

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo  
analüüsigrupp

# **GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis**

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH33

Tartu Ülikool  
2017

**Tervishoiu toimetised**

**GLP-1 retseptori agonistide  
kliiniline tõenduspõhisus ja  
kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH33**

**Tartu Ülikool  
2017**

## **Raporti on koostanud:**

Eva Juus, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Vallo Volke, TÜ Kliinikumi sisekliiniku arst-õppejõud endokrinoloogia erialal

Mart Roosimaa, Põhja-Eesti Regionaalhaigla endokrinoloog

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Mari Lukka, Tartu Ülikooli pediaatria arst-resident

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Juus E, Volke V, Roosimaa M, Lutsar K, Lukka M, Kiivet R-A. GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis:

ISBN: 978-9985-4-1070-7 (trükis)

ISBN: 978-9985-4-1071-4 (e-versioon; pdf)

Tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist toetas 2017. aastal  
Sotsiaalministeerium

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>3</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja ülesehitus .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Metoodika .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Diabeet ja diabeedi epidemioloogia.....</b>	<b>10</b>
3.1. 2. tüüpi diabeet.....	11
3.2. Diabeedi tüsistused .....	11
3.3. Epidemioloogia ja haiguskoormus .....	12
<b>4. Teist tüüpi diabeedi ravi .....</b>	<b>14</b>
4.1. Ameerika ja Euroopa ravijuhend 2015 .....	14
4.2. Inglismaa ravijuhend 2015 .....	15
4.3. Eesti ravijuhend 2016 .....	15
4.4. GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eestis .....	17
<b>5. GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus ja ohutus .....</b>	<b>19</b>
5.1. Eksenatiid .....	20
5.2. Lixisenatiid .....	22
5.3. Liraglutiid .....	24
5.4. Dulaglutiid .....	27
5.5. Albiglutiid .....	28
5.6. GLP-1 retseptori agonistide omavahelised võrdlusuuringud .....	31
5.7. Kokkuvõte GLP-1 retseptori agonistide efektiivsusest ja ohutusest.....	36
<b>6. GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusus .....</b>	<b>37</b>
6.1. GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe analüüsid .....	37
6.2. Hinnangud dulaglutiidi ja albiglutiidi kulutõhususe kohta .....	39
<b>7. Kulutõhususe arvutamise metoodika .....</b>	<b>41</b>
7.1. Mudeli kirjeldus.....	41
7.2. Mudeli sisendid.....	43
<b>8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused .....</b>	<b>53</b>
8.1. Baasstsenaariumi tulemused.....	53
8.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused .....	58
8.3. Liraglutiidi täiendav kardiovaskulaarset riski vähendav toime .....	61
8.4. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest.....	62
<b>9. Eelarve mõju analüüs .....</b>	<b>65</b>
9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid.....	65

9.2. GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arvu suurenemisest tekkiv lisakulu Eesti Haigekassale .....	66
9.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte .....	68
<b>10. Järeldused .....</b>	<b>69</b>
<b>Soovitused .....</b>	<b>71</b>
<b>Kirjandus .....</b>	<b>72</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>79</b>
<b>Summary.....</b>	<b>81</b>

## Lühendid ja mõisted

<b>CORE</b>	– Centre for Outcomes Research and Effectiveness; Efektiivsus- ja Tulemusuuringute Keskus
<b>GLP-agonist</b>	– glükagooni-sarnase peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonist, mis matkib mitmeid glükagoonisarnase peptiid-1 (GLP-1) hüperglükeemiavastaseid toimeid
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	– glükosüleeritud hemoglobiin ehk glükohemoglobiin, mis on võrdelises sõltuvuses glükoosi kontsentratsiooniga veres
<b>Hüperglükeemia</b>	– vere glükoosisisaldus üle füsioloogilise normi
<b>Hüpoglükeemia</b>	– vere glükoosisisaldus alla füsioloogilise normi
<b>ICER</b>	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
<b>KMI</b>	– kehamassiindeks, mis näitab inimese kaalu ja pikkuse suhet
<b>QALY</b>	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
<b>TÜ</b>	– toimeühik
<b>TTH</b>	– tervisetehnoloogiate hindamine (ingl <i>health technology assessment</i> , HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbi-paistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamise seotud meditsiiniliste, sotsiaalsete, majanduslike ja eetiliste küsimuste kohta, pakkumaks teavet ohutu ja tõhusa tervishoiupoliitika väljatöötamiseks

## Kokkuvõte

2. tüüpi diabeet ehk suhkurtõbi on peamiselt vanemaealistel inimestel esinev haigus, mille ravi alustatakse füüsilise koormuse suurendamise ja dieediga. Kui sellest ei ole abi, võetakse kasutusele suukaudselt manustatavad antidiabeetilised ravimid ja/või insuliin. Ravi efektiivsuse peamise indikaatorina kasutatakse glükosüleeritud hemoglobiini ( $HbA_{1c}$ ) monitooringut.

2. tüüpi diabeedi ravi eesmärk on vere glükoosisisalduse vähendamise abil edasi lükata diabeedi tüsistuste, eeskätt veresoonkonna kahjustuste teket, mis avalduvad südame isheemiatõve, müokardi infarkti, insuldi, jalgade veresoonte kahjustuse (võimalik tagajärg amputatsioon) ning neuropaatia (närvikahjustus), silmakahjustuste (retinopaatia) ja neerupuudulikkuse (nefropaatia) kujunemisena. Suukaudsete ravimite kasutamise teiseks eesmärgiks on vältida vajadust insuliini kasutuselevõtuks, sest see on haigetele koormav ja suurendab ravikulusid.

Raporti eesmärk on analüüsida tõendusmaterjali GLP-1 retseptori agonistide kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning hinnata teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusust ja kasutegurit diabeedi tüsistuste ärahoidmisel. GLP-1 retseptori agonistid on süstitavad ravimid 2. tüüpi diabeedi raviks, mida kasutatakse kolmandas ravireas, kui ravi kahe- ja/või kolme suukaudse antidiabeetilise ravimiga ei ole saavutanud soovitud ravitulemusi.

Kliiniliste uuringute alusel on GLP-1 retseptori agonistid sarnase toimeprofiiliga – nad kõik langetavad  $HbA_{1c}$  taset ja vähendavad kehakaalu. Samuti on nad sarnaste kõrvaltoimetega, põhjustades eeskätt seedetrakti vaevusi (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Nad on sarnased ka ohutuse aspektist – risk hüpoglükeemia tekkeks on väga väike. Diabeedi ravijuhendid (sh Eesti ravijuhend) käsitlevad GLP-1 retseptori agoniste ühtse rühmana ega erista ravimeid efektiivsuse, kõrvaltoimete ega ohutuse aspektidest.

GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusust võrdlevate uuringute tulemused on vastuolulised, sest need sõltuvad peamiselt võrreldavate ravimite maksumusest ja uuringus kasutatud efektiivsuse näitajatest. Paljudes riikides on GLP-1 retseptori agonistide soodusnimekirja kandmiseks kulutõhususe analüüsi asemel tehtud kulu vähendamise analüüs, milles võrreldakse ravimite kasutamise aastast maksumust eeldusel, et nende efektiivsus on võrdne.

Kasutades valideeritud veebipõhist mudelit CORE, modelleeriti 57-aastaste 2. tüüpi diabeediga inimeste tervisetulemeid 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutidi, kord nädalas

ja igapäevaselt manustatava eksenatiidi, liksisenatiidi, dulaglutiidi ja albiglutiidi kasutamise korral, et hinnata mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistustega kaasnevat haiguskoormust Eesti tingimustes haigete eluea perspektiivis.

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis võrreldi 1,2 mg päevas manustatava liraglutiidi kasutamist teiste GLP-1 retseptori agonistidega. 1,2 mg liraglutiid on Eestis enim kasutatav GLP-1 retseptori agonist. Võrreldes 1,2 mg liraglutiidiga on albiglutiid, liksisenatiid ja igapäevaselt manustatav eksenatiid kallimad ja vähem efektiivsed. Liraglutiid annuses 1,8 mg ja dulaglutiid on kallimad ja efektiivsemad ning kord nädalas manustatav eksenatiid on odavam ja efektiivsem kui 1,2 mg annuses manustatav liraglutiid.

GLP-1 retseptori agonistid on siinse analüüsi tulemuste kohaselt haigete eluea perspektiivis hinnatud kogukulude ja kvaliteetsete eluaastate poolest väga sarnased. Täiendkulu tõhususe määr arvutati võrreldes kolme GLP-1 retseptori agonisti, mille kasutamisel saavutatakse eluea perspektiivis suurim QALYde arv. Selle alusel võrreldi 1,8 mg liraglutiidi, dulaglutiidi ja kord nädalas manustatava eksenatiidi kulutõhusust.

Võrreldes 1,8 mg liraglutiidi dulaglutiidiga on täiendkulu tõhususe määr 184 484 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Võrreldes dulaglutiidi kord nädalas manustatava eksenatiidiga, on täiendkulu tõhususe määr 259 345 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Tundlikkuse analüüsi tulemuste kohaselt mõjutab kulutõhususe hinnangut kõige enam ravimite hind ja analüüsi lühem ajaline perspektiiv.

Eelarve mõju analüüsi abil hinnati GLP-1 retseptori agonistide hüvitamise mõju ravikindlustuse eelarvele kolme stsenaariumi alusel. Kui GLP-1 retseptori agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimusi ei muudeta, suureneb nende kasutajate arv ka juhul, kui uusi GLP-1 retseptori agoniste nimekirja ei lisata ning 5 aasta pärast on Eesti Haigekassa kulu GLP-1 retseptori agonistidele 700 000 euro ehk 26% võrra suurem.

Kui GLP-1 retseptori agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimustes vähendatakse kehamassiindeksi kriteeriumi (35-lt 33-le), kasvavad Eesti Haigekassa kulud GLP-1 retseptori agonistidele kasutajate arvu suurenemise tõttu 2,7 korda ehk 3,4 mln euro võrra. Kui selle muudatusega koos kehtestatakse ravimi kasutamise lõpetamise tingimus juhul, kui raviefekti ei saavutata, suurenevad kulud 93% ehk 1,8 mln euro võrra.



# 1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on hinnata teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusust ja kliinilist efektiivsust diabeedi tüsistuste ärahoidmisel.

Raportis vastatakse teaduskirjanduse ülevaadete ning kulutõhususe ja eelarve mõju analüüside abil järgmistele uurimisküsimustele:

1. Kas GLP-1 retseptori agoniste (liraglutiid, eksenatiid, liksisenatiid, albiglutiid ja dulaglutiid) võib pidada samaväärseteks või on tõendatud mõne toimeaine paremus teiste toimeainete ees?
2. Millised on nende toimeainete ekvipotentsed annused, mida mh sobiks kasutada kompenseerimisotsuste ja hindade võrdlemise kontekstis?
3. Milline on GLP-1 retseptori agonistide (liraglutiid, eksenatiid, liksisenatiid, albiglutiid ja dulaglutiid) kulutõhusus?
4. Kas arvestades uusimaid ravijuhiseid ja ravimite hindasid Eestis tuleks muuta nendel toimeainetel põhinevate diabeediravimite väljakirjutamise tingimusi?
5. Milline on eelarvemõju, kui soodusravimite loetellu lisatakse albiglutiid ja dulaglutiid ning kas on alust kehtivaid väljakirjutamise kriteeriume muuta?

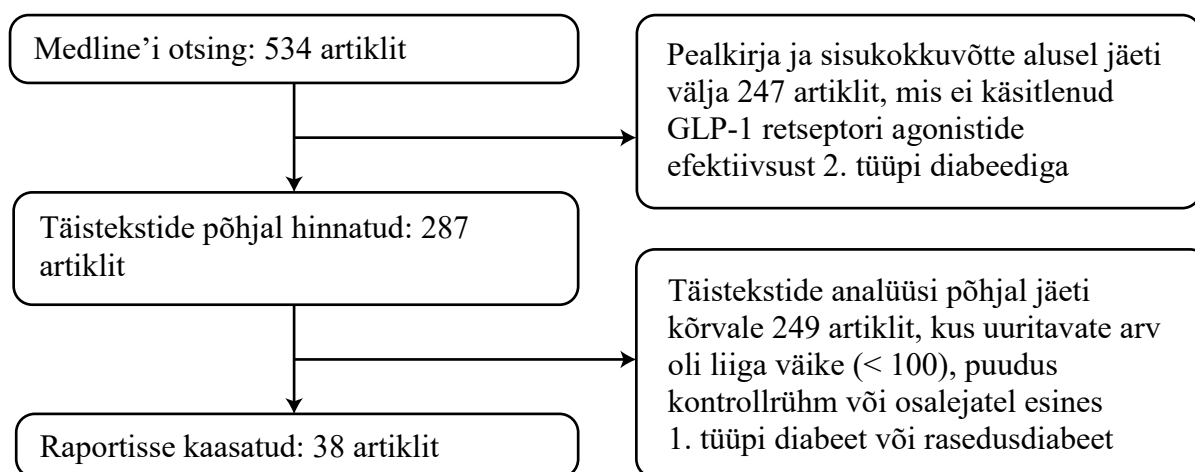
Esmalt kirjeldatakse diabeedi kulgu ja ravi. Seejärel antakse ülevaade GLP-1 retseptori agonistide efektiivsusest ja ohutusest. Kulutõhususe hindamine algab teaduskirjanduse ülevaatest mujal maailmas läbi viidud kulutõhususe uuringute tulemuste kohta. Viimastes peatükkides on esitatud Eesti andmetel põhinevad GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe modelleerimise ja eelarvemõju analüüside tulemused.

## 2. Metoodika

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumiste, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus. Raporti uurimisküsimustele vastatakse teaduskirjanduse ülevaadete ning kulutõhususe ja eelarve mõju analüüside koostamise abil.

### Teadusartiklid GLP-1 retseptori agonistide efektiivsuse kohta

Diabeediravimite efektiivsuse uuringute otsing andmebaasis Medline viidi läbi 2017. aasta aprillis-mais. Otsiti artikleid, mille pealkirjas ja kokkuvõttes on terminid „*liraglutide*“, „*exenatide*“, „*lixisenatide*“, „*dulaglutide*“, „*albiglutide*“, „*effectiveness*“ ja „*efficacy*“. Järgmisena piirati otsingutulemused ingliskeelsetele artiklitele, kus on kirjeldatud randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemusi. Kokku 534 allikast kaasati raportisse 38 (vt joonis 1).



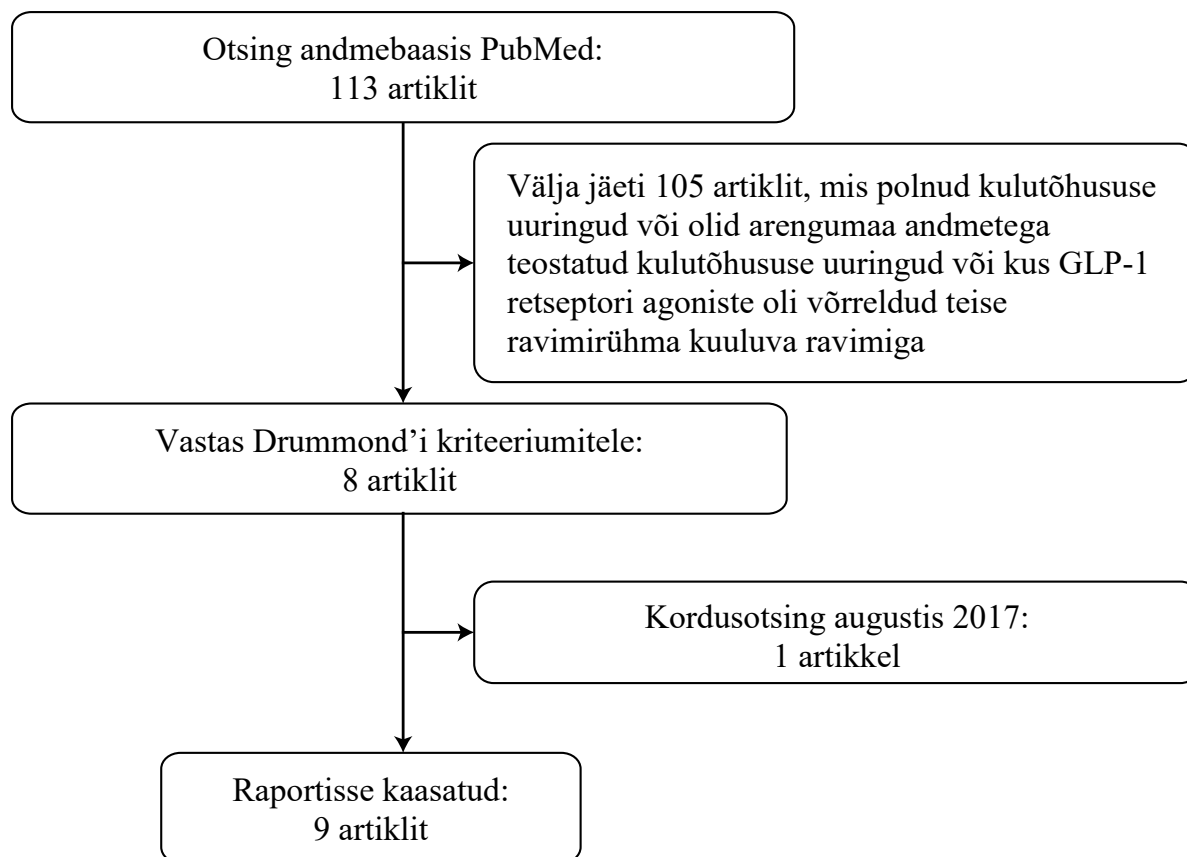
**Joonis 1.** GLP-1 retseptori agonistide efektiivsust kirjeldavate artiklite otsing ja valik

Täiendavalt töötati läbi Ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtted, milles esitatakse kõige olulisemad ravimiarenduse käigus teostatud teadusuuringud ja asjakohased teadusartiklid otsiti välja andmebaasist Medline. Lühikokkuvõtted olulisematest teadusartiklitest on esitatud siinse raporti 5. peatükis.

### Kulutõhususe uuringute otsingumetoodika

Kulutõhususe uuringute otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 2017. aasta aprillis. Otsingu tulemusel leiti 113 ingliskeelset allikat, millest lühikokkuvõtete analüüsi alusel kaasati 8 kulutõhususe uuringut, kus GLP-1 retseptori agonisti kasutamise

kulutõhusust oli hinnatud 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel. Kaasatud artiklite valimist kirjeldab joonis 2.



**Joonis 2.** Kulutõhususe ülevaatesse kaasatud artiklite otsing ja valik

Täistekstide läbivaatusel hinnati uuringuid Drummond'i [1] kriteeriumite alusel:

1. Uurimisküsimus on selgelt ja üheselt määratletud;
2. Võrreldavad alternatiivsed interventsioonid on selgelt välja toodud;
3. Erinevate interventsioonide kliiniline efektiivsus on kirjeldatud;
4. Kõikide alternatiivide kulud ja väljundid on identifitseeritud;
5. Kulusid ja väljundeid mõõdetakse sobilikes ühikutes;
6. Kulud ja väljundid on hinnatud usaldusväärselt;
7. Kulude ja väljundite hindamisel on kasutatud diskonteerimist;
8. On leitud täiendkulu tõhususe määr;
9. On tehtud tundlikkuse analüüs;
10. Uuringu tulemused ja järeldused vastavad püstitatud uurimiseesmärgile.

## **Päring Pubmed andmebaasis kulutõhususe kohta:**

(((((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR type 2 diabetes)))) AND (((((((((((liraglutide) OR victoza))) OR (((exenatide) OR byetta) OR bydureon)) OR ((lixisenatide) OR lyxumia)) OR ((albiglutide) OR eperzan)) OR ((dulaglutide) OR trulicity)))))) OR (((((Glucagon-Like peptide-1 receptor agonists) OR GLP-1 agonists) OR GLP-1 receptor agonists) OR GLP-1 RA)))) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analyses\*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analyses\*) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR ((economic AND evaluation) AND assessment) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR (cost-benefit AND analyses\*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency))))

## **Kulutõhususe modelleerimise meetodika**

Kulutõhususe modelleerimiseks määratletakse analüüsi lähtekoht, sh vaatlusalune tervises seisund ja selle muutumise peamised võimalused ning kliiniliselt oluline ajahorisont. Mudeli sisenditeks on teaduskirjandusel põhinevad tervises seisunditevahelised üleminekutõenäosused ja seisunditega kaasnev elukvaliteet ning Eesti ravikindlustuse andmebaasist saadud andmed ravikulude kohta.

Kulude ja tervisetulemite hindamist on võimalik teha erinevatest vaatenurkadest. Siinses analüüsis lähtutakse tervishoiu rahastaja perspektiivist, st kuludena kaasatakse Eesti Haigekassa ja patsientide poolt tasutud ravikulud. Analüüsis käsitletakse vaid otseseid GLP-1 retseptori agonistidega seotud kulusid ja 2. tüüpi diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulusid. GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusust hinnatakse järgmistes aspektides:

- haigusjuhtude ja surmade arv;
- kvaliteetsed eluaastad (QALYd);
- diabeedi ravikulud.

GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määra (ICER) kvaliteetse eluaasta kohta. Kulutõhususe hindamiseks osteti litsents, et kasutada veebipõhist CORE mudelit (IMS Diabetes Core Model; <http://www.core-diabetes.com/>), mille kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud peatükis 7.

### 3. Diabeet ja diabeedi epidemioloogia

Diabeedi ehk suhkurtõve (ld *diabetes mellitus*) näol on tegemist kroonilise energia-ainevahetushäirega, mis tekib olukorras, kus kõhunäärme poolt toodetava insuliini kogus on ebapiisav või ei suuda organism seda efektiivselt kasutada. Insuliin on vere suhkruasisaldust reguleeriv hormoon, mille puuduse korral on häiritud toitainete transport kudedesse. Insuliini absoluutse või suhtelise puuduse korral organismis tekib vere glükoosisisalduse suurenemine ehk hüperglükeemia. Vere glükoosisisaldust peetakse ülemääraseks, kui tühja kõhuga on vereplasma glükoosiväärtus üle 6 mmol/l, diabeedile vastab vere glükoosisisaldus üle 7,0 mmol/l. [2] Ülemäärasest vere glükoosisisaldusest tulenevateks haigusnähtudeks on muuhulgas pidev janu ja suukuivus, sage urineerimine, väsimus/jõuetus, pidev nälg, ootamatu kaalulangus, aeglaselt paranuvad haavad, korduvad infektsioonid ning ähmane nägemine.

Etiopatogeneesi alusel jagatakse diabeet neljaks: 1. tüüpi diabeet, 2. tüüpi diabeet, rasedusaegne ehk gestatsioonidiabeet ja muu spetsiifiline diabeet. Diabeet on peamiseks soodustavaks teguriks pimeduse, neerupuudulikkuse, jala amputatsiooni, südameinfarkti ja insuldi suhtes.

1. tüüpi diabeeti põhjustab insuliini tootvate kõhunäärme saarekeste rakkude hävinemine, mis viib absoluutse insuliinivaeguseni. Haigusnähud tekivad siis, kui kõhunäärmes väheneb insuliini tootvate rakkude arv 80–90% ning alles olevatest rakkudest ei piisa, et tagada normaalne vere glükoosisisaldus. 1. tüüpi diabeet avaldub enamasti ootamatult ning väga harva õnnestub seda enne sümptomite ilmnemist diagnoosida. Kõik 1. tüüpi diabeeti haigestunud vajavad haiguse diagnoosimise hetkest püsivat ravi insuliiniga. 1. tüüpi suhkurtõbi on vähe levinud diabeedi vorm, millesse on haigestunud ligikaudu 5–10% suhkruhaigetest.

Diabeedi erivormiks peetakse rasedusaegset diabeeti, mis areneb välja enamasti raseduse viimasel trimestril. Gestatsioonidiabeedi teket seostatakse rasedusaegsete hormoonide sekkuva toimega insuliini tootmise ja omistamise protsessis. Vere glükoosisisalduse vähendamiseks piisab enamasti toitumise korrigeerimisest, kuid mõningatel juhtudel võib tekkida vajadus ka suukaudsete ravimite või insuliini järele. Vere glükoosisisaldus väheneb reeglina iseenesest 6 nädala jooksul peale sünnitust, kuid rasedusaegset diabeeti põdenud naistel on suurenenud risk edaspidiseks 2. tüüpi diabeedi tekkeks. Teised spetsiifilised ja harvaesinevad diabeedi tüübid on seotud pankrease  $\beta$ -rakkude funktsiooni geneetiliste defektide, endokrinopaatiate, pankreasehaiguste, infektsioonide ning ravimite ja mürkide toimega.

### 3.1. 2. tüüpi diabeet

2. tüüpi diabeet on levinuim diabeedi vorm, mida põeb 90–95% diabeedihaigetest [3]. 2. tüüpi diabeet tekib insuliini resistentsuse ja insuliini sekretsiooni progresseeruva puudulikkuse tõttu ning väljendub kroonilise hüperglükeemiana.

