опаковки Semaglutide s.c., отпуснати извън задължителното здравно осигуряване

През 2021 година броят опаковки Semaglutide s.c., реимбурсирани от НЗОК, възлиза на 42 484. Установихме, че 8 533 опаковки са отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване.

74 256 опаковки Semaglutide s.c. са реимбурсирани от НЗОК през 2022 година. Прави впечатление, че 27 762 опаковки са продадени извън НЗОК.

През 2023 година 71 943 опаковки са реимбурсирани от НЗОК, а 55 520 опаковки са отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване.

V. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Изборът на фармакологична терапия при възрастни с диабет тип 2 трябва да се ръководи от подход на споделено вземане на решения, ориентиран към индивидуалния пациент. Задължително трябва да се вземат предвид съпътстващите сърдечно-съдови и бъбречни заболявания; ефективността на терапията за постигане на добър гликемичен контрол; рискът от развитие на хипогликемия; въздействието върху телесното тегло, разходите за терапията, наличността и достъпността на лекарствения продукт; проявата на нежелани реакции, както и индивидуалните предпочитания на пациента. Терапията трябва да бъде преоценена на редовни интервали - на всеки 3-6 месеца и да се коригира при необходимост, за да се включат специфични фактори, които оказват влияние върху избора на лечение. При възрастни с диабет тип 2 може да се обмисли ранна комбинирана терапия при започване на лечението, за да се съкрати времето за постигане на индивидуалните цели. При пациенти без сърдечно-съдово и/или бъбречно заболяване фармакологичната терапия трябва да отговаря както на индивидуализираните гликемични цели, така и на тези за телесното тегло. При установен риск от атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, сърдечна недостатъчност и/или хронично бъбречно заболяване планът за лечение трябва да включва SGLT2 Inh и/или GLP-1 RA. GLP-1 RA, включително двойният GIP и GLP-1 RA Tirzepatide, се предпочита пред въвеждането на инсулинова терапия. Резултатите от проучването подчертават важността на индивидуализирана терапия при пациенти с диабет тип 2.

Гликираният хемоглобин представлява валидирана първична крайна точка за ефикасност в клиничните изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет. Значителен фокус се поставя върху сърдечно-съдовата безопасност на изпитваните продукти и доказателство, че употребата им не е свързана с увеличаване на сърдечно-съдовия риск. Ефектите на изпитвания продукт върху артериалното налягане и сърдечната честота, серумните липиди, телесното тегло и обиколката на талията, както и върху развитието на микро- и макроваскуларни усложнения, трябва да бъдат документирани. Сериозна пречка за постигането на гликемичните цели представлява проявата на хипогликемия. Именно поради тази причина се насърчава разработването на глюкозопонижаващи продукти, чиято употреба е свързана с нисък риск от хипогликемия, които са подходящи като допълнителна терапия към други антидиабетни продукти. Внимателно трябва да бъдат проследени проявените нежелани събития в хода на клиничното изпитване, като данните за безопасност трябва да бъдат проучени в условията на монотерапия. Наличието на единни изисквания за провеждането на клинични изпитвания и тяхното познаване гарантира пускането на пазара на безопасни и ефикасни лекарствени продукти за лечение на захарен диабет.

Според базата данни ICTRP общият брой интервенционални клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 за 25-годишен период наброява 7 549. За сравнение през 1999 година броят на регистрираните изпитвания за заболяването е бил едва 3. Установихме, че най-голям брой интервенционални изпитвания са регистрирани в Югоизточна Азия, Западен Пасифик, Америка и Европа, а най-малък в Африка. Държавите, в които са проведени най-много клинични изпитвания за захарен диабет тип 2 са САЩ, Индия, Япония и Китай. След анализа на трите бази данни за клинични изпитвания-EUDRACT, Clinicaltrials.gov, ICTRP, установихме, че в около 80% от клиничните изпитвания са включени както мъже, така и жени. В най-голям брой от анализираните изпитвания участват пациенти на възраст 18-64 г. Прави впечатление, че в базите данни EUDRACT и Clinicaltrials.gov най-голям процент от

регистрираните приключили клинични изпитвания с резултати за периода 2005-2024 година са за лекарствени продукти от класове GLP-1 RA, SGLT2 Inh и DPP-4 Inh. Към момента активно действащи са изпитвания на комбинирана терапия между GLP-1 RA и SGLT2 Inh, като се проучва и употребата на тези два класа при пациенти с диабет тип 1 в комбинация с инсулинова терапия.

