

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Diabeediravi sitagliptiini ja dapagliflosiiniga

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH09

Tartu 2014

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Diabeediravi sitagliptiini ja dapagliflosiiniga

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH09

Tartu 2014

Käesoleva raporti on koostanud:

Eva Juus, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Agnes Männik, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Vallo Volke, TÜ Kliinikumi sisekliiniku arst-õppejõud endokrinoloogia erialal

Ülle Jakovlev, Ida-Tallinna Keskhaigla endokrinoloogiakeskuse juhataja

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Sarapuu

Viide raportile:

Juus E, Männik A, Volke V, Jakovlev Ü, Kiivet R-A. Diabeediravi sitagliptiini ja dapaglifloosiiniga. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

Diabeediravi sitagliptiini ja dapaglifloosiiniga: ISBN 978-9985-4-0796-7

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	5
2. Raporti meetodika	6
3. Diabeet.....	11
3.1. Esimest tüüpi diabeet.....	11
3.2. Teist tüüpi diabeet.....	12
3.3. Teised diabeedi vormid.....	13
3.4. Diabeedile kaasuvad haigused ja tüsistused.....	13
4. Diabeedi epidemioloogia.....	16
4.1. Epidemioloogia maailmas.....	16
4.2. Epidemioloogia Eestis	17
5. Diabeedi diagnoosimine ja ravi	19
5.1. Diabeedi diagnoosimine	19
5.2. Diabeedi ravi	19
6. Sitagliptiini efektiivsus ja ohutus.....	23
7. Dapaglifloosiini efektiivsus ja ohutus	27
8. Kokkuvõtted sitagliptiini ja dapaglifloosiini kulutõhususe uuringutest	30
9. Kulutõhususe arvutamise meetodika	35
9.1. Mudeli kirjeldus	35
9.2. Mudeli eeldused ja sisendid.....	38
9.3. Eesti sisendandmed	42
10. Kulutõhususe modelleerimise tulemused	45
10.1. Baasstsenaarium	45
10.2. Tundlikkuse analüüs.....	47
10.3. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest.....	51
11. Eelarve mõju analüüs	52
12. Järeldused	54
Kasutatud kirjandus	57
Lisa 1. Raporti lähteülesanne.....	62
Lisa 2. Diabeedihaige jälgimine vastavalt Eesti 2008. a ravijuhendile	65
Lisa 3. Sitagliptiini kliinilise efektiivsuse uuringud	66
Lisa 4. Dapaglifloosiini kliinilise efektiivsuse uuringud.....	73
Lisa 5. Mudelis kasutatud üleminekutõenäosused (tüsistuste tekkimise risk)	81
Lisa 6. Vanusspetsiifilised loomuliku suremuse tõenäosused	82
Lisa 7. Diagnoosid, mille abil identifitseeriti diabeedi tüsistused	84
Summary.....	87

Lühendid ja mõisted

- DPP-4 inhibiitor** – suukaudselt manustatav veresuhkrutaset langetavate ravimite rühm; ensüümi dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitor, mis suurendab insuliini vabanemist
- FPG** – ingl *fasting plasma glucose*; vereplasma glükoositase tühja kõhuga; raportis ka glükoos paastuplasmas
- HbA1c** – glükosüleeritud hemoglobiin, 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
- KMI** – kehamassiindeks, mis näitab inimese kaalu ja pikkuse suhet
- NICE** – National Institute for Health and Clinical Excellence (Suurbritannia Riiklik Tervishoiu ja Meditsiiniteenuste Taseme Instituut)
- 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
- SGLT-2 inhibiitor** – suukaudselt manustatav veresuhkrutaset langetavate ravimite rühm; naatriumsõltuva glükoosi kaastransportija 2 (SGLT-2) inhibiitor, mis erineb teistest seni kasutusel olnud ravimitest selle poolest, et kutsub esile glükoosi eritumise neerude kaudu
- SU** – sulfonüüluuread; suukaudselt manustatav veresuhkrutaset langetavate ravimite rühm
- TTH** – ingl *health technology assessment, HTA*; tervisetehnoloogiate hindamine; protsess, mis võtab süstemaatilisel, läbipaistaval, erapooletul ja üldistaval viisil kokku teabe tervisetehnoloogia kasutamiseiga 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 kasutusele suukaudselt manustatavad antidiabeetilised ravimid, ja kui vere glükoosisisaldust ei saada ka siis kontrolli alla, minnakse üle ravile insuliiniga. Selleks, et hinnata diabeedi ravi efektiivsust, kasutatakse peamise indikaatorina glükosüleeritud hemoglobiini (HbA1c) monitooringut.

2. tüüpi diabeedi ravi eesmärkideks on veresuhkru taseme langetamise abil edasi lükata diabeedi tüsistuste, eeskätt veresoonekahjustuste teket, mis avalduvad südame isheemiatõve, müokardiinfarkti, insuldi, jalgade veresoonte kahjustuse (neuropaatia), silmakahjustuste (retinopaatia) ja neerupuudulikkuse (nefroopaatia) kujunemisena. Suukaudselt manustatavate ravimite kasutamise teiseks eesmärgiks on vältida vajadust insuliini kasutuselevõtuks, sest see on haigetele koormav ja suurendab ravikuludid.

Käesoleva raporti eesmärgiks on hinnata sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsust ja kulutõhusust kaksikravis koos metformiiniga 2. tüüpi diabeedi ravis Eestis võrreldes sulfonüüluurea ravimitega.

Raportis kirjeldatakse teadusuuringute tulemusi, mis käsitlevad sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsust ja kulutõhusust, ning hinnatakse nende kulutõhusust Eesti raviandmete abil ja prognoositakse mõju diabeedi ravikuludele Eestis viie aasta perspektiivis.

Kulutõhususe hindamiseks kasutati ravimitootja AstraZeneca koostatud simulatsioonimudelit, mille sisenditeks olid andmed teadusuuringutest ja Eesti Haigekassa tasutud raviarvetest. Mudelis arvestatakse seitsme diabeedist põhjustatud tüsistusega – südame isheemiatõbi, müokardiinfarkt, kongestiivne südamepuudulikkus, insult, alajäseme närvide ja veresoonte kahjustus, mis viib amputatsioonini, retinopaatia ja lõppfaasis neeruhaigus – ning nende tüsistuste ärahoidmisest tuleneva kokkuhoiuga ravikuludes. Patsientide keskmine vanus ravi alustamisel on 57 aastat ning ravi kestus viis aastat. Mudelis arvestati metformiini, gliklasiidi, sitagliptiini, dapaglifloosiini ja insuliini ravitoime ning kuludega, veresuhkru mõõtmiseks kasutatavate testribade ja insuliini süstimiseks vajalike nõelte kuludega, kõrvaltoimete ja tüsistuste ravimise kuludega ning tüsistumata 2. tüüpi diabeedihaige arstivisiitide kuludega. Mudeli väljundite (tervisemõjude) pooltel hinnati tüsistustesse haigestumist ning tüsistustesse haigestumisest ja ravimite kõrvaltoimetest tulenevat elukvaliteedi halvenemist, mille alusel leiti kvaliteetsed eluaastad (QALYd). Kulud ja QALYd diskonteeriti 5% määraga aastas.

Võrdluses gliklasiidiga võimaldab baasstsenaariumi kohaselt sitagliptiini kasutamine viie aasta perspektiivis võita 0,046 QALYt ja dapaglifloosiini kasutamine 0,056 QALYt iga ravitud haige kohta ning võrreldes sitagliptiiniga võidetakse dapaglifloosiini kasutamisel 0,01 QALYt iga ravitud haige kohta. Sitagliptiini kasutamisel kaksikravis metformiiniga on lisakulu võrreldes gliklasiidiga 1750 eurot ühe ravitud haige kohta viie aasta perspektiivis. Kui kasutada sitagliptiini asemel metformiiniga kaksikravis dapaglifloosiini, on lisakulu 835 eurot. Kasutades dapaglifloosiini gliklasiidi asemel on täiendav kulu 2600 eurot iga ravitud haige kohta. Tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist kujuneb baasstsenaariumis dapaglifloosiini kasutamisel ICERi väärtuseks 85 600 ja 46 200 eurot lisanduva QALY kohta võrreldes vastavalt sitagliptiini ja gliklasiidiga. Sitagliptiini kasutamisel on võrreldes gliklasiidiga täiendkulu tõhususe määr 37 900 eurot lisanduva QALY kohta.

Tundlikkuse analüüsid tehti sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsuse, HbA1c eesmärkväärtuse, elukvaliteedi hinnangute, dapaglifloosiini hinna, pikema ajaperspektiivi ja väiksema diskonteerimise määra mõju kohta. Erinevate tundlikkuse analüüside korral jääb dapaglifloosiini kasutamisel sitagliptiini asemel ICER vahemikku 7800 – 846 000 eurot iga lisanduva QALY kohta.

Sitagliptiini ja/või dapaglifloosiini lisamine metformiinile sulfonüüluurea asemel annab mõningase võidu haigete elukvaliteedis, kuid ei hoia olulisel määral ära diabeedi tüsistusi ega võimalda kokku hoida tervishoiukuludelt. Kõige enam mõjutasid kulutõhususe hinnanguid KMI muutusest põhjustatud elukvaliteedi muutus, dapaglifloosiini suurem kehakaalu vähendav toime ning HbA1c eesmärkväärtus, mille korral hakatakse kasutama insuliini süsteravi, samuti dapaglifloosiini hind ja analüüsi ajalise perspektiivi pikendamine.

Eelarve mõju analüüsi abil hinnati, millist mõju avaldaks ravikindlustuse eelarvele dapaglifloosiini lisamine soodusravimite loetellu. Tulenevalt ravimite Januvia ja Janumet kasutajate arvu suurenemisest 2012. aastal võrreldes 2011. aastaga hinnati, et igal aastal alustaks dapaglifloosiini ja metformiini kaksikravi 274 inimest. Kui igal aastal hakkaks 274 inimest saama ravi dapaglifloosiiniga sitagliptiini asemel, oleks viie aasta jooksul lisakulu Eesti Haigekassale 600 000 eurot.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raport käsitleb uuemate suukaudselt manustatavate diabeediravimite oodatavaid tervisemõjusid ja nende kasutamisest tulenevaid muutusi diabeedi ravikuludes. Raporti eesmärk on hinnata SGLT-2 inhibiitori dapaglifloosiini efektiivsust ja kulutõhusust 2. tüüpi diabeedi ravis Eestis võrreldes DPP-4 inhibiitori sitagliptiiniga ja sulfonüüluurea ravimitega.

Eesmärgist lähtuvalt on püstitatud järgmised uurimisülesanded:

1. Anda teaduskirjanduse alusel lühivõrdluse 2. tüüpi diabeedi epidemioloogiast ja ravivõimalustest.
2. Hinnata teaduskirjanduse alusel uute ravimite kasutamise mõju veresuhkru kontrolli, kehakaalu vähendamise, hüpotüümia ohu ja elukvaliteedi aspektist haigete eluea piires.
3. Kirjeldada avaldatud kulutõhususe uuringute tulemusi sitagliptiini ja dapaglifloosiini kohta.
4. Analüüsida Eesti andmete alusel sitagliptiini ja dapaglifloosiini kulutõhusust kaksikravis metformiiniga ja võrrelda seda glipisiidi kulutõhususega.
5. Hinnata, milline on mõju Eesti Haigekassa ravikuludele, kui soodusravimite hulka lisandub dapaglifloosiin.

Teema avamiseks kirjeldatakse esmalt diabeedi olemust ning selle erinevaid vorme, levimust maailmas ja Eestis, diagnoosimist ning ravivõimalusi. Seejärel antakse ülevaade sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsusest ja ohutusest. Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatest, mis võtab kokku sitagliptiini kulutõhususe uuringud ja teiste riikide kompenseerimisotsused dapaglifloosiini lisamiseks soodusravimite loetellu. Viimastes peatükkides on esitatud kulutõhususe arvutamise sisendid ja analüüsi tulemused ning mõju Eesti Haigekassa eelarvele, kui soodusravimite loetellu lisatakse dapaglifloosiin.

2. Raporti metoodika

Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu ja efektiivse tervisepoliitika elluviimiseks, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Siinses raportis kasutatud andmed pärinevad peamiselt teaduskirjandusest. Nende andmete põhjal kirjeldatakse diabeedi ravi ja epidemioloogiat ning esitatakse kokkuvõtte sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsusest, ohutusest ja kulutõhususest. Mudeli sisendid põhinevad teaduskirjandusel ja Eesti Haigekassa poolt tasutud raviarvete maksumuse analüüsil.

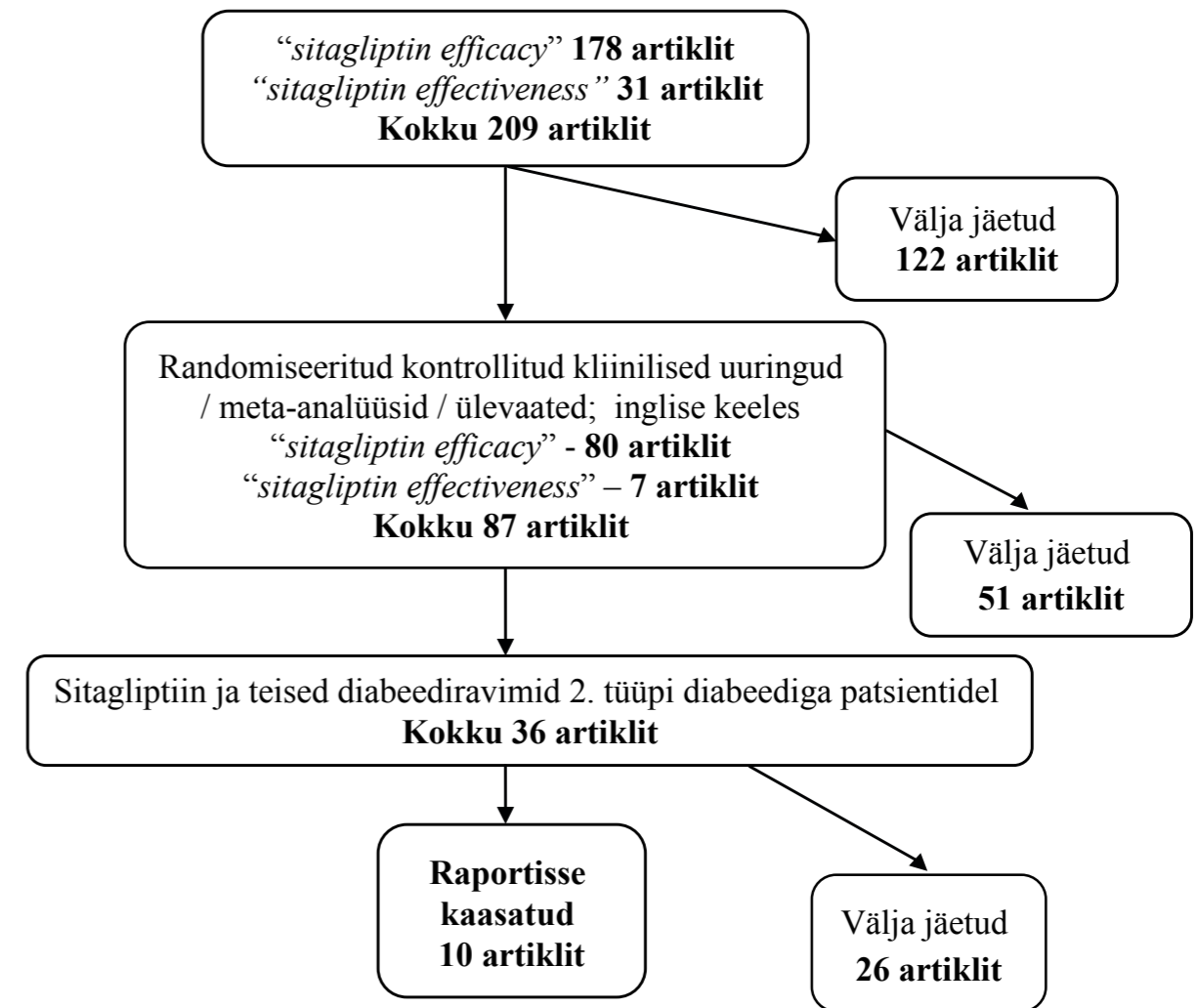
Kirjanduse otsing: sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsus ja ohutus

Sitagliptiini efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel võeti aluseks kinnitatud ravimiomaduste kokkuvõtte, mis on avaldatud Ravimiameti ja Euroopa Komisjoni veebilehtedel [1]. Samuti lähtuti kirjeldamisel ravimi müügiloa andmisele eelneva protsessi (*scientific discussion*) ja toimiva turujärelevalve käigus kogutud ja avaldatud avalikust informatsioonist. Lisaks sooritati otsingud andmebaasides MEDLINE ja Cochrane Reviews. Raportisse artiklite valimisel lähtuti järgmistest kriteeriumitest:

- ingliskeelsed originaaluuringud, ülevaated või meta-analüüsid;
- täiskasvanud 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kelle haigust ei saa kontrolli alla dieedi ja füüsilise koormuse ning tavapäraste ravimitega (suukaudselt manustatavate metformiini ja sulfonüüluurea preparaatidega);
- sitagliptiini ja dapaglifloosiini kasutamise mõju veresuhkru kontrolli, kehakaalu vähendamise, hüpotüümia ohu ja teiste kõrvaltoimete aspektist.

Septembris 2012 ja oktoobris 2013 viidi läbi otsing MEDLINEi andmebaasis. Otsingusõnadena kasutati „*sitagliptin efficacy*“ ja „*sitagliptin effectiveness*“, otsinguväljaks määrati artiklite lühikokkuvõtted (*abstract*). Otsingu käiku kirjeldab joonis 1. Välja on jäetud Cochrane'i ülevaated, sest need otsiti eraldi andmebaasist Cochrane Database of Systematic Reviews. Kõigile valikukriteeriumitele vastas

36 artiklit. Neist kaasati raportisse kümme kliinilist uuringut sitagliptiini mono- ja kombinatsioonravi efektiivsuse kohta ning üks meta-analüüs. Oktoobris 2013 tehti otsing ka andmebaasis Cochrane Reviews, kus otsisõnale „*sitagliptin*“ vastas üks ülevaade [2]. Kokkuvõtted sitagliptiini käsitlevast kümnest kliinilisest uuringust ja kahest meta-analüüsist on esitatud Lisas 3.



Joonis 1. Sitagliptiini kliinilise efektiivsuse ülevaatesse kaasatud artiklite selekteerimine MEDLINEi andmebaasist

Dapaglifloosiini efektiivsust ja ohutust kirjeldades valiti randomiseeritud kontrollitud uuringutest kirjeldamiseks need, mis olid võetud aluseks NICEile esitatud kulutõhususe analüüsis [3]. Kirjeldatud uuringutest oli kolmes uuritud dapaglifloosiini kombinatsioonis metformiiniga [4; 5; 6] ja ühes uuringus kombinatsioonis insuliiniga [7]. Lisaks neile esitatakse siinses raportis (vt Lisa 4) kokkuvõtted dapaglifloosiini monoterapia viie uuringu kohta, mis pärinevad Euroopa Ravimiameti (EMA)

hindamisaruandest. Kokku kaasati raportisse kuus kliinilist uuringut ja kolm meta-analüüsi dapaglifloosiini efektiivsuse ja ohutuse kohta. Eraldi kirjanduse otsingut ei viidud läbi seetõttu, et dapaglifloosiini kohta avaldatud uuringuid on piiratud hulgal ning otsingu tulemusel ei leitaks NICEi või EMA poolt kajastamata uuringuid.

Kirjanduse otsing: sitagliptiini ja dapaglifloosiini kulutõhusus

Kulutõhususe uuringute otsing sitagliptiini kohta viidi läbi septembris 2012 ja otsingut korrati samade märksõnadega novembris 2013. Teadusartiklite andmebaasist MEDLINE otsiti artikleid märksõnade „sitagliptin AND cost-effectiveness“ ja „sitagliptin AND cost-utility“ järgi otsingu välju piiramata. Esimene otsingusõnade paar andis vasteks 14 ja teine 6 artiklit. Analüüsi kaasati ingliskeelsed originaal-uuringud, mis vastasid Drummond 2007 [8] valikukriteeriumitele. MEDLINEi andmebaasist analüüsi kaasatud uuringute valimit kirjeldab joonis 2.

MEDLINEi otsingu tulemustest kaasati sitagliptiini kulutõhususe analüüsi kaks iseseisvat teadusartiklit. Kaks MEDLINEi otsinguga leitud artiklit võrdlesid omavahel sitagliptiini ja rosiglitasoni. Kuna rosiglitasoni enam ei kasutata, siis neid artikleid raportis ei kirjeldata. Ühes uuringus võrreldi sitagliptiini ja pioglitasoni kulutõhusust ning kahes artiklis võrreldi sitagliptiini ja liraglutidi kulutõhusust. Kuna pioglitason ja liraglutid ei ole siinses raportis võrdluse aluseks, ei kirjeldata siin ka neid artikleid. Sitagliptiini kulutõhususe uuringute kokkuvõtted on toodud peatükis 7.

Lisaks otsiti nii sitagliptiini kui ka dapaglifloosiini kulutõhususe raporteid INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*) andmebaasist, kus otsingusõnana kasutati „sitagliptin OR dapagliflozin“. INAHTA andmebaasist saadi otsingusõnale kuus vastet, millest ükski ei sobinud sisult siinse raporti eesmärkidega.

MEDLINEi andmebaasist otsiti sarnaste märksõnadega ka dapaglifloosiini kulutõhususe uurimusi. Otsing tehti 2013. a novembris, kuid siinse raporti eesmärkidega sobivaid artikleid ei leitud. Seetõttu esitatakse raporti peatükis 7 kokkuvõtted tervisetehnoloogiate hindamisega tegelevate asutuste avalikest hinnangutest ravimifirma AstraZeneca esitatud kulutõhususe analüüsile dapaglifloosiini kohta.



Joonis 2. Ülevaatesse kaasatud sitagliptiini kulutõhusust kirjeldavate artiklite selekteerimine MEDLINEi andmebaasist

Andmepäring

Diabeedi tüsistuste ravikulud, mida oli tarvis kulutõhususe mudelis, arvutati 2. tüüpi diabeediga patsientide kohordi alusel, mille andmed saadi Eesti Haigekassa andmebaasist. Andmestik sisaldas aastatel 2009–2011 hospitaliseeritud patsientide raviarveid ning neile välja kirjutatud retsepte. Nende patsientide raviarved olid aluseks diabeedi tüsistuste ravikulude arvutamisel. Ekspertarvamust kasutades identifitseeriti tüsistused diagnoosikoodide põhjal, mis on toodud Lisas 9.

Kulutõhususe modelleerimine

Kulude ja tervisetulemite identifitseerimisel on võimalik võtta erinevaid lähtekohti. Seega on oluline määratleda, kelle seisukohalt võimalikke tulemusi ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. Näiteks võib lähtuda patsiendi vaatenurgast ja hinnata, mida patsient võidab ja kui palju ta selle eest tasuma peab, või lähtuda kõige rohkem osalisi hõlmavast ühiskonna

perspektiivist, analüüsis kogu ühiskonna tehtud kulutuste ja saadud tulemuste suhet. Mõistetavalt saame ühiskonna perspektiivist lähtudes parema kulutõhususe hinnangu, sest analüüsi haaratakse rohkem kulusid, sh kaudseid kulusid, mida on tervisetehnoloogia rakendamise võimalik ära hoida. Samas on praktikas enim kasutusel ja vähem vaidlusi tekitavaks kolmanda osapoole ehk tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiiv.

Käesolevas analüüsis lähtutakse ravi eest maksjate ehk patsientide ja Eesti Haigekassa perspektiivist. Analüüsis käsitletakse vaid otseseid diabeedi ning selle tüsistuste ravi kulusid ja tervisega seotud elukvaliteeti. Elu pikkust ja kvaliteeti hinnatakse antud analüüsis QALYdes.

Sitagliptiini ja dapaglifloosiini kulutõhusust hinnatakse järgmistes aspektides:

- ärahoitud diabeedist põhjustatud tüsistused;
- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY);
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

Kulutõhususe modelleerimiseks kasutatakse ravimitootja AstraZeneca koostatud simulatsioonimudelit, mille eeldused ja sisendid on kohandatud Eesti oludele. Ravimite efektiivsust ja ohutust, elukvaliteedi muutust ning üleminekutõenäosusi kirjeldav info pärineb teaduskirjandusest ja eksperthinnangutest. Diabeediravimite, tüsistuste ja kõrvaltoimete ravikulud arvutati Eesti Haigekassa tasutud raviarvete ning ravimite jaemüügihindade põhjal Eesti apteekides.

3. Diabeet

Suhkruhaigus ehk diabeet (*diabetes mellitus*) on krooniline ainevahetushäire, mis tekib olukorras, kus kõhunäärme toodetava insuliini kogus on ebapiisav või organism ei suuda seda efektiivselt kasutada. Insuliin on vere glükoosisaldust reguleeriv hormoon, mille puuduse korral on häiritud toitainete transport kudedesse. Insuliini absoluutse või suhtelise puuduse korral organismis tekib veresuhkru tase tõus ehk hüperglükeemia. Patoloogiliseks peetakse vereplasma tühja kõhu glükoosiväärtust (FPG) üle 7 mmol/l. [9] Kõrgenenud veresuhkrust tulenevateks haigusnähtudeks on pidev janu ja suukuivus, sage urineerimine, väsimus/jõuetus, pidev nälg, ootamatu kaalu vähenemine, aeglaselt paranevad haavad, korduvad infektsioonid ning ähmane nägemine [10].

Eristatakse nelja diabeeditüüpi [11]:

- 1. tüüpi ehk insuliinisõltuv diabeet;
- 2. tüüpi ehk insuliinisõltumatu diabeet;
- rasedusaegne ehk gestatsioonidiabeet;
- teised spetsiifilised tüübid.