Võrreldes 1. tüüpi diabeediga on 2. tüüpi diabeedi kulg aeglasem ning hüperglükeemia ei ole enamasti märgatavate sümptomite tekkeks piisavalt suur. Seetõttu võib haigus kulgeda aastaid asümptomaatiliselt ning diabeet diagnoositakse sageli alles pärast tüsistuste väljakujunemist.

2. tüüpi diabeedi otsene etioloogia on teadmata, kuid riskifaktoriteks on ülekaalulisus, ebatervislik toitumine, füüsiline inaktiivsus, kõrgem vanus ning perekondlik eelsoodumus. Tegemist on põhiliselt vanemaealiste inimeste haigusega, kuid viimastel aastakümnetel on oluliselt suurenenud levik ka laste ja noorte seas. Tõenäoliselt on selle tinginud noorte füüsilise aktiivsuse vähenemine ja ebatervislikust toitumisest tingitud ülekaaluliste laste arvu kasv.

Erinevalt 1. tüüpi diabeeti haigestunutest ei vaja 2. tüüpi diabeedi patsiendid ellujäämiseks insuliini. Tavaliselt võimaldavad teadlik toiduvalik, mõõdukas füüsiline koormus, kehakaalu vähendamine ja suukaudsed ravimid hoida vere glükoosisisaldus normi piires ning vähendada tüsistuste tekkimise riski.

### 3.2. Diabeedi tüsistused

Diabeet võib põhjustada mitmeid haiguse ja selle raviga seotud tüsistusi, millest osa on õigeaegse ning asjakohase abiga ärahoitavad. 2. tüüpi diabeedi korral on peamine probleem diabeedi kroonilised ehk hilistüsistused, mis on seotud pikaajalise hüperglükeemia ning puuduliku metaboolse kontrolliga. Vere ülemäärane glükoosisisaldus põhjustab veresoonte kahjustusi kogu organismis. Mida pikemat aega on vere glükoosisisaldus normist kõrgem, seda suurem on diabeedi hilistüsistuste tekke oht, mistõttu tuleb diabeedi raviga tagada maksimaalselt normilähedane vere glükoosisisaldus, et hilistüsistuste teket ennetada või edasi lükata. Diabeedi hilistüsistused saab lihtsustatult jagada kaheks:

- makrovaskulaarsed ehk ateroskleroosist põhjustatud haigused,
- mikrovaskulaarsed ehk diabeedile spetsiifilised väikeste veresoonte kahjustused.

**Ateroskleroosi** näol on tegemist mitmeid organeid ründava haigusega, mida iseloomustavad degeneratiivsed muutused ja lipiidide ning kolesterooli akumulat-

sioon arteritesse. Ateroskleroosi tagajärgedeks võivad olla südamelihase infarkt, stenokardia, insult ning perifeersetes arterites haigused. Diabeet suurendab südameveresoontehaiguste riski meestel 2 korda ja naistel 3–4 korda. Kuigi mikrovaskulaarsete tüsistuste suhteline risk on märgatavalt suurem kui ateroskleroosiga seotud haiguste risk, põhjustavad absoluutse enamiku haigestumusest ja suremusest kardiovaskulaarsed haigused.

**Mikrovaskulaarseteks** tüsistusteks on retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia, mis on põhiosas pöördumatu iseloomuga ning viivad süvenedes raskete silma-, neeru-, ja närvisüsteemi kahjustusteni või surmani.

**Diabeetiline retinopaatia** on tingitud silma väikeste veresoonte kahjustustest ning on peamiseks nägemiskahjustuste põhjuseks. Üle 15 aasta diabeeti põdenud patsientidest kannatab tõsiste nägemishäirete all umbes 10%.

**Nefropaatia** on diabeetiline neerukahjustus, mida põhjustab neerude veresoonte kahjustumine. Diabeetiline nefropaatia on arenenud maades peamiseks lõppstaadiumi neeruhaiguse põhjustajaks ning võib halvemal juhul olla ka surmav.

**Neuropaatia** ehk närvisüsteemi kahjustused mõjutavad kuni 50% diabeedihaigetest. Neuropaatia tulemusena tekivad diabeedihaigetel füüsilise tundlikkuse häired, jalahaavandid või isegi amputatsioonini viivad jäsemete kahjustused.

### 3.3. Epidemioloogia ja haiguskoormus

Diabeedi levik on maailmas viimastel aastakümnetel kiiresti kasvanud. Kui 1980. aastate alguses oli diabeedi vanusstandarditud levimus 4,7%, siis 2014. aastal oli see hinnanguliselt juba 8,5% [3]. 40% diabeedi levimuse suurenemisest tuleneb rahvastiku kasvust ja vananemisest, 28% vanusespetsiifilise levimuse suurenemisest ning 32% nende tegurite koosmõjust. Diabeedi esinemissagedus varieerub eri populatsioonides ja etnilistes gruppides.

Diabeet ja selle tüsistused on olulised enneaegse suremuse põhjused. Maailma Terviseorganisatsiooni (World Health Organization, WHO) andmetel oli maailmas 2015. aastal 1,5 miljonit diabeedist otseselt põhjustatud surma [3].

Eestis on seni tehtud kaks populatsiooniuringut glükoosi regulatsiooni häirete ja 2. tüüpi diabeedi levimuse hindamiseks täiskasvanud rahvastikus. 2006. aastal Väike-Maarja piirkonnas korraldatud uuringu põhjal oli 2. tüüpi diabeedi levimus

25–70-aastastel isikutel 8,7% [4]. 2008.–2009. aastal läbi viidud ulatuslikum uuring kolmes Eesti maakonnas andis 2. tüüpi diabeedi kaalutud levimuseks 7,0% [5].

Eesti tervisestatistika andmetel [6] on diabeedi (E10–E14) esmasjuhtude arv viimase 5 aasta jooksul kasvanud (vt tabel 1). Haigestumine 2. tüüpi diabeeti on kõige sagedam 55–64-aastaselt (25–30% esmasjuhtudest), vaid 7–8% esmasjuhtudest puudutavad nooremaid kui 45-aastaseid. Aastas haigestub Eestis 2. tüüpi diabeeti ligikaudu 6000 inimest.

**Tabel 1.** Diabeedi esmasjuhtude sooline ja vanuseline jaotus 2011.–2015. aastal Eestis [6]

Aasta	1. tüüpi diabeet			2. tüüpi diabeet			Diabeet kokku		
	Esmasjuhud	sh mehed %	sh alla 15 a %	Esmasjuhud	sh mehed %	sh 45 a ja vanemad %	Esmasjuhud	sh mehed %	sh 45 a ja vanemad %
2011	743	56	19	5404	41	92	6436	44	84
2012	564	56	25	5161	43	92	6087	45	85
2013	562	53	25	5330	46	90	6261	47	85
2014	552	56	24	5428	45	91	6442	46	85
2015	499	56	10	6139	46	93	7087	47	89

Tervisekahjustuste ravi põhjustab olulist ressursikulu haigetele ja tervishoiusüsteemidele.

Eestis vajab haiglaravi enam kui 2000 diabeedihaiget aastas (2015. aastal 2186 patsienti). Keskmise ravikestus aastatel 2011–2015 oli 11 päeva.

2016. aastal kulus ravimihüvitiste kogukuludest 14% (18,9 mln eurot) diabeedi ravimitele, sh moodustas insuliini kulu 8% ravimikuludest (10,7 mln eurot). Samal aastal kulus meditsiiniseadmete kuludest 52% (5,0 mln eurot) glükomeetrite testribade, lantsettide, ühekordsete nõelte, insuliinpumpade ja tarvikute hüvitamiseks [7].



## 4. Teist tüüpi diabeedi ravi

2. tüüpi diabeedi ravi esmane ja kõige olulisem meetod on elustiili muutus, mida tuleb rakendada kõigile patsientidele [8]. Oluline on suurendada füüsilist aktiivsust ja vähendada kahjulikke harjumusi – loobuda suitsetamisest ja alkoholi liigtarvitamisest.

Diabeedi farmakoteraapia kohta on avaldatud mitmeid tõenduspõhiseid rahvusvahelisi ravijuhendeid, mille seisukohti allpool tutvustatakse, keskendudes põhjendustele GLP-1 retseptori agonistide rolli kohta 2. tüüpi diabeedi ravis.

### 4.1. Ameerika ja Euroopa ravijuhend 2015

Aastal 2015 avaldasid Ameerika Diabeediühing (American Diabetes Association) ja Euroopa Diabeedi Uurimise Ühing (European Association for the Study of Diabetes) ühised seisukohad 2. tüüpi diabeedi ravi kohta [9]. Selle kokkuvõttes rõhutati, et kuigi ilmunud on uusi otseseid võrdlusuuringuid (ingl *head-to-head trials*), mis näitavad erisusi antidiabeetiliste ravimite vere glükoosisisaldust vähendavas toimes, ei ole erinevused sedavõrd suured, et oleks alust oodata selget vahet ravimite kliinilises efektiivsuses üksiku patsiendi tasemel. Ka värskemad ravijuhendid on 2015. a ühisdokumentidega samadel seisukohtadel.

Esmavaliku ravimiks on metformiin ja kui sellega oodatud ravitoimet ( $HbA_{1c}$  eesmärkväärtusi) ei saavutata, võetakse kasutusele teine ja vajadusel kolmas suukaudne antidiabeetiline ravim. Süstitavad ravimid (GLP-1 retseptori agonistid ja insuliinid) võetakse kasutusele teises või kolmandas ravireas. Valdaval osal patsientidel, kellel intensiivse suukaudse kaksik- või kolmikraviga ei saavutata ravitoimet, on selle põhjuseks pankrease insuliini sekretsiooni oluline vähenemine, mistõttu basaalsuukaudse insuliini lisamine on neile haigetele hädavajalik.

Haigetele, kelle insuliini puudus ei ole nii suur, on basaalsuukaudse insuliini alternatiiviks GLP-1 retseptori agonistid, mille eeliseks lühemas perspektiivis on ohutus, mis seisneb väiksemas hüperglükeemia tekkimise riskis. Sama loogika alusel võib GLP-1 retseptori agoniste kasutada lisaks basaalsuukaudsele ülekaalulistel patsientidel või haigetel, kelle jaoks on bolusinsuliini manustamine liiga keerukas.

## 4.2. Inglismaa ravijuhend 2015

Inglismaa organisatsioon National Institute for Health and Care Excellence (NICE) avaldas 2015. aastal uue juhendi [10] 2. tüüpi diabeedi ravi kohta, milles võrreldes 2009. aasta juhendiga tehtud muudatused puudutasid osaliselt ka soovitusi GLP-1 retseptori agonistide kasutamiseks.

GLP-1 retseptori agonistide kasutamist peetakse otstarbekaks kolmandas ravireas koos metformiini ja sulfonüüluureaga nendel haigetel, kes on rasvunud ( $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) või kellel on insuliini vajaduspõhise kasutamisega probleeme.

Olulise täiendusena lisati soovitus, et GLP-1 retseptori agonisti kasutamist tuleks jätkata ainult juhul, kui ravimi abil on kuue kuu jooksul saavutatud oluline kasu nii vere glükoosisisalduse vähenemises (vähemalt 1,0% võrra) kui ka kehakaalu vähenemises (vähemalt 3% võrra).

NICEi ravijuhend GLP-1 retseptori agoniste efektiivsuse ega ohutuse poolest ei erista.

## 4.3. Eesti ravijuhend 2016

Eesti ravijuhendi [2] koostamisel võeti muuhulgas aluseks eelnimetatud tõenduspõhised ravijuhendid. GLP-1 retseptori agonistid on ka Eesti ravijuhendis kolmandas ravivalikus, kui elustiili korrigeerimine ja ravi metformiiniga ning kaksik- ja kolmikravi suukaudsete ravimitega ei ole andud oodatud tulemust ja alustada tuleks süsteravi.

GLP-1 retseptori agoniste soovitatakse ülekaalu korral ja juhul, kui on vajadus vähendada hüpoglükeemia esinemissagedust. Sel juhul jäetakse raviskeemist välja DPP-4 inhibiitor ja sulfonüüluurea annust võib olla tarvis vähendada, sest GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea ja insuliiniga suureneb hüpoglükeemia oht.

GLP-1 retseptori agonistide kasutamise alternatiiviks on insuliinravi ja lihtsaim skeem on lisada 1 basaalinisuliini süst öhtul. GLP-1 retseptori agonistide manustamisest antakse ülevaade tabelis 2.

Sagedasem kõrvaltoime ravi alguses on iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus, mis mööduvad tavaliselt mõne aja jooksul. 5–10% patsientidest ei talu GLP-1 retseptori agoniste gastrointestinaalsete kõrvaltoimete tõttu.

**Tabel 2.** GLP-1 retseptori agonistide annustamine ja manustamine [2]

Ravim	Süstimise aeg	Annuse tiitrimine	Neerupuudulikkus	Eakad
Eksenatiid, 2 korda päevas	60 minuti jooksul enne teist põhisöögikorda vähemalt 6-tunnise vahega	Algannus 5 µg 2 korda päevas; vajaduse korral 1 kuu pärast 10 µg 2 korda päevas	Kreatiniini kliirens 30–50 ml/min – annust suurendada ettevaatlikult; kreatiniini kliirens < 30 ml/min – mitte kasutada	≥ 70 a patsientidel peab annust suurendama ettevaatlikult
Eksenatiid, 1 kord nädalas	Kord nädalas, alati samal nädalapäeval, sõltumata söögikordadest	Annust ei tiitrita	Kreatiniini kliirensi < 50 ml/min korral ei soovitata kasutada	> 75 a patsientidega kliiniline kogemus väga piiratud
Liraglutiid	Kord päevas, mistahes kellaajal, sõltumata söögikordadest	Algannus 0,6 mg päevas; alates 8. päevast 1,2 mg (tavaannus), maksimaalne annus 1,8 mg päevas	Kreatiniini kliirensi < 30 ml/min korral mitte kasutada	> 75 a patsientidega kliiniline kogemus piiratud
Liksisenatiid	Kord päevas mistahes söögikorrale eelneva tunni vältel	Algannus 10 µg kord päevas 14 päeva, alates 15. päevast 20 µg kord päevas	Kreatiniini kliirensi 30–50 ml/min korral on ravikogemus piiratud, kasutada ettevaatusega; kreatiniini kliirensi < 30 ml/min korral ravikogemus puudub, mitte kasutada	> 75 a patsientidega kliiniline kogemus piiratud
Albiglutiid	Kord nädalas, alati samal nädalapäeval, sõltumata söögikordadest	Algannus 30 mg nädalas, maksimaalne annus 50 mg nädalas	Kreatiniini kliirensi < 30 ml/min korral on ravikogemus väga piiratud, mitte kasutada	> 75 a patsientidega kliiniline kogemus väga piiratud

Ravim	Süstimise aeg	Annuse tiitrimine	Neerupuudulikkus	Eakad
Dulaglutiid	Kord nädalas alati samal nädalapäeval, sõltumata söögikordadest	Algannus 0,75 mg nädalas, maksimaalne annus 1,5 mg nädalas	Kreatiniini kliirensi < 30 ml/min korral on ravikogemus väga piiratud, mitte kasutada	> 75 a patsientidega kliiniline kogemus väga piiratud

GLP-1 retseptori agonistid on vastunäidustatud raske neerupuudulikkuse, seedetrakti motoorika häirete, patsiendil endal või perekondlikus anamneesis oleva MEN 2 (mitmene endokriinneoplaasia) sündroomi või medullaarse kilpnäärmevähi esinemise korral.

GLP-1 retseptori agonistide kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi juhtudega (esinemissagedus < 0,2%). GLP-1 analooge ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit ja ägedale pankreatiidile iseloomulike haigustunnuste tekkimise korral tuleb ravi GLP-1 retseptori agonistidega kohe katkestada.

#### 4.4. GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eestis

Eestis kasutas 2016. aastal 75%/90% soodusmääruga suukaudseid diabeediravimeid 58 154 patsienti ja nende ravimite kogukulu oli ravikindlustuse eelarves 8,3 mln eurot. Seejuures kasvavad 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide arv ja ravikulud pidevalt: aastatel 2013–2015 kasvas diabeediravimeid kasutavate patsientide arv ca 2000 patsiendi võrra aastas ning kulud ravikindlustuse eelarvele suurenesid 1 mln euro võrra aastas (vt lähteülesanne lisa 1).

Kasvab ka GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arv: 2013. aastal raviti GLP-1 retseptori agonistidega 900 patsienti, 2014. aastal 1510 patsienti ning 2015. aastal 1985 patsienti. Selles ravimirühmas on suurima kasutusega toimeaineks liraglutiid, millel on oluline mõju ravikindlustuse eelarvele (vt lisa 1 ja tabel 3).

**Tabel 3.** GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eesti Haigekassa (EHK) 75%/90% soodusravimite statistika alusel 2016. aastal [11]

	Kasutajaid	Retsepte	Kogu- maksumus	EHKi tasutud	Patsiendi omaosalus	Oma- osalus %
Eksenatiid	172	889	115 706	99 486	16 220	14
Liksisenatiid	286	1490	193 143	168 356	24 787	13

	Kasutajaid	Retsepte	Kogu- maksumus	EHKi tasutud	Patsiendi omaosalus	Oma- osalus %
Liraglutiid	1776	10 814	1 771 610	1 543 116	228 494	13
<b>Kokku</b>	<b>2234</b>	<b>13 193</b>	<b>2 080 460</b>	<b>1 810 958</b>	<b>269 502</b>	<b>13</b>

Lisaks kasutas 2016. aastal 89 patsienti eksenatiidi, liksisenatiidi ja liraglutiidi 50%-lise soodusmäära alusel (258 retsepti ja 312 pakendit) kogumaksumusega 30 802 eurot, millest Eesti Haigekassa tasus pool. [11]

Ravimiameti hulгимүүgi statistika alusel müüdi eksenatiidi, liksisenatiidi ja liraglutiidi 2015. aastal 552 000 ja 2016. aastal 686 000 päevadoosi (vt tabel 4). Kui arvestada, et patsient kasutab GLP-1 retseptori agoniste 365 päeva aastas, oli 2015. aastal igapäevaseid kasutajaid arvestuslikult 1510 ja 2016. aastal 1880, st aastane juurdekasv oli 20%.

**Tabel 4.** GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Ravimiameti hulгимүүgi statistika alusel

	Müüdnud kogus g		Päevadooside arv		Käive €	
	2015. a	2016. a	2015. a	2016. a	2015. a	2016. a
Eksenatiid	7,6	10,9	26 574	38 111	80 603	109 205
Liksisenatiid	1,34	1,47	66 900	73 500	161 833	173 597
Liraglutiid	550	689	458 520	574 166	1 392 532	1 619 230
<b>Kokku</b>			<b>551 994</b>	<b>685 777</b>	<b>1 634 968</b>	<b>1 902 032</b>

Kõigest Eestis 2016. aastal müüdnud GLP-1 retseptori agonistide päevadoosidest 84% moodustas liraglutiid, 10% liksisenatiid ja 6% eksenatiid.

## 5. GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus ja ohutus

Eksenatiid, liksisenatiid, liraglutiid, dulaglutiid ja albiglutiid on glükagooni-sarnase peptiid-1 (ingl *glucagon-like-peptide-1*, GLP-1) retseptori agonistid, mis seovad ja aktiveerivad GLP-1 retseptorit. GLP-1 retseptor on endogeense sisesekretsiooni hormooni GLP-1 sihtmärk. GLP-1 hormoon võimendab glükoosist sõltuva insuliini sekretsiooni pankrease beetarakkudest ja GLP-agonistid matkivad GLP-1 hüperglükeemiavastaseid toimeid. Kui glükoosi kontsentratsioon veres väheneb, taandub ka insuliini sekretsioon. GLP-1 retseptori agonistid parandavad vere glükoosisisalduse regulatsiooni nii kohese kui ka hilisema toime kaudu, vähendades 2. tüüpi diabeediga patsientidel söögijärgset ja tühja kõhu puhuseid glükoosi kontsentratsioone.

GLP-1 retseptori agonistid on efektiivsed ainult piisava insuliinisekretsiooni võimekuse foonil ja nende ravitoime vaibub kooskõlas pankrease reservide ammendumisega.

Eestis on liraglutiid, eksenatiid ja liksisenatiid kantud soodusravimite loetellu 75%/90% soodusmääraga järgmistel väljakirjutamise tingimustel: 2. tüüpi diabeedi raviks rasvunud patsientidel ( $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea, PPAR $\gamma$  agonist, DPP-4 inhibiitor) ei ole maksimaalsetes talutavates annustes andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud (diagnoosikoodid E11; E14).

Samad kolm ravimit on 50% soodusmääraga patsientidele, kellel on diagnoos koodiga E11 või E14, juhul kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud.

Dulaglutiid ja albiglutiid ei kuulu Eestis 2017. aasta seisuga soodusravimite loetellu.

Siin alapeatükis kirjeldatakse GLP-1 retseptori agonistide efektiivsust ja ohutust hindavate randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemusi. Esmalt esitatakse iga ravimi kohta peamised platseebo-kontrollitud uuringud, mille alusel on ravimile antud müügiluba. Seejärel kirjeldatakse GLP-1 retseptori agonistide otseseid võrdlusuuringuid ja peatüki lõpus esitatakse kokkuvõtte võrdleva efektiivsuse ja ohutuse kohta.

## 5.1. Eksenatiid

Eksenatiidil (Bydureon®, Byetta®, Astra Zeneca) on müügiluba Euroopa Liidus alates 2006. aasta novembrist. Byetta® nime all turustatakse eksenatiidi eeltäidetud pen-süstlis ja see ravimvorm on mõeldud igapäevaseks kasutamiseks. Bydureon® (müügiluba 2011. a) on eksenatiidi prolungeeritud vabastav süstesuspensioon, mida manustatakse kord nädalas.

Eksenatiidi ametlikult kinnitatud näidustused [12] on 2. tüüpi suhkurtõve ravi kombinatsioonis metformiiniga, sulfonüüluureatega ja/või tiasolidiindioonidega täiskasvanutel, kellel nende suukaudsete ravimite maksimaalsete talutavate annustega ei saavutata piisavat kontrolli vere glükoosisisalduse üle.

Byetta® on näidustatud ka täiendusena basaalinsuliiniravile ilma või koos metformiiniga ja/või pioglitazoniga täiskasvanutel, kellel nende ravimitega ei ole saavutatud piisavat kontrolli vere glükoosisisalduse üle.

Ravi Byettaga alustatakse annuses 5 µg kaks korda ööpäevas vähemalt ühe kuu jooksul, misjärel võib annust vastavalt vere glükoosisisaldusele suurendada, kuid mitte enam kui annusele 10 µg kaks korda ööpäevas. Prolungeeritud ravimvormi Bydureon® [13] korral on eksenatiidi annus 2 mg üks kord nädalas.

### **Eksenatiid kaksikravis sulfonüüluureaga [14]**

Randomiseeritud 3. faasi uuringusse kaasati 377 patsienti, keda raviti sulfonüüluurea monoteeraapiaga. 30. uuringunädalaks alanes HbA<sub>1c</sub> tase 10 µg eksenatiidi saanud patsientide rühmas keskmiselt 0,86% võrra ja platseebo rühmas tõusis keskmiselt 0,12% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutas 41% eksenatiidi saajatest ja 9% platseebo rühmast ( $p < 0,001$ ). Kehakaal vähenes eksenatiidi rühmas keskmiselt 1,6 kg ja platseebo rühmas 0,6 kg, kõrvaltoimeid esines vastavalt 4% ja 8%.

### **Eksenatiid kaksikravis metformiiniga [15]**

Randomiseeritud uuringusse kaasati 336 patsienti, keda raviti metformiini monoteeraapiaga. 30. uuringunädalaks alanes 10 µg eksenatiidi rühmas HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 0,78% võrra ja tõusis platseebo rühmas keskmiselt 0,08% võrra ( $p < 0,002$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutas eksenatiidi rühmast 46% ja platseebo rühmast 13%

( $p < 0,001$ ). Kehakaal vähenes eksenatiidi rühmas keskmiselt 2,8 kg ja platseebo rühmas 0,3 kg, seedetrakti kõrvaltoimeid esines vastavalt 4% ja 2%.

### **Eksenatiid kolmikravis koos metformiini ja sulfonüüluureaga [16]**

Uuringusse kaasati 733 patsienti, keda raviti metformiini ja sulfonüüluureaga. 30. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 10 µg eksenatiidi rühmas keskmiselt 0,8% ja tõusis platseebo rühmas keskmiselt 0,2% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutas eksenatiidi rühmast 34% ja platseebo rühmast 9% ( $p < 0,001$ ). Kehakaal vähenes eksenatiidi rühmas keskmiselt 1,6 kg ja platseebo rühmas 0,9 kg, seedetrakti kõrvaltoimeid esines vastavalt 3% ja  $<1\%$ .

