

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 2/2013

GLARGIN- JA DETEMIRINSULIININ
HOIDOLLINEN JA TALOUDELLINEN
ARVO TYYPIN 1 JA TYYPIN 2
DIABETEKSEN HOIDOSSA
NPH-INSULIINIIN VERRATTUNA

fimea

GLARGIN- JA DETEMIRINSULIININ HOIDOLLINEN JA TALOUDELLINEN ARVO TYYPIN 1 JA TYYPIN 2 DIABETEKSEN HOIDOSSA NPH-INSULIINIIN VERRATTUNA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2013

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2013

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Taitto

Edita Prima Oy

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-29-8

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

fimea

SISÄLLYSLUETTELO

GLARGIN- JA DETEMIRINSULIINIIN HOIDOLLINEN JA TALOUDELLINEN ARVO TYYPIN 1 JA TYYPIN 2 DIABETEKSEN HOIDOSSA NPH-INSULIINIIN VERRATTUNA

ARVIOINTIRYHMÄ.....	4	6	TURVALLISUUS.....	25
ASiantuntijat.....	4	6.1	Menetelmät.....	25
Tiivistelmä.....	5	6.2	Päätulokset.....	25
RESUMÉ.....	6	6.3	Komentit.....	27
ABSTRACT.....	7	7	TALOUDELLINEN ARVIOINTI.....	29
LYHENTEET JA MÄÄRITTEET.....	8	7.1	Menetelmät.....	29
1. JOHDANTO.....	9	7.2	Päätulokset.....	29
2. ARVIOINTIKOHTTEEN MÄÄRITTELY.....	10	7.3	Komentit.....	33
3. TYYPIN 1 JA TYYPIN 2 DIABETES: TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE.....	12	8	EETTINEN ARVIOINTI SEKÄ ORGANISATORISET JA SOSIAALISET TEKIJÄT.....	35
3.1 Menetelmät.....	12	8.1	Menetelmät.....	35
3.2 Päätulokset.....	12	8.2	Päätulokset.....	35
3.3 Komentit.....	16	8.3	Komentit.....	36
4 ARVIOITAVAN MENETELMÄN JA HOITOVAIHTOEHDON KUVAUS.....	17	ARVIOINNIN PÄIVITTÄMINEN.....	37	
4.1 Menetelmät.....	17	ARVIOINTIRYHMÄN SIDONNAISUUDET.....	37	
4.2 Päätulokset.....	17	ASiantuntijoiden sidonnanisuuDET.....	37	
4.3 Komentit.....	18	LIITTEET.....	38	
5 KLIININEN VAIKUTTAVUUS.....	19			
5.1 Menetelmät.....	19			
5.2 Päätulokset.....	20			
5.3 Komentit.....	24			

ARVIOINTIRYHMÄ

Arviointiryhmä

Arviointiryhmä suorittaa arvioinnin ja kirjoittaa arviointiraportin.

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori
Arviointikoordinaattori
Lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Helena Kastarinen

LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Arviointikoordinaattori
Tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Hannes Enlund

FaT
Tutkimuspäällikkö
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Johanna Jyrkkä

FaT
Tutkija
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Vesa Kiviniemi

FL
Tilastotieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Esa Kokki

FT
Lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Asiantuntijat

Asiantuntijat kommentoivat arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.

Kliiniset asiantuntijat

Eeva S. Leinonen

LT, sisätautien erikoislääkäri
Ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Helena Sarlund

LKT, sisätautien erikoislääkäri
Apulaisylilääkäri
Harjulan sairaala, Kuopion kaupunki

David Laaksonen

LT, dosentti, sisätautien erikoislääkäri
Kuopion yliopistollinen sairaala
Oli nimettyä kliiniseksi asiantuntijaksi,
mutta ei osallistunut arviointiin.

Menetelmäasiantuntija

Maarit Jaana Korhonen

PhD, dosentti
Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito,
lääketieteellinen tiedekunta, Turun yliopisto

Tässä arvioinnissa asiantuntijoiden oli mahdollista kommentoida arvioinnin osa-alueita *Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne* sekä *Arvioitavan menetelmän ja hoitovaihtoehdon kuvaus* ennen arviointiraportin luonnoksen julkista kommentointia. Muita osa-alueita asiantuntijoiden oli mahdollista arvioida julkisen kommentoinnin aikana.

TIIVISTELMÄ

Oravilahti T, Kastarinen H, Enlund H, Jyrkkä J, Kiviniemi V, Kokki E. Glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliinin verrattuna. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2013. 42 s. ISBN 978-952-5624-29-8 (pdf).

Diabetes jaetaan kahteen päämuotoon, tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabetekseen. Näitä muotoja ei kuitenkaan voida täysin yksiselitteisesti määritellä erillisiksi sairauksiksi. Tyyppin 1 diabeetikoilla insuliinihoito on korvaavaa hoitoa, kun tyyppin 2 diabeteksessa insuliinihoitoa käytetään elintapamuutosten ja tablettilääkityksen rinnalla. Suomessa arvioidaan olevan hoidossa olevia diabeetikoita noin 300 000, ja näistä noin kuudesosa sairastaa tyyppin 1 diabetesta. Lisäksi diagnosoimattomia tyyppin 2 diabeetikoita on arvioitu olevan yli 100 000.

Tässä Fimean pilottiarvioinnissa arvioidaan pitkävaikutteisten insuliinianalogien (glargin- ja detemirinsuliini, jatkossa insuliinianalogi) hoidollista ja taloudellista arvoa NPH-insuliiniin verrattuna tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabetespotilailla. NPH-insuliinit otettiin käyttöön jo 50 vuotta sitten. Insuliinianalogit ovat tulleet markkinoille 2000-luvun alussa.

Insuliinianalogien ja NPH-insuliinien vaikutusmekanismi on samanlainen. Glargin- ja detemirinsuliini ovat kirkkaita liuoksia, jotka eivät vaadi sekoittamista. Sen sijaan NPH-insuliinit on sekoitettava huolellisesti. Insuliinianalogien vaikutushuippu on loivempi ja vaikutusaika pidempi kuin NPH-insuliineilla, joten insuliinianalogeilla saadaan tasaisempi ja pitkäkestoisempi vaikutus kuin NPH-insuliineilla. Glargininsuliinia pistetään kerran ja detemirinsuliinia kerran tai kahdesti päivässä. NPH-insuliinilla hoidettaessa päivittäisten insuliinipistosten määrä vaihtelee yhdestä kolmeen, joskus jopa suurempaan määrään.

Arvioinnin tutkimusnäyttö on peräisin 26 satunnaistetusta kliinisestä kokeesta. Suurimmassa osassa tutkimuksista sokerihemoglobiini (HbA_{1c}) tai sen muutos oli ensisijainen tulomuuttuja. Erot insuliinianalogien ja NPH-insuliinin välillä niiden vaikutuksessa HbA_{1c} -arvoon ovat yleisesti ottaen pieniä, ja näyttö on hankalasti tulkittavaa. Tutkimusnäytön perusteella ei voitu arvioida, onko insuliinianalogien ja NPH-insuliinin välillä eroa vaikutuksissa kokonaiskuolleisuuden tai diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatioihin. Elämänlaatua tai hoitotyytyväisyyttä oli tarkasteltu yhteensä kahdeksassa arvioinnin alkuperäistutkimuksessa. Tyyppin 2 diabeetikoilla eroja elämänlaadussa ja hoitotyytyväisyydessä ei havaittu, ja tyyppin 1 diabeteksen osalta tulokset eivät olleet yhdenmukaisia. Merkittäviä

keskinäisiä eroavaisuuksia insuliinianalogien välillä ei havaittu.

Tutkimusnäytön perusteella on viitteitä siitä, että insuliinianalogeilla hoidetuilla potilailla esiintyisi harvemmin yöllisiä hypoglykemiaa kuin NPH-insuliinilla hoidetuilla. Vakavien hypoglykemioiden ja kaikkien hypoglykemioiden osalta tulosten tulkinta ei ole yksiselitteistä. Insuliinianalogeilla ei havaittu keskinäisiä eroja.

Ulkomaisten julkishallinnollisten toimijoiden tekemien selvitysten perusteella pitkävaikutteiset insuliinianalogit eivät ole kustannusvaikuttavia hoitoja NPH-insuliinihoitoon verrattuna tyyppin 1 tai tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Kustannusvaikuttavuus vaikuttaa kuitenkin paremmalta tyyppin 1 kuin tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Nämä tulokset ovat samansuuntaisia kuin tässä arvioinnissa koottu terveysvaikutuksiin liittyvä tutkimusnäyttö. Edellisistä poiketen tutkimuksissa, joihin liittyy sidonnaisuuksia myyntiluvan haltijaan, päädyttiin pitämään arvioitua insuliinianalogia kustannusvaikuttavana sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabeteksessa.

Haastattelututkimuksen perusteella insuliinihoidon tärkeimpiä seikkoja potilaan näkökulmasta ovat hyvä hoitotasapaino, diabeteksen liitännäissairauksien vähentyminen, vähäiset haittavaikutukset ja korvausjärjestelmän mahdollistama edullinen hinta potilaalle. Lisäksi mahdollisuus yksilölliseen insuliinihoidon suunnitteluun ja toteutukseen on potilaalle tärkeä.

Arvioinnin kannalta käytettävissä ollut tutkimusnäyttö on riittämätöntä selvittämään insuliinianalogien todellista hoidollista vaikutusta NPH-insuliiniin verrattuna tyyppin 1 ja 2 diabeteksessa. Käytettävissä ollut näyttö oli lyhytkestoista diabeteksen pitkäaikaiseen luonteeseen nähden. Näyttö keskittyi pääosin välillisiin lopputulosmuuttujiin kuten pitkäaikaisveren sokeriin eikä potilaiden ennusteeseen, diabeteksen liitännäissairauksien ilmaantuvuuteen tai elämänlaatuun. Lisäksi tutkimusnäytön sovellettavuuteen suomalaisen potilasaineistoon liittyy lukuisia epävarmuustekijöitä.