3.1. Esimest tüüpi diabeet

1. tüüpi diabeeti põhjustab insuliini tootvate kõhunäärme saarekeste rakkude hävinemine, mis viib absoluutse insuliinivaeguseni [12]. Enamasti haigestuvad 1. tüüpi diabeeti lapsed ja noored täiskasvanud, kuid haigus võib ilmned ka vanemas eas. Progressiivne asümptomaatiline insuliini tootvate rakkude hävinemine kulgeb inimestel erineva kiirusega ning võib kesta paarist kuust aastateni. Haigusnähtud tekivad siis, kui kõhunäärmes väheneb insuliini tootvate rakkude arv 80–90% ning alles olevatest rakkudest ei piisa, et tagada normaalne veresuhkru tase. 1. tüüpi diabeet avaldub enamasti ootamatult ning väga harva õnnestub seda enne sümptomite ilmnemist diagnoosida. [13]

1. tüüpi suhkurtõbi on vähe levinud diabeedi vorm, millesse on haigestunud ligikaudu 5–10% suhkruhaigetest. Kõik 1. tüüpi diabeeti haigestunud vajavad haiguse diagnoosimise hetkest püsivat ravi insuliiniga. [12]

3.2. Teist tüüpi diabeet

2. tüüpi diabeedi korral tõuseb veresuhkru tase nii seoses insuliini toime nõrgenemisega kudedes ehk insuliinresistentsusega kui ka insuliini häirunud eritumisega kõhunäärdest. 2. tüüpi diabeedi etioloogia on täpselt teadmata, kuid erinevalt 1. tüüpi diabeedist ei toimu insuliini tootvate rakkude autoimmuunset hävinemist, vaid organismil puudub võime kasutada vajalikku insuliinikogust. Umbes 90–95% maailma suhkruhaigetest on haigestunud 2. tüüpi diabeeti. [12]

Võrreldes 1. tüüpi diabeediga, on 2. tüüpi diabeedi kulg aeglasem ning hüperglükeemia ei ole enamasti subjektiivsete vaevuste ja märgatavate sümptomite tekkeks piisavalt suur. Seetõttu võib haigus kulgeda aastaid asümptomaatiliselt ning see diagnoositakse sageli alles pärast hilistüsistuste välja kujunemist. 2. tüüpi diabeedi õigeaegseks diagnoosimiseks on suure diabeedi riskiga isikute puhul vajalik iga-aastane veresuhkru taseme kontroll. 2. tüüpi diabeedi risk on suurem neil, kel on [11]:

- vanus > 40 a;
- diabeet lähisugulastel;
- KMI > 25 kg/m²;
- kardiovaskulaarsed haigused;
- metaboolne sündroom;
- gestatsioonidiabeet;
- lapse sünnikaal > 4 kg;
- väljendunud adipoosus ehk rasvumine;
- varem leitud glükoositaluvuse häire või häirunud tühja kõhu glükoositase.

2. tüüpi diabeedi näol on põhiliselt tegemist vanemaealiste inimeste haigusega, kuid viimastel aastakümnetel on oluliselt suurenenud levik ka laste ja noorte seas. Viimase on tinginud laste ja noorte vähene füüsiline aktiivsus ning ebatervislik toitumine. [14]

Erinevalt 1. tüüpi diabeeti haigestunutest ei vaja 2. tüüpi diabeedi patsiendid enamasti ellujäämiseks insuliini. Tavaliselt võimaldavad teadlik toiduvalik, mõõdukas füüsiline koormus, kehakaalu vähendamine ja suukaudsed ravimid hoida veresuhkru sobival tasemel.

3.3. Teised diabeedi vormid

Diabeedi erivormiks peetakse rasedusaegset diabeeti, mille näol on tegemist raseduse ajal esmakordselt esineva süsivesikute ainevahetushäirega. Rasedusaegne diabeet areneb välja enamasti raseduse viimasel trimestril. Tavaliselt diagnoositakse rasedusaegne diabeet rutiinsete vereproovide abil ning märgatavaid diabeedi sümptomeid ei esine. Gestatsioonidiabeedi etioloogia ei ole täpselt teada, kuid seda seostatakse rasedusaegsete hormoonide sekkuva toimega insuliinitundlikkusele. Veresuhkru taseme alandamiseks piisab enamasti toitumise korrigeerimisest, kuid mõningatel juhtudel võib tekkida vajadus suukaudsete ravimite või insuliini järele. Kõrgenenud veresuhkru tase alaneb reeglina pärast sünnitust iseenesest, kuid rasedusaegset diabeeti põdenud naistel on suurenenud risk 2. tüüpi diabeedi tekkeks edaspidi. Samuti on gestatsioonidiabeeti põdenud emade lastel suurenenud ülekaalulisuse ning 2. tüüpi diabeeti haigestumise risk. [14]

Teised spetsiifilised ja harva esinevad diabeedi tüübid [11]:

- β-rakkude funktsiooni geneetilised defektid;
- insuliini toime geneetilised defektid;
- endokrinopaatiad;
- pankrease haigused;
- ravimite ja mürkidest põhjustatud diabeet;
- infektsioonid;
- teatud geneetiliste sündroomidega seotud.

Lisaks eristatakse kahte hüperglükeemiaeelset seisundit – glükoositaluvuse häire (*impaired glucose tolerance*, IGT) ning paastuglükoosi häire (*impaired fasting glucose*, IFG). Esimene neist seisneb söömise järgselt ning teine tühja kõhuga kõrgenenud veresuhkru tasemes. Nimetatud seisundid näitavad kõrgenenud riski 2. tüüpi diabeedi tekkeks, kuid kaalukaotuse ning elustiili muutuste tagajärjel on võimalik diabeeti täielikult vältida või edasi lükata. [14; 15]

3.4. Diabeedile kaasuvad haigused ja tüsistused

Diabeediga kaasnevad haigused ja tüsistused on põhjustatud kaua kestnud ja halva suhkruasakaaluga diabeedi mõjust mõningate elundite talitlusele. Elundimuutused hõlmavad kõige sagedamini muutusi silmade, neerude, närvisüsteemi, südame ja veresoonekonna töös ning jalgades. Muutuseid võib esineda ka nahal, suus ja kätel.

Enamik tüsistustest tekib alles siis, kui diabeet on kestnud üle 15 aasta ning ravi-
tasakaal on olnud halb. [16]

2. tüüpi suhkurtõve diagnoos hilineb enamasti aastaid ning tüsistuste risk kasvab
juba kergelt suurenenud glükoosisalduse korral, seetõttu on diagnoosimise ajal
tüsistused olemas ~50% 2. tüüpi diabeediga haigetel. [17]

Suhkurtõvest põhjustatud tüsistused jagunevad kaheks [18]:

- makrovaskulaarsed ehk ateroskleroosist tingitud haigused (nt koronaarhaigus,
perifeerne arteriaalne haigus, insult);
- mikrovaskulaarsed tüsistused (nt diabeetiline retinopaatia, nefropaatia, neuro-
paatia).

Ateroskleroosist põhjustatud haigused

Ateroskleroosi näol on tegemist mitmeid organeid kahjustava haigusega, mida
iseloomustavad degeneratiivsed muutused ja lipiidide ning kolesterooli akumulat-
sioon arteritesse. Ateroskleroos põhjustab südame veresoonekonna arterite krooni-
lisi põletikke ja kahjustusi. [18]. Ateroskleroosi tagajärgedeks võivad olla südame-
lihase infarkt, stenokardia, insult ning perifeersete arterite haigused.

2. tüüpi diabeedi riskitegurid, nagu ülekaalulisus, kõrge vererõhk, hüperlipideemia
jms, on ka kardiovaskulaarsete haiguste iseseisvaks tekkepõhjuseks. Lisaks soo-
dustavad ateroskleroosist põhjustatud haiguste teket mikrovaskulaarsed haigused.
Seetõttu on diabeedihaigetel 50% suurem tõenäosus haigestuda kardiovaskulaar-
setesse tõbedesse. [18]

Südamehaigused moodustavad 2. tüüpi diabeediga patsientide surmapõhjustest
70–80%. Diabeet suurendab kardiovaskulaarsete haiguste riski meestel 2 korda ja
naistel 3–4 korda. Ka fataalse koronaarhaiguse risk on diabeeti põdevail naistel
2,6 ja meestel 2,1 korda suurem kui suhkurtõbe mittepõdejal. [17]

Spetsiifilised diabeedi tüsistused

Diabeedi spetsiifilised tüsistused on retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia. Kõik
need tüsistused on põhiosas pöördumatu iseloomuga ning viivad süvenedes kas
raske haiguse või surmani.

Diabeetiline retinopaatia on tingitud silma väikeste veresoonte kahjustustest ning
on peamiseks nägemise halvenemise põhjuseks. [14] Retinopaatia võib 2. tüüpi

diabeedihaigetel alata juba 7 aastat enne diagnoosimist. [18] Diabeet on üks pea-
misi nägemise halvenemise põhjuseid arenenud riikides 20–74 aastaste inimeste
seas. 1. tüüpi diabeedi korral on retinopaatia pimedaks jäämise põhjuseks u 86%
juhtudel ja 2. tüüpi diabeedi korral u 35% juhtudel, sest 2. tüüpi diabeedi korral
põhjustavad pimedust ka glaukoom ja katarakt. [19]

Nefropaatia on diabeetiline neerupuudulikkus, mida põhjustab neerude veresoone-
te kahjustumine. [18] Nefropaatia tekkel on seos retinopaatia: kui diabeedihaigetel
ei ole retinopaatiat, siis pole tal ka nefropaatiat, kuid väga väikesel osal diabeeti-
kutest, kellel on retinopaatia, on ka nefropaatia. [16] Diabeetiline nefropaatia on
arenenud maades peamiseks lõppstaadiumi neeruhaiguse põhjustajaks. Halva
metaboolse kontrolli tulemusena võivad tekkida ka närvisüsteemi kahjustused. [18]

Diabeetiline neuropaatia on suhkurtõve klassikaline tüsistus, mis avaldub elu
jooksul enamikul diabeetikutel. Neuropaatia võib olla tõsine kliiniline probleem,
põhjustades haigete invaliidistumist ja suurendades diabeedist tingitud suremust.
Kaugtüsistustena põhjustab neuropaatia diabeetilisi jalahaavandeid ja koos jalaar-
terite ateroskleroosi väljakujunemisega diabeetilist gangreeni, mis on peamine
amputatsioonide põhjus. Neuropaatia kardiaalset vormi on seotud kardiovaskulaar-
se haigestumise ja suremuse suurenemisega diabeedihaigetel. [20]

Kõik eespool nimetatud diabeedi tüsistused on põhiosas pöördumatu iseloomuga
ning viivad süvenedes kas raske haiguse või surmani. Kuigi diabeedile spetsiifi-
liste tüsistuste risk on märgatavalt suurem kui ateroskleroosiga seotud haiguste
risk, põhjustavad siiski rohkem haigestumisi ja surmasid kardiovaskulaarsed hai-
gused. [17] Teadaolevalt tekivad diabeedihaigetel aterosklerootilised muutused kii-
remini ja varem kui tervel inimesel.

4. Diabeedi epidemioloogia

4.1. Epidemioloogia maailmas

Diabeet on üks enam levinud krooniline haigus maailmas. Seoses ülemaailmsete majanduse arengust ning urbaniseerumisest tingitud elustiilimuutustega, näitab diabeedi levik kõikjal maailmas kasvutendentsi. [21] Maailma Terviseorganisatsiooni (World Health Organization, WHO) 2011. aasta augusti andmete kohaselt on maailmas diabeeti haigestunud 346 miljonit inimest. [14]. Samas oli Rahvusvahelise Diabeediliidu (International Diabetes Federation, IDF) tehtud uuringu kohaselt 2011. aastal diabeet juba 366 miljonil inimesel maailmas. Kui praegune trend jätkub, siis aastaks 2030 on maailmas umbes 552 miljonit diabeedi all kannatavat inimest. [21; 15] Kui hetkel on ülemaailmseks diabeedi levimuseks täiskasvanud elanikkonna hulgas 8,3%, siis 2030. aastaks prognoositakse levimuseks 9,9%. [15]

Suurim diabeedi levimus on IDFi uuringu [21] andmetel Lähis-Ida ja Põhja-Aafrika, Põhja-Ameerika ja Kariibi mere ning Vaikse ookeani lääne regiooni madala ja keskmise sissetulekuga riikides. Nimetatud uuringu andmetel elab 80% kogu maailma diabeedihaigetest just madala ja keskmise sissetulekuga riikides. Kuigi suhkurtõve haiguskoormus on kasvav kõigis maailma riikides, prognoositakse järgneva 19 aasta jooksul diabeedi leviku suurimat proportsionaalset kasvu Aafrika regioonis.

Diabeet ning selle tüsistused on olulisteks enneaegse surma põhjusteks. Enamikus suure sissetulekuga riikidest peetakse seda neljandaks või viiendaks peamiseks surma põhjuseks. Samas on diabeedi põhjustatud tegeliku suremuse väljaselgitamine keeruline, kuna suurem osa surmajuhtudest on põhjustanud suhkurtõve tüsistused ning diabeeti diagnoosina surmaregistrites ei kajastata. IDFi uuringus leiti modelleerimise tulemusena, et 2011. aastal suri maailmas diabeedi tagajärjel umbes 4,6 miljonit 20–79 aastast inimest, mis on 8,2% selle vanusegrupi surmadest. [15]

Eelmainitud uuringus vaadeldi diabeedi levimust ja suremust ka erinevate regioonide lõikes. Vastavalt uuringu tulemustele oli 2011. aastal diabeedi levimus 20–79-aastaste täiskasvanute seas Euroopas 8,1%. Suurima diabeedi levimusega Euroopa regiooni riik oli Venemaa (10%), madalaim oli diabeedi levimus Moldovas (vaid 2,8%). Kõrge diabeedi levimusega Euroopa riigid on lisaks Venemaale ka Poola, Valgevene, Läti, Leedu ja Kasahstan. 2011. aastal oli Euroopas iga kümnes surm põhjustatud diabeedist.

2. tüüpi diabeedi oluliseks riskiteguriks on vanus. 2011. aastal oli kolmandik Euroopa regiooni populatsioonist vähemalt 50 aasta vanused ning eeldatakse, et 2030. aastaks moodustab selle vanuserühma osakaal juba 40% rahvastikust. Rahvastiku vananemise üheks tagajärjeks on glükoositaluvuse häire ning 2. tüüpi diabeedi esinemise kasv. Probleemaatiliseks on muutumas ka 2. tüüpi suhkurtõve levimus laste seas, mida põhjustab vähene füüsiline aktiivsus ja ülekaalulisus. [15]

Kuna 2. tüüpi diabeet võib ilma subjektiivsete vaevuste ja märgatavate sümptomiteta kulgeda aastaid, on diabeedihaigete arv maailmas selgelt alahinnatud. IDFi hinnangul on maailmas ligikaudu 183 miljonit inimest, kes põevad diagnoosimata diabeeti. Enamasti on sellisel juhul tegu just 2. tüüpi diabeediga. [15]

4.2. Epidemioloogia Eestis

IDFi analüüsi kohaselt oli diabeedi levimus Eesti täiskasvanud rahvastiku seas 2011. aastal 9,1%. Analüüsi käigus prognoositi, et levimus tõuseb 2030. aastaks 10,3%-ni. [22] Samas on oluline märkida, et selles analüüsis ei kasutatud Eesti andmetel tehtud levimusuuringu tulemusi, vaid Eestile ja paljudele teistele Ida-Euroopa riikidele ekstrapoleeriti Poolas tehtud uuringute tulemused [23; 24].

2008. aastal uuriti suhkurtõve levimust, kasutades Väike-Maarja rahvastikurühma vanuses 25–70 eluaastat. Valimi vanuseline ja sooline jaotus vastas Eesti rahvastikule. Suhkurtõve levimuseks saadi täiskasvanud elanikkonna hulgas 8,7%, mis oli seni Eesti kohta avaldatud hinnangulistest andmetest märgatavalt suurem. Autorid järeldasid, et suure tõenäosusega on kogu Eesti rahvastiku diabeedi levimus oluliselt suurem kui Poola andmetelt ekstrapoleeritud tulemused. [25]

Novembrist 2008 kuni maini 2009 viidi kolmes Eesti maakonnas läbi populatsiooni põhine ainevahetushäirete uuring, milles muuhulgas hinnati ka diabeedi levimust täiskasvanud (20–74 aastat) rahvastikus [26]. Vaadeldava populatsiooni suuruseks oli 495 isikut, kellest 43% olid mehed. Populatsiooni diabeedi levimuseks saadi 8% (95% CI 5,7–10,7%). Meeste seas oli diabeedi levimus 9% ning naiste seas 7%. Eesti 2009. aasta rahvastiku koosseisuga kohandamise tulemusena saadi diabeedi levimuseks populatsioonis 7% (95% CI 4,8–9,3%). Lisaks diabeedile hinnati ka diabeedieelsete seisundite, nagu glükoositaluvuse häire (IGT) ning paastuglükoosi häire (IFG) levimust täiskasvanud rahvastiku hulgas. Glükoositaluvuse häire levimus oli kohandatud andmetel 8,0% (95% CI 5,6–10,4%) ning paastuglükoosi häire levimus 5,1% (95% CI 3,0–7,1%). Uuringu tulemuste põhjal järeldati, et Eesti diabeedieelsete seisundite levimus on võrreldav teiste Euroopa riikide levimusnäitajatega. [27]

Kõigis kolmes Eesti uuringus hinnati diabeedi levimust täiskasvanud rahvastiku hulgas. Kuna 2. tüüpi diabeeti põevad eelkõige täiskasvanud ning kõigist diabeedihaigetest on 90–95% 2. tüüpi diabeedi haiged, võib eeldada, et nimetatud uuringute tulemused kajastavad eeskätt 2. tüüpi suhkurtõve levimust Eestis.

Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika andmetel haigestus 2010. aastal Eestis esmakordselt 2. tüüpi diabeeti ligi 3800 vähemalt 20 aastast inimest 100 000 elaniku kohta (vt tabel 1). Suurima osa haigestujatest moodustasid 65-aastased või vanemad isikud. Seejuures ei avalda sugu olulist mõju diabeeti haigestumisele.

Tabel 1. Esmahaigestumine Eestis 2. tüüpi diabeeti 2010. aastal 100 000 elaniku kohta [28]

Vanus	Esmahaigestumus/100 000
20–44	231
45–64	1521
≥ 65	2530

Nagu mujal maailmas, on ka Eesti puhul alust arvata, et diabeedi levik Eesti rahvastikus on aladiagnoosimise tõttu suurem, kui siiani arvatud. Suhkurtõve ulatuslik levik ja haiguse levimuse edasine kasv on oluline meditsiiniline probleem, mis on tervishoiule järgnevatel aastatel tõsine katsumus.

5. Diabeedi diagnoosimine ja ravi

5.1. Diabeedi diagnoosimine

Eestis on 2. tüüpi diabeedi diagnoosimise ja ravi aluseks 2008. aastal avaldatud ravijuhend [29]. Selle põhjal on diabeedi diagnoosimise kriteeriumiteks:

- glükoos paastuplasmas (FPG) $\geq 7,0$ mmol/l või
- hüperglükeemia sümptomaatika ja juhuslik plasmaglükoos $\geq 11,1$ mmol/l või
- glükoositaluvuse proovis 2 h pärast 75 g glükoosi manustamist glükoos plasmas $\geq 11,1$ mmol/l.

Glükohemoglobiini väärtust (HbA1c) kasutatakse veresuhkru kontrolli hindamiseks ning diabeedi ravi efektiivsuse peamise näitajana. Ameerika Diabeedi Assotsiatsioon (ADA) soovib HbA1c üldist eesmärkväärtust $< 7\%$, et vältida mikrovaskulaarsete tüsistuste teket. Eesti ravijuhendi järgi on eesmärkväärtus diabeediga patsiendi esmasel jälgimisel $\leq 6,5\%$, kuid järjest enam rõhutatakse nn individualiseeritud ravi tähtsust, kus eesmärkväärtus sõltub patsiendist. Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni ja Euroopa Diabeediuuringute Assotsiatsioon (EASD) soovib [30] intensiivsemat diabeediravi esmatele, noorematele, lühema haiguskestuse ja ilma raskete tüsistuste ning kaasuvate haigusteta patsientidele (HbA1c eesmärkväärtus 6–6,5%). Vanemate, pika anamneesi ja oluliste tüsistuste ning kaasuvate haigustega patsientide ravi peab olema ettevaatlikum (HbA1c eesmärkväärtus 7,5–8,0% või kõrgem).

Diabeedi tüsistuste teke on seotud HbA1c tasemega. UKPDSi (United Kingdom Prospective Diabetes Study) uuringus leiti, et keskmise HbA1c taseme langusel 1 protsendipunkti võrra langes diabeediga seotud surmade risk 21% võrra, müokardiinfarkti risk 14% võrra ja mikrovaskulaarsete tüsistuste risk 37% võrra [31].

5.2. Diabeedi ravi

Suukaudselt manustatavad ravimid

Kehakaalu jälgimine, füüsiline aktiivsus ning teadlik toitumine on osa diabeedi ravist. Kuna sageli kaasneb diabeediga ülekaalulisus, siis on mõõdukas kehakaalu vähenemine soovitatav, kuna see vähendab insuliinresistentsust. [32]

2. tüüpi diabeedi farmakoloogiline ravi hõlmab mitmeid ravimirühmi – biguaniidid, sulfonüüluuread, tiasolidiindioonid, meglitiniidid (müügiluba olemas, kuid ei ole Eestis soodusravimid), alfa-glükosidaasi inhibiitorid (ei ole Eestis registreeritud), dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorid, glükagoonilaadse peptiid 1 retseptori (GLP-1) agonistid, SGLT-2 inhibiitorid. Samuti kasutatakse 2. tüüpi diabeedi raviks nimetatud toimeainete kombinatsioone ja insuliini.

Metformiin on biguaniidide klassi kuuluv ravim, mis on 2. tüüpi diabeedi esma- valiku ravim. Metformiin monoterapiana vähendab HbA1c taset 1–2 protsendipunkti võrra. Kõrvaltoimed on seedetraktiga seotud. Metformiini monoterapiat ei põhjusta hüpoglükeemiat. Samuti on metformiini toime kehakaalule enamasti neutraalne. [33] Metformiini toime veresuhkru taseme muutusele võib avalduda kolm kuud pärast ravi algust [34]. Metformiin on vastunäidustatud neerupuudulikkuse korral.

Sulfonüüluuread (glibenklamiid (USAs gliburiid), glipisiid, gliklasiid, glimepiriid) on metformiinile sarnase efektiivsusega vähendades HbA1c taset 1–2 protsendipunkti võrra. Peamiseks kõrvaltoimeks on hüpoglükeemia, mis võib sagedamini tekkida eakatel patsientidel. Lisaks on sulfonüüluureadele iseloomulik kehakaalu suurenemine u 2 kg. [33] Sulfonüüluuread kuuluvad teise valiku ravimite hulka.

Tiasolidiindioonid ehk glitasoonid ehk PPAR- γ agonistid (pioglitason, rosiglitason) langetavad monoterapiana HbA1c taset 0,5–1,4 protsendipunkti võrra. Kõrvaltoimed on kehakaalu suurenemine, vedelikupeetus ning südamepuudulikkuse risk. [33] Kuna rosiglitasoni kohta on selgunud, et ravim võib põhjustada ohtlikke kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid ja on seetõttu ägeda koronaarsündroomi ning isheemiatõvega patsientidel vastunäidustatud, siis kõrvaldati ravim 2010. aastal Euroopa Liidus kasutuselt. Pioglitasoni kasutamisel ei ole kardiovaskulaarse riski suurenemist täheldatud [35]. Vastavalt Eesti ravijuhendile on glitasoone soovitatud kasutada suukaudseks kolmikraviks metformiini ja sulfonüüluurea preparaadiga või suukaudseks kaksikraviks metformiini või sulfonüüluurea preparaadiga juhul, kui ravi alustamine või jätkamine metformiini või sulfonüüluurea preparaadiga on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

DPP-4 inhibiitorid (sitagliptiin, linagliptiin, saksagliptiin, vildagliptiin, alogliptiin) langetavad monoterapiana HbA1c taset 0,5–0,8 protsendipunkti võrra ning ei tekita hüpoglükeemiat. Samuti ei mõjuta DPP-4 inhibiitorid kehakaalu. [33] DPP-4 inhibiitoreid kasutatakse kaksik- või kolmikravi osana koos teiste suukaudselt manustatavate diabeediravimitega. 2009. aastal lisati sitagliptiinile näidustus ka-

sutamiseks monoterapiana, kui metformiin on vastunäidustatud või kõrvaltoimete tõttu sobimatu.

SGLT-2 inhibiitor (dapaglifloosin) on naatriumsõltuva glükoosi kaastransportija 2 (SGLT-2) inhibiitor, mis erineb teistest seni kasutusel olnud ravimitest selle poolest, et kutsub esile glükoosi eritumise neerude kaudu. Seega ei sõltu erinevalt teistest ravimitest dapaglifloosiini toime kõhunäärme β -rakkude funktsioneerimisest.