### **Eksenatiid esmavaliku ravis [17]**

Uuringusse kaasati 232 patsienti, kes olid eelnevalt dieetravil ja ravimeid ei kasutanud. 24. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 10 µg eksenatiidi rühmas keskmiselt 0,9% ja platseebo rühmas 0,2% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutas eksenatiidi rühmast 46% ja platseebo rühmast 29% ( $p = 0,036$ ). Kehakaal vähenes eksenatiidi rühmas keskmiselt 3,1 kg ja platseebo rühmas 1,4 kg ( $p < 0,001$ ).

### **Eksenatiid kord nädalas esmavaliku ravis [18]**

45 patsienti, kes olid eelnevalt dieetravil ja kasutanud metformiini, jagati juhuslikkuse alusel 2 mg eksenatiidi ja platseebo rühma. 15. uuringunädalaks langes eksenatiidi rühmas HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 1,7% ja tõusis platseebo rühmas 0,4% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutas eksenatiidi rühmas 86% ja 0% platseebo rühmast. Eksenatiidi rühmas vähenes kehakaal keskmiselt 3,8 kg.

### **Eksenatiid kord nädalas vs. igapäevaselt esmavaliku ravis [19]**

Uuringusse DURATION-1 kaasati 295 patsienti, kes olid eelnevalt dieetravil või kasutasid vähemalt ühte suukaudset vere glükoosisaldust vähendavat ravimit. 15. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 2 mg eksenatiidi rühmas keskmiselt 1,9% ja 10 µg eksenatiidi rühmas 1,5% võrra ( $p = 0,0023$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutas 2 mg eksenatiidi rühmas 77% ja 10 µg eksenatiidi rühmast 61%. Kehakaal vähenes 2 mg eksenatiidi rühmas keskmiselt 3,7 kg ja 10 µg eksenatiidi rühmas 3,6 kg.



## **Eksenatiid kord nädalas vs. igapäevaselt esmavaliku ravis [20]**

DURATION-1 jätku-uuringus jälgiti 258 patsienti 22 nädalat. 52. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 2% võrra nendel, kes jätkasid ravi kord nädalas manustatava 2 mg eksenatiidiga. Ka neil uuringus osalejatel, kes läksid üle eksenatiidi igapäevaselt manustamiselt kord nädalas manustamisele langes 52. uuringunädalaks HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 2% võrra. 52. nädalal oli mõlemas rühmas osalejate keskmine HbA<sub>1c</sub> tase 6,6%. HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutas 71% uuringus osalejatest. Kehakaalu vähenemine oli mõlemas rühmas sarnane, keskmiselt 4 kg.

## **Eksenatiid kord nädalas vs. igapäevaselt [21]**

Uuringusse DURATION-5 kaasati 252 patsienti, kes olid dieetravil ja kasutasid antidiabeetilisi ravimeid. 24. uuringunädalaks langes 2 mg eksenatiidi rühmas HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 1,6% võrra ja 10 µg eksenatiidi rühmas 0,9% võrra ( $p < 0,0001$ ). Kehakaal vähenes 2 mg eksenatiidi rühmas keskmiselt 2,3 kg ja 10 µg eksenatiidi rühmas 1,4 kg, iiveldust esines vastavalt 14% ja 35%.

## **Eksenatiid kord nädalas vs. igapäevaselt [22]**

Uuringusse kaasati 678 patsienti, kes olid eelnevalt ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 26. uuringunädalaks langes 2 mg eksenatiidi rühmas HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 1,43% võrra ja 10 µg eksenatiidi rühmas 1,12% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $\leq 7\%$  saavutajaid oli rohkem 2 mg eksenatiidi rühmas ( $p = 0,003$ ). Kehakaal vähenes 2 mg eksenatiidi rühmas keskmiselt 1,6 kg ja 10 µg eksenatiidi rühmas 2,4 kg.

## **5.2. Liksisenatiid**

Liksisenatiidil on müügiluba Euroopa Liidus (Lyxumia®, Sanofi-Aventis) alates 2013. aasta märtsist. Liksisenatiidi ametlikult kinnitatud näidustuseks [23] on 2. tüüpi suhkurtõve ravi täiskasvanutel, et saavutada glükeemiline kontroll kombinatsioonis suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite ja/või basaalinisuliiniga, kui need koos dieedi ja kehalise koormusega ei ole küllaldased adekvaatse glükeemilise kontrolli saavutamiseks.

Liksisenatiidi turustatakse süstelahusena, mis on mõeldud igapäevaseks kasutamiseks. Ravi alustatakse annusega 10 µg üks kord ööpäevas ja alates 15. ravipäevast on säilitusannus 20 µg üks kord ööpäevas.

### **Liksisenatiid kaksikravis koos metformiiniga [24]**

Randomiseeritud uuringusse GetGoal kaasati 542 patsienti, kelle varasem ravi metformiiniga ei olnud efektiivne. 13. uuringunädalaks langes 10 µg liksisenatiidi rühmas HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 0,50% võrra, 20 µg liksisenatiidi rühmas 0,69% võrra ja 30 µg liksisenatiidi rühmas 0,76% võrra ( $p < 0,01$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas 68% 20 µg ja 30 µg liksisenatiidi rühmast ja 32% platseebo rühmast ( $p < 0,0001$ ). Kehakaal vähenes liksisenatiidi rühmas keskmiselt 2,0–3,9 kg ja platseebo rühmas 1,9 kg. Iiveldust esines liksisenatiidi rühmas sõltuvalt doosist 4–19% haigetest ja platseebo rühmas 5% haigetest.

### **Liksisenatiid esmavaliku ravis [25]**

Randomiseeritud uuringusse (GetGoal-Mono) kaasati 361 patsienti, kes eelnevalt ei olnud saanud antidiabeetilist ravi. 12. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 20 µg liksisenatiidi 2-astmelise doosi suurendamise rühmas (10 µg 1 nädala jooksul, 15 µg 2. nädala jooksul ja seejärel 20 µg) keskmiselt 0,54% võrra. 20 µg liksisenatiidi 1-astmelise doosi suurendamise rühmas (2 nädala jooksul 10 µg ja seejärel 20 µg) vähenes HbA<sub>1c</sub> tase keskmiselt 0,66% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas 52% liksisenatiidi 2-astmelise doosi suurendamise rühmast ja 26% platseebo rühmast ( $p < 0,01$ ). Kehakaal vähenes mõlemas rühmas keskmiselt 2,0 kg. Seedetrakti kõrvaltoimeid esines liksisenatiidi rühmas 23% ja platseebo rühmas 4%.

### **Liksisenatiid kaksikravis koos metformiiniga [26]**

Randomiseeritud uuringusse GetGoal-M kaasati 680 patsienti, kelle varasem ravi metformiiniga ei olnud efektiivne. 24. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 20 µg liksisenatiidi hommikuse manustamise rühmas keskmiselt 0,9%, õhtuse manustamise rühmas 0,8% ja platseebo rühmas 0,4% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas 43% liksisenatiidi hommikul manustajate rühmast, 40,6% õhtul manustajate rühmast ja 22% platseebo rühmast ( $p < 0,001$ ). Iiveldust esines liksisenatiidi hommikul manustajate rühmas 23%, õhtul manustajate rühmas 21% ja platseebo rühmas 7,6%.

### **Liksisenatiid kolmikravis koos pioglitasoni ja metformiiniga [27]**

Randomiseeritud uuringusse GetGoal-P kaasati 484 patsienti, kelle varasem ravi pioglitasoni ja metformiiniga ei olnud efektiivne. 24. uuringunädalaks oli HbA<sub>1c</sub> tase langenud 20 µg liksisenatiidi rühmas 0,56% võrra rohkem kui platseebo rühmas

( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas liksisenatiidi rühmast 52% ja platseebo rühmast 26% ( $p < 0,0001$ ). Kehakaal vähenes liksisenatiidi rühmas keskmiselt 0,2 kg ja suurenes platseebo rühmas keskmiselt 0,2 kg võrra.

### **Liksisenatiid kolmikravis koos basaalinsuliini ja metformiiniga [28]**

Randomiseeritud uuringusse GetGoal-L kaasati 495 patsienti, kelle varasem ravi basaalinsuliini ja metformiiniga ei olnud efektiivne. 24. uuringunädalaks oli HbA<sub>1c</sub> tase langenud 20 µg liksisenatiidi rühmas 0,4% võrra rohkem kui platseebo rühmas ( $p < 0,0002$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas 28% liksisenatiidi ja 12% platseebo rühmast ( $p < 0,0001$ ). Kehakaal vähenes liksisenatiidi rühmas keskmiselt 1,8 kg ja platseebo rühmas 0,5 kg.

## **5.3. Liraglutiid**

Liraglutiidil (Victoza®, Novo-Nordisk) on müügiluba Euroopa Liidus alates 2009. aasta juunist. Liraglutiidi ametlikult kinnitatud näidustuseks [29] on 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli saavutamine järgmisel tingimustel:

- monoterapiiana patsientidel, kellel ainult dieet ja füüsiline koormus ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli ja metformiini kasutamine on talumatuse või vastunäidustuste tõttu ebasobiv;
- kombinatsioonis suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite ja/või basaalinsuliiniga, kui need koos dieedi ja füüsilise koormusega ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli.

Liraglutiidil põhineval ravimil Saxenda® on müügiluba Euroopa Liidus alates 2015. aasta aprillist. Ravimit kasutatakse kehakaalu vähendamiseks täiskasvanud patsientidel lisaks väiksema kalorsusega dieedile ja füüsilise aktiivsuse tõstmisele rasvunud (kehamassiindeks  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) või ülekaalus (kehamassiindeks  $\geq 27 \text{ kg/m}^2 - < 30 \text{ kg/m}^2$ ) patsientidel, kellel on vähemalt üks kehakaaluga seotud kaasuv haigusseisund, näiteks düsglükeemia (diabeedi eelne seisund või 2. tüüpi diabeet), hüpertensioon, düslipideemia või obstruktiivne uneapnoe.

Saxenda kasutamine tuleks lõpetada, kui patsient on 12 nädalat süstinud annuseid 3,0 mg/päevas, kuid ei ole kaotanud vähemalt 5% oma algsest kehakaalust.

Liraglutiidi turustatakse süstelahusena pen-süstlis, mis on mõeldud igapäevaseks kasutamiseks. Diabeedi ravi alustatakse annusega 0,6 mg üks kord ööpäevas ja alates teisest nädalast tuleks annust suurendada 1,2 mg-ni. Alates kolmandast ravinädalast võib annust suurendada 1,8 mg-ni üks kord päevas, mis on maksimaalne Victoza süstlaga manustatav annus.

### **Liraglutiid vs. rosiglitason kaksikravis glimepiriidiga [30]**

Uuringusse LEAD-1 kaasati 1041 patsienti, kelle eelnev suukaudne ravi oli olnud ebaefektiivne. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutiidi kasutajate rühmas 1,1% ja rosiglitasoni rühmas 0,4%. Platseebo rühmas tõusis HbA<sub>1c</sub> tase 0,2% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas liraglutiidi rühmas 42%, rosiglitasoni rühmas 22% ja platseebo rühmas 8% osalenutest. Kehakaal liraglutiidi ja platseebo rühmas ei muutunud ja suurenes rosiglitasoni rühmas keskmiselt 2,1 kg.

### **Liraglutiid vs. glimepiriid kaksikravis metformiiniga [31]**

Uuringusse LEAD-2 kaasati 1091 patsienti, kelle eelnev suukaudne ravi oli olnud ebaefektiivne. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutiidi kasutajate rühmas keskmiselt 1,0% ja 4 mg glimepiriidi rühmas 0,7% võrra. Platseebo rühmas HbA<sub>1c</sub> tase tõusis 0,1% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas liraglutiidi rühmas 42%, glimepiriidi rühmas 36% ja platseebo rühmas 11% osalenutest. Kehakaal vähenes mõlemas liraglutiidi rühmas 1,8–2,8 kg, kaalulangus oli suurem 1,8 mg annuse kasutamisel. Glimepiriidi rühmas suurenes kehakaal keskmiselt 1 kg võrra. Erinevus liraglutiidi ja glimepiriidi rühmade kehakaalu muutuses oli statistiliselt oluline ( $p < 0,001$ ).

### **Liraglutiid vs. glimepiriid kaksikravis metformiiniga [32]**

Uuringus LEAD-2 osalenud patsiente ( $n = 1091$ ) jälgiti veel 18 kuud. Jälgimispeeriodi lõpuks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutiidi rühmades 0,6% ja tõusis metformiini monoterapia rühmas 0,3% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas liraglutiidi rühmas 31%, glimepiriidi rühmas 22% ja platseebo rühmas 10% osalenutest. Kehakaal vähenes liraglutiidi rühmas sõltuvalt annusest 2,9–3,0 kg ja suurenes glimepiriidi rühmas 0,7 kg.

### **Liraglutiid vs. glimepiriid monoterapiiana [33]**

Uuringusse LEAD-3 kaasati 746 patsienti, kelle eelnev suukaudne ravi oli ebaefektiivne. 52. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,8 mg liraglutiidi rühmas keskmiselt 1,14% võrra ja 8 mg glimepiriidi rühmas 0,51% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas 1,8 mg liraglutiidi rühmas 51% ja glimepiriidi rühmas 28% osalenutest. Kehakaal vähenes liraglutiidi rühmas keskmiselt 1,9 kg ja suurenes glimepiriidi rühmas 1,2 kg võrra.

### **Liraglutiid vs. glimepiriid monoterapiiana [34]**

Uuringus LEAD-3 osalenud patsiente ( $n = 748$ ) jälgiti veel 12 kuud. Jälgimisperiodi lõpuks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutiidi kasutajate rühmas 1,1% võrra ja glimepiriidi rühmas 0,6% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas liraglutiidi rühmas 55% ja glimepiriidi rühmas 37% osalenutest. Kehakaal vähenes liraglutiidi rühmas keskmiselt 2,4 kg ja suurenes glimepiriidi rühmas 1,1 kg võrra.

### **Liraglutiid kolmikravis metformiini ja rosiglitasoniga [35]**

Uuringusse LEAD-4 kaasati 533 patsienti, kelle eelnev suukaudne ravi oli ebaefektiivne. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutiidi kasutajate rühmas 1,5% ja platseebo rühmas 0,5% võrra. HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas 1,8 mg liraglutiidi rühmas 53,7% ja platseebo rühmas 28% osalenutest. Kehakaal vähenes 1,8 mg liraglutiidi rühmas keskmiselt 2,0 kg ja suurenes platseebo rühmas 0,6 kg võrra.

### **Liraglutiid vs. glargiininsuliin koos metformiini ja glimepiriidiga [36]**

Uuringusse LEAD-5 kaasati 581 patsienti, kelle eelnev suukaudne ravi oli olnud ebaefektiivne. 26. uuringunädalaks alanes HbA<sub>1c</sub> tase 1,8 mg liraglutiidi kasutajatel 1,33% võrra, glargiininsuliini kasutajatel 1,09% võrra ja platseebo rühmas 1,09% võrra. HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas liraglutiidi rühmas 53%, glargiininsuliini rühmas 46% ja platseebo rühmas 14% osalenutest. Kehakaal vähenes liraglutiidi rühmas keskmiselt 1,8 kg ja platseebo rühmas 0,4 kg ning glargiininsuliini rühmas suurenes keskmiselt 1,6 kg võrra.

## Liraglutiid vs. platseebo ja kardiovaskulaarsed tulemused [37]

Randomiseeritud uuringusse (Marso *et al.* 2016) kaasati kokku 9340 patsienti, kelle eelnev suukaudne ravi oli olnud ebaefektiivne ja kellel oli kõrge kardiovaskulaarse haiguse risk. Nende haigete tavapärasele kardiovaskulaarsele ja diabeediravile lisati 1,8 mg liraglutiidi või platseebo igapäevaste süstidena. Uuringu eesmärk oli hinnata liraglutiidi ohutust ja esmaseks tulemusnäitajaks oli ühendnäitaja (ingl *composite outcome*) – aeg mittefataalse infarkti või insuldi tekkeni või kardiovaskulaarne surm. Vaatlusperioodi mediaan oli 3,8 aastat ja selle aja jooksul ilmnes ühendnäitaja, s.o üks kolmest sündmusest, 13,0%-l liraglutiidi ja 14,9%-l platseebo rühma haigetest (HR 0,87; 95% CI 0,78–0,97;  $p = 0,01$ ). Hinnates liraglutiidi kasutamise mõju eraldi, ilmnes selle kardiovaskulaarset suuremust vähendav toime (HR 0,78; 95% CI 0,66–0,93;  $p = 0,007$ ), kuid see ei vähendanud infarkti või insuldi esinemistõenäosust.

*NB! Selles uuringus kasutati liraglutiidi päevadoosis 1,8 mg ja kaasati ainult suure kardiovaskulaarse riskiga haiged, mistõttu ei ole teada, kas liraglutiidi kaitsev toime on ka päevadoosis 1,2 mg ja laieneb haigetele, kel südamehaigust ei esine.*

## 5.4. Dulaglutiid

Dulaglutiidil (Trulicity®, Eli Lilly) on müügiluba Euroopa Liidus alates 2014. aasta novembrist. Dulaglutiidi ametlikult kinnitatud näidustuseks [38] on 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli parandamine:

- monoterapiana, kui dieet ja füüsiline koormus üksi ei taga vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist patsientidel, kellele metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu;
- kombinatsioonis teiste vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega, sealhulgas insuliin, kui need koos dieedi ning füüsilise koormusega ei taga vere glükoosisisalduse piisavat vähenemist.

Dulaglutiidi turustatakse süstelahusena pen-süstlis. Ravi alustatakse annusega 0,75 mg kord nädalas ja vajadusel võib annust suurendada kuni 1,5 mg-ni kord nädalas.

## Dulaglutiid vs. metformiin [39]

Uuringusse AWARD-3 kaasati 807 patsienti, kelle eelnev diabeediravi oli olnud ebaefektiivne. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,5 mg dulaglutiidi rühmas

0,78% võrra, 0,75 mg dulaglutiidi rühmas 0,71% võrra ja metformiini rühmas 0,56% võrra ( $p < 0,02$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas dulaglutiidi rühmas 63% ja metformiini rühmas 54% osalenutest. Kehakaal vähenes dulaglutiidi rühmas keskmiselt 2,3 kg ja metformiini rühmas 2,2 kg.

### **Dulaglutiid vs. sitagliptiin koos metformiiniga [40]**

Uuringusse AWARD-5 kaasati 1098 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 52. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,5 mg dulaglutiidi rühmas keskmiselt 1,1% võrra ja 100 mg sitagliptiini rühmas 0,4% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas dulaglutiidi rühmas 58% ja sitagliptiini rühmas 38% osalenutest. Kehakaal vähenes dulaglutiidi rühmas keskmiselt 3,0 kg ja sitagliptiini rühmas 1,5 kg.

### **Dulaglutiid vs. glargiininsuliin [41]**

Uuringusse AWARD-2 kaasati 807 patsienti, keda raviti metformiini ja sulfoonüüluureaga. 78. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,5 mg dulaglutiidi rühmas keskmiselt 1,08% võrra, 0,75 mg dulaglutiidi rühmas 0,76% võrra ja glargiininsuliini rühmas 0,63% võrra. HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas dulaglutiidi rühmas 53% ja glargiininsuliini rühmas 31% osalenutest ( $p < 0,001$ ). Kehakaal vähenes dulaglutiidi rühmas keskmiselt 1,8 kg ja suurenes glargiininsuliini rühmas 1,4 kg võrra ( $p < 0,001$ ).

### **Dulaglutiidi monoterapia [42]**

Uuringusse AWARD-8 kaasati 360 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 24. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,5 mg dulaglutiidi rühmas 1,4% võrra ja platseebo rühmas 0,1% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas dulaglutiidi rühmas 55% ja platseebo rühmas 19% osalenutest. Kehakaal vähenes dulaglutiidi rühmas keskmiselt 0,9 kg ja platseebo rühmas 0,2 kg.

## **5.5. Albiglutiid**

Albiglutiidil (Eperzan®, GlaxoSmithKline) on müügiluba Euroopa Liidus alates 2014. aasta märtsist. Albiglutiidi ametlikult kinnitatud näidustuseks [43] on 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli parandamine:

- monoterapijana, kui dieedi ja füüsiline koormusega ei saavutata vere glükoosisalduse piisavat vähenemist patsientidel, kellele metformiin ei sobi vastunäidustuste või talumatuse tõttu;
- kombinatsioonis teiste vere glükoosisaldust vähendavate ravimitega, sealhulgas insuliin, kui need koos dieedi ning füüsilise koormusega ei ole saavutanud vere glükoosisalduse piisavat vähenemist.

Albiglutiidi turustatakse süstelahusena pen-süstlis. Ravi alustatakse annusega 30 mg üks kord nädalas ja vajadusel võib annust suurendada kuni 50 mg-ni üks kord nädalas.

### **Albiglutiid koos pioglitasoniga [44]**

Uuringusse HARMONY-1 kaasati 310 patsienti, kelle eelnev ravi pioglitasoniga oli olnud ebaefektiivne. 52. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 30 mg albiglutiidi rühmas 0,8% võrra enam kui platseebo rühmas ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas albiglutiidi rühmas 44% ja platseebo rühmas 15% osalenutest. Kehakaal ei muutunud oluliselt üheski rühmas.

### **Albiglutiid koos metformiiniga [45]**

Uuringusse HARMONY-3 kaasati 1100 patsienti, kelle eelnev ravi pioglitasoniga oli olnud ebaefektiivne. Võrreldes platseeboga langes 104. uuringunädalaks HbA<sub>1c</sub> tase 30 mg albiglutiidi rühmas 0,9% võrra ( $p = 0,0001$ ), 100 mg sitagliptiini rühmas 0,4% võrra ( $p = 0,0001$ ) ja 2 mg glimepiriidi rühmas 0,3% võrra ( $p = 0,0033$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas albiglutiidi rühmas 38%, sitagliptiini ja glimepiriidi rühmades 31% ning platseebo rühmas 15% osalenutest ( $p = 0,02$ ). Kehakaal vähenes albiglutiidi rühmas keskmiselt 1,2 kg, sitagliptiini rühmas 0,8 kg ja platseebo rühmas 1,0 kg. Glimepiriidi rühmas kehakaal suurenes 1,1 kg võrra.

### **Albiglutiid koos metformiini ja glimepiriidiga [46]**

Uuringusse HARMONY-5 kaasati 685 patsienti, kelle eelnev suukaudne ravi oli olnud ebaefektiivne. 52. uuringunädala tulemusel langes HbA<sub>1c</sub> tase 30 mg albiglutiidi rühmas võrreldes platseeboga 0,87% võrra ( $p < 0,001$ ) ja võrreldes 30 mg pioglitasoni rühmaga 0,25% võrra ( $p = 0,001$ ). Kehakaal vähenes albiglutiidi ja platseebo rühmas keskmiselt 0,4 kg ja suurenes pioglitasoni rühmas 4,4 kg võrra.



## Albiglutiid koos pioglitazoniga [47]

Uuringusse HARMONY-2 kaasati 309 patsienti, kelle eelnev ravi dieedi ja füüsilise aktiivsuse abil oli olnud ebaefektiivne. 52. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 30 mg albiglutiidi rühmas 0,84% ja 50 mg albiglutiidi rühmas 1,04% võrra rohkem kui platseebo rühmas ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutas 30 mg albiglutiidi rühmas 40%, 50 mg albiglutiidi rühmas 49% ning platseebo rühmas 21% osalenutest. Kehakaal ei muutunud oluliselt üheski rühmas.

Tabelis 5 on esitatud diabeediravimite efektiivsus HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutamisel võrreldes platseeboga. Tabelisse on koondatud tulemused kliinilistest uuringutest, mida on käsitletud käesoleva raporti 5. peatükis. Et uuringud on teostatud eri aegadel ja erinevatel haigete populatsioonidel, ei ole tulemused sobilikud otsevõrdlusteks.