От 2005 година насам EMA е издала разрешение за употреба на 11 лекарствени продукта от клас GLP-1 рецепторни агонисти, като 9 от тях са налични в България и са включени в позитивния лекарствен списък. За периода 2012 – 2023 г. EMA е издала разрешение за употреба на 6 лекарствени продукта от клас SGLT2 инхибитори, от които 3 са налични в България и включени в позитивния лекарствен списък. Единствено лекарствени продукти с INN Ertugliflozin не са налични на българския пазар. Нивото на реимбурсиране на всички GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори е 100%. Разрешените за употреба комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации между GLP-1 рецепторен агонист/ Insulin, са 2, включени са в позитивния лекарствен списък, като нивото им на реимбурсиране е 100%.
Разрешените за употреба комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации между SGLT2 Inh/ Metformin, SGLT2 Inh/ DPP-4 Inh са 7, като 5 от тях са включени в позитивния лекарствен списък и нивото им на реимбурсиране е 50%.

Обобщените резултати от проведения PICOS анализ на ефикасността и безопасността на GLP-1 RA показват, че Semaglutide 1 mg и Tirzepatide 15 mg демонстрират най – висока ефикасност за намаляване, както на нивата на HbA1c (Tirzepatide 15 mg - 2,37% и Semaglutide s.c.1 mg - 1,70 %), така и на телесното тегло (- 10,62 кг след прилагане на Tirzepatide 15 mg и с - 4,86 кг със s.c. Semaglutide 1 mg). Съществуват сериозни доказателства в подкрепа на показанията за използване на GLP-1 агонисти при пациенти с наднормено тегло или със затлъстяване, които имат кардиоваскуларно заболяване или са изложени на висок риск от хипогликемия.

Резултатите от проведения PICOS анализ на ефикасността и безопасността на SGLT2 Inh показват, че най - значимо е понижаването на HbA1c след прилагане на Ertugliflozin 15 mg (-0.90%), Ipragliflozin 50 mg (-0.88%) и Canagliflozin 300 mg (-0.84%). Намаляването на телесното тегло е най-значимо след прилагане на Ertugliflozin 15 mg и Canagliflozin 300 mg съответно с -2.93 kg и -2.9 kg. Всички представители на класа демонстрират намаляване както на систолното, така и на диастолното налягане и бъбречни ползи, включително намаляване на албуминурията.

Сравнявайки двата класа установихме, че по отношение на понижаване на нивата на HbA1c и телесно тегло GLP-1 рецепторните агонисти превъзхождат SGLT2 инхибиторите. Стомашно-чревни нарушения са по-характерни за GLP-1 рецепторните агонисти, а за SGLT2 инхибиторите – нарушения на бъбреците и пикочните пътища. SGLT2 инхибиторите имат по-изявени кардиопротективни свойства по данни от анализираните клинични изпитвания спрямо GLP-1 рецепторните агонисти.
Включването в терапията на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите представлява важен напредък в лечението на захарен диабет, насочен към намаляване на прогресията и тежестта на заболяването и неговите усложнения.

Общата реимбурсна сума за монопродукти за лечение на захарен диабет тип 2 за анализирания 5-годишен период възлиза на 231 092 893 лв. Тя се увеличава значително за 5 години поради навлизането в терапията на GLP-1 RA и SGLT2 Inh, тъй като терапията с тях е в пъти по-скъпа в сравнение с другите класове. След проведения анализ на данни от публичните регистри на НЗОК и извършения маркетингов анализ на лекарствената употреба на неинсулинови глюкозопонижаващи продукти установихме, че за 5-годишния период първо място по лекарствена употреба с относителен дял над 50% заема Metformin, а второ сулфонилурейните продукти Gliclazide и Glimepiride независимо от свързания с употребата им сериозен риск от развитие на хипогликемия. Новите класове като GLP-1 RA и SGLT2 Inh заемат едва около 5% относителен дял по брой опаковки до 2023 година независимо от доказаните им сърдечно-съдови и бъбречни ползи. При класовете меглитиниди и тиазолидиндиони се наблюдава намаляване на употребата. За периода 2019-2023 година се забелязва спад в употребата на инсулин при пациентите с диабет тип 2 за сметка на увеличаване на употребата на лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации. Около 70% от пациентите са на терапия с монопродукт.