Süstitavad ravimid

Süstitava ravimivormina on Eestis kasutusel insuliin ja glükagoonilaadse peptiid 1 (GLP-1) retseptori agonistid eksenatiid ja liraglutiid. Eksenatiid vähendab HbA1c taset 1,5 protsendipunkti võrra. Eksenatiid vähendab kehakaalu 2–3 kg võrra. Sagedaseks kõrvaltoimeks on seedetraktiga seotud nähud: 30–45% patsientidest tekib iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus [33]. Liraglutidi võime vähendada HbA1c taset on veidi tugevam kui eksenatiidil. Samas on liraglutidi toime kehakaalule sarnane eksenatiidile. [36]

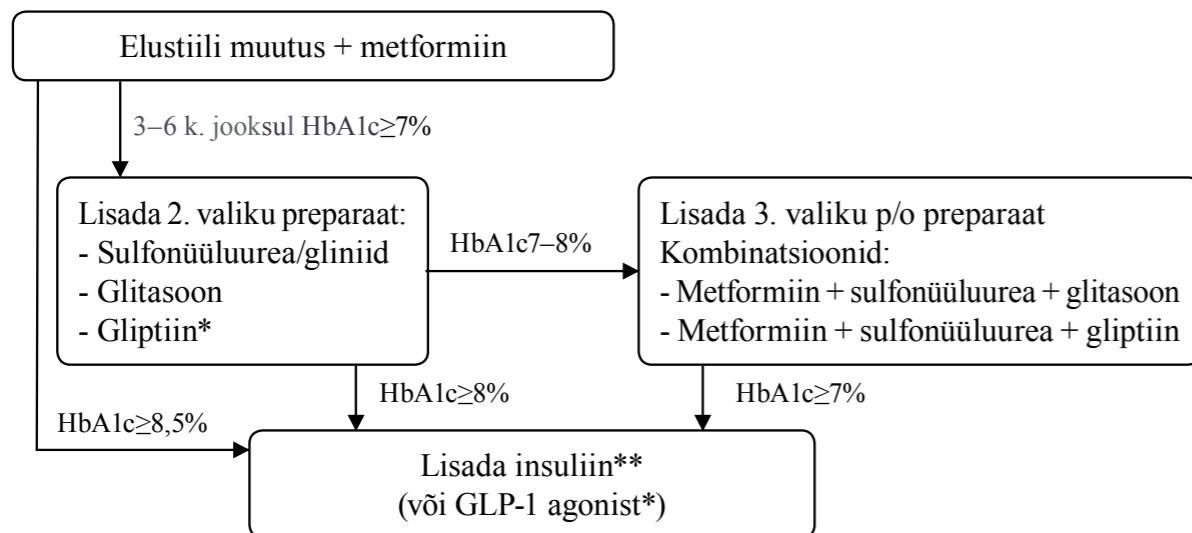
Eksenatiidi ja liraglutidi 75% soodumääraga kompenseerimise eelduseks on $KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ning see, et suukaudsed diabeediravimid maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.

Insuliin lisatakse Eestis kehtiva ravijuhendi kohaselt 2. tüüpi diabeedi raviskeemi, kui suukaudse mono- või kombineeritud teraapiaga ei ole võimalik saavutada HbA1c eesmärkväärtust. Insuliini kombineeritakse ka metformiini, sulfonüüluurea ja glitasooni või gliptiiniga. Insuliinravi on eelistatud kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel.

Diabeediravimite kombineerimine

Turner on 1999. aastal avaldatud uuringus [37] hinnanud, et pikema aja jooksul vajab järjest enam patsiente mitut ravimit glükoositaseme eesmärkväärtuste saavutamiseks. Kolmandaks aastaks peale haigestumist vajas 50% patsientidest enam kui ühte ravimit, kuna monoterapiaga ei saavutatud HbA1c eesmärkväärtust 7%. 9 aasta möödudes ravi algusest vajas 75% patsientidest enam kui ühte ravimit.

2. tüüpi diabeedi ravi vastavalt Eesti 2008. aasta ravijuhendile kirjeldab alltoodud joonis.



* Gliptiinide ja GLP1-agonistide pikaajalise ohutuse kohta puuduvad andmed.

** Insuliini kasutatakse kombinatsioonis metformiini ja/või sulfonylureaaga.

Metformiini talumatuse korral võib kasutada pioglitasoni ja insuliini kombinatsiooni, insuliini ja rosiglitasoni võib kombineerida vaid erandjuhtudel.

Joonis 3. Teist tüüpi diabeedi ravi algoritm [29]

Esmavaliku ravim on metformiin, millele lisatakse ebapiisava ravitulemuse korral teine toimeaine. Kahn on leidnud [38], et 5 aastat pärast ravi alustamist oli metformiini monoterapia ebapiisav 21% juhtudest. 2012. aastal avaldatud 5 aastat kestnud uuringus [39] leiti, et kui uuringu alguses kasutas 14% patsientidest insuliini (ja neist 7% kasutas lisaks suukaudset diabeediravimit), siis 5 aasta pärast suurenes insuliini kasutajate hulk 31%-ni (21% neist kasutasid lisaks suukaudselt manustatavat diabeediravimit).

6. Sitagliptiini efektiivsus ja ohutus

Sitagliptiini (Januvia, Ristaben, Tesavel, Xelevia; tootja Merck Sharp & Dohme) näidustused on Ravimiregistri järgi:

- monoterapijana patsientidel, kellel ainult dieedi ja füüsilise koormusega ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist ja metformiini ei saa tarvitada vastunäidustuste või talumatuse tõttu;
- kaksikravina kombinatsioonis metformiiniga või sulfonylureaaga või tiasoliddiindiooniga, kui dieedi ja füüsilise koormuse ning ainult ühega neist ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist;
- kolmikravina kombinatsioonis sulfonylurea ja metformiiniga, kui dieedi ja füüsilise koormuse ning nende kahe ravimiga ei ole saavutatud veresuhkru sisalduse piisavat vähenemist.

Sitagliptiin kuulub Eestis soodusravimite nimekirja ja sellel on 75%/90% soodusmäär suhkurtõve (RHK-10 koodid E11 ja E14) kaksikraviks ja kolmikraviks koos metformiini ja/või sulfonylurea preparaadiga.

Sitagliptiini efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel lähtuti uuringutest ja meta-analüüsist, mille kaasamise meetodikat on kirjeldatud peatükis 2. Uuringute lühikokkuvõtteid on toodud Lisas 3.

Uuringutes on võrreldud sitagliptiini efektiivsust 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kes on varem haigust kontrolli all hoidnud dieedi ja füüsilise koormusega, keda on ravitud metformiiniga või kes kasutavad sitagliptiini kombinatsioonis teiste suukaudsete diabeediravimitega. Efektiivsuse näitamiseks kasutati HbA1c taseme muutust algväärtusest võrreldes platseeboga või teiste antihüperglükeemiliste ainete. Peamised efektiivsusnäitajad on toodud tabelis 2 monoterapia kohta ning tabelis 3 kombinatsioonravi kohta.

Sitagliptiin annuses 100 mg monoterapijana vähendas uuringutes osalenud patsientide HbA1c taset 0,48–0,70 protsendipunkti võrra. Kehakaalu vähenemine monoterapia uuringutes oli vahemikus 0,1–0,9 kg.

Tabel 2. Sitagliptiini monoterapia uuringute kokkuvõte

Uuring	Uuringu kestus nädalad	Ravimid (patsientide arv ravirühmas)	HbA1c algtase %	HbA1c taseme muutus algtasemest protsendipunkt	Patsientide osakaal (%), kes saavutasid HbA1c taseme alla 7%	Kehakaalu muutus kg	Hüpo-glükeemia esinemissagedus %
Raz 2006 [40]	18	SIT (193) PI (103)	8,04 8,05	-0,48 0,12	35,8 15,5	-0,6 -0,7	1,5 0
Aschner 2006 [41]	24	SIT (229) PI (244)	8,01 8,03	-0,61 0,18	40,6 16,8	-0,2 -1,1	1,3 0,8
Nonaka 2008 [42]	12	SIT (75) PI (75)	7,5 7,7	-0,65 0,41	58,1 14,5	-0,1 -0,7	0 0
Chan 2008 [43]	54	SIT (65) PI/GLIP* (26)	7,6 7,8	-0,70 -0,80	-	-0,9 0,0	4,6 23,1

SIT – sitagliptiin 100mg, PI – platseebo, GLIP – glipisiid, *platseebot saanud lülitati 12. nädalal ümber glipisiidile

Kombinatsioonravis sitagliptiini lisamine metformiinile vähendas HbA1c taset 0,45–1,7 protsendipunkti võrra. HbA1c taseme muutuse kirjeldamisel on oluline märkida, et muutus on seda suurem, mida kõrgem on HbA1c algtase.

Tabel 3. Sitagliptiini ja teiste diabeediravimite kombinatsioonravi uuringud

Uuring	Uuringu kestus nädalad	Ravimid (patsientide arv ravirühmas)	HbA1c algtase %	HbA1c taseme muutus algtasemest protsendipunkt	Patsientide osakaal (%), kes saavutasid HbA1c taseme alla 7%	Kehakaalu muutus kg	Hüpo-glükeemia esinemissagedus %
Charbonnel 2006 [44]	24	SIT+MET (453)	7,9	-0,67	47	-0,6	1,3
		MET+pl (224)	8,03	-0,02	18	-0,6	2,1
Rosenstock 2006 [45]	24	SIT+PIO (175)	8,05	-0,85	45	1,8	1,1
		PIO+pl (178)	8,0	-0,15	23	1,5	0
Williams-Herman 2010 [46]	104	SIT+MET* (96)	8,7	-1,4	45	0	2,6
		SIT+MET**(105)	8,6	-1,7	60	-1,2	4,9
Nauck 2007 [47]	52	SIT+MET (588)	7,48	-0,67	63	-1,5	5
		GLIP+MET (584)	7,52	-0,67	59	1,1	32
Seck 2010 [48]	104	SIT+MET (248)	7,3	-0,54	63	-1,6	5,3
		GLIP+MET (256)	7,3	-0,51	59	0,7	34,1

Uuring	Uuringu kestus nädalad	Ravimid (patsientide arv ravirühmas)	HbA1c algtase %	HbA1c taseme muutus algtasemest protsendipunkt	Patsientide osakaal (%), kes saavutasid HbA1c taseme alla 7%	Kehakaalu muutus kg	Hüpo-glükeemia esinemissagedus %
Hermansen 2007 [49]	24	SIT+MET+GLIM (222)	8,34	-0,45	17	0,8	12,2
		MET+GLIM+pl (219)	8,34	0,28	4,8	-0,4	1,8

*100 mg sitagliptiini + 1000 mg metformiini;

**100 mg sitagliptiini + 2000 mg metformiini;

pl – platseebo; SIT – sitagliptiin; MET – metformiin; GLIM – glimepiriid; GLIP – glipisiid; PIO – pioglitason

Ohutuse ja talutavuse kirjeldamisel hinnati kõrvaltoimete esinemist – hüpo-glükeemia episoodid, seedetraktiga seotud vaevused, infektsioonide esinemine ja kehakaalu muutus. Hüpo-glükeemia esinemissagedus oli märgavalt suurem kaks aastat kestnud uuringus, kus kasutati glipisiidi ja metformiini kombinatsiooni (34,1%), seevastu sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonis esines hüpo-glükeemiat 5,3% [48]. Sitagliptiini kasutamisel on teatatud rasketest pankreatiidi ja ülitundlikkusreaktsioonide tekkest [1].

Uuring mõõduka ja tõsise neerupuudulikkusega patsientidel [43] näitas, et sitagliptiin oli annuse kohandamisel hästi talutav ning efektiivne. Juhtudel, kus metformiin on sobimatu, võib olla vajalik gliptiini ja sulfonüüluurea kombinatsiooni kasutamine. Seejuures peaks arvestama, et sulfonüüluurea doosi tuleks vähendada, kui seda kasutatakse kombinatsioonis sitagliptiiniga neerupuudulikkusega patsientidel.

Cochrane'i ülevaates [2] leiti, et sitagliptiin põhjustab teistest ravimitest sagedamini infektsioone. Seevastu leiti teises meta-analüüsis [50], et infektsioonide esinemine oli sarnane platseebo ja sitagliptiini monoterapia korral.

Sitagliptiini pikaajaline mõju kehakaalule on ebaselge, kuna enamik uuringutest kestis kuus kuud. Siiski võib tõenäoliselt pidada sitagliptiini mõju kehakaalule neutraalseks.

DPP-4 inhibiitorite pikaajalise ohutuse kohta on piiratud hulgal andmeid, mis puudutavad kardiovaskulaarset riski ja suremust. 2013. aasta septembris ilmus kardiovaskulaarse ohutuse uurimus [51], kus kasutati saksagliptiini ja platseebot. Uurimuses kirjeldatakse 16 492 patsiendi ravitulemusi 2,1 aasta jooksul ja leitakse, et saksagliptiiniga ravitud haigetel ei suurenenud südamisheemiatõvest tingitud sündmuste arv, kuid suurenes südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseeritute arv.

Kokkuvõttes on DPP-4 inhibiitorid HbA1c taseme langetamisel vähem efektiivsed kui teiste antihüperglükeemiliste ainete monoterapiad, kuid nende eeliseks on neutraalne mõju kehakaalule ning hüperglükeemia tekkimise madalam risk. Kombinatsioonravi osana on sitagliptiin efektiivne HbA1c eesmärkväärtuse saavutamisel.

7. Dapaglifloosiini efektiivsus ja ohutus

Dapaglifloosiini (Forxiga, Bristol-MyersSquibb/AstraZeneca) näidustused on Ravimiregistri järgi:

- monoterapiana, kui ainult dieet ja füüsiline treening ei too kaasa piisavat vere glükoosisalduse kontrolli patsientidel, kel peetakse metformiini talumatuse tõttu sobimatuks;
- kombinatsioonis teiste glükoosisaldust vähendavate ravimitega, kaasa arvatud insuliin, kui need koos dieedi ja füüsilise treeninguga ei taga vere glükoosisalduse piisavat kontrolli.

Dapaglifloosiin ei kuulu Eestis soodusravimite nimekirja, kuid sellekohane taotlus on esitatud Sotsiaalministeeriumile veebruaris 2013.

Dapaglifloosiini efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamisel lähtuti uuringutest ja meta-analüüsist, mille kaasamise meetodikat on kirjeldatud peatükis 2. Uuringute kokkuvõttes on esitatud Lisas 4. Peamised dapaglifloosiini efektiivsuse tulemusnäitajad kliinilistes uuringutes olid HbA1c taseme muutus, kehakaalu muutus ja süstoolse vererõhu muutus (vt tabel 4).

Uuringute andmetel vähendas dapaglifloosiin annuses 10 mg monoterapiana HbA1c taset võrreldes platseeboga 0,66 protsendipunkti võrra [52]. Kehakaalu vähenemine dapaglifloosiini 10 mg annusega monoterapias korral oli 0,9 kg võrreldes platseeboga, kuid muutus ei olnud statistiliselt oluline [52]. 5 mg annusega saavutati statistiliselt oluline kehakaalu vähenemine 1,73 kg [53].

Kombinatsioonis metformiini või insuliiniga langetas dapaglifloosiin annuses 10 mg HbA1c taset 0,30–0,78 protsendipunkti võrra. Kahes meta-analüüsis [54, 55] leiti, et võrreldes platseeboga langetas dapaglifloosiin HbA1c taset 0,53 ja 0,54 protsendipunkti võrra. Dapaglifloosiiniga ravitute rühmas vähenes kehakaal 1,5–4,54 kg võrra. Dapaglifloosiin langetas kirjeldatud uuringutes süstoolset vererõhku kuni 4,3 mmHg võrra. Ühes uuringus [4], kus võrreldi dapaglifloosiini ja sulfonüüluurea toimet, selgus, et dapaglifloosiin ja glipisiid langetasid 52 nädalat kestnud uuringus HbA1c taset sama palju – 0,52 protsendipunkti võrra.

Tabel 4. Dapaglifloosiini kombinatsioonravi uuringute kokkuvõte

Uuring	Uuringu kestus nädalad	Ravikombinatsioon (patsientide arv ravirühmas)	HbA1c algtaase %	HbA1c taseme muutus algtasemest protsendipunkt	Süstoolse vererõhu muutus algväärtusest mmHg	Kehakaalu muutus kg	Hüpoplükeemia esinemis sagedus %
Nauck 2011 [4]	52	DAPA+MET (400)	7,69	-0,52	-4,3	-3,22	3,5
		GLIP+MET (401)	7,74	-0,52	0,8	1,44	40,8
Bolinder 2013 [5]	102	DAPA+MET (60)	7,19	-0,30	-2,70	-4,54	4,4
		MET+pl (49)	7,16	0,12	0,10	-2,12	5,5
Bailey 2013 [6]	102	DAPA*+MET (135)	7,92	-0,78	-0,3	-1,74	5,2
		MET+pl (137)	8,12	0,02	1,5	1,36	5,8
Wilding 2013 [7]	104	DAPA*+INS (194)	8,57	-0,78	-4,0	-1,50	60,7
		INS+pl (193)	8,47	-0,43	-1,3	1,83	61,9

DAPA – dapaglifloosiin; MET – metformiin; GLIP – glipisiid; pl – platseebo; * dapaglifloosiin annuses 10 mg; INS – insuliin

Hüpoplükeemia esinemissagedus dapaglifloosiini ja metformiiniga ravitute rühmas oli 3,5–5,2% ning insuliini ja dapaglifloosiini kombinatsioonravi puhul 60,7%. Dapaglifloosiiniga ravitutel on täheldatud sagedasemat genitaal- ja urotrakti infektsioonide esinemist – dapaglifloosiini rühmas esinemus ligikaudu 14% juhtudel, platseebo rühmas 3% juhtudel. Samuti on ühes uuringus [7] välja toodud, et dapaglifloosiin võib olla seotud põie-, rinna- ja eesnäärme vähi tekkega, kuigi statistiliselt ei suudetud seost tõestada.

Kokkuvõttes on dapaglifloosiin HbA1c taseme langetamisel sarnase efektiivsusega kui juba kasutusel olevad sulfonüüluuread, DPP-4 inhibiitorid ja tiasolidiindioonid.

Seni ei ole avaldatud uuringuid, mis võrdleks otseselt dapaglifloosiini ja DPP-4 inhibiitoreid. Selleks, et võrrelda omavahel dapaglifloosiini ja sitagliptiini efektiivsust, kasutati käesoleva raporti kulutõhususe analüüsi sisenditena kaudsel võrdlusel põhineva meta-analüüsi (*network meta-analysis*) tulemusi [56]. Selles meta-analüüsis leiti, et sitagliptiin ja dapaglifloosiin on sarnase efektiivsusega, kuid dapaglifloosiinil oli suurem kehakaalu vähendav toime – keskmine erinevus plat-

seebost vastavalt +0,32 kg ja -2,04 kg. Selle meta-analüüsi tulemused on esitatud Lisa 4 lõpus olevas tabelis ja neid kasutati mudeli sisenditena (ptk 9, tabel 8) dapaglifloosiini ja sitagliptiini efektiivsuse kohta.

8. Kokkuvõtted sitagliptiini ja dapagliflosiini kulutõhususe uuringutest

Sitagliptiini ja dapagliflosiini kulutõhususe kirjeldamisel lähtuti uuringutest ja analüüsides, mille kaasamise metoodikat on kirjeldatud peatükis 2. MEDLINEi andmebaasist leiti sitagliptiini kulutõhususe kohta kaks artiklit ja ühe uuringu abstrakt. Kuna dapagliflosiini kohta ei ole kulutõhususe analüüse avaldatud, esitatakse raportis kokkuvõtted tervisetehnoloogiate hindamisega tegelevate asutuste hinnangutest AstraZeneca kulutõhususe analüüsile dapagliflosiini kohta.

Sitagliptiini kulutõhususe uuringud

1. Sinha 2010 [57]

USA uuringus hinnati gliburiidi, eksenatiidi ja sitagliptiini kaksikravis metformiiniga Markovi mudeli abil. Mudelis oli kohort 25–64-aastastest diabeedihaigetest, keda jälgiti kuni 95 aasta vanuseni või surmani. Eeldati, et eksenatiidil, sitagliptiinil ja gliburiidil on diabeedi ravis sarnane efektiivsus, kuid nende erinevus seisneb kõrvalmõjude esinemises. Kõrvalmõjudena hinnati kehakaalu muutuse, hüperglükeemia, iivelduse / seedetrakti kõrvalmõjude, ülemiste hingamisteede infektsioonide esinemist ning seda, kas ravimit peab süstima. Eeldati, et patsiendid, kes põevad hüpertooniat, saavad lisaks antihüpertensiivseid ravimeid ning hüperkolesteroleemiaga haiged statiine.

Ravikuludena kasutati mudelis ravimite metformiini, gliburiidi, sitagliptiini, eksenatiidi ja NPH insuliini kulusid ning süstimise, veresuhkru jälgimise ja ambulatoorse ravi kulusid. Tüsistuste ravikuludena kaasati nefropaatia, neuropaatia, retinopaatia, südame isheemiatõve ja insuldiga kaasnevad kulud: ambulatoorse ja statsionaarse ravi, arsti külastuse ja ravimite kulud. Väljundi hindamiseks kasutati QALYsid. Hinnatavad kulud ja terviseväljundid diskonteeriti määraga 3% aastas.

Sitagliptiini puhul oli ICER tervishoiu rahastaja perspektiivist 170 000 USA dollarit (130 800 €) ühe lisanduva QALY kohta, võrreldes gliburiidiga. Eksenatiid osutus kallimaks ravimiks kui gliburiid ning ka lisanduvate QALYde hulk oli väiksem. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam ravimite hind, kõrvaltoimete kestus ning sellest tulenev elukvaliteedi halvenemine.

2. Schwarz 2008 [58]

Austria, Soome, Portugali, Šotimaa, Hispaania ja Rootsi andmetel läbi viidud uuringus hinnati sitagliptiini kasutamise kulutõhusust võrrelduna sulfonüüluurea kasutamisega kaksikravis metformiiniga. Kulutõhususe hindamiseks kasutati simulatsioonimudelit JADE (Januvia Diabetes Economic), millesse kaasati hüperglükeemiat põdevad patsiendid (hemoglobiini tase üle 6,5%), keda jälgiti kogu eluea jooksul.

Mudelisse kaasati sulfonüüluurea, metformiini, sitagliptiini, basaalsuliini ning basaal- ja lühitoimelise insuliini kulud ühe päeva kohta. Lisaks kaasati diabeedist põhjustatud tüsistuste kulud esimese tüsistuse tekkimise aasta jooksul. Tüsistusteks olid südame isheemiatõbi, müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, insult, alajäseme veresoonte kahjustus, mis viis ühe jala amputeerimiseni, nägemise kaotus ühest silmast, neerupuudulikkus, samuti suurem müokardiinfarkti, insuldi, südamepuudulikkuse või neerupuudulikkuse tõttu. Diabeedi ravist tulenevate kõrvalmõjude kuludena kasutati hüperglükeemia ja kehakaalu suurenemisega seotud kulusid. Väljundeid hinnati QALYdes. Diskonteerimismäär varieerus sõltuvalt riigist 3–6%.

Võrreldes sitagliptiini sulfonüüluureaga, varieerus ICERi väärtus riigiti 6 000 – 20 000 € lisanduva QALY kohta. Kulutõhusust mõjutasid kõige enam ravimite efektiivsuse hinnangud ning diabeedi tüsistusest ja hüperglükeemiast põhjustatud kulud ning elukvaliteedi halvenemine.

Tabelis 5 on esitatud kulutõhususe hinnangud sitagliptiini ja sulfonüüluurea võrdluses.

Tabel 5. Avaldatud sitagliptiini kulutõhususe uuringute tulemused

Uuring	Piirkond	Ajaperspektiiv aasta	Võrdlusravim	Diskonteerimismäär %	Võidetud QALYd	ICER QALY kohta €
Sinha 2010 [57]	USA	70	Gliburiid (glibenklamiid)	3	0,12	130 800
Schwarz 2008 [58]	Austria, Soome, Portugal, Šotimaa, Hispaania, Rootsi	40	Sulfonüüluurea	3–6	0,04–0,1	6000 – 20 000

Võrreldes sulfonüüluurea preparaatidega, on sitagliptiini kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 6000 – 130 800 eurot lisanduva QALY kohta.

Dapaglifloosiini kulutõhususe hinnangud

Kuna dapaglifloosiini kohta ei ole iseseisvalt teostatud kulutõhususe analüüse avaldatud, esitatakse käesolevas raportis kokkuvõtted tervisetehnoloogiate hindamisega tegelevate asutuste hinnangutest ravimifirmade Bristol-Myers Squibb ja AstraZeneca esitatud kulutõhususe analüüsile dapaglifloosiini kohta.

1. Inglismaa. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2013 [59]

Ravimifirma AstraZeneca esitatud kulutõhususe analüüsis oli dapaglifloosiin võrreldes DPP-4 inhibiitoritega dominantne (st nii efektiivsem kui odavam), võimaldades kokkuvõtte kuludes (149 Englise naela) ning võitu elukvaliteedis (0,02 QALYt).

NICE ei nõustunud mõnede kulutõhususe analüüsi sisendite ja hinnangutega ning esitas järgmised kommentaarid:

- kuna dapaglifloosiini kasutamine annab võrreldes DPP-4 inhibiitoritega võidu QALYdes, mis põhiliselt tuleneb toimest vähendada kehakaalu, ei tohiks mudelis kehakaalu muutusega seotud elukvaliteedi muutuse hinnangud olla liiga suured. NICE pidas sobivaks kasutada elukvaliteedi hinnangu muutust 0,0061 võrra, kui kehamassiindeks muutub ühe ühiku võrra;
- mudelis ülehinnati hüpopoglükeemiast põhjustatud elukvaliteedi halvenemist, kuid selle vähendamine ei avaldanud analüüsi tulemustele olulist mõju;
- mudelis alahinnati genitaal- ja urotraktiinfektsioonidest tulenevat elukvaliteedi halvenemist, kuid selle suurendamine ei avaldanud analüüsi tulemustele olulist mõju.

NICE hindas ravimifirmade Bristol-Myers Squibb ja AstraZeneca poolt välja töötatud diabeediravimite kulutõhususe mudelit valiidses, sest selle mudeliga arvutatud tulemused olid võrreldavad mudeliga CORE arvutatud tulemustega. Kokkuvõttes pidas NICE dapaglifloosiini kulutõhusaks ravimiks ning soovitas seda kasutada kombinatsioonis metformiiniga samadel tingimustel, nagu kasutatakse DPP-4 inhibiitoreid. NICE ei soovitanud kasutada dapaglifloosiini kolmikravina kombinatsioonis metformiini ja sulfonüüluureaga.

2. Šotimaa. The Scottish Medicines Consortium (SMC), 2013 [60]

Dapaglifloosiini kulu-kasulikkuse mudelis projekteeriti kulusid ja efektiivsust patsiendi eluaja (40 aastat) perspektiivis. Kombinatsioonis insuliiniga andis dapaglifloosiin võrreldes DPP-4 inhibiitoriga 0,04 lisanduvat QALYt (ICER 7333 Englise naela). Kombinatsioonis metformiiniga saadi vastavalt 0,099, 0,031 ja 0,098 täiendavat QALYt võrdluses sulfonüüluurea, DPP-4 inhibiitori ja pioglitasoniga. Täiendav kulu (6661 Englise naela) oli väikseim võrdluses pioglitasoniga.