**Tabel 5.** Diabeediravimite efektiivsus HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse  $< 7\%$  saavutamisel

Uuritav ravim	HbA <sub>1c</sub> eesmärkväärtuse $< 7\%$ saavutanud haigete osakaal		Uuring	Keskmine kehamassi- indeks uuringu alguses (KMI $\pm$ SD)
	GLP-1 retseptori agonisti rühmas %	Platseebo rühmas %		
<b>Eksenatiid</b> 20 µg/ päevas	41	9	Buse <i>et al.</i> 2004 [14]	33 $\pm$ 6
Eksenatiid 20 µg/ päevas	46	13	DeFronzo <i>et al.</i> 2005 [15]	34 $\pm$ 6
Eksenatiid 20 µg/ päevas	46	24	Moretto <i>et al.</i> 2008 [17]	31 $\pm$ 5
Eksenatiid 2 mg/ nädalas	36	10	Kim <i>et al.</i> 2007 [18]	36 $\pm$ 6
<b>Liksisenatiid</b>	68	32	Ratner <i>et al.</i> 2010 [24]	32 $\pm$ 4
Liksisenatiid	52	26	Fonseca <i>et al.</i> 2012 [25]	32 $\pm$ 6
Liksisenatiid	43	22	Ahren <i>et al.</i> 2013 [26]	33 $\pm$ 6
Liksisenatiid	28	12	Riddle <i>et al.</i> 2013 [28]	32 $\pm$ 6
<b>Liraglutiid</b>	42	8	Marre <i>et al.</i> 2009 [30]	30 $\pm$ 5
Liraglutiid	42	11	Nauck <i>et al.</i> 2009 [31]	31 $\pm$ 5
Liraglutiid	55	28	Zinman <i>et al.</i> 2009 [35]	33 $\pm$ 5
<b>Dulaglutiid</b>	55	19	Dungan <i>et al.</i> 2016 [42]	31 $\pm$ 5
Dulaglutiid	53	13	Giorgino <i>et al.</i> 2015 [41]	32 $\pm$ 5

Uuritav ravim	HbA <sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutanud haigete osakaal		Uuring	Keskmine kehamassi-indeks uuringu alguses (KMI±SD)
	GLP-1 retseptori agonisti rühmas %	Platseebo rühmas %		
<b>Albiglutiid</b>	44	15	Reusch <i>et al.</i> 2014 [44]	34±6
Albiglutiid	38	15	Ahren <i>et al.</i> 2014 [45]	33±6
<b>Metformiin</b>	54	–	Umpierrez <i>et al.</i> 2014 [39]	33±6
<b>Glimepiriid</b>	36	11	Nauck <i>et al.</i> 2013 [32]	31±5
Glimepiriid	37	–	Garber <i>et al.</i> 2011 [34]	33±6
<b>Rosiglitason</b>	22	8	Marre <i>et al.</i> 2009 [30]	30±5
<b>Sitagliptiin</b>	31	15	Ahren <i>et al.</i> 2014 [45]	33±6
Sitagliptiin	38	–	Nauck <i>et al.</i> 2014 [40]	31±4
<b>Glargiininsuliin</b>	46	14	Russell <i>et al.</i> 2009 [36]	30±5
Glargiininsuliin	31	–	Giorgino <i>et al.</i> 2015 [41]	32±5

## 5.6. GLP-1 retseptori agonistide omavahelised võrdlusuuringud

Siin peatükis esitatakse esmalt seitsme randomiseeritud uuringu kokkuvõtted, kus on otseselt võrreldud kahte GLP-1 retseptori agonisti, ja seejärel esitatakse tulemused ühes tabelis.

### Liraglutiid vs. eksenatiid kaksikravis metformiiniga [48]

Uuringusse LEAD-6 kaasati 464 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,8 mg liraglutiidi rühmas keskmiselt 1,12% võrra ja 20 µg eksenatiidi rühmas 0,79% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutas liraglutiidi rühmas 54% ja eksenatiidi rühmas 43% osalenutest. Kehakaal vähenes mõlemas rühmas keskmiselt 3,0 kg.

### Eksenatiid vs. liksisenatiid koos metformiiniga [49]

Uuringusse kaasati 634 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel ravil metformiiniga. 24. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 20 µg eksenatiidi rühmas keskmiselt 0,96% võrra ja 20 µg liksisenatiidi rühmas 0,79% võrra. HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse

< 7% saavutas eksenatiidi rühmas 50% ja liksisenatiidi rühmas 49% osalenutest. Kehakaal vähenes eksenatiidi rühmas keskmiselt 3,6 kg ja liksisenatiidi rühmas 2,98 kg. Seedetrakti kõrvaltoimeid esines 35% ja 24% ning kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi eksenatiidi ja liksisenatiidi rühmas vastavalt 10% ja 13% osalenutest. Kokkuvõttes osutusid ravimid samaväärseteks.

### **Eksenatiid kord nädalas vs. liraglutiid koos metformiiniga [50]**

Uuringusse DURATION-6 kaasati 911 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 2 mg eksenatiidi rühmas keskmiselt 1,28% võrra ja 1,8 mg liraglutiidi rühmas 1,48% võrra. Seega raviviiside erinevus HbA<sub>1c</sub> taseme langetamises oli 0,21% (95% CI 0,08–0,33), mis ei täitnud eelnevalt defineeritud mittehalmemuse (ingl *non-inferiority*) kriteeriumi. Seega oli liraglutiid keskmise glükohemoglobiini langetamisel efektiivsem kui eksenatiid.

HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutas eksenatiidi rühmas 53% ja liraglutiidi rühmas 60% osalenutest. Kehakaal vähenes liraglutiidi rühmas keskmiselt 0,9 kg võrra rohkem kui eksenatiidi rühmas. Seedetrakti kõrvaltoimeid esines eksenatiidi ja liraglutiidi rühmas vastavalt 32% ja 43% ning kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi vastavalt 3% ja 5% osalenutest.

### **Eksenatiid vs. dulaglutiid koos metformiini ja pioglitazoniga [51]**

Uuringusse AWARD-1 kaasati 976 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 20 µg eksenatiidi rühmas keskmiselt 0,99% võrra ja 1,5 mg dulaglutiidi rühmas 1,5% võrra ( $p < 0,001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutas eksenatiidi rühmas 52% ja dulaglutiidi rühmast 78% osalenutest. Kehakaal vähenes eksenatiidi rühmas keskmiselt 1,3 kg ja dulaglutiidi rühmas 1,0 kg.

### **Dulaglutiid vs. liraglutiid koos metformiiniga [52]**

Uuringusse AWARD-6 kaasati 599 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel suukaudsel ravil. HbA<sub>1c</sub> tase langes 1,5 mg dulaglutiidi rühmas keskmiselt 1,42% võrra ja 1,8 mg liraglutiidi rühmas 1,36% võrra. HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutas mõlemas rühmas 68% osalenutest, st ravimite efektiivsuses statistiliselt olulist erinevust ei esinenud. Kehakaal vähenes dulaglutiidi rühmas keskmiselt 2,9 kg ja liraglutiidi rühmas 3,6 kg.

### Albiglutiid vs. liraglutiid koos metformiiniga [53]

Uuringusse HARMONY-7 kaasati 841 patsienti, kes olid eelnevalt olnud ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 32. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 50 mg albiglutiidi rühmas keskmiselt 0,78% võrra ja 1,8 mg liraglutiidi rühmas 0,99% võrra ( $p = 0,085$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutas albiglutiidi rühmas 42% ja liraglutiidi rühmas 52% osalenutest ( $p = 0,0023$ ). Kehakaal vähenes albiglutiidi rühmas keskmiselt 0,6 kg ja liraglutiidi rühmas 2,1 kg võrra.

### Liksisenatiid vs. liraglutiid koos metformiiniga [54]

Uuringusse kaasati 684 patsienti, kes olid eelnevalt ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 26. uuringunädalaks langes HbA<sub>1c</sub> tase 1,8 mg liraglutiidi rühmas keskmiselt 1,8% võrra ja 20 µg liksisenatiidi rühmas 1,2% võrra ( $p < 0,0001$ ). HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutas liksisenatiidi rühmas 55% ja liraglutiidi rühmas 74% osalenutest ( $p < 0,0001$ ). Kehakaal vähenes mõlemas rühmas keskmiselt 3,6 kg võrra.

Ülevaade GLP-1 retseptori agonistide omavaheliste võrdlusuuringute tulemustest on esitatud tabelis 6.

**Tabel 6.** GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus otsestes randomiseeritud võrdlusuuringutes HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutamisel

Ravim	HbA <sub>1c</sub> eesmärkväärtuse saavutanute osakaal %	Võrreldav ravim	HbA <sub>1c</sub> eesmärkväärtuse saavutanute osakaal %	Uuring
Eksenatiid 20 µg päevas	42	liraglutiid 1,8 mg	54	Buse <i>et al.</i> 2009 [48]
Eksenatiid 20 µg päevas	50	liksisenatiid 20 µg	49	Rosenstock <i>et al.</i> 2013 [49]
Eksenatiid 2 mg nädalas	53	liraglutiid 1,8 mg	60	Buse <i>et al.</i> 2013 [50]
Eksenatiid 20 µg päevas	52	dulaglutiid 1,5 mg	78	Wysham <i>et al.</i> 2014 [51]
Liraglutiid 1,8 mg	68	dulaglutiid 1,5 mg	68	Dungan <i>et al.</i> 2014 [52]
Liraglutiid 1,8 mg	52	albiglutiid 50 mg	42	Pratley <i>et al.</i> 2014 [53]
Liraglutiid 1,8 mg	74	liksisenatiid 20 µg	55	Nauck <i>et al.</i> 2016 [54]

Hiljuti on avaldatud kaks mahukat meta-analüüsi, kus on modelleeritud GLP-1 retseptori agonistide efektiivsust ja kõrvaltoimeid võrdluses platseeboga.

### Eksenatiid kord nädalas vs. teised GLP-1 retseptori agonistid [55]

Meta-analüüsi kaasati 14 randomiseeritud kliinilist uuringut (kokku 6671 patsienti), kus jälgimisperiod oli 18–30 nädalat. Võrreldes liksisenatiidiga saavutati kord nädalas manustatava eksenatiidiga statistiliselt oluline HbA<sub>1c</sub> taseme langus (keskmine langus 0,59%, 95% CI –1,15...–0,03). Kümme uuringut esitasid andmeid HbA<sub>1c</sub> eesmärkväärtuse < 7% saavutanute osakaalu kohta, kuid statistiliselt olulist erinevust kord nädalas manustatava eksenatiidi ja teiste GLP-1 retseptori agonistide vahel ei leitud.

Samuti ei leitud võrreldes teiste GLP-1 retseptori agonistidega statistiliselt olulist erinevust eksenatiidi mõjus kehakaalule, süstoolsele vererõhule, iivelduse esinemisagedusele ega ravi poolelijätmise sagedusele raskete kõrvaltoimete tõttu. Kokkuvõttes järeldasid autorid, et 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle ravi on olnud ebaefektiivne, on kord nädalas manustataval eksenatiidil teiste GLP-1 retseptori agonistidega sarnane efektiivsus.v

Tabelis 7 on esitatud meta-analüüsis [58] käsitletud GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus.

**Tabel 7.** GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus HbA<sub>1c</sub> taseme alandamisel ja kehakaalu vähendamisel võrreldes platseeboga Kayaniyil *et al.* 2016 meta-analüüsi [55] alusel

GLP-1 retseptori agonist	HbA <sub>1c</sub> taseme keskmine langus %	HbA <sub>1c</sub> taseme muutus % 95% CI	Keskmine kaalulangus kg	Kehakaalu muutus kg 95% CI
Eksenatiid 20 µg päevas	–0,75	–0,43...–1,11	–2,05	–0,83...–3,48
Eksenatiid 2 mg nädalas	–1,09	–0,53...–1,65	–1,00	1,33...–3,48
Liksisenatiid 20 µg	–0,50	–0,25...–0,75	–0,80	0,15...–1,87
Liraglutiid 1,2 mg	–0,71	–0,26...–1,16	–1,68	0,31...–3,79
Liraglutiid 1,8 mg	–1,03	–0,51...–1,55	–2,05	0,16...–4,41
Dulaglutiid 1,5 mg	–1,09	–0,43...–1,75	–1,34	1,37...–4,17
Albiglutiid 50 mg	–0,69	–0,28...–1,11	–0,20	3,00...–3,49

## GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus [56]

Meta-analüüsi kaasati 34 randomiseeritud kliinilist uuringut (kokku 14 054 patsienti), kus jälgimisperiood oli 24–32 nädalat. Võrreldes platseeboga alandasid kõik GLP-1 retseptori agonistid HbA<sub>1c</sub> taset, kõige vähem liksisenatiid (–0,55%) ja kõige enam dulaglutiid (–1,21%). Võrreldes platseeboga vähendasid kõik GLP-1 retseptori agonistid (v.a albiglutiid) kehakaalu, suurendasid hüpoglükeemia riski ja põhjustasid seedetrakti kõrvaltoimeid. Albiglutiidi kasutamisel oli kõrvaltoimeid kõige vähem. Tabelis 8 on esitatud meta-analüüsis [59] käsitletud GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus.

**Tabel 8.** GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel ja kehakaalu vähendamisel võrreldes platseeboga meta-analüüsi Htike *et al.* 2017 [56] alusel

GLP-1 retseptori agonist	HbA <sub>1c</sub> taseme keskmine langus %	HbA <sub>1c</sub> muutus % 95% CI	Keskmine kaalulangus kg	Kehakaalu muutus kg 95% CI
Eksenatiid 20 µg	–0,70	–0,59...–0,81	–1,67	–1,05...–2,29
Eksenatiid 2 mg	–1,08	–0,89...–1,27	–1,49	–0,40...–2,58
Liksisenatiid 20 µg	–0,55	–0,42...–0,68	–0,78	–0,09...–1,48
Liraglutiid 1,8 mg	–1,15	–1,03...–1,27	–1,96	–1,25...–2,67
Dulaglutiid 1,5 mg	–1,21	–1,05...–1,36	–1,57	–0,66...–2,48
Albiglutiid 50 mg	–0,94	–0,64...–1,24	–0,41	1,50...–2,32

Meta-analüüside [58] ja [59] tulemused on erinevad, sest analüüsi [58] kaasati ainult uuringud, kus üheks võrdlusrühmaks oli kord nädalas manustatav eksenatiid. Meta-analüüsis [59] seda piirangut ei olnud, mistõttu kaasatud uuringuid ja uuritavaid oli kaks korda enam.

Kui võrrelda igapäevaseid ravimeid omavahel ja pikatoimelisi (kord nädalas) ravimeid omavahel, siis rühmasiseselt ei olnud erinevusi ravimite efektiivsuses. Samas olid kord nädalas kasutatav eksenatiid ja dulaglutiid ning liraglutiid päevadoosis 1,8 mg efektiivsemad vere glükoosisalduse vähendamisel kui igapäevaselt kasutatavad eksenatiid ja liksisenatiid.

## 5.7. Kokkuvõte GLP-1 retseptori agonistide efektiivsusest ja ohutusest

Avaldatud kliiniliste uuringute alusel on kõik GLP-1 retseptori agonistid sarnase toimega – need kõik alandavad HbA<sub>1c</sub> taset ja vähendavad kehakaalu. Samas ei ole teada, kas ja millises ulatuses transformeeruvad erinevused GLP-1 retseptori agonistide efektiivsuses diabeedi mikrovaskulaarseid ja makrovaskulaarseid tüsistusi vähendavateks ravitulemusteks.

Eksenatiid, liksisenatiid, liraglutiid, dulaglutiid ja albiglutiid on sarnaste kõrvaltoimetega ja põhjustavad eeskätt seedetrakti vaevusi (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Ohutuse aspektist on GLP-1 retseptori agonistide kasutamist seostatud ägeda pankreatiidi juhtudega, mistõttu GLP-1 retseptori agoniste vastava anamneesi patsientidele ei tohiks määrata. Kõigi GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel kombinatsioonis sulfonüüluurea ja insuliiniga suureneb hüpoglükeemia oht, mistõttu sulfonüüluurea annust tuleb vähendada ja insuliini kasutamisel monitoorida vere glükoosisisaldust.

2. tüüpi diabeedi ravijuhendid (sh Eesti ravijuhend) käsitlevad GLP-1 retseptori agoniste ühtse rühmana ja ei erista ravimeid efektiivsuse, kõrvaltoimete ega ohutuse aspektist.

## 6. GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusus

### 6.1. GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe analüüsid

Teaduskirjandusest otsiti GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe uuringuid, milles võrreldi liraglutiidi, eksenatiidi, liksisenatiidi, albiglutiidi või dulaglutiidi kasutamist 2. tüüpi diabeedi ravis. Albiglutiidi kulutõhususe võrdlusuuringutesse ei olnud kaasatud. Ülevaade GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe uuringutest on esitatud tabelis 9.

Avaldatud analüüsid võrreldi kõige enam 1,8 mg liraglutiidi kasutamist teiste GLP-1 retseptori agonistide kasutamisega. Uuringutes kasutati peamiselt CORE mudelit ning tervishoiu rahastaja perspektiivi. Vaid ühes analüüsis [57] kasutati simulatsioonimudelit Cardiff Diabetes. Keskmise vanus kohordil, kellel GLP-1 retseptori agoniste teise või kolmanda valiku ravimina kasutama hakati, oli vahemikus 55–57 aastat ja neil oli selleks ajaks diabeet kestnud keskmiselt 6–8 aastat. Kohordi keskmine kehamassiindeks oli vahemikus 32,9–34,7 kg/m<sup>2</sup>. Keskmise HbA<sub>1c</sub> tase varieerus GLP-1 retseptori agonistiga ravi alustamisel vahemikus 7,5–8,8%. Raviskeemis vahetati GLP-1 retseptori agonist basaalinisuliini (glargiininsuliin või NPH insuliin) vastu 2–5 aastat pärast GLP-1 retseptori agonistiga ravi alustamist või kui HbA<sub>1c</sub> tõusis kindlaks määratud tasemeni. Modelleerimisel kasutati eluea perspektiivi.

Võrreldes 1,8 mg liraglutiidi kasutamist igapäevaselt manustatava 20 µg eksenatiidi ja 20 µg liksisenatiidi kasutamisega, saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks vastavalt 11 708 – 36 424 ja 2001 – 10 365 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. 1,2 mg liraglutiidi kasutamine oli Hunt *et al.* [58] uuringu tulemuste järgi efektiivsem ja odavam kui igapäevaselt manustatava 20 µg eksenatiidi või 20 µg liksisenatiidi kasutamine. Võrreldes kord nädalas manustatava 2 mg eksenatiidi kasutamist 1,5 mg dulaglutiidi, 1,2 mg liraglutiidi ja 20 µg liksisenatiidi kasutamisega, saadi täiendkulu tõhususe määra väärtuseks vastavalt 694, 1170 ja 11 650 eurot kvaliteetse eluaasta kohta [57]. Samas uuringus leiti, et kord nädalas manustatava 2 mg eksenatiidi kasutamine oli efektiivsem ja odavam kui 1,8 mg liraglutiidi kasutamine. Dilla *et al.* 2017 [59] analüüsi tulemuste järgi oli 1,5 mg dulaglutiidi kasutamine efektiivsem ja odavam kui 1,8 mg liraglutiidi kasutamine. Kõige enam mõjutas uuringutes kulutõhususe hinnanguid modelleerimisperioodi pikkus, GLP-1 retseptori agonisti mõju HbA<sub>1c</sub> tasemele ja GLP-1 retseptori agonisti kasutamise kestus ilma insuliinita.



Tabel 9. Ülevaade GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe uuringutest

Uuring	Riik	Ravim	Võrreldav ravim	Uuringu sponsor	QALYde erinevus võrreldavast ravimist	ICER QALY kohta €
Lee <i>et al.</i> 2010 [60]	USA	Liraglutiid 1,8 mg	Eksenatiid 20 µg	Novo Nordisk	0,322	36 424
Valentine <i>et al.</i> 2011 [61]*	Šveits, Taani, Norra, Soome, Holland, Austria	Liraglutiid 1,8 mg	Eksenatiid 20 µg	Novo Nordisk	0,15 (Šveits) 0,12 (Taani) 0,14 (Norra) 0,16 (Soome) 0,17 (Holland) 0,14 (Austria)	6902 (Šveits) 11 805 (Taani) 13 546 (Norra) 8459 (Soome) 8119 (Holland) 8516 (Austria)
Shyangdan <i>et al.</i> 2011 [62]**	Inglismaa	Liraglutiid 1,8 mg	Glargiininsuliin Eksenatiid 10 µg	Novo Nordisk	–	17 600 11 708
Chuang <i>et al.</i> 2016 [57]	Inglismaa	Eksenatiid 2 mg	Dulaglutiid 1,5 mg Liraglutiid 1,2 mg Liraglutiid 1,8 mg Liksisenatiid 20 µg	AstraZeneca	0,046 0,102 0,043 0,074	694 1170 Eksenatiid efektiivsem ja odavam 11 650
Hunt, Vega-Hernandez <i>et al.</i> 2017 [63]	Inglismaa	Liraglutiid 1,8 mg	Liksisenatiid 20 µg	Novo Nordisk	0,11	10 365
Hunt, Ye <i>et al.</i> 2017 [58]	Inglismaa	Liraglutiid 1,2 mg	Eksenatiid 20 µg, Liksisenatiid 20 µg	Novo Nordisk	0,02 0,07	Liraglutiid mõlemas võrdluses efektiivsem ja odavam
Mezquita-Raya <i>et al.</i> 2017 [64]	Hispaania	Liraglutiid 1,8 mg	Liksisenatiid 20 µg	Novo Nordisk	0,13	4113
Dilla <i>et al.</i> 2017 [59]	Hispaania	Dulaglutiid 1,5 mg	Liraglutiid 1,8 mg	IMS ja Eli Lilly	0,021	Dulaglutiid efektiivsem ja odavam
Hunt, Kragh <i>et al.</i> 2017 [65]	Itaalia	Liraglutiid 1,8 mg	Liksisenatiid 20 µg	Novo Nordisk	0,12	2001

– andmed puuduvad

\*erinevus QALYdes riikidevahelises võrdluses tuleneb erinevatest riigispetsiifilistest üldsuresuse andmetest, erinevatest diabeeditüsistuste skriinimise määradest ja lisaravimite tarvitamisest

\*\*Novo Nordiski koostatud kulutõhususe analüüs Inglismaal, mille NICE üle kontrollis ja publitseeris

## 6.2. Hinnangud dulaglutiidi ja albiglutiidi kulutõhususe kohta

Inglismaa, Austraalia ja Iirimaa vastavad riigiasutused ei ole 2017. a seisuga dulaglutiidi ja albiglutiidi kohta farmakoökonomilist hinnangut andnud.

Albiglutiidi kohta esitas ravimitootja Šotimaal kulu vähendamise analüüsi, võrreldes seda kord nädalas manustatava eksenatiidiga kolmanda valiku ravimitena. Kord nädalas manustatava 2 mg eksenatiidi ja 50 mg albiglutiidi efektiivsus HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel hinnati samaväärseks ja teised toimed (kaalulangus, kõrvaltoimed jne) jäeti analüüsist kõrvale. Kuludest vaadeldi ainult ravimite maksumust. Analüüsi tulemuste kohaselt oli albiglutiidi kasutamisel ravikulu esimesel aastal väiksem kui eksenatiidi kasutamisel. Albiglutiidi kompenseerimise tingimuseks oli konfidentsiaalne hinnakokkulepe, mis tagab ravi maksumuse samal tasemel eksenatiidiga.

Dulaglutiidi kohta esitas ravimitootja Šotimaal kulu vähendamise ja kulutõhususe analüüsi. Kulu vähendamise analüüsis võrreldi dulaglutiidi kasutamist kord nädalas manustatava eksenatiidiga ja igapäevaselt manustatava 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutiidiga kolmanda valiku ravimitena. Ravimite efektiivsus ja kõrvaltoimed hinnati võrdseks. Kulu vähendamise analüüsi tulemusena leiti, et ühe aasta perspektiivis on dulaglutiid ülejäänud GLP-1 retseptori agonistidega võrreldes kulusid vähendav ravim. Kulutõhususe analüüs koostati 40 aasta perspektiivis ja dulaglutiidi võrreldi igapäevaselt manustatava eksenatiidi ja liksisenatiidiga. Modelleerimiseks kasutati CORE mudelit. Dulaglutiid osutus kulutõhususe analüüsis efektiivsemaks ja odavamaks ravimiks kui igapäevaselt manustatav eksenatiid või liksisenatiid.

Kanadas esitas ravimitootja kulutõhususe analüüsi, milles võrreldi dulaglutiidi teiste GLP-1 retseptori agonistidega nii teise kui ka kolmanda valiku ravimitena 40 aasta perspektiivis. Sõltuvalt uuringus kasutatud kliinilistest andmetest oli dulaglutiid teise valiku ravimite võrdluses pisut efektiivsem või vähem efektiivne kui teised GLP-1 retseptori agonistid. Kolmanda valiku ravimite võrdluses oli dulaglutiid efektiivsem ja odavam kui ülejäänud GLP-1 retseptori agonistid. Dulaglutiidi kompenseerimise tingimuseks oli, et aastane dulaglutiidi ravikulu ei ületaks teiste koos metformiini ja sulfonüüluureaga kasutatavate antidiabeetiliste ravimite ravikulusid. Tabelis 10 on esitatud hinnangud albiglutiidi ja dulaglutiidi kulutõhususe kohta Šotimaal ja Kanadas.