След извършения анализ на данни от регистрите на НЗОК и маркетингов анализ впечатление направи нарастването на употребата извън обхвата на задължителното здравно осигуряване на GLP-1 RA Semaglutide, прилаган s.c.

Критериите на НЗОК за провеждане на лечение с инкретинови миметици при пациенти със захарен диабет тип 2 са следните:

- Лош метаболитен контрол (HbA1c над 7,5%)
- Невъзможност за добър гликемичен контрол въпреки прилагането през последните 3 месеца на максимално толерирани дози глюкозопонижаваща терапия
- Индекс на телесна маса над 30 кг/м^2
- Липса на показания за провеждане на инсулинова терапия

Към момента в кратката характеристика на Ozempic няма показание за отслабване, такова е налично за лекарствения продукт Wegovy, който не е наличен на българския аптечен пазар.

Нарастване на употребата на Ozempic извън обхвата на задължителното здравно осигуряване потвърждава неговата употреба извън показанието захарен диабет тип 2 и изключително само за намаляване на телесното тегло, което е в противоречие с препоръките на международните и национални ръководства. Анализираните данни показват наличието на нерационална употреба на лекарствения продукт Semaglutide, прилаган s.c.
През 2023 година се наблюдава значителен ръст на броя опаковки SGLT2 Inh Dapagliflozin и Empagliflozin извън обхвата на задължителното здравно осигуряване, което най-вероятно се дължи на употребата им за лечение на показания хронична сърдечна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване, тъй като за тези две показания нивото на реимбурсиране е 75%, а не 100%, каквото е за лечение на неинсулинозависим захарен диабет.

VI. ОСНОВНИ ИЗВОДИ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Относно тенденциите за лечение на захарен диабет тип 2:

1. **Изборът на фармакологична терапия при възрастни с диабет тип 2 трябва да се ръководи от индивидуализиран подход, в центъра на който се намира пациентът, като се вземат предвид не само гликемичните цели, но и съпътстващите сърдечно-съдови и бъбречни заболявания, рискът от развитие на хипогликемия, както и ефективността на лечението.**

2. **Препоръките за избор на подходящ терапевтичен подход за лечение на захарен диабет тип 2, заложени в българското фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната, са напълно съгласувани с насоките за лечение на заболяването на ADA и EASD.**

3. **В България е осигурена отлична наличност на основните осем класа лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 в пълно съответствие с препоръките на ADA и EASD. Изключение правят лекарствените продукти с INN Ertugliflozin, които не са налични на българския аптечен пазар.**

Относно изискванията на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение или профилактика на захарен диабет тип 2:

4. **Проведеният сравнителен анализ на двете ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение или профилактика на захарен диабет тип 2 показа напълно хармонизирани изисквания, постигнати под егидата на ICH.**

5. **При анализа на базата данни за клинични изпитвания EUDRACT установихме, че в процес на клинично изпитване е тройна терапия с инсулин, Semaglutide и Dapagliflozin при пациенти със захарен диабет тип 1, както и въвеждането в терапията на назална форма на GLP-1 RA.**

6. **Прегледът в регистрите на НСЦРЛП установи, че по-голямата част от разрешените за употреба ЛП от класове GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 Inh са включени в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) и в системата за реимбурсиране - гаранция за тяхната наличност и достъпност за пациентите у нас.**

7. **Резултатите от проведените PICOS анализи доказват високата ефикасност на GLP-1 RA и SGLT2 инхибиторите по отношение на намаляване на нивата на HbA1c и телесното тегло, както и тяхната сърдечно-съдова безопасност и кардио-ренални ползи. В допълнение към глюкозопонижаващите им свойства, те се свързват с много нисък риск от хипогликемия. Горепосочените резултати подкрепят тезата, че тези два нови класа ЛП трябва да се превърнат във водещ терапевтичен избор за пациентите с диабет тип 2 и съпътстващи заболявания. В**

сравнителен аспект GLP-1 рецепторните агонисти превъзхождат SGLT2 инхибиторите по отношение на понижаване на нивата на HbA1c и телесното тегло, а SGLT2 инхибиторите имат по-изявени кардиопротективни свойства спрямо GLP-1 рецепторните агонисти.