RESUMÉ

Oravilahti T, Kastarinen H, Enlund H, Jyrkkä J, Kiviniemi V, Kokki E. Det terapeutiska och ekonomiska värdet av glargin- och detemirinsulin jämfört med NPH-insulin vid behandling av typ 1- och typ 2-diabetes. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2013. 42 s. ISBN 978-952-5624-29-8 (pdf).

Diabetes indelas i två huvudtyper: typ 1- och typ 2-diabetes. Dessa typer kan dock inte helt entydigt klassificeras som separata sjukdomar. Hos typ 1-diabetiker är insulinbehandlingen ersättande behandling, medan insulinbehandling hos typ 2-diabetiker kompletterar förändrade levnadsvanor och tablettmedicinering. I Finland behandlas uppskattningsvis 300 000 diabetiker, och av dessa har cirka en sjättedel typ 1-diabetes. Dessutom uppskattas antalet patienter med odiagnostiserad typ 2-diabetes vara över 100 000.

I denna pilotutvärdering jämför Fimea det terapeutiska och ekonomiska värdet av långverkande insulinanaloger (glargin- och detemirinsulin, kallas här insulinanaloger) med NPH-insulin hos typ 1- och typ 2-diabetiker. NPH-insulinerna togs i bruk redan för 50 år sedan. Flera insulinanaloger kom ut på marknaden i början av 2000-talet.

Insulinanaloger och NPH-insuliner har liknande verkningsmekanism. Glargin- och detemirinsulin är klara lösningar som inte behöver blandas. NPH-insulinerna måste däremot blandas omsorgsfullt. Insulinanaloger har en flackare effekttopp och längre verkningsstid än NPH-insuliner. Därför ger Insulinanaloger en jämnare och mera långvarig effekt än NPH-insuliner. Glargininsulin injiceras en gång dagligen och detemirinsulin en eller två gånger dagligen. Vid behandling med NPH-insulin varierar antalet dagliga insulininjektioner från ett till tre, ibland ännu flera.

Forskningsresultat som använts i utvärderingen är från 26 randomiserade kliniska prövningar. I största delen av prövningarna var det primära resultatmålet sockerhemoglobinvärdet (HbA_{1c}) eller förändringar i detta värde. Skillnaderna i effekt på HbA_{1c} -värdet mellan insulinanaloger och NPH-insulin är i allmänhet små och resultaten är svårtolkade. Forskningsbevisen tillät inte utvärdering av om det finns skillnader mellan insulinanalogers och NPH-insuliners effekt på den totala dödligheten eller långtidskomplikationer av diabetes. Livskvalitet och behandlingstillfredsställelse hade studerats i sammanlagt åtta av prövningarna som ingick i utvärderingen. Inga skillnader i livskvalitet eller behandlingstillfredsställelse sågs hos typ 2-diabetiker; för typ 1-diabetiker var resultatene inte

enhetliga. Inga betydande skillnader sågs mellan de två insulinanalogerna.

Forskningsbevisen tyder på att patienter som behandlas med insulinanaloger har färre nattliga hypoglykemier än de som behandlas med NPH-insulin. Tolkningen av resultaten är inte enhetlig när det gäller allvarliga hypoglykemier eller alla hypoglykemier. Inga skillnader sågs mellan de två insulinanalogerna.

Enligt utredningar som utländska aktörer inom den offentliga sektorn har gjort är långverkande insulinanaloger inte kostnadseffektiva jämfört med NPH-insulin vid behandling av typ 1- eller typ 2-diabetes. Kostnadseffektiviteten verkar dock vara bättre vid typ 1-diabetes än vid typ 2-diabetes. Dessa resultat stämmer överens med forskningsbevisen om hälsoeffekter som insamlats i denna utvärdering. I motsats till de ovan nämnda utvärderingarna kom prövningar med kopplingar till innehavaren av försäljningstillstånd fram till att den utvärderade insulinanalogen var kostnadseffektiv jämfört med behandlingsalternativen vid både typ 1- och typ 2-diabetes.

Patientintervjun visade att de viktigaste aspekterna av insulinbehandling är god blodsockerkontroll, färre diabetesassocierade sjukdomar och biverkningar samt lägre kostnader för patienten tack vare systemet för läkemedelsersättning. Också möjligheten till individuell planering av insulinbehandlingen är viktig för patienter.

Forskningsbevisen som var tillgängliga under utvärderingen är otillräckliga för att bedöma den verkliga behandlingseffekten av insulinanaloger jämfört med NPH-insulin vid typ 1- och typ 2-diabetes. De tillgängliga bevisen var kortvariga i förhållande till att diabetes är en kronisk sjukdom. Bevisen gällde främst indirekta resultatmått såsom långtidsblodsocker och inte patienters prognoser, förekomsten av diabetesassocierade sjukdomar eller patienters livskvalitet. Försök att tillämpa forskningsbevisen på finländskt patientmaterial är dessutom förknippade med många osäkerhetsfaktorer.

ABSTRACT

Oravilahti T, Kastarinen H, Enlund H, Jyrkkä J, Kiviniemi V, Kokki E. The therapeutic and economic value of insulin glargine and insulin detemir compared with NPH insulin in the treatment of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 2/2013. 42 p. ISBN 978-952-5624-29-8 (pdf).

Diabetes mellitus can be divided into two major types, Type 1 and Type 2 diabetes. However, these two types cannot be unambiguously classed as distinctly separate conditions. In patients with Type 1 diabetes mellitus (T1DM), insulin therapy is replacement therapy, while those with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) use insulin therapy to complement lifestyle changes and oral medication. In Finland, an estimated 300,000 patients receive treatment for diabetes, of whom about one in six has T1DM. In addition, the number of patients with undiagnosed T2DM is estimated to be more than 100,000.

This pilot assessment by Fimea compares the therapeutic and economic value of long-acting insulin analogues (insulin glargine and insulin detemir, referred to here simply as “insulin analogues”) with NPH insulin in patients with T1DM or T2DM. NPH insulins were first introduced more than 50 years ago. Insulin analogues were launched in the early 2000s.

Insulin analogues and NPH insulins have a similar mechanism of action. Insulin glargine and insulin detemir are clear solutions that require no mixing, while NPH insulins must be thoroughly mixed. Insulin analogues have a less pronounced peak effect and a longer duration of action than NPH insulins, resulting in a steadier and longer-lasting effect. Insulin glargine is injected once daily and insulin detemir either once or twice daily. With NPH insulin, the number of daily injections varies between one and three, occasionally even more.

The research evidence used in the assessment is based on 26 randomised clinical trials. In the majority of these trials, the primary endpoint was glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) or its change. The differences between insulin analogues and NPH insulin in terms of their effect on HbA_{1c} are generally small, and interpretation of the evidence is difficult. The research evidence did not enable an assessment of whether insulin analogues and NPH insulin differ in terms of their effects on overall mortality or the long-term complications of diabetes. Quality of life (QoL) or treatment satisfaction were addressed in a total of eight original trials included in the assessment. No differences in QoL or treatment satisfaction were observed in patients with T2DM, whereas for T1DM the

results were not consistent. No notable differences were observed between the insulin analogues.

The research evidence implies that patients treated with insulin analogues may experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia compared with those on NPH insulin. With respect to serious hypoglycaemias and all hypoglycaemias, interpretation of the results is not unambiguous. No differences were observed between the insulin analogues.

Based on reports by public-sector bodies in other countries, long-acting insulin analogues are not cost-effective compared with NPH insulin in the treatment of T1DM or T2DM. Their cost-effectiveness nevertheless appears to be better in the treatment of T1DM than T2DM. These results are in line with the research evidence on health effects compiled during this assessment. Contrary to the above reports, studies involving affiliations with the marketing authorisation holder have concluded the respective insulin analogue to be cost-effective compared with treatment alternatives in both T1DM and T2DM.

Based on an interview survey, the most important aspects of insulin therapy for the patient are a good glucose balance, reduction in diabetes comorbidity, limited adverse effects, and the low cost to the patient due to the pharmaceuticals reimbursement system. Patients also find it important to be able to plan and carry out their insulin therapy on an individually-tailored basis.

As regards the assessment, the research evidence available is insufficient for establishing the true therapeutic effect of long-acting insulin analogues compared with NPH insulin in patients with T1DM or T2DM. The evidence available was short-term considering the long-term nature of the condition. The evidence mainly focused on surrogate endpoints such as HbA_{1c} rather than the patients' prognosis, the incidence of diabetes comorbidities or quality of life. In addition, applicability of the research evidence to the Finnish patient population is subject to numerous uncertainty factors.

LYHENTEET JA MÄÄRITELMÄT

BMI	Body Mass Index; painoindeksi
CAD	Kanadan dollari
CORE	Center for Outcomes Research Diabetes Model
FinDM II	rekisteriaineisto, joka on muodostettu diabeteksen ja siihen liittyvien lisäsairauksien seurantaan kerätyistä valtakunnallisista rekistereistä
fP-Gluk	paastoverensokeri plasmasta
GLP1-agonisti	glucagon-like peptide-1 agonist; valmisteita, jotka lisäävät glukosista riippuvaista insuliinin eritystä haiman beetasoluista
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ohjeistus, jonka mukaan näytön laatua ja suositusten voimakkuutta voidaan arvioida
GBP	Englannin punta
HbA_{1c}	sokerihemoglobiini
HRQoL	Health-Related Quality of Life; terveyteen liittyvä elämänlaatu
HTA	Health Technology Assessment; terveydenhuollon menetelmien arviointi
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio; inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus-suhde
IU	International Unit; kansainvälinen yksikkö
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Saksan arviointiyksikkö
LDL	low-density lipoprotein; alhaisen tiheyden lipoproteiini
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence; Britannian erityisterveysviranomaisen, terveysministeriön rahoittama virasto, joka tuottaa näyttöön ja sen arviointiin perustuvaa ohjausta
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development; Taloudellisen yhteistyön ja kehityksen järjestö
PICO(TS)	Population – Intervention – Comparison – Outcomes (– Time horizon – Setting); väestö, arvioitava lääkehoito, vertailuhoito, lopputulokset, aikahorisontti, hoitoympäristö
QALY	Quality Adjusted Life Year; laatupainotettu elinvuosi
THL	Terveyden- ja hyvinvoinnin laitos

1. JOHDANTO

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen. Näyttö arvioitavan lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista kootaan ja arvioidaan kriittisesti käyttäen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin lähestymistapoja (HTA, Health Technology Assessment). Näitä ovat muun muassa järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, meta-analyysit, kustannusvaikutusanalyysit ja päätösanalyttinen mallintaminen. Fimea on julkaissut heinäkuussa 2012 suosituksen lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista.