**Tabel 10.** Hinnangud dulaglutiidi ja albiglutiidi kulutõhususe kohta

<b>Ravim ja hinnangu andnud riik</b>	<b>Otsus kompenseerimise kohta</b>	<b>Ravimi maksumus aastas €</b>	<b>Seisukoha avaldamise aeg</b>
<b>Albiglutiid</b>			
Šotimaa [66]	Samaväärne teiste kord nädalas manustatavate GLP-1 retseptori agonistidega	1003	2015. a detsember
<b>Dulaglutiid</b>			
Šotimaa [67]	Samaväärne teiste GLP-1 retseptori agonistidega	1035	2015. a detsember
Kanada [68]	Ravi maksumus dulaglutiidiga ei tohi ületada kõige odavama koos metformiini ja sulfonüüluureaga kasutatava ravimi maksumust	1691	2016. a juuni

## 7. Kulutõhususe arvutamise metoodika

### 7.1. Mudeli kirjeldus

GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse veebi-põhist valideeritud diabeedimudelit CORE (Center for Outcomes and Research; <http://www.core-diabetes.com>), mis võimaldab simuleerida diabeedist põhjustatud akuutsete tüsistuste ja hilistüsistuste tekkimist ning progresseerumist. Mudel sobib nii 1. kui ka 2. tüüpi diabeedi modelleerimiseks.

Mudel võimaldab arvestada 16 erineva diabeedist põhjustatud tüsistuse tekkimise võimalusega. Siinses analüüsis arvestati järgmiste potentsiaalselt fataalsete tüsistustega: müokardi infarkt, insult, südamepuudulikkus, nefropaatia ja diabeetiline haavand/amputatsioon. Lisaks arvestab mudel loomuliku suremuse tõenäosusega.

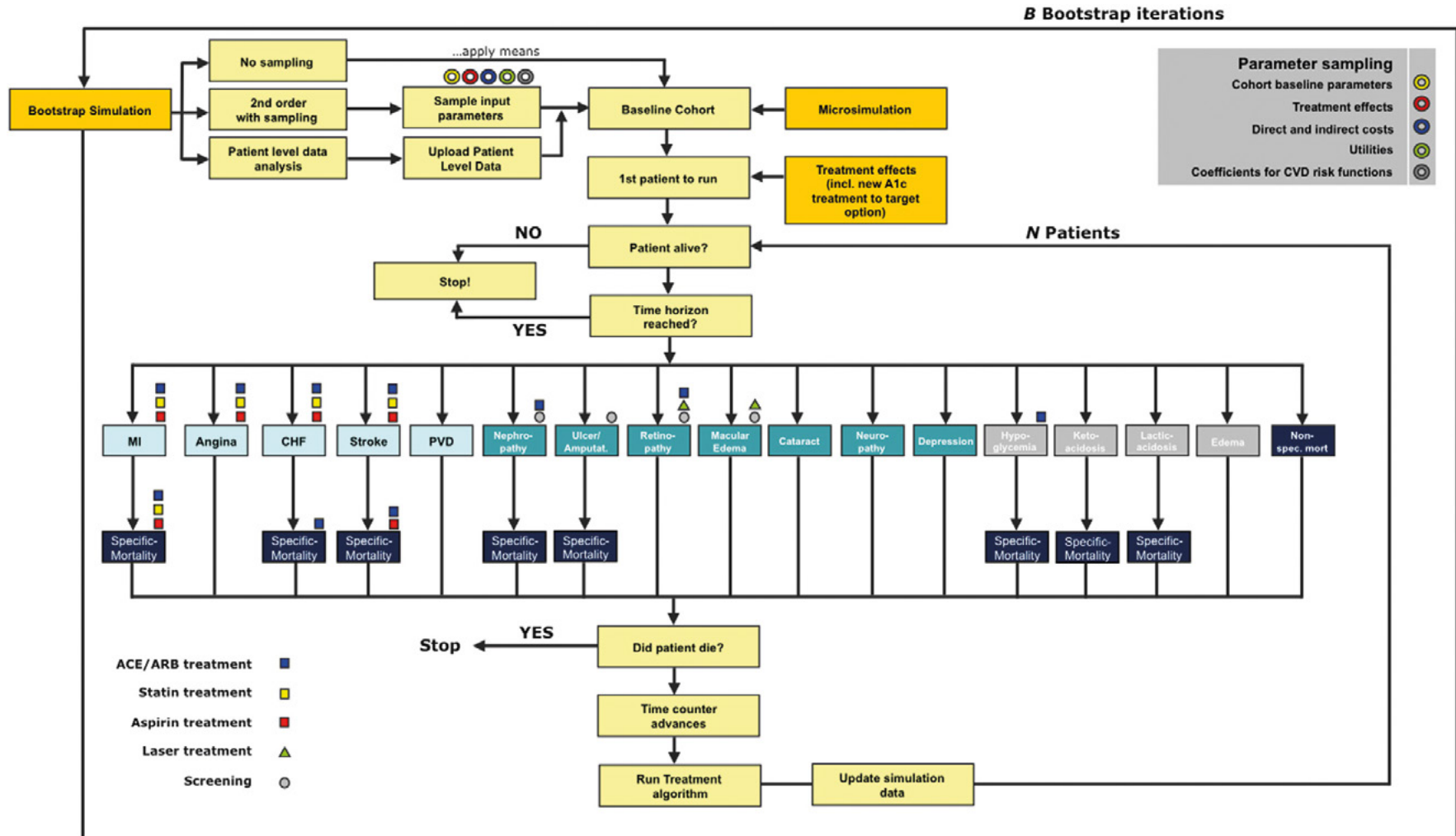
Mudel arvestas ka mittefataalsete tagajärgedega tüsistustega, milleks olid stenokardia, perifeerne vaskulaarne haigus, neuropaatia, retinopaatia, makulaarödeem ja katarakt ehk hallkae.

Iga tüsistuse ja suremuse modelleerimine toimub eraldi Markovi mudeli abil. Igas Markovi mudelis on seisundid, mis kirjeldavad tüsistuse kulgemist. Näiteks müokardi infarkti mudelis on 3 erinevat seisundit: ei ole müokardi infarkti, esineb müokardi infarkt ja surm müokardi infarkti tagajärjel.

Kõikide tüsistuste Markovi mudelite simulatsioonid toimuvad samaaegselt ja seejuures on võimalik, et haigel võib ühe tsükli jooksul tekkida mitu tüsistust samaaegselt. Iga olemasolev tüsistus suurendab riski mõne teise tüsistuse tekkeks. Näiteks tüsistuse tekkimine neerudes suurendab kardiovaskulaarse tüsistuse tekkimise võimalust.

Tüsistuste tekkimise riski suurendab ka vanus ja diabeedi pikem kestus, samuti kohorti kirjeldavate tervisenäitajate halvenemine. Modelleerimise tulemusena leitakse võrreldavate ravimeetoditega kaasnevad terviseväljundid, kvaliteetsed eluaastad, ravikulud ja täiendkulu tõhususe määr.

CORE mudeli struktuur on esitatud joonisel 3.



Joonis 3. CORE diabeedimudeli struktuur [69]

## 7.2. Mudeli sisendid

### 7.2.1. Kohordi demograafilised tunnused ja riskitegurid

Andmed 2. tüüpi diabeediga haigete kohordi demograafiliste tunnuste ja riskitegurite kohta (vt tabel 11) pärinevad teaduskirjandusest või põhinevad eksperdihinnangutel. Eksperdihinnang tähendab, et raporti autorid kujundasid oma seisukoha iga konkreetse sisendi kohta, toetudes teadusartiklitele, tervishoiustatistikale ja teistele allikatele ning kohandades mujal tehtud uuringute tulemusi vastavaks Eesti tervishoiustatistikale ja haigete profiilile. Mudelis määratakse kohorte kirjeldavad tunnused simulatsiooni algul. Aja möödudes mõned näitajad (vanus, diabeedi kestus, HbA<sub>1c</sub>, süstoolne vererõhk, üldkolesteroolitase, HDLi ja LDLi kolesteroolitase ning triglütseriidid) muutuvad.

**Tabel 11.** Kohordi demograafilised tunnused, riskitegurid ja olemasolevad tuisistused modelleerimise alguses

Parameeter	Keskmine hinnang	Allikas
Keskmine vanus aastates	57,00	[70]
Diabeedi eelnev kestus aastates	7,10	[52]
Meeste osakaal kohordis %	56	[70]
Keskmine HbA <sub>1c</sub> %	8,1	[52]
Süstoolne vererõhk mmHg	132,2	[52]
Diastoolne vererõhk mmHg	79,9	[52]
Südamerütm lööki minutis	67	Eksperdihinnang
Kehamassiindeks kg/m <sup>2</sup>	33,6	[70]
Talje ja puusa suhe	0,92	[71]
Üldkolesteroolitase mg/dl	182	[72]
HDLi kolesteroolitase mg/dl	43,4	[72]
LDLi kolesteroolitase mg/dl	101,9	[72]
Triglütseriid mg/dl	196,8	[72]
Glomerulaarfiltratsioon ehk eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	83,9	[73]
Hemoglobiinitase g/dl	13,5	Eksperdihinnang
Valgete vereliblede arv 106/ml	6,5	Eksperdihinnang

Parameeter	Keskmine hinnang	Allikas
Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis mg/mmol	6,1	[74]
Seerumi kreatiniin mg/dl	1,2	Eksperdi hinnang
Seerumi albumiin g/dl	4,4	Eksperdi hinnang
Suitsetajate osakaal kohordis %	20	Eksperdi hinnang
Tarbitav sigarettide arv päevas	12,7	Eksperdi hinnang
Tarbitav alkoholi kogus nädalas unts	4,66	Eksperdi hinnang
Müokardi infarkt %	5	Eksperdi hinnang
Stenokardia %	5	Eksperdi hinnang
Perifeerne vaskulaarhaigus %	5	Eksperdi hinnang
Insult %	5	Eksperdi hinnang
Südamepuudulikkus %	5	Eksperdi hinnang
Kodade virvendusarütmia %	5	Eksperdi hinnang
Vasaku vatsakese hüpertroofia %	10	Eksperdi hinnang
Mikroalbuminuuria %	20	Eksperdi hinnang
Proteinuuria %	5	Eksperdi hinnang
Taustaretinopaatia %	10	Eksperdi hinnang
Profleratiivne retinopaatia %	5	Eksperdi hinnang
Makulaarödeem %	5	Eksperdi hinnang
Katarakt %	10	Eksperdi hinnang
Mittenakatunud haavand %	2	Eksperdi hinnang
Nakatunud haavand %	2	Eksperdi hinnang
Paranenud haavand %	5	Eksperdi hinnang
Jäseme amputatsioon %	1	Eksperdi hinnang
Neuropaatia %	15	Eksperdi hinnang

### 7.2.2. Ravimite kliiniline efektiivsus

Kombinatsioonis metformiiniga kasutatava liraglutiidi, eksenatiidi, liksisenatiidi, dulaglutiidi ja albiglutiidi efektiivsuse andmed HbA<sub>1c</sub> ja kehakaalu vähendamise kohta esimese ravivaasta jooksul on esitatud tabelis 12. Eksenatiidi, liksisenatiidi,

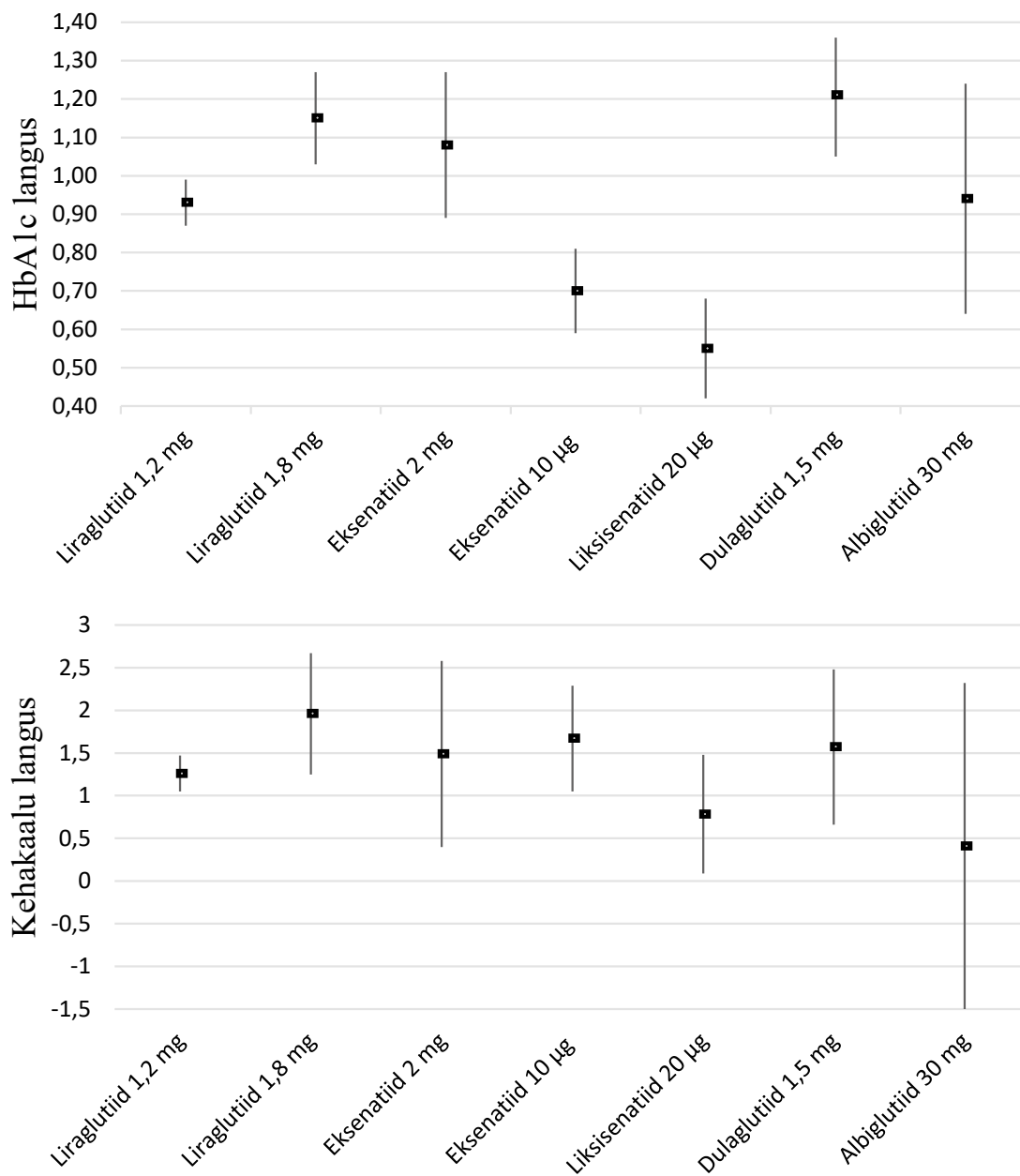
dulaglutiidi, albiglutiidi ja 1,8 mg liraglutiidi efektiivsuse andmed pärinevad Htike *et al.* 2017 [56] meta-analüüsist, milles hinnati seitsme GLP-1 retseptori agonisti kliinilist efektiivsust. Teistes publitseeritud meta-analüüsides on võrreldavate GLP-1 retseptori agonistide arv väiksem. Htike *et al.* 2017 meta-analüüsis oli GLP-1 retseptori agonistide efektiivsust kirjeldavate uuringute kõige hilisem publitseerimise aeg 2016. aasta juuni, Kayaniyil *et al.* 2016 [55] meta-analüüsis aga 2014. aasta oktoober. Kuna Htike *et al.* 2017 meta-analüüsist oli välja jäänud 1,2 mg liraglutiid, siis selle efektiivsuse andmed võeti Seufert *et al.* 2016 [75] meta-analüüsist, kus 1,2 mg liraglutiidi efektiivsust kirjeldavate uuringute arv oli suurem kui Kayaniyil *et al.* 2016 meta-analüüsis. Samuti oli Seufert *et al.* 2017 meta-analüüsi tulemuste järgi 1,8 mg liraglutiidi efektiivsus sarnane Htike *et al.* 2017 meta-analüüsi tulemustega.

**Tabel 12.** GLP-1 retseptori agonistide efektiivsuse näitajad

Ravim	HbA <sub>1c</sub> taseme muutus		Kehakaalu muutus kg		Allikas
	Keskmine	95% CI	Keskmine	95% CI	
Liraglutiid 1,2 mg	-0,93	(-0,87...-0,99)	-1,26	(-1,05...-1,47)	[75]
Liraglutiid 1,8 mg	-1,15	(-1,27...-1,03)	-1,96	(-2,67...-1,25)	[56]
Eksenatiid 2 mg	-1,08	(-1,27...-0,89)	-1,49	(-2,58...-0,40)	[56]
Eksenatiid 10 µg	-0,70	(-0,81...-0,59)	-1,67	(-2,29...-1,05)	[56]
Liksisenatiid 20 µg	-0,55	(-0,68...-0,42)	-0,78	(-1,48...-0,09)	[56]
Dulaglutiid 1,5 mg	-1,21	(-1,36...-1,05)	-1,57	(-2,48...-0,66)	[56]
Albiglutiid 50 mg	-0,94	(-1,24...-0,64)	-0,41	(-2,32...1,50)	[56]

Tabeli 12 andmete põhjal on koostatud joonis 4, millele on absoluutarvudena märgitud GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus HbA<sub>1c</sub> taseme ja kehakaalu vähendamisel. Joonise algallika Htike *et al.* 2017 [56] järgi on liksisenatiid ja igapäevaselt manustatav eksenatiid statistiliselt oluliselt vähem efektiivsed HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel kui liraglutiid annuses 1,8 mg, dulaglutiid või kord nädalas manustatav eksenatiid. Liksisenatiid on HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel statistiliselt oluliselt vähem efektiivne kui albiglutiid. 1,8 mg liraglutiidi, kord nädalas manustatava eksenatiidi, dulaglutiidi ja albiglutiidi vahel ei ole HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel statistiliselt olulist erinevust. Samuti ei ole ravimite vahel kliiniliselt olulist erinevust kehakaalu vähendamisel.





**Joonis 4.** GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus absoluutarvudena (keskmine ja 95% CI) HbA<sub>1c</sub> taseme ja kehakaalu vähendamisel

Mudelis eeldatakse, et GLP-1 retseptori agonistid langetavad HbA<sub>1c</sub> taset ja kehakaalu maksimaalsel määral esimesel ravimi kasutamise aastal. Alates teisest aastast hakkab HbA<sub>1c</sub> tase suurenema igal aastal UKPDSi [76] algoritmi järgi. Kehakaal jääb GLP-1 retseptori agonistide langetatud tasemele püsima seni kaua, kui raviskeem muutub.

Ravi GLP-1 retseptori agonistidega kestab mudelis 5 aastat. Pärast seda jätkub ravi insuliiniga ning GLP-1 retseptori agonistid jäävad raviskeemist välja.

Insuliinravi (lisaks metformiinile) kestab patsientide elu lõpuni. Insuliin langetab esimese kasutamise aasta jooksul HbA<sub>1c</sub> taset 1,15% võrra (eksperdi hinnang, mis tugineb D'Alessio *et al.* 2015 [77] uuringu tulemustele, mille kohaselt 1,8 mg liraglutidi ja glargiininsuliini vahel ei ole HbA<sub>1c</sub> taseme langetamisel erinevust). Glargiininsuliin suurendab esimese kasutamise aasta jooksul kehakaalu 2,1 kg võrra [78].

GLP-1 retseptori agonistide vahel ei ole erinevust hüpoglükeemiate esinemissageduse osas. Seevastu insuliini kasutamine suurendab hüpoglükeemiate esinemistõenäosust. Kuna 5 aasta möödumisel asendatakse GLP-1 retseptori agonistid insuliinraviga, on hüpoglükeemiate sagedus edaspidi sarnane kõigil patsientidel, sõltumata sellest, millist GLP-1 retseptori agonisti on eelnevalt kasutatud. Seetõttu ei ole selles analüüsis vaja hüpoglükeemiatega arvestada.

### 7.2.3. Elukvaliteedi hinnangud

Mudeli elukvaliteedi hinnangud mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste kohta pärinevad teaduskirjandusest (vt tabel 13) ning kirjeldavad tüsistustest tingitud elukvaliteedi halvenemist täiskasvanutel. Mudelis eeldatakse, et tüsistumata 2. tüüpi diabeedi puhul on elukvaliteet 0,814 QALYt aastas [79].

Kehamassiindeksi suurenemine 0,1 kg/m<sup>2</sup> võrra (tulenevalt kehakaalu suurenemisest) vähendab elukvaliteeti 0,000381 QALY võrra ning kehamassiindeksi vähenemine 0,1 kg/m<sup>2</sup> võrra (tulenevalt kehakaalu vähenemisest) parandab elukvaliteeti 0,000381 QALYt [80].

**Tabel 13.** Elukvaliteedi halvenemine mudelis tüsistuse toimel QALYdes

Tüsistus	Elukvaliteedi muutus tüsistuse tekkimise aastal	Allikas	Elukvaliteedi hinnang järgnevatel aastatel	Allikas
Müokardi infarkt	-0,055	[81]	0,759	Eksperdi hinnang allika [82] põhjal
Stenokardia	NA		0,695	[81]
Südamepuudulikkus	NA		0,677	[81]
Insult	-0,164	[81]	0,65	Eksperdi hinnang allika [82] põhjal
Perifeerne vaskulaarhaigus	NA		0,724	[81]

Tüsistus	Elukvaliteedi muutus tüsistuse tekkimise aastal	Allikas	Elukvaliteedi hinnang järgnevatel aastatel	Allikas
Mikroalbuminuuria	NA		0,814	Eksperdi hinnang allika [82] põhjal
Proteinuuria	NA		0,737	[81]
Hemodialüüs	NA		0,621	[81]
Peritoneaaldialüüs	NA		0,581	[81]
Neeru siirdamine	NA		0,762	[81]
Retinopaatia	NA		0,745	[81]
Valesti ravitud retinopaatia	NA		0,745	[81]
Laserravitid proliferatiivne retinopaatia	NA		0,715	[81]
Mitte-laserravitid proliferatiivne retinopaatia	NA		0,715	[81]
Makulaarödeem	NA		0,745	[81]
Raske nägemiskaotus	NA		0,711	[81]
Katarakt	NA		0,769	[81]
Neuropaatia	NA		0,701	[81]
Paranenud haavand	NA		0,814	[81]
Aktiivne haavand	NA		0,615	[81]
Amputatsioon	-0,28	[81]	0,534	Eksperdi hinnang allika [82] põhjal

NA mittekohaldatav

Diabeedi modelleerimisel on mitme tüsistuse samaaegsel tekkimisel kõige levinumaks ja realistlikumaks viisiks arvestada ainult ühe, kõige rohkem elukvaliteeti vähendava tüsistuse põhjustatud elukvaliteedi halvenemisega (ingl *minimum approach*). Mitme samaaegse tüsistuse elukvaliteedi halvenemise summeerimisel võib elukvaliteet kujuneda isegi negatiivseks.

#### 7.2.4. Üleminekutõenäosused

Diabeedist põhjustatud mikrovaskulaarsete tüsistuste tekkimise tõenäosused on pärit EDICi uuringust „*The Epidemiology of Diabetes Interventions and Comp-*

lications“ [83]. Tüsistuste tekkimise tõenäosused sõltuvad ptk-s 7.2.1. toodud demograafiliste tunnuste ja riskitegurite muutumisest ning varasemate tüsistuste olemasolust. Kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimise tõenäosused leitakse mudelis Rootsi riikliku diabeediregistri (Swedish National Diabetes Register) andmete põhjal koostatud võrrandite abil.

### 7.2.5. GLP-1 retseptori agonistide ja glargiininsuliini hinnad

GLP-1 retseptori agoniste hakatakse kasutama juhul, kui ravi metformiini ning sulfonüüluureaga ei ole andnud soovitud ravivastust. Metformiini ja sulfonüüluurea kuludega mudelis arvestatud ei ole, kuna neid kasutatakse samades annustes kõigi GLP-1 retseptori agonistide korral.

Mudelis kasutatakse erinevate raviskeemide aastaseid maksumusi (vt tabel 14). Eestis kasutusel olevate toimeainete (liraglutiid, eksenatiid, liksisenatiid) aastase hinna arvutamisel on aluseks võetud kehtivad jaemüügi hinnad seisuga 7. juuni 2017 (www.raviminfo.ee). Kõigi kolme toimeaine puhul on ravimi jaemüügi hind võrdne piirhinnaga. Eksenatiidi ja liksisenatiidi hinna arvutamisel on lähtutud 2016. aasta soodusravimite statistika kohaselt Eestis enim kasutatud raviminimetustest ja pakenditest [11]. Eestis on müügil vaid üks liraglutiidil põhinev ravim ja sellel on vaid üks pakendi suurus. Dulaglutiidi aastase hinna arvutamisel on lähtutud Soome jaemüügi hinnast seisuga 7. juuni 2017 (www.kela.fi). Ravimikomisjoni 7.12.2015 protokoll järgi on ravimitootja nõus seda hinda pakkuma ka Eestis. [84] Kuna albiglutiidi kohta ei ole ravimi maksumus teada, eeldatakse sellele mudelis dulaglutiidiga võrdset hinda.