Mudelis mõjutas tulemusi oluliselt kehakaalu muutus. Baasstsenaariumis eeldati, et dapaglifloosiiniga saavutatud kehakaalu vähenemine kestab 2 aastat ning seejärel muutub kehakaal algväärtusega samaks ning kasvab 0,1 kg võrra aastas. Elukvaliteedi võiduks arvestati 0,0171 QALYt 1 kg kehakaalu vähenemise kohta. Mudelis oli dapaglifloosiinil kogu ajaperspektiivi jooksul kehakaalu vähenemise osas eelis võrdlusravimite ees. Kehakaalu suurenemisel ühe ühiku võrra arvestati elukvaliteedi halvenemisega 0,0472 QALYt.

Šotimaa komitee arvates oli mudeli puuduseks lühiajaliste efektiivsustulemuste projitseerimine pikaajaliseks ravitulemuseks. Vaatamata sellele oli SMC otsus kompenseerimise osas positiivne.

3. Austraalia. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2012 [61]

Taotluses olid võrdlusravimiteks sitagliptiin ja pioglitason. Taotlus käsitles dapaglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsioonis metformiini või sulfonüüluureaga. Taotluses võrreldi kaudselt dapaglifloosiini ja sitagliptiini efektiivsust. HbA1c tase mes ei leitud dapaglifloosiini ja sitagliptiini vahel statistiliselt olulisi erinevusi. Ka kõrvaltoimete võrdluses ei täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi. Taotleja oli esitanud kuluminimeerimise analüüsi. Võrdse efektiivsusega annustena käsitleti dapaglifloosiini 10 mg päevas ja sitagliptiini 100 mg päevas. Analüüsi puudusena tõi PBAC välja, et ei kaasatud kõrvaltoimete ravimisega seotud kulutusi. PBAC lükkas otsustamise edasi, kuid hilisem otsus oli positiivne.

Tabelis 6 on võrreldud dapaglifloosiini kulutõhususe hinnanguid (ICER lisanduva QALY kohta), analüüsides ajalist perspektiivi ja kasutatud diskonteerimise määrasid.

Tabel 6. Inglismaa ja Šotimaa kulutõhususe hinnangute kokkuvõtteid dapaglifloosiini kohta

Hinnangu andnud asutus ja aasta	Ajaperspektiiv aasta	Võrdlusravim	Diskonteerimis-määr % (kulud ja väljundid)	ICER QALY kohta Englise nael	ICER QALY kohta €
NICE 2012 [59]	40	DPP-4 inhibiitor	3,5	20 000	23 477
		Sulfonüüluurea		25 153	29 526
SMC 2013 [60]	40	DPP-4 inhibiitor	3,5	10 000	11 738
		pioglitason		6661	7819

Sõltuvalt võrdlusravimist oli dapaglifloosiini ICERi väärtus vahemikus 7819 – 29 526 eurot QALY kohta. Austraalia kompenseerimisotsuses [61] ei olnud täiendkulu tõhususe määrasid välja toodud. Kõigi asutuste hinnangul olid dapaglifloosin ja sitagliptiin HbA1c taseme langetamisel võrdse efektiivsusega ning erinevusi ei täheldatud ka kõrvaltoimete osas.

Erinevate riikide kulutõhususe hinnanguid mõjutasid kõige enam dapaglifloosiini mõju kehakaalule ja sellele omistatud elukvaliteedi hinnangud, samuti kõrvaltoimetest tulenev elukvaliteedi halvenemine. Kokkuvõttes peeti dapaglifloosiini kompenseerimist kaksikravi osana võrdluses DPP-4 inhibiitoritega kulutõhusaks.

9. Kulutõhususe arvutamise metoodika

9.1. Mudeli kirjeldus

Käesolevas raportis kasutatakse 2. tüüpi diabeedi ravimite kulutõhususe hindamiseks Monte Carlo simulatsioonimudelit, mille ravimitootja AstraZeneca esitas Eestis koos taotlusega ravimpreparaadi Forxiga (toimeaine dapaglifloosin) lisamiseks soodusravimite loetellu. See mudel on esitatud koos kompenseerimistaotlusega Suurbritannias NICEile ja Rootsi vastavale asutusele ning tunnustatud nende asutuste poolt sobivaks koos vajadusega kohandada mudelit vastavalt kohalikele ravitavadele.

Monte Carlo simulatsioonimudelis arvutatakse läbi kõik tõenäolised stsenaariumid haiguse kulgemise kohta ning kõikide stsenaariumite tulemused koondatakse. Analüüsiv ajaperiood jaotatakse mudelis võrdse kestusega tsükliteks, mille jooksul võib isik haigestuda diabeedist põhjustatud tüsistustesse või kogeda mõnda ravimi kasutamisest põhjustatud kõrvaltoimet. Iga isik läbib simulatsiooni etteantud arv kordi.

Monte Carlo simulatsiooni alguses on kindlaksmääratud tunnustega grupp isikuid (kohort), keda iseloomustavad demograafilised tunnused (nt vanus, sugu) ja riskitegurid (nt HbA1c tase, kehakaal) ja kelle haiguskulgu ja saatust jälgitakse mudelis aastate jooksul. Kohordi demograafilised tunnused, riskitegurid ning ravimite toime (nt mõju HbA1c tasemele ja kehakaalule) mõjutavad haigestumist diabeedist põhjustatud tüsistustesse. Iga tüsistusega kaasneb elukvaliteedi halvenemine ja ravikulud, mis kumuleeruvad simulatsiooniprotsessi lõpuks.

Käesolevas raportis kasutatava mudeli on välja töötanud ravimitootjad Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca ja selle struktuur on esitatud joonisel 4. Mudel on konstrueeritud programmis Microsoft Excel. Mudel on vanusstruktureeritud (st enamik üleminekutõenäosusi on vanusespetsiifilised) ja dünaamiline (ehk ajas muutuvate sisendparameetritega). Mudeli eesmärgiks on kirjeldada 2. tüüpi diabeediga patsientide elukvaliteeti, tervishoiukulutusi ning täiendkulu tõhususe määra (ICER), võrreldes ravitulemusi tingimustel, kui metformiinile lisatakse gliklasiid, sitagliptiin või dapaglifloosin.

Mudelit on hinnanud eksperdid, kes pidasid mudeli ülesehitust ja loogikat usaldusväärseks. Mudelis kasutatud eelduseid ja sisendandmeid on vastavalt ekspertide

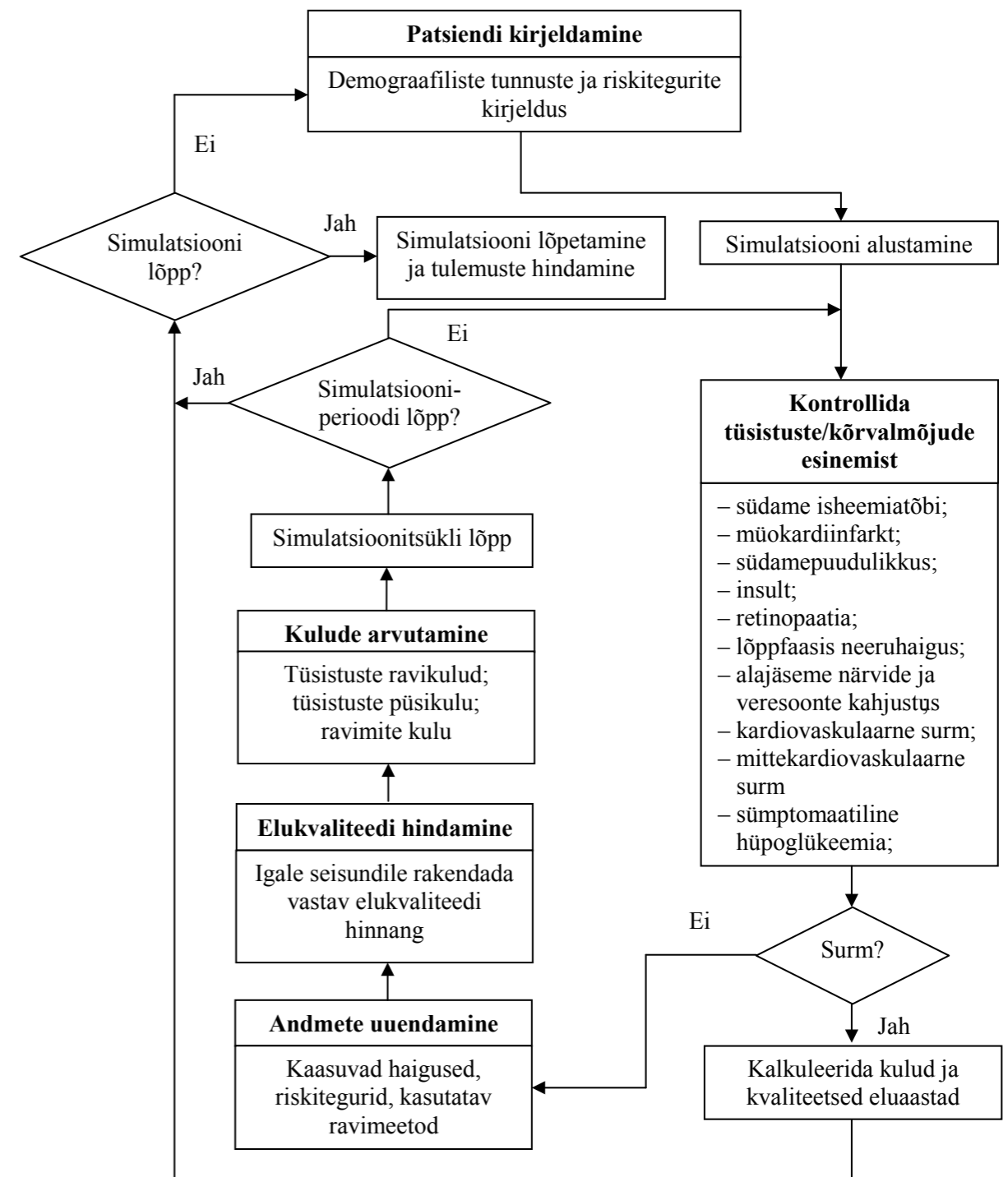
soovitustele muudetud, et need oleksid kooskõlas Eesti ravitavadega. Mudelis muudeti järgmisi eelduseid ja sisendeid:

- ajaperspektiivi lühendati 40 aastalt 5 aastale, sest selleks ajaks on mudelis diabeedihaiged lõpetanud uurimiseluste ravimite kasutamise ja läinud üle insuliini kasutamisele;
- glipisiidi asemel kasutati gliklasiidi, mis on enim kasutatav sulfonüüluurea Eestis;
- pikendati insuliinravile üleminekut, suurendades HbA1c väärtust 7,5%-lt 8,05 %-le, mille juures hakatakse kasutama insuliini;
- korrigeeriti ravimite efektiivsuse andmeid;
- diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud leiti Eesti andmete põhjal.

Ravimite efektiivsuse andmeid korrigeerides vähendati HbA1c taset langetava toime ja dapaglifloosiini kehakaalu vähendava toime ulatust. Samas arvestati, et sitagliptiinil võib olla vähene kehakaalu suurendav toime ning metformiini ja gliklasiidi kombinatsiooni puhul suurendati hüpoglükeemia tekkimise tõenäosust. Korrigeeritud efektiivsuse andmed on esitatud tabelis 8.

Mudelis kirjeldatakse kohorti kuuluvaid patsiente järgmiste tunnuste abil: keskmine vanus diabeedi diagnoosimise hetkel, naiste osakaal, diabeedi kestus aastates alates diagnoosimisest, keskmine pikkus ja suitsetajate osakaal. Lisaks arvestatakse mudelis riskiteguritega, mida võrdlusalused ravimid mõjutavad ja mille muutumisest sõltub tüsistuste teke. Riskiteguriteks on HbA1c tase, üldkolesteroolitase, HDL-kolesterooli tase, süstoolne vererõhk ja kehakaal.

Mudelis võib diabeet põhjustada seitse erinevat tüsistust: südame isheemiatõbi, müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, insult, alajäseme närvide ja veresoonte kahjustus, mille tagajärg on amputatsioon, retinopaatia ja lõppfaasis neeruhaigus. Müokardiinfarkti, südamepuudulikkuse, insuldi ja amputatsiooni tagajärjel võib surra. Lisaks võib surra diabeedist mittesõltuvatel põhjustel. Patsient võib kogeda ravimite tarvitamisest põhjustatud kõrvaltoimeid nagu sümptomaatiline hüpoglükeemia (ei vaja kolmanda osapoole sekkumist [56]) ja raske hüpoglükeemia (vajab kolmanda osapoole sekkumist ehk ravi ja on harvaesinev, kapillaar- või plasmaglükoosi tase on alla 3 mmol/l [56]), urotrakti infektsioon ja genitaalinfektsioon. Antud raportis ei sisalda rasked hüpoglükeemia juhud sümptomaatilise hüpoglükeemia juhtusid.



Joonis 4. Simulatsiooni mudeli diagramm 2. tüüpi diabeedi ravis [62]

Mudelit läbivas hüpoteetilises kohordis (1000 liiget) on kõigil isikutel algfaasis 2. tüüpi diabeet ning kellelgi ei ole eelnevalt diagnoositud ühtegi diabeedist põhjustatud tüsistust. Simulatsiooni algul määratakse kohordi demograafilised tunnused ja riskitegurid. Seejärel läbib iga kohordi liige mudeli 6 kuulise tsükli jooksul. Iga

tsükli algul on isikul teatud risk haigestuda ühte või mitmesse diabeedist põhjustatud tüsistusse. Seejuures määratakse igas tsükli juhuslike numbrite generaatori abil tüsistustesse haigestumise järjekord. Kui tüsistusele järgneb surm, siis kulud ja QALYd summeeritakse ning simulatsioon lõpeb selle isiku jaoks. Seejärel läbib simulatsiooniprotsessi järgmine kohordi liige. Kui tsükli lõpuks pole isikul surmaga lõppevat sündmust toimunud, siis arvutatakse antud tsükli kogetud elukvaliteedi hinnang ning kulud. Simulatsioon jätkub järgmisest tsüklist, kuni täitub analüüsiv ajaperiood (viis aastat) ning seejärel läbib simulatsiooniprotsessi järgmine isik. Kogu simulatsioon lõpeb, kui kõik kohordi liikmed on modelleerimisprotsessi läbinud. Kuigi mudelis võib simulatsiooniperiood kesta kuni patsiendi surmani või vanuseni 100 aastat, piirdui käesoleva raporti jaoks jälgimisperioodiga viis aastat, sest enamik sitagliptiini ja dapaglifloosiiniga ravitavatest patsientidest vajavad viie aasta möödudes insuliinravi.

9.2. Mudeli eeldused ja sisendid

a) Patsientide kohordi demograafilised tunnused ja riskitegurid

Andmed 2. tüüpi diabeedihaigete kohordi demograafiliste tunnuste ja riskitegurite kohta (vt tabel 7) pärinevad meta-analüüsist [56], milles võrreldi dapaglifloosiini, DPP-4 inhibiitoreid, glitasoone ja sulfoonüüluureid.

Mudelis määratakse kohordi demograafilised tunnused simulatsiooni algul ning aja möödudes muutub ainult kohordi vanus ning diabeedi kestus, ülejäänud parameetrid jäävad simulatsiooniprotsessis muutumatuks. Riskitegurite baasväärtused määratakse samuti simulatsiooni algul, kuid nad kõik muutuvad ajas sõltuvalt kasutatavast raviskeemist.

Tabel 7. Kohordi demograafilised tunnused ja riskitegurid [56]

Demograafilised tunnused	Väärtus
Keskmine vanus aasta	57
Naiste osakaal kohordis %	47
Keskmine diabeedi kestus alates diagnoosimisest aasta	5,17
Keskmine pikkus meeter	1,69
Suitsetajate osakaal kohordis %	37

Demograafilised tunnused	Väärtus
Riskitegurid	
HbA1c %	8,05
Keskmine üldkolesteroolitase mmol/l	5,16
Keskmine HDL kolesteroolitase mmol/l	1,14
SBP (mmHg)	133
Keskmine kehakaal (kg)	88

b) Ravimite kliiniline efektiivsus

Gliklasiidi, sitagliptiini, dapaglifloosiini ja insuliini efektiivsuse andmed teise valiku ravimitena (lisaks metformiinile) on esitatud tabelis 8. Dapaglifloosiini peamine eelis sitagliptiini ja gliklasiidi ees on selle kehakaalu vähendav toime. Dapaglifloosiin vähendab esimesel kahel ravimi tarvitamise aastal kehakaalu 2,04 kg, sitagliptiini kasutamisel kehakaal suureneb 0,32 kg. Gliklasiidi ja insuliini kasutamisel kehakaal suureneb vastavalt 1,44 kg ja 1,08 kg võrra ravimi tarvitamise esimesel aastal. Loomulik kehakaalu suurenemine on mudelis 0,1 kg aastas, mida rakendatakse, kui ravimite tarvitamine enam kehakaalule mõju ei avalda.

Gliklasiidil, sitagliptiinil ja dapaglifloosiinil on HbA1c tasemele sarnane mõju. Mudelis eeldatakse, et ravimid vähendavad HbA1c taset ainult esimesel aastal ja alates teisest aastast mõju kaob. Alates teisest aastast rakendatakse mudelis koeffitsienti (ingl *slope coefficient*) 0,759, mis näitab HbA1c taseme suurenemist aastas [63].

Sitagliptiini ja dapaglifloosiini vahel ei ole statistiliselt olulist erinevust hüpopoglükeemia tekkimise tõenäosustes. Gliklasiidi kasutamisel tekib sümptomaatiline ja raske hüpopoglükeemia sagedamini kui sitagliptiini või dapaglifloosiini kasutamisel.

Erinevalt gliklasiidist ja sitagliptiinist võib dapaglifloosiin põhjustada kõrvaltoimetena genitaalinfektsioone (9,5% ravimi tarvitajatest) ja urotrakti infektsioone (8,8% ravimi tarvitajatest) [55]. Mudelis eeldatakse, et esimese kuue kuu jooksul katkestavad pooled urotrakti ja genitaalinfektsiooni saanud isikutest ravi dapaglifloosiiniga. Seega on dapaglifloosiini kasutajate hulgas ravi katkestajate osakaal $(9,5\% + 8,8\%) \div 2 = 9,15\%$. Sitagliptiini kasutajate hulgas on ravi katkestajate osakaal keskmiselt 0,8% aastas [1]. Seega on esimese kuue kuu jooksul sitagliptiini kasutajate hulgas ravi katkestajate osakaal $0,8\% \div 2 = 0,4\%$. Gliklasiidi kasutajate hulgas on ravi katkestajate osakaal 5,9% [4].

Tabel 8. Gliklasiidi, sitagliptiini, dapaglifloosiini ja insuliini efektiivsuse näitajad, mida kasutatakse mudelis sisenditena

Parameeter	Metformiin ja gliklasiid	Metformiin ja sitagliptiin	Metformiin ja dapaglifloosiin	Metformiin ja insuliin
HbA1c langus esimesel aastal protsendipunkt	-0,52 ⁴	-0,51 ⁵	-0,52 ⁴	-1,1 ³
Kehakaalu muutus esimese kahe aasta (gliklasiidi ja insuliini puhul esimese aasta) jooksul kg	1,44 ⁴	0,32 ¹	-2,04 ¹	1,08 ³
Sümptomaatilise hüperglükeemia tõenäosus aasta jooksul	0,397 ⁴	0,049 ⁵	0,034 ⁴	0,01 ³
Raske hüperglükeemia tõenäosus aasta jooksul	0,007 ⁴	0,00053 ¹	0,00036 ¹	0,04 ³
Süstoolse vererõhu muutus esimesel aastal mmHG	0,8 ⁴	-0,62 ¹	-3,75 ¹	-
Genitaalinfektsioonide ja urotrakti infektsioonide tõenäosus aasta jooksul	0	0 ¹	0,183 ²	-

¹[56] ; ²[55]; ³[64]; ⁴[4]; ⁵[47]

- mudelis ei arvestata

Kliinilises uuringus [4] leiti, et gliklasiid ei avalda olulist mõju kolesterooli taseme muutusele ega urotrakti infektsioonide esinemissagedusele.

Kui ravi sitagliptiini või dapaglifloosiiniga katkestatakse või kui HbA1c tase tõuseb sitagliptiini või dapaglifloosiini tarvitamisel üle 8,05%, siis vahetatakse ravimit ja hakatakse manustama metformiini koos insuliiniga. Insuliini efektiivsuse andmed teise valiku ravimina on esitatud tabelis 8.

c) Elukvaliteedi halvenemine

Elukvaliteedi hinnangud mudelis mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste puhul pärinevad uuringust UKPDS 62 [65], milles elukvaliteedi halvenemist hinnati EQ-5D tervisestaatuse mõõdiku abil (vt tabel 9). Elukvaliteedi halvenemine on võrdne tüsistumise aastal ja tüsistusele järgneval aastal. Seega, näiteks pärast müokardiinfarkti toimumist on elukvaliteedi hinnang esimesel ja järgneval aastal $0,78 - 0,055 = 0,725$.

Elukvaliteedi halvenemise hinnangud dapaglifloosiini kasutamisest põhjustatud urotrakti ja genitaalinfektsioonide puhul pärinevad uuringust Barry 1997 [66]. Elukvaliteet halveneb mudelis ainult sellel aastal, kui vastav infektsioon tekkis.

Kehamassiindeksi suurenemine ühe kg/m² võrra (tulenevalt kehakaalu suurenemisest) vähendab elukvaliteeti 0,0061 QALY võrra ning kehamassiindeksi vähenemine ühe kg/m² võrra (tulenevalt kehakaalu vähenemisest) suurendab elukvaliteeti 0,0061 QALY võrra [67].

Tabel 9. Elukvaliteedi halvenemine mudelis tüsistuse/kõrvalmõju toimetel QALYdes

Tüsistus/kõrvalmõju	Elukvaliteedi langus esimesel aastal	Elukvaliteedi langus järgneval aastal	Allikas
Südame isheemiatõbi	0,090	0,090	[65]
Müokardiinfarkt	0,055	0,055	[65]
Kongestiivne südamepuudulikkus	0,108	0,108	[65]
Insult	0,164	0,164	[65]
Retinopaatia	0,074	0,074	[65]
Lõppfaasis neeruhaigus	0,263	0,263	[65]
Alajäseme närvide ja veresoonte kahjustus	0,280	0,280	[65]
Genitaalinfektsioon/urotrakti infektsioon	0,003	-	[66]
KMI (muutus ühe kg/m ² võrra)	0,0061	0,0061	[67]
Sümptomaatiline hüperglükeemia	0,0142	-	[68]
Raske hüperglükeemia	0,047	-	[68]

Sümptomaatiline hüperglükeemia vähendab elukvaliteeti 0,0142 QALY võrra selle toimumise aastal ning raske hüperglükeemia 0,047 QALY võrra toimumise aastal.

Mudelis eeldatakse, et tüsistumata 2. tüüpi diabeedi puhul on elukvaliteet 0,78 [63].

d) Üleminekutõenäosused

Diabeedist põhjustatud mittefataalsete tüsistuste toimumise tõenäosused leitakse uuringu UKPDS 68 võrrandite abil (vt Lisa 7). Kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimise tõenäosused sõltuvad vanusest, kehamassiindeksist, HbA1c tasemest, süstoolse vererõhu ja kolesterooli tasemest ning varasema kardiovaskulaarse tüsistuse olemasolust.

Mudelis on arvestatud Eesti elanike vanusspetsiifilise suuremuse tõenäosusega, mille andmed pärinevad Statistikaametist (vt Lisa 8).

9.3. Eesti sisendandmed

a) Metformiini, gliklasiidi, sitagliptiini, dapaglifloosiini ja insuliini hinnad

Mudelis kasutatakse erinevate raviskeemide aastast maksumust. Ravimite hinnad kajastavad apteekide jaemüügihindasid novembris 2013. a ja sisaldavad käibemaksu 9%.

Tabel 10. Ravimite maksumus aastas eurodes

Ravim	Kulu	Allikas
Metformiin	60,91	Raviminfo.ee; pakendi Metfogamma 1000 mg N120 põhjal (piirhind)
Gliklasiid	74,10	Raviminfo.ee; pakendi Diaprel 60 mg N60 põhjal (piirhind)
Sitagliptiin	518,43	Raviminfo.ee; pakendi Januvia 100 mg N28 põhjal (piirhind)
Dapaglifloosiin	686,54	Soodusravimi taotlus (ravimi jaemüügihind)
Insuliin	554,90	Raviminfo.ee; pakendi Lantus Solostar 100 tü/1 ml 3 ml N5 põhjal (piirhind)

Mudelis võeti uuringu [4] alusel metformiini ööpäevaseks manustamiskoguseks 1900 mg. Metformiini ühe pakendi maksumus apteegis on 10,54 eurot (120 tabletti). Seega on metformiini maksumus aastas $10,54 \div 1000 \div 120 \times 1900 \times 365 = 60,91$ eurot.

Gliklasiidi manustatakse 60 mg päevas. Ühe gliklasiidi pakendi maksumus on 12,18 eurot. Gliklasiidi maksumus on aastas $12,18 \div 60 \div 60 \times 60 \times 365 = 74,10$ eurot.

Sitagliptiini manustatakse 100 mg päevas [47]. Ühes Januvia pakendis on 28 tabletti ning pakendi hind on 39,77 eurot. Sitagliptiini maksumus on aastas $39,77 \div 100 \div 28 \times 100 \times 365 = 518,43$ eurot.

Dapaglifloosiini manustatakse 10 mg üks kord päevas. Ühe pakendi (30 tabletti) jaemüügihind on soodusravimi taotluse põhjal 56,43 eurot. Dapaglifloosiini maksumus on aastas $56,43 \div 10 \div 30 \times 10 \times 365 = 686,54$ eurot.