Tämä arviointi *Glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliiniin verrattuna* on toiminut Fimean suosituksen pilottiarviona, jonka avulla on samalla testattu kehitteillä olleen suosituksen toimivuutta ja tarkoituksenmukaisuutta niin sanotussa laajassa arvioinnissa. Tämä arviointi perustuu julkisesti saatavilla olevaan materiaaliin.

Arviointi koostuu arviointiraportista, jossa kootaan yhteen keskeisin arviointinäyttö, sekä verkkoliitteenä julkaistavista tietokorteista, joissa vastataan yksityiskohtaisemmin kuhunkin arviointiin sisällytettyyn arviointielementtiin.

Arviointiraportin rakenne on seuraavanlainen:

- Tulokset raportoidaan vastauksena kunkin osa-alueen alussa taulukoituihin arviointielementteihin (eli arviointikysymyksiin).
- Arviointiraportissa ei ole esitetty viitteitä, vaan ne on esitetty tietokorteissa.

Tässä arviointiraportissa on käsitelty vain niitä Fimean suosituksen mukaisia arviointielementtejä, jotka on katsottu olennaisiksi tässä arvioinnissa. Osa arviointisuunnitelmassa mainituista arviointielementeistä on katsottu arviointien lääkkeiden vertailun kannalta epäoleellisiksi eikä niitä ole siten käsitelty raportissa. Arvioinnin ulkopuolelle jätetyt arviointielementit on esitetty liitetaulukkoina raportin lopussa (**liitetaulukot 1–8**).

Arviointiraportin luonnos oli julkisesti kommentoitavissa syys-lokakuussa 2012. Lopullinen arviointiraportti laadittiin saatuja kommentteja soveltuvin osin hyödyntäen. Fimea kiittää saamistaan arvokkaista kommentteista. Kooste kommentteista julkaistaan tämän raportin yhteydessä verkkosivuilla. Mukana on Fimean näkemyksiä usein esille nousseisiin kysymyksiin.

2. ARVIOINTIKOHTTEEN MÄÄRITTELY

Tämän arvioinnin tarkoituksena on selvittää glargin- ja detemirinsuliinin hoidollista ja taloudellista arvoa tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa verrattuna NPH-insuliiniin. Lisäksi arvioinnissa vertaillaan glargin- ja detemirinsuliinia keskenään. Arvioinnin yksityiskohtainen rajaus kohdeväestön, arvioitavien lääkkeitöiden ja niiden hoitovaihtoehdon sekä lopputulosten suhteen on esitetty **taulukossa 1**. Rajaukset pohjautuvat arvioinnin kohteena olevien insuliinien valmisteyhteenvetoihin sekä diabeteksen Käypä hoito -suositukseen (2011).

Väestö ja alaryhmät

Arvioinnin kohteena olevaksi väestöksi on määritelty avohoidossa olevat insuliinihoitoiset tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeetikot (**taulukko 1**). Tyyppin 1 diabeteksen hoidossa insuliini on aiheellinen kaikille potilaille. Tyyppin 2 diabeetikko voi tarvita insuliinia täydennyshoitona tai korvaushoitona. Täydennyshoitoa tarvitaan, mikäli haiman insuliinieritys on riittämätöntä eivätkä verensokeritasot korjaannu ruokavaliolla ja tablettihoitolla. Insuliinia tarvitaan korvaushoitona, mikäli oma insuliinieritys haimasta on heikentynyt ja potilaalle on kehittynyt insuliinipuutos.

Arvioinnin ennalta määritettyjä alaryhmiä olivat insuliinihoidon aloittajat verrattuna potilaisiin, joilla oli aikaisempi insuliinihoito, BMI-tason mukainen tarkastelu sekä potilaat, joilla on suuri hypoglykemiariski. Hypoglykemiariskin mukainen alaryhmätarkastelu valittiin ennalta määrätyksi alaryhmätarkasteluksi, koska arvioitavilla insuliineilla on erilainen vaikutusaikaprofiili, jolloin myös hypoglykemioiden esiintymisessä voi olla eroja. BMI-tason mukaisen alaryhmätarkastelun perustana on se, että insuliinin tarpeen tiedetään olevan suurempi ylipainoisilla henkilöillä. Ylipaino lisää insuliiniresistenssiä. Lisäksi haluttiin tarkastella, onko potilaan aiemmalla insuliinihoitokokemuksella vaikutusta arvioitavien insuliinivalmisteiden hyötyihin tai haittoihin.

Arvioinnissa ei pystytty huomioimaan suuren hypoglykemian riskin potilaita omana alaryhmänään, sillä kirjallisuudessa tunnistettu tutkimusnäyttö ei mahdollista tätä tarkastelua. Hypoglykemialle alttiit potilaat sekä ne potilaat, joiden kohdalla hypoglykemia on erityisen haitallista, oli usein suljettu pois tutkimuksista, eikä yhdessäkään tutkimuksessa tarkasteltu erikseen hypoglykemia-alttiita potilaita. Tyyppillisiä edellä mainittuja potilasryhmiä ovat

Taulukko 1. Arvioinnin kohteena olevan kohdeväestön (P), arvioitavien lääkkeitöiden (I) ja niiden vertailuhoidon (C), keskeisten lopputulosten (O), aikahorisontin (T) sekä hoitoympäristön (S) määrittely PICO(TS)-periaatteen mukaisesti.

PICO(TS)	Kuvaus/määrittelmä
Väestö (P)	Lääkkeen käyttöaihe: insuliinihoitoinen diabetes Potilaiden erityispiirteet: tyyppin 1 (erikseen lapset ja aikuiset) ja tyyppin 2 diabetespotilaat, jotka analysoidaan erillisinä ryhminä Mahdolliset alaryhmät: <ul style="list-style-type: none">insuliinihoidon aloittajat ja potilaat, joilla on aikaisempi insuliinihoitoBMI-tason mukainen tarkastelupotilaat, joilla on suuri hypoglykemiariski
Arvioitava lääkehoito* (I)	Lääkevalmisteen nimi: Lantus® Vaikuttava aine ja määrä: glargininsuliini 100 IU/ml Annostus ja antotapa: Pistetään ihon alle kerran vuorokaudessa. Annos yksilöllinen. Lääkityksen tai hoidon kesto: jatkuva Lääkevalmisteen nimi: Levemir® Vaikuttava aine ja määrä: detemirinsuliini 100 U/ml Annostus ja antotapa: Pistetään ihon alle 1-2 kertaa vuorokaudessa. Annos yksilöllinen. Lääkityksen tai hoidon kesto: jatkuva
Vertailuhoido (C)	Lääkevalmisteen nimi: Humulin NPH®, Insuman Basal®, Protaphane® Vaikuttava aine ja määrä: NPH insuliini 100 IU/ml Annostus ja antotapa: Pistetään ihon alle kerran tai useita kertoja vuorokaudessa. Annos yksilöllinen. Lääkityksen tai hoidon kesto: jatkuva
Lopputulokset (O)	Kuolleisuus Diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatiot Haittavaikutukset (erityisesti liian matala verensokeri) Sokeritasapaino (sokerihemoglobiini HbA _{1c} , verensokeripitoisuus) Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) Yleinen toimintakyky Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY)
Aikahorisontti (T)	Loppuelämä
Hoitoympäristö (S)	Avohoito

* Arvioinnissa verrataan myös glargin- ja detemirinsuliinia keskenään

potilaat, joilla on merkittäviä diabetekseen liittyviä tai muita liitännäissairauksia, esimerkiksi sydänsairauksia tai nefro- tai neuropatiaa, sekä iäkkäät potilaat tai raskaana olevat diabeetikot. Näiden potilasryhmien suhteen tutkimusnäyttöä tarvitaan lisää.

Myöskään BMI-tason mukaista tarkastelua ei pystytty toteuttamaan, koska BMI-tason mukaiset tulokset oli raportoitu ainoastaan yhdessä tutkimuksessa. Puutteellisen tutkimustiedon takia arvioinnin ulkopuolelle jouduttiin jättämään myös arviointisuunnitelmassa mainittu alaryhmäanalyysi tyypin 2 diabeetikoilla (pelkkä insuliinihoito tai kombinaatiohoito).

Arvioitavat lääkehoidot ja vertailuhoito

Arviointi tehtiin lääkkeiden hintalautakunnan aloitteesta, jossa arvioinnin kohteeksi oli määritelty insuliinianalogit (glargin- ja detemirinsuliini) NPH-insuliiniin verrattuna.

Diabeteksen kansallisen Käypä hoito -suosituksen (2011) mukaan diabeetikkojen perusinsuliinihoito tulisi toteuttaa pitkävaikutteisella valmisteella (NPH-insuliini tai pitkävaikutteinen insuliinianalogi). Lisäksi arvioinnissa verrataan glargin- ja detemirinsuliinia keskenään.

Lopputulokset ja aikahorisontti

Raporttiin sisällytettävien lopputulosten valinta perustuu diabeteksen luonteeseen sairautena ja sen luonnolliseen sairaudenkulkuun. Lopputuloksina ovat myös hoidon kustannukset ja kustannusvaikuttavuus.

Diabeteksen insuliinihoitoa jatketaan koko eliniän tyypin 1 diabeetikoilla ja myös suurella osalla insuliinihoitoisista tyypin 2 diabeetikoista. Sairauden elinikäisen luonteen ja siihen liittyvän elinajanodotteen heikkenemisen vuoksi aikahorisontiksi on määritelty loppuelämä.