8. **Сравнителните резултати от проведените PICOS анализи на GLP-1 RA и SGLT2 инхибиторите по отношение на безопасността им показват, че за GLP-1 рецепторните агонисти са по-характерни стомашно-чревни нарушения, а за SGLT2 инхибиторите – нарушения на бъбреците и пикочните пътища.**

9. **Tirzepatide 15 mg като двоен рецепторен агонист на GLP-1/GIP демонстрира най – висока ефикасност както за намаляване на нивата на HbA1c, така и на телесното тегло съответно с - 2,37% и -10,62 кг.**

Относно характеристиката на популацията пациенти със захарен диабет тип 2 и изчислената лекарствена използваемост на макроравнище по различни показатели-натурални, стойностни и в ДДД/ 1000 жители/ година:

10. **В клиничната практика в България първи избор за терапия на пациентите с диабет тип 2 остават монопродуктите – те заемат над 70% от общия дял на глюкозопонижаващите лекарствени продукти и над половината се пада на представителя на клас бигваниди - Metformin .**

11. **Най-предписваните лекарствени продукти през анализирания 5-годишен период, определени като брой опаковки, остават представителят на бигваниди Metformin, сулфонилурейните продукти Gliclazide и Glimepiride, както и алфа-глюкозидазният инхибитор Acarbose. Възниква въпросът защо сулфонилурейните продукти остават водещ избор за терапия на пациенти със захарен диабет тип 2 за общопрактикуващите лекари и специалистите ендокринолози, като се има предвид свързаният с употребата им риск от хипогликемия.**

12. **Най-предписваните комбинирани лекарствени продукти, определени като брой опаковки, реимбурсирани от НЗОК, съдържат фиксирани дозови комбинации SGLT2 Inh/Metformin (Empagliflozin/Metformin и Dapagliflozin/Metformin) и DPP-4 Inh/Metformin (Vildagliptin/Metformin и Linagliptin/Metformin). Наблюдава се увеличаване на употребата на комбинацията Insulin degludec/Liraglutide, която според насоките на фармако-терапевтичните ръководства е предпочитан избор пред въвеждането на инсулинова терапия.**

Относно публичните разходи за лечение на захарен диабет тип 2:

13. **Включените в Позитивния лекарствен списък (ПЛС) ЛП са от всички класове за лечение на захарен диабет тип 2 у нас, включително ЛП от новите класове GLP-1 агонисти и SGLT2 Inh, които са по- ефективни, но и по- скъпи. Всички**

те са включени със 100% ниво на реимбурсиране. Нивото на реимбурсиране само на комбинирани лекарствени продукти, съдържащи фиксирани дозови комбинации SGLT2 Inh/Metformin и SGLT2 Inh/DPP-4 Inh, е 50%.

14. **Най-висока е сумата, разходвана от НЗОК за периода 2019-2023 година, общо за GLP-1 рецепторните агонисти Semaglutide, Dulaglutide, Liraglutide, както и за Gliclazide като представител на сулфонилурейните продукти.**

15. **Включването в терапията на захарен диабет тип 2 на GLP-1 рецепторните агонисти и SGLT2 инхибиторите, въпреки по-високата им цена, осигурява допълнителни ползи за високорискови пациенти с атеросклеротично сърдечно–съдово заболяване, сърдечна недостатъчност или хронично бъбречно заболяване и представлява важен напредък в лечението, насочен към намаляване на прогресията и тежестта на диабета и неговите усложнения.**

16. **След проведения анализ на лекарствената използваемост на ЛП за лечение на захарен диабет тип 2 по данни от регистрите на НЗОК и на маркетинговия анализ на пазара установихме наличието на нерационална лекарствена употреба на лекарствения продукт Semaglutide, прилаган s.c. Наложително е въвеждането на критериите за рационална лекарствена употреба в клиничната практика като задължителен елемент от всяка национална лекарствената политика.**

ПРЕПОРЪКИ

1. Около 40% от пациентите със захарен диабет тип 2 имат неврологични усложнения, а 4 % са с друг вид усложнения. Препоръчително е провеждането на повече скринингови програми за пациенти с диабет тип 2 с цел ранно диагностиране и предотвратяване на развитието на микро- и макроваскуларни усложнения.

2. Необходимо е засилване на контрола от страна на компетентните здравни органи за предотвратяване на неправомерната лекарствена употреба на Semaglutide, прилаган s.c., извън терапевтичните показания, одобрени в кратката характеристика на продукта.