Suukaudselt manustatavate ravimite tarvitamisel kasutatakse veresuhkru taseme mõõtmiseks testribasid, mille kuluks on avestatud 100 tk ühe haige kohta aastas. Testribade piirhind on pakendi Accu-Chek Performa puhul 27,08 eurot. Pakendis on 50 testriba. Testribade kulu on aastas $27,08 \times 2 = 54,16$ eurot.

Eksperthinnagu põhjal on Eestis enim kasutatav insuliin glargiininsuliin (Lantus), mille jaemüügihinda (64,77 eurot) kasutati ka mudelis. Pakend sisaldab viis eeltäidetud *pen*-süstalt, igas 3 ml süstelahust (300 toimeühikut (TÜ)), mis teeb ühe TÜ maksumuseks 0,043 eurot. Keskmiseks päevaseks manustamiskoguseks võeti 0,4 TÜ/kg kohta ning keskmiseks patsiendi kehakaaluks 88,02 kg [4] ning arvestuslikult kasutab keskmine patsient aastas 12 850 TÜ insuliini. Insuliini maksumus on aastas $64,77 \div 300 \div 5 \times 0,4 \times 88,02 \times 365 = 554,90$ eurot. Lisaks kulub insuliini tarvitamisel aastas keskmiselt 600 testriba veresuhkru taseme mõõtmiseks ja 400 nõela. Testribade kulu on aastas $27,08 \div 50 \times 600 = 324,96$ eurot. Lisanõelte ühe pakendi (100 nõela, MicroFine) piirhind on 14,42 eurot ja nõelte kulu on aastas $14,42 \div 100 \times 400 = 57,68$ eurot.

Kuna insuliinravile üleviimisel jätkub ka ravi metformiiniga, mil kasutatakse samuti testribasid veresuhkru taseme mõõtmiseks, siis testribade ja lisanõelte kulu on insuliinravi ajal $328,48$ eurot $= 324,96 + 57,68 - 54,16$.

b) Ravikulud

Ravikuludena kaasati mudelisse diabeedist põhjustatud tüsistuste ravikulud ning tüsistuste jääknähtude ravi püsikulud järgnevatel aastatel. Samuti hinnati ravimite tarvitamisest põhjustatud kõrvaltoimete ravimise kulusid.

Tüsistuste ja raske hüpoglükeemia ravikulud on arvutatud Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi andmetel ja esitatud tabelis 11. Diagnoosikoodid, mille abil tüsistustega seotud raviarved leiti, on esitatud Lisas 9. Kuna Eesti Haigekassa raviarvete andmebaasi andmete põhjal ei olnud võimalik eristada fataalsete ja mittefataalsete tüsistuste ravikulud, siis eeldatakse käesolevas analüüsis, et fataalsete ja mittefataalsete tüsistuste ravikulud on võrdsed. Mudelis eeldati, et sümptomaatilise hüpoglükeemia puhul ravikulud ei teki, kuna see ei vaja meditsiinilist sekkumist.

Püsikulud tüsistustele järgnevatel aastatel leiti koefitsientide alusel, mis näitavad, kui suure osa moodustavad püsikulud tüsistuste ravikuludest. Koefitsiendid pärinevad Rootsis läbi viidud uuringust [69], kus hinnati diabeedist põhjustatud mittefataalsete ja fataalsete tüsistuste ravikulud ja püsikulud.

Tabel 11. Mudelis kasutatud ravikulud eurodes

Tüsistus/kõrvalmõju	Ravikulu tüsistuse/ kõrvaltoime toimumise aastal	Püsikulu arvutamise koefitsient	Püsikulu järgnevatel aastatel
Südame isheemiatõbi	867	0,044	38,3
Müokardiinfarkt	6348	0,024	149,0
Südamepuudulikkus	867	0,095	82,0
Insult	1559	0,042	65,9
Alajäseme närvide ja veresoonte kahjustus	3117	0,016	50,5
Retinopaatia	134	0,032	4,3
Lõppfaasis neeruhaigus	6217	0,065	405,3
Raske hüpoglükeemia	102	–	–
Urotrakti infektsioon	30	–	–
Genitaalinfektsioon	30	–	–
Tüsistumata 2. tüüpi diabeet	78	–	–

Urotrakti infektsiooni ravikulude arvutamisel lähtuti eeldusest, et põiepõletikuga külastatakse kaks korda perearsti ja kasutatakse ravimit Berlocid (toimeained sulfametoksasool ja trimetoprim). Perearsti visiidi maksumuse leidmiseks jagati Eesti keskmine nimistu sissetulek 87 765 eurot keskmise aastase visiitide koguarvuga 6800 [70] ning keskmiseks perearsti visiidi maksumuseks saadi 13 eurot. Genitaalinfektsiooni ravi maksumuse hindamisel eeldati, et vaginiidiga külastatakse kaks korda perearsti ning kasutatakse retseptiravimit, mille toimeaine on flukonasool.

Eeldati, et optimaalse jälgimise tagamiseks käib tüsistumata 2. tüüpi diabeedihai-ge perearsti juures 2–4 korda aastas ja HbA1c taset määratakse samuti 2–4 korda aastas. Lisaks määratakse kord aastas kreatiniini tase veres ja albumiini/kreatiniini suhe uriinis. Üks kord aastas käiakse ka silmaarsti juures ning kolmandikule silmaarsti külastanutest tehakse silmapõhja uuring.

Kõiki mudeli leitud tervisetulemeid ja kulusid diskonteeriti baasstsenaariumis 5% määraga aastas.

10. Kulutõhususe modelleerimise tulemused

Käesolevas peatükis esitatakse kõigepealt baasstsenaariumi tulemused, seejärel baasstsenaariumi põhjal koostatud tundlikkuse analüüsid. Tundlikkuse analüüsid varieeritakse baasstsenaariumis kasutatud sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju ulatust.

10.1. Baasstsenaarium

Arvestades teaduskirjanduse seisukohti, Eesti andmeid ja eksperthinnanguid, koostati baasstsenaarium peatükis 9 kirjeldatud sisenditega, millest peamised on:

- gliklasiidi, sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsuse andmed (teaduskirjandusest);
- diabeedist põhjustatud tüsistuste ja ravimite kõrvaltoimetega kaasnev elukvaliteedi halvenemine (teaduskirjandusest);
- 2. tüüpi diabeedi ravimite ja tüsistuste ravi kulud (raviminfo.ee veebileht, dapaglifloosiini soodusravimina registreerimise taotlus, Eesti Haigekassa andmed).

Tabelis 12 on esitatud tüsistuste arvu prognoos sitagliptiini, dapaglifloosiini ja gliklasiidi kasutamisel 1000 vastavat ravi saanud inimese kohta. Prognoos põhineb teaduskirjanduse andmetel (vt tabel 8 ja Lisa 7).

Tabel 12. Tüsistuste arv sitagliptiini, dapaglifloosiini ja gliklasiidi kasutamisel koos metformiiniga viie aasta perspektiivis 1000 vastavat ravi saanud inimese kohta (diskonteeritud määraga 5%)

Tüsistus	Metformiin ja sitagliptiin	Metformiin ja dapaglifloosiin	Metformiin ja gliklasiid
Südame isheemiatõbi	23,8	23,5	24,2
Müokardiinfarkt	41,4	40,9	41,9
Südamepuudulikkus	6,9	6,9	7,0
Insult	8,5	8,0	8,8
Alajäseme närvide ja veresoonte kahjustus	2,8	2,7	2,9
Retinopaatia	12,1	12,0	12,0
Lõppfaasis neeruhaigus	1,0	0,9	1,0
Kokku	96,6	94,9	97,9

Sitagliptiini kasutamisel tekib viie aasta jooksul 1000 inimese kohta 1,7 tuisistust rohkem kui dapaglifloosiini kasutamisel. Gliklasiidi kasutamisel tekib viie aasta jooksul 1000 inimese kohta 3 tuisistust rohkem kui dapaglifloosiini puhul. Võrreldes sitagliptiiniga tekib gliklasiidi kasutamisel 1000 inimese kohta viie aasta jooksul 1,3 tuisistust rohkem.

Dapaglifloosiini kasutamisel kombinatsioonis metformiiniga kulub viie aasta jooksul ühe inimese kohta 835 eurot rohkem kui sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni kasutamisel (vt tabel 13). Võrreldes gliklasiidiga kulub dapaglifloosiini kasutamisel kombinatsioonis metformiiniga 2587 eurot inimese kohta rohkem. Sitagliptiini kasutamisel kombinatsioonis metformiiniga kulub 1752 eurot inimese kohta rohkem kui gliklasiidi ja meformiini kombinatsiooni kasutamisel.

Sitagliptiini, dapaglifloosiini ja gliklasiidi vahel ei ole olulist erinevust kvaliteetselt elatud eluaastates (vt tabel 13). Sõltuvalt kasutatavast ravimist elab 2. tüüpi diabeediga patsient 3,38–3,44 kvaliteetset eluaastat viie aasta jooksul.

Tabel 13. Kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad sitagliptiini, dapaglifloosiini ja gliklasiidi kasutamisel koos metformiiniga viie aasta perspektiivis inimese kohta (diskonteeritud määraga 5%)

Ravikombinatsioon	Kulud	QALYd
Metformiin ja sitagliptiin	3444	3,43
Metformiin ja dapaglifloosiin	4279	3,44
Metformiin ja gliklasiid	1692	3,38

Võrreldes sitagliptiiniga kujuneb dapaglifloosiini kasutamisel ühe QALY maksuseks 85 642 eurot (vt tabel 14). Võrreldes gliklasiidiga on sitagliptiini ja dapaglifloosiini täiendkulu tõhususe määrad vastavalt 37 873 ja 46 194 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 14. Täiendkulu tõhususe määrad (ICER) eurodes sitagliptiini, dapaglifloosiini ja gliklasiidi võrdluses viie aasta perspektiivis (diskonteeritud määraga 5%)

Ravikombinatsioon	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja gliklasiidiga	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
Metformiin ja sitagliptiin	37 873	–
Metformiin ja dapaglifloosiin	46 194	85 642

10.2. Tundlikkuse analüüs

Kõik mudeli eeldused ja sisendid on suures osas hinnangulised ja võivad aja jooksul muutuda, mistõttu on erinevate parameetrite muudatustega arvestamiseks tehtud tundlikkuse analüüs. Järgnevates tundlikkuse analüüsi stsenaariumites muudetakse sisendparameetreid vastavalt muutuste tõenäolistele suundadele ja nende ulatusele ning võrreldakse olukorda baasstsenaariumiga. Tegelikuses võivad sisendid muutuda ka üheskoos ning erinevates kombinatsioonides. Tundlikkuse analüüsid võrreldi sitagliptiini ja dapaglifloosiini.

Käesolevas analüüsis hinnatakse olukordi, kus:

- sitagliptiinil ja dapaglifloosiinil on suurem kaalu vähendav toime kui baasstsenaariumis;
- elukvaliteet ei vähene tuisistusele järgneval aastal;
- KMI muutusest põhjustatud elukvaliteedi hinnangu muutus on suurem kui baasstsenaariumis;
- KMI muutus ei muuda elukvaliteeti;
- HbA1c väärtus, mille korral lisandub insuliinravi, on 7,5%;
- dapaglifloosiini hind on 20% odavam;
- analüüsi ajaline perspektiiv on pikem kui viis aastat;
- diskonteerimise määr on vähem kui 5%.

10.2.1. Efektiivsuse ja elukvaliteedi hinnangud

Teaduskirjanduses leidub mitmeid viiteid sellele, et dapaglifloosiin vähendab kehakaalu rohkem, kui eeldati baasstsenaariumis. Näiteks Naucki kliinilise uuringu [4] järgi väheneb dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi kasutamisel kehakaal 3,22 kg (vt tabel 15). Williams-Hermani uuringus [46] leiti, et sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi ei avalda kehakaalule mõju (kehakaalu muutus on 0 kg). Kliiniliste ekspertide ravikogemusest lähtudes võib pidada kliiniliselt oluliseks kehakaalu vähenemist ligikaudu 2 kg võrra.

Eeldades, et sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi ei mõjuta kehakaalu ning dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsioonravi vähendab kehakaalu 3,22 kg, kujuneb lisanduva QALY maksumuseks 63 162 eurot. Seega avaldab ravimite kehakaalu muutev toime olulist mõju kulutõhususe analüüsi tulemustele.

Baasstsenaariumis eeldati, et elukvaliteet väheneb tuisistusele järgneval aastal sama palju kui tuisistuse toimumise aastal. Eeldades, et elukvaliteet väheneb ainult tü-

sistuse toimumise aastal, kujuneb ICERi väärtuseks 87 481 eurot lisanduva QALY kohta (vt tabel 15). Eeldades, et KMI muutusest põhjustatud elukvaliteedi hinnangu muutus võib olla suurem (0,014 QALYt [71]), kui eeldati baasstsenaariumis (0,0061 QALYt), kujuneb ICERi väärtuseks 39 575 eurot QALY kohta. Kui KMI muutus ei põhjustaks muutust elukvaliteedis, kujuneks ICERi väärtuseks 846 500 eurot QALY kohta.

Tabel 15. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes dapaglifloosiini kasutamisel erinevate efektiivsuste ja elukvaliteedi hinnangute korral

	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
Baasstsenaarium	85 642
Variant 1 – sitagliptiin ei avalda kehakaalule mõju ja dapaglifloosiin vähendab kaalu 3,22 kg	63 162
Variant 2 – elukvaliteet ei halvene tüsistusele järgneval aastal	87 481
Variant 3 – KMI muutus 1 ühiku võrra muudab elukvaliteeti 0,014 QALY võrra	39 575
Variant 4 – KMI muutus ei muuda elukvaliteeti	846 500

Kokkuvõttes ei avalda elukvaliteedi hinnangud tüsistumisele järgneval aastal olulist mõju analüüsi tulemustele, kuid KMI muutusest tulenev elukvaliteedi hinnangu muutus mõjutab analüüsi tulemusi oluliselt.

10.2.2. HbA1c väärtus

Baasstsenaariumis eeldati, et ravi sitagliptiini või dapaglifloosiiniga lõpetatakse ja metformiinile lisandub insuliini süsteravi, kui HbA1c väärtus on vähemalt 8,05%. NICE on pidanud vajalikuks minna üle insuliinravile, kui HbA1c väärtus on vähemalt 7,5% [72].

Tabel 16. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes dapaglifloosiini kasutamisel, kui insuliini süsteravi lisandub madalama HbA1c taseme korral

	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
Baasstsenaarium	85 642
Variant 5 – HbA1c väärtus, mille korral lisandub insuliinravi, on 7,5%	7808

HbA1c väärtus, mille korral insuliini kasutama hakatakse, avaldab analüüsi tulemustele olulist mõju. Eeldades, et insuliinile üleminek toimub siis, kui HbA1c väärtus on vähemalt 7,5%, on ICERi väärtus 11 korda väiksem kui baasstsenaariumis (vt tabel 16). Kui HbA1c väärtus, mille korral lisandub insuliinravi, on väiksem kui baasstsenaariumis, toimub üleminek insuliinile sitagliptiin- ja dapaglifloosiinravilt kiiremini. Kui baasstsenaariumis olid kõik dapaglifloosiini ja sitagliptiiniga ravitud haiged hakanud kasutama insuliini kuuendaks ravimi tarvitamise aastaks, siis olukorras, kus insuliinravile minnakse üle HbA1c taseme juures 7,5%, on kogu kohort juba teiseks aastaks insuliinravile üle läinud. Kui sitagliptiini ja dapaglifloosiini kasutamise aeg on viis korda lühem, on kulud nendele ravimitele väiksemad ja kulutõhusus suurem.

10.2.3. Dapaglifloosiini hind

Baasstsenaariumis kasutatud dapaglifloosiini jaemüügihind 56,43 eurot pärineb soodusravimi taotlusest. Kuna dapaglifloosiin on kallim ravim kui sitagliptiin, siis võib eeldada, et dapaglifloosiini hulгимүүgi sisseostuhind võib kujuneda madalamaks kui soodusravimi taotluses esitatud hind. Eeldades dapaglifloosiini hulгимүүgi sisseostuhinna 20% langust, kujuneb ICERi väärtuseks 37 371 eurot (vt tabel 17). Seega avaldab dapaglifloosiini hind analüüsi tulemustele olulist mõju.

Tabel 17. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes dapaglifloosiini hinna languse korral

	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
Baasstsenaarium	85 642
Variant 6 – dapaglifloosiini hulгимүүgi sisseostuhinna langus on 20%, jaemüügihind apteegis on 46,79 eurot	37 371

10.2.4. Ajaperspektiiv

Baasstsenaariumis hinnati sitagliptiini ja dapaglifloosiini kasutamist 2. tüüpi diabeedi ravis viie aasta jooksul. Kuna teiste riikide kulutõhususe hindamise raportites (ptk 8) on kasutatud ka 40-aastast ajaperioodi, hinnatakse järgnevalt pikema- – 10-, 20-, 30- ja 40-aastaste – jälgimisperiodide mõju tulemustele (vt tabel 18).

Tabel 18. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes dapaglifloosiini kasutamisel võrreldes sitagliptiiniga 10–40 aasta perspektiivis (diskonteeritud määraga 5%)

	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
Baasstsenaarium	85 642
Variant 7 – ajaperspektiiv 10 aastat	73 118
Variant 8 – ajaperspektiiv 20 aastat	42 757
Variant 9 – ajaperspektiiv 30 aastat	38 960
Variant 10 – ajaperspektiiv 40 aastat	30 228

Analüüsi ajaline perspektiiv avaldab tulemustele olulist mõju. Hinnates sitagliptiini ja dapaglifloosiini kasutamist 10–40 aasta perspektiivis, kujuneb ICERi väärtuseks 30 228 – 73 118 eurot lisanduva QALY kohta.

10.2.5. Diskonteerimine

Baasstsenaariumis kasutati Eesti kulutõhususe uuringutes reeglilikult olevat diskonteerimise määra (5% aastas), kuid kirjanduses (vt ptk 8) on kasutatud ka väiksemaid diskonteerimise määrasid.

Tabel 19. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes dapaglifloosiini kasutamisel erinevate diskonteerimise määrade korral

	ICER QALY kohta võrdluses metformiini ja sitagliptiiniga
Baasstsenaarium	85 642
Variant 11 – diskonteeritud määraga 3%	87 537
Variant 12 – diskonteerimist ei rakendata	90 613

Väiksema diskonteerimise määra kasutamine mõjutab analüüsi tulemusi marginaalselt (vt tabel 19). Määravaks muutuks diskonteerimise määra mõju tulemustele olukorras, kus kulutuste tegemise ja tulemuste saavutamise vahele jääks pikem ajavahe kui 5 aastat.

10.3. Kokkuvõtte kulutõhususe modelleerimise tulemustest

Mudelis kasutatud sisendite ja eelduste korral kulub sitagliptiini kasutamisel 2. tüüpi diabeedi raviks kombinatsioonis metformiiniga viie aasta perspektiivis 3450 eurot, dapaglifloosiini kasutamisel 4300 eurot ja gliklasiidi kasutamisel 1700 eurot ühe ravitud haige kohta. Dapaglifloosiini kasutamine on ühe ravitud haige kohta 835 euro võrra kallim kui sitagliptiini kasutamine ja 2600 euro võrra kallim kui gliklasiidi kasutamine. Sitagliptiini kasutamisel on kulud ühe ravitud haige kohta 1750 euro võrra suuremad kui gliklasiidi tarvitamisel.

Kuigi dapaglifloosiini kasutamisel ei saavutata rahalist kokkuhoidu, annab dapaglifloosiin võidu elukvaliteedis. Võrreldes sitagliptiini ja gliklasiidi kasutamisega võidetakse dapaglifloosiini kasutamisel viie aasta perspektiivis vastavalt 0,01 ja 0,056 QALYt inimese kohta. Võrreldes gliklasiidi kasutamisega võidetakse sitagliptiini kasutamisel viie aasta perspektiivis 0,046 QALYt inimese kohta.

Baasstsenaariumi korral oleks dapaglifloosiini kasutamisel täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist 46 200 – 85 600 eurot iga lisanduva QALY kohta võrreldes sitagliptiini ja gliklasiidi kasutamisega. Kui võrrelda gliklasiidi ja sitagliptiini, on viimase kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 37 900 eurot iga lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsides mõjutas ICERi väärtust kõige enam KMI muutusest põhjustatud elukvaliteedi muutus, dapaglifloosiini suurem kehakaalu vähendav toime, HbA1c väiksem väärtus, mille korral hakatakse insuliini süstet kasutama, dapaglifloosiini madalam hind ja ajalise perspektiivi pikendamine. Eri tundlikkuse analüüsides korral jääb ICER vahemikku 7808 – 846 500 eurot iga lisanduva QALY kohta.

11. Eelarve mõju analüüs

Käesolevas peatükis hinnatakse mõju ravikindlustuseelarvele viie aasta perspektiivis, kui dapaglifloosiin lisatakse sarnaselt sitagliptiinile 75% ja 90% soodusmääraga soodusravimite loetellu näidustatuna 2. tüüpi diabeedi kaksikraviks koos metformiiniga.

Sitagliptiini ja dapaglifloosiini kasutajate arvu leidmiseks kasutati Eesti Haigekassa 2011. ja 2012. aasta soodusravimite statistikat [73]. Kuna ravim Janumet lisati soodusravimite loetellu 2010. aastal ja ravimi Januvia näidustusi laiendati 2011. aastal, siis kasutatakse andmeid, mis pärinevad alates 2011. aastast. 2. tüüpi diabeedi näidustusel (retseptil diagnoosikood E11 või E14) raviti sitagliptiiniga (ravim Januvia) ja sitagliptiini ning metformiini kombinatsiooniga (ravim Janumet) 2011. aastal 9089 ja 2012. aastal 11 831 inimest. Seega suurenes aastaga nende ravimite kasutajate arv 2742 inimese võrra. Ekspert hinnangu põhjal võib prognoosida, et kui dapaglifloosiin lisanduks soodusravimite loetellu, siis hakataks ligikaudu 10% neist 2742 inimesest igal aastal ravima dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsiooniga. Teisisõnu lisanduks igal aastal dapaglifloosiini ja metformiini kaksikravi saajate hulka 274 diabeedihaiget. Ekspert hinnangu põhjal jääks dapaglifloosiini kasutajate arv väiksemaks kui sitagliptiini tarvitajate arv mitmel põhjusel. Esiteks on sitagliptiin juba kasutuses olev ravim, mille kõrvaltoimete profiil on hästi teada. Dapaglifloosiini hetkel teadaolevad sagedasemad kõrvaltoimed on urotrakti- ja genitaalinfektsioonid, millest tulenevalt hakatakse ravi sagedamini katkestama. Teiseks ei soovitata dapaglifloosiini erinevalt sitagliptiinist üle 75 aasta vanustele ja neerukahjustusega haigetele.

Analüüsis eeldati, et kui dapaglifloosiin oleks 75%/90% soodusmääraga ravim nagu sitagliptiin, siis rakenduksid dapaglifloosiinile sitagliptiiniga sarnased hüvitamise osakaalud. Seetõttu võeti arvutustes aluseks 2012. aasta soodusravimite kuld [73], mille järgi hüvitati ravimite Januvia ja Janumet retseptidest keskmiselt 20% soodusmääraga 75% ja keskmiselt 80% retseptidest 90% soodusmääraga.

Võttes aluseks dapaglifloosiini manustamiskoguse (10 mg ööpäevas) ning soodusravimi taotluses esitatud jaemüügihinna (56,43 eurot), saame, et aastane kulu dapaglifloosiinile on 687 eurot inimese kohta (vt ptk 9, tabel 10). Kui dapaglifloosiin oleks 75%/90% soodusmääraga ravim ning hüvitamise osakaalud oleksid sarnased sitagliptiiniga, tuleks Eesti Haigekassal hüvitada $((56,43 \times 2 - 1,27) \times 20\% \times 75\%) + ((56,43 \times 2 - 1,27) \times 80\% \times 90\%) \times 365 \div 60 = 591$ eurot dapaglifloosiiniga ravitava haige kohta aastas. Sitagliptiini maksumus Eesti Haigekassa jaoks (pakendi

Januvia 100 mg N28 põhjal) samadel eeldustel on $((39,77 \times 2 - 1,27) \times 21\% \times 75\%) + ((39,77 \times 2 - 1,27) \times 79\% \times 90\%) \times 365 \div 56 = 444$ eurot haige kohta aastas, s.o 147 euro võrra väiksem kui dapaglifloosiini maksumus.

Tabelis 20 on esitatud kogukulud dapaglifloosiinile viie aasta jooksul ja Eesti Haigekassa tasutud osa eurodes. Kui igal aastal lisandub dapaglifloosiiniga ravitavate hulka 274 haiget, siis on kogukulud dapaglifloosiinile viie aasta jooksul kokku 2,8 mln eurot, millest Eesti Haigekassa maksaks 2,4 mln eurot.

Kui dapaglifloosiin ei oleks soodusravim, siis need 274 uut haiget kasutaks sitagliptiini, mille aastane maksumus Eesti Haigekassale on 147 euro võrra väiksem, mistõttu dapaglifloosiini lisamisest tulenev täiendav kulu Eesti Haigekassale oleks viie aasta jooksul ligikaudu 600 000 eurot.