3. TYYPIN 1 JA TYYPIN 2 DIABETES: TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE

3.1 Menetelmät

Tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes terveysongelmana ja hoitovaihtoehtojen nykytilanne on kuvattu arviointielementtien avulla (taulukko 2).

Taulukko 2. Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne -osa-alueen arviointielementit.

ID	Arviointielementti
A0001	Mikä on glargin- ja detemirinsuliinin sekä NPH-insuliinin käyttöaihe?
A0023	Mitkä ovat insuliinihoidon aloittamiskriteerit tyypin 2 diabeteksen hoidossa?
A0003	Mitkä ovat tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen tunnetut riskitekijät?
A0004	Millainen on tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen luonnollinen kulku?
A0022	Mitkä ovat tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen oireet ja seuraukset potilaalle?
A0007	Kuinka moni diabeetikoista kuuluu hoidon kohderyhmään? Mikä on tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuus ja vallitsevuus? Minkälaisia ovat hoidon kohderyhmään kuuluvat diabeetikot Suomessa (ikä, sukupuoli, muut ominaispiirteet)?
A0008	Millainen on diabeteksen aiheuttama sairaustaakka potilaalle ja yhteiskunnalle Suomessa (kuolleisuus, invaliditeetti, terveydenhuollon resurssien käyttö, kustannukset)?
A0011	Kuinka paljon glargin- ja detemirinsuliinia sekä NPH-insuliinia käytetään tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa?
A0012	Onko glargin- ja detemirinsuliinin sekä NPH-insuliinin käytössä havaittavissa alueellisia eroja Suomessa?
A0024	Miten tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen hoito tällä hetkellä toteutetaan hoitosuosituksen mukaan ja käytännössä?
A0017	Eroaako diabeteksen hoito sairauden eri vaiheissa?

Terveysongelman ja hoitovaihtoehtojen nykykäytön kuvailussa hyödynnettiin suomalaisia ja kansainvälisiä hoitosuosituksia, alkuperäistutkimuksia, katsausartikkeleita sekä arvioitavien insuliinien valmisteyhteenvetoja.

Saatavilla olevaa näyttöä täydennettiin erillisellä rekisteritietoon pohjautuvalla tutkimuksella. Suomalaisen tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikkojen ominaispiirteiden kuvailussa ja insuliinihoidon toteutumisen arvioinnissa käytettiin FinDM II -aineistoa, joka on muodostettu diabeteksen ja siihen liittyvien lisäsairauksien seurantaan kerätyistä valtakunnallisista rekisteritiedoista. Kyseessä on avoin kohortti, jolloin tutkimusväestö muodostuu kaikista tutkitulla ajanjaksolla tietokantaan mukaan tulleista diabeetikoista. Tutkimusaineisto muodostuu Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL), Kelan, Tilastokeskuksen, Munuais- ja maksaliiton sekä Eläketurvakeskuksen rekisteritiedoista. Aineiston kokoamisesta on vastannut THL ja Suomen diabetesliitto.

3.2 Päätulokset

Diabetes on aineenvaihduntahäiriö, joka ilmenee kroonisesti kohonneena veren sokeripitoisuutena. Sairaus johtuu haiman tuottaman insuliinihormonin puutteesta tai sen heikentyneestä toiminnasta. Diabetekselle altistava perimä on sairauden keskeinen riskitekijä. Sairaus puhkeaa yleensä diabetekselle altistavan ympäristötekijän vaikutuksesta.

Diabetes jaetaan tavallisesti kahteen päämuotoon, tyypin 1 ja tyypin 2 diabetekseen. Monilla potilailla on kuitenkin havaittavissa piirteitä kummastakin diabetestyyppistä, minkä takia tyypin 1 ja tyypin 2 diabetesta ei voida täysin yksiselitteiseksi määrittellä erillisiksi sairauksiksi.

Tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabetes on parantumaton sairaus, joka puhkeaa pääsääntöisesti lapsuudessa tai nuoruudessa. Tyypin 1 diabeteksessa insuliinia tuottavat haiman Langerhansin saarekesolut (beetasolut) tuhoutuvat sisäsyntyisen tu-

lehdusreaktion seurauksena. Sairaus johtaa täydelliseen insuliinin puutteeseen, minkä takia elimistö on täysin riippuvainen insuliinipistoksista.

Tyypin 1 diabeteksen hoito aloitetaan välittömästi diagnoosin varmistuttua ihon alle pistettävällä insuliinivalmisteella. Hoito, joka koostuu pitkävaikutteisesta perusinsuliinista ja lyhytvaikutteisesta ateriainsuliinista, toteutetaan monipistoshoitona tai insuliinipumppuhoidolla.

Sairauteen liittyvistä oireista tavallisin on hyperglykemia eli liian korkea verensokeripitoisuus. Mikäli hyperglykemia johtuu insuliinin puutteesta, voi seurauksena olla ketoasidoosi, joka on sairaalahoitoa vaativa hengenvaarallinen tila. Huono diabeteksen tasapaino altistaa tyypin 1 diabeetikon hiusverisuonivaurioille ja lisää valtimotautien riskiä.

Tyypin 2 diabetes

Tyypin 2 diabetes on perinnöllinen sairaus, jonka syntyyn vaikuttavat olennaisesti elintavat. Sairaus alkaa aikuisiällä, ja se kehittyy asteittain vuosien kuluessa. Tosin viime aikoina nuorten ja jopa lasten sairastuminen tyypin 2 diabetekseen on yleistynyt. Tyypin 2 diabetes johtuu haiman tuottaman insuliinin vaikutuksen heikkenemisestä kohdekudoksissa (insuliiniresistenssi) ja samanaikaisesta vaihtelevanasteisesta insuliinin erityksen häiriintymisestä.

Mikäli toisella vanhemmista on tyypin 2 diabetes, heidän lapsistaan joka kolmas sairastuu diabetekseen. Mikäli molemmat vanhemmista ovat tyypin 2 diabeetikkoja, heidän lapsistaan kaksi kolmesta sairastuu diabetekseen. Perintötekijöiden lisäksi tärkeimpiä sairauden riskiä lisääviä tekijöitä ovat ylipaino, liikunnan puute, korkea ikä, kohonnut verenpaine, tupakointi, runsas alkoholin käyttö sekä vähäkuituinen ja runsaasti tyydyttyneitä rasvaa sisältävä ruokavalio. Tunnusomaista tyypin 2 diabeetikoille on kohonneen verensokeripitoisuuden lisäksi esiintyvä rasva-aineenvaihdunnan häiriö, kohonnut verenpaine ja vyötärölihavuus. Kohonneen verenpaineen ja rasvarvojen lääkehoito on osa diabeetikon kokonaisvaltaista hoitoa. Pitkään kestänyt tai huonossa hoitotasapainossa oleva tyypin 2 diabetes aiheuttaa hiussuonten ja suurten verisuonten vaurioitumisesta johtuvia elinmuutoksia.

Tyypin 2 diabeteksen hoidon perustana on elämäntapahoito, johon kuuluvat terveelliset ruokailutottumukset, liikunnan lisääminen ja tarvittaessa laihduttaminen. Heti diagnoosivaiheessa tulee lisäksi aloittaa metformiini-lääkitys, jos siihen ei ole lääketieteellistä estettä. Mikäli elämäntapahoito ja metformiini eivät riitä pitämään verensokeritasoa riittävän alhaisena, hoitoa voidaan tehostaa

tilanteesta riippuen asteittain lisäämällä hoitoon muita diabeteslääkkeitä: tablettilääkkeitä tai pistettäviä lääkkeitä (GLP1-agonisti- tai insuliinihoito). Tehostamistapa valitaan potilaan yksilöllisten ominaisuuksien perusteella.

Insuliinihoidon aloittamista tablettilääkityksen rinnalle on syytä harkita, jos potilaan paastoverensokeri plasmassa (fP-Gluk) on jatkuvasti yli 6 mmol/l tai sokerihemoglobiini (HbA_{1c}) on toistuvasti yli 7,0 % (53 mmol/mol). Yksilöllinen insuliinihoitomalli valitaan omaseurantatulosten perusteella. Suurimmalle osalle tyypin 2 diabeetikoista riittää keran tai kaksi kertaa päivässä pistettävän perusinsuliinin (NPH-insuliini tai insuliinianalogi) lisääminen tablettihoiton rinnalle. Tarvittaessa käytetään monipistoshoidon tai sekoiteinsuliineja. Insuliinihoidon rinnalla jatketaan tablettilääkitystä sekä elintapojen muutoksiin tähtäviä toimia.

Diabeteksen oireet

Tyypillisiä diabetesoireita ovat janontunne, lisääntynyt virtsaneritys ja väsymys, jotka ovat kohonneen verensokerin aiheuttamia oireita, sekä selittämätön laihtuminen. Sairauteen liittyy useita ääreisverenkierron heikkenemisestä ja valtimoiden normaalia helpommasta ahtaumisesta johtuvia pitkäaikaiskomplikaatioita, kuten verkkokalvovaurio (retinopatia), hermovauriot (neuropatia), munuaisvaurio (nefropatia) ja valtimonkovettumatauti (ateroskleroosi).

Tyypin 1 diabeteksessä oireet ovat yleensä selkeitä, ja ne ilmaantuvat muutamien päivien tai viikkojen kuluessa sairauden puhkeamisesta. Taudin toteamisen viivästyminen voi johtaa happomyrkytykseen, joka puolestaan johtaa hoitamattomana kuolemaan.

Tyypin 2 diabeteksen oireet kehittyvät vähitellen. Oireet voivat olla lieviä tai puuttua kokonaan, minkä takia sairaus diagnosoidaan usein yleisten terveystarkastusten tai elinvaurioiden ilmaantumisen yhteydessä. Diagnoosivaiheessa tyypin 2 diabetekseen liittyvät aineenvaihduntahäiriöt ovat tyypillisesti edenneet jo pitkälle ja saattaneet aiheuttaa vakavia elinvaurioita. Tämän takia on tärkeää aloittaa sekä elintapahoito että lääkitys tehokkaasti heti alusta alkaen. Tehokas diabeteksen alkuhoito estää pitkällä aikavälillä elinmuutoksia, eikä sitä voi korvata hoidon tehostamisella myöhäisemmässä sairauden vaiheessa.

lääkkäät diabeetikot ovat erityisryhmä, jonka hoidossa on huomioitava oireettoman hypoglykemian yleisyys autonomisen hermoston toiminnan ja insuliinin vastavaikeuttajahormonien tuotannon heikkenemisen yhteydessä. Vakavan hypoglykemian vaara on iäkkäillä suuri.

