Tervishoiu toimetised

Terviseinfo analüüsigrupp

GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH34

Tartu Ülikool
2017

Tervishoiu toimetised

GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH34

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

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, Kiivet R-A. GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus:
ISBN 978-9985-4-1072-1
ISBN 978-9985-4-1073-8 (e-versioon; pdf)

Tervisetehnoloogiate raportite koostamist toetas 2017. aastal Sotsiaalministeerium

Sisukord

Lühendid ja mõisted **3**
Kokkuvõte **4**
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus **6**
2. Metoodika **7**
3. Diabeet ja diabeedi epidemioloogia **10**
3.1. 2. tüüpi diabeet 11
3.2. Diabeedi tüsistused 11
3.3. Epidemioloogia ja haiguskoormus 12
4. 2. tüüpi diabeedi ravi **14**
4.1. Ameerika ja Euroopa ravijuhendid 14
4.2. Inglismaa ravijuhend 15
4.3. Eesti ravijuhend 15
4.4. Pikatoimeliste insuliinide ja GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eestis .. 17
5. Efektiivsus ja ohutus **19**
5.1. Degludekinsuliin kombinatsioonis liraglutiidiga 19
5.2. Glargiininsuliin kombinatsioonis liksisenatiidiga 21
5.3. Pikatoimelised insuliinid 23
5.4. GLP-1 retseptori agonistid liraglutiid ja liksisenatiid 25
5.5. Kokkuvõte GLP-1 retseptori agoniste ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite efektiivsusest ja ohutusest 28
6. Kulutõhusus **30**
6.1. Kombinatsioonravimite kulutõhususe analüüsid 30
6.2. Teiste riikide hinnangud kombinatsioonravimite kulutõhususe kohta 32
7. Kulutõhususe arvutamise metoodika **33**
7.1. Mudeli kirjeldus 33
7.2. Mudeli sisendid 35
8. Kulutõhususe modelleerimise tulemused **46**
8.1. Baasstsenaariumi tulemused 46
8.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused 49
8.3. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest 52
9. Eelarve mõju analüüs **54**
9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid 54
9.2. Kombinatsioonravimite soodusravimite loetellu lisamisega kaasnev mõju Eesti Haigekassale 55
10. Järeldused **59**

Lähtekohad ja kaalutlused soovituste sõnastamiseks 63
Kirjandus 65
Lisa 1. Lähteülesanne..... 70
Summary..... 73

Lühendid ja mõisted

CORE – Centre for Outcomes Research and Effectiveness; Efektiivsus- ja Tulemusuuringute Keskus

GLP-1 agonist – glükagooni-sarnase peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonist, mis matkib mitmeid GLP-1 hüperglükeemiavastaseid toimeid

HbA_{1c} – glükosüleeritud hemoglobiin ehk glükohemoglobiin, mis on võrdelises sõltuvuses glükoosi kontsentratsiooniga veres

Hüperglükeemia – vere glükoosisisaldus üle füsioloogilise normi

Hüpoglükeemia – vere glükoosisisaldus alla füsioloogilise normi

ICER – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; 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

IDegLira – degludekinsuliini ja liraglutiidi sisaldav kombinatsioonravim

IGlarLixi – glargiininsuliini ja liksisenatiidi sisaldav kombinatsioonravim

KMI – kehamassiindeks, mis näitab inimese kaalu ja pikkuse suhet

QALY – ingl *quality adjusted life year*; 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

TÜ – toimeühik

TTH – tervisetehnoloogiate hindamine (ingl *health technology assessment*, HTA); protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamisega 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 dieedi ja füüsilise koormuse suurendamisega. Kui sellest ei ole abi, võetakse esmavaliku ravimina kasutusele metformiin. Seejärel lisatakse teine (ja kolmas) suukaudselt manustatav antidiabeetiline ravim. Ravi efektiivsuse peamise indikaatorina kasutatakse glükosüleeritud hemoglobiini (HbA_{1c}) monitooringut. Kui eelnev suukaudne ravi ei ole efektiivne, alustatakse süsteravi GLP-1 retseptori agonisti või pikatoimelise insuliini ehk basaalinsuliiniga.

Aastatel 2014 ja 2017 said müügiloa kombinatsioonravimid IDegLira (degludekinsuliin koos liraglutiidiga) ja IGlarLixi (glargiininsuliin koos liksisenatiidiga), mis mõlemad sisaldavad ühes süstevahendis pikatoimelist insuliini ja GLP-1 retseptori agonisti. IDegLira ja IGlarLixi on näidustatud 2. tüüpi diabeedi raviks haigetel, kelle veresuhkru väärtused ei ole suukaudsete diabeediravimite kasutamisega piisavalt vähenenud ja kes vajavad üleminekut süstitavale ravile ning kelle raviks on vajalik kasutada nii insuliini kui ka GLP-1 retseptori agonisti.

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

GLP-1 retseptori agonistid ja pikatoimelised insuliinid on eraldi ravimitena Eestis soodusravimite nimekirjas, mistõttu on olnud võimalik diabeedi ravis kasutada ka nende kahe ravimi eraldi manustamist.

Avaldatud kliiniliste uuringute alusel on IDegLira efektiivsem kui liraglutiid ja vähemalt samaväärne degludekinsuliiniga nendel haigetel, kes ei ole insuliini enne kasutanud, ning efektiivsem kui degludekinsuliin nendel haigetel, keda on ravitud basaalinsuliiniga. IGlarLixi on efektiivsem kui liksisenatiid või glargiininsuliin haigetel, kes ei ole insuliini enne kasutanud, ning efektiivsem kui glargiininsuliin haigetel, keda on ravitud basaalinsuliiniga.

Kulutõhususe uuringuid on avaldatud ainult IDegLira kohta. Valdavalt on leitud, et IDegLira on efektiivsem ja odavam kui basaalboolusinsuliin või liraglutiidi ja basaalinsuliini eraldi manustamine. Olulisemad kulutõhusust mõjutavad tegurid olid ravimite maksumus ja efektiivsus.

Kasutades valideeritud veebipõhist mudelit CORE, modelleeriti 2. tüüpi diabeediga inimeste tervisetulemeid IDegLira, IGlarLixi, basaalboolusinsuliini, liraglutiidi

ja basaalinsuliini ning liksisenatiidi ja basaalinsuliini eraldi kasutamisel Eesti tingimustes haigete eluea perspektiivis.

Kombinatsioonravimite kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetega näitas, et võrreldes basaalboolusinsuliinraviga ei ole kombinatsioonravimite IDegLira ja IGlarLixi kasutamise korral olulist erinevust võidetud eluaastates, kvaliteetselt elatud eluaastates ega kogukuludes (diabeedi ja tüsistuste ravikulud).

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis võidetakse 40 aasta perspektiivis IDegLira kasutamisel 0,043 kvaliteetset eluaastat iga ravitud haige kohta rohkem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel. IGlarLixi kasutamisel on võit 0,033 kvaliteetset eluaastat. Võrreldes basaalboolusinsuliinraviga on täiendkulu tõhususe määr IDegLira kasutamisel 31 625 eurot ja IGlarLixi kasutamisel 676 eurot iga lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Liraglutiidi ja basaalinsuliini eraldi manustamisel on täiendkulu tõhususe määr 65 930 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Liksisenatiidi ning basaalinsuliini eraldi manustamine on mõnevõrra efektiivsem ja odavam kui basaalboolusinsuliinravi. Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut ravimite hind ja analüüsi lühem ajaline perspektiiv.

Eelarve mõju analüüsis hinnati IDegLira ja IGlarLixi hüvitamise mõju ravikindlustuse eelarvele kahe stsenaariumi alusel. Kui viie aasta pärast kasutab kolmandik GLP-1 retseptori agonistide lisandunud kasutajatest kombinatsioonravimit, oleks Eesti Haigekassa kulu IDegLira kasutamisel 442 804 euro võrra suurem kui IGlarLixi kasutamisel. Kui viie aasta pärast kasutab kolmandik GLP-1 retseptori agonistide lisandunud kasutajatest kombinatsioonravimit ja IDegLira ning IGlarLixi hind oleks 20% väiksem kui eeldati baasstsenaariumis, oleks Eesti Haigekassa kulu IDegLira kasutamisel 354 258 euro võrra suurem kui IGlarLixi kasutamisel.

Kombinatsioonravimitel on võrreldes üksikkomponentide eraldi manustamisega nii eeliseid kui ka puuduseid. Kuna GLP-1 retseptori agonistide kompenseerimistingimused on praegu väga kitsad, siis ka võimalik kombinatsioonravimite kasutajate sihtrühm ei ole suur. Kokkuvõttes saab öelda, et kombinatsioonravim on järgmine võimalus haigetele, kes on kasutanud GLP-1 retseptori agonisti või basaalinsuliini ja kelle HbA_{1c} eesmärkväärtus ei ole saavutatud, ja sellisena alternatiiviks basaalboolusinsuliinravile.

Teaduskirjanduse ja kulutõhususe analüüsi alusel sõnastatakse soovitused ja tingimused pikatoimelist insuliini ja GLP-1 retseptori agonisti sisaldavate kombinatsioonravimite IDegLira või IGlarLixi lisamiseks soodusravimite nimekirja.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on hinnata teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel GLP-1 retseptori agoniste ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite 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 liraglutiidi ja liksisenatiidi ning insuliini analooge glargiininsuliini, degludekinsuliini ja detemirinsuliini võib pidada samaväärseteks või on tõendatud mõne toimeaine paremus teiste toimeainete ees?
2. Milline on liksisenatiidi ja glargiininsuliini ning liraglutiidi ja degludekinsuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline efektiivsus võrreldes nende toimeainete eraldi manustamisega?
3. Milline on liksisenatiidi ja glargiininsuliini ning liraglutiidi ja degludekinsuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kulutõhusus võrreldes nende toimeainete eraldi manustamisega?
4. Milline on eelarvemõju, kui soodusravimite loetellu lisatakse liksisenatiidi ja glargiininsuliini ja/või liraglutiidi ning degludekinsuliini sisaldav kombinatsioonravim?
5. Milliste meetoditega oleks võimalik minimeerida kombinatsioonravimite liigkasutuse riski? Mil määral mõjutab kombinatsioonravimite kulutõhusust ravimite üksikkomponentide hinnamuutus?
6. Kas uusi kombinatsioonravimeid arvestades tuleks Eestis muuta diabeediravimite väljakirjutamise tingimusi?

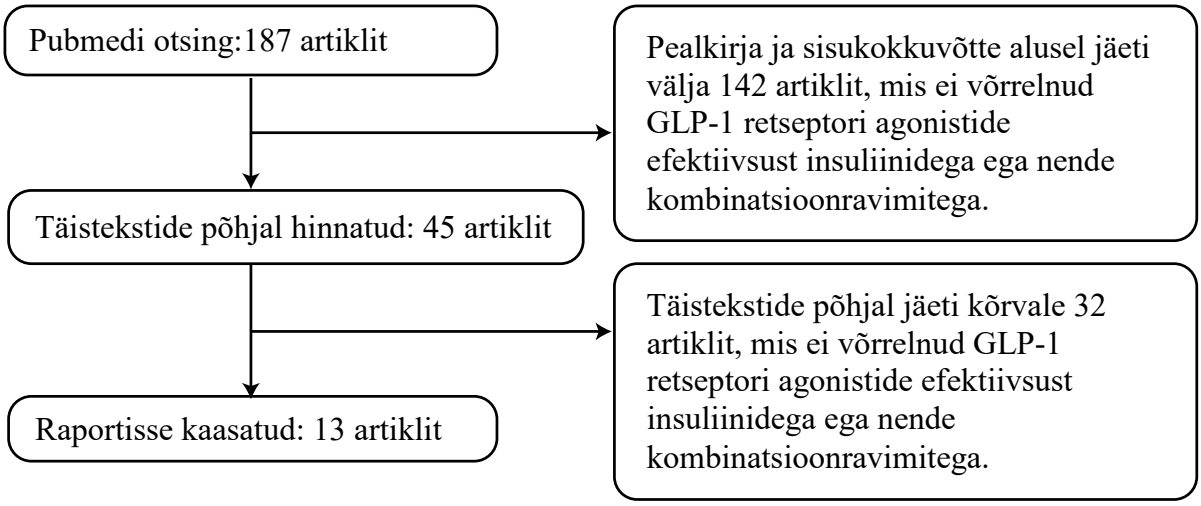
Esmalt kirjeldatakse diabeedi kulgu ja ravi. Seejärel antakse ülevaade kombinatsioonravimite efektiivsusest ja ohutusest. Kulutõhususe hindamine algab teaduskirjanduse ülevaatest mujal maailmas läbi viidud kulutõhususe uuringute tulemuste kohta. Viimastes peatükkides on esitatud Eesti andmetel põhinevad kombinatsioonravimite kulutõhususe modelleerimise ja eelarve mõju 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 agoniste sisaldavate ravikombinatsioonide efektiivsuse kohta

Ravimite efektiivsuse uuringute otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 2017. a augustis. Otsiti artikleid, mille pealkirjas ja kokkuvõttes on terminid „*liraglutide*“ or „*lixisenatide*“ or *„IDegLira*“ or *„IGlarLixi*“ and „*effectiveness*“ *or* „*efficacy*“. Järgmisena piirati otsingutulemused ingliskeelsetele artiklitele, kus on kirjeldatud randomiseeritud kliiniliste uuringute tulemusi. Kokku 187 allikast kaasati raportisse 13 (vt joonis 1).



Joonis 1. GLP-1 retseptori agoniste sisaldavate ravikombinatsioonide efektiivsust kirjeldavate artiklite otsing ja valik

Täiendavalt töötati läbi Ravimiameti kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtted, milles esitatakse kõige olulisemad ravimiarenduse käigus teostatud teadusuuringud. Lühikokkuvõtted olulisematest teadusartiklitest on esitatud siinse raporti 5. peatükis.

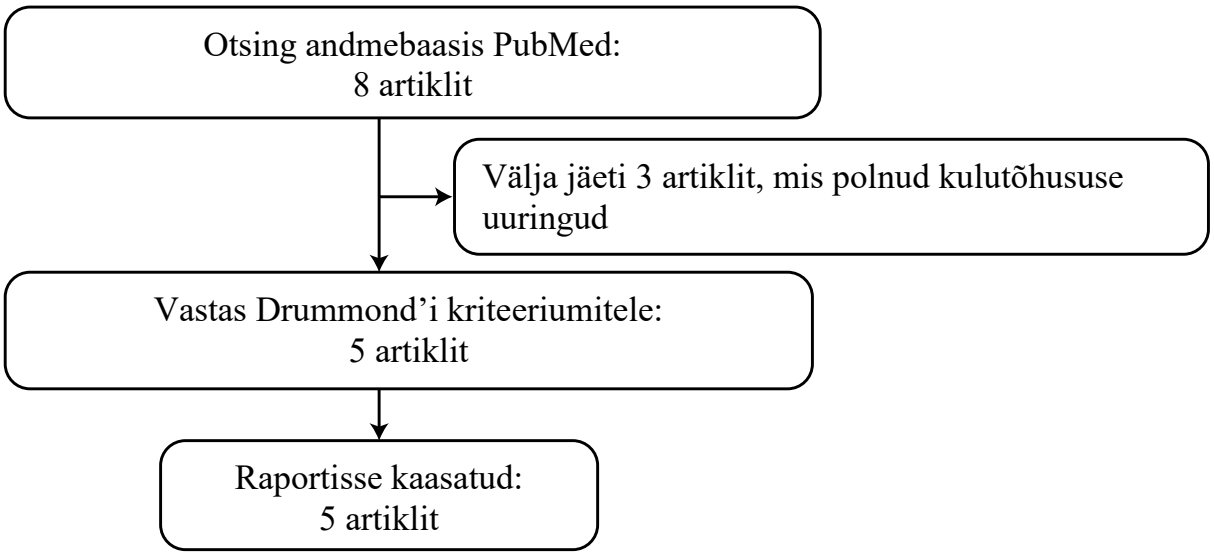
Päring PubMedi andmebaasis kulutõhususe kohta:

((((lixisenatide AND insulin glargine)) OR iglarlixi)) AND (((((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analys*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys*) 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 analys*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency)))))

(((((liraglutide AND insulin degludec)) OR ideglira) OR xultophy)) AND (((((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analys*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys*) 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 analys*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency)))))

Kulutõhususe uuringute otsingumetoodika

Kulutõhususe uuringute otsing andmebaasis PubMed viidi läbi 2017. aasta septembris. Otsingu tulemusel leiti kaheksa ingliskeelset allikat, millest lühikokkuvõtete alusel kaasati viis kulutõhususe uuringut, kus liraglutiidi sisaldava kombinatsioonravimi 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 sekkumised on selgelt välja toodud;
3. Erinevate sekkumiste 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.