Tabel 20. Kogukulud dapaglifloosiinile viie aasta jooksul ja Eesti Haigekassa (EHK) tasutud osa dapaglifloosiini hinnast eurodes

Dapaglifloosiini kogumaksumus				EHK tasub 75%–90% dapaglifloosiini maksumusest		EHK tasub dapaglifloosiini kasutamisel 147 eurot aastas inimese kohta rohkem kui sitagliptiini puhul	
Aasta	Dapaglifloosiiniga ravitavad	Kulu aastas	Kumulatiivne kogukulu	EHK kulu aastas	EHK kumulatiivne kulu	EHK lisakulu aastas	EHK kumulatiivne lisakulu
2014	274	188 256	188 256	162 071	162 071	40 273	40 273
2015	548	376 512	564 768	324 141	486 212	80 547	120 820
2016	823	564 768	1 129 537	486 212	972 424	120 820	241 640
2017	1 097	753 024	1 882 561	648 283	1 620 706	161 093	402 734
2018	1 371	941 281	2 823 842	810 353	2 431 060	201 367	604 100

12. Järeldused

1. Teadusuuringute alusel on DPP-4 inhibiitor sitagliptiin ja SGLT-2 inhibiitor dapaglifloosin vere glükoosisisalduse (HbA1c) langetamisel samaväärse toimega. Sitagliptiin ja dapaglifloosin vähendavad kombinatsioonis metformiiniga HbA1c taset keskmiselt 0,5–0,8 protsendipunkti võrra. Kuna kumbki ravim ei ole efektiivsem kui metformiin, on mõlemad ravimid kasutusel eeskätt kombinatsioonravis metformiiniga või teiste suukaudsete diabeediravimitega. Monoravis kasutatakse neid metformiini talumatuse korral.

2. Kliinilistes uuringutes ei ole sitagliptiini kasutamine mõjutanud haigete kehakaalu, kuid dapaglifloosinil on kehakaalu vähendav toime (langus 1,5–4,54 kg), mis on dapaglifloosini peamine eelis sitagliptiini ees. Kliiniliste ekspertide ravikogemusest lähtudes võib pidada kliiniliselt oluliseks kehakaalu vähenemist 2 kg võrra.

3. Dapaglifloosin langetab vähesel määral vererõhku (süstoolse vererõhu langus 4,3 mmHg), kuid põhjustab platseeboga võrreldes enam urotrakti- ja genitaalinfektsioone (14% vs. 3% juhtudel).

4. Avaldatud kulutõhususe uuringute alusel on sitagliptiini kasutamisel täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes sulfonüüluureaga 6000 – 130 800 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Dapaglifloosini kasutamisel on täiendkulu tõhususe määr võrreldes sulfonüüluureaga 29 526 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ja võrreldes DPP-4 inhibiitoritega 11 738 – 23 477 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

5. Käesolevas raportis modelleeriti 57-aastaste 2. tüüpi diabeediga patsientide kohordi elukvaliteedi muutumist ja ravikulud viie aasta perspektiivis. Võrreldavateks ravimiteks olid sitagliptiin, dapaglifloosin ja gliklasiid kaksikravis metformiiniga. Kasutati mudelit, mille ravimitootja AstraZeneca esitas koos taotlusega dapaglifloosini kandmiseks Eesti soodusravimite loetellu. Mudel arvestab, et diabeediravimid vähendavad diabeedi tüsistuste esinemist ja selle kaudu saavutatakse haigete elukvaliteedi paranemine ja kokkuvõttes tüsistuste ravikuludes ning lükkatakse edasi vajadust minna üle insuliinravile.

6. Mudelis kasutatud sisendite ja eelduste korral kulub sitagliptiini kasutamisel kombinatsioonis metformiiniga ühe 2. tüüpi diabeedihaike raviks viie aasta perspektiivis 3450 eurot, dapaglifloosini kasutamisel 4300 eurot ja gliklasiidi kasutamisel 1700 eurot. Dapaglifloosini kasutamisel on kulu ühe ravitud haige kohta viie

aasta jooksul 835 eurot suurem kui sitagliptiini kasutamisel. Võrreldes gliklasiidiga on dapaglifloosini täiendavad kulud 2600 eurot ühe ravitud haige kohta. Sitagliptiini kasutamisel on gliklasiidiga võrreldes täiendav kulu 1750 eurot ühe ravitud haige kohta.

7. Kuigi sitagliptiini või dapaglifloosini kasutamisel ei saavutata rahalist kokkuhoidu, annab nende kasutamine mõningase võidu elukvaliteedis. Võrreldes sitagliptiini ja gliklasiidiga võidetakse dapaglifloosini kasutamisel vastavalt 0,01 ja 0,056 QALYt inimese kohta viie aasta perspektiivis. Võrreldes gliklasiidi kasutamisega võidetakse sitagliptiini kasutamisel 0,046 QALYt inimese kohta viie aasta perspektiivis.

8. Baasstsenaariumi korral oleks täiendkulu tõhususe määr (ICER) tervishoiusüsteemi rahastaja perspektiivist dapaglifloosini kasutamisel 85 600 eurot lisanduva QALY kohta võrreldes sitagliptiini kasutamisega ja 46 200 eurot võrreldes gliklasiidi kasutamisega. Kui võrrelda gliklasiidi ja sitagliptiini, on viimase puhul täiendkulu tõhususe määr 37 900 eurot iga lisanduva QALY kohta.

9. Täiendkulu tõhususe määrad sitagliptiini ja dapaglifloosini võrdluses on käesolevas analüüsis ligi kaks korda suuremad kui avaldatud kulutõhususe uuringutes. Selle põhjuseks on analüüsi kohandamine vastavalt Eesti ravitavadele, mis väljendub mudelis lühema ajalise perspektiivi kasutamises ning kõrgemas HbA1c väärtuses, mille korral minnakse üle insuliinravile. Seejuures puudub põhjendus eluea perspektiivi, s.o 40 aasta perspektiivi kasutamisele avaldatud kulutõhususe uuringutes, kuna dapaglifloosini ei soovitata kasutada 75-aastastel ja vanematel patsientidel.

10. Tundlikkuse analüüsid tehti sitagliptiini ja dapaglifloosini efektiivsuse, HbA1c väärtuse (väärtus, mille puhul vahetatakse sitagliptiin või dapaglifloosin insuliini süsteravi vastu), elukvaliteedi hinnangute, dapaglifloosini hinna, pikema ajaperspektiivi ja väiksema diskonteerimise määra mõju kohta. Eri tundlikkuse analüüside korral jääb ICER vahemikku 7808 – 846 500 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Tulemustele avaldas suurimat mõju see, kui oluliseks hinnatakse kehakaalu vähenemise tähendust elukvaliteedile. Väiksema mõjuga olid HbA1c väärtus, mille korral hakatakse insuliini süsteravi kasutama, dapaglifloosini madalam hind ja ajalise perspektiivi pikendamine.

11. Kuna otsesed võrdlusuuringud sitagliptiini ja dapaglifloosini efektiivsuse kohta puuduvad, siis on siinses analüüsis lähtutud kaudsest võrdlusest, mis võib suurendada analüüsi tulemuste ebakindlust.

12. Eelarve mõju analüüsis hinnati, kui suur kulu tekiks Eesti Haigekassale, kui dapaglifloosiin lisataks sarnaselt sitagliptiinile soodusravimite loetellu (soodusmäär 75%/90%). Eeldades, et igal aastal hakataks sitagliptiini asemel dapaglifloosiiniga ravima 274 uut inimest, oleks viie aasta jooksul lisakulu ravikindlustuseelarvele 600 000 eurot.

Kasutatud kirjandus

1. European Medicines Agency, Assessment Report. Januvia, 2013
2. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2.
3. Cummins E, Scott N, Rothnie K et al. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen. November 2012.
4. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2015-2022.
5. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013 Aug 1.
6. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*. 2013 Feb 20;11:43.
7. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013 Aug 1.
8. Drummond MS, MJ; Torrance, GW; O'Brien, BJ; Stoddart, GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd edition. Oxford 2007.
9. Defronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd edition. John Wiley & Sons;2004.
10. Edmonton Institute of Health Economics. *Insulin pump therapy for type 1 diabetes*. Edmonton: Institute of Health Economics; 2012.
11. Lubi M. Diabeedi klassifikatsioon, diagnoosimine ja kompensatsiooni kriteeriumid. *Eesti Arst*. 2006;85(6):362–365.
12. American Diabetes Association (ADA). *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care*. 2008 Jan 31;62-67.
13. Devendra D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004 Mar 27;328(7442);750–754.
14. World Health Organization (WHO). About diabetes (http://www.who.int/diabetes/action_online/basics/en/index.html)
15. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes atlas* (<http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>)
16. Diabeet. *Medicina* 2000;357 lk.
17. Volke V. Suhkrutõve tüsistused. *Eesti Arst*. 2006;85(6);367–370.
18. Fowler MJ. *Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes*. *Clinical Diabetes*. 2008 Apr 1;26(2);77–82.

19. Diabeet. Lege Artis lisaväljaane. 2006 aprill;14-23.
20. Rajasalu T. Diabeetiline neuropaatia-heterogeenne ja aladiagnoositud tüsistus. *Eesti Arst* 2009; 88(11);742–747.
21. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011 Dec;94(3);311–321.
22. Diabetes. The Policy Puzzle: Is Europe making progress? IDF Europe, FEND, EURADIA, PCDE; 2011. Report No.: 3rd Edition. (<http://www.fend.org/sites/default/files/Diabetes-Policy-Puzzle-3rd-ed-2011.pdf>)
23. Szurkowska M, Szybiński Z, Nazim A, et al. Prevalence of type II diabetes mellitus in population of Krakow. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001 Sep;106(3);771–779.
24. Łopatyński J, Mardarowicz G, Nicer T, et al. The prevalence of type II diabetes mellitus in rural urban population over 35 years of age in Lublin region (Eastern Poland). *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001 Sep;106(3);781–786.
25. Rajasalu T, Kull M, Lepiksoo M, et al. Suhkrutõve levimus Eesti täiskasvanud rahvastikus. *Eesti Arst*. 2008;87(5):337–341.
26. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Metabolic syndrome in Estonia: Prevalence and associations with insulin resistance. *International Journal of Endocrinology*. 2012;2012.
27. Eglit T, Rajasalu T, Lember M. Prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in Estonia. *Diabetic Medicine*. 2011;28(4):504–505.
28. Tervise Arengu Instituut (TAI). Esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo ja vanusrühma järgi. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/Dialog/varval.asp?ma=EH12&ti=EH12%3A+Esmashaigestumus+100+000+elaniku+kohta+soo+ja+vanusr%FChma+j%E4rgi+++&path=../Database/Haigestumus/01Esmashaigestumus/&lang=2>)
29. Eesti 2. tüüpi diabeedi juhend 2008. *Eesti Arst* 2008; 87(7-8): Lisa 1.
30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364-79.
31. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
32. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes–2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan 1;33(Supplement 1):S11–S61.
33. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32(1):193–203.
34. Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, et al. Long-Term Efficacy of Metformin Therapy in Nonobese Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Nov 1;29(11):2361–4.
35. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005; 8;366(9493):1279–89.
36. Jonas D, Van Scoyoc E, Gerrald K, Wines R, Amick H, Runge T, Triplette M. Drug class review: Newer diabetes medications, TZDs, and combinations. 2011 Feb. (<http://derp.ohsu.edu/about/final-document-display.cfm>)
37. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281(21):2005-2012.
38. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43.
39. Best JD, Drury PL, Davis TM, et al. Glycemic control over 5 years in 4,900 people with type 2 diabetes: real-world diabetes therapy in a clinical trial cohort. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1165-70.
40. Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2006 Nov;49(11):2564-71.
41. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2632-7.
42. Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008 Feb;79(2):291-8.
43. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2008 Jul;10(7):545-55.
44. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2638-43.
45. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clinical Therapeutics*. 2006 Oct;28(10):1556-68.
46. Williams-Herman D, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010 May;12(5):442-51.
47. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007 Mar;9(2):194-205.
48. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *International Journal of Clinical Practice*. 2010 Apr;64(5):562-76.
49. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on

- glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007 Sep;9(5):733-45.
50. Gerrald KR, Van Scoyoc E, Wines RC, et al. Saxagliptin and sitagliptin in adult patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012 Jun;14(6):481-92.
 51. Scirica B, Bhatt LD, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*. September 2013.
 52. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care* 2010;33:2217-24.
 53. European Medicines Agency, Assessment Report. Forxiga, 2012
 54. Zhang M, Zhang L, Wu B, et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2013 Oct 2.
 55. Clar C, Gill JA, Court R, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012 Oct 18;2(5).
 56. Oxford Outcomes 2011. "Mixed treatment comparison: Network Meta-Analysis of Anti-Diabetic Agents in Type 2 Diabetes Mellitus: Metformin add-on therapy." 52 week report. Avaldatud: Goring S, Hawkins N, Wygant G, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov 14.
 57. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, et al. Costs and Consequences Associated With Newer Medications for Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33 (4):695-700.
 58. Schwarz B, Gouveia M, Chen J, et al. Cost-effectiveness of sitagliptin-based treatment regimens in European patients with type 2 diabetes and haemoglobin A1c above target on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008;10(Suppl. 1):43-55.
 59. National Institute for Health and Care Excellence 2013. Dapagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Issued: June 2013 NICE technology appraisal guidance 288. (www.guidance.nice.org.uk/ta288)
 60. The Scottish Medicines Consortium. 2013. Dapagliflozin 5mg and 10mg film-coated tablets (Forxiga®).
 61. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2012. Public Summary Document (Dapagliflozin).
 62. Davis S., Sheard, J. A review of the Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca economic model on the cost-effectiveness of dapagliflozin. 2012. NICE technology appraisal 288 support documents. (<http://www.nicedsu.org.uk/Dapagliflozin%20DSU%20final%20report%20Nov%202012%20%28NICE%20version%29.pdf>)
 63. 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 68). *Diabetologia* 47: 1747-1759.
 64. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 81:184-189.
 65. Clarke P, Gray A, Holman R. 2002. "Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62)". *Medical Decision Making* 22(4): 340-349.
 66. Barry HC, Ebell MH, Hickner J. Evaluation of suspected urinary tract infection in ambulatory women: a cost-utility analysis of office-based strategies. *The Journal of Family Practice* 1997; Jan;44(1):49-60.
 67. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics*. 2005, 14: 217-230.
 68. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006, 22(8): 1523-1534.
 69. Gerdtham UG, Clarke P, Hayes A, et al. Estimating the cost of diabetes mellitus-related events from inpatient admissions in Sweden using administrative hospitalization data. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(1):81-90.
 70. Eesti Haigekassa aastaraamat 2012. (http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Majandusaasta_aruanne_2012.pdf)
 71. Caro JJ, Stillman IO, Danel A, et al. Cost effectiveness of rimonabant use in patients at increased cardiometabolic risk: estimates from a Markov model. *Journal of Medical Economics* 2007;10: 239-254.
 72. NICE clinical guideline 87, Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. Issued: May 2009 last modified: March 2010. (guidance.nice.org.uk/cg87)
 73. Eesti Haigekassa soodusravimite statistika. (<http://www.haigekassa.ee/kiindlustatule/soodusravimid/statistika>)
 74. Statistikaamet. Suremustõenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast. (http://pub.stat.ee/px-web.2001/Dialog/varval.asp?ma=RV046&ti=SUREMUST%D5EN%C4OSUS+JA+ELLUJ%C4%C4JAD+S%DCNNIP%D5LVKONNA+HULGAST+SOO+JA+VANUSE+J%C4RGI&path=../Database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_kosseis/02Demograafilised_pehinitajad/&lang=2)
 75. Rahvusvaheline haiguste klassifikatsioon RHK-10. (<http://rhk.sm.ee>)

Lisa 1. Raporti lähteülesanne

TTH teema 2012-5:

DPP-4 inhibiitor sitagliptiin ja SGLT-2 inhibiitor dapaglifloosin 2. tüüpi diabeedi ravis

Eesmärk

Uute 2. tüüpi diabeedi suukaudsete ravimite – sitagliptiini ja dapaglifloosiini kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe hindamine Eestis.

TTH raporti vajalikkus/mõju (*impact*)

Diabeediravimite kompenseerimiseks kulus 2011. a Eestis 13 mln eurot, mis moodustab 14% kõigist Eesti Haigekassa kuludest soodusravimitele. Ravimite müügiandmete alusel on suukaudsete diabeediravimite kasutamine koguliselt aastakümnega suurenenud 2 korda. Järsult on suurenenud kulud diabeediravimitele, mille põhjuseks on nii kasutajate arvu suurenemine kui kallimate diabeediravimite kasutuselevõtt.

Diabeediravimite kasutamine ja maksumus Eestis aastatel 2003 ja 2010

	Suukaudsed diabeediravimid	
	2003	2011
Kasutajaid	17 424	46 812
Retseptide koguarv	66 318	292 083
Retsepti kasutaja kohta	3,8	6,2
Haigekassa kogukulud mln eurodes	1,8	5,0
Kulu kasutaja kohta eurodes	103	107

Taust

Viimasel aastakümnel on lisandunud mitmeid uusi ravimeid 2. tüüpi diabeedi raviks, millega loodetakse parandada raskelt kontrollitava diabeedi ravitulemusi. Uued ravimid on senistest 2. tüüpi diabeedi ravimitest erineva toimemehhanismiga, omavad seetõttu hüperglükeemia kontrollimisel eeldatavalt iseseisvat ja täiendavat

mõju ning neid peaks ravijuhiste kohaselt kasutama juhtudel, kui tavapärase raviga ei saavutata veresuhkru väärtuste vähenemist.

Veresuhkru enesetestimiseks kasutavad patsiendid glükomeetreid, mille testiribasid kompenseerib haigekassa 90% ulatuses ja millele kulus 2011. a 2,5 mln eurot. Enesetestimist kasutas 29 000 patsienti ehk diabeedihaigetest pooled. Eestis ei ole teostatud analüüsi, millised diabeedihaigetest testiribasid kasutavad ja kui sageli ning järjekindlalt.

Uutest 2. tüüpi diabeedi suukaudsetest ravimitest on Eestis kasutusel ja haigekassa poolt kompenseeritud DPP-4 inhibiitorid sitagliptiin, saksagliptiin ja linagliptiin (75/90% soodusmäär), mille soodusravimina kasutamise tingimuseks on kasutamine kolmikraviks koos metformiini ja sulfonüüluurea preparaadiga või kaksikraviks kas metformiini või sulfonüüluurea preparaadiga, kui ravi jätkamine kas metformiini või sulfonüüluurea preparaadiga on meditsiiniliselt vastunäidustatud. Lisaks on Eestis müügiload vildagliptiinil ja alogliptiinil. SGLT-2 inhibiitoritest on Eestis müügiluba dapaglifloosinil, mille soodustuse taotlus on käesolevalt menetluses.

Tehnoloogia

Suukaudsed DPP-4 inhibiitorid pikendavad kehaomase *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) toimet, takistades selle lammutamist ensüümi dipeptidülpeptidaas-4 (DDP-4) poolt.

SGLT-2 inhibiitor (dapaglifloosin) on naatriumsõltuva glükoosi kaastransportija 2 (SGLT-2) inhibiitor, mis erineb teistest seni kasutusel olnud ravimitest selle poolest, et kutsub esile glükoosi eritumise neerude kaudu.

Sitagliptiini kasutas Eestis 2011. a 4042 haiget, kellele kompenseeriti 15 600 retsepti, mille kogumaksumus oli 1,2 mln eurot.

Teaduskirjanduse ülevaates käsitletakse

- 2. tüüpi diabeedi ravijuhiseid;
- sitagliptiini ja dapaglifloosiini kliinilist efektiivsust ja ohutust;
- sitagliptiini ja dapaglifloosiini mõju elukvaliteedile ja kasutamise kulutõhusust, soovitatavalt QALYdes;
- veresuhkru enesetestimise efektiivsust ja kulutõhusust.

Tehnoloogia kasutamise sihtrühm

Täiskasvanud 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kelle haigus ei ole kontrolli all tava-päraste ravimite – metformiini ja sulfonüüluurea preparaatidega. Need haiged võivad alternatiivselt kasutada täiendavalt ka insuliinipreparaate ja peaksid kasu-tama veresuhkru enesetestimist.

Uurimisküsimused

1. Teaduskirjanduse alusel hinnatakse uute ravimite kasutamise mõju veresuhkru kontrolli, kehakaalu vähendamise, hüpoplükeemia ohu ja elukvaliteedi aspektist haigete eluea piires.
2. Kirjeldatakse haigete ravi enne sitagliptiini kasutamise alustamist välja ostetud retseptiravimite andmete alusel.
3. Kirjeldatakse haigete jälgimist perearstide ja eriarstide poolt ning veresuhkru analüüside süstemaatilisust, tuginedes eksperthinnangutele.
4. Võrreldakse sitagliptiini kulutõhusust dapaglifloosiniga, kui neid kasutatakse kaksik- või kolmikraviks. Selleks kasutatakse ravimitootja AstraZeneca koostatud simulatsioonimudelit.
5. Hinnatakse, kui palju maksab Eesti Haigekassale ravi dapaglifloosiniga aastas.

Kulusid hinnatakse tervishoiu rahastaja perspektiivist, arvestades patsientide omaosalusega soodusravimite eest tasumisel.

Lisa 2. Diabeedihaige jälgimine vastavalt Eesti 2008. a ravijuhendile [29]

Näitaja	Kontrolli sagedus	Eesmärk- või normiväärtused
Glükoos kapillaarveres	Pidev enesekontroll glükomeetriga	Paastuglükoos $\leq 6,0$ mmol/l Glükoos 2 t pärast sööki $\leq 7,5$ mmol/l
Glükohemoglobiin (HbA1c)	Kompenseeritud diabeedi korral kaks korda aastas Kompenseerimata diabeedi korral neli korda aastas	$\leq 6,5\%$
Vererõhk	Igal visiidil, vajaduse korral enesekontroll	$< 130/80$ mm Hg Neerukahjustuse korral $< 125/75$ mm Hg
Kehamassi indeks ja/või vööümbermõõt	Igal visiidil	KMI 20–25 Vööümbermõõt 80 cm naistel ja 94 cm meestel
Lipiidid ³	Üks kord aastas	
Kolesterool seerumis/plasmas		$< 4,5$ mmol/l
LDL-kolesterool seerumis/plasmas		Primaarne preventatsioon $< 2,5$ mmol/l Sekundaarne preventatsioon südameveresoonehaigusega diabeetikutel $< 1,8$ mmol/l
HDL-kolesterool seerumis/plasmas		Meestel $> 1,0$ mmol/l Naistel $> 1,2$ mmol/l
Triglütseriidid paastuseerumis/-plasmas		$< 1,7$ mmol/l
Uriini albumiini ja kreatiniini suhe	Üks kord aastas	< 2 mg/mmol meestel < 3 mg/mmol naistel
Kreatiniini paastuseerumis või -plasmas ja arvutuslik glomerulaarfiltratsioon (GFR)	Üks kord aastas	GFRi kalkulaator ja neerupuudulikkuse astmed
Silmaarst või silmapõhjade fotografeerimine ja hindamine spetsialisti poolt	Üks kord aastas	
Labajala pulsside palpeerimine ja tundlikkuse hindamine mikrofilamendiga	Üks kord aastas	

Lisa 3. Sitagliptiini kliinilise efektiivsuse uuringud

Järgnevalt on esitatud kokkuvõtted sitagliptiini kliinilist efektiivsust kirjeldavatest uuringutest, mille kaasamise metoodikat on kirjeldatud peatükis 2. Kliinilise efektiivsuse ja ohutusomaduste kokkuvõtte sitagliptiini mono- ja kombinatsioonravi kohta on toodud peatükis 6.

Randomiseeritud kliinilised uuringud sitagliptiini monoterapia kohta

1. Raz 2006 [40]

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati sitagliptiini efektiivsust ja ohutust monoterapiana 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle vere-suhkru taset ei suudetud kontrollida dieedi ja füüsilise koormusega. Kokku 521 patsienti vanuses 27–76 eluaastat jagati juhuslikkuse alusel kolme gruppi, mille liikmete arvu suhe oli 1 : 2 : 2. Esimesse gruppi kuulunud said platseeboravi, teise grupi patsiente raviti sitagliptiiniga annuses 100 mg üks kord päevas ja kolmanda grupi patsiente 200 mg sitagliptiiniga üks kord päevas. 18 nädala pärast vähenes HbA1c tase 0,48 protsendipunkti võrra algtasemest 100 mg grupis ja 0,36 protsendipunkti võrra 200 mg grupis. Platseebo grupis tõusis HbA1c tase 0,12 protsendipunkti võrra. Hüpoglükeemia ja mao-sooletrakti kõrvaltoimete esinemise osas sitagliptiini ja platseebo grupis erinevusi ei olnud. Sitagliptiin ei mõjutanud statistiliselt oluliselt kehakaalu.

2. Aschner 2006 [41]

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus jagati 741 patsienti saadava ravi alusel järgmistesse gruppidesse: sitagliptiin 100 mg, sitagliptiin 200 mg ja platseebo. Uuringu kestus oli 24 nädalat. Sitagliptiini 100 mg ja 200 mg grupis HbA1c tase langes vastavalt 0,61 ja 0,76 protsendipunkti, platseebo grupis tõusis 0,18 protsendipunkti. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli sarnane kõikides gruppides ning mao-sooletrakti kõrvaltoimeid täheldati veidi rohkem sitagliptiini rühmas. Sitagliptiin ei avaldanud märgatavat mõju kehakaalule.

3. Nonaka 2008 [42]

Jaapanis läbi viidud mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebo-kontrolliga uuringus manustati 151 patsiendile vanuses 20–69 a üks kord päevas

100 mg sitagliptiini või platseebot 12 nädala jooksul. Peale 12 nädalat oli sitagliptiiniga ravitute grupis keskmine muutus HbA1c algtaseme suhtes –0,65 protsendipunkti, platseebo grupis aga 0,41 protsendipunkti. Tühja kõhu plasma glükoosisalduse algtaseme keskmine muutus oli sitagliptiini grupis 2,5 mg/dL (95% CI –28,0...–17,0) ja 9,4 mg/dL (3,9...14,9) platseebo grupis. Sitagliptiiniga saavutas rohkem patsiente HbA1c taseme < 7% või < 6,5% kui platseeboga (p < 0,001). Standardne tolerantsustestis vähendas sitagliptiin märkimisväärselt 2 tundi peale söömist mõõdetud glükoosi taset. Sitagliptiiniga ravitudel ei täheldatud hüpoglükeemia esinemist. Kehakaalu muutus võrreldes algtasemega ei olnud sitagliptiini grupis oluline (–0,1 kg), kuid platseebo grupis oli muutus märkimisväärselt suurem (–0,7 kg; p < 0,01).