Diabeteksen hoitosuositukset

Diabeteksen Käypä hoito -suosituksessa hoidon tavoitteeksi asetetaan potilaan oireettomuus ja hyvä elämäntila sekä komplikaatioiden ehkäisy. Hoito toteutetaan yksilöllisesti huomioiden glukoositasapainon lisäksi veren rasva-arvot, verenpaine, ruokavalio, ylipaino, liikuntatottumukset, tupakointi ja alkoholinkulutus.

Tyypin 1 diabeteksen hoito toteutetaan aina insuliinilla, ja hoito on elinikäinen. Tyypin 2 diabetes pyritään saamaan hallintaan ensisijaisesti elintapamuutoksilla, ja tarvittaessa hoitoon lisätään tablettilääkitys ja insuliinivalmiste. Diabeteslääkkeiden valintaan ja annostukseen vaikuttavat potilaan yksilölliset ominaisuudet ja elämäntilanne sekä muu sairastavuus, kuten munuaisten ja maksan vajaatoiminta.

Hoitosuositus määrittelee pitkäaikaisen verensokeripitoisuuden tavoitetasoksi alle 7,0 % (53 mmol/mol) diabeteksen lääkehoidon aikana (**taulukko 3**). Lisäksi omamittauksissa plasman glukoosipitoisuuden paastoarvon tulisi olla alle 6 mmol/l ja aterianjälkeisen glukoosiarvon alle 8,0 mmol/l. Laajoissa, pitkäkestoisissa tutkimuksissa on osoitettu, että parantunut sokeritasapaino HbA_{1c}-arvolla mitattuna on yhteydessä diabeteksestä johtuvien liitännäissairauksien pienempään esiintyvyyteen. HbA_{1c}-taso on myös yhteydessä hypoglykemia tapahtumien ilmaantuvuuteen.

Veren rasvoista LDL-kolesteroli pitoisuuden tulisi olla alle 2,5 mmol/l kaikilla tyypin 1 diabeetikoilla sekä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on munuaisvaurion merkinä todettava albumiineritys virtsaan (= mikroalbuminuria) tai muita sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä. Hoitosuosituksen mukaan diabeetikoilla toistuvasti mitattua verenpainetta yli 130/80 mmHg pidetään hoidon aiheena. Verenpainetason ylittäessä 140/90 mmHg suositellaan verenpainetta alentavan lääkehoidon aloittamista.

Taulukko 3. Diabeetikon hoidon yleiset glukoositasapainon, veren rasva-arvojen ja verenpaineen tavoitteet.

Mittari	Tavoite	Huomioitavaa
HbA _{1c}	alle 7,0 % (53 mmol/mol)	tavoite, mikäli ei vakavia hypoglykemioita
Paastoglukoosi	4–6 mmol/l	omamittauksissa
Aterian jälkeinen glukoosi	alle 8 mmol/l	omamittauksissa (noin kaksi tuntia aterian jälkeen)
LDL-kolesteroli	alle 2,5 mmol/l alle 1,8 mmol/l	kaikilla tyypin 1 diabeetikoilla ja niillä tyypin 2 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria tai muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä jos diabeetikko on sairastanut valtimotapahtuman
Verenpaine	alle 130/80 mmHg	

Diabeetikoiden ruokavaliossa tulee kiinnittää huomiota hiilihydraattien ja rasvan laatuun sekä energiatihedyyden alentamiseen. Ylipainoisilla diabeetikoilla vähäininkin laihduttaminen elintapoja muuttamalla vaikuttaa myönteisesti glukoositasapainoon ja lisää elimistön insuliiniherkkyyttä. Tupakoinnin lopettaminen ja alkoholin käytön rajoittaminen ovat myös osa diabeetikon kokonaisvaltaista hoitoa.

Arvioinnin kohteena olevat insuliinit ja niiden käyttö

Glargin- ja detemirinsuliinia sekä NPH-insuliinia käytetään insuliinia vaativan diabeteksen hoidossa ylläpitämään normaalia glukoositasapainoa aikuisilla, nuorilla ja lapsilla. Insuliinivalmisteiden käytön vasta-aiheena on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle. Glargin- ja detemirinsuliini soveltuvat käytettäväksi yli 2-vuotiaille. NPH-insuliinin käyttöön ei liity ikärajoituksia.

Viime vuosien aikana insuliinivalmisteita korvattuna saaneiden määrä on lisääntynyt hieman (**taulukko 4**). Korvauksia insuliinivalmisteista sai 111 093 suomalaista vuonna 2011. Insuliinianaloista korvauksia saaneiden määrä on lisääntynyt, kun taas NPH-insuliineja korvattuna hankineiden määrä on vähentynyt. Vuonna 2011 pitkävaikutteisista insuliinianaloista glargininsuliinista korvauksia saaneita oli enemmän kuin detemirinsuliinista (korvauksia saaneita 54 880 vs. 36 724). Kansaneläkelaitoksen rekisteritietojen perusteella ei voida erotella luotettavasti insuliinivalmisteiden käyttöä erikseen tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoille.

Taulukko 4. Insuliinivalmisteista sairausvakuutuskorvauksia saaneiden suomalaisten lukumäärä vuosina 2008–2011.

	Korvauksia saaneiden lukumäärä			
	2011	2010	2009	2008
Insuliinivalmiste (ATC-koodi)				
Insuliinit ja insuliinijohdokset (A10A)	111 093	107 828	103 621	98 714
Lyhytvaikutteiset insuliinit (A10AB)	61 502	59 326	55 685	51 841
Pitkävaikutteiset insuliinit* (A10AC)	16 551	22 214	28 489	36 739
Insuliinisekoitteet (A10AD)	7 428	9 418	11 374	13 328
Ylipitkävaikutteiset insuliinit** (A10AE)	89 742	81 404	70 559	58 103

* NPH-insuliinivalmisteet

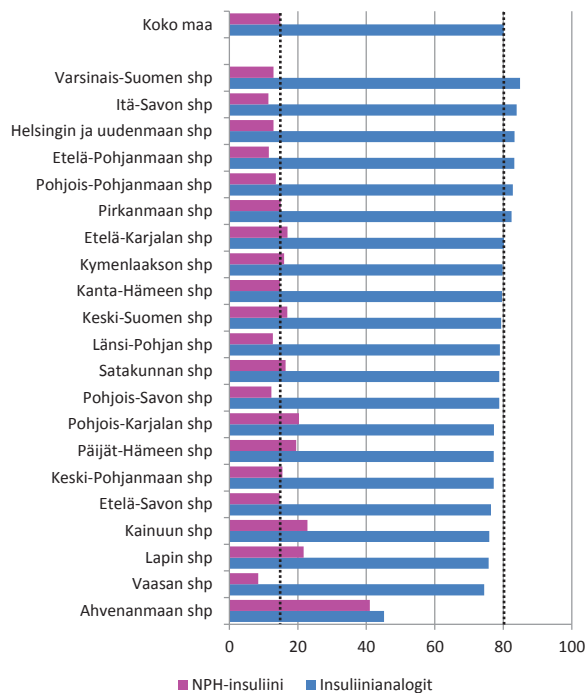
** glargin- ja detemirinsuliinivalmisteet (sis. naudaninsuliinit)

Alueellinen vertailu osoittaa insuliinien käytön ruotsinkielisillä alueilla poikkeavan muusta maasta (kuva 1). Ahvenanmaalla käytettiin insuliinianalogeja suhteellisesti vähemmän ja NPH-insuliineja suhteellisesti enemmän kuin muissa sairaanhoitopiireissä. Vaasan sairaanhoitopiirissä sekä NPH-insuliineista että insuliinianalogeista korvauksia saaneiden osuus oli selkeästi pienempi muihin sairaanhoitopiireihin verrattuna. Muissa sairaanhoitopiireissä NPH-insuliinien ja insuliinianalogien käyttö poikkesi vain vähän koko maan luvuista. Glargin- ja detemirinsuliinin käytössä on eroja sairaanhoitopiireittäin – suurimmassa osassa kuitenkin glargininsuliinia käytettiin enemmän kuin detemirinsuliinia. Mahdollisista eroista hoitotasapainossa alueiden välillä ei ole tutkimusnäyttöä.

Suomalaiset tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikot

Hoidossa olevia suomalaisia diabeetikoita arvioidaan useiden eri lähteiden perusteella olevan noin 300 000. Heistä suurin osa, arviolta 250 000, sairastaa tyypin 2 diabetesta. Lisäksi diagnosoimattomia tyypin 2 diabeetikoita on arviolta yli 100 000. Suomessa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on nopeinta koko maailmassa. Vuositaitin Suomessa diagnosoidaan noin 2 000 uutta tyypin 1 ja noin 30 000 uutta tyypin 2 diabeetikkoa. Insuliinihoitoa tarvitsevat kaikki tyypin 1 diabeetikot (n. 40 000 potilasta) ja arvioiden mukaan joka neljäs tyypin 2 diabeetikoista (n. 65 000 potilasta).