3. Diabeet ja diabeedi epidemioloogia

Diabeedi ehk suhkurtõve (ld *diabetes mellitus*) näol on tegemist kroonilise energia-ainevahetushäirega, mis tekib olukorras, kus kõhunäärme toodetava insuliini kogus on ebapiisav või organism ei suuda seda efektiivselt kasutada. Insuliin on vere glükoosisisaldust 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 veresuhkrutase üle 7,0 mmol/l. [2] Ülemäärasest vere glükoosisisaldusest tulenevateks haigusnähtudeks on pidev janu ja suukuivus, sage urineerimine, väsimus/jõuetus, pidev nälg, ootamatu kaalulangus, aeglaselt paranevad haavad, korduvad infektsioonid ning ähmane nägemine.

Etiopatogeneesi alusel jagatakse diabeete 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 see diagnoosida enne sümptomite ilmnemist. 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 β-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 veresuhkru sobival tasemel 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 peamiseks probleemiks 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 akumulatsioon

arteritesse. Ateroskleroosi tagajärgedeks võivad olla südamelihase infarkt, stenokardia, insult ning perifeersete arterite haigused. Diabeet suurendab südameveresoonkonnahaiguste 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]. Diabeedi levimuse suurenemine tuleneb 40% ulatuses rahvastiku kasvust ja vananemisest, 28% ulatuses vanusespetsiifilise levimuse suurenemisest, ning 32% ulatuses 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) järgi oli maailmas 2015. aastal 1,5 miljonit diabeedist otseselt põhjustatud surma [3].

Eestis on seni tehtud kaks populatsiooniuuringut 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 sagedasem 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]

	1. tüüpi diabeet			**2. tüüpi diabeet**			**Diabeet kokku**		
Aasta	Esmas-juhud	sh mehed %	sh alla 15 a %	Esmas-juhud	sh mehed %	sh 45 a ja vanemad %	Esmas-juhud	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). Keskmine ravikestus aastatel 2011–2015 oli 11 päeva.

2016. aastal kulus diabeedi ravimitele ravimihüvitiste kogukuludest 14% (18,9 mln eurot), 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. 2. tüüpi diabeedi ravi

2. tüüpi diabeedi ravi esmane ja kõige olulisem meetod, mida tuleb rakendada kõigile, on elustiili muutus [2]. 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 tutvustakse, keskendudes ravivalikute põhjendustele süstitavate diabeediravimite (insuliinid ja GLP-1 retseptori agonistid) rolli kohta 2. tüüpi diabeedi ravis.

4.1. Ameerika ja Euroopa ravijuhendid

Aastal 2015 avaldasid Ameerika Diabeedi Assotsiatsioon (American Diabetes Association, ADA) ja Euroopa Diabeediuuringute Assotsiatsioon (European Association for the Study of Diabetes, EASD) ühised seisukohad 2. tüüpi diabeedi ravi kohta [8]. 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.

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 järjekorras. Osal patsientidest, kellel suukaudse kaksik- või kolmikraviga ei saavutata ravitoimet, on põhjuseks pankrease insuliini-sekretsiooni oluline vähenemine, mistõttu on neile parim järgmine valik insuliinravi.

Enamikul haigetest on basaalinsuliini alternatiiviks GLP-1 retseptori agonistid, mille eeliseks on väiksem hüpoglükeemia risk ja kaalulangus.

Sama loogika alusel võib GLP-1 retseptori agoniste kasutada lisaks basaalinsuliinile ülekaalulistel patsientidel või haigetel, kes ei saa keerukuse tõttu hakkama boolusinsuliini manustamisega. Nii eelpool viidatud ravijuhend [8], kui ka Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhend [2] soovitavad teatud patsientide ravimisel kombineerida insuliini ja GLP-1 retseptori agoniste. Kumbki ravjuhendeist ei käsitle insuliini ja GLP-1 retseptori agoniste sisaldavaid kombinatsioonravimeid.

Aastal 2017 avaldas ADA diabeedi uuendatud ravijuhendi [9], milles on olemas ka kombinatsioonravimid. Antud ravijuhend ei võta seisukohta nende rolli kohta diabeedi ravis, st neid käsitletakse võrdsetena GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini kombineerimisega eraldi süstetena.

4.2. Inglismaa ravijuhend

Inglismaa 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 soovitusi GLP-1 retseptori agonistide kasutamiseks.

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

Olulise täiendusena lisati soovitus, et GLP-1 retseptori agonisti kasutamist tuleks jätkata ainult juhul, kui ravimi abil on 6 kuu jooksul saavutatud oluline kasu nii vere glükoosisisalduse vähenemises (vähemalt 1,0% võrra) kui ka kehakaalu vähenemises (vähemalt 3% võrra).

GLP-1 retseptori agonistide kombineerimist insuliiniga tohib NICE juhendi alusel kaaluda ainult endokrinoloogi juhitava multidistsiplinaarse ravimeeskonna koostöös. Antud ravijuhendis ei käsitleta insuliini ja GLP-1 retseptori agoniste sisaldavaid kombinatsioonravimeid.

4.3. Eesti ravijuhend

Eesti ravijuhendi [2] koostamisel võeti muuhulgas aluseks eelnimetatud ravijuhendid. GLP-1 retseptori agonistid on ka Eesti ravijuhendis kolmandas ravivalikus. See tähendab, et need võetakse kasutusele, 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 basaalinsuliini süst õhtul.

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 retseptori agoniste ei soovitata kasutada patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit. Ägedale pankreatiidile iseloomulike haigustunnuste tekkimise korral tuleb ravi GLP-1 retseptori agonistidega kohe katkestada.

Insuliinravi alustamise näidustused 2. tüüpi diabeedi korral:

- lühiajaliseks raviks kaasuva haiguse (nt infektsiooni) tõttu tekkinud raske hüperglükeemia korrigeerimiseks;
- kui patsiendi algne vere glükoosisisaldus on väga suur ja/või esineb ketonuuria või oluline kaalulangus koos väljendunud polüuuria ja polüdipsiaga. Insuliinravi ordineeritakse esmaselt diagnoositud 2. tüüpi diabeediga patsientidele, kelle vere glükoosisisaldus on > 15 mmol/l ja HbA_{1c} > 10%;
- kui suukaudsete ravimite kombinatsiooniga ei ole saavutatud piisavat efekti.

GLP-1 retseptori agonistide ja insuliini kombineerimine:

- kombinatsioonravi eeliseks on insuliinist põhjustatud kaalutõusu puudumine ja hüpoglükeemia harvem esinemine;
- soodsaks peetakse pikatoimelise analooginsuliini kombinatsiooni kas lühi- või pikatoimelise GLP-1 retseptori agonistiga;
- pikatoimelise analooginsuliini kombinatsioon GLP-1 retseptori agonistiga võib olla glükeemilise kontrolli parandamisel niisama tõhus kui intensiivne basaalbooluse raviskeem;
- võimalik on ka ülipikatoimelise GLP-1 retseptori agonisti kombineerimine lühitoimelise insuliiniga.

GLP-1 retseptori agonistide lisamine basaalinsuliinile on sama tõhus (mõne uuringu järgi isegi tõhusam) kui lühitoimelise insuliini lisamine [11]. GLP-1 retseptori agonis-

tide ja basaalinsuliini kombinatsiooni puhul väheneb kehakaal rohkem ning esineb vähem hüpoglükeemia episoode kui basaalinsuliinile boolusinsuliini lisamisel [8].

4.4. Pikatoimeliste insuliinide ja GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eestis

Eestis on uued analooginsuliinid vanemad humaaninsuliinid turult välja tõuganud. Seguinsuliinide kasutus väheneb, kuna ka vanemas eas patsientide diabeeti püütakse ravida intensiivsemalt, kasutades rohkem mitmesüsteskeeme. Tablettravis domineerib metformiin, mille kasutus on endiselt tõusujoones. Sulfonüüluurea derivaatide kasutusmaht, mis on pikka aega kasvanud, on viimastel aastatel stabiliseerunud. Ravis on ootuspäraselt suurenemas DPP-4 inhibiitorite osakaal. Kuna uusi ravimirühmi (DPP-4 inhibiitorid, GLP-1 retseptori agonistid, SGLT-2 inhibiitorid) on lisatud ja lisatakse veelgi, peaks edaspidi insuliinikasutajate juurdekasv aeglustuma. [12]

Üldistatult võib andmete põhjal öelda, et ravimi valikus on väga suur roll Eesti Haigekassa hüvitisel. Ravimirühmad, mida Eesti Haigekassa ei hüvita (nt gliniidid), jäävad kasutusstatistikast peaaegu üldse välja. Ka uusi ravimeid hakatakse kasutama alles pärast soodustuse rakendumist. [12]

Tabel 2. Pikatoimeliste insuliinide ja GLP-1 retseptori agonistide kasutamine Eestis aastatel 2010–2016 päevadoosides 1000 elaniku kohta ööpäevas (allikas: Ravimiameti hulgimüügi statistika, www.ravimiamet.ee)

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Insuliinid kokku	13,79	13,88	15,64	15,79	15,97	15,90	16,50
Pikatoimelised insuliinid	5,98	6,42	7,42	7,65	7,75	8,03	8,63
glargiininsuliin	3,35	3,37	3,92	4,00	4,03	4,25	4,89
detemirinsuliin	2,63	3,05	3,50	3,65	3,72	3,77	3,73
GLP-1 retseptori agonistid kokku	<0,01	<0,01	0,18	0,46	0,84	1,14	1,42
eksenatiid	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,03	0,05	0,08
liraglutiid			0,18	0,46	0,77	0,95	1,19
liksisenatiid					0,04	0,14	0,15

Eesti Haigekassa soodusravimite statistika järgi 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 mln eurot.

Eestis kasutas 2016. aastal 75/90% soodusmääraga suukaudseid diabeediravimeid kokku 58 154 patsienti ja nende ravimite kogukulu ravikindlustuse eelarves oli 8,3 mln 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 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 tabel 2).

5. Efektiivsus ja ohutus

Siinses peatükis käsitletakse liraglutiidi või liksisenatiidi ja pikatoimelist insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliinilist efektiivsust ja ohutust. Kõigepealt esitatakse kliiniliste uuringute tulemused, mille alusel on mõlemale ravimile antud müügiluba Euroopa Liidus, st nad on tunnistatud efektiivseks eesmärgipärasel kasutamisel. Seejärel esitatakse uuringud, kus kombinatsioonravimite efektiivsust on võrreldud GLP-1 retseptori agonisti või insuliiniga.

5.1. Degludekinsuliin kombinatsioonis liraglutiidiga

Degludekinsuliini ja liraglutiidi (IDegLira) sisaldaval kombinatsioonravimil (Xyltophy®, Novo-Nordisk) on müügiluba Euroopa Liidus alates 2014. aasta septembrist. Ravimi ametlikult kinnitatud näidustuseks [13] on 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli saavutamine kombinatsioonis suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega juhul, kui need üksi või kombinatsioonis GLP-1 retseptori agonistiga või basaalinsuliiniga ei taga piisavat vere glükoosisisalduse vähenemist.

Kombinatsioonravimit turustatakse süstelahusena pen-süstlis, mis sisaldab 1 ml lahuses 100 ühikut degludekinsuliini ja 3,6 mg liraglutiidi ja on mõeldud kasutamiseks üks kord ööpäevas.

NB! Enne ravi alustamist Xyltophyga tuleb lõpetada ravi basaalinsuliini või GLP-1 retseptori agonistiga. Kui seni on kasutatud sulfonüüluuread, tuleks kaaluda selle annuse vähendamist.

Xyltophy algannus põhineb eelneval diabeediravil, soovituslik algannus on 10 ühikut degludekinsuliini ja 0,36 mg liraglutiidi. Maksimaalne päevaannus on 50 ühikut degludekinsuliini ja 1,8 mg liraglutiidi.

Järgnevalt kirjeldatakse ravimi müügiloa taotluses tõendusmaterjalina esitatud viie kliinilise uuringu tulemusi.

IDegLira *vs*. degludekinsuliin [14]

IDegLira efektiivsust ja ohutust hinnati 26-nädalases randomiseeritud topeltpimedas uuringus DUAL-II (n = 398), milles osalejate vere glükoosisisalduse kontrolli

all hoidmiseks ei piisanud ainult basaalinsuliinist (20–40 ühikut) ja metformiinist või nende kombinatsioonist sulfonüüluurea/gliniididega. Basaalinsuliini ja sulfonüüluurea/gliniidide manustamine lõpetati pärast patsientide randomiseerimist.

26. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase IDegLira rühmas 1,05% võrra enam kui degludekinsuliini rühmas ($p < 0,0001$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas IDegLira rühmas 60% ja degludekinsuliini rühmas 23% osalejatest ($p < 0,0001$). IDegLira rühma patsientidest saavutas HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% ilma kinnitatud hüpoglükeemia episoodide esinemiseta 49%, mis oli oluliselt suurem osakaal kui degludekinsuliini rühmas (16%, riskisuhe 5,57; $p < 0,0001$). Kehakaal vähenes IDegLira rühmas 2,7 kg võrra, degludekinsuliini rühmas kehakaal ei muutunud.

IDegLira *vs*. degludekinsuliin *vs*. liraglutiid [15]

IDegLira efektiivsust ja ohutust võrreldes degludekinsuliini ja liraglutiidiga hinnati 26-nädalases randomiseeritud kontrollitud avatud uuringus 2. tüüpi diabeediga patsientidel (n = 1663). 26. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase IDegLira rühmas 0,47% võrra rohkem kui degludekinsuliini rühmas ja 0,64% võrra rohkem kui liraglutiidi rühmas ($p < 0,0001$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas IDegLira rühmas 80% ning degludekinsuliini ja liraglutiidi rühmades vastavalt 65% ja 60% osalenutest ($p < 0,0001$). Kehakaal suurenes degludekinsuliini rühmas 1,5 kg võrra ja vähenes liraglutiidi rühmas 3,0 kg võrra.

IDegLira *vs*. platseebo lisaks sulfonüüluureale [16]

IDegLira efektiivsust ja ohutust täiendava ravimina sulfonüüluureale või selle kombinatsioonile metformiiniga hinnati 26-nädalases randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus DUAL-IV 435 patsiendil, kellest 289-t raviti IDegLiraga. 26. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase IDegLira rühmas 1,02% võrra rohkem kui platseebo rühmas ($p < 0,001$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas IDegLira rühmas 79% ja platseebo rühmast 29% osalenutest ($p < 0,001$). Kehakaal suurenes IDegLira rühmas 0,5 kg võrra ja vähenes platseebo rühmas 1,0 kg võrra.

Üleminek ravilt GLP-1 retseptori agonistiga [17]

IDegLira efektiivsust ja ohutust uuriti võrdluses muutmata GLP-1 retseptori agonisti raviga (annustamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele) 26-nädalases randomiseeritud avatud uuringus DUAL-III. 436 uuringus osalenud patsienti raviti eelnevalt GLP-1 retseptori agonisti ja suukaudsete ravimitega.

26. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase IDegLira rühmas 0,94% võrra rohkem kui GLP-1 retseptori agonisti rühmas ($p < 0,001$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas IDegLira rühmas 75% ja GLP-1 retseptori agonisti rühmas 36% osalenutest ($p < 0,001$). Kehakaal suurenes IDegLira rühmas 2,0 kg ja vähenes GLP-1 retseptori agonisti rühmas 0,8 kg võrra.

Üleminek basaalinsuliini ravilt [18]

IDegLira efektiivsust ja ohutust võrreldi glargiininsuliiniga (mõlemat ravimit manustati üks kord ööpäevas) 26-nädalases randomiseeritud avatud uuringus DUAL-V patsientidel (n = 557), keda oli eelnevalt ravitud glargiininsuliini (20–50 ühikut) ja metformiiniga.

26. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase IDegLira rühmas 0,59% võrra rohkem kui glargiininsuliini rühmas ($p < 0,001$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas IDegLira rühmas 71% ja glargiininsuliini rühmas 47% osalenutest ($p < 0,001$). Kehakaal vähenes IDegLira rühmas 1,4 kg ja suurenes glargiininsuliini rühmas 1,8 kg.

Kokkuvõttes on kombinatsioonravim IDegLira efektiivsem kui liraglutiid ja samaväärne degludekinsuliiniga nendel haigetel, kes ei ole insuliini enne kasutanud, ning efektiivsem kui degludekinsuliin nendel haigetel, keda on eelnevalt ravitud basaalinsuliiniga.

5.2. Glargiininsuliin kombinatsioonis liksisenatiidiga

Glargiininsuliini ja liksisenatiidi (IGlarLixi) sisaldaval kombinatsioonravimil on müügiluba Euroopa Liidus (Suliqua®, Sanofi-Aventis) alates 2017. aasta jaanuarist. Ravimi ametlikult kinnitatud näidustuseks [19] on 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel vere glükoosisisalduse kontrolli saavutamine kombinatsioonis metformiiniga, kui monoravi metformiiniga või kombinatsioonravi metformiini ja teise suukaudse vere glükoosisisaldust vähendava ravimiga või basaalinsuliiniga ei ole seda taganud.