4. Chan 2008 [43]

Uuringu eesmärk oli võrrelda sitagliptiini ja glipisiidi efektiivsust ja ohutust mõõduka (kreatiini kliirens 30–50 ml/min) või tõsise neerupuudulikkusega (kreatiini kliirens alla 30 ml/min) 2. tüüpi diabeediga patsientidel. 54-nädalases topeltpimedas uuringus jaotati patsiendid (n = 91) HbA1c väärtusega 6,5–10% sitagliptiini (54 nädalaks) või platseebo gruppi (12 nädalaks), millele järgnes 42-nädalane ravi glipisiidiga. Mõõduka neerupuudulikkusega patsientidele manustati 50 mg sitagliptiini kord päevas, tõsise neerupuudulikkuse korral 25 mg päevas. Glipisiidiga alustati ravi annuses 2,5 või 5 mg päevas, annust tõsteti maksimumini 20 mg päevas. Patsiendid, kelle HbA1c keskmine algväärtus oli 7,7% (vahemikus 6,2–10,3%), jaotati juhuslikkuse alusel kahte gruppi: patsiendid, kelle manustati sitagliptiini (n = 65), ja patsiendid, kellele manustati platseebot (n = 26). 12 nädala pärast oli HbA1c algväärtuse keskmine muutus sitagliptiiniga ravitute grupis –0,6 protsendipunkti (95% CI –0,8...–0,4) ja platseebo grupis –0,2 protsendipunkti (95% CI –0,4...0,1). Gruppidevaheline erinevus (95% CI) = –0,4% (–0,7...–0,1). 54. nädalaks oli sitagliptiiniga ravitute HbA1c algtaseme keskmine muutus –0,7 protsendipunkti (95% CI –0,9...–0,4). Hüpoglükeemia esinemine oli sitagliptiini grupis harvem (4,6%) kui platseebo/glipisiidi grupis (23,1%).

Randomiseeritud kliinilised uuringud sitagliptiini kombinatsioonravi kohta

Järgnevalt on toodud kokkuvõtted uuringutest, mis käsitlevad sitagliptiini kombinatsioonravi. Lisaks on kirjeldatud kahte uuringut, mis kestsid kaks aastat kauem kui enamik teisi uuringuid, mille kestus oli 24 või 52 nädalat.

1. Charbonnel 2006 [44]

Uuringualused olid 701 patsienti vanuses 19–78 a, kelle veresuhkru tase ei olnud metformiiniga ravimisel kontrolli all ($\text{HbA1c} \geq 7$ ja $\leq 10\%$). Neid patsiente raviti seni 1500 mg metformiiniga päevas, uuringus lisati sellele ravile ühes grupis 100 mg sitagliptiini ja teises grupis platseebot. Uuring kestis 24 nädalat. Patsientidele, kelle FPG oli 6. nädalaks kuni 15,0 mmol/l, 12. nädalaks $>13,3$ mmol/l ja peale 12. nädalat $>11,1$ mmol/l, manustati lisaks pioglitasoni kuni uuringu lõpuni.

24. nädalal täheldati sitagliptiiniga ravitud patsientide grupis võrreldes platseebo grupiga märkimisväärset HbA1c taseme langust ($-0,67$ protsendipunkti), tühja kõhuga plasma veresuhkru taseme langust ja kahe tunni söömisjärgse veresuhkru taseme langust. Märkimisväärset suurem hulk patsiente saavutas HbA1c taseme $< 7\%$ sitagliptiini grupis (47%) kui platseebo grupis (18,3%). Sitagliptiini grupis ei esinenud suuremat hüpoglükeemia või mao-sooletrakti kõrvaltoimete riski. Sitagliptiini ja platseebo grupis oli kehakaalu vähenemine sarnane.

2. Rosenstock 2006 [45]

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus lisati sitagliptiin nende pioglitasoniga ravitavate patsientide raviskeemi, kelle veresuhkru tase ei olnud kontrolli all ($\text{HbA1c} \geq 7\%$ ja $\leq 10\%$). Patsientidele manustati pioglitasoni annuses 30 või 45 mg päevas. Patsiendid jaotati juhuslikkuse alusel kahte rühma. Ühes neist oli 175 patsienti, kellele manustati 24 nädala jooksul peale pioglitasoni 100 mg sitagliptiini, teises rühmas oli 178 patsienti, kellele manustati peale pioglitasoni platseebot. Keskmine HbA1c algväärtus oli sitagliptiini grupis 8,05% ja platseebo grupis 8,0%. 24 nädala pärast oli pioglitasoni ja sitagliptiiniga ravitute grupis HbA1c tase võrreldes algtaasemega vähenenud 0,85 protsendipunkti võrra ja pioglitasoni ja platseebo grupis 0,15 protsendipunkti võrra.

Lõpptaseme HbA1c keskmised väärtused olid gruppides vastavalt 7,2% (standardviga 0,9) ja 7,8% (standardviga 1,1) ning patsientide hulk, kes saavutasid HbA1c eesmärkväärtuse ($< 7,0\%$) oli 45,4% ja 23,0% ($P < 0,001$). Sitagliptiini taluti hästi ning suurenenud hüpoglükeemia riski ei esinenud.

3. Nauck 2007 [47]

Uuringus võrreldi sitagliptiini ja glipisiidi raviskeemi lisamise efektiivsust ja ohutust. Uuringualused olid metformiiniga ravitavad patsiendid, kelle veresuhrutase

ei olnud kontrolli all (HbA1c 6,5–10%). 1172 patsienti jagati juhuslikkuse alusel kahte gruppi: ühes grupis manustati patsientidele 100 mg sitagliptiini päevas ($N = 588$) ja teises grupis 5 mg glipisiidi päevas (maksimumannus kuni 20 mg päevas; $N = 584$). 52. nädalal oli mõlemas grupis HbA1c algtaaseme langus 0,67 protsendipunkti. 63% sitagliptiini rühma patsientidest ja 59% glipisiidi rühma patsientidest saavutasid HbA1c taseme $< 7\%$. Tühja kõhu plasma glükoosisisalduse erinevus algväärtusest oli sitagliptiini grupis $-0,56$ mmol/l ja $-0,42$ mmol/l glipisiidi grupis. Hüpoglükeemiat esines märkimisväärselt enam ($p < 0,001$) glipisiidi rühmas, kus hüpoglükeemia esinemus patsientide seas oli 32%, samal ajal kui sitagliptiini rühmas esines hüpoglükeemiat vaid 5%. Sitagliptiin vähendas aastaga kehakaalu keskmiselt 1,5 kg võrra, samas kui glipisiid suurendas kehakaalu keskmiselt 1,1 kg. Gruppidevaheline erinevus 95% CI = $-2,5$ kg ($-3,1 \dots -2,0$); $P < 0,001$.

4. Hermansen 2007 [49]

24-nädalases uuringus hinnati sitagliptiini efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi diabeediga patsientidel. Uurimisalused olid glimepiriidi monoterapia või glimepiriidi ja meformiini kombinatsiooniga ravitavad patsiendid, kelle veresuhkru tase ei olnud kontrolli all ($\text{HbA1c} \geq 7,5\%$ ja $\leq 10,5\%$). 441 patsienti jagati juhuslikkuse alusel kahte võrdsesse rühma, milles kasutatavatele ravimitele lisati vastavalt 100 mg sitagliptiini päevas või platseebo. Neist omakorda raviti 212 patsienti glimepiriidi monoterapiaga (≥ 4 mg päevas) ja 229 patsienti glimepiriidi ja meformiini kombinatsioonraviga (≥ 4 mg päevas + ≥ 1500 mg päevas). HbA1c keskmine algväärtus oli 8,34% nii sitagliptiini kui ka platseebo rühmas. 24 nädala pärast oli sitagliptiiniga ravitute HbA1c tase võrreldes algväärtusega 0,45 protsendipunkti võrra langenud. Sitagliptiini grupis esines platseebo grupist enam üldisi (60% vs. 47%, p -väärtust ei avaldatud) ja ravimiga seotud (15% vs. 7%, p -väärtust ei avaldatud) kõrvaltoimeid. Hüpoglükeemiat esines sitagliptiini grupis sagedamini kui platseebo grupis (12,2% vs. 1,8%, p -väärtust ei avaldatud). Sitagliptiini grupis oli kehakaalu suurenenud platseeboga võrreldes mõõdukas ($+0,8$ vs. $-0,4$ kg; $P < 0,001$).

5. Williams-Herman 2010 [46]

Kaks aastat kestnud uuringus võrreldi sitagliptiini monoterapiat sitagliptiini ja meformiini kaksikraviga, kusjuures meformiini manustati kahes annuses. Glükeemiline kontroll paranes märgatavalt sitagliptiini ja meformiini kaksikravi suurema annuse (100 mg + 2000 mg) korral. Nendest patsientidest saavutas uurin-

gu lõpuks glükeemilise eesmärkväärtuse HbA1c < 7% 60%. HbA1c algtaseme muutus 104. nädalaks oli eri rühmades järgmine: -1,7 protsendipunkti (100 mg sitagliptiini ja 2000 mg metformiini), -1,4 protsendipunkti (100 mg sitagliptiini ja 1000 mg metformiini), -1,2 protsendipunkti (100 mg sitagliptiini). Seedetrakti kõrvaltoimete esinemine oli harvem sitagliptiini grupis ning sagedasem kombinatsioonravimi gruppides. Kehakaalu muutust ei esinenud väikseannuselises kombinatsioonravi grupis. Kõrgema annusega grupis (100 mg sitagliptiini ja 2000 mg metformiini) vähenes kehakaal 1,2 kg võrra algväärtusest. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli vahemikus 1–5%, olles madalaim sitagliptiini monoterapias korral.

6. Seck 2010 [48]

Kaks aastat kestnud uuringus lisati metformiiniga ravitavate patsientide raviskeemi teiseks ravimiks sitagliptiin või glipisiid. Mõlemas grupis oli HbA1c algväärtus 7,3%. HbA1c taseme langus oli kahe aasta möödudes gruppides sarnane (-0,54 vs. -0,51). Sitagliptiini grupis kehakaal vähenes, samas kui glipisiidi grupis kehakaal suurenes vähesel määral (-1,6 vs. 0,7 kg). Kõrvaltoimete esinemine oli sagedasem glipisiidi grupis. Glipisiidi grupis esines hüpoglükeemiat 34,1%-l ja sitagliptiini grupis 5,3%-l patsientidest.

Sitagliptiini meta-analüüsid ja ülevaateartiklid

Järgnevalt on kirjeldatud kahte meta-analüüsi, mis leiti peatükis 2 kirjeldatud metoodikaga andmebaasidest MEDLINE ja Cochrane Reviews.

1. Gerrald 2012 [50]

Meta-analüüsis võrreldi sitagliptiini, saksagliptiini ja teiste diabeediravimite efektiivsust ning ohutust. Analüüsi kaasati 23 randomiseeritud kontrollitud uuringut sitagliptiini efektiivsuse ja ohutuse kohta. Neist viies uuringus võrreldi sitagliptiini monoterapiat teiste diabeediravimite monoterapiaga ning seitsmes uuringus võrreldi sitagliptiini lisatuna teistele ravimitele. Ühes uuringus võrreldi omavahel saksagliptiini ja sitagliptiini kombinatsioonis metformiiniga.

HbA1c taseme muutus. Sitagliptiini ja saksagliptiini omavahelises võrdluses ei olnud HbA1c taseme muutuses olulist erinevust. Võrreldes sitagliptiini metformiiniga saavutati HbA1c tasemes varieeruvaid tulemusi. Ühes uuringus leiti, et 24 nädala jooksul saavutati HbA1c tasemes suurem langus metformiini monoterapiaga kui sitagliptiini monoterapiaga. Kahes teises uuringus olid tulemused samad

– metformiin langetas HbA1c taset 24 nädala jooksul suuremal määral kui sitagliptiin, sama tulemus kehtis ka 54 nädala pärast. Seevastu saadi 104 nädalat kestnud uuringus tulemused, mis osutasid, et HbA1c taseme muutus oli sitagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi ja metformiini monoravi puhul sarnane. HbA1c tasemes ei esinenud erinevust sitagliptiini ja pioglitasoni ning metformiini ja pioglitasoni kombinatsioonides (gruppidevaheline erinevus 0,1, P > 0,05).

Kolmes uuringus võrreldi sitagliptiini sulfonüüluureaga kas monoterapias või kombinatsioonina. HbA1c taseme vähenemises ei esinenud sitagliptiini ja sulfonüüluurea vahel märkimisväärset erinevust (kaalutud keskmine erinevus 0,08% (95% CI 0–0,163)).

Ühes uuringus märgati HbA1c taseme suuremat langust 1,2 ja 1,8 mg liraglutiidiga ravitute puhul kui 100 mg sitagliptiiniga ravitute puhul (vastavalt -1,24 ja -1,5 protsendipunkti võrreldes -0,60 protsendipunktiga; P < 0,0001).

Kaheksas uuringus, kus võrreldi 100 mg sitagliptiini monoterapiat 12–24 nädala jooksul platseeboga, leiti, et sitagliptiin langetas HbA1c taset enam (kaalutud keskmine erinevus -0,82% (95% CI -0,95...-0,70)).

Kehakaalu muutus. Sitagliptiini ja saksagliptiini otseses võrdluses oli kehakaalu muutus kahe toimeaine puhul sama (-0,4 kg). Sitagliptiini monoterapias 104 nädala pikkuses uuringus oli tulemuseks vähene kehakaalu suurenemine, samas kui metformiini monoterapias grupis esines vähene kaalukaotus (gruppidevaheline erinevus 1,3 kg 1000 mg metformiini puhul päevas 2,9 kg 2000 mg metformiini puhul päevas, P = NR). Sitagliptiini monoterapias võrdlus sulfonüüluureaga osutas aga väiksemale kehakaalu suurenemisele sitagliptiini puhul (gruppidevaheline erinevus 0,5 kg, P = NR) või sitagliptiini kui metformiini lisaravimi puhul (gruppidevaheline erinevus -2,5 kg, P < 0,001 ja -2,0 kg, P < 0,001).

Kõrvaltoimed. Hüpoglükeemiat esines sagedamini teiste antihüpertensiivsete ravimite, mitte aga sitagliptiini rühmas. Veidi sagedamini kui sitagliptiini ja metformiini kombinatsiooni puhul täheldati hüpoglükeemiat saksagliptiiniga ravitute grupis (gruppidevaheline erinevus 0,4%, P = NR). Hüpoglükeemia esinemissagedus ei olnud 100 mg sitagliptiiniga ravitute rühmas märkimisväärselt erinev platseebo rühmast. Seedetrakti kõrvaltoimete esinemises ei olnud erinevust sitagliptiini ja platseebo rühma patsientide vahel. Seedetrakti kõrvaltoimeid registreeriti rohkem metformiini kui sitagliptiini grupis. Infektsioonide esinemine ei olnud sitagliptiini monoterapias ja platseebo grupis erinev.

2. Richter 2008 [2]

Cochrane'i ülevaade põhineb 25 randomiseeritud kontrollitud uuringul, millest 11 uuringus analüüsiti sitagliptiini ja 14 uuringus vildagliptiini. Uuringute kestus oli vähemalt 12 nädalat. Kokku osales sitagliptiini käsitlevates uuringutes 6743 ja vildagliptiini uuringutes 6121 patsienti.

Võrreldes platseeboga vähendasid sitagliptiin ja vildagliptiin HbA1c taset vastavalt 0,7 ja 0,6 protsendipunkti. Võrreldes teiste antihüperglükeemiliste ainetega ei näidanud DPP-4 inhibiitorid paremat metaboolset kontrolli. Nii sitagliptiini kui ka vildagliptiini monoterapia vähendas veidi enam kehakaalu kui platseebo. Hüperglükeemia juhtumeid ei täheldatud DPP-4 inhibiitorite grupis enam kui võrdlusgruppides. Sitagliptiinravi järgselt täheldati statistiliselt oluliselt enam infektsioonide teket (RR 1,15 (95% CI 1,02–1,31), P = 0,03).

Ülevaates leiti, et DPP-4 inhibiitorid olid hästi talutavad. Üheski uuringus ei olnud käsitletud suuremust, diabeedi tüsistusi, ravikulusid ega tervisega seotud elukvaliteeti.

Lisa 4. Dapaglifloosiini kliinilise efektiivsuse uuringud

Järgnevalt on esitatud kokkuvõtted kliinilist efektiivsust kirjeldavatest uuringutest, mille kaasamise metoodikat on kirjeldatud peatükis 2. Kliinilise efektiivsuse ja ohutusomaduste kokkuvõtte dapaglifloosiini mono- ja kombinatsioonravi kohta on esitatud peatükis 7.

Randomiseeritud kliinilised uuringud dapaglifloosiini monoterapia kohta

Järgnevalt on kirjeldatud kahte monoterapia III faasi uuringut, millest üks oli leitav avaldatud teadusuuringuna [52] ja teise tulemused pärinevad EMA hindamisaruandest [53].

1. Ferrannini 2010 [52]

24-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus langetas dapaglifloosiin annuses 10 mg (N = 70) HbA1c taset võrreldes platseeborühmagaga (N = 75) 0,66 protsendipunkti võrra (95% CI –0,96...–0,36), P < 0,0001. HbA1c algväärtus dapaglifloosiini rühmas oli 8,01 ± 0,96% ja platseebo rühmas 7,84 ± 0,87%. Dapaglifloosiini rühmas vähenes kehakaal 0,9 kg võrra (95% CI –2,20...–0,25), kuid muutus ei olnud võrreldes platseebo rühmaga statistiliselt oluline. Uuringusse kaasatud patsiendid olid ravinaivsed ning nende hüperglükeemia ei olnud dieedi ja füüsilise treeninguga kontrollitav. Keskmine 2. tüüpi diabeedi kestus oli 1,73 aastat. Uro- ja genitaaltrakti infektsioone esines sagedamini dapaglifloosiini rühmas. Tõsiste hüperglükeemia juhtumite esinemises ei olnud erinevust. Kehakaalu muutus 10 mg dapaglifloosiini rühmas oli –0,97 kg, mis ei olnud võrdluses platseeboga statistiliselt oluline. Dapaglifloosiini rühmas esines genitaalinfektsioone 4,8% ning platseebo rühmas 0,9%. Urotrakti infektsioone esines vastavalt 4,3% ja 3,7%. Täiendavad andmed samast uuringust (EMA 2012) näitasid, et dapaglifloosiini HbA1c taset langetav mõju püsis ka veel 102. nädalal, mil HbA1c tase oli algväärtusest 0,63 protsendipunkti võrra madalam.

2. EMA 2012 [53]

24 nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedasse platseebokontrolliga III faasi uuringusse kaasati varem ravi mittesaanud patsiendid. Võrreldi dapaglifloosiini annuses 1 mg (N = 72), 2,5 mg (N = 74) ja 5 mg (N = 68) platseeboga (N = 68). Uuringusse kaasatud patsientide hüperglükeemia ei olnud dieedi ja füüsilise tree-

ninguga kontrollitav. HbA1c taseme keskmised algväärtused olid 7,8% (1 mg dapaglifloosiini rühmas), 8,07% (2,5 mg dapaglifloosiini rühmas), 7,92% (5 mg dapaglifloosiini rühmas) ja 7,8% (platseebo rühmas). Patsientide 2. tüüpi diabeedi keskmine kestus oli 1,38 aastat. 24. nädalal oli HbA1c taseme erinevus 5 mg dapaglifloosiini rühmas võrreldes platseeboga $-0,84$ protsendipunkti (95% CI $-1,17...-0,50$), $P < 0,0001$. Kehakaal vähenes 5 mg rühmas 1,73 kg võrra võrreldes platseeboga ($P = 0,0022$).

Randomiseeritud kliinilised uuringud dapaglifloosiini kombinatsioonravi kohta

Järgnevalt on kirjeldatud uuringuid, mis käsitlevad dapaglifloosiini kombinatsioonis metformiiniga [4; 5; 6] ja insuliiniga [7]. Kolmes uuringus võrreldi dapaglifloosiini efektiivsust platseeboga, ühes uuringus [4] sulfonüüluurea glipisiidiga.

1. Nauck 2011 [4]

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas 52 nädalat kestvas *non-inferiority*-uuringus (mitte-halvem-kui hüpoteesiga uuring) manustati metformiini monoterapial olevatele patsientidele lisaks dapaglifloosiini (406 patsienti) või glipisiidi (408 patsienti). Patsiendid alustasid ravi 2,5 mg dapaglifloosiini või 5 mg glipisiidiga. Järgneva 18 nädala jooksul tiitriti annus üles juhul, kui FPG väärtus oli $\geq 6,1$ mmol/l. Järgmisel tasemel oli dapaglifloosiini annus 5 mg ja glipisiidi annus 10 mg. Kolmandal tasemel olid annused vastavalt 10 ja 20 mg. HbA1c taseme algväärtus oli dapaglifloosiini rühmas 7,69 % ja glipisiidi rühmas 7,74 %.

52. nädalaks oli HbA1c taseme muutus dapaglifloosiini rühmas $-0,52$ (95% CI $-0,60...-0,44$) ning glipisiidi rühmas samuti $-0,52$ protsendipunkti (95% CI $-0,60...-0,44$). Dapaglifloosiini rühmas vähenes kehakaal keskmiselt 3,2 kg võrra, glipisiidi rühmas seevastu suurenes kaal keskmiselt 1,2 kg võrra ($P < 0,0001$). Absoluutne kehakaalude erinevus oli 4,65 kg ($P < 0,0001$).

Vähemalt üks hüpoglükeemiline episood esines 3,5%-l dapaglifloosiiniga ravitud patsientidel ja 40,8%-l glipisiidiga ravitud patsientidel ($P < 0,0001$). Genitaal- ja urotrakti infektsioone esines sagedamini dapaglifloosiini rühmas (7,4% vs. 4,2%). Kokkuvõttes vähendas dapaglifloosiini ja metformiini kombinatsioon enam kehakaalu kui glipisiidi ja metformiini kombinatsioon ning põhjustas ka vähem hüpoglükeemiaid.

2. Bolinder 2013 [5]

Randomiseeritud topeltpimedasse platseebokontrolliga uuringusse kaasati 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kelle haigus ei olnud metformiiniga ravides piisavalt ohjutud. Patsientidele manustati peale metformiini 10 mg dapaglifloosiini päevas või platseebot. Uuringu kestus oli 102 nädalat. Patsientidel, kellel ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli, oli lubatud nn päästeravi sitagliptiiniga annuses 100 mg.

HbA1c taseme keskmine algväärtus oli platseebo rühmas 7,16% ja dapaglifloosiini rühmas 7,19%. Dapaglifloosiiniga ravitud patsientidel vähenes võrdluses platseeboga HbA1c tase 0,42 protsendipunkti võrra (95% CI $-0,62...-0,22$). Kehakaal vähenes dapaglifloosiini rühmas 4,54 kg ja platseebo rühmas 2,12 kg võrra.

Dapaglifloosiini rühmas esines kõrvaltoimeid sagedamini ning ravi katkestamiseni viis 15,4% kõrvaltoimetest (platseebo puhul 4,4%). Sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid mõlemas rühmas nasofarüingiit, vähenenud luutihedus, hüpertensioon, pneumoonia, bronhiit ja artralgia. 102. nädalaks ei olnud ükski patsient katkestanud ravi raske hüpoglükeemia esinemise tõttu. Genitaal- ja urotrakti infektsioonide esinemissagedus oli mõlema toimeaine puhul sarnane (3,3 vs. 4,4 %).

3. Bailey 2013 [6]

III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas paralleelgrupiga uuringus jagati patsiendid nelja rühma: patsientidele manustati peale metformiini kas platseebot või dapaglifloosiini annustes 2,5 mg, 5 mg või 10 mg. Uuringu kestus oli 102 nädalat. Uuringu eesmärk oli hinnata HbA1c, FPG ja kehakaalu muutust võrreldes algväärtusega. Samuti hinnati HbA1c taseme $< 7\%$ saavutanud patsientide hulka, ravi katkestanute hulka ja kõrvaltoimete esinemist. HbA1c algtase oli platseebo rühmas 8,12% ning dapaglifloosiini erinevate annuste rühmades vastavalt 7,99%, 8,17% ja 7,92%.

Kokku kaasati uuringusse 546 patsienti, kellest 339 (71,2%) osalesid 102-nädalasel uuringul lõpuni. 102. nädalal oli HbA1c taseme muutus algväärtusest platseebo rühmas $+0,02$ protsendipunkti, 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg dapaglifloosiini rühmades olid muutused vastavalt $-0,48$ ($P = 0,0008$), $-0,58$ ($P < 0,0001$) ja $-0,78$ protsendipunkti ($P < 0,0001$). Lisaks vähenes kõigis dapaglifloosiini rühmades kehakaal võrreldes algväärtusega ($-1,10...-1,74$ kg).

102. nädalaks oli HbA1c taseme < 7% saavutanud patsientide osakaal 2,5 mg dapaglifloosiini rühmas 20,7% (95% CI 14,0–27,3), 5 mg dapaglifloosiini rühmas 26,4% (95% CI 19,4–33,4) ja 10 mg dapaglifloosiini rühmas 31,5% (95% CI 23,7–39,3) ning platseebo rühmas 15,4% (95% CI 9,5–21,3).

Võrreldes platseebo rühmaga oli HbA1c taseme < 7% saavutanud patsientide hulk statistiliselt oluline 5 mg dapaglifloosiini rühmas ($P = 0,0202$) ja 10 mg dapaglifloosiini rühmas ($P = 0,0014$).

Genitaalinfektsioone esines 11,7–14,6% dapaglifloosiiniga ravitud patsientidest ja 5,1% platseebot saanud patsientidest. Urotrakti infektsioone esines 8,0–13,3% dapaglifloosiiniga ravitud patsientidest ja 8,0% platseebot saanud patsientidest.

Dapaglifloosiini kombinatsioon metformiiniga oli kokkuvõttes 102. nädalal efektiivne HbA1c ja kehakaalu vähendamisel. Samuti ei suurenenud hüpoglükeemia tekke risk.