Rekisteritietoihin pohjautuvan FinDM II -aineiston perusteella insuliiniriippuvaisista diabeetikoista joka viides on



Kuva 1. NPH-insuliinista (A10AC) ja insuliinianalogeista (A10AE) korvauksia saaneiden osuus (%) insuliineista ja insuliinijohdoksista (A10A) korvauksia saaneista vuonna 2011 sairaanhoitopiireittäin.

alle 18-vuotias (taulukko 5). Luokittelu insuliiniriippuvaisiin ja muihin diabeetikoihin on FinDM II -aineistossa tehty ensisijaisesti lääkeostojen perusteella. Insuliiniriippuvaisien oletettiin käyttävän insuliinia ilman samanaikaista tablettilääkitystä. Diabeteksen liittännäissairauksista yleisin on kohonnut verenpaine (22 %), ja tavallisin diabeetiksi liittyvä komplikaatio on retinopatia (27 %). Tyypin 2 diabeetikkojen keski-ikä on 66 vuotta. He ovat sairastaneet diabetesta keskimäärin 7 vuotta. Liittännäissairauksia esiintyy paljon tyypin 2 diabeetikoilla: yleisimpiä ovat kohonnut verenpaine (56 %) ja sepelvaltimotauti (24 %). Tyypin 2 diabeteksen lyhyemmästä kestosta johtuen spesifisesti diabeteksestä johtuvia komplikaatioita esiintyy vähemmän kuin insuliiniriippuvaisilla diabeetikoilla. On kuitenkin huomioitava, että rekisteripohjainen tieto pystyy antamaan vain karkean arvion sairastavuudesta. Sen perusteella voidaan siis tehdä vain suuntaa antavia päätelmiä diabetespotilaiden sairastavuudesta. Lisäksi on huomattava, että tällä hetkellä insuliinianalogien käyttäjien osuus on taulukossa 5 esitettyä huomattavasti suurempi, ja analogit ovat osittain korvanneet NPH-insuliinin käyttöä todennäköisesti erityisesti tyypin 2 diabeteksessä. Hoitosuosituksen mukaan myös jonkin verran muuttuneet viime vuosien aikana, ja todennäköisesti myös diabeetikoiden lukumäärä on tällä hetkellä suurempi.

Diabeteksen sairaustaakka potilaalle ja yhteiskunnalle

Suomessa diabeteksen hoidon kokonaiskustannusten on arvioitu olleen suuruudeltaan noin 1,3 miljardia euroa vuonna 2007. Liitännäissairauksista kärsivien (41,4 % kaikista diabeetikoista) osuus näistä kustannuksista oli noin kaksi kolmasosaa (pois lukien terveyskeskusten avohoitokäyntien kustannukset). Hoitokustannusten lisäksi tulevat huomattavat tuottavuuskustannukset, jotka koostuvat ennenaikaisista eläkkeelle siirtymisistä, sairauksilomista ja ennenaikaisista kuolemista.

Diabeteksestä johtuvien komplikaatioiden riski kasvaa sairastamisvuosien lisääntyessä. Yleisin komplikaatio on retinopatia, joka ilmaantuu lähes kaikille tyyppin 1 diabeetikoille. Diabeettiset jalkaongelmat ovat myös yleisiä, ja ne lisäävät huomattavasti diabeetikoiden sairaalahoitopäivien määrää.

Viime vuosikymmenen aikana diabeteksestä johtuva ennenaikainen eläkkeelle siirtyminen on lisääntynyt. Diabetesta sairastavien kuolleisuus on korkeampaa muuhun väestöön verrattuna, erityisesti verenkiertoelimistön sairauksista johtuva kuolleisuus. Diabeteskuolleisuus on kuitenkin vähentynyt Suomessa vuosien 1996–2007 aikana.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tilastojen mukaan diabeteksen aiheuttamat kustannukset ovat 8,9 % terveydenhuollon kokonaiskustannuksista. Diabeteksen hoidon kokonaiskustannukset Suomessa ovat kasvaneet vuosien 1998–2007 välisenä aikana 714 miljoonasta eurosta 1 304 miljoonaan euroon. Diabeetikoilla myös diabetekseen liittymättömien sairauksien hoito voi olla kalliimpaa kuin ei-diabeetikoilla. Euroopan maista Ranskassa, Saksassa ja Isossa-Britanniassa on korkeammat diabeteksen potilaskohtaiset kustannukset kuin Suomessa.

3.3 Kommentit

Diabetes on yleinen suomalaisten kansansairaus, jonka ilmaantuvuus kasvaa jatkuvasti. Tällä hetkellä suurimmalla osalla suomalaisista diabeetikoista perusinsuliinihoito toteutetaan pitkävaikutteisilla insuliinianalogeilla (glargin- ja detemirinsuliini). Diabeteksen hoidon kustannuksia lisäävät merkittävästi liitännäissairaudet, jotka ovat hyvin yleisiä diabeetikoilla. Vuoden 2009 OECD:n tilastojen mukaan huonosta hoitotasapainosta aiheutuvat sairaalahoitajaksot ovat Suomessa selkeästi yleisempiä kuin OECD-maissa keskimäärin.

Taulukko 5. Suomalaisten diabeetikkojen kuvailu FinDM II-rekisteriaineiston pohjalta.

	Insuliiniriippuvaiset diabeetikot* n = 29 880	Tyyppin 2 diabeetikot n = 195 988
Taustatiedot (vuonna 2007)		
Miehiä, %	57,4	52,6
Ikä vuosina, ka (SD)	36,0 (17,1)	66,4 (12,3)
Lapset ja nuoret, 0–18 vuotta, %	19,2	0,1
Aikuiset, > 18 vuotta, %	80,8	99,9
Diabeteksen kesto vuosina, ka (SD)	19,2 (13,1)	6,8 (6,5)
Diabeteslääkitys (vuonna 2007)		
Insuliini, %	99,8	26,2
Glargininsuliini, %	53,4	6,9
Annos, ka (SD)	32,3 (15,6) ¹	46,9 (35,3) ²
Detemirinsuliini, %	27,0	1,7
Annos, ka (SD)	37,0 (21,3) ³	63,8 (53,6) ⁴
NPH-insuliini, %	23,7	16,7
Annos, ka (SD)	37,3 (23,3) ⁵	47,2 (35,6) ⁶
Metformiini, %	3,0	79,5
Sulfonyyliurea, %	0	39,1
Tiatsolidiinidioni, %	0,2	12,4
DPP-4-estäjä, %	0	0,4
Muu diabeteslääke, %	0,3	2,9
Muu lääkitys (vuonna 2007)		
Diureetti, %	8,6	29,4
Beetasalpaaja, %	14,6	51,2
Kalsiumsalpaaja, %	11,4	28,7
ACE-estäjä, %	21,6	37,3
AT2-salpaaja, %	12,1	27,3
Statiini, %	23,1	55,8
Etsetimibi, %	1,0	1,7
Sairastavuus[§] (vuosina 2003–2007)		
Kohonnut verenpaine, %	21,6	55,7
Sepelvaltimotauti, %	6,6	24,0
Sydämen vajaatoiminta, %	1,7	10,3
Sydämen läppävika, %	0,6	2,3
Eteisvärinä, %	0,9	10,1
Aivohalvaus, %	1,4	4,9
TIA, %	0,8	2,6
Perifeerinen ateroskleroosi, %	2,7	3,6
Diabeettinen retinopatia, %	27,2	4,7
Diabeettinen taustaretinopatia, %	7,2	1,3
Proliferatiivinen diabeettinen retinopatia, %	9,6	1,0
Mikro- tai makroalbuminuria, %	1,2	0,2
Loppuvaiheen munuaissairaus, %	2,5	0,2
Munuaisten vajaatoiminta, %	3,6	1,1
Diabeettinen neuropatia, %	3,5	1,1
Masennus, %	5,8	4,4
Amputaatio, %	0,4	0,3
Hypoglykemiasta johtuva sairaalahoito, %	11,7	5,6
Sairaalahoitoon johtanut jalkahaava, %	0,5	0,2

* sairastuneet alle 40-vuotiaina

¹ n = 14 622; ² n = 10 991; ³ n = 6 742; ⁴ n = 2 134; ⁵ n = 5 905;

⁶ n = 28 416

[§] ilmaantuvuusosuus vuosina 2003–2007

Diabetes terveydenhuollossa – koulutus ja informaatio

Henkilökunnalta, joka työskentelee diabeetikkojen kanssa, ei virallisesti edellytetä tavanomaisesta poikkeavaa koulutusta. Pääsääntöisesti diabeetikoita kuitenkin hoitaa sairauteen hyvin perehtynyt, erityispätevyuden hankkinut hoitohenkilökunta. Lääkärin on mahdollista suorittaa erityispätevyys diabeteksen hoidossa. Sairaanhoidajan on mahdollista lisäkoulutuksen avulla hankkia erityistietämystä diabeteshoitajana toimimiseen. Arvioitavien lääkkeiden välillä ei ole eroa sen suhteen, millaista pätevyyttä hoidon toteuttaminen edellyttää hoitohenkilökunnalta, potilailta ja muilta hoitoon osallistuvilta. Arvioitavia lääkkeitä koskevassa lääkeinformaatiossa ei ole vaikutusaikaan tai lääkkeen käsittelyyn liittyvien seikkojen lisäksi keskinäisiä eroja, eikä informaatio poikkea tavanomaisesta lääkeinformaatiosta.

4.3 Kommentit

Insuliinianalogien ja NPH-insuliinien vaikutusmekanismi on sama, mutta oleellinen ero valmisteiden välille syntyy vaikutuksen kestosta ja vaikutuskäyrän muodosta. Nämä voivat kuitenkin vaihdella yksilöllisesti. Pistokertoja insuliinianalogeilla on yksi tai kaksi, kun taas NPH-insuliinia diabeetikko joutuu pistämään yleensä 1–3 kertaa päivässä. Tablettilääkityksen rinnalla insuliinivalmisteita pistetään tavallisesti kerran päivässä nukkumaan mentäessä.

5. KLIININEN VAIKUTTAVUUS

5.1 Menetelmät

Arvioinnin kohteena olevien insuliinien kliininen vaikuttavuus on kuvattu arviointielementtien avulla (**taulukko 7**). Tässä osa-alueessa käsitellään tavoiteltuja terveysvaikutuksia. Hypoglykemioiden esiintymistä käsitellään *Turvallisuus*-osa-alueessa.