**Tabel 14.** Ravimite maksumus aastas eurodes. Ravimite pakendite hinnad on seisuga 7. juuni 2017

Toimeaine	Annustamine	Ravim	Pakendi hind	Aastane kulu	Allikas
Liraglutiid	1,2 mg 1 × päevas	Victoza 3ml/18mg N2	101,68	1284,08*	raviminfo.ee
	1,8 mg 1 × päevas			1902,64*	raviminfo.ee
Eksenatiid	2 mg 1 × nädalas	Bydureon 3ml/2mg N4	88,13	1148,84	raviminfo.ee
	10 µg 2 × päevas	Byetta 0,04ml/10µg N1	94,02	1237,86*	raviminfo.ee

Toimeaine	Annustamine	Ravim	Pakendi hind	Aastane kulu	Allikas
Liksisenatiid	20 µg 1 × päevas	Lyxumia 3ml/300µg N2	83,84	1139,89*	raviminfo.ee
Dulaglutiid	1,5 mg 1 × nädalas	Trulicity 0,5ml/1,5mg N4	138,46	1804,93	kela.fi
Albiglutiid	30 mg 1 × nädalas	Eperzan 0,5ml/30mg N4	138,46	1804,93	eeldus

\*ravimi hinnale on lisatud nõelte kulu 46,98 eurot aastas, igapäevaselt manustatavale eksenatiidile 93,95 eurot aastas

Liraglutiidi manustamiskogus on vastavalt Victoza ravimi omaduste kokkuvõttele 1,2 mg või 1,8 mg kord päevas. [29] Liraglutiidi ühe pakendi (Victoza pen-süstel 3 ml/18 mg N2) jaemüügi hind on 101,68 eurot. Liraglutiidi pakendi toimeaine sisaldus on seega  $18 \times 2 = 36$  mg ning aastane maksumus 1,2 mg päevadoosi korral  $101,68 \div (36 \div 1,2) \times 365 = 1237,11$  eurot. 1,8 mg päevadoosi korral on aastane liraglutiidi maksumus 1855,66 eurot. Liraglutiidi pakendis ei sisaldu pen-nõelad. Nõelte hinna arvutamisel on lähtutud 2016. aasta soodusravimite statistika kohaselt Eestis enim kasutatud insuliini süstevahendi ühekordse kasutusega nõelte (NovoFine 0,3 × 8 mm – 30g N100) pakendi piirhinnast, milleks on 12,87 eurot. Nõelte kulu on seega  $12,87 \div 100 \times 365 = 46,98$  eurot aastas.

Eksenatiidi manustatakse 2 mg kord nädalas [13] või 10 µg 2 korda päevas [12]. Ühe kord nädalas manustatava eksenatiidi pakendi (Bydureon Prolong pen-süstel 3 ml/2 mg N4) jaemüügi hind on 88,13 eurot. Pakendi toimeaine sisaldus on  $2 \times 4 = 8$  mg ning aastane maksumus  $88,13 \div (8 \div (2 \div 7)) \times 365 = 1148,84$  eurot. Pakend sisaldab ka nõelu. Igapäevaselt manustatava eksenatiidi pakendi (Byetta pen-süstel 0,04ml/10µg N1) jaemüügi hind on 94,02 eurot. Pakendi toimeaine sisaldus on 600 µg ja aastane maksumus  $94,02 \div (600 \div 20) \times 365 = 1143,91$  eurot. See pakend pen-nõelu ei sisalda ning ravimi kulule lisandub nõelte kulu 93,95 eurot aastas.

Liksisenatiidi manustatakse vastavalt Lyxumia ravimi omaduste kokkuvõttele 20 µg 1 kord päevas. Üks pen-süstel võimaldab manustada 14 annust ning pakendis on 2 pen-süstelt. [23] Ühest pakendist jätkub ravimit 28 päevaks. Ühe liksisenatiidi pakendi (Lyxumia pen-süstel 3 ml/300 µg N2) jaemüügi hinnaks on 83,84 eurot. Liksisenatiidi pakend sisaldab toimeainet  $2 \times 300 = 600$  µg ja ravimi aastane maksumus on  $83,84 \times 365 \div 28 = 1092,91$  eurot. Liksisenatiidi pakend ei sisalda pen-nõelu ning ravimi kulule lisandub nõelte kulu 46,98 eurot aastas.

Dulaglutiidi manustatakse vastavalt Trulicity ravimi omaduste kokkuvõttele 1,5 mg kord nädalas. [38] Dulaglutiidi pakendi (Trulicity pen-süstel 0,5 ml/1,5 mg N4)

hinnaks on mudelis arvestatud 138,46 eurot. Dulaglutiidi pakendi toimeaine sisaldus on  $4 \times 1,5 = 6$  mg ja aastane maksumus  $138,46 \div (6 \div (1,5 \div 7)) \times 365 = 1804,93$  eurot. Pakend sisaldab ka nõelu.

Albiglutiidi manustatakse vastavalt Eperzan'i ravimi omaduste kokkuvõttele 30 mg 1 kord nädalas. [43] Albiglutiidi pakendi (Eperzan pen-süstel 0,5 ml/30 mg N4) hind on mudelis dulaglutiidi hinnaga võrdne 138,46 eurot. Albiglutiidi pakendi toimeaine sisaldus on  $4 \times 30 = 120$  mg ning toimeaine aastane maksumus on  $138,46 \div (120 \div (30 \div 7)) \times 365 = 1804,93$  eurot. Ka albiglutiidi pakend sisaldab nõelu.

Eesti Haigekassa soodusravimite statistika [11] põhjal on Eestis enim kasutatav insuliin glargiininsuliin (Lantus Solostar 3 ml/300 TÜ N5), mille pakendi piirhind (võrdne jaemüügi hinnaga) on 47,25 eurot. Mudelis võeti D'Alessio *et al.* 2015 aasta uuringu [85] alusel glargiininsuliini ööpäevaseks manustamiskoguseks 51,7 TÜ. Insuliini pakend sisaldab seega  $5 \times 300 = 1500$  TÜ toimeainet ja insuliini maksumus on  $47,25 \div (1500 \div 51,7) \times 365 = 594,42$  eurot aastas. Insuliini kulule lisandub nõelte kulu 46,98 eurot aastas.

## 7.2.6. Tüsistuste ravikulud

Ravikuludena kaasatakse mudelisse diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud ning tüsistuste jääknähtude ravi püsikulud järgnevatel aastatel (vt tabel 7-5). Kulud arvutati Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi andmetel ning ravimite jaemüügihindade põhjal. Kõiki tabelis 15 esitatud kulusid on põhjalikumalt kirjeldatud insuliinipumpade kulutõhusust hindavas raportis [86].

**Tabel 15.** Mudelis kasutatud ravikulud aastas eurodes

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
Müokardi infarkt (esimene aasta)	6 348	[87]
Müokardi infarkt (järgnevad aastad)	149	[87]
Stenokardia (esimene aasta)	867	[87]
Stenokardia (järgnevad aastad)	38	[87]
Südamepuudulikkus (esimene aasta)	867	[87]
Südamepuudulikkus (järgnevad aastad)	82	[87]
Fataalsete tagajärgedega insult (surm 30 päeva jooksul)	1 258	[88]
Fataalsete tagajärgedeta insult	1 921	[88]
Insult (järgnevad aastad)	81	Arvutuslik

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
Perifeerne vaskulaarhaigus (esimene aasta)	3 349	Arvutuslik
Perifeerne vaskulaarhaigus (järgnevad aastad)	3 349	Arvutuslik
Hemodialüüs (esimene aasta)	19 109	Arvutuslik
Hemodialüüs (järgnevad aastad)	19 109	Arvutuslik
Peritoneaaldialüüs (esimene aasta)	18 941	Arvutuslik
Peritoneaaldialüüs (järgnevad aastad)	18 941	Arvutuslik
Neeru siirdame (esimene aasta)	12 444	Arvutuslik
Neeru siirdamine (järgnevad aastad)	12 444	Arvutuslik
Raske hüpoglükeemia (vajab meditsiinilist sekkumist)	102	[87]
Silma laserravi	257	Arvutuslik
Katarakti opereerimine (esimene aasta)	1 190	Arvutuslik
Katarakti opereerimine (järgnevad aastad)	855	Arvutuslik
Nägemise kaotus (esimene aasta)	3 300	Arvutatud allika [82] põhjal
Nägemise kaotus (järgnevad aastad)	3 195	Arvutatud allika [82] põhjal
Neuropaatia (esimene aasta)	39	Raviminfo.ee, Neurontin (piirhind 10,67 €)*
Neuropaatia (järgnevad aastad)	39	Raviminfo.ee, Neurontin (piirhind 10,67 €)*
Jäseme amputatsioon	2 738	Arvutuslik
Jäseme amputatsioon koos proteesiga	9 030	Arvutatud allika [82] põhjal
Gangreen	1 772	Arvutuslik
Paranenud haavand	155	Arvutatud allika [82] põhjal
Nakatunud haavand	4 340	Arvutatud allika [82] põhjal
Mittenakatunud haavand	2 410	Arvutatud allika [82] põhjal
Paranenud haavand koos eelneva amputatsiooniga	14 970	Arvutatud allika [82] põhjal

\*25% haigetest, kellel on neuropaatia, kasutab ravimeid

Kõiki tervisetulemeid ja kulusid diskonteeritakse mudeli baasstsenaariumis 5% määraga aastas.

## 8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Siin peatükis esitatakse kõigepealt kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemused ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse olulisemate eelduste ja sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

### 8.1. Baasstsenaariumi tulemused

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperdihinnanguid, koostati baasstsenaarium alapeatükis 7.2. kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- 2. tüüpi diabeedi kohordi kirjeldus (teaduskirjandus, eksperdihinnangud);
- ravimite efektiivsuse näitajad (teaduskirjandus);
- diabeedist põhjustatud tüsistustest tulenev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandus);
- diabeedist põhjustatud tüsistustesse haigestumise tõenäosused (teaduskirjandus);
- GLP-1 retseptori agonistide ja insuliini hinnad (Eesti andmed);
- diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud (Eesti andmed).

Kulutõhususe analüüsis hinnatakse 57-aastaste haigete diabeedist põhjustatud tüsistuste kumulatiivset avaldumust, diabeedi ravikulusid ja haigete elukvaliteeti 43 aasta perspektiivis, s.o kõigi 1000- liikmelisse kohorti kuuluvate haigete surmani või nende 100 aasta vanuseks saamiseni.

Tabelis 16 on esitatud GLP-1 retseptori agonistidega ravitud diabeedihaigete arv, kellel on tekkinud diabeedist põhjustatud tüsistus või kes on surnud. Võrdluse aluseks on ravi liraglutiidiga päevadoosis 1,2 mg, mis on Eestis kõige levinum raviskeem.

Tüsistuste esinemise tõenäosus on kõikide GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel sarnane. Erinevuste allikaks on tabelis 12 esitatud GLP-1 retseptori agonistide keskmised efektiivsuse väärtused HbA<sub>1c</sub> taseme ja kehakaalu vähendamisel. Kõigi GLP-1 retseptori agonistide omavahelised erinevused HbA<sub>1c</sub> taseme langetamises ja kehakaalu vähendamises ei ole küll statistiliselt olulised, kuid efektiivsuse suurus on parim tõendus nende ravimite tervisemõjude ulatuse kohta.

Kõige enam tekib diabeedihaigetel jalgade haavandeid, mis võivad kaasa tuua jäseme amputatsiooni. Ligikaudu pooled haiged saavad infarkti, mis on kõige sage-



dasem kardiovaskulaarne tüsistus. Hinnanguliselt 25% haigetest sureb diabeedist põhjustatud tüsistuste tagajärjel.

**Tabel 16.** Diabeedihaigete arv 1000-liikmelises kohordis, keda on ravitud eri GLP-1 retseptori agonistidega ja kellel on tekkinud diabeedist põhjustatud tüsistus 43 aasta jooksul

Tüsistus	Erinevus võrreldes liraglutiidiga (1,2 mg)						
	Lira-glutiid 1,2 mg	Lira-glutiid 1,8 mg	Ekse-natiid 2 mg	Ekse-natiid 10 µg	Liksi-senatiid	Dula-glutiid	Albi-glutiid
<b>Kardiovaskulaarsed haigused</b>							
Südamepuudulikkus	307	-4,5	-1,5	-1,4	4	-1,6	5,1
Perifeerne vaskulaarhaigus	198	-0,9	-1,1	1,9	2,5	-1,1	0,2
Stenokardia	224	0,7	0,5	1,2	2,7	1	0,5
Insult	224	-1,4	0,9	0,3	1,5	0,1	1,3
Müokardi infarkt	463	0,4	1,3	-1	2,8	0	3,3
<b>Neeruhaigused</b>							
Mikroalbuminuuria	278	-1,7	-2,8	2,1	5,6	-3,7	0,4
Proteinuuria	246	-1,6	-2,7	1,5	5,4	-4,9	-0,8
Lppfaasis neeruhaigus	130	-1,6	-1,3	1,9	3,8	-2,5	-0,2
<b>Haavandid, amputatsioonid, neuropaatia</b>							
Haavandid	431	-4,8	-3	4,8	9,3	-5,6	0,3
Korduvad haavandid*	1286	-16,8	-11,6	14,6	32,3	-12,5	2,1
Amputatsioon	262	-1,8	-0,7	3,8	7,6	-2,9	-0,1
Korduva haavandi amputatsioon*	285	-2,3	-2,4	3,9	7,6	-3,2	-0,4
Neuropaatia	679	-6,1	-3,5	5,4	9,2	-7,9	-0,2
<b>Silmahaigused</b>							
Retinopaatia	298	-5	-1,3	3,9	6,3	-5,4	-0,1
Proliferatiivne retinopaatia	81	-1,1	0,1	1,9	3,3	-0,9	-0,1
Makulaarödeem	229	-2,9	-2,3	2	3,7	-3,7	-1
Raske nägemiskaotus	172	-1,2	-0,6	2,9	4	-1,4	1,7
Katarakt	117	-0,1	0,2	-0,4	2	-0,5	0,7
<b>Tsistustest põhjustatud surmajuhud</b>	267	-0,2	-0,4	-1,7	0,6	0,7	-1,5

\* korduvate haavandite ja amputatsioonide kohta on esitatud juhtude koguarv

Diabeedist põhjustatud tüsistuste esinemine mõjutab haigete elulemust, elukvaliteeti ja ravikulusid. Tabelis 17 on need mõisted teisendatud kvaliteetseteks eluaastateks ja kogukuludeks eri GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel. GLP-1 retseptori agonistide vahel ei ole olulist erinevust eluaastates ega kvaliteetselt elatud eluaastates ning 2. tüüpi diabeedi diskonteerimata eluaegsed ravikulud on vahemikus 115 000 – 119 000 eurot ühe diabeedihaike kohta. Diskonteeritult on kogukulud suurusjärgus 50 000 eurot. Keskmiselt elab 57-aastane diabeedihaike 19 aastat ehk 12,5 kvaliteetset eluaastat. Diskonteerides on diabeedihaike arvestuslikuks elueaks keskmiselt 11 aastat ehk 7,5 kvaliteetset eluaastat.

**Tabel 17.** GLP-1 retseptori agonistide kasutamisega võidetud eluaastad, kvaliteetsed eluaastad (QALYd) ja ravikulud eluea perspektiivis ühe diabeedihaike kohta, diskonteerimata kujul ja diskonteerimismääruga 5%

	Lira-glutiid 1,2 mg	Lira-glutiid 1,8 mg	Ekse-natiid 2 mg	Ekse-natiid 10 µg	Liksi-senatiid	Dula-glutiid	Albi-glutiid
Eluaastad diskonteerimata	19,657	19,680	19,667	19,652	19,660	19,664	19,657
<b>Eluaastad diskonteeritud</b>	<b>11,335</b>	<b>11,346</b>	<b>11,342</b>	<b>11,331</b>	<b>11,334</b>	<b>11,342</b>	<b>11,335</b>
QALYd diskonteerimata	12,553	12,599	12,573	12,537	12,501	12,589	12,527
<b>QALYd diskonteeritud</b>	<b>7,461</b>	<b>7,485</b>	<b>7,472</b>	<b>7,450</b>	<b>7,430</b>	<b>7,481</b>	<b>7,445</b>
Kogukulud diskonteerimata	116 292	118 443	114 979	117 620	118 751	117 108	119 036
<b>Kogukulud diskonteeritud</b>	<b>50 476</b>	<b>52 679</b>	<b>49 607</b>	<b>50 878</b>	<b>51 274</b>	<b>51 942</b>	<b>52 783</b>
sh südamehai-guste ravikulud	7224	7180	7188	7257	7298	7142	7246
sh neeru-haiguste raviku-lud	7323	7152	7223	7643	7790	7077	7359
sh haavandite, amputatsioonide ja neuropaatia ravikulud	21 871	21 709	21 718	22 234	22 635	21 510	21 896
sh silmahaiguste ravikulud	3825	3794	3808	3905	3924	3784	3859

Kuna GLP-1 retseptori agonistid on siinse analüüsi tulemuste kohaselt väga sarnased haigete eluea perspektiivis hinnatud kogukulude ja kvaliteetsete eluaastate poolest, siis ei ole täiendkulu tõhususe määra arvutamine kõigi ravimite omavahelises võrdluses otstarbekas. Olukorras, kus võrreldavate tervisetehnoloogiate hulgas ei ole standardravi, järjestatakse tehnoloogiad kulude või efektiivsuse alusel ning etapiviisiliselt jäetakse kõrvale vähem efektiivsed ja kallimad tervisetehnoloogiad. Allesjäänud tervisetehnoloogiate võrdlemiseks leitakse täiendkulu tõhususe määr. [1]

Tabelis 18 on GLP-1 retseptori agonistid järjestatud QALYde arvu järgi. Kõige suurem kvaliteetsete eluaastate arv on saavutatav liraglutiidi kasutamisel annuses 1,8 mg. Efektiivsuselt järgmine on dulaglutiid, mis on odavam kui liraglutiid annuses 1,8 mg. Võrreldes liraglutiidiga annuses 1,8 mg ja dulaglutiidiga on kord nädalas manustatav 2 mg eksenatiid vähem efektiivne, kuid odavam.

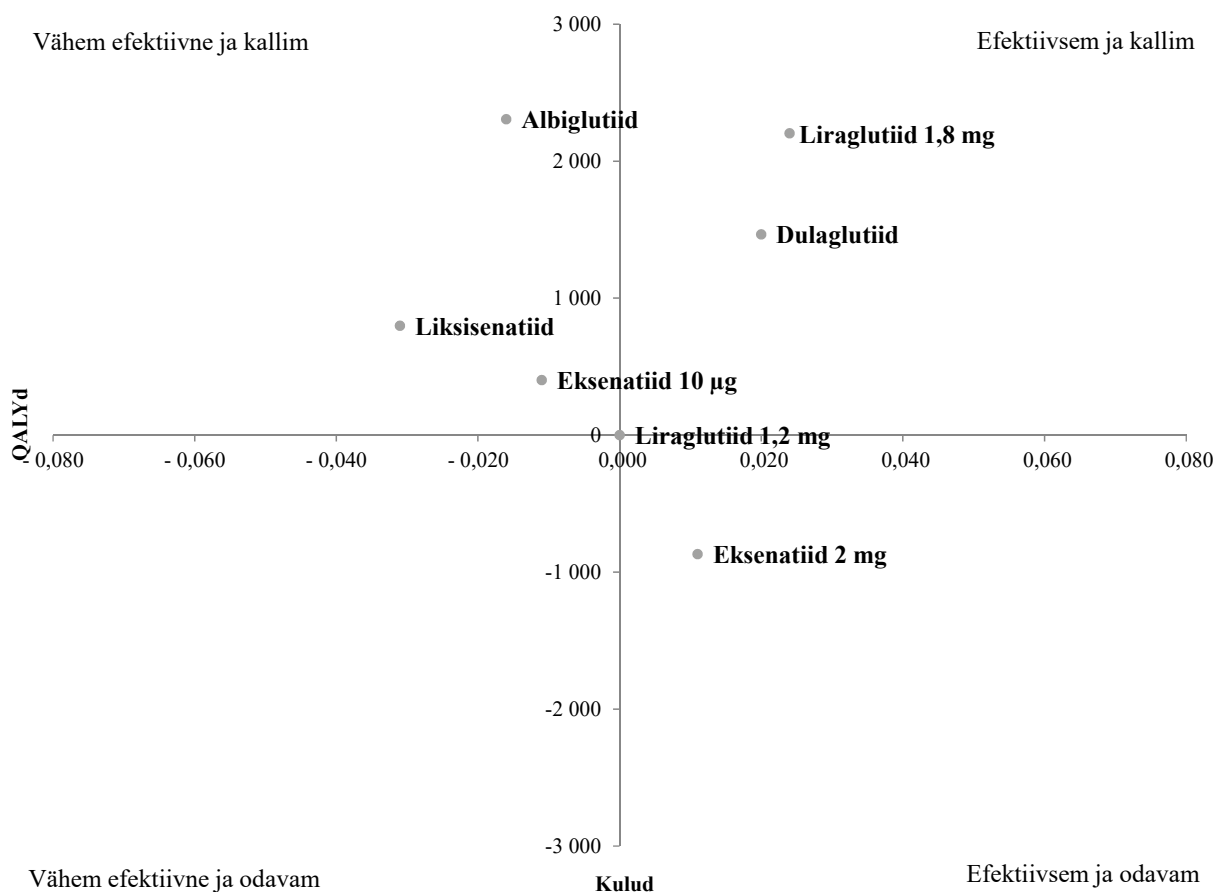
**Tabel 18.** GLP-1 retseptori agonistide kasutamise tõhusus kvaliteetsetes eluaastates ja kulud eurodes eluea perspektiivis inimese kohta. Ravimid on järjestatud alustades tõhusaimast

	Kvaliteetsed eluaastad	Kulud
Liraglutiid 1,8 mg	7,485	52 679
Dulaglutiid	7,481	51 942
Eksenatiid 2 mg	7,472	49 607
Liraglutiid 1,2 mg	7,461	50 476
Eksenatiid 10 µg	7,450	50 878
Albiglutiid	7,445	52 783
Liksisenatiid	7,430	51 274

Liraglutiid annuses 1,2 mg, igapäevaselt manustatav eksenatiid, albiglutiid ja liksisenatiid on selle võrdluse alusel kõik vähem tõhusad (vähem kvaliteetseid eluaastaid) ja kallimad kui kord nädalas manustatav eksenatiid. Seetõttu jäetakse need neli raviskeemi kõrvale. Täiendkulu tõhususe võrdlusesse jääb seega kolm alternatiivi: 1,8 mg liraglutiid, dulaglutiid ja kord nädalas manustatav eksenatiid. Kui 1,8 mg liraglutiidi asemel kasutatakse dulaglutiidi, on täiendkulu tõhususe määr 184 484 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Võrreldes dulaglutiidi kord nädalas manustatava eksenatiidiga, on täiendkulu tõhususe määr 259 345 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

Eestis kasutatakse GLP-1 retseptori agonistidest kõige sagedamini liraglutiidi annuses 1,2 mg päevas. Joonisel 5 on esitatud 1,2 mg liraglutiidi võrdlus teiste GLP-1 retseptori agonistide kulude ja tõhususega kvaliteetsetes eluaastates. Joonisel on

näha, et albiglutiid, liksisenatiid ja igapäevaselt manustatav eksenatiid on kallimad ja vähem efektiivsed kui 1,2 mg liraglutiidi. Liraglutiid annuses 1,8 mg ja dula-glutiid on kallimad ja efektiivsemad ning kord nädalas manustatav eksenatiid on odavam ja efektiivsem kui 1,2 mg annuses manustav liraglutiid. Seega, võrreldes teiste GLP-1 retseptori agonistidega saadakse kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel sama kuluga kõige enam QALYsid.



**Joonis 5.** GLP-1 retseptori agonistide kulude ja QALYde erinevus liraglutiidist (1,2 mg)

*NB! Selle võrdluse juures tuleb arvestada, et erinevused GLP-1 retseptori agonistidega saavutatavas elukvaliteedis ja kuludes on väikesed. Samas osutab selline analüüs, et kui mõne GLP-1 retseptori agonisti maksumus oluliselt väheneb, näiteks geneeriliste ravimite turuletuleku tõttu, muutub see ravim ka teistest kulutõhusamaks.*

## 8.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Enamik mudeli eelduseid ja sisendeid on hinnangulised ja võivad aja jooksul muududa. Muutuste mõju hindamiseks tehti tundlikkuse analüüs, kus baasstsenaariumis kasutatud sisendite väärtusi muudeti muutuste tõenäolisele suunale ja ulatusele vastavalt, ning tulemusi võrreldi baasstsenaariumi tulemustega.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- kehakaalu muutus ei mõjuta elukvaliteeti;
- üleminek insuliinravile toimub 3 aasta möödumisel GLP-1 retseptori agonistidega ravi alustamisest ehk 2 aastat varem;
- GLP-1 retseptori agonistidega ravi asendumisel insuliinraviga saavutavad kõik haiged esimesel insuliini kasutamisaastal HbA<sub>1c</sub> taseme 7,5%;
- dulaglutiidi ja albiglutiidi hind on 30% odavam kui baasstsenaariumis;
- mudeli ajaperspektiiv on 5 aastat.