3. През 2023 година се установи значителен ръст на броя опаковки SGLT2 инхибитори Dapagliflozin и Empagliflozin, отпуснати извън обхвата на задължителното здравно осигуряване. Нивото им на реимбурсиране за терапевтични показания сърдечна недостатъчност и хронично бъбречно заболяване не е 100%, каквото е за показание захарен диабет тип 2. Препоръчително е по-високо ниво на реимбурсиране за тези два лекарствени продукта с цел подобряване на достъпността.

VII. ПРИНОСИ

А. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР И ОРИГИНАЛНОСТ НА РАЗРАБОТКАТА

1. За първи път е направен сравнителен анализ на данни от реалната практика за търсене на съответствие между българските и международни стандарти за лечение на пациентите със захарен диабет тип 2 през последните 10 години.

2. Проведеният сравнителен анализ на съвременните терапевтични ръководства за лечение на захарен диабет тип 2, издадени от ADA, EASD и българското фармако-терапевтично ръководство по ендокринология и болести на обмяната, акцентира върху формулираните препоръки за индивидуализиране на фармакологичната терапия при възрастни пациенти с диабет тип 2, като се вземат предвид не само гликемичните цели, но и съпътстващите сърдечно-съдови и бъбречни заболявания, рискът от развитие на хипогликемия и ефективността на лечението, като всички терапевтични решения трябва да се вземат съвместно с пациента и да са съобразени с неговите предпочитания, нужди и ценности.

3. За първи път в България е проведен документален анализ на съвременните ръководства на EMA и FDA за клинично изследване на нови глюкозопонижаващи лекарствени продукти за лечение или профилактика на захарен диабет тип 2.

4. За първи път в България е проведено проучване на международни бази данни ICTRP, EudraCT и ClinicalTrials.gov. относно задължителните изисквания за регистрация на клинични изпитвания и са анализирани ретроспективно по определени показатели регистрираните в тях клинични изпитвания на лекарствени продукти за лечение на захарен диабет тип 2 за периода 1999-2024 г. и 2005-2024 г.

Б. МЕТОДИЧНИ ПРИНОСИ

1. Определен методичен принос има разработената комплексна методика за провеждане на систематичен преглед на публикации относно данните за ефикасност и безопасност на GLP-1 рецепторни агонисти и SGLT2 инхибитори при пациенти със захарен диабет тип 2 чрез използване на методологията PRISMA и за оценка на безопасността и ефикасността им чрез провеждане на PICOS анализи.

2. Определен методичен принос има и разработената комплексна методика за провеждане на систематичен преглед на публикации за лекарствената употреба на антидиабетни лекарствени продукти чрез използване на методологията PRISMA и за анализ на лекарствената използваемост на глюкозопонижаващи лекарствени продукти за захарен диабет тип 2 на макроравнище чрез използване на натурални и стойностни показатели и ATC/DDD методологията на СЗО.

В. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Проведеният анализ у нас, подкрепен с данни от някои европейски страни, САЩ и други държави, е с фокус върху терапевтичните подходи, ефективността и разходите за лечение на пациентите с диабет тип 2. Този комплексен анализ е актуален в научно и научно-приложно отношение, тъй като засяга социално-значимо заболяване, водещо до висока смъртност и инвалидизация.

2. За първи път в България са проведени PICOS анализи за доказване на високата ефикасност на GLP-1 RA и SGLT2 инхибиторите по отношение на намаляване на нивата на HbA1c и телесното тегло, както и тяхната сърдечно-съдова безопасност и кардио-ренални ползи за пациентите със захарен диабет тип 2.

3. Чрез сравнителни, документални и PICOS анализи за отделните ЛП от класовете GLP-1 RA и SGLT2 Inh, прилагани за терапия на захарен диабет тип 2 във включените за ретроспективно проучване и оценка клинични изследвания, са изведени доказателства в подкрепа на тезата, че GLP-1 RA и SGLT2 инхибиторите трябва да се превърнат във водещ терапевтичен избор за пациентите с диабет тип 2 и със съпътстващи заболявания у нас.