Taulukko 7. *Kliininen vaikuttavuus -osa-alueen arviointielementit.*

ID	Arviointielementti
FIN0001	Mitä tutkimuksia otettiin mukaan kliinisen vaikuttavuuden arviointiin?
FIN0002	Onko meneillään arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?
FIN0003	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?
FIN0004	Kuinka hyvin arviointiin mukaan otettujen tutkimusten tulosten voidaan olettaa kuvaavan hoitojen odotettuja vaikutuksia, kun hoitoa käytetään suomalaiselle kohdeväestölle tyypillisissä kliinisissä olosuhteissa?
D0001	Miten glargin- ja detemirinsuliini vaikuttavat kokonaiskuolleisuuden NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0002	Miten glargin- ja detemirinsuliini vaikuttavat diabeteksen tai sen liittännäissairauksien aiheuttamaan kuolleisuuden NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0005	Miten glargin- ja detemirinsuliini vaikuttavat seuraaviin muuttujiin NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa? <ul style="list-style-type: none">• sokeritasapaino (sokerihemoglobiini [HbA_{1c}], veren sokeripitoisuus)• liian matalaan tai liian korkeaan verensokeriin liittyvät oireet
D0006	Miten glargin- ja detemirinsuliini vaikuttavat diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatioiden ilmaantumiseen (ja vaikeusasteeseen) NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0010	Miten glargin- ja detemirinsuliini vaikuttavat sairaalahoidon tarpeeseen NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0011	Mikä on glargin- ja detemirinsuliinin vaikutus yleiseen toimintakykyyn NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0034	Mikä on glargin- ja detemirinsuliinin vaikutus fyysiseen toimintakykyyn NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0033	Mikä on glargin- ja detemirinsuliinin vaikutus sosiaaliseen toimintakykyyn NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0016	Mikä on glargin- ja detemirinsuliinin vaikutus päivittäisiin toimintoihin NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0012	Miten glargin- ja detemirinsuliini vaikuttavat yleiseen terveyteen liittyvään elämänlaatuun NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0013	Miten glargin- ja detemirinsuliini vaikuttavat sairauskohtaiseen elämänlaatuun NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
D0017	Kokevatko potilaat hyötävänsä glargin- tai detemirinsuliinin käytöstä NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna tyyppiin 1 ja tyyppiin 2 diabeteksen hoidossa?
FIN0007	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten perusteella saadun näytön laatu?

Näyttö glargin- ja detemirinsuliinin hoidollisista vaikutuksista tunnistettiin järjestelmällisellä kirjallisuushaulla, jossa hyödynnettiin osittain Saksan arviointiyksikössä (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) tehtyjä arviointeja. Nämä arvioinnit on julkaistu vuonna 2010 (tyyppi 1, sisällytetty kirjallisuus 7/2009 saakka) ja 2009 (tyyppi 2, sisällytetty kirjallisuus

6/2008 saakka). Kyseisiin arviointiraportteihin liittyvät kirjallisuuskatsaukset todettiin laajimmiksi käytettävissä olevista. Kirjallisuuskatsauksesta suljettiin pois tutkimukset, joissa aktiivisena interventiona oli glargin- tai detemirinsuliinin lisäksi jokin muu diabeteksen lääkehoito tai muu hoidollinen interventio, esimerkiksi erityinen ruokavalioon liittyvä koulutus tai ohjeistus (poikkeuksena tyyppiin 2 dia-

beteksen tutkimukset, joissa arvioitavien insuliinien lisäksi oli käytössä metformiini). Tästä syystä osa IQWiGin raporteissa mukana olleista tutkimuksista (n = 9) on jätetty Fimean arvioinnin ulkopuolelle. Katsauksessa käytetty protokolla on julkaistu Fimean arviointia koskevassa arviointisuunnitelmassa.

Arviointiin sisällytettiin 26 alkuperäistutkimusta. Tutkimusten tavoitteissa, koeasetelmissa, vertailukontras-teissa, kestossa ja tulosten raportoinnissa oli merkittäviä eroavaisuuksia. Tutkimusten kesto vaihteli 24 viikosta 5 vuoteen, ja suurin osa tutkimuksista kesti alle vuoden. Osassa tutkimuksista käytettiin hoitotavoitetta (esim. paastoverensokeri, HbA_{1c}), mutta osassa tutkimuksista hoitotavoitetta ei ollut. Joissakin tutkimuksissa liittämissä hoidot olivat tarkoin määriteltyjä, ja toisissa tutkimuksissa muita hoitoja ei rajoitettu. Tulosten raportoinnissa oli merkittävää vaihtelua, minkä vuoksi niiden vertaileminen oli jokseenkin mahdotonta. Näistä syistä johtuen tuloksia ei yhdistetty meta-analyysin avulla. Tässä arvioinnissa tulokset esitetään kuvaillen.

Tässä osa-alueessa tulokset on arvioinnin päätulosmuuttujan suhteen esitetty värikoodein. Taulukoissa käytetyt värikoodit indikoivat sitä, oliko tutkimuksessa havaittu ero vertailtavien ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä. Huomattavaa kuitenkin on, että tuloksen kliinistä merkittävyyttä ei voi suoraviivaisesti arvioida ainoastaan tilastollisin kriteerein. Lisäksi tulkinta ei ole suoraviivaista tilanteissa, joissa koetta ei ole mitoitettu havaitsemaan kliinisesti merkittäviä eroja asianomaisessa tulostulostulossa. HbA_{1c} on ollut päätulosmuuttuja myös valtaosassa arvioinnin alkuperäistutkimuksista, ja mahdolliset voimalaskelmat on tehty tälle muuttujalle.

lääke 1 > lääke 2	ero tilastollisesti merkitsevä siten, että lääke 1 on terveyshyödyiltään tai terveyshaitoiltaan tilastollisessa mielessä parempi kuin lääke 2 kyseisessä tulosmuuttujassa
lääke 1 < lääke 2	ero tilastollisesti merkitsevä siten, että lääke 1 on terveyshyödyiltään tai terveyshaitoiltaan tilastollisessa mielessä huonompi kuin lääke 2 kyseisessä tulosmuuttujassa
lääke 1 ~ lääke 2	lääkkeen 1 ja lääkkeen 2 välillä ei ole havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kyseisessä tulosmuuttujassa

Mukaan otettujen tutkimusten validiteettia arvioitiin hyödyntäen Cochrane-keskuksen Risk of Bias -työkalua. Tutkimusten sovellettavuutta arvioitiin tunnistamalla arvioitavien insuliinien vaikutusta muovaavia, oletetusti merkittävimpiä tekijöitä. Tutkimusten sovellettavuutta arvioitiin suhteessa FinDM II -rekisterin tietoihin suomalaisista diabeetikoista. Sovellettavuuteen vaikuttavina tekijöinä mukaan otettiin potilaiden ikä, sukupuolijakauma, diabeteksen kesto, liittämissä sairaudet, tutkimuksen merkittävät

poissulkukriteerit ja tyyppin 2 diabeteksessa muu diabeteksen lääkehoito. Näytön asteella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavina pidetään tutkimusnäyttöön perustuvia estimaatteja hoidon vaikutuksista. Näytön astetta arvioitiin hyödyntäen GRADE-lähestymistapaa.

5.2 Päätulokset

Tutkimusten validiteetti

Merkittävin tutkimusten validiteettia alentava tekijä on se, että kaikki tutkimukset olivat avoimia (ei-sokkoutettuja) eikä henkilökuntaa ollut sokkoutettu. Sokkouttamisen puute liittyy erihin arvioitavien lääkkeiden ominaisuuksissa. Suuressa osassa tutkimuksista ainakin ensisijainen tulosmuuttuja oli objektiivisesti arvioitava tulosmuuttuja (esimerkiksi laboratorioarvo), jolloin tutkimuksen sokkouttamisen merkitys voi olla vähäisempi. Kuitenkin potilaan raportointien lopputulosten osalta sokkouttamisen merkitys voi olla suurempi. Osassa tutkimuksista keskeyttäneiden potilaiden osuus oli merkittävä. Valtaosassa tutkimuksista lääketeollisuus oli tutkimuksen rahoittaja tai raportoija, minkä merkitys harhan lähteenä on epäselvä.

Tutkimusnäytön sovellettavuus

Tutkimusnäytön sovellettavuuteen suomalaiseseen potilasmaailmaan (kuvattuna FinDM II -rekisteriaineiston perusteella) liittyy lukuisia epävarmuustekijöitä, jotka liittyvät osaltaan tutkimusten puutteelliseen raportointiin, tutkimusten lyhyeen keston ja käytettyihin lopputulosmuuttujiin. Toisaalta suomalaista diabeetikkoväestöstä on kuvattu hyödyntäen rekisteriaineistoa, jolloin myös tähän liittyvät puutteet ja rajoitukset hankaloittavat osaltaan sovellettavuuden arviointia.

Arvioinnin alkuperäistutkimuksista ei ole saatavissa näyttöä glarginin hoidollisesta tai taloudellisesta arvosta NPH-insuliiniin verrattuna yli 80-vuotiailla tyyppin 2 diabeetikoilla.

Kokonaiskuolleisuus ja diabeteksen liittämissä sairauksiin liittyvä kuolleisuus

Arvioinnin alkuperäistutkimusten perusteella ei ole viitettä siitä, että arvioitavien lääkkeiden välillä olisi eroa kokonaiskuolleisuudessa tai diabeteksen liittämissä sairauksiin liittyvässä kuolleisuudessa. Tutkimusnäyttö on kuitenkin asian arvioimiseen riittämätöntä. Suurin osa tutkimuksista oli kestoltaan lyhytaikaisia ja kooltaan pieniä. Yhteenvetona voidaan todeta, että kuolintapahtumien ilmaantuvuusosuus tutkimuksissa oli vähäinen, pitkäkestoisimmassakin (5 vuotta) tutkimuksessa vain alle 3 %.

Muutokset sokkerihemoglobiinissa (HbA_{1c})

On joitakin viitteitä siitä, että tyyppin 1 aikuisdiabeetikoilla glarginininsuliinilla tai detemirinsuliinilla HbA_{1c}-tasossa

saavutettu muutos voi olla parempi kuin NPH-insuliinilla (**taulukko 8, taulukko 9**). Tutkimusnäyttö ei ole kuitenkaan kaikilta osin johdonmukaista.