Kombinatsioonravimit turustatakse süstelahusena pen-süstlis, mis on saadaval kahes erinevas kontsentratsioonis kasutamiseks üks kord ööpäevas: Suliqua 10–40 ja Suliqua 30–60 pen süstel. Suliqua 10–40 pen süstli 1 ml lahus sisaldab 100 ühikut glargiininsuliini ja 50 µg liksisenatiidi. Suliqua 30–60 pen süstli 1 ml lahus sisaldab 100 ühikut glargiininsuliini ja 33 µg liksisenatiidi.

NB! Enne ravi alustamist Suliquaga tuleb lõpetada ravi basaalinsuliiniga või suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimitega, välja arvatud metformiin.

Suliqua algannus põhineb eelneval diabeediravil, arvestades, et ei ületataks liksisenatiidi soovituslikku algannust 10 µg. Suliqua maksimaalne päevaannus on 60 ühikut glargiininsuliini ja 20 µg liksisenatiidi.

Järgnevalt kirjeldatakse ravimi müügiloa taotluses tõendusmaterjalina esitatud kahe kliinilise uuringu tulemusi.

IGlarLixi *vs*. glargiininsuliin *vs*. liksisenatiid [20]

Randomiseeritud avatud meetodil kontrollitud 30-nädalase uuringu LixiLan-O eesmärk oli hinnata IGlarLixi efektiivsust ja ohutust, võrreldes selle üksikkomponentide, glargiininsuliiniga (keskmine doos 30. nädalal 47 ühikut päevas) ja liksisenatiidiga (20 µg). Patsiendid (n = 1170) olid eelnevalt monoravil metformiiniga või kaksikravil metformiini ja sulfonüüluureaga, gliniididega, SGLT-2 või DPP-4 inhibiitoritega.

30. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase IGlarLixi rühmas 0,3% võrra ehk statistiliselt oluliselt enam kui glargiininsuliini rühmas ja 0,7% võrra rohkem kui liksisenatiidi rühmas ($p < 0,0001$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas IGlarLixi rühmas 74% ning glargiininsuliini ja liksisenatiidi rühmades vastavalt 59% ja 33% osalenutest ($p < 0,0001$). Kehakaal suurenes glargiininsuliini rühmas 1,1 kg võrra ja vähenes liksisenatiidi rühmas 2,3 kg võrra.

Üleminek basaalinsuliini ravilt [21]

Randomiseeritud avatud meetodil kontrollitud kahe paralleelse ravirühmaga 30-nädalase mitmekeskuselise uuringu LixiLan-L eesmärk oli hinnata IGlarLixi efektiivsust ja ohutust võrreldes glargiininsuliiniga (keskmine doos 30. nädalal 40 ühikut päevas). Kõik haiged (n = 736) said samaaegselt ravi metformiiniga, kuid mitte teiste suukaudsete diabeediravimitega. Enne randomiseerimist raviti patsiente suukaudsete ravimitega (metformiin, sulfonüüluurea, gliniidid, SGLT-2 või DPP-4 inhibiitorid) ja basaalinsuliiniga (15–40 TÜ päevas).

30. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase IGlarLixi rühmas 0,5% võrra, s.o statistiliselt oluliselt rohkem kui glargiininsuliini rühmas ($p < 0,0001$).

HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas IGlarLixi rühmas 55% ja glargiininsuliini rühmas 30% patsientidest (p < 0,0001). Kehakaal suurenes glargiininsuliini rühmas 0,7 kg võrra ja vähenes IGlarLixi rühmas 0,7 kg võrra.

Kokkuvõttes on kombinatsioonravim IGlarLixi efektiivsem kui liksisenatiid või glargiininsuliin nendel haigetel, kes ei ole insuliini enne kasutanud, ning efektiivsem kui glargiininsuliin nendel haigetel, kes on olnud basaalinsuliini ravil.

5.3. Pikatoimelised insuliinid

Insuliini esmaseks toimeks on glükoosi ainevahetuse reguleerimine. Insuliin ja selle analoogid vähendavad vere glükoosisisaldust, stimuleerides glükoosi perifeerset omastamist, eriti skeletilihaste ja rasvkoe poolt, ning inhibeerivad glükoosi tootmist maksas. Insuliin pärsib lipolüüsi rasvarakkudes ja proteolüüsi ning soodustab valkude sünteesi.

Pikatoimelise insuliini analooge glargiininsuliini, detemirinsuliini ja degludekinsuliini kasutatakse basaalinsuliinina, mida annustatakse vastavalt patsiendi vajadustele. Soovitatav on optimeerida glükeemilist kontrolli, reguleerides annust paastuplasma glükoosi väärtuse alusel [8]. 1. tüüpi suhkurtõve ja insuliini defitsiidini progresseerunud 2. tüüpi diabeedi puhul tuleb pikatoimelise insuliini analooge kombineerida söögiaegse insuliinivajaduse katmiseks lühi-/kiiretoimelise insuliini ehk boolusinsuliiniga.

Insuliin on kõige tõhusam antihüperglükeemiline ravim, mille annustamisel ja HbA_{1c} taset alandaval toimel puuduvad piirangud. Insuliini kliiniliselt kõige olulisem kõrvaltoime on hüpoglükeemia, kuid peab arvestama, et hüpoglükeemia risk on 2. tüüpi diabeediga patsientidel kümneid kordi väiksem kui 1. tüüpi diabeediga patsientidel.

Glargiininsuliin on humaaninsuliini analoog, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades *Escherichia coli*'t. Glargiininsuliinil on madal lahustuvus neutraalse pH juures, see on täielikult lahustuv Lantuse süstelahuse happelise pH juures (pH4). Pärast süstimist nahaaluskoesse happeline lahus neutraliseerub ja tekivad mikropretsipitaadid, millest vabaneb pidevalt väikestes kogustes glargiininsuliini, tagades ühtlase, piikideta, ennustatava kontsentratsioonikõveraga pikendatud kestvusega toime [22].

Glargiininsuliini manustatakse subkutaanselt üks kord ööpäevas vabalt valitud kellaajal, kuid iga päev samal ajal. Glargiininsuliini turustatakse süstelahusena 100 ühikut/ml viaalides, ampullides ja pen-süstlis.

Glargiininsuliinil on müügiluba Euroopa Liidus (Lantus®, Sanofi-Aventis) alates 2000. aasta juunist. Glargiininsuliini ametlikult kinnitatud näidustuseks [22] on suhkurtõve ravi täiskasvanutel, noorukitel ning 2-aastastel ja vanematel lastel.

2015. aastal andis Euroopa Ravimiamet müügiloa ravimile Toujeo®, mis sisaldab glargiininsuliini 300 ühikut/ml. Selle toimeprofiil on pisut laugem kui glargiininsuliini 100 ühikut/ml sisaldaval ravimil. Glargiininsuliini 300 ühikut/ml kasutajatel on vähem hüpoglükeemia episoode kui 100 ühikut/ml glargiininsuliini kasutajatel, otseseid võrdlusuuringuid koondavas meta-analüüsis on välja toodud ka 16% võrra väiksem raske hüpoglükeemia tekke risk [23].

Detemirinsuliin on humaaninsuliini analoog, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades *Saccharomyces cerevisiae*'t. Detemirinsuliin on lahustuv, pikatoimelise insuliini analoog, mille pikatoimelisust tingib tema molekulide tugev omavaheline seondumine süstekohas ja seondumine albumiiniga rasvhappe kõrvalahela abil. Detemirinsuliin jaotub perifeersetesse sihtkudedesse aeglasemalt kui NPH-insuliin [24].

Detemirinsuliini manustatakse subkutaanselt üks või kaks korda ööpäevas lähtudes patsiendi vajadustest. Detemirinsuliini annus tuleb kohandada individuaalselt. Detemirinsuliini turustatakse süstelahusena 100 ühikut/ml viaalides, ampullides ja pen-süstlites.

Detemirinsuliinil on müügiluba Euroopa Liidus (Levemir®, Novo Nordisk) alates 2004. aasta juunist. Detemirinsuliini ametlikult kinnitatud näidustuseks [24] on suhkurtõve ravi täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel.

Degludekinsuliin on humaaninsuliini analoog, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil, kasutades *Saccharomyces cerevisiae*'t. Degludekinsuliin moodustab subkutaansel süstimisel lahustuvaid multiheksameere, mis tekitavad depoo, kust degludekinsuliin pidevalt ja aeglaselt vereringesse imendub, andes lameda ja stabiilse glükoositaset langetava toime [25].

Degludekinsuliini manustatakse subkutaanselt üks kord ööpäevas vabalt valitud kellaajal, kuid iga päev samal ajal. Degludekinsuliini turustatakse süstelahusena 100 ühikut/ml ja 200 ühikut/ml ampullides ja pen-süstlites.

Degludekinsuliinil on müügiluba Euroopa Liidus (Tresiba®, Novo Nordisk) alates 2013. aasta jaanuarist. Degludekinsuliini ametlikult kinnitatud näidustuseks [25] on suhkurtõve ravi täiskasvanutel, noorukitel ning 1-aastastel ja vanematel lastel.

Pikatoimelise insuliini analoogid on samaväärse vere suhkrusisaldust vähendava toimega kui humaaninsuliin ja nende eeliseks on väiksem hüpoglükeemia tekke risk. Insuliinide kasutamisega kaasnev kaalutõus on iseloomulik ka pikatoimelistele insuliini analoogidele, detemirinsuliinil on see toime väiksem kui humaaninsuliinil [26].

2. tüüpi diabeediga degludekinsuliini kasutajatel on 40% võrra vähem raske hüpoglükeemia episoode kui 100 ühikut/ml glargiininsuliini kasutajatel [27].

5.4. GLP-1 retseptori agonistid liraglutiid ja liksisenatiid

Liraglutiid ja liksisenatiid on glükagoonisarnase 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. GLP-1 retseptori agonistid on efektiivsed ainult piisava insuliinisekretsiooni võimekuse korral ja nende ravitoime väheneb kooskõlas pankrease reservide ammendumisega.

Eestis on liraglutiid ja liksisenatiid 75%/90% soodusmääraga soodusravimite loetellu kantud järgmistel väljakirjutamise tingimustel: 2. tüüpi diabeedi (E11, E14) raviks rasvunud patsientidel (KMI $\geq$ 35kg/m^2), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPARγ agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud. 50% soodusmääraga väljakirjutamise tingimuseks on 2. tüüpi diabeedi (E11, E14) ravi juhul, kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud.

Siin alapeatükis kirjeldatakse GLP-1 retseptori agonistide liraglutiidi ja liksisenatiidi efektiivsust ja ohutust hindavate randomiseeritud kliiniliste võrdlusuuringute ja meta-analüüside tulemusi.

Liraglutiidil on müügiluba Euroopa Liidus (Victoza®, Novo-Nordisk) alates 2009. aasta juunist. Liraglutiidi ametlikult kinnitatud näidustuseks [28] on vere

glükoosisisalduse kontrolli saavutamine 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel järgmistel tingimustel:

- monoteraapiana patsientidele, 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.

Liraglutiidi turustatakse süstelahusena pen-süstlis, mis on mõeldud igapäevaseks kasutamiseks. Diabeedi ravi alustatakse annusega 0,6 mg üks kord ööpäevas, alates 2. nädalast tuleks annust suurendada 1,2 mg-ni. Vajadusel võib alates 3. ravinädalast annust suurendada 1,8 mg-ni kord päevas.

Liksisenatiidil on müügiluba Euroopa Liidus (Lyxumia®, Sanofi-Aventis) alates 2013. aasta märtsist. Liksisenatiidi ametlikult kinnitatud näidustuseks [29] on 2. tüüpi suhkurtõve ravi täiskasvanutel, et saavutada glükeemiline kontroll kombinatsioonis suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ravimite ja/või basaalinsuliiniga, 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.

Alljärgnevalt kirjeldatakse meta-analüüsi, mille tulemusi kasutati tervisetehnoloogiate hindamise raportis TTH33 liraglutiidi ja liksisenatiidi kliinilise efektiivsuse kirjeldamiseks.

GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus [30]

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_{1c} taset, kõige vähem liksisenatiid (0,55%) ja kõige enam dulaglutiid (1,21%).

Kõik GLP-1 retseptori agonistid, v.a albiglutiid, vähendasid kehakaalu, suurendasid hüpoglükeemia riski ja põhjustasid seedetrakti kõrvaltoimeid.

Kui võrreldi igapäevaselt kasutatavaid GLP-1 retseptori agoniste omavahel ja pikatoimelisi (kord nädalas süstitavaid) omavahel, siis rühmasiseselt erinevusi

efektiivsuses ei olnud. Samas olid 1,8 mg liraglutiid, kord nädalas manustatav eksenatiid ja dulaglutiid vere glükoosisisalduse vähendamisel efektiivsemad kui igapäevaselt kasutatavad eksenatiid ja liksisenatiid. Liksisenatiidi ja liraglutiidi efektiivsuse näitajad HbA_{1c} taseme ja kehakaalu langetamisel on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. GLP-1 retseptori agonistide efektiivsus HbA_{1c} taseme langetamisel ja kehakaalu vähendamisel võrreldes platseeboga meta-analüüsi [30] alusel

GLP-retseptori agonist	HbA_{1c} taseme keskmine langus %	HbA_{1c} muutus % 95% CI	Keskmine kaalulangus kg	Kehakaalu muutus kg 95% CI
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

Liksisenatiid *vs*. liraglutiid [31]

Uuringusse kaasati 684 patsienti, kes olid eelnevalt ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 26. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase 20 µg liksisenatiidi rühmas 0,56% võrra vähem kui 1,8 mg liraglutiidi rühmas ($p < 0,001$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas liksisenatiidi rühmas 55% ja liraglutiidi rühmas 74% osalenutest ($p < 0,001$). Kehakaal vähenes mõlemas rühmas 3,6 kg.

Liraglutiid *vs*. glargiininsuliin [32]

Uuringusse kaasati 988 patsienti, kes olid eelnevalt ebaefektiivsel suukaudsel ravil. 24. uuringunädalaks langes HbA_{1c} tase glargiininsuliini rühmas 1,94% ja 1,8 mg liraglutiidi rühmas 1,79% ($p = 0,019$). HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutas glargiininsuliini rühmas 48% ja liraglutiidi rühmas 46% osalenutest ($p = 0,44$). Kehakaal suurenes glargiininsuliini rühmas 2,0 kg ja vähenes liraglutiidi rühmas 3,0 kg.

Kombinatsioonravimite ja nende komponentide efektiivsus on kirjeldatud tabelis 4.

Tabel 4. Kombinatsioonravimite ja nende komponentide efektiivsus HbA_{1c} taseme langetamisel ja kehakaalu vähendamisel peatükis 5 esitatud randomiseeritud uuringute alusel

Raviskeem	HbA_{1c} taseme keskmine langus %	Keskmine kehakaalu muutus kg	HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% saavutanute osakaal %	Uuring
Liraglutiid 1,8 mg	1,8	–3,6	74	[31]
Liraglutiid 1,8 mg	1,8	–3,0	46	[32]
Liksisenatiid 20 µg	1,2	–3,6	55	[31]
Liksisenatiid 20 µg	0,9	–2,3	33	[20]
Glargiininsuliin	1,9	+2,0	48	[32]
Glargiininsuliin	1,3	+1,1	59	[20]
Degludekinsuliin	0,9	0	23	[14]
Degludekinsuliin	1,4	+1,5	65	[15]
IGlarLixi	1,6	–0,3	74	[20]
IGlarLixi	1,1	–0,7	55	[21]
IDegLira	1,9	–2,7	60	[14]
IDegLira	1,9	0	80	[15]

5.5. Kokkuvõte GLP-1 retseptori agoniste ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite efektiivsusest ja ohutusest

Seni tehtud uuringud on näidanud, et suhkurtõve mikrovaskulaarsete tüsistuste kujunemine korreleerub HbA_{1c} tasemega, mitte kasutatud ravimiga [2] ja tüsistuste ärahoidmine sõltub ravimite veresuhkrut vähendava toime tugevusest.

Nii liraglutiidi kui liksisenatiidi sisaldavad kombinatsioonravimid on kliinilistes uuringutes olnud kas samaväärse või tugevama vere glükoosisisaldust vähendava toimega kui kombinatsioonravimi üksikkomponendid. Seda nii haigetel, kes ei ole enne insuliini kasutanud, kui ka haigetel, kes olid kasutanud basaalinsuliini, kuid kes vajasid ravi intensiivistamist.

Kombinatsioonravimi sihtrühm on haiged, kelle ravi basaalinsuliiniga või GLP-1 retseptori agonistiga ei ole olnud piisavalt efektiivne.

Kombinatsioonravimeid saab kasutada ainult mõlema ravimi annuste sobivuse korral.

Kombinatsioonravimid ei sobi kasutamiseks haigetel, kellel peamiseks patogeneetiliseks mehhanismiks on insuliini defitsiit.