4. Проучването на лекарствената използваемост на макроравнище по IMS данни и от публичните регистри на Национална здравноосигурителна каса в натурални, стойностни показатели и чрез използване на ATC/DDD методологията на СЗО за периода 2019-2023 година демонстрира важността от индивидуализиране на терапията на пациентите със захарен диабет тип 2 и прилагането в реалната клинична практика на утвърдените фармако-терапевтични ръководства за лечение на заболяването с цел постигане на рационална лекарствена употреба.

Г. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Установихме висок дял на отпускане извън обхвата на задължителното здравно осигуряване на лекарствения продукт Semaglutide, прилаган s.c., както и употребата му извън одобрените терапевтични показания, което е в противоречие с препоръките на международните и национални ръководства. Необходимо е въвеждането на критерии за рационална лекарствена употреба в клиничната практика, особено за социално-значими заболявания, като задължителен елемент от националната ни лекарствената политика.

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

1. **Petrova L**, Andreevska K, Parvova I, Petkova V. Systematic review of the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacia. **(2024)**; 71:1-17. ISSN (print):0428-0296, ISSN (online):2603-557X https://doi.org/10.3897/pharmacia.71.e132148, **Web of Science, SCOPUS, IF 1.1**

2. **Petrova L**, Andreevska K, Hristov E. Regulatory aspects of planning and conducting clinical trials of medicinal products for treatment of diabetes mellitus. Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv, series G – Medicine, Pharmacy and Dental medicine. **(2024)**; Vol. XXXI: p. 80-87. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line)

3. **Petrova L,** Andreevska K, Ilyaz D, Hristov E. Recent therapeutic approaches for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Scientific Works of the Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv, series G – Medicine, Pharmacy and Dental medicine. **(2024)**; Vol. XXXI: p. 88-95. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line)

4. **Petrova L,** Andreevska K, Hristov E. Analysis of the International Clinical Trials Registry Platform. Varna Med Forum. Proceedings from the XI Scientific Session of the Medical College of Varna. **(2024)**; Vol. 13(Suppl. 2): p.30-38. ISSN 1314-8338 (Print), ISSN 2367-5519 (Online)

5. **Petrova L**, Hristov E, Andreevska K, Yordanov E. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes mellitus - systematic review. // The 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”, Balkan Medical Union. Chisinau, Republic of Moldova, June 7-9, (2023), p.108/Abstract book. Arch Balk Med Union **(2023)**. **SCOPUS**

6. **Petrova L**, Hristov E, Dimitrova Z, Andreevska K, Stoyanova S. Regulatory aspects of planning and conducting clinical trials of medicinal products for treatment and prevention of diabetes mellitus. The 37th Balkan Medical Week “Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation “New Horizons In Urology”, Balkan Medical Union. Chisinau, Republic of Moldova, June 7-9, (2023), p.109/Abstract book. Arch Balk Med Union **(2023)**. **SCOPUS**

Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

1. **Petrova L**, Andreevska K, Hristov E, Ognyanov S. Analysis of drug utilization of non-insulin glucose-lowering medicinal products in Bulgaria. Tenth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference "New Horizons Between Science and Business", Varna, Bulgaria, November 7-9 2024, Scripta Scientifica Pharmaceutica, **2024**;11(1), p.40, ISSN (print):2367-6000, ISSN (online):2367-5500

2. **Petrova L**, Andreevska K, Hristov E. Analysis of the impact of lifestyle modification on glycemic control in patients with diabetes mellitus. Tenth Pharmaceutical Business Forum and Scientific and Practical Conference "New Horizons Between Science and Business", Varna, Bulgaria, November 7-9 2024, Scripta Scientifica Pharmaceutica, **2024**;11(1), p.41, ISSN (print): 2367-6000, ISSN (online): 2367-5500

3. **Петрова Л**, Христов Е, Андреевска К, Йорданов Е. Систематичен преглед на ефикасността и безопасността на GLP-1 рецепторни агонисти при пациенти със захарен диабет. // VIII конгрес по фармация, 27-30 Април **2023**, Хотел "Рила", Боровец, България

Други:

1. **Присъдена „Грамота 1-во място за най-добра презентация на докторант"** за докторантски постер на тема „Analysis of drug utilization of non-insulin glucose-lowering medicinal products in Bulgaria", Десети юбилеен фармацевтичен бизнес форум и научно-практическа конференция „Нови хоризонти в сътрудничеството между наука и бизнес", к.к. Слънчев ден, България, 7-9 ноември **2024 г.**