Tyypin 2 aikuisdiabeetikoilla insuliinianalogien ja NPH-insuliinin välisistä eroista vaikutuksessa sokerihemoglobiiniin ei ole selkeää ja yhdenmukaista näyttöä. Tyypin 1 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla ei myöskään ole osoitettu insuliinianalogien eroja sokerihemoglobiiniin muutoksessa NPH-insuliiniin verrattuna.

Insuliinianalogien vaikutuksessa sokerihemoglobiiniin ei ole osoitettu olevan keskinäisiä eroja tyypin 1 ja tyypin 2 aikuisdiabeetikoilla (**taulukko 10**). Tutkimukset ovat kaikki huonommuudettomuusasetelmia (non-inferioriteetti). Lapsilla ja nuorilla insuliinianalogeja vertailevia tutkimuksia ei ole tehty.

Suurimmassa osassa tutkimuksista HbA_{1c} tai sen muutos oli ensisijainen tulosmuuttuja. Erot insuliinianalogien ja

NPH-insuliinin välillä niiden vaikutuksessa sokerihemoglobiiniin ovat yleisesti ottaen pieniä, ja näyttö on hankalasti tulkittavaa.

Näytön aste on matala aikuisilla tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoilla, kun vertaillaan glargininsuliinia NPH-insuliiniin. Muissa vertailuissa näytön aste on kohtalainen.

Arvioinnin alkuperäistutkimuksista viidessä oli raportoitu niiden potilaiden osuus, jotka pääsivät hoitotavoitteeseen ilman hypoglykemioita. Näiden tutkimusten tuloksia ei voida yhdistää erilaisten tutkimusasetelmien (eri vertailu tai eri potilasryhmä) vuoksi. Raporttien mukaan näissä yksittäisissä tutkimuksissa hoitotavoitteeseen (tyypillisesti HbA_{1c} alle 7 %) ilman hypoglykemioita päässeiden potilaiden osuus oli insuliinianalogeja käyttäneillä potilailla suurempi kuin NPH-insuliinia käyttäneillä. Glarginia ja detemiriinsuliinia keskenään verranneissa tutkimuksissa potilasryhmien välillä ei todettu eroja tässä lopputulosmuuttujassa.

Taulukko 8. Miten glargininsuliini vaikuttaa HbA_{1c}-arvoon NPH-insuliiniin verrattuna tyypin 1 ja tai tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Tutkimus	Tutkimuksen kesto ja potilaiden lukumäärä	Tulos	Ensisijainen tulosmuuttuja	Vertailun tyyppi
Tyypin 1 diabetes, aikuiset				
3001	28 vk, 585	glargin ~ NPH	kyllä	ei raportoitu
3004	28 vk, 534	glargin ~ NPH	kyllä	ei raportoitu
Porcellati	52 vk, 121	glargin > NPH	kyllä	ei raportoitu
4019	30 vk, 175	glargin ~ NPH	ei	ei oleellinen
4010	30 vk, 125	glargin > NPH	kyllä	ei raportoitu
Tyypin 1 diabetes, lapset ja nuoret				
3003	24 vk, 349	glargin ~ NPH	kyllä	ei raportoitu
Tyypin 2 diabetes, aikuiset				
3002	52 vk, 570	glargin ~ NPH	kyllä	ei raportoitu
3006	28 vk, 518	glargin ~ NPH	kyllä	ei raportoitu
3102	28 vk, 335	glargin ~ NPH	kyllä	huonommuudettomuus*
4002	24 vk, 756	glargin ~ NPH	ei	ei raportoitu
4016	5 v, 1017	glargin < NPH	ei	ei oleellinen
6001	36 vk, 110	glargin ~ NPH	kyllä	ei raportoitu
id 305	26 vk, 85	glargin ~ NPH	kyllä	ei raportoitu

* huonommuudettomuus = non-inferioriteetti

Taulukko 9. Miten detemirinsuliini vaikuttaa HbA_{1c}-arvoon NPH-insuliiniin verrattuna tyypin 1 ja tai tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Tutkimus	Tutkimuksen kesto ja potilaiden lukumäärä	Tulos	Ensisijainen tulosmuuttuja	Vertailun tyyppi
Tyypin 1 diabetes, aikuiset				
1335	24 vk, 747	detemir ~ NPH	kyllä	ei raportoitu
1476	48 vk, 296	detemir ~ NPH	kyllä	huonommuudettomuus
1582	26 vk, 113	detemir ~ NPH	kyllä	samanarvoisuus
1595	2 vuotta, 497	detemir > NPH	kyllä	paremmuus
Tyypin 1 diabetes, lapset ja nuoret				
1604	24 vk, 86	detemir ~ NPH	ei	ei oleellinen
1379	26 vk, 347	detemir ~ NPH	kyllä	huonommuudettomuus
1689	52 vk, 348	detemir ~ NPH	kyllä	huonommuudettomuus
Tyypin 2 diabetes, aikuiset				
1476	48 vk, 105	detemir ~ NPH	kyllä	huonommuudettomuus
1477	36 vk, 371	detemir ~ NPH	kyllä	huonommuudettomuus
1530	26 vk, 476	detemir ~ NPH	kyllä	huonommuudettomuus

Taulukko 10. Miten glargininsuliini vaikuttaa HbA_{1c}-arvoon detemirinsuliiniin verrattuna tyypin 1 ja tai tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Tutkimus	Tutkimuksen kesto ja potilaiden lukumäärä	Tulos	Ensisijainen tulosmuuttuja	Vertailun tyyppi
Tyypin 1 diabetes, aikuiset				
1372	26 vk, 322	glargin ~ detemir	kyllä	huonommuudettomuus
1430	52 vk, 443	glargin ~ detemir	kyllä	huonommuudettomuus
Tyypin 2 diabetes, aikuiset				
id 78	24 vk, 964	glargin ~ detemir	ei	huonommuudettomuus
1373	52 vk, 582	glargin ~ detemir	kyllä	huonommuudettomuus

Muutokset paastoverensokerissa

Tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla on jokseenkin selviä viitteitä siitä, että molemmat insuliinianalogit laskevat paastoverensokeria NPH-insuliinia enemmän. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla näyttö glargininsuliinin eroista paastoverensokerissa NPH-insuliiniin verrattuna ei ole yksiselitteistä tai johdonmukaista. Tutkimusnäyttö viittaa enimmäkseen siihen, että eroja ei olisi. Detemirinsuliiniin ja NPH-insuliiniin välisistä eroista paastoverensokerissa ei ole näyttöä tyypin 2 diabeteksen osalta.

Tyypin 1 diabetesta sairastavilla potilailla detemiriä ja glarginia verranneista tutkimuksista yhdessä havaittiin niiden välillä ero paastoverensokerissa. Toisessa tutkimuksessa eroa ei havaittu. Samoin tyypin 2 diabetesta käsittelevissä tutkimuksissa ero havaittiin vain toisessa tutkimuksessa.

Paastoverensokeri oli vain kahdessa tutkimuksessa ensisijainen tulosmuuttuja. Mittaustavoissa ja raportoinnissa on tutkimusten välillä huomattavia eroja, jolloin tulosten yhdenmukaisuutta on yleisesti ottaen hankala arvioida. Paastoverensokerin käyttäminen tulosmuuttujana ilman sen suhteuttamista hypoglykemioiden riskiin ja insuliinannokseen voi olla ongelmallista.

Muutokset painossa ja painoindexissä

Selkeitä viitteitä glargininsuliinin vaikutuksista painon muutokseen NPH-insuliiniin verrattuna on vain yhdestä tyypin 1 diabetestä koskevasta tutkimuksesta, jonka mukaan glargininsuliinihoidossa painon nousu on vähäisempää kuin NPH-insuliinihoidossa. Erot hoitojen välillä ovat suuruusluokaltaan pieniä. Tyypin 1 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla vaikutuksia painon muutokseen ei ollut tutkittu. Tyypin 2 diabeteksen osalta näyttö glargininsuliinin vaikutuksesta painon tai painoindexin muutokseen

NPH-insuliiniin verrattuna ei ole kaikilta osin yhdenmukaista, mutta tutkimuksissa on havaittu joitakin viitteitä vähäisemmästä painonnoususta glargininsuliinihoidossa NPH-insuliiniin verrattuna.

Tyypin 1 diabeetikoilla (myös lapsilla ja nuorilla) sekä tyypin 2 diabeetikoilla tehtyjen tutkimusten tulosten perusteella on viitteitä siitä, että detemirinsuliinihoidossa painonnousu on vähäisempää kuin NPH-insuliinihoidossa.

Näyttöä insuliinianalogien välisistä eroista niiden vaikutuksessa painon tai painoindeksin muutokseen ei ole tyypin 1 diabeetikoilla. Tyypin 2 diabetestutkimuksissa painonnousu oli vähäisempää detemirinsuliinihoidossa kuin glarginhoidossa.

Paino tai BMI ei ollut ensisijainen tulosuuttuja yhdessä glargin- ja detemirinsuliinia verranneessa tutkimuksessa. Erot hoitojen välillä olivat suuruusluokaltaan pieniä, ja niiden kliininen merkitys on epäselvä. Lisäksi raportoinnissa on huomattavia eroavaisuuksia.

Liitännäissairauksien ilmaantuvuus

Vertaileva tutkimusnäyttö arvioitavien lääkkeiden vaikutuksesta diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatioihin on puutteellista ja vähäistä. Yhteensä yhdessätoista tutkimuksessa oli arvioitu kyseisten lääkkeiden vaikutusta diabeettiseen retinopatiaan. Yhdessä näistä tutkimuksesta ei lääkeryhmien välillä ollut merkittävää eroa. Tulosten perusteella ei ole viitteitä siitä, että glargininsuliiniin, detemirinsuliiniin tai NPH-insuliiniin välillä olisi eroa niiden vaikutuksessa retinopatian kehittymiseen tai etenemiseen. Makroangiopatiaa ei ollut tutkittu yhdessä tutkimuksessa, yhdessä tutkimuksessa