Kombinatsioonravimite kasutamise näidustuseks on ka vähendada igapäevaste süstide arvu. Samas on GLP-1 retseptori agonistid olemas ka kord nädalas manustatavate ravimitena, mille eraldi manustamisel oleks lisanduvate süstekordade arv minimaalne.

Nii pikatoimeliste insuliinide kui ka GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel suureneb hüpoglükeemia risk, mistõttu ravi alustamine nende ravimitega eeldab nii hoolikat jälgimist raviarsti poolt kui ka haige elukorralduse stabiilsust.

6. Kulutõhusus

6.1. Kombinatsioonravimite kulutõhususe analüüsid

Teaduskirjanduse andmebaasidest otsiti liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate kombinatsioonravimite kulutõhususe uuringuid. Liksisenatiidi sisaldava kombinatsioonravimi IGlarLixi kaasavat kulutõhususe võrdlusuuringut ei ole avaldatud.

IDegLira oli uuringutes võrreldud 1,2 mg või 1,8 mg liraglutiidi ja basaalinsuliini eraldi süstimisega, basaalboolusinsuliini või basaalinsuliini kasutamisega. Ülevaade IDegLira kulutõhususe uuringutest on esitatud tabelis 5.

IDegLira kulutõhusust kirjeldavates uuringutes kasutati peamiselt mudelit CORE ning tervishoiu rahastaja perspektiivi. Kohorti kirjeldavad tervisenäitajad pärinesid uuringutest DUAL-II [14] või DUAL-V [18]. Keskmine vanus kohordil, kellel kombinatsioonravi kasutama hakati, oli vahemikus 56,8–58,8 aastat ja neil oli diabeet selleks ajaks kestnud keskmiselt 10,3–11,5 aastat. Kohordi keskmine kehamassiindeks oli vahemikus 31,7–33,6 kg/m^2. Keskmine HbA_{1c} tase varieerus GLP-1 retseptori agonistiga ravi alustamisel vahemikus 8,3–8,7%. Raviskeemis vahetati IDegLira basaalboolusinsuliini vastu 5 aastat pärast ravi alustamist IDegLiraga või kui HbA_{1c} tõusis kindlaks määratud tasemeni. Modelleerimisel kasutati eluea perspektiivi. Kõiki neid uuringuid rahastas ravimitootja Novo Nordisk.

Võrreldes IDegLira kasutamist 1,2 mg liraglutiidi ja NPH-insuliini kasutamisega eraldi süstides ning basaalinsuliini kasutamisega, oli täiendkulu tõhususe määr vastavalt 60 000 ja 6900 – 53 660 eurot kvaliteetse eluaasta kohta. IDegLira osutus efektiivsemaks ja odavamaks kui 1,2 mg liraglutiidi ja glargiininsuliini kooskasutamine eraldi süstides, 1,8 mg liraglutiidi ja basaalinsuliini kooskasutamine eraldi süstides ja basaalboolusinsuliini raviskeemi kasutamine. Kõige enam mõjutas uuringutes kulutõhususe hinnanguid IDegLira hind ja mõju HbA_{1c} tasemele.

Tabel 5. Ülevaade kombinatsioonravimi IDegLira kulutõhususe uuringutest

Uuring	Riik	Ravim	Võrreldav raviskeem	Uuringu sponsor	QALYde erinevus võrreldavast raviskeemist	ICER QALY kohta €
Ericsson, A., Lundqvist, A. 2017 [33]	Rootsi	IDegLira	Liraglutiid 1,2 mg + glargiin-insuliin; Liraglutiid 1,2 mg + NPH-insuliin	Novo Nordisk	0,40	IDegLira efektiivsem ja odavam; 60 000
Hunt, B., Mocarski, M. *et al.* 2017 [34]	USA	IDegLira	Liraglutiid 1,8 mg + basaalinsuliin	Novo Nordisk	0,03	IDegLira efektiivsem ja odavam
Hunt, B., Glah, D. *et al.* 2017 [35]	Holland	IDegLira	Basaalboolus-insuliin	Novo Nordisk	0,43	IDegLira efektiivsem ja odavam
Davies *et al*. 2017 [36]	Inglismaa	IDegLira	Liraglutiid 1,8 mg + basaalinsuliin; Basaalboolus-insuliin; Glargiininsuliin	Novo Nordisk	0,123 0,414 0,237	IDegLira efektiivsem ja odavam; IDegLira efektiivsem ja odavam; 6900
Hunt, B., Mocarski, M. *et al.* 2017 [37]	USA	IDegLira	Glargiininsuliin	Novo Nordisk	0,27	53 660

6.2. Teiste riikide hinnangud kombinatsioonravimite kulutõhususe kohta

Degludekinsuliini ja liraglutiidi sisaldava kombinatsioonravimi IDegLira kohta on tehtud farmakoökonoomiline hindamine Šotimaal [38]. Iirimaal on hindamine töösse võetud [39] ning Inglismaa, Austraalia ja Kanada ei ole hindamist ette võtnud.

Glargiininsuliini ja liksisenatiidi sisaldava kombinatsioonravimi IGlarLixi kohta ei ole 2017. aasta seisuga ükski ülal nimetatud viiest riigist seisukohta kujundanud.

Šotimaal tehti IDegLira kompenseerimise kohta positiivne otsus [38]. IDegLira kasutajate sihtrühmaks valiti haiged, kellel suukaudse ravi ja basaalinsuliiniga ei olnud saavutatud HbA_{1c} eesmärkväärtust 7,5% ja kellele oli lisaks basaalinsuliinile näidustatud ravi GLP-1 retseptori agonistiga. Ravimitootja esitatud kulutõhususe analüüsis leiti, et IDegLira on HbA_{1c} taseme langetamisel efektiivsem kui liraglutiidi ja insuliini eraldi manustamine, muus osas hinnati kahe raviskeemi efektiivsus võrdseks. IDegLira oli kulutõhususe analüüsi tulemuste järgi efektiivsem ja odavam kui basaalinsuliini ja liraglutiidi eraldi manustamine. Samuti oli IDegLira kulu vähendamise analüüsi järgi odavam ravimeetod kui basaalinsuliini ja liraglutiidi eraldi manustamine. Eelarve mõju analüüsis hindas ravimitootja IDegLira kasutajate arvuks 1. aastal 5% sihtrühmast (2. tüüpi diabeedihaigete koguarvust) ja 5. aastal 13% sihtrühmast. Ravi katkestajate osakaaluks määrati 5% aastas.

Inglismaal on mitmes piirkonnas tehtud IDegLira kompenseerimise kohta negatiivne otsus [40], [41]. Negatiivse otsuse põhjenduses toodi välja, et kombinatsioonravimis ei ole võimalik eraldi tiitrida insuliini ja liraglutiidi manustamiskogust ning NICE ei soovita samaaegselt kasutada raviks insuliini ja GLP-1 retseptori agonisti. Walesis on tehtud IDegLira kompenseerimise kohta positiivne otsus [42]. Ravimit kasutatakse soodustingimustel ainult nendel patsientidel, kellel suukaudne ravi koos basaalinsuliiniga ei taga piisavat glükeemilist kontrolli.

7. Kulutõhususe arvutamise metoodika

7.1. Mudeli kirjeldus

GLP-1 retseptori agoniste ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kulutõhususe analüüsimiseks kasutatakse veebipõhist 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 kulu modelleerimiseks.

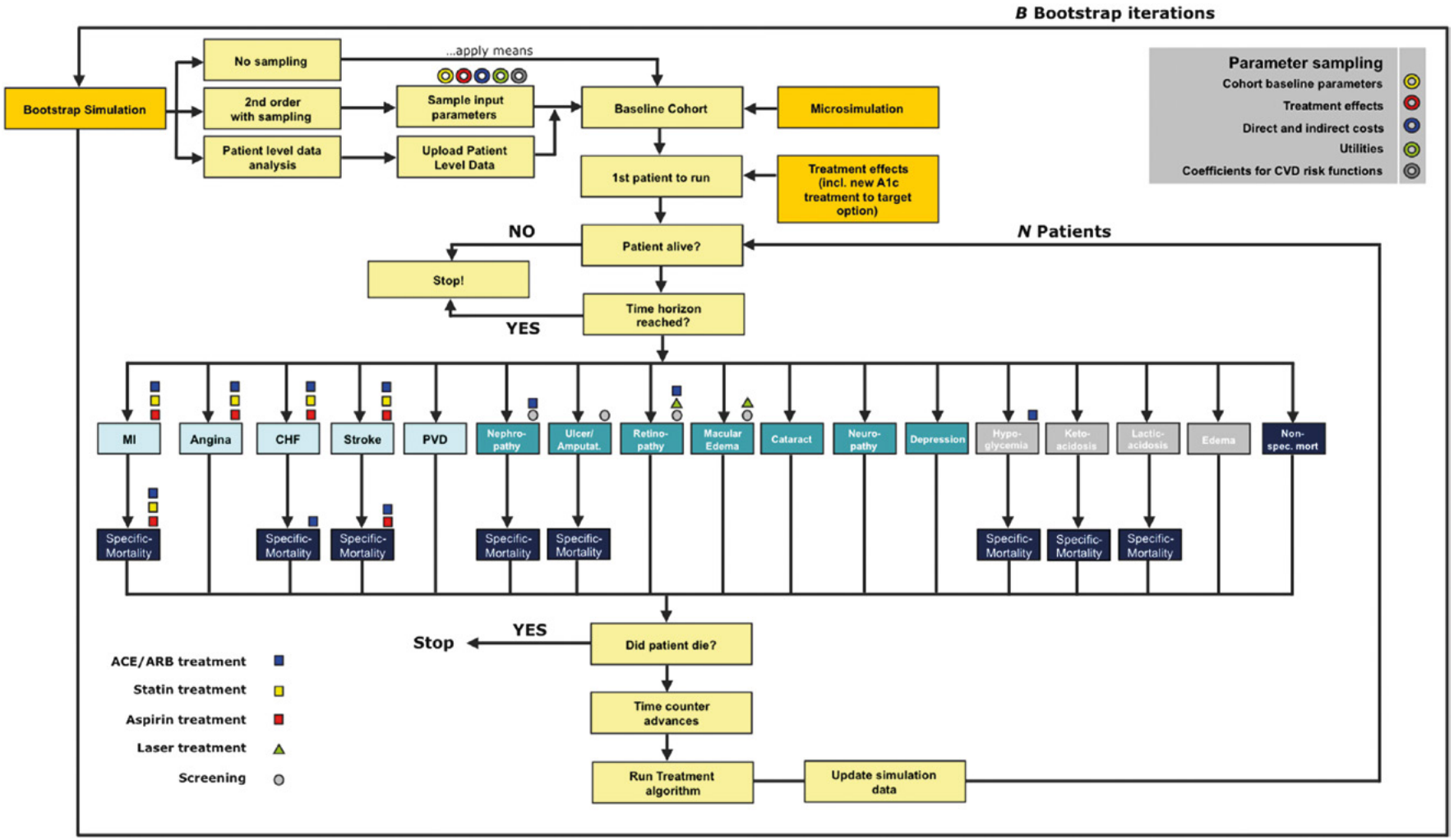
Mudel võimaldab arvestada 16 diabeedist põhjustatud tüsistuse tekkimise võimalusega. Siinses analüüsis arvestati järgmiste potentsiaalselt surmaga lõppevate tüsistustega: müokardi infarkt, insult, südamepuudulikkus, nefropaatia ja diabeetiline haavand/amputatsioon. Lisaks arvestab mudel loomuliku suremuse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

Mudelis arvestati 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 [43]

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 6) 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 muutuvad (vanus, diabeedi kestus, $HbA_{1c,}$ süstoolne vererõhk, üldkolesteroolitase, HDLi ja LDLi kolesteroolitase ning triglütseriidid).

Tabel 6. Kohordi demograafilised tunnused, riskitegurid ja olemasolevad tüsistused modelleerimise alguses

Parameeter	Keskmine hinnang	Allikas
Keskmine vanus aastates	60,00	Eksperdihinnang
Diabeedi eelnev kestus aastates	10	Eksperdihinnang
Meeste osakaal kohordis %	56	[14]
Keskmine HbA_{1c} %	8,5	[44]
Süstoolne vererõhk mmHg	132,2	[44]
Diastoolne vererõhk mmHg	79,9	[44]
Südamerütm lööki minutis	67	Eksperdihinnang
Kehamassiindeks kg/m^2	33,6	[14]
Talje ja puusa suhe	0,92	[45]
Üldkolesteroolitase mg/dl	182	[36]
HDLi kolesteroolitase mg/dl	43,4	[36]
LDLi kolesteroolitase mg/dl	101,9	[36]
Triglütseriid mg/dl	196,8	[36]
Glomerulaarfiltratsioon ehk eGFR ml/min/1,73 m^2	83,9	[46]
Hemoglobiinitase g/dl	13,5	Eksperdihinnang
Valgete vereliblede arv 106/ml	6,5	Eksperdihinnang
Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis mg/mmol	6,1	[47]
Seerumi kreatiniin mg/dl	1,2	Eksperdihinnang

Parameeter	Keskmine hinnang	Allikas
Seerumi albumiin g/dl	4,4	Eksperdihinnang
Suitsetajate osakaal kohordis %	20	Eksperdihinnang
Tarbitav sigarettide arv päevas	12,7	Eksperdihinnang
Tarbitav alkoholi kogus nädalas oz	4,66	Eksperdihinnang
Müokardiinfarkt %	6	Eksperdihinnang
Stenokardia %	6	Eksperdihinnang
Perifeerne vaskulaarhaigus %	6	Eksperdihinnang
Insult %	6	Eksperdihinnang
Südamepuudulikkus %	6	Eksperdihinnang
Kodade virvendusarütmia %	6	Eksperdihinnang
Vasaku vatsakese hüpertroofia %	12	Eksperdihinnang
Mikroalbuminuuria %	24	Eksperdihinnang
Proteinuuria %	6	Eksperdihinnang
Taustaretinopaatia %	12	Eksperdihinnang
Profileratiivne retinopaatia %	6	Eksperdihinnang
Makulaarödeem %	6	Eksperdihinnang
Katarakt %	12	Eksperdihinnang
Mittenakatunud haavand %	2,4	Eksperdihinnang
Nakatunud haavand %	2,4	Eksperdihinnang
Paranenud haavand %	6	Eksperdihinnang
Jäseme amputatsioon %	1,2	Eksperdihinnang
Neuropaatia %	18	Eksperdihinnang

7.2.2. Ravimite kliiniline efektiivsus

Mudelis võrreldakse IDegLira, IGlarLixi ja liraglutiidi või liksisenatiidi ning glargiin-insuliini eraldi manustamise kulutõhusust basaalboolusinsuliinraviga. Liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide ning basaalboolusinsuliini raviskeemi efektiivsuse andmed HbA_{1c} taseme alandamisel ja kehakaalu vähendamisel esimese raviaasta jooksul on esitatud tabelis 7. Tulenevalt otseste kliiniliste võrdlusuuringute puudumisest tuginetakse eksperdihinnangule, mille järgi on liraglutiidi ja insuliini eraldi manustamine sama efektiivne kui IDegLira ning liksisenatiidi ja insuliini eraldi manustamine sama efektiivne kui IGlarLixi manustamine.

IDegLira ja IGlarLixi efektiivsuse kirjeldamiseks on kõige sobilikumad uuringud Gough *et al.* 2014 [15] ja Rosenstock *et al.* 2016 [20], sest need olid sarnase ülesehitusega randomiseeritud uuringud, kus kolmes harus võrreldi kombinatsioonravimit mõlema komponendi eraldi kasutamisega. Uuring DUAL-VII [48] oli ainus, milles võrreldi kombinatsioonravimi efektiivsust basaalboolusinsuliinravi efektiivsusega.

Tabel 7. Liraglutiidi, liksisenatiidi ja boolusinsuliini sisaldavate raviskeemide efektiivsuse näitajad

Raviskeem	Keskmine HbA_{1c} taseme muutus %	Keskmine kehakaalu muutus kg	Allikas
IDegLira	−1,9	−0,5	[15]
Liraglutiid + glargiininsuliin	−1,9	−0,5	Eksperdihinnang
IGlarLixi	−1,6	−0,3	[20]
Liksisenatiid + glargiininsuliin	−1,6	−0,3	Eksperdihinnang
Basaalboolusinsuliin	−1,5	+2,5	[48]

Mudelis eeldatakse, et liraglutiidi või liksisenatiidi manustamine koos insuliiniga alandab HbA_{1c} taset ja kehakaalu maksimaalsel määral esimesel ravimi kasutamise aastal. Alates teisest aastast hakkab HbA_{1c} tase tõusma igal aastal UKPDSi [49] algoritmi järgi. Kehakaal jääb kombinatsioonravimite langetatud tasemele püsima seni kaua, kui raviskeem muutub.

Liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavaid raviskeeme kasutatakse baasstsenaariumis 5 aastat. Pärast seda jätkub ravi basaalboolusinsuliini raviskeemi järgi (glargiin- ja aspartinsuliin), mis vähendab HbA_{1c} taset 1,5% võrra ja suurendab kehakaalu 2,5 kg võrra [48].