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse täiendkulu tõhususe määra muutumist ainult kord nädalas manustatava eksenatiidi ja dulaglutiidi võrdluses, sest need ravimid jäid ptk-s 8.1 kirjeldatud QALYde alusel järjestamises võrreldavateks alternatiivideks ka kõigis tundlikkuse analüüsi stsenaariumites. Samasuunalised ja sarnases suurusjärgus muutused QALYdes ja kuludes kehtivad ka kõigi teiste GLP-1 retseptori agonistide kohta.

### 8.2.1. Kehakaalu vähenemine ei mõjuta otseselt elukvaliteeti

GLP-1 retseptori agonistid vähendavad kehakaalu ning kirjanduse [80] andmeil parandab kehakaalu vähenemine osal haigetest elukvaliteeti. Insuliini kasutamine seevastu suurendab kehakaalu, mis võib põhjustada elukvaliteedi halvenemist. Tabelis 19 esitatud andmete puhul ei ole arvestatud kehakaalu vähenemise ega suurenemise mõjuga elukvaliteedile.

**Tabel 19.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel, kui kehakaalu muutus elukvaliteeti ei mõjutaks

	ICER QALY kohta võrdluses dulaglutiidiga
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>259 345</b>
Variant 1 – kehakaalu muutus ei mõjuta elukvaliteeti	466 820

Kehakaalu muutuse elukvaliteeti mõjutava toimega arvestamine muudab eksenatiidi ja dulaglutiidi QALYde erinevuse kaks korda väiksemaks. Kuna kogukulud ei muutu, suureneb täiendkulu tõhususe määr 200 000 euro võrra kvaliteetse eluaasta kohta.

### 8.2.2. Insuliinravi algus on varasem

Baasstsenaariumis kestis ravi GLP-1 retseptori agonistidega 5 aastat, seejärel hakati patsiente ravima insuliiniga. Tabelis 20 on esitatud andmed olukorras, kus insuliinravi algab 5 aasta asemel 3 aasta möödumisel GLP-1 retseptori agonistidega ravi alustamisest.

**Tabel 20.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel, kui insuliinravi algab 3 aasta möödumisel GLP-1 retseptori agonistidega ravi alustamisest

	ICER QALY kohta võrdluses dulaglutiidiga
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>259 345</b>
Variant 2 – insuliinravi algab 3 aasta möödumisel GLP-1 retseptori agonistidega ravi alustamisest	239 331

Varasem insuliinraviga alustamine ei avalda täiendkulu tõhususe määrale olulist mõju.

### 8.2.3. Insuliini efektiivsus

Kuna kirjanduses on andmed glargiininsuliini efektiivsuse kohta erinevad, hinnati insuliini efektiivsuse mõju analüüsi tulemustele olukorras, kus GLP-1 retseptori agonistidega ravi asendumisel insuliinraviga saavutavad kõik haiged esimesel insuliini kasutamise aastal HbA<sub>1c</sub> taseme 7,5% (vt tabel 21).

**Tabel 21.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel, kui insuliinravi esimesel kasutamise aastal langeb kõigil HbA<sub>1c</sub> tasemeni 7,5

	ICER QALY kohta võrdluses dulaglutiidiga
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>259 345</b>
Variant 3 – insuliinravi esimesel aastal HbA <sub>1c</sub> = 7,5%	347 694

HbA<sub>1c</sub> taseme võrdsustamine insuliinravi saamisel, sõltumata sellest, millise GLP-1 retseptori agonistiga on eelnevalt ravitud, suurendab täiendkulu tõhususe määra 100 000 euro võrra.

#### 8.2.4. Ravimite hinnad

Dulaglutiid ja albiglutiid ei ole Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus. Baasstsenaariumis kasutatud dulaglutiidi ühe pakendi hind 138,46 eurot pärineb Soome soodusravimite hinnakirjast. Siinses analüüsis eeldati, et albiglutiidi hind on võrdne dulaglutiidi hinnaga. Tabelis 22 on esitatud andmed olukorras, kus dulaglutiidi hind on 30% väiksem, kui eeldati baasstsenaariumis.

**Tabel 22.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel, kui dulaglutiidi ja albiglutiidi hind on 30% madalam

	ICER QALY kohta võrdluses dulaglutiidiga
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>259 345</b>
Variant 4 – dulaglutiidi ja albiglutiidi 30% madalam hind	6329

Dulaglutiidi madalam hind mõjutab väga oluliselt analüüsi tulemusi, sest erinevus eksenatiidiga eluea perspektiivis hinnatud kogukuludes muutub väga väikseks. Albiglutiid ei jääks ka 30% madalama hinna korral QALYde alusel võrreldavaks alternatiiviks.

#### 8.2.5. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis hinnati GLP-1 retseptori agonistide ja insuliini kasutamist 2. tüüpi diabeedi ravis 43 aasta jooksul. Tabelis 23 on esitatud andmed olukorras, kus ajaperspektiiv on 5 aastat.

**Tabel 23.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel, kui mudeli ajaperspektiiv on 5 aastat

	ICER QALY kohta võrdluses dulaglutiidiga
<b>Baasstsenaarium</b>	<b>259 345</b>
Variant 5 – ajaperspektiiv on 5 aastat	899 007

Võrreldes ülejäänud sisendandmete varieerimisega, mõjutab analüüsi ajaline perspektiiv tulemusi kõige enam.

### 8.3. Liraglutiidi täiendav kardiovaskulaarset riski vähendav toime

Ravimid, mis 2. tüüpi diabeedi korral langetavad vere glükoosisisaldust, vähendavad selle kaudu diabeedi mikrovaskulaarsete hilistüsistuste (retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia, vt ptk 3.1) esinemist. Ei ole üheselt selge, kas vere glükoosisisalduse vähendamine aitab kaasa makrovaskulaarsete tüsistuste (infarkt, insult) ärahoidmisele. On kahtlustatud, et mõned varem kasutusel olnud diabeediravimid hoopis suurendasid kardiovaskulaarseid riske. Seetõttu oodatakse uute diabeediravimite tootjatelt uuringuid kardiovaskulaarse ohutuse hindamiseks, taolisi uuringuid on tehtud ka GLP-1 retseptori agonistidega. Uuringud näitavad, et liksisenatiidi, dulaglutiidi ja eksenatiidi pikatoimelise vormi kasutamine ei mõjuta südameveresoonkonna haiguste esinemissagedust [89], [90], [91], albiglutiidi kohta ei ole uuringutulemusi avaldatud.

Seevastu liraglutiidi ohutust hindavas uuringus Marso *et al.* 2016 [37] selgus, et 1,8 mg liraglutiidi kasutamine vähendab kardiovaskulaarse haiguse riski. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli ühendnäitaja (ingl *composite outcome*) – aeg mittefataalse infarkti või insuldi tekkeni või kardiovaskulaarne surm. Vaatlusperioodi mediaan oli 3,8 aastat ja selle aja jooksul ilmnis üks kolmest sündmusest 13,0%-l liraglutiidi ja 14,9%-l platseebo rühma haigetel (HR 0,87; 95% CI 0,78–0,97;  $p = 0,01$ ). Statistiliselt oluline erinevus liraglutiidi ja platseebo rühmade vahel oli kardiovaskulaarses suremuses (HR 0,78; 95% CI 0,66–0,93;  $p = 0,007$ ) ja infarkti esinemistõenäosuses (HR 0,86; 95% CI 0,73–1,00;  $p = 0,046$ ). Insuldi esinemistõenäosuses statistiliselt olulist erinevust ei olnud ( $p = 0,16$ ).

Kuna tegemist on olulise uue teadmiselega GLP-1 retseptori agonistide ravitoimete kohta, hindasime seda Eestis nii võimaliku täiendava tervisevõidu kui ka sellest tulenevate kulude aspektist. Uuringu Marso *et al.* 2016 [37] peamist tulemust – ühendnäitajat, mis koosneb kardiovaskulaarsest suremusest ning mittefataalsete infarktide ja insultide esinemisest – ei ole võimalik kasutada CORE mudelis, mis eeldab täpset hinnangut igale riskile eraldi. Seetõttu koostasime lihtsustatud analüüsi, kus liraglutiidi täiendava efektiivsuse mõõdikuks olid ärahoitavate kardiovaskulaarsete surmade (südamepuudulikkuse, infarkti või insuldi tagajärjel) ja infarkti ning insuldi juhtude arv viie aasta perspektiivis. Analüüsi andmed pärinesid



uuringust Marso *et al.* 2016 [37]. 5 aasta perspektiivis hindasime ka ärahoitud infarkti ja insuldi tõttu vähenenud ravikulud.

Kuigi uuringus [37] oli liraglutiidi kasutatud annuses 1,8 mg, eeldasime, et liraglutiid doosis 1,2 mg vähendab kardiovaskulaarset suremust ning infarkti ja insuldi esinemist annusest tuleneva proportsiooni ehk 33% võrra vähem (vt tabel 24).

**Tabel 24.** Liraglutiidi kasutamisel ärahoitud kardiovaskulaarsed surmad ja diabeedist põhjustatud insuldid ja infarktid 57-aastase kohordi puhul 1000 inimese kohta 5 aasta jooksul. Arvutatud allika [37] põhjal

	Liraglutiid 1,8 mg	Liraglutiid 1,2 mg
Kardiovaskulaarne suremus	17	11
Infarkt	13	9
Insult	7	5

Kui arvestada liraglutiidi täiendava kardiovaskulaarse kaitsva toimega, siis 1,8 mg liraglutiidi kasutamisel on 5 aasta jooksul võimalik ära hoida 17 kardiovaskulaarset surma, 13 inimese infarkt ja 7 inimese insult.

Arvestades, et Eestis on infarkti keskmine ravikulu 6348 eurot ja insuldi ravikulu 1921 eurot (vt ptk 7.2.6.), on 1,8 mg liraglutiidi kasutamisel 5 aasta perspektiivis hinnanguliselt võimalik kokku hoida 100 000 eurot ja 1,2 mg liraglutiidi kasutamisel 65 000 eurot ärahoitud infarktide ja insultide ravikulude arvelt. Siinkohal tuleb aga arvestada, et kui diabeedihaigetel väheneb tõenäosus surra kardiovaskulaarse tüsistuse tagajärjel, tekivad neil teiste tüsistustega seotud ravikulud.

*NB! Uuringus Marso et al. 2016 [37] kasutati liraglutiidi päevadoosis 1,8 mg ja kaasati ainult suure kardiovaskulaarse riskiga haiged, mistõttu ei ole kindel, kas liraglutiidi kaitsev toime ilmneb ka päevadoosis 1,2 mg ja laieneb haigetele, kel südamehaigust ei esine.*

## 8.4. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

GLP-1 retseptori agonistide vahel ei ole siinse analüüsi tulemuste kohaselt olulist erinevust võidetud eluaastates, kvaliteetselt elatud eluaastates ega kogukuludes. Diabeedi diskonteeritud ravikulud on suurusjärgus 50 000 eurot ja keskmine summeeritud diskonteeritud tervisevõit on 7,5 kvaliteetselt eluaastat.

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis võeti võrdluse lähtekohaks 1,2 mg päevas manustatav liraglutiid, mis on Eestis enim kasutatav GLP-1 retseptori agonist. Võrreldes 1,2 mg liraglutiidiga on albiglutiid, liksisenatiid ja igapäevaselt manustatav eksenatiid kallimad ja vähem efektiivsed. Liraglutiid annuses 1,8 mg ja dulaglutiid on kallimad ja efektiivsemad ning kord nädalas manustatav eksenatiid on odavam ja efektiivsem kui 1,2 mg annuses manustatav liraglutiid.

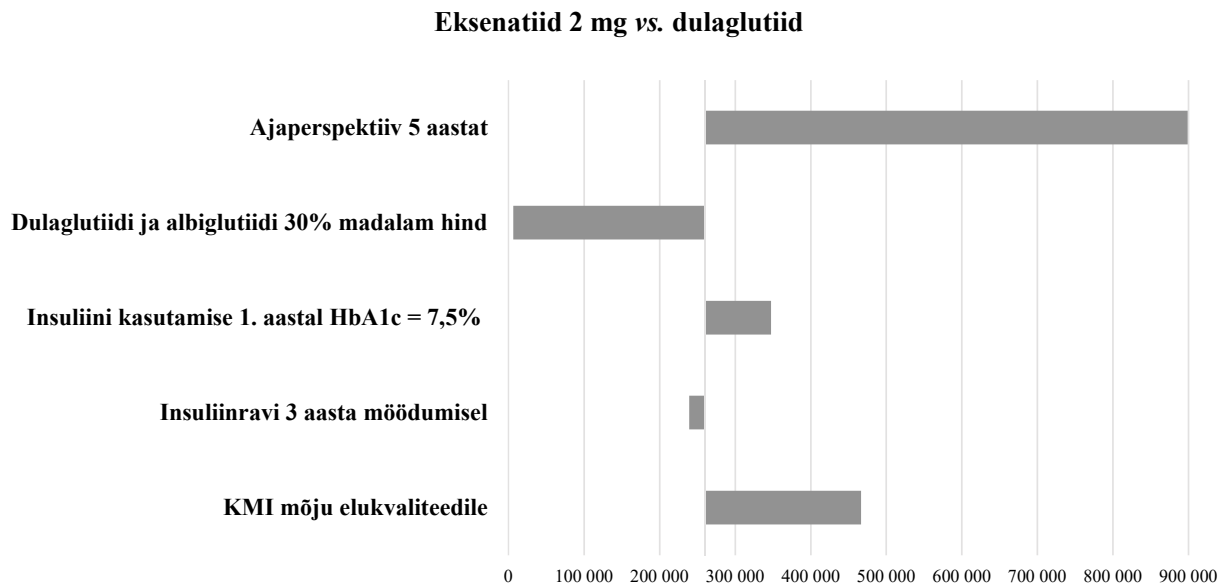
Kuna GLP-1 retseptori agonistid on siinse analüüsi tulemuste järgi haigete eluea perspektiivis hinnatud kogukulude ja kvaliteetsete eluaastate poolest väga sarnased, siis täiendkulu tõhususe määra arvutamine kõigi ravimite omavahelises võrdluses ei ole otstarbekas. Täiendkulu tõhususe määra arvutamiseks valiti välja need GLP-1 retseptori agonistid, mis olid teistega võrreldes efektiivsemad, kõrvale jäeti vähem efektiivsed ja kallimad ravimid. Selle alusel jäi alles kolm alternatiivi: 1,8 mg liraglutiid, dulaglutiid ja kord nädalas manustatav eksenatiid.

Võrreldes 1,8 mg liraglutiidi dulaglutiidiga, on täiendkulu tõhususe määr 184 484 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Võrreldes dulaglutiidi kord nädalas manustatava eksenatiidiga, on täiendkulu tõhususe määr 259 345 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Meie tulemused on osaliselt võrreldavad kahe varem avaldatud kulutõhususe analüüsi tulemustega, millest ühes [62] leiti, et 1,8 mg liraglutiidi ja dulaglutiidi võrdluses on dulaglutiid efektiivsem ja odavam. Selle analüüsi sisendandmete järgi oli dulaglutiid efektiivsem nii HbA<sub>1c</sub> taseme kui ka kehakaalu vähendamisel ning ravimikulu aastas oli samuti väiksem kui 1,8 mg liraglutiidi puhul. Teises kulutõhususe analüüsis [60] leiti, et kord nädalas manustatava eksenatiidi ja dulaglutiidi võrdluses on täiendkulu tõhususe määr 694 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Selle analüüsi sisendandmete järgi oli kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel aastane ravimikulu suurem kui dulaglutiidil. Efektiivsusest oli eksenatiid peaaegu võrdne dulaglutiidiga, v.a kõrvaltoimed, mida esines rohkem dulaglutiidi kasutajatel.

Rahvusvaheliste analüüsides tulemuste võrdlus Eesti analüüsiga on raskendatud, sest rahvusvahelistes analüüsides on reeglina võrreldud kahte agonisti omavahel, kuid siinne analüüs käsitles kõiki viit GLP-agonisti korraga. Samuti on erinevad Eesti sisendid, eeskätt ravikulud ja ravitavad ning patsientide demograafia.

Tundlikkuse analüüsis hinnati täiendkulu tõhususe määra muutumist, võrreldes kord nädalas manustatavat eksenatiidi ja dulaglutiidi. Teiste GLP-1 retseptori agonistide puhul muutusid tundlikkuse analüüsi kõigis stsenaariumites QALYd ja kulud samas suunas ja samas suurusjärgus kui dulaglutiidi ja eksenatiidi puhul.

Joonisel 6 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele kord nädalas manustatava eksenatiidi ja dulaglutiidi võrdluses. Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut ravimite hind ja analüüsi lühem ajaline perspektiiv.



**Joonis 6.** Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes võrreldes kord nädalas manustatavat eksenatiidi dulaglutiidiga valitud sisendandmete muutumise korral

Võrreldes teiste GLP-1 retseptori agonistidega saavutatakse kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel samade kuludega kõige enam QALYsid.

## 9. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse GLP-1 retseptori agonistide hüvitamise mõju ravikindlustuse eelarvele kolme stsenaariumi alusel:

- kui GLP-1 retseptori agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimusi ei muudeta ja GLP-1 retseptori agonistide kasutamine kasvab kasutajate arvu suurenemise tõttu;
- kui muudetakse GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina kasutamise kehamassiindeksi kriteeriumi 35-lt 33-le;
- kui muudetakse GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina kasutamise kehamassiindeksi kriteeriumi ja lisatakse ravimi kasutamise lõpetamise tingimus, kui raviefekti ei saavutata.

Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati Eesti Haigekassa soodusravimite statistikat aastate 2014, 2015 ja 2016 kohta. Prognoos koostati viie aasta perspektiivis.

### 9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Eesti Haigekassa soodusravimite statistika järgi suurenes GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arv 2015. aastal 30% võrreldes 2014. aastaga ning 2016. aastal 10% võrreldes 2015. aastaga. Prognoosi kohaselt suureneb 2017. aastal kasutajate arv 8% võrreldes 2016. aastaga, st 2017. aasta lõpuks on Eestis 2587 GLP-1 retseptori agonisti kasutajat. 2016. aastal oli GLP-1 retseptori agonistide kasutajate hulgas 80% liraglutiidi, 12% liksisenatiidi ja 8% eksenatiidi kasutajaid (vt tabel 25).

**Tabel 25.** GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eestis 2016. aastal Eesti Haigekassa 75%/90%, 50% ja 0% soodusravimite statistika alusel

Ravim	75%/90% soodusemääraga kasutajate arv	50% soodusemääraga kasutajate arv	0% soodusemääraga kasutajate arv	Kasutajate arv kokku	Osakaal %
Eksenatiid	172	9	2	183	8
Liksisenatiid	286	8	3	297	12
Liraglutiid	1776	72	67	1915	80
<b>Kokku</b>	<b>2234</b>	<b>89</b>	<b>72</b>	<b>2395</b>	

Kokku kulus Eesti Haigekassal GLP-1 retseptori agonistidele 2016. aastal 1 825 944 eurot ehk 762 eurot kasutaja kohta. Kasutajate arvu 8% suurenemise korral oleks 2017. aastal GLP-1 retseptori agonistide kogukulud 1 972 019 eurot.

## 9.2. GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arvu suurenemisest tekkiv lisakulu Eesti Haigekassale

Kui GLP-1 retseptori agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimusi ei muudeta, siis kasvab GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eestis kasutajate arvu suurenemise tõttu ka juhul, kui soodusnimekirja ei lisandu dulaglutiid ega albiglutiid.

Vastavalt raporti soovitudele võiks kaaluda dulaglutiidi ja albiglutiidi lisamist soodusravimite nimekirja juhul, kui nende hinnatase ei ületa 2017. aastal kompenseeritavate GLP-1 retseptori agonistide hindasid. Kui dulaglutiid ja/või albiglutiid lisanduvad soodusravimite nimekirja, siis kasutatakse neid praegu soodusravimite loetelus olevate GLP-1 retseptori agonistide asemel, mistõttu kõigis eelarve mõju stsenaariumites eeldatakse, et dulaglutiidi ja albiglutiidi soodusravimite loetellu lisandumise tõttu GLP-1 retseptori agonistide kasutajate koguarv ei suurene.

Tabelis 26 on esitatud GLP-1 retseptori agonistide kasutajate suurenev arv ja lisakulu Eesti Haigekassale, kui GLP-1 retseptori agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimusi ei muudeta. Sellisel juhul suureneks kasutajate arv 183 inimese võrra aastas ja 2022. aastal oleks Eestis 3500 GLP-1 retseptori agonistide kasutajat. 5 aastaga suureneks Eesti Haigekassa kulu GLP-1 retseptori agonistidele 26%.

**Tabel 26.** Lisakulu Eesti Haigekassale, kui GLP-1 retseptori agonistide kasutamine suureneb kasutajate arvu suurenemise tõttu

Aasta	Uute kasutajate arv	Kasutajate kumulatiivne arv	Eesti Haigekassa makstav osa eurodes
2018	183	2769	2 111 294
2019	183	2952	2 250 568
2020	183	3135	2 389 843
2021	183	3317	2 529 118
2022	183	3500	2 668 393

Kui vastavalt raporti soovitudele muuta GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina väljakirjutamise piirangut selliselt, et nad oleksid kasutusel soodusravimitena, kui  $KMI \geq 33$ , siis järgneva 5 aasta jooksul kasutajate arv kahekordistuks (vt tabel 27). Patsientide arvu kahekordistumine KMI piirangu alanemisel 2 ühiku võrra põhineb eksperdi hinnangul ja tugineb eeldustele, et ravi saavate 2. tüüpi diabeediga patsientide arvu suurenemine jätkub aeglustuvas tempos (alanedes 2,5%-ni aastas) ning GLP-1 retseptori agonistide kasutajate aastane juurdekasv aeglustub 5%-ni aastas. See on seotud SGLT2 inhibiitorite laialdasema kasutamisega ja potentsiaalselt GLP-1 ravile kvalifitseeruvate patsientide, kes on varem olnud muul raviskeemil, ammendumisega. Sellisel juhul oleks Eesti Haigekassa kulu GLP-1 retseptori agonistidele 5 aasta pärast 2,7 korda (3,4 mln euro võrra) suurem kui 2016. a.

**Tabel 27.** Lisakulu Eesti Haigekassale, kui GLP-1 retseptori agonistide kasutamine suureneb KMI piirangu muutuse tõttu

Aasta	Uute kasutajate arv	Kasutajate kumulatiivne arv	Eesti Haigekassa makstav osa eurodes
2018	883	3469	2 644 972
2019	883	4352	3 317 926
2020	883	5235	3 990 879
2021	883	6117	4 663 832
2022	883	7000	5 336 786

Kolmanda variandina hinnati olukorda, kui GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina väljakirjutamisele lisatakse ravimi kasutamise lõpetamise tingimus, kui raviefekti ei saavutata ning kui soodusravimina kasutamise KMI piirang väheneks 35-lt 33-le (vt tabel 28). Hinnanguliselt pooled igal aastal lisanduvatest GLP-1 retseptori agonistide kasutajatest lõpetaksid sel juhul ravi 6 kuu möödudes, sest ligikaudu pool diabeedihaigetest ei saavuta GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel  $HbA_{1c}$  eesmärkväärtusi (vt tabel 5). Sel juhul suureneks GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arv 5 aastaga 5000-ni ja Eesti Haigekassa kulud GLP-1 retseptori agonistidele oleksid 5 aasta pärast kaks korda suuremad kui praegu.

**Tabel 28.** Lisakulu Eesti Haigekassale, kui GLP-1 retseptori agonistide kasutamine muutub KMI piirangu muutuse ja ravi lõpetamise kriteeriumi tõttu

Aasta	Uute kasutajate arv	Kasutajate kumulatiivne arv	Eesti Haigekassa makstav osa eurodes
2018	483	3069	2 340 013
2019	483	3552	2 708 007

Aasta	Uute kasutajate arv	Kasutajate kumulatiivne arv	Eesti Haigekassa makstav osa eurodes
2020	483	4035	3 076 001
2021	483	4517	3 443 996
2022	483	5000	3 811 990

### 9.3. Eelarve mõju analüüsi kokkuvõte

Siinses analüüsis hinnati GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arvu suurenemise ja soodusravimina väljakirjutamise kriteeriumite muutmise mõju ravikindlustuse eelarvele. Eelarve mõju analüüsis lähtuti GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arvust ning nende võimalikust suurenemisest, hindadest ja Eesti Haigekassa kehtivatest soodusmääradest.