4. Wilding 2013 [7]

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedasse mitmekeskuselisesse uuringusse kaasati 808 2. tüüpi diabeediga patsienti, kelle haigus ei olnud kontrolli all. Neid patsiente oli seni ravitud kas ainult ≥ 30 TÜ insuliiniga päevas või ≥ 30 TÜ insuliini ja kuni kahe suukaudse antidiabeetilise ravimiga päevas. Dapaglifloosiini manustati 2,5 mg, 5 mg või 10 mg päevas 104 nädala jooksul. HbA1c taseme algväärtus oli platseebo rühmas 8,47% ning dapaglifloosiini rühmades vastavalt 8,46%, 8,62% ja 8,57%.

Patsientide keskmine insuliinravi senine kestus oli umbes 6 aastat ning 2.tüüpi diabeedi diagnoosi kestus 13,6 aastat. Keskmine insuliini annus oli 77,1 ühikut ning 50% patsientidest kasutasid lisaks insuliinile suukaudseid antidiabeetilisi ravimeid (peamiselt metformiini).

Uuringul osales kuni selle lõppemiseni 63,6% patsientidest. 104. ravinädalal oli keskmine HbA1c taseme muutus algväärtusest platseebo rühmas $-0,43$ protsendipunkti (95% CI $-0,58 \dots -0,28$) ja 10 mg dapaglifloosiini ja insuliiniga ravitud rühmas $-0,78$ protsendipunkti (erinevus platseebost $-0,35$, (95% CI $-0,55 \dots -0,15$, $P = 0,0007$). Patsientidel, kes kasutasid insuliini ning lisaks ühte või kahte suukaudset diabeediravimit, oli keskmine HbA1c taseme muutus algväärtusest $-0,4$ protsendipunkti (95% CI $-0,7 \dots -0,1$, $P = 0,0050$) ning ainult insuliini saanud patsientidel $-0,3$ protsendipunkti (95% CI $-0,6 \dots 0,01$, $P = 0,0563$).

104. ravinädalaks oli FPG väärtuse erinevus algväärtusest 5 mg dapaglifloosiini rühmas $-0,89$ mmol/l (95% CI $-1,48 \dots -0,31$, $P = 0,0031$) ja 10 mg dapaglifloosiini rühmas $-0,31$ mmol/l (95% CI $-0,89 \dots 0,28$, $P = 0,3065$).

104. ravinädalaks suurenes platseebo rühmas keskmine insuliini päevane annus 18,3 TÜ võrra ja kehakaal suurenes 1,8 kg võrra. Dapaglifloosiini rühmas oli seevastu insuliini annus stabiilne ning kehakaal vähenes 0,9–1,4 kg võrra.

Dapaglifloosiini rühmas esines võrreldes platseeboga enam genitaal- ja urotrakti infektsioone (genitaalinfektsioonid 7,4–14,3% vs. 3,0% ning urotrakti infektsioonid 8,4–13,8% vs. 5,6%).

Kokkuvõttes parandas dapaglifloosiin võrreldes insuliiniga glükeemilist kontrolli ja vähendas kehakaalu, ilma et oleks suurendanud hüpoglükeemia esinemissagedust. Dapaglifloosiin põhjustas sagedamini genitaal- ja urotrakti infektsioone kui insuliin.

Dapaglifloosiini meta-analüüsid ja ülevaateartiklid

1. Zhang 2013 [54]

Meta-analüüsi kaasati 10 randomiseeritud kontrollitud uuringut. Esmane efektiivsusnäitaja oli HbA1c tase ning teised efektiivsusnäitajad olid patsientide hulk, kes saavutab HbA1c < 7%, paastuplasma glükoositase ja kehakaal. Ohutusnäitajatest jälgiti hüpoglükeemia, uro- ja genitaaltrakti infektsioonide esinemist.

Uuringutesse kaasatud patsientidel oli 2. tüüpi diabeet ning uuringus manustati dapaglifloosiini monoterapiiana või koos teiste veresuhkrutaset langetavate ravimitega. Meta-analüüsi kaasatud uuringute kestus oli vähemalt 12 nädalat. Meta-analüüsis oli dapaglifloosiini rühmas kokku 3464 patsienti ning platseebo rühmas 1331 patsienti. Uuringute kestus oli 12–48 nädalat. HbA1c algväärtus oli vahemikus 6,5–12,0%.

HbA1c taseme keskmine langus dapaglifloosiini rühmas oli 0,39–2,05 protsendipunkti. HbA1c kaalutud keskmine erinevus (WMD – *weighted mean difference*) oli $-0,53\%$ (95% CI $-0,58\% \dots -0,47\%$), $P < 0,00001$). Patsientide hulk, kes saavutas HbA1c taseme < 7%, oli dapaglifloosiini rühmas suurem kui platseebo rühmas (RR = 1,43; 95% CI 1,29–1,58), $P < 0,00001$). Kahes uuringus oli võrdlusravimiks metformiin. HbA1c taseme langetamisel ei esinenud võrreldes metformiiniga statistiliselt olulist erinevust (WMD = 0,01% (95% CI $-0,08\% \dots 0,10\%$), $P = 0,80$, $I^2 = 0\%$). HbA1c taseme langus võrreldes algväärtusega oli dapaglifloosiini rühmas

suurem kui platseebo rühmas (WMD = -0,58% (95% CI -0,66%...-0,51%), P < 0,00001, I² = 0%).

Dapaglifloosin põhjustas võrreldes platseeboga FPG taseme märgatavat langust (WMD = -1,05 mmol/l (95% CI -1,15...-0,94), P < 0,00001, I² = 40%).

Kehakaalu keskmine muutus dapaglifloosiini rühmas oli vahemikus 0,69–8,54 kg. Dapaglifloosin oli kehakaalu vähendamisel efektiivsem kui platseebo (WMD = -1,63 kg (95% CI -1,83...-1,43), P < 0,00001, I² = 33%).

Dapaglifloosiini monoterapia ei põhjustanud hüpoglükeemia esinemise sagenemist (RR = 1,44 (95% CI 0,86...2,41), P = 0,17, I² = 0%). Dapaglifloosiini kombinatsioonravi kaldus enam hüpoglükeemiat põhjustama (RR = 1,16 (95% CI 1,05...1,29), P = 0,005, I² = 0%).

Dapaglifloosin suurendas kuseteede infektsioonide riski (RR = 1,33 (95% CI 1,10–1,60), P = 0,004, I² = 0%) ning seostus ka genitaalinfektsioonide suurenenud riskiga (RR = 3,23 (95% CI 2,50–4,18), P = 0,00001, I² = 0%).

Süstoolne ja diastoolne vererõhk langesid dapaglifloosiini rühmas suuremal määral (WMD = -3,57 mmHg (95% CI -4,38...-2,77), P < 0,00001, I² = 0%) kui platseebo rühmas (WMD = -1,49 mmHg (95% CI -1,98...-0,99), P < 0,00001, I² = 0%).

Patsientide arv, kes teatasid vähemalt ühest kõrvaltoimest, oli dapaglifloosiini rühmas suurem kui platseebo rühmas (RR = 1,06 (95% CI 1,02–1,10), P = 0,003, I² = 0%). Tõsiste kõrvaltoimete esinemine ja ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu ei olnud rühmades erinevad.

Kokkuvõttes oli dapaglifloosin võrreldes platseeboga glükeemilise kontrolli saavutamisel efektiivsem, kuid suurendas genitaal- ja urotrakti infektsioonide tekkeriski.

2. Clar 2012 [55]

Süsteemilises ülevaates võrreldi SGLT-2 inhibiitorite efektiivsust kaksik- ja kolmikravis. Ülevaatesse kaasatud uuringute kestused olid vahemikus 12–52 nädalat (mediaan 24 nädalat). HbA1c taseme algväärtused olid uuringutes vahemikus 7,7% kuni 8,6%.

Dapaglifloosin annuses 10 mg päevas vähendas võrreldes platseeboga 12.–26. nädalase ravi järel HbA1c taset 0,54 protsendipunkti võrra (WMD (95% CI -0,67...-0,40), P < 0,00001). Ühes uuringus, mis võrdles omavahel dapaglifloosiini glipli-

siidiga, ei esinenud erinevust HbA1c taseme muutuses. Dapaglifloosin vähendas kehakaalu 1,81 kg võrra (95% CI -2,04...-1,57, P < 0,00001) kuni 26. ravinädalani. 48.–52. ravinädalaks vähenes kehakaal 2,36 kg võrra platseeboga võrreldes (WMD, 95% CI -2,85...-1,88, P < 0,00001). Viimane muutus oli suurem kui 26. ravinädala muutus (P = 0,04).

Dapaglifloosin vähendas FPG taset võrreldes platseeboga 0,86–1,47 mmol/l võrra rohkem. Võrdluses gliplisiidiga ei esinenud FPG taseme statistiliselt olulist vähenemist.

Urotrakti infektsioonide esinemine oli dapaglifloosiini rühmas sagedasem kui platseebo rühmas (RR = 1,44 (95% CI 1,05–1,98), P = 0,02). Keskmine esinemismäär dapaglifloosiini rühmas oli 8,8% ja võrdlusrühmas 6,1%. Samuti esinesid dapaglifloosiini rühmas sagedamini genitaaltrakti infektsioonid (RR = 3,42 (95% CI 2,19–5,33), P < 0,00001). Keskmine esinemismäär dapaglifloosiini rühmas oli 9,5% ja võrdlusrühmas 2,6%. Hüpoglükeemia esinemises ei olnud erinevusi.

Kokkuvõttes oli dapaglifloosin võrreldes platseeboga glükeemilise kontrolli saavutamisel efektiivsem. Võrreldes gliplisiidiga ei esinenud glükeemilise kontrolli saavutamisel erinevust.

3. Oxford Outcomes 2011 [56]

Meta-analüüsi eesmärk oli võrrelda DPP-4 inhibiitoreid, GLP-1 analooge, sulfoonüüluureasid, tiasolidiindioone, α-glükosidaasi inhibiitoreid ja insuliini. Kuna otsesid võrdlusuuringuid sitagliptiini ja dapaglifloosiini efektiivsuse kohta ei ole avaldatud, siis lähtub siinse raporti kulutõhususe analüüs selle meta-analüüsi tulemustest (kehakaalu muutus, raske hüpoglükeemia tekkimise tõenäosus ja süstoolse vererõhu muutus) dapaglifloosiini ja sitagliptiini võrdluse kohta. Dapaglifloosiini ja sitagliptiini võrreldi kombinatsioonis metformiiniga. Analüüsi esmased tulemusnäitajad oli muutus glükohemoglobiini tasemes võrreldes algväärtusega, kehakaalumuutus võrreldes algtasemega, süstoolse vererõhu muutus võrreldes algtasemega ning patsientide hulk, kellel esines vähemalt üks hüpoglükeemia episood.

Meta-analüüsis ei leitud 24. ja 52. nädalal peale randomiseerimist statistiliselt olulist erinevust dapaglifloosiini ja sitagliptiini efektiivsuses. Dapaglifloosiini seotati suurema kehakaalu vähenemisega kui tiasolidiindioone, DPP-4 inhibiitoreid ja platseebot. Meta-analüüsist saadud 24 nädala tulemused, mis on sisendiks kulutõhususe analüüsile, on toodud alljärgnevas tabelis.

Tabel. Meta-analüüsi [56] tulemused dapaglifloosiini ja sitagliptiini kaudse võrdluse kohta kombinatsioonis metformiiniga

Ravimid	Otsese võrdlusega randomiseeritud kontrollitud uuringute arv	Keskmine muutus
HbA1c taseme muutus protsendipunktides (95% CI)		
Metformiin ja sitagliptiin vs. metformiin ja platseebo	7	-0,75 (-0,89...-0,61)
Metformiin ja dapaglifloosiin vs. metformiin ja platseebo	2	-0,59 (-0,91...-0,27)
Kehakaalu muutus kilogrammides (95% CI)		
Metformiin ja sitagliptiin vs. metformiin ja platseebo	6	+0,32 (-0,14...0,78)
Metformiin ja dapaglifloosiin vs. metformiin ja platseebo	2	-2,04 (-2,93...-1,14)
Süstoolse vererõhu muutus mmHg (95% CI)		
Metformiin ja sitagliptiin vs. metformiin ja platseebo	0	-0,62 (-3,54...2,37)
Metformiin ja dapaglifloosiin vs. metformiin ja platseebo	2	-3,75 (-6,44...-1,05)
Hüpoplükeemia tekkimise šansside suhe OR (95% CI)		
Metformiin ja sitagliptiin vs. metformiin ja platseebo	6	0,79 (0,37...1,53)
Metformiin ja dapaglifloosiin vs. metformiin ja platseebo	2	1,22 (0,28...3,54)

Lisa 5. Mudelis kasutatud üleminekutõenäosused (tüsistuste tekkimise risk) [62]

Tüsistus	Võrrandid tüsistuste tekkimise riski arvutamiseks
Südame isheemiatõbi	$\beta = -5,31 + 0,031 \times (\text{vanus diabeedi diagnoosimise hetkel} - 52,59) - 0,471 \times \text{sugu} + 0,125 \times (\text{HbA1c}_t - 7,09) + 0,098 \times ((\text{süstoolne vererõhk}_t - 135,09) \div 10) + 1,498 \times (\ln(\text{tcHDL}_t) - \ln(5,23))$ Isheemiatõve tekke risk = $e^\beta \times \text{aasta}^{1,150} \times \text{KMI riskitegur} \times \text{kardiovaskulaarne riskitegur}$
Müokardiinfarkt	$\beta = -4,977 + 0,055 \times (\text{vanus diabeedi diagnoosimise hetkel} - 52,59) - 0,826 \times \text{sugu} - 1,312 \times \text{rahvus} + 0,346 \times \text{suitsetamine} + 0,118 \times (\text{HbA1c}_t - 7,09) + 0,101 \times ((\text{süstoolne vererõhk}_t - 135,09) \div 10) + 1,190 \times (\ln(\text{tcHDL}_t) - \ln(5,23)) + 0,914 \times \text{isheemiatõve olemasolu} + 1,558 \times \text{südamepuudulikkuse olemasolu}$ Müokardiinfarkti tekke risk = $e^\beta \times \text{aasta}^{1,257} \times \text{KMI riskitegur} \times \text{kardiovaskulaarne riskitegur}$
Südamepuudulikkus	$\beta = -8,018 + 0,093 \times (\text{vanus diabeedi diagnoosimise hetkel} - 52,59) + 0,066 \times (\text{KMI}_t - 27,77) + 0,157 \times (\text{HbA1c}_t - 7,09) + 0,114 \times ((\text{süstoolne vererõhk}_t - 135,09) \div 10)$ Südamepuudulikkuse tekke risk = $e^\beta \times \text{aasta}^{1,711} \times \text{KMI riskitegur} \times \text{kardiovaskulaarne riskitegur}$
Insult	$\beta = -7,163 + 0,085 \times (\text{vanus diabeedi diagnoosimise hetkel} - 52,59) - 0,516 \times \text{sugu} + 0,355 \times \text{suitsetamine} + 0,128 \times (\text{HbA1c}_t - 7,09) + 0,276 \times ((\text{süstoolne vererõhk}_t - 135,09) \div 10) + 0,113 \times (\ln(\text{tcHDL}_t) - \ln(5,23)) + 1,428 \times \text{kodade virvendus} + 1,742 \times \text{südamepuudulikkuse olemasolu}$ Insuldi tekke risk = $e^\beta \times \text{aasta}^{1,497} \times \text{KMI riskitegur} \times \text{kardiovaskulaarne riskitegur}$
Alajäseme närvide ja veresoonte kahjustus, mille tagajärg on amputatsioon	$\beta = -8,718 + 0,435 \times (\text{HbA1c}_t - 7,09) + 0,228 \times ((\text{süstoolne vererõhk}_t - 135,09) \div 10) + 2,436 \times \text{perifeerne vaskulaarne haigus} + 1,812 \times \text{nägemise kaotus}$ Amputatsiooni risk = $e^\beta \times \text{aasta}^{1,451} \times \text{KMI riskitegur}$
Lõppfaasis neeruhaigus	$\beta = -10,016 + 0,404 \times ((\text{süstoolne vererõhk}_t - 135,09) \div 10) + 2,082 \times \text{nägemise kaotus}$ Lõppfaasis neeruhaiguse tekke risk = $e^\beta \times \text{aasta}^{1,865} \times \text{KMI riskitegur}$
Retinopaatia	$\beta = -6,464 + 0,069 \times (\text{vanus diabeedi diagnoosimise hetkel} - 52,59) + 0,221 \times (\text{HbA1c}_t - 7,09)$ Retinopaatia tekke risk = $e^\beta \times \text{aasta}^{1,154} \times \text{KMI riskitegur}$

Lisa 6. Vanusspetsiifilised loomuliku suremuse tõenäosused [74]

Vanus	Mehed	Naised
57	0,01392	0,00347
58	0,01513	0,00383
59	0,01644	0,00425
60	0,01786	0,00472
61	0,01940	0,00526
62	0,02108	0,00587
63	0,02290	0,00656
64	0,02488	0,00734
65	0,02702	0,00823
66	0,02934	0,00924
67	0,03185	0,01038
68	0,03457	0,01168
69	0,03751	0,01314
70	0,04070	0,01480
71	0,04414	0,01667
72	0,04786	0,01879
73	0,05187	0,02118
74	0,05621	0,02388
75	0,06088	0,02692
76	0,06591	0,03034
77	0,07133	0,03420
78	0,07715	0,03853
79	0,08341	0,04340
80	0,09013	0,04886
81	0,09733	0,05498
82	0,10504	0,06181
83	0,11328	0,06945
84	0,12208	0,07795
85	0,13146	0,08741
86	0,14145	0,09790

Vanus	Mehed	Naised
87	0,15207	0,10950
88	0,16333	0,12229
89	0,17525	0,13636
90	0,18785	0,15177
91	0,20113	0,16859
92	0,21510	0,18686
93	0,22976	0,20663
94	0,24511	0,22790
95	0,26114	0,25068
96	0,27783	0,27492
97	0,29516	0,30057
98	0,31310	0,32754
99	0,33162	0,35570
100	0,35068	0,38490

Lisa 7. Diagnoosid, mille abil identifitseeriti diabeedi tüsistused [75]

Kood	Diagnoosi nimetus
	Krooniline südame isheemiatõbi
I20.0	Ebastabiilne stenokardia
I20.1	Dokumenteeritud spasmiga stenokardia
I20.8	Stenokardia muud vormid
I20.9	Täpsustamata stenokardia
I24.0	Koronaartromboos ilma järgneva müokardiinfarktita
I24.1	Dressleri sündroom
I24.8	Südame ägeda isheemiatõve muud vormid
I24.9	Südame ägeda isheemiatõve täpsustamata vorm
I25.0	Ateroskleroosiline kardiovaskulaarhaigus (nii kirjeldatud)
I25.1	Ateroskleroosiline südamehaigus
I25.2	Varasem müokardiinfarkt
I25.3	Südameaneurüsm
I25.4	Pärgarteri ehk koronaarteri aneurüsm
I25.5	Isheemiline kardio(müo)paatia
I25.6	Vaikiv (valuta) müokardiisheemia
I25.8	Südame kroonilise isheemiatõve muud vormid
I25.9	Südame täpsustamata krooniline isheemiatõbi
	Infarkt
I21.0	Äge seinaläbine e transmuraalne müokardi eesseina infarkt
I21.1	Äge seinaläbine [e transmuraalne] müokardi allseina infarkt
I21.2	Muude paikmete äge seinaläbine müokardiinfarkt
I21.3	Äge seinaläbine täpsustamata paikme müokardiinfarkt
I21.4	Äge subendokardiaalne müokardiinfarkt
I21.9	Täpsustamata äge müokardiinfarkt
I22.0	Korduv müokardi eesseina infarkt
I22.1	Korduv müokardi allseina infarkt
I22.8	Muude paikmete korduv müokardiinfarkt
I22.9	Täpsustamata paikme korduv müokardiinfarkt
	Kongestiivne südamepuudulikkus

Kood	Diagnoosi nimetus
I50.0	Kongestiivne südamepuudulikkus
	Insult
I61	Intratserebraalne hemorraagia e peaaigusisene verevalum
I61.0	Subkortikaalne hemisfääri intratserebraalne hemorraagia
I61.0	Süva intratserebraalne hemorraagia
I61.1	Kortikaalne hemisfääri intratserebraalne hemorraagia
I61.1	Peaaigusagara hemorraagia
I61.1	Pindmine intratserebraalne hemorraagia
I61.2	Täpsustamata intratserebraalne hemorraagia hemisfääris
I61.3	Intratserebraalne hemorraagia ajutüves
I61.4	Intratserebraalne hemorraagia väikeajus
I61.5	Intraventriculaarne e vatsakesesisene intratserebraalne hemorraagia
I61.6	Mitmekoldeline intratserebraalne hemorraagia
I61.8	Muu intratserebraalne hemorraagia
I61.9	Täpsustamata intratserebraalne hemorraagia
I62	Muu mittetraumaatilise koljusisene verevalum
I62.0	Subduraalne hemorraagia (äge; mittetraumaatilise)
I62.1	Mittetraumaatilise ekstraduraalne hemorraagia
I62.1	Mittetraumaatilise epiduraalne hemorraagia
I62.9	Täpsustamata (mittetraumaatilise) intrakraniaalne hemorraagia
I63.0	Peajuinfarkt pretserebraalararterite tromboosi tõttu
I63.1	Peajuinfarkt pretserebraalararterite emboolia tõttu
I63.2	Peajuinfarkt pretserebraalararterite täpsustamata sulguse või stenoosi tõttu
I63.3	Peajuinfarkt (pea)ajuarterite tromboosi tõttu
I63.4	Peajuinfarkt (pea)ajuarterite emboolia tõttu
I63.5	Peajuinfarkt (pea)ajuarterite täpsustamata sulguse või stenoosi tõttu
I63.6	Peajuinfarkt peaju mittepüogeense venoosse tromboosi tõttu
I63.8	Muu peajuinfarkt
I63.9	Täpsustamata peajuinfarkt
	Alajäseme amputatsioon
30111	HK tervishoiuteenuste loetelu; Sääre või reie amputatsioon
30604	HK tervishoiuteenuste loetelu; Sääre või reie amputatsioon

Kood	Diagnoosi nimetus
113	DRG; Amputatsioonid vereringesüsteemi haiguste tõttu, v.a ülajäseme ja varba amputatsioonid
285	DRG; Alajäseme amputatsioon endokriin-, toitumis- ja ainevahetushäirete korral
NFQ19	Reie amputatsioon
NGQ09	Puusa eksartikulatsioon
NGQ19	Sääre amputatsioon
NHQ0	Eksartikulatsioon hüppeliigesest või labajalaliigesest
NHQ1	Hüppeliigese piirkonna või labajala amputatsioon
NHQ9	Hüppeliigese piirkonna muu amputatsioon või sellega seotud operatsioon
	Retinopaatia
E10.3	Diabeetiline retinopaatia
E11.3	Diabeetiline retinopaatia
E12.3	Diabeetiline retinopaatia
E13.3	Diabeetiline retinopaatia
E14.3	Diabeetiline retinopaatia
H36.0	Diabeetiline retinopaatia
	Lõppfaasis neeruhaigus
Y84.1	Neerudialüüs
Z99.2	Neerudialüüsiseisund
N18.0	Neeruhaiguse lõppjark
Z49	Dialüüsiga seotud hooldus
Z49.0	Dialüüsi ettevalmistushooldus
Z49.1	Kehaväline e ekstrakorporaalne dialüüs
Z49.1	Teisiti täpsustamata (neeru)dialüüs
Z49.2	Muu dialüüs
Z49.2	Peritoneaaldialüüs
	Hüpopglükeemiad
E11.0	Raske hüpopglükeemia

Anti-hyperglycaemic medicines sitagliptin and dapagliflozin

Summary

Objectives: To assess the effectiveness and cost-effectiveness of the DPP-4 inhibitor sitagliptin and the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin (both in combination with metformin) compared to sulphonylureas (gliclazide) in type 2 diabetes (diabetes mellitus) in Estonia. Another objective was to perform a budget impact analysis for the inclusion of dapagliflozin in the reimbursement medicines list.

Methods: A literature search on the effectiveness, safety and cost-effectiveness of the medicines was conducted in PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews and the INAHTA database. Studies were selected using predefined selection criteria and summaries of scientific articles were included in the analysis. In order to calculate the costs of diabetes complications, data about diabetes patients' hospital bills and prescriptions were obtained from Estonian Health Insurance Fund. Cost-effectiveness was assessed using a Monte Carlo simulation model from AstraZeneca.

Results: The literature review showed that sitagliptin and dapagliflozin in combination with metformin both have effectiveness – lowering HbA1c levels by 0.5–0.8%. Dapagliflozin may have certain advantage in decreasing body weight by 1.5–4.54 kg.

The modelling results of a base-case scenario showed that using dapagliflozin would net 0.01 and 0.056 QALYs over sitagliptin and gliclazide, respectively, in five years. Using gliclazide would net 0.046 QALYs in five years over sitagliptin. In a base-case scenario, from the health service payer's perspective, ICER is estimated at €85,600 and €46,200 per QALY if dapagliflozin is used instead of sitagliptin or gliclazide. ICER of sitagliptin in relation to gliclazide is €37,900. Sensitivity analyses were performed to evaluate the effect of change in the medicines' effectiveness, HbA1c target value (when switching to insulin), quality of life assessments, price of dapagliflozin, longer time horizon and smaller discounting rate. When different inputs are changed, sensitivity analysis gave an ICER in the range of €7,808 – €846,500 per incremental QALY when using dapagliflozin instead of sitagliptin. The budget impact analysis showed that if every year 275 new patients would start treatment with dapagliflozin instead of sitagliptin, the additional cost for the Estonian Health Insurance Fund would be €600,000 for a five year period.

Conclusions: Using dapagliflozin or sitagliptin instead of gliclazide improves the quality of life. However, due to the steep prices, savings on treatment costs are lower than the additional costs of dapagliflozin or sitagliptin.

Reference: Juus E, Männik A, Volke V, Jakovlev Ü, Kiivet RA. Diabeediravi sitagliptiini ja dapaglifloziiniga. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2014.