Kliiniliste uuringute põhjal põhjustavad liraglutiidi või liksisenatiidi ja insuliini sisaldavad raviskeemid raskeid hüpoglükeemia episoode vähesel määral [15] või üldse mitte [20]. Kerged ja mõõdukad hüpoglükeemia episoodid meditsiinilist sekkumist ei vaja ja ravikulusid nendega ei kaasne. Tulenevalt eksperdihinnangust eeldatakse mudelis, et nii liraglutiidi kui ka liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide kasutamisel esineb 0,72 rasket hüpoglükeemia juhtu 100 patsiendiaasta kohta (hinnang tugineb Gough *et al.* 2014 uuringus [15] esitatud andmetele).

Uuringu DUAL-VII [48] tulemuste põhjal oli raskete ja mõõdukate hüpoglükeemia episoodide esinemismäär IDegLira kasutajatel 1,07 ja basaalboolusinsuliini ravi-

skeemi kasutajatel 8,17 juhtu 1 patsiendiaasta kohta. Esinemismäära erinevus oli 7,6-kordne. Kuna uuringu DUAL-VII tulemuste põhjal ei olnud võimalik basaalboolusinsuliini raviskeemi kasutamisel ainult raskeid hüpoglükeemia episoode eristada, siis arvutati see määr IDegLira kasutamisega kaasnevate raskete hüpoglükeemiate esinemismäära alusel (0,72 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Basaalboolusinsuliini raviskeemi kasutamisel on raskete hüpoglükeemia episoodide esinemismäär 0,72 × 7,6 = 5,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

7.2.3. Elukvaliteedi hinnangud

Mudelis kasutatud elukvaliteedi hinnangud mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste puhul täiskasvanutel pärinevad teaduskirjandusest (vt tabel 8). Mudelis eeldatakse, et tüsistumata 2. tüüpi diabeedi puhul on elukvaliteet 0,814 QALYt aastas [50].

Tabel 8. Elukvaliteedi halvenemine mudelis tüsistuse toimel QALYdes

Tüsistus	Elukvaliteedi muutus tüsistuse tekkimise aastal	Allikas	Elukvaliteedi hinnang järgnevatel aastatel	Allikas
Müokardi infarkt	−0,055	[51]	0,759	Eksperdihinnang allika [52] põhjal
Stenokardia	NA		0,695	[51]
Südamepuudulikkus	NA		0,677	[51]
Insult	−0,164	[51]	0,65	Eksperdihinnang allika [52] põhjal
Perifeerne vaskulaarhaigus	NA		0,724	[51]
Mikroalbuminuuria	NA		0,814	Eksperdihinnang allika [52] põhjal
Proteinuuria	NA		0,737	[51]
Hemodialüüs	NA		0,621	[51]
Peritoneaaldialüüs	NA		0,581	[51]
Neeru siirdamine	NA		0,762	[51]
Retinopaatia	NA		0,745	[51]
Valesti ravitud retinopaatia	NA		0,745	[51]
Laserravitud proliferatiivne retinopaatia	NA		0,715	[51]

Tüsistus	Elukvaliteedi muutus tüsistuse tekkimise aastal	Allikas	Elukvaliteedi hinnang järgnevatel aastatel	Allikas
Mitte-laserravitud proliferatiivne retinopaatia	NA		0,715	[51]
Makulaarödeem	NA		0,745	[51]
Raske nägemiskaotus	NA		0,711	[51]
Katarakt	NA		0,769	[51]
Neuropaatia	NA		0,701	[51]
Paranenud haavand	NA		0,814	[51]
Aktiivne haavand	NA		0,615	[51]
Amputatsioon	−0,28	[51]	0,534	Eksperdihinnang allika [52] põhjal
Raske hüpoglükeemia (vajab meditsiinilist sekkumist) päeval/öösel	−0,047/−0,051	[53]	NA	NA

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 esinemise tõenäosused on pärit EDICi uuringust „*The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*“ [54]. Tüsistuste 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. Kombinatsioonravimite, GLP-1 retseptori agonistide ja insuliinide hinnad

Mudelis eeldatakse, et kombinatsioonravimite kasutamisega alustatakse juhul, kui ravi metformiinile ja sulfonüüluureale lisatud GLP-1 retseptori agonistidega ei ole andnud soovitud ravivastust. Metformiini ja sulfonüüluurea kuludega mudelis arvestatud ei ole, kuna nende kasutamine on samasugune kõigi võrreldavate raviskeemide korral.

Mudelis kasutatakse erinevate raviskeemide aastaseid maksumusi. Liraglutiidi, liksisenatiidi, glargiin- ja aspartinsuliini aastase kulu arvutamisel on aluseks võetud kehtivad jaemüügihinnad (www.raviminfo.ee) seisuga 4. september 2017 (vt tabel 9). Kõigi nimetatud toimeainete pakendite jaemüügihind on võrdne piirhinnaga. Liksisenatiidi ja insuliinide hinna arvutamisel on lähtutud 2016. aasta soodusravimite statistika järgi Eestis enim kasutatud toimeainetest, raviminimetustest ja pakenditest [55]. Eestis on müügil vaid üks liraglutiidil põhinev ravim, millel on vaid üks pakendi suurus. IDegLira ja IGlarLixi hindade arvutamisel on lähtutud ravimifirmade poolt Sotsiaalministeeriumile esitatud ravimi soodusravimite loetellu kandmise taotlustes toodud ravimite hulgimüügi ostuhindadest. Nende hindade põhjal arvutati hulgi- ja jaemüügi juurdehindlustega arvestades IDegLira ja IGlarLixi pakendite eeldatavad jaemüügihinnad.

Tabel 9. Ravimite maksumus aastas eurodes. Ravimite pakendite hinnad on eurodes seisuga 4. september 2017.

Toimeaine	Ravim	Pakendi hind	Manustamine	Ravimi-kulu aastas	Allikas
IDegLira	Xultophy 100 TÜ / 3,6 mg 1 ml 3 ml N3	132,00	38 TÜ / 1,4 mg 1 × päevas [15]	2081,20*	Taotlus
Liraglutiid	Victoza 6 mg 1 ml 3 ml N2	101,68	1,8 mg 1 × päevas	1902,64*	raviminfo.ee
IGlarLixi	Suliqua 100 TÜ / 33µg 1 ml 3 ml N5	150,29	39 TÜ / 15 µg 1 × päevas [20]	1645,27*	Taotlus
	Suliqua 100 TÜ / 50 µg 1 ml 3 ml N5	202,15			
Liksisenatiid	Lyxumia 20 µg 1 ml 3 ml N2	83,84	20 µg 1 × päevas	1139,89*	raviminfo.ee

Toimeaine	Ravim	Pakendi hind	Manustamine	Ravimi-kulu aastas	Allikas
Glargiininsuliin	Lantus Solostar 100 TÜ 1 ml 3 ml N5	47,25	38 TÜ 1 × päevas	483,88*	raviminfo.ee
			39 TÜ 1 × päevas	494,83*	
			52 TÜ 1 × päevas	644,85*	
Aspartinsuliin	Novorapid 100 TÜ 1 ml 3 ml N5	49,76	32 TÜ 3 × päevas	528,39**	raviminfo.ee
			48 TÜ 3 × päevas	722,12**	

* ravimi hinnale on lisatud nõelte kulu 46,98 eurot aastas
** ravimi hinnale on lisatud nõelte kulu 140,93 eurot aastas

IDegLira aastase ravimikulu arvutamisel lähtuti kliinilise efektiivsuse aluseks olevast uuringust Gough *et al.* 2014 [15], milles ravimis sisalduva insuliini keskmine manustamiskogus oli 38 TÜ päevas, mis vastab 1,4 mg-le liraglutiidile. Ühe IDegLira pakendi (Xultophy pen-süstel 300 TÜ / 10,8 mg 3 ml-s N3) arvutuslik jaemüügihind on 132,00 eurot. IDegLira pakendi toimeaine sisaldus on 300 × 3 = 900 TÜ insuliini ning 10,8 × 3 = 32,4 mg liraglutiidi. IDegLira aastane maksumus on 132 ÷ (900 ÷ 38) × 365 = 2034,22 eurot inimese kohta. IDegLira 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 – 30 g N100) pakendi piirhinnast, milleks on 12,87 eurot. Nõelte kulu on 12,87 ÷ 100 × 365 = 46,98 eurot aastas (vt tabel 9).

Liraglutiidi ja insuliini eraldi manustamisel kasutati aastase ravimikulu arvutamisel uuringu Gough *et al.* 2014 [15] keskmist liraglutiidi manustamiskogust – 1,8 mg kord päevas. Keskmine insuliini manustamiskogus on eksperdihinnangul võrdne IDegLiras sisalduva insuliini keskmise manustamiskogusega – 38 TÜ päevas. Liraglutiidi pakendi (Victoza pen-süstel 18 mg 3 ml-s N2) jaemüügihind on 101,68 eurot. Üks pakend sisaldab 18 × 2 = 36 mg liraglutiidi ning aastane ravikulu on liraglutiidi kasutamisel 101,68 ÷ (36 ÷ 1,8) × 365 = 1855,66 eurot, millele lisandub 46,98 eurot nõelte kulu aastas.

Eestis kasutatakse pikatoimelistest insuliinidest enim glargiininsuliini (Lantus Solostar 300 TÜ 3 ml-s N5), mille pakendi jaemüügihind on 47,25 eurot. Glargiininsuliini pakendi toimeaine sisaldus on 5 × 300 = 1500 TÜ. 38 TÜ glargiininsuliini

manustamiskulu on 47,25 ÷ (1500 ÷ 38) × 365 = 436,91 eurot aastas, millele lisandub nõelte kulu 46,98 eurot.

IGlarLixi on saadaval kahes kontsentratsioonis:

1) Suliqua 300 TÜ / 150 µg 3 ml-s N5 (arvutuslik jaemüügi hind 202,15 eurot);
2) Suliqua 300 TÜ / 100 µg 3 ml-s N5 (arvutuslik jaemüügi hind 150,29 eurot).

Esimene neist võimaldab manustada 10–40 ühikut glargiininsuliini kombinatsioonis 5–20 µg liksisenatiidiga. Sellisel juhul on pakendi toimeaine sisaldus 300 × 5 = 1500 TÜ insuliini ja 150 × 5 = 750 µg liksisenatiidi. Teine pakend võimaldab manustada 30–60 ühikut glargiininsuliini kombinatsioonis 10–20 µg liksisenatiidiga. Selle pakendi toimeaine sisaldus on 300 × 5 = 1500 TÜ insuliini ja 100 × 5 = 500 µg liksisenatiidi.

IGlarLixi aastase ravimikulu arvutamisel lähtuti kliinilise efektiivsuse aluseks olevas uuringus Rosenstock *et al.* 2016 [20] kasutatud IGlarLixis sisalduva insuliini keskmisest manustamiskogusest. Selle uuringu lõpuks kasutas 48,61% patsientidest 30–60 TÜ insuliini manustamist võimaldavat pakendit (Suliqua 100 TÜ/33µg 1 ml 3 ml N5), keskmine insuliini kogus oli 51,8 TÜ päevas. 51,39% patsientidest kasutas 10–40 TÜ insuliini manustamist võimaldavat pakendit (Suliqua 100 TÜ/50 µg 1 ml 3 ml N5), keskmine insuliini manustamiskogus oli 26,8 TÜ.

IGlarLixi aastane maksumus on (48,61% × (150,29 ÷ (1500 ÷ 51,8)) + 51,39% × (202,15 ÷ (1500 ÷ 26,8))) × 365 = 1598,29 eurot, millele lisandub nõelte kulu 46,98 eurot aastas.

Liksisenatiidi ja insuliini eraldi manustamisel kasutati aastase ravimikulu arvutamisel Lyxumia ravimi omaduste kokkuvõttes toodud liksisenatiidi säilitusannust – 20 µg 1 kord päevas. Üks pen-süstel võimaldab manustada 14 annust ning pakendis on 2 pen-süstelt. [29] Ühest pakendist jätkub ravimit 28 päevaks. Ühe liksisenatiidi pakendi (Lyxumia pen-süstel 300 µg 3 ml-s N2) jaemüügihind on 83,84 eurot. Üks pakend sisaldab 2 × 300 = 600 µg liksisenatiidi ja aastane maksumus on 83, 84 ÷ 28 × 365 = 1092,91 eurot, millele lisandub nõelte kulu 46,98 eurot aastas. Eksperdihinnangu järgi on keskmine glargiininsuliini manustamiskogus võrdne IGlarLixis sisalduva insuliini keskmise manustamiskogusega – 38,95 TÜ päevas. Insuliini maksumus on 494,83 eurot aastas.

Basaalboolusinsuliini raviskeemis on esimese 5 aasta jooksul keskmine päevas manustatav basaalinsuliini (glargiininsuliin) kogus 52 TÜ ja boolusinsuliini (aspartinsuliin) kogus 32 TÜ [48]. Basaalinsuliinina kasutatava glargiininsuliini 52 TÜ

manustamiskulu on 597,87 eurot aastas, millele lisandub nõelte kulu 46,98 eurot. Lühitoimelistest insuliinidest on Eestis enim kasutatav aspartinsuliin (Novorapid 300 TÜ 3 ml-s N5), mille pakendi jaemüügihind on 49,76 eurot ja toimeainesisaldus pakendis 5 × 300 = 1500 TÜ. 32 TÜ aspartinsuliini maksumus on 49,76 ÷ (1500 ÷ 32) × 365 = 387,46 eurot aastas. Kuna boolusinsuliini süstitakse 3 korda päevas, lisandub aspartinsuliini aastasele kulule nõelte kulu 140,94 eurot.

Alates 6. aastast hakkavad liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide kasutajad saama basaalboolusinsuliinravi. Basaalinsuliini keskmine manustamiskogus on 52 TÜ päevas ja boolusinsuliini keskmine manustamiskogus suureneb eksperdihinnangu põhjal 20% võrra ehk 16 TÜ võrra. Seega boolusinsuliini keskmine manustatav kogus on 48 TÜ päevas. Seda kogust hakkavad kasutama ka esimesed 5 aastat basaalboolusinsuliinravi saanud, kellel boolusinsuliini kogus oli 32 TÜ päevas. 48 TÜ boolusinsuliini manustamiskulu on 581,20 eurot aastas, millele lisandub nõelte kulu 140,94 eurot aastas.

Eksperdihinnangu järgi mõõdetakse vere glükoosisisaldust liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide kasutamisel keskmiselt kord ööpäevas ja basaalboolusinsuliinravi kasutamisel keskmiselt neli korda ööpäevas. Üheks mõõtmiseks on vaja testriba ja lantsetti. Vere glükoosisisalduse mõõtmisel kord ööpäevas on aastane kulu 136,66 eurot ja 4 korda ööpäevas mõõtmisel 546,64 eurot (arvutatud TTH24 raportis [56] kasutatud veresuhkru monitooringu tarvikute hindade põhjal).

Tabelis 10 on esitatud kulutõhususe analüüsi arvutustes kasutatud erinevate raviskeemide keskmine kogumaksumus aastas.

Tabel 10. Mudelis kasutatud raviskeemide keskmine maksumus aastas eurodes

Raviskeem	Kulu aastas
IDegLira	2218
Liraglutiid + glargiininsuliin	2523
IGlarLixi	1782
Liksisenatiid + glargiininsuliin	1771
Basaalboolusinsuliin (glargiin- ja aspartinsuliin) esimesed 5 aastat	1720
Basaalboolusinsuliin (glargiin- ja aspartinsuliin) alates 6. aastast	1914

7.2.6. Tüsistuste ravikulud

Ravikuludena kaasatakse mudelisse diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud ning tüsistuste jääknähtude ravi püsikulud järgnevatel aastatel (vt tabel 11). Kulud arvutati Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi andmetel ning ravimite jaemüügihindade põhjal. Kõiki tabelis 11 esitatud kulusid on põhjalikumalt kirjeldatud insuliinipumpade kulutõhusust hindavas raportis [56].

Tabel 11. Mudelis kasutatud ravikulud aastas eurodes

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
Müokardiinfarkt (esimene aasta)	6 348	[57]
Müokardiinfarkt (järgnevad aastad)	149	[57]
Stenokardia (esimene aasta)	867	[57]
Stenokardia (järgnevad aastad)	38	[57]
Südamepuudulikkus (esimene aasta)	867	[57]
Südamepuudulikkus (järgnevad aastad)	82	[57]
Fataalsete tagajärgedega insult (surm 30 päeva jooksul)	1 258	[58]
Fataalsete tagajärgedeta insult	1 921	[58]
Insult (järgnevad aastad)	81	Arvutuslik
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	[57]
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 [52] põhjal
Nägemise kaotus (järgnevad aastad)	3 195	Arvutatud allika [52] põhjal

Kuluartikkel	Kulu	Allikas
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 [52] põhjal
Gangreen	1 772	Arvutuslik
Paranenud haavand	155	Arvutatud allika [52] põhjal
Nakatunud (ingl *infected*) haavand	4 340	Arvutatud allika [52] põhjal
Standardne mittenakatunud (ingl *uninfected*) haavand	2 410	Arvutatud allika [52] põhjal
Paranenud haavand koos eelneva amputatsiooniga	14 970	Arvutatud allika [52] 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);
- kombinatsioonravimite, GLP-1 retseptori agonistide ja insuliinide hinnad (Eesti andmed);
- diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud (Eesti andmed).