Kui GLP-1 retseptori agonistide kasutamine suureneb kasutajate arvu suurenemise tõttu, oleks 5 aasta pärast Eesti Haigekassa kulu GLP-1 retseptori agonistidele 700 000 euro ehk 26% võrra suurem. Kui GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina kasutamise KMI piirang väheneks 35-lt 33-le, suureneks Eesti Haigekassa kulu GLP-1 retseptori agonistidele kasutajate arvu kasvu tõttu 2,7 korda ehk 3,4 mln euro võrra. Kui GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina väljakirjutamisele lisatakse ravimi kasutamise lõpetamise tingimus, kui raviefekti ei saavutata ja kui soodusravimina kasutamise KMI piirang väheneks 35-lt 33-le, suureneksid Eesti Haigekassa kulud 5 aasta pärast 1,8 mln euro ehk 93% võrra.

## 10. Järeldused

1. GLP-1 retseptori agonistid on 2. tüüpi diabeedi raviks kasutatavad süstitavad ravimid, mida kasutatakse kolmandas ravireas, kui ravi kahe- ja/või kolme suukaudse antidiabeetilise ravimiga ei ole saavutanud soovitud ravitulemusi. Aastal 2017 on Eestis müügiluba viiel GLP-1 retseptori agonistil. Viiest kolm (eksenatiid, liraglutiid ja liksisenatiid) kuuluvad soodusravimite loetellu ning uuemad ravimid dulaglutiid ja albiglutiid seni veel mitte.

2. Avaldatud kliiniliste uuringute järgi on GLP-1 retseptori agonistid sarnase toimeprofiiliga – nad kõik alandavad glükosüleeritud hemoglobiini ehk HbA<sub>1c</sub> taset ja vähendavad kehakaalu. Samuti on nad sarnaste kõrvaltoimetega, põhjustades eeskätt seedetrakti vaevusi (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus). Ka ohutuse aspektist on nad sarnased – risk hüpoglükeemia tekkeks on väga väike. 2. tüüpi diabeedi ravijuhendid (sh Eesti ravijuhend) käsitlevad GLP-1 retseptori agoniste ühtse rühmana ega erista ravimeid efektiivsuse, kõrvaltoimete ega ohutuse aspektidest.

3. Avaldatud kulutõhususe uuringute tulemused on olnud vastuolulised ja sõltuvad uuringusse kaasatud ravimite valikust. Üldistusena saab kinnitada, et määravaks teguriks kulutõhususe uuringutes on võrreldavate ravimite maksumus, mistõttu paljudel juhtudel on eri riikides ravimite soodusnimekirja kandmiseks teostatud majanduslik hindamine, kasutades kulu vähendamise analüüsi.

4. GLP-1 retseptori agonistide kulutõhususe analüüsimiseks Eesti oludes kasutati veebipõhist valideeritud CORE mudelit, mis võimaldab simuleerida diabeedist põhjustatud ägedate tüsistuste ja hilistüsistuste tekkimist ning progresseerumist. Analüüsis võrreldi 2 korda päevas manustatava 10 µg eksenatiidi, igapäevaselt manustatava 1,2 mg ja 1,8 mg liraglutiidi, 20 µg liksisenatiidi, kord nädalas manustatava 2 mg eksenatiidi, 1,5 mg dulaglutiidi ja 30 mg albiglutiidi kasutamist 2. tüüpi diabeedi ravis.

5. Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis võeti võrdluse lähtekohaks 1,2 mg päevas manustatav liraglutiid, mis on Eestis enim kasutatud GLP-1 retseptori agonisti raviskeem. Albiglutiid, liksisenatiid ja igapäevaselt manustatav eksenatiid on kallimad ja vähem efektiivsed kui liraglutiid annuses 1,2 mg. Liraglutiid annuses 1,8 mg ja dulaglutiid on kallimad ja efektiivsemad ning kord nädalas manustatav eksenatiid on odavam ja efektiivsem kui 1,2 mg annuses manustatav liraglutiid.

6. GLP-1 retseptori agonistid on siinse analüüsi tulemuste kohaselt väga sarnased haigete eluea perspektiivis hinnatud kogukulude ja kvaliteetsete eluaastate poolest.



Kõige suurem on kvaliteetsete eluaastate arv 1,8 mg liraglutiidi, dulaglutiidi ja kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel. Nende kolme ravimi võrdlusena kujunes erinevuseks kogukuludes 3070 eurot ja kvaliteetsetes eluaastates 0,013 QALY. Võrreldes 1,8 mg liraglutiidi dulaglutiidiga, on täiendkulu tõhususe määr 184 484 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Võrreldes dulaglutiidi kord nädalas manustatava eksenatiidiga, on täiendkulu tõhususe määr 259 345 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. Enim mõjutab kulutõhususe hinnanguid ravimite hind ja modelleeritava ajaperioodi pikkus.

7. Siinse analüüsi tulemuste järgi saavutatakse kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel sama kuluga rohkem QALY-sid kui teiste GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel.

8. Eelarve mõju analüüsi abil hinnati GLP-1 retseptori agonistide hüvitamise mõju ravikindlustuse eelarvele kolme stsenaariumi alusel: 1) GLP-1 retseptori agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimusi ei muudeta, 2) muutub GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina kasutamise kehamassiindeksi kriteerium, 3) muutub GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina kasutamise kehamassiindeksi kriteerium ja lisatakse ravimi kasutamise lõpetamise tingimus, kui raviefekti ei saavutata.

9. Kui GLP-1 retseptori agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimusi ei muudeta, suureneb nende kasutajate arv ka juhul, kui uusi GLP-agoniste nimekirja ei lisata. 5 aasta pärast on Eesti Haigekassa kulu GLP-1 retseptori agonistidele 700 000 euro ehk 26% võrra suurem.

10. Kui GLP-agonistide soodustingimustel väljakirjutamise tingimusi muudetakse, kasvavad Eesti Haigekassa kulud GLP-1 retseptori agonistidele kasutajate arvu suurenemise tõttu teise stsenaariumi korral 2,7 korda ehk 3,4 mln euro võrra ja kolmanda stsenaariumi korral 93% ehk 1,8 mln euro võrra.

## Soovitused

Aastal 2017 kehtivad GLP-1 retseptori agonistide soodusravimina väljakirjutamisel piirangud:

- liraglutiid, eksenatiid ja liksisenatiid on kantud 75%/90% soodusmääraga ravimite loetellu 2. tüüpi diabeedi raviks rasvunud patsientidel ( $KMI > 35 \text{ kg/m}^2$ ), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR $\gamma$  agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat tulemust või on vastunäidustatud (diagnoosikoodid E11; E14).
- liraglutiid, eksenatiid ja liksisenatiid on kantud 50% soodusmääraga ravimite loetellu 2. tüüpi diabeedi raviks, kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud.

1. Loetletud piirangud tuleks koos erialaseltsidega (endokrinoloogia ja perearstid) üle vaadata, et kaaluda kehtivate piirangute lihtsustamist ja ravi efektiivsusel põhineva täiendava piirangu kehtestamist järgnevalt:

- liraglutiid, eksenatiid ja liksisenatiid on 75%/90% soodusmääraga ravimite loetelus 2. tüüpi diabeedi raviks haigetel, kelle eelnev suukaudne ravi vähemalt kahe antidiabeetilise ravimiga ei ole andnud soovitud ravitulemust;
- ravi liraglutiidi, eksenatiidi ja liksisenatiidiga tohib (soodustingimustel) jätkata ainult juhul, kui ravimi abil on 4 kuu jooksul saavutatud oluline vere glükoosisalduse vähenemine ( $HbA_{1c}$  vähenemine vähemalt 0,5–0,7% võrra).

2. Dulaglutiidi lisamine soodusravimite nimekirja samadel tingimustel liraglutiidi, eksenatiidi ja liksisenatiidiga on põhjendatud juhul, kui aastased ravimikulud dulaglutiidile ei ole suuremad kui aastased ravimikulud liraglutiidile annuses 1,8 mg ööpäevas ja eksenatiidile 2 mg kord nädalas.

3. Albiglutiidi lisamine soodusravimite nimekirja samadel tingimustel liraglutiidi, eksenatiidi ja liksisenatiidiga on põhjendatud juhul, kui aastased ravimikulud albiglutiidile (annuses 50 mg kord nädalas) ei ole suuremad kui aastased ravimikulud kõige soodsamale GLP-1 retseptori agonistile.

## Kirjandus

1. Drummond MF, Schulpher MJ, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
2. Ambos A, Raie E, Kiudma T, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. Eesti Arst 2016;95(7):465–73.
3. World Health Organization. Health topics – diabetes. 2017. ([http://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/en/](http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/)).
4. Rajasalu T, Kull M, Lepiksoo M, et al. Suhkurtõve levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus. Eesti Arst 2008;87(5):337–41.
5. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Estonia. Diabet Med 2011;28:504–5.
6. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel EH10: esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi 27.01.2016 seisuga. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
7. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa aastaraamat 2016. Tallinn; 2017. ([https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/board\\_decision\\_files/2017/otsus\\_nr.14\\_lisa\\_aruanne.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/board_decision_files/2017/otsus_nr.14_lisa_aruanne.pdf)).
8. Ambos A, Raie E, Kiudma T, et al. 2. tüüpi diabeedi Eesti ravijuhend 2016. Eesti Arst 2016;95(7):465–73.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):140–9.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. Nice guideline (NG28). 2015. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493>).
11. Eesti Haigekassa. Soodusravimite statistika 2016. (<https://www.haigekassa.ee/haigekassa/arued-eelarve-ja-statistika/soodusravimite-statistika>).
12. Eesti Ravimiregister. Byetta. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000698/WC500051845.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000698/WC500051845.pdf)).
13. Eesti Ravimiregister. Bydureon. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002020/WC500108241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002020/WC500108241.pdf)).
14. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27(11):2628–35.
15. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(5):1092–100.

16. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083–91.
17. Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30(8):1448–60.
18. Kim D, MacConell L, Zhuang D, et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(6):1487–93.
19. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008;372(9645):1240–50.
20. Buse JB, Drucker DJ, Taylor KL, et al. DURATION-1: exenatide once weekly produces sustained glycemic control and weight loss over 52 weeks. *Diabetes Care* 2010;33(6):1255–61.
21. Blevins T, Pullman J, Malloy J, et al. DURATION-5: Exenatide once weekly resulted in greater improvements in glycemic control compared with exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1301–10.
22. Ji L, Onishi Y, Ahn CW, et al. Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2013;4(1):53–61.
23. Eesti Ravimiregister. Lyxumia. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf)).
24. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G. Dose-dependent effects of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2010;27(9):1024–32.
25. Fonseca VA, Alvarado-Ruiz R, Raccach D, et al. Efficacy and safety of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes (GetGoal-Mono). *Diabetes Care* 2012;35(6):1225–31.
26. Ahren B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care* 2013;36(9):2543–50.
27. Pinget M, Goldenberg R, Niemoeller E, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes Obes Metab* 2013;15(11):1000–7.
28. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-l). *Diabetes Care* 2013;36(9):2489–96.
29. Eesti Ravimiregister. Victoza. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf)).

30. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26(3):268–78.
31. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009;32(1):84–90.
32. Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):204–12.
33. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373(9662):473–81.
34. Garber A, Henry RR, Ratner R, et al. Liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, provides sustained improvements in glycaemic control and weight for 2 years as monotherapy compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(4):348–56.
35. Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 MET+TZD). *Diabetes Care* 2009;32(7):1224–30.
36. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52(10):2046–55.
37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311–22.
38. Eesti Ravimiregister. Trulicity. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002825/WC500179470.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002825/WC500179470.pdf)).
39. Umpierrez G, Tofe Povedano S, Perez Manghi F, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014;37(8):2168–76.
40. Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014;37(8):2149–58.
41. Giorgino F, Benroubi M, Sun JH, et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015;38(12):2241–9.
42. Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes Obes Metab* 2016;18(5):475–82.

43. Eesti Ravimiregister. Eperzan. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. ([http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002735/WC500165117.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002735/WC500165117.pdf)).
44. Reusch J, Stewart MW, Perkins CM, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 1 trial): 52-week primary endpoint results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus not controlled on pioglitazone, with or without metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(12):1257–64.
45. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014;37(8):2141–8.
46. Home PD, Shamanna P, Stewart M, et al. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(2):179–87.
47. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia* 2016;59(2):266–74.
48. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374(9683):39–47.
49. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* 2013;36(10):2945–51.
50. Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013;381(9861):117–24.
51. Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37(8):2159–67.
52. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;384(9951):1349–57.
53. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(4):289–97.

54. Nauck M, Rizzo M, Johnson A, et al. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: A 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39(9):1501–9.
55. Kayaniyil S, Lozano-Ortega G, Bennett HA, et al. A network meta-analysis comparing exenatide once weekly with other GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther* 2016;7(1):27–43.
56. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(4):524–36.
57. Chuang LH, Verheggen BG, Charokopou M, et al. Cost-effectiveness analysis of exenatide once-weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective. *J Med Econ* 2016;19(12):1127–34.
58. Hunt B, Ye Q, Valentine WJ, et al. Evaluating the long-term cost-effectiveness of daily administered GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes in the United Kingdom. *Diabetes Ther* 2017;8(1):129–47.
59. Dilla T, Alexiou D, Chatzitheofilou I, et al. The cost-effectiveness of dulaglutide versus liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain in patients with BMI  $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>. *J Med Econ* 2017;20(5):443–52.
60. Lee WC, Conner C, Hammer M. Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. *Clin Ther* 2010;32(10):1756–67.
61. Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, et al. Evaluating the long-term cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide BID in patients with type 2 diabetes who fail to improve with oral antidiabetic agents. *Clin Ther* 2011;33(11):1698–712.
62. Shyangdan D, Cummins E, Royle P, et al. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health Technol Assess* 2011;15(suppl 1):77–86.
63. Hunt B, Vega-Hernandez G, Valentine WJ, et al. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of liraglutide vs lixisenatide for treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK setting. *Diabetes Obes Metab* 2017;19(6):842–849
64. Mezquita-Raya P, Ramirez de Arellano A, Kragh N, et al. Liraglutide versus lixisenatide: long-term cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonist therapy for the treatment of type 2 diabetes in Spain. *Diabetes Ther* 2017;8(2):401–15.
65. Hunt B, Kragh N, McConnachie CC, et al. Long-term cost-effectiveness of two GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Italian setting: liraglutide versus lixisenatide. *Clin Ther* 2017;39(7):1347–59.
66. Scottish Medicines Consortium. Albiglutide 30mg and 50mg pre-filled pen (Eperzan): SMC No. (1024/15). 09.01.2015. ([https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/albiglutide\\_Eperzan\\_FINAL\\_Jan\\_2015\\_Issued\\_Dec\\_2015\\_amended\\_031215\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/albiglutide_Eperzan_FINAL_Jan_2015_Issued_Dec_2015_amended_031215_for_website.pdf)).
67. Scottish Medicines Consortium. Dulaglutide 0,75mg and 1,5mg solution for injection in pre-filled pen (Trulicity): SMC No. (1110/15). 04.12.2015. (<https://www.scottishmedicines.org>).

- uk/files/advice/dulaglutide\_Trulicity\_FINAL\_December\_2015\_amended\_040116\_for\_website.pdf).
68. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canadian Drug Expert Committee. Dulaglutide (Trulicity): final recommendation.. *Common Drug Review*; 16.06.2016. ([https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0462\\_complete\\_Trulicity\\_June\\_21\\_16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0462_complete_Trulicity_June_21_16_e.pdf)).
  69. McEwan P, Foos V, Palmer JL, et al. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. *Value Health* 2014;17(6):714–24.
  70. Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014;37(11):2926–33.
  71. Schmidt MI, Duncan BB, Canani LH, et al. Association of waist-hip ratio with diabetes mellitus. Strength and possible modifiers. *Diabetes Care* 1992;15(7):912–4.
  72. Davies MJ, Glah D, Chubb B, et al. Cost effectiveness of IDegLira vs alternative basal insulin intensification therapies in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on basal insulin in a UK setting. *Pharmacoeconomics* 2016;34(9):953–66.
  73. Rondinelli M, Rossi A, Gandolfi A, et al. Use of liraglutide in the real world and impact at 36 months on metabolic control, weight, lipid profile, blood pressure, heart rate, and renal function. *Clin Ther* 2017;39(1):159–69.
  74. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364(10):907–17.
  75. Seufert J, Bailey T, Barkholt Christensen S, et al. Impact of diabetes duration on achieved reductions in glycated haemoglobin, fasting plasma glucose and body weight with liraglutide treatment for up to 28 weeks: a meta-analysis of seven phase III trials. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(7):721–4.
  76. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model (UKPDS no. 68). *Diabetologia* 2004;47(10):1747–59.
  77. D'Alessio D, Haring HU, Charbonnel B, et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(2):170–8.
  78. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319–28.
  79. Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making* 2002;22(4):340–9.
  80. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ* 2005;14(3):217–30.
  81. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health* 2014;17(4):462–70.
  82. Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, et al. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed Paradigm Veo system and the Vibe and G4 PLATINUM CGM (con-



- tinuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(17):v–xxxii,1–251.
83. Sotsiaalministeerium. Ravimikomisjoni koosoleku protokoll 7.12.2015. 2015. ([https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/ravimikomisjon\\_07.12.2015\\_avalik.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/ravimikomisjon_07.12.2015_avalik.pdf)).
  84. Midlands and Lancashire Commissioning Support Unit.. New medicine recommendations albiglutide (Eperzan) and dulaglutide (Trulicity) for type II diabetes mellitus. Lancashire Medicines Management Group; July 2016. (<http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/newdrug%20reviews/New%20Medicine%20Recommendation%20-%20Albiglutide%20and%20Dulaglutide.pdf>).
  85. D'Alessio D, Häring HU, Charbonnel B, et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(2):170–8.
  86. Juus E, Volke V, Peet A, et al. Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.
  87. Juus E, Männik A, Volke V, et al. Diabeediravi sitagliptiini ja dapaglifloosiniga. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.
  88. Reile R, Kõrv J, Voitk J, et al. Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.
  89. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247–57.
  90. Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, et al. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:38.
  91. Simo R, Guerci B, Schernthaner G, et al. Long-term changes in cardiovascular risk markers during administration of exenatide twice daily or glimepiride: results from the European exenatide study. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:116.

# Lisa 1. Lähteülesanne

## GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

### Eesmärk

1. Võrrelda GLP-1 retseptori agonistide gruppi kuuluvate toimeainete efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust diabeedi ravis.
2. Hinnata täiendavate ravivõimaluste lisamist soodusravimite loetellu 2. tüüpi diabeedi raviks: ravimite kliinilist tõenduspõhisust, kulutõhusust ja mõju ravikindlustuse eelarvele.

### Taust

Diabeet ehk suhkurtõbi on energiaainevahetuse häire, mis on tingitud kõhunäärme vähesest insuliinitootmisest või insuliini toime nõrgenemisest ja insuliini eritumise puudulikkusest. Eristatakse 1. tüüpi ehk insuliinsõltuvat ja 2. tüüpi ehk insuliinsõltumatut diabeeti. Diabeedi tüsistusteks on väikeste ja suurte veresoonte kahjustused, millest tulenevad nefropaatia, retinopaatia ja neuropaatia ning südame ja ajuveresoonkonna haigused.

Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika andmebaasi põhjal esmasdiagnoositakse Eestis igal aastal diabeet 6000–7000 isikul, kellest ligikaudu 10%-l diagnoositakse 1. tüüpi diabeet ja ülejäänutel 2. tüüpi diabeet.

### Teema olulisus

Haigekassa ravimistatistika andmetel kasutas 2016. aastal diagnoosidega O24; E13-E14; E10-E11; P70.2; E89.1 insuliinrea preparaate kokku ca 16 156 patsienti, kulu ravikindlustuse eelarvele oli seejuures ca 10,7 miljonit eurot. Suukaudseid diabeediravimeid kasutas 2016. aastal 75%/90% soodusmääraga diagnoosidega E10, E11, E13, E14 58 154 patsienti, kulu ravikindlustuse eelarvele oli 8,3 miljonit eurot. Seejuures 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide arv ja ravikulud kasvavad pidevalt: aastatel 2013-2015 on diabeediravimeid kasutavate patsientide arv kasvanud ca 2000 patsiendi võrra aastas ning kulud ravikindlustuse eelarvele 1 miljoni euro võrra aastas. Sealhulgas kasvab ka GLP-1 retseptorite agonistide kasutajate arv: 2013. aastal sai ravi 900 patsienti, 2014. a 1510 patsienti ning 2015. aastal 1985 patsienti. Kirjeldatud ravimirühma hulgas on kallimaks kujunenud suurima kasutusega toimeaine, liraglutiid, mis omab olulist mõju ravikindlustuse eelarvele.

## **Tehnoloogiad**

Liraglutiid, eksenatiid, liksisenatiid, dulaglutiid ja albiglutiid on GLP-1 retseptori agonistid, mis seovad ja aktiveerivad GLP-1 retseptorit. GLP-1 retseptor on endogeense sisesekretsiooni hormooni GLP-1 sihtmärk. GLP-1 hormoon võimendab glükoosist sõltuva insuliini sekretsiooni pankrease beetarakkudest.

Liraglutiid, eksenatiid ja liksisenatiid on 75%/90% soodusmääraga soodusravimite loetellu kantud järgmistel väljakirjutamise tingimustel: 2. tüüpi diabeedi raviks rasvumusega patsientidel (KMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR $\gamma$  agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes taluvates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud (E11; E14). Ravimid on 50% soodusmääraga soodusravimite loetellu kantud järgmisel väljakirjutamise tingimusel: E11 ja E14, juhul kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud.

Dulaglutiid ja albiglutiid soodusravimite loetellu ei kuulu.

## **Sihtrühm**

Uuritavaks sihtrühmaks on insuliinsõltumatu suhkurtõve (E11) ja täpsustamata suhkurtõvega (E14) patsiendid, kelle ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne.

## **Uurimisküsimused**

1. Kas GLP-1 retseptori agoniste (liraglutiid, eksenatiid, liksisenatiid, albiglutiid ja dulaglutiid) võib pidada samaväärseteks või on tõendatud mõne toimeaine paremus teiste toimeainete ees?
2. Millised on erinevate toimeainete ekvipotentsed annused (mida mh sobiks kasutada kompenseerimisotsuste ja hindade võrdlemise kontekstis) GLP-1 retseptori agonistide seas?
3. Milline on GLP-1 retseptori agonistide (liraglutiid, eksenatiid, liksisenatiid, albiglutiid ja dulaglutiid) kulutõhusus?
4. Kas uusimaid ravijuhiseid ja ravimite hindasid Eestis arvestades tuleks muuta käsitletud diabeediravimite väljakirjutamise tingimusi?
5. Milline on eelarvemõju, kui loetellu lisatakse albiglutiid ja dulaglutiid ning kui on alust kehtivaid kriteeriume muuta?

## The clinical effectiveness and cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Estonia.

### Summary

**Objectives:** To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists (once-daily liraglutide 1,8 mg and 1,2 mg, lixisenatide 20 µg, twice-daily exenatide 10 µg and once-weekly exenatide 2 mg, dulaglutide 1,5 mg, albiglutide 50 mg) for the treatment of adult patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** Literature reviews for evidence on the effectiveness, safety and cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists were carried out in relevant databases. Cost-effectiveness analysis was performed using the CORE Diabetes Model version 9.0. Data on baseline cohort characteristics, effectiveness and quality of life was obtained from published literature. Costs were calculated based on Estonian data and expert opinions. The analysis was conducted from the perspective of the Estonian Health Insurance Fund. The time horizon was set to patient lifetimes in the base case (43 years). Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results are presented in terms of costs, QALYs and incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

**Results:** The once-daily liraglutide 1,2 mg is the most widely used GLP-1 receptor agonist in Estonia. In the base-case scenario once-daily liraglutide 1,2 mg was more effective and less expensive compared to albiglutide, lixisenatide and once-daily exenatide. Liraglutide 1,8 mg and dulaglutide were more effective and expensive and once-weekly exenatide was more effective and less costly than liraglutide 1,2 mg.

Overall, GLP-1 receptor agonists were quite similar in terms of total costs and quality-adjusted life expectancy over patient's lifetime. Once the dominated alternatives were removed, the ICER was calculated in comparison of liraglutide 1,8 mg, dulaglutide and once-weekly exenatide. Compared liraglutide 1,8 mg to dulaglutide, the ICER was €184,484 per QALY. Compared dulaglutide to once-weekly exenatide the ICER was €259,345 per QALY. The results were most influenced by the prices of GLP-1 receptor agonists and shortening the time horizon of the analysis.

**Conclusions:** Current long-term modelling analysis found that using once-weekly exenatide is associated with the largest QALY gain for money compared to other GLP-1 receptor agonists.

**Citation:** Juus E, Volke V, Roosimaa M, Lutsar K, Lukka M, Kiivet R-A. *GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017