Kulutõhususe analüüsis hinnatakse 60-aastaste haigete diabeedist põhjustatud tüsistuste kumulatiivset avaldumust, diabeedi ravikulusid ja haigete elukvaliteeti 40 aasta perspektiivis, s.o kõigi 1000-liikmelisse kohorti kuuluvate haigete surmani või nende 100 aasta vanuseks saamiseni.

Tabelis 12 on esitatud basaalboolusinsuliiniga, IDegLiraga, IGlarLixiga ja liraglutiidi või liksisenatiidi ning glargiininsuliiniga ravitud diabeedihaigete arv, kellel on tekkinud diabeedist põhjustatud tüsistus või kes on surnud. Võrdluse aluseks on ravi basaalboolusinsuliiniga.

Liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide kasutamisel on tüsistuste esinemise tõenäosus sarnane. Kõige enam tekib diabeedihaigetel jalgade haavandeid, mis võivad põhjustada jäseme amputatsiooni. Kõige sagedasem kardiovaskulaarne tüsistus on infarkt, mis tabab ligikaudu poolt diabeetikutest. Diabeedist põhjustatud tüsistuste tagajärjel sureb hinnanguliselt 28% haigetest.

Tabel 12. Diabeedihaigete arv 1000-liikmelises kohordis, kelle raviks on kasutatud liraglutiidi või liksisenatiidi ja insuliini sisaldavat raviskeemi ja kellel on tekkinud diabeedist põhjustatud tüsistus 43 aasta jooksul

Tüsistus	Basaal-boolus-insuliin	Erinevus võrreldes basaalboolusinsuliiniga			
		IDegLira	Liraglu-tiid + glar-giininsuliin	IGlar-Lixi	Liksisena-tiid + glar-giininsuliin
Kardiovaskulaarsed haigused					
Südamepuudulikkus	334	–19,7	–19,7	–17,7	–17,7
Perifeerne vaskulaarhaigus	189	–3,0	–3,0	–1,7	–1,7
Stenokardia	216	1,4	1,4	0,8	0,8
Insult	233	–5,1	–5,1	–3,7	–3,7
Müokardiinfarkt	466	–4,7	–4,7	–2,7	–2,7
Neeruhaigused					
Mikroalbuminuuria	254	–5,9	–5,9	–1,5	–1,5
Proteinuuria	244	–4,5	–4,5	–0,3	–0,3
Lõppfaasis neeruhaigus	130	–4,4	–4,4	–1,4	–1,4
Haavandid, amputatsioonid, neuropaatia					
Haavandid	387	–7,4	–7,4	–0,9	–0,9
Korduvad haavandid*	1156	–22,2	–22,2	–5,8	–5,8
Amputatsioon	237	–5,3	–5,3	–1,0	–1,0
Korduva haavandi amputatsioon*	241	–5,4	–5,4	–2,0	–2,0
Neuropaatia	637	–11,2	–11,2	–2,7	–2,7
Silmahaigused					
Retinopaatia	270	–6,1	–6,1	–1,6	–1,6
Proliferatiivne retinopaatia	75	–1,8	–1,8	–0,1	–0,1
Makulaarödeem	207	–5,1	–5,1	–0,4	–0,4
Raske nägemiskaotus	163	–4,5	–4,5	–1,1	–1,1
Katarakt	104	–0,4	–0,4	0,3	0,3
Raske hüpoglükeemia	1	–0,2	–0,2	–0,2	–0,2
Tüsistustest põhjustatud surmajuhud	283	–0,9	–0,9	–0,5	–0,5

* korduvate haavandite ja amputatsioonide kohta on esitatud juhtude koguarv

Baasstsenaariumis selgus, et eluaastad, kvaliteetsed eluaastad ja kogukulud on basaalboolusinsuliini ning liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide kasutamisel sarnases suurusjärgus (vt tabel 13). Täiendkulu tõhususe määra arvutamiseks võrreldi liraglutiidi või liksisenatiidi sisaldavaid raviskeeme basaalboolusinsuliinraviga.

Võrreldes basaalboolusinsuliinraviga kujuneb IDegLira kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks 31 625 eurot, liraglutiidi ning glargiininsuliini eraldi manustamisel aga 65 930 eurot. Võrreldes basaalboolusinsuliinraviga on IGlarLixi kasutamisel lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus 676 eurot. Liksisenatiidi ning glargiininsuliini eraldi manustamine on mõnevõrra efektiivsem ja odavam kui basaalboolusinsuliinravi. Diabeedi ravikulu on liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel 40 aasta perspektiivis ühe inimese kohta 290 euro võrra suurem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel, kuid diabeedi tüsistuste ravikulud on 319 euro võrra väiksemad kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel.

Tabel 13. Liraglutiidi või liksisenatiidi ja insuliini sisaldavate raviskeemide kasutamisega võidetud eluaastad, kvaliteetsed eluaastad (QALYd) ja kaasnevad ravikulud eluea perspektiivis ühe diabeedihaige kohta diskonteerimismääraga 5%

	Basaalboolusinsuliin	**IDegLira**	**Liraglutiid + glargiininsuliin**	**IGlarLixi**	**Liksisenatiid + glargiininsuliin**
Eluaastad	10,432	10,456	10,456	10,453	10,453
Erinevus basaalboolusinsuliinist	*NA*	*0,024*	*0,024*	*0,021*	*0,021*
QALYd	7,174	7,217	7,217	7,207	7,207
Erinevus basaalboolusinsuliinist	*NA*	*0,043*	*0,043*	*0,033*	*0,033*
Kogukulud	58 929	60 289	61 764	58 951	58 900
Erinevus basaalboolusinsuliinist	*NA*	1 360	2 835	22	-29
sh südamehaiguste ravikulud	7 566	7 410	7 410	7 486	7 486
sh neeruhaiguste ravikulud	7 156	6 722	6 722	6 979	6 979
sh haavandite, amputatsioonide ja neuropaatia ravikulud	20 514	20 123	20 123	20 486	20 486
sh silmahaiguste ravikulud	3 731	3 650	3 650	3 717	3 717

	Basaal-boolus-insuliin	IDegLira	Liraglutiid + glargiin-insuliin	IGlarLixi	Liksisena-tiid + glargiin-insuliin
ICER QALY kohta	NA	31 625	65 930	676	domineeriv

NA – mittekohaldatav
Domineeriv – liksisenatiid+glargiininsuliin on efektiivsem ja odavam ravimeetod kui basaalboolus-insuliinravi

8.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

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

Tundlikkuse analüüsis hinnatakse olukordi, kus:
- IDegLira ja IGlarLixi hind on 20% odavam kui baasstsenaariumis;
- liraglutiidi või liksisenatiidi ja insuliini eraldi manustamisel on insuliini kogus 10% väiksem kui vastavates kombinatsioonravimites manustatav insuliini kogus;
- liraglutiidi ja liksisenatiidi ning insuliini sisaldavate raviskeemide HbA_{1c} taset alandav toime on võrdne;
- basaalboolusinsuliini raviskeemile üleminek toimub 10 aasta möödumisel liraglutiidi ja liksisenatiidi ning insuliini sisaldavate raviskeemide kasutamise algusest ehk 5 aastat hiljem kui baasstsenaariumis;
- mudeli ajaperspektiiv on 5 aastat.

8.2.1. Ravimite hinnad

Baasstsenaariumis kasutati IDegLira ja IGlarLixi jaemüügihindade arvutamiseks ravimifirmade poolt Sotsiaalministeeriumile esitatud ravimi soodusravimite loetellu kandmise taotlustes toodud ravimite hulgimüügi ostuhindasid. Soodusravimite loetellu lisamisel võib nende ravimite hind kujuneda madalamaks. Eeldades IDegLira ja IGlarLixi jaemüügihinna 20% langust, kujuneb IDegLira ühe pakendi hinnaks 105,60 eurot ja IGlarLixi pakendite hinnaks 120,23 eurot (Suliqua 33 µg) ja 161,72 eurot (Suliqua 50 µg).

Eksperdihinnangu põhjal võib liraglutiidi, liksisenatiidi ning insuliini eraldi manustamisel olla insuliini kogus *ca* 10% väiksem kui vastavates kombinatsioonravimites.

Tabelis 14 on esitatud andmed olukorras, kus IDegLira ja IGlarLixi pakendite jaemüügihinnad oleksid 20% madalamad ja ravimite eraldi manustamisel oleks insuliini kogus väiksem kui vastavates kombinatsioonravimites.

Tabel 14. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui IDegLira ja IGlarLixi hinnad oleksid madalamad ja ravimite eraldi manustamisel insuliini kogus väiksem

	IDegLira	**Liraglutiid + glargiin-insuliin**	**IGlarLixi**	**Liksisenatiid + glargiin-insuliin**
Baasstsenaarium	**31 625**	**65 930**	**676**	**domineeriv**
Variant 1 – IDegLira ja IGlarLixi hind on 20% madalam	domineeriv	NA	domineeriv	NA
Variant 2 – liraglutiidi või liksisenatiidi ja insuliini eraldi manustamisel on insuliini kogus 10% väiksem kui vastavates kombinatsioonravimites	NA	61 021	NA	domineeriv

Domineeriv – efektiivsem ja odavam

IDegLira ja IGlarLixi odavam jaemüügihind mõjutab analüüsi tulemusi oluliselt: 20% odavamate hindade korral on mõlemad ravimid efektiivsemad ja odavamad kui basaalboolusinsuliini raviskeemi kasutamine.

10% väiksem insuliini kogus ravimite eraldi manustamisel mõjutab analüüsi tulemusi vähem.

8.2.2. Efektiivsus

Baasstsenaariumis alandas liraglutiidi sisaldav raviskeem HbA_{1c} taset 1,9% võrra ja liksisenatiidi sisaldav raviskeem 1,6% võrra. Tabelis 15 on esitatud andmed olukorras, kus liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide HbA_{1c} taset alandav toime on võrdne, s.o baasstsenaariumis kasutatud efektiivsuste aritmeetiline keskmine (−1,75%).

Tabel 15. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavate raviskeemide HbA_{1c} taset alandav efekt on võrdne

	IDegLira	Liraglutiid + glargiininsuliin	IGlarLixi	Liksisenatiid + glargiin-insuliin
Baasstsenaarium	**31 625**	**65 930**	**676**	**domineeriv**
Variant 3 – HbA_{1c} taset alandav toime on liraglutiidi ja liksisenatiidi sisaldavatel raviskeemidel võrdne	45 276	82 152	domineeriv	domineeriv

Väiksem HbA_{1c} taset alandav efekt suurendab liraglutiidi sisaldavate raviskeemide kasutamisel täiendkulu tõhususe määra *ca* 15 000 euro võrra. 0,15% võrra suurem HbA_{1c} taset alandav efekt muudab IGlarLixi efektiivsemaks ja odavamaks ravimeetodiks kui basaalboolusinsuliinravi.

8.2.3. Basaalboolusinsuliinravi algus on hilisem

Baasstsenaariumis kestis ravi liraglutiidi või liksisenatiidi sisaldavate raviskeemidega 5 aastat, seejärel alustati ravi basaalboolusinsuliiniga. Tabelis 16 on esitatud andmed olukorras, kus basaalboolusinsuliinravi algab 5 aasta asemel 10 aasta möödumisel liraglutiidi või liksisenatiidi sisaldavate raviskeemidega ravi alustamisest.

Tabel 16. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui basaalboolusinsuliinravi algab 10 aasta möödumisel liraglutiidi või liksisenatiidi sisaldavate raviskeemidega ravi alustamisest

	IDegLira	Liraglutiid + glargiininsuliin	IGlarLixi	Liksisena-tiid + glargiin-insuliin
Baasstsenaarium	**31 625**	**65 930**	**676**	**domineeriv**
Variant 4 – basaalboolus-insuliinravi algab 10 aasta möödumisel GLP-1 retseptori agonistidega ravi alustamisest	58 501	107 993	8 236	5 212

Kaks korda pikem liraglutiidi sisaldav raviskeem tõstab täiendkulu tõhususe määra kahekordseks. Liksisenatiidi sisaldava raviskeemi kasutamisel on täiendkulu tõhususe määr 12-kordne.

8.2.4. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis modelleeriti diabeediravi 40 aasta jooksul. Tabelis 17 on esitatud andmed olukorras, kus ajaperspektiiv on 5 aastat.

Tabel 17. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes, kui mudeli ajaperspektiiv on 5 aastat

	IDegLira	Liraglutiid + glargiininsuliin	IGlarLixi	Liksisenatiid + glargiin-insuliin
Baasstsenaarium	**31 625**	**65 930**	**676**	**domineeriv**
Variant 5 – ajaperspektiiv on 5 aastat	132 995	219 769	18 897	14 651

35 aastat lühem ajaperspektiiv muudab analüüsi tulemusi oluliselt. Liraglutiidi sisaldava raviskeemi kasutamisel suureneb täiendkulu tõhususe määr 3−4 korda. Liksisenatiidi sisaldava raviskeemi kasutamisel suureneb täiendkulu tõhususe määr *ca* 30-kordseks. Lühema ajaperspektiivi kasutamisel ei teki basaalboolusinsuliinraviga võrreldes kallimate raviskeemide kasutamisel kokkuhoidu diabeedi tüsistuste ravikulude arvelt.

8.3. Kokkuvõte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

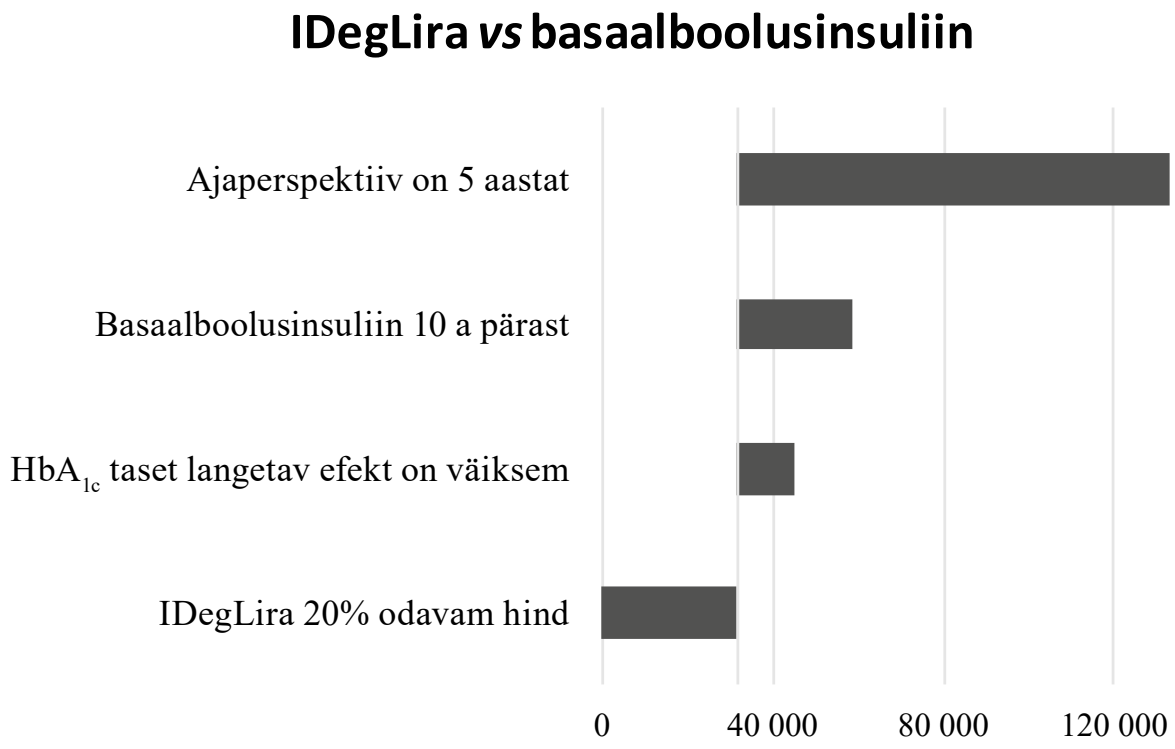
Võrreldes basaalboolusinsuliinravi kasutamisega ei ole kombinatsioonravimite IDegLira (liraglutiid koos degludekinsuliiniga) ega IGlarLixi (liksisenatiid koos glargiininsuliiniga) kasutamisel 40 aasta perspektiivis olulist erinevust võidetud eluaastates, kvaliteetselt elatud eluaastates ega kogukuludes (diabeedi ja tüsistuste ravikulud).

Baasstsenaariumis võidetakse iga ravitud haige kohta IDegLira kasutamisel 0,043 kvaliteetset eluaastat ja IGlarLixi kasutamisel 0,033 kvaliteetset eluaastat rohkem kui basaalboolusinsuliinraviga. Võrreldes basaalboolusinsuliinraviga on IDegLira kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 31 625 eurot ja IGlarLixi kasutamisel 676 eurot iga lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Liraglutiidi ja insuliini eraldi manus-

tamisel on täiendkulu tõhususe määr 65 930 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Liksisenatiidi ning insuliini eraldi manustamine on mõnevõrra efektiivsem ja odavam kui basaalboolusinsuliinravi.

Joonisel 4 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele IDegLira ja basaalboolusinsuliinravi võrdluses. Teiste ravimikombinatsioonide korral on täiendkulu tõhususe määra muutused sarnased nii suuna kui ka ulatuse poolest.

Tundlikkuse analüüsis kasutatud stsenaariumite järgi jääb IDegLira kasutamisel täiendkulu tõhususe määr vahemikku 45 276 – 132 995 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta, IGlarLixi kasutamisel 8 236 – 18 897 eurot. Liraglutiidi ja insuliini eraldi manustamisel on täiendkulu tõhususe määr vahemikus 61 021 – 219 769 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja liksisenatiidi ning insuliini eraldi manustamisel 5 212 – 14 651 eurot. IDegLira ja IGlarLixi odavama hinna korral on need kulutõhusamad ravimeetodid kui basaalboolusinsuliinravi. IGlarLixi on HbA_{1c} taset alandava toime suurenemise korral efektiivsem ja odavam kui basaalboolusinsuliinravi. Enim mõjutab kulutõhususe hinnangut ravimite hind ja analüüsi lühem ajaline perspektiiv.



Joonis 4. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes võrreldes IDegLirat basaalboolusinsuliinraviga valitud sisendandmete muutumise korral

9. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse IDegLira ja IGlarLixi soodusravimite loetellu lisamise mõju ravikindlustuse eelarvele nelja stsenaariumi alusel, mille kohaselt kasutab viie aasta pärast kolmandik GLP-1 retseptori agonistide lisandunud kasutajatest GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavat raviskeemi:

− baasstsenaariumis kasutatud ravimite hindade korral;

− IDegLira ja IGlarLixi 20% väiksemate hindade korral;

− liraglutiidi 1,2 mg annuse korral ravimite eraldi manustamisel;

− insuliini 10% võrra väiksema koguse korral, ravimite eraldi manustamisel.

Kõigis neljas stsenaariumis põhineb kasutajate arvu prognoos peatükis 10 esitatud soovitustele, et kombinatsioonravimite esmakordse määramise õigus on endokrinoloogidel ja ravi jätkamine on põhjendatud ainult juhul, kui kordusvisiidil endokrinoloogi juurde on dokumenteeritud positiivne ravitoime.

9.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Eelarve mõju prognoosimiseks kasutati GLP-1 retseptori agonistide kulutõhusust hindava raporti TTH33 [59] eelarve mõju analüüsi peatükis kasutatud GLP-1 retseptori agonistide kasutajate arvu ning selle suurenemise prognoosi viie aasta perspektiivis. Viie aasta pärast on lisandunud GLP-1 retseptori agonistide kasutajate kumulatiivne arv 3500. Eksperdihinnangu kohaselt kasutab viie aasta pärast kolmandik GLP-1 retseptori agonistide lisandunud kasutajatest kombinatsioonravimit. Tabelis 18 on esitatud kombinatsioonravimite kasutajate arv järgneva viie aasta jooksul.

Tabel 18. Kombinatsioonravimite kasutajate arv

Aasta	Kasutajate arvu suurenemine aastas	Kumulatiivne kasutajate arv
2018	233	233
2019	233	467
2020	233	700
2021	233	933
2022	233	1167

9.2. Kombinatsioonravimite soodusravimite loetellu lisamisega kaasnev mõju Eesti Haigekassale

Järgneva viie aasta jooksul suureneb kombinatsioonravimite kasutajate arv igal aastal võrdselt ehk keskmiselt 233 inimese võrra aastas (vt tabel 9-1). IDegLira ja IGlarLixi alternatiivseteks raviskeemideks on kulutõhususe analüüsis kasutatud basaalboolusinsuliin (52 TÜ basaalinsuliini ja 32 TÜ boolusinsuliini), liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamine ning liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamine. Lisaks ravimikulule arvestati ka ravimite süstimiseks vajalike nõelte ja veresuhkru taseme mõõtmise kuludega (vt manustamiskoguseid ja pakendeid ptk-st 7.2.5.)

Eesti Haigekassa hüvitas 2016. aasta soodusravimite statistika järgi 75%/90% soodusmääraga kompenseeritavate GLP-1 retseptori agonistide retseptide kogumaksumusest keskmiselt 87%. Siinses eelarve mõju analüüsis eeldati, et ka IDegLira ja IGlarLixi lisatakse soodusravimite nimekirja 75%/90% soodusmääraga ja pakendite jaemüügihinnast hüvitab Eesti Haigekassa keskmiselt 87% ning süstimiseks vajalike nõelte hinnast 90%. Raviskeemide aastane maksumus Eesti Haigekassa jaoks on esitatud tabelis 19.

Tabel 19. Raviskeemide keskmine maksumus aastas Eesti Haigekassa jaoks eurodes

Raviskeem	Kulu aastas
IDegLira	1949
Liraglutiid + glargiininsuliin	2273
IGlarLixi	1569
Liksisenatiid + glargiininsuliin	1620
Basaalboolusinsuliin	1701

Tabelis 20 on esitatud Eesti Haigekassa kulu järgneva viie aasta jooksul, kui soodusravimite loetellu lisataks IDegLira ja/või IGlarLixi ja kui potentsiaalsed kombinatsioonravimite kasutajad kasutaksid praegu Haigekassa poolt kompenseeritavaid raviskeeme.

Tabel 20. Eesti Haigekassa kulud eurodes 2. tüüpi diabeedi ravile baasstsenaariumis kasutatud ravimite hindade korral IDegLira ja IGlarLixi lisamisel soodusravimite loetellu ja nende alternatiivide – basaalboolusinsuliinravi, liraglutiidi või liksisenatiidi ja insuliini eraldi manustamise korral, kui aastas lisandub 233 kombinatsioonravimi kasutajat

Aasta	Basaalboolus-insuliin	Liraglutiid + glargiininsuliin	Liksisenatiid + glargiininsuliin	IDegLira	IGlarLixi
2018	396 920	530 367	377 977	454 767	366 206
2019	793 840	1 060 733	755 954	909 533	732 412
2020	1 190 760	1 591 100	1 133 932	1 364 300	1 098 618
2021	1 587 681	2 121 467	1 511 909	1 819 067	1 464 824
2022	1 984 601	2 651 833	1 889 886	2 273 833	1 831 029

IDegLira lisamisel soodusravimite loetellu oleks viie aasta pärast Eesti Haigekassa kulu hinnanguliselt 289 233 euro võrra suurem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 378 000 euro võrra väiksem kui liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel. IGlarLixi lisamisel soodusravimite loetellu oleks viie aasta pärast Eesti Haigekassa kulu hinnanguliselt 153 571 euro võrra väiksem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 58 857 euro võrra väiksem kui liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel. Eesti Haigekassa kulu IDegLira kasutamisel oleks 442 804 euro võrra suurem kui IGlarLixi kasutamisel.

Tabelis 21 on esitatud Eesti Haigekassa kulu järgneva viie aasta jooksul, kui soodusravimite loetellu lisataks IDegLira ja/või IGlarLixi ja nende pakendite jaemüügihind oleks 20% väiksem kui kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis kasutatud pakendite hinnad.

Tabel 21. Eesti Haigekassa kulud eurodes 2. tüüpi diabeedi ravile IDegLira ja IGlarLixi 20% väiksemate hindade korral kombinatsioonravimite lisamisel soodusravimite loetellu ja nende alternatiivide – basaalboolusinsuliinravi, liraglutiidi või liksisenatiidi ja insuliini eraldi manustamise korral, kui aastas lisandub 233 kombinatsioonravimi kasutajat

Aasta	Basaalboolus-insuliin	Liraglutiid + glargiininsuliin	Liksisenatiid + glargiininsuliin	IDegLira	IGlarLixi
2018	396 920	530 367	377 977	372 167	301 315
2019	793 840	1 060 733	755 954	744 333	602 630
2020	1 190 760	1 591 100	1 133 932	1 116 500	903 945

Aasta	Basaalboolus-insuliin	Liraglutiid + glargiininsuliin	Liksisenatiid + glargiininsuliin	IDegLira	IGlarLixi
2021	1 587 681	2 121 467	1 511 909	1 488 667	1 205 261
2022	1 984 601	2 651 833	1 889 886	1 860 833	1 506 576

20% odavama IDegLira pakendi jaemüügihinna korral ja IDegLira lisamisel soodusravimite loetellu oleks viie aasta pärast Eesti Haigekassa kulu hinnanguliselt 123 767 euro võrra väiksem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 791 000 euro võrra väiksem kui liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel. 20% odavamate IGlarLixi pakendite jaemüügihindade korral ja IGlarLixi lisamisel soodusravimite loetellu oleks viie aasta pärast Eesti Haigekassa kulu hinnanguliselt 478 025 euro võrra väiksem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 383 310 euro võrra väiksem kui liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel. Eesti Haigekassa kulu oleks IDegLira kasutamisel 354 258 euro võrra suurem kui IGlarLixi kasutamisel.

Eesti kõige enam kasutatav GLP-1 retseptori agonist on liraglutiid annuses 1,2 mg päevas. Sellele kogusele vastab 33,4 TÜ basaalinsuliini päevas. Tabelis 22 on esitatud Eesti Haigekassa kulu järgneva viie aasta jooksul, kui liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel oleks liraglutiidi manustamiskogus 1,2 mg päevas.

Tabel 22. Eesti Haigekassa kulud eurodes 2. tüüpi diabeedi ravile basaalboolus-insuliinravi, IDegLira, IGlarLixi, liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel liraglutiidi 1,2 mg manustamiskoguse korral, kui aastas lisandub 233 kombinatsioonravi kasutajat

Aasta	Basaalboolus-insuliin	Liraglutiid 1,2 mg + glargiininsuliin	Liksisenatiid + glargiininsuliin	IDegLira	IGlarLixi
2018	396 920	392 467	377 977	454 767	366 206
2019	793 840	784 933	755 954	909 533	732 412
2020	1 190 760	1 177 400	1 133 932	1 364 300	1 098 618
2021	1 587 681	1 569 867	1 511 909	1 819 067	1 464 824
2022	1 984 601	1 962 333	1 889 886	2 273 833	1 831 029

Ravimite eraldi manustamisel oleks liraglutiidi 1,2 mg annuse korral viie aasta pärast Eesti Haigekassa kulu hinnanguliselt 311 500 euro võrra väiksem kui IDegLira kasutamisel.

Tabelis 23 on esitatud Eesti Haigekassa kulu järgneva viie aasta jooksul, kui liraglutiidi või liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel oleks insuliini kogus 10% väiksem kui eeldati baasstsenaariumis.

Tabel 23. Eesti Haigekassa kulud eurodes 2. tüüpi diabeedi ravile basaalboolusinsuliinravi, IDegLira, IGlarLixi, liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel 10% väiksema insuliini annuse korral, kui aastas lisandub 233 kombinatsioonravi kasutajat

Aasta	Basaalboolus-insuliin	Liraglutiid 1,8 mg + glargiininsuliin	Liksisenatiid + glargiininsuliin	IDegLira	IGlarLixi
2018	396 920	522 200	369 833	454 767	366 206
2019	793 840	1 044 400	739 667	909 533	732 412
2020	1 190 760	1 566 600	1 109 500	1 364 300	1 098 618
2021	1 587 681	2 088 800	1 479 333	1 819 067	1 464 824
2022	1 984 601	2 611 000	1 849 167	2 273 833	1 831 029

Ravimite eraldi manustamisel oleks 10% väiksema insuliini annuse korral viie aasta pärast Eesti Haigekassa kulu glargiininsuliini ja 1,8 mg liraglutiidi kasutamisel hinnanguliselt 337 000 euro võrra suurem kui IDegLira kasutamisel. Liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel oleks Eesti Haigekassa kulu viie aasta pärast 18 000 euro võrra suurem kui IGlarLixi kasutamisel.

Kuna avaldatud kliiniliste uuringute põhjal ei ole teada, milline on optimaalne GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini annus monokomponentide samaaegsel kasutamisel, võivad tegelikud manustamiskogused eraldi manustamisel olla väiksemad (nt 1,8 mg liraglutiidi asemel 1,2 mg liraglutiidi või väiksem basaalinsuliini annus) kui vastavates kombinatsioonravimites. Seetõttu võib GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini eraldi manustamise mõju kujuneda ravikindlustuse eelarvele soodsamaks.

10. Järeldused

Järeldused on esitatud vastustena lähteülesandes esitatud uurimisküsimustele.

Kas GLP-1 retseptori agoniste liraglutiidi ja liksisenatiidi ning insuliini analooge glargiininsuliini, degludekinsuliini ja detemirinsuliini võib pidada samaväärseteks või on tõendatud mõne toimeaine paremus teiste toimeainete ees?

1. Eraldi kasutades on GLP-1 retseptori agonist liraglutiid efektiivsem kui liksisenatiid. Lisaks on liraglutiidi puhul tõestatud kardiovaskulaarset haigestumist vähendav toime suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidel. Glargiininsuliin, degludekinsuliini ja detemirinsuliin on võrdse efektiivsusega.

Milline on liksisenatiid+glargiininsuliini ja liraglutiid+degludekinsuliini sisaldavate kombinatsioonpreparaatide kliiniline efektiivsus võrreldes nende toimeainete eraldi manustamisega?

2. IDegLira (degludekinsuliin koos liraglutiidiga) ja IGlarlixi (glargiininsuliin koos liksisenatiidiga) on hiljuti müügiloa saanud kombinatsioonravimid, mis mõlemad sisaldavad pikatoimelist insuliini ja GLP-1 retseptori agonisti.

3. IDegLira ja IGlarLixi on näidustatud 2. tüüpi diabeedi raviks haigetel:
- kellel ravi GLP-1 retseptori agonistiga (kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega) ei ole andnud soovitud tulemust;
- kellel ravi basaalinsuliiniga (kombinatsioonis suukaudsete diabeediravimitega) ei ole andnud soovitud tulemust;
- kellel ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole andnud soovitud tulemust.

4. Avaldatud kliiniliste uuringute alusel on IDegLira efektiivsem kui liraglutiid ja vähemalt samaväärne degludekinsuliiniga nendel haigetel, kes ei ole insuliini enne kasutanud, ning efektiivsem kui degludekinsuliin nendel haigetel, keda on ravitud basaalinsuliiniga. IGlarLixi on efektiivsem kui liksisenatiid või glargiininsuliin haigetel, kes ei ole insuliini enne kasutanud ning efektiivsem kui glargiininsuliin haigetel, kes on olnud ravil basaalinsuliiniga.

5. Kombinatsioonravimitel on üksikkomponentide ees kolm eelist:
- ainult kombinatsioonravimi kasutamisel on võimalik sujuvalt muuta GLP-1 retseptori agonisti päevadoosi ja selle abil mõjutada ravitoimet individuaalsemalt;
- GLP-1 retseptori agonist neutraliseerib insuliini kehakaalu suurendavat toimet;

- kombinatsioonravimil või basaalinsuliini koos GLP-1 restseptori agonistiga kasutamisel on väiksem hüpoglükeemia risk kui basaalboolusinsuliinravil ja basaalinsuliinravil.

6. Kombinatsioonravimite kasutamise piiranguteks on kaks aspekti:
- kombinatsioonravimi ravitoime (võime alandada HbA_{1c} taset) on väiksem kui mõlema komponendi eraldikasutamise toimete aritmeetiline summa (illustratiivselt 1+1=1,25 või 1+1=1,5);
- insuliin neutraliseerib GLP-1 retseptori agonisti kehakaalu vähendava toime;
- potentsiaalselt vajalik ravimivahetus, kui eelnevalt on kasutatud teist GLP-1 retseptori agonisti või insuliini;
- kombinatsioonravi ei võimalda komponentide annuseid individuaalselt teineteisest sõltumatult tiitrida.

Milline on liksisenatiid+glargiininsuliini ja liraglutiid+degludekinsuliini sisaldavate kombinatsioonpreparaatide kulutõhusus võrreldes nende toimeainete eraldi manustamisega?

7. Kulutõhususe uuringuid on avaldatud ainult IDegLira kohta. Neis uuringutes leiti, et võrreldes basaalboolusinsuliinraviga, ainult basaalinsuliini või liraglutiidi kasutamisega on IDegLira kasutamine efektiivsem ja odavam. Olulisemad kulutõhusust mõjutavad tegurid olid ravimite maksumus ja efektiivsus.

8. Kulutõhususe modelleerimine Eesti andmetega näitas, et võrreldes basaalboolusinsuliinraviga ei ole kombinatsioonravimite IDegLira või IGlarLixi kasutamise korral 40 aasta perspektiivis olulist erinevust võidetud eluaastates, kvaliteetselt elatud eluaastates ega diabeedi ravi kogukuludes.

9. Baasstsenaariumis võidetakse 40 aasta perspektiivis IDegLira kasutamisel 0,043 ja IGlarLixi kasutamisel 0,033 kvaliteetset eluaastat iga ravitud haige kohta enam kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel. Võrreldes basaalboolusinsuliinraviga on täiendkulu tõhususe määr IDegLira kasutamisel 31 625 eurot ja IGlarLixi kasutamisel 676 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Liraglutiidi ja basaalinsuliini eraldi manustamisel on täiendkulu tõhususe määr 65 930 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Liksisenatiidi ning basaalinsuliini eraldi manustamine on efektiivsem ja odavam kui basaalboolusinsuliinravi. Analüüsi tulemusi mõjutas kõige enam ravimite hind ja mudelis kasutatud ajaperspektiivi pikkus.

Mil määral mõjutavad kombinatsioonpreparaatide kulutõhusust ravimite üksikkomponentide hinnamuutused?

10. Kombinatsioonpreparaatide efektiivsus on võrdne nende üksikkomponentide eraldi manustamisega. Kui efektiivsus on sama, ei ole mõtet arvutada kulutõhusust, vaid võrrelda ravikulusid.

Milline on eelarvemõju, kui loetellu lisatakse kombinatsioonpreparaat liksisenatiid+glargiininsuliin ja/või liraglutiid+degludekinsuliin?

11. Eelarve mõju analüüsi abil hinnati IDegLira ja IGlarLixi hüvitamise mõju ravikindlustuse eelarvele nelja stsenaariumi alusel, mil viie aasta pärast kasutab kolmandik GLP-1 retseptori agonistide lisandunud kasutajatest GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavat raviskeemi.

12. Juhul kui kombinatsioonpreparaatide maksumus on taotlustes esitatud tasemel, oleks Eesti Haigekassa kulu IDegLira kasutamisel hinnanguliselt 289 233 euro võrra suurem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 378 000 euro võrra väiksem kui liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel. IGlarLixi kasutamisel oleks viie aasta pärast Eesti Haigekassa kulu hinnanguliselt 153 571 euro võrra väiksem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 58 857 euro võrra väiksem kui liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel.

13. Teise stsenaariumi järgi, kui kombinatsioonpreparaatide maksumus on 20% võrra väiksem, oleks IDegLira lisamisel soodusravimite loetellu Eesti Haigekassa kulu viie aasta pärast hinnanguliselt 123 767 euro võrra väiksem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 791 000 euro võrra väiksem kui liraglutiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel. IGlarLixi kasutamisel oleks Eesti Haigekassa kulu viie aasta pärast hinnanguliselt 478 025 euro võrra väiksem kui basaalboolusinsuliinravi kasutamisel ja 383 310 euro võrra väiksem kui liksisenatiidi ja glargiininsuliini eraldi manustamisel.

14. Kolmanda ja neljanda stsenaariumi korral, kui ravimite eraldi manustamisel oleks kas liraglutiidi või insuliinide annused väiksemad, võib GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini eraldi manustamise mõju kujuneda ravikindlustuse eelarvele soodsamaks.

Milliste meetoditega oleks võimalik minimeerida kombinatsioonpreparaatide liigkasutuse riski? Kas uusi kombinatsioonravimeid arvestades tuleks Eestis muuta diabeediravimite väljakirjutamise tingimusi?

15. Kombinatsioonravimi esmakordse väljakirjutamise õigus tuleks anda endokrinoloogile, kui patsient on seni olnud tablettravil. Kombinatsioonravimi kasutamise jätkamise tingimuseks on endokrinoloogi poolt dokumenteeritud piisav efektiivsus (vt soovitused).

Lähtekohad ja kaalutlused soovituste sõnastamiseks

Lähtekoht

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

Liraglutiid, eksenatiid ja liksisenatiid on 75%/90% soodusmääraga loetelus 2. tüüpi diabeedi (E11, E14) raviks rasvunud patsientidel (KMI ≥ 35 kg/m^2), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPARγ agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud. 50% soodusmääraga väljakirjutamise tingimuseks on 2. tüüpi diabeedi (E11, E14) ravi juhul, kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud.

2. Insuliinid on 100% soodusmääraga kompenseeritud kõigi suhkurtõve vormide korral ilma piiranguteta, sh juhul, kui neid kasutatakse 2. tüüpi diabeedi ravis.

Kaalutlused

3. Kuna GLP-1 retseptori agonistid on iseseisvalt näidustatud 2. tüüpi diabeedi raviks, tuleks nende kombinatsioonravimeid käsitleda sarnaselt ülejäänud 2. tüüpi diabeedi ravimitega ehk soodusmääraga 75%/90%. Soodusravimite nimekirja lisamisel eeldatakse, et mõlema kombinatsioonravimi kasutamisel on aastane ravikulu samal tasemel.

4. Kombinatsioonravimite kasutamise ratsionaalseks eelduseks on, et haige vajab nii GLP-1 retseptori agonisti kui ka insuliini pärast seda, kui üks neist komponentidest ei ole haigel enam efektiivne.

5. Insuliini ja GLP-1 retseptori agonistide kombineerimist soovitatakse teatud patsientidele nii Euroopa ravijuhises (EASD/ADA) kui ka Eesti ravijuhises.

6. Kuna Eesti Haigekassa kompenseerib glargiininsuliini ja GLP-1 retseptori agonisti eraldi süstlites manustamist, ei lisandu GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite hüvitamisel Eesti Haigekassa poolt sellise ravikombinatsiooni kasutajaid oluliselt juurde.

7. Kui kombinatsioonravimit hakkab kasutama seni basaalinsuliini või GLP-1 retseptori agonisti kasutanud patsient, ei ole vaja retsepti esmaväljakirjutajate ringi piirata.

8. Kui kombinatsioonravi soovitakse alustada seni tablettravi saanud patsiendil, on mõlema komponendi piisava raviefekti hindamiseks vajalik märkimisväärne 2. tüüpi diabeedi ravikogemus.

Soovitused

9. Kombinatsioonravimi esmakordse väljakirjutamise õigus tuleks anda endokrinoloogile, kui patsient on seni olnud tablettravil.

10. Kombinatsioonravimi kasutamise jätkamise tingimuseks on endokrinoloogi poolt dokumenteeritud piisav efektiivsus (võime alandada HbA_{1c} taset) 3–6 kuu jooksul pärast ravi alustamist, s.o vähemalt kaks endokrinoloogi vastuvõttu ja kaks väljakirjutatud kombinatsioonravimi retsepti. Pärast seda võiks ravimi väljakirjutamise üle võtta perearstid.

11. Eraldi arutelu osapooltega (Endokrinoloogide Selts, Perearstide Selts ja Diabeediliit) vajab asjaolu, et kombinatsioonipreparaatide lisamisel loetellu 75/90% soodustusega on need patsiendi jaoks kulukamad kui preparaadid eraldi kasutatuna.

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/).
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 impared 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).
8. 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.
9. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2017. 2017 (http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf).
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. Pärt M. Antidiabeetilise ravi valik ja ravikombinatsioonid. Kuidas on muutunud meie arusaamine diabeedi ravist? Eesti Arst 2016;95(10):673–80.
12. Ravimiamet. 20 aastat ravimistatistikat Eestis. 2015. (http://www.ravimiamet.ee/sites/default/files/documents/publications/20_aastat_statistikat_2015/#/0).
13. Eesti Ravimiregister. Xultophy. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150625132352/anx_132352_et.pdf).
14. 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.
15. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2(11):885–93.

16. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with type 2 diabetes: the DUAL IV trial. Diabet Med 2017;34(2):189–96.
17. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. Diabetes Ther 2017;8(1):101–14.
18. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. JAMA 2016;315(9):898–907.
19. Eesti Ravimiregister. Suliqua. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004243/WC500224673.pdf).
20. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. Diabetes Care 2016;39(11):2026–35.
21. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes Care 2016;39(11):1972–80.
22. Eesti Ravimiregister. Lantus. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150728132675/anx_132675_et.pdf).
23. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the edition 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 u/ml versus glargine 100 u/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17(9):859–67.
24. Eesti Ravimiregister. Levemir. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf).
25. Eesti Ravimiregister. Tresiba. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2017. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf).
26. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2008;81(2):184–9.
27. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017;377(8):723–32.
28. 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).
29. 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).

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Ericsson A, Lundqvist A. Cost effectiveness of insulin degludec plus liraglutide (IDegLira) in a fixed combination for uncontrolled type 2 diabetes mellitus in Sweden. Appl Health Econ Health Policy 2017;15(2):237–48.

34. Hunt B, Mocarski M, Valentine WJ, et al. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of IDegLira versus liraglutide added to basal insulin for patients with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control on basal insulin in the USA. J Med Econ 2017:1–8.

35. Hunt B, Glah D, van der Vliet M. Modeling the long-term cost-effectiveness of IDegLira in patients with type 2 diabetes who are failing to meet glycemic targets on basal insulin alone in the Netherlands. Diabetes Ther 2017;8(4):753–65.

36. 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.

37. Hunt B, Mocarski M, Valentine WJ, et al. IDegLira versus insulin glargine U100: a long-term cost-effectiveness analysis in the US setting. Diabetes Ther 2017;8(3):531–44.

38. Scottish Medicines Consortium. Insulin degludec/liraglutide 100 units/ml/3,6mg/ml solution for injection pre-filled pen (Xultophy): SMC No. (1088/15). 04.09.2015. (https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_degludec_liraglutide__Xultophy_FINAL_Sept_2015_for_website.pdf).

39. National Centre for Pharmacoeconomics (Ireland). Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) (Xultophy). 17.10.2016. (http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-degludecliraglutide-ideglira-xultophy/).

40. Fylde and Wyre Clinical Commissioning Group. Insulin degludec plus liraglutide (Xultophy). April 2015. (http://www.fyldeandwyreccg.nhs.uk/download/policies/medicines_management/Insulin%20Degludec%20and%20Liraglutide.pdf).

41. Pan Mersey Area Prescribing Committee. Insulin degludec 100units/ml+liraglutide 3,6mg/ml solution for injection (Xultophy). PS105. 29.04.2015. (http://www.panmerseyapc.nhs.uk/recommendations/documents/archive/PS105.pdf).

42. All Wales Medicines Strategy Group. AWMSG Secretariat Assessment Report. Insulin degludec/liraglutide (Xultophy) 100 units/3,6 mg per ml solution for injection: Reference No. 2544. 18.11.2015. (http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2544).

43. McEwan P, Foos V, Palmer JL, et al. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. Value Health 2014;17(6):714–24.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes: DUAL VII trial. Presented at the EASD Virtual Meeting, Portugal, Lisbon, 12 September 2017. (https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#!resources/efficacy-and-safety-of-insulin-degludec-liraglutide-ideglira-vs-basal-bolus-therapy-in-patients-with-type-2-diabetes-dual-vii-trial-27bfe216-a671-4fe5-9e43-7c1507dd09ad).

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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 (continuous 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–xxxi,1–251.

53. Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. Health Qual Life Outcomes 2013;11:90.

54. Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care 2014;37(1):9–16.

55. Eesti Haigekassa. Soodusravimite statistika 2016. 2017. (https://www.haigekassa.ee/haigekassa/aruanded-eelarve-ja-statistika/finantsnaitajad/soodusravimite-statistika).

56. Juus E, Volke V, Peet A, et al. Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

57. Juus E, Männik A, Volke V, et al. Diabeediravi sitagliptiini ja dapagliflosiiniga. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

58. Reile R, Kõrv J, Voitk J, et al. Antikoagulantide kulutõhusus virvendusarütmia tüsistuste ennetamisel Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

59. Juus E, Volke V, Roosimaa M, et al. GLP-1 retseptori agonistide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus 2. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH34 raporti lähteülesanne

GLP-1 agoniste ja insuliini sisaldavate kombinatsioonpreparaatide kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus

Eesmärk

1. Võrrelda GLP-1 retseptori agonistide liraglutiidi ja liksisenatiidi ning vastavalt degludekinsuliini ja glargiininsuliini kombinatsioonide efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust diabeedi ravis.
2. Hinnata täiendavate ravivõimaluste lisamise põhjendatust soodusravimite loetellu diabeedi raviks ja uute ravimite kasutamise 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 I tüüpi ehk insuliinsõltuvat ja II 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 diabeeti keskmiselt ligikaudu 6000 isikul, kellest ligikaudu 600 isikul diagnoositakse I tüüpi diabeet ja 5300 isikul II 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 II 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 ja liksisenatiid 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 ja liksisenatiid on 75%/90% soodusmääraga soodusravimite loetellu kantud järgmistel väljakirjutamise tingimustel: II tüüpi diabeedi raviks rasvumusega patsientidel (KMI $\geq$ 35kg/m^2), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPARγ 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.

Glargiininsuliin on pikatoimelise insuliini analoog, mis on kantud soodusravimite loetellu 100% soodusmääraga suhkurtõve raviks.

Degludekinsuliin on pikatoimelise insuliini analoog, mida kasutatakse basaalinsuliinina. Taotlus ravimi lisamiseks ravimite loetellu on menetluses.

Kombinatsioonravimite liksisenatiid+glargiininsuliin ja liraglutiid+degludekinsuliin lisamiseks soodusravimite loetellu on esitatud taotlused 2. tüüpi diabeedi raviks.

Sihtrühm

Uuritavaks sihtrühmaks on 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid, kelle ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne.

Uurimisküsimused

1. Kas GLP-1 retseptori agoniste liraglutiidi ja liksisenatiidi ning insuliini analooge glargiininsuliini, degludekinsuliini ja detemirinsuliini võib pidada samaväärseteks või on tõendatud mõne toimeaine paremus teiste toimeainete ees?

2. Milline on liksisenatiid+glargiininsuliini ja liraglutiid+degludekinsuliini sisaldavate kombinatsioonpreparaatide kliiniline efektiivsus võrreldes nende toimeainete eraldi manustamisega?
3. Milline on liksisenatiid+glargiininsuliini ja liraglutiid+degludekinsuliini sisaldavate kombinatsioonpreparaatide kulutõhusus võrreldes nende toimeainete eraldi manustamisega?
4. Milline on eelarvemõju, kui loetellu lisatakse kombinatsioonpreparaat liksisenatiid+glargiininsuliin ja/või liraglutiid+degludekinsuliin?
5. Milliste meetoditega oleks võimalik minimeerida kombinatsioonpreparaatide liigkasutuse riski? Mil määral mõjutavad kombinatsioonpreparaatide kulutõhusust ravimite üksikkomponentide hinnamuutused?
6. Kas uusi kombinatsioonravimeid arvestades tuleks Eestis muuta diabeediravimite väljakirjutamise tingimusi?

The Health Technology Report Series has been developed by the Institute of Family Medicine and Public Health, University of Tartu.

The cost-effectiveness of IDegLira, IGlarLixi and liraglutide or lixisenatide added to basal insulin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus in Estonia

Summary

Objectives: Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) and insulin glargine/lixisenatide (IGlarLixi) both contain basal insulin and GLP-1 receptor agonist in a single pen injection device. The aim of present analysis is to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of IDegLira, IGlarLixi and liraglutide or lixisenatide added to basal insulin, compared to basal-bolus therapy for the treatment of adult patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on basal insulin.

Methods: Literature reviews of evidence on the effectiveness, safety and cost-effectiveness of GLP-1 receptor agonists, basal insulin, IDegLira and IGlarLixi 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 were 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. In the base case scenario lifetime perspective was used (40 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 cost-effectiveness results suggest that in the base-case scenario treatment with IDegLira and IGlarLixi enable to gain 0,043 and 0,033 QALYs, respectively, compared to basal-bolus therapy. Respective ICER is estimated at €31,625 per QALY for IDegLira, €676 per QALY for IGlarLixi and €65,930 per QALY for liraglutide added to basal insulin in separate devices. Lixisenatide added to basal insulin in separate devices was dominant (more effective and less costly compared with basal-bolus therapy). The results were most influenced by the prices of drugs and shortening of the time horizon of the analysis.

Conclusions: The cost-effectiveness analysis showed that improvements in glycaemic control associated with GLP-1 receptor agonist and basal insulin use led to a reduced incidence of diabetes-related complications and a slightly longer (quality-adjusted) life expectancy. Overall, liraglutide and lixisenatide added to basal insulin, IDegLira, IGlarLixi and basal-bolus therapy were quite similar in terms of QALYs and costs over the 40-year time horizon.

Citation: Juus E, Volke V, Roosimaa M, Lutsar K, Kiivet R-A. *GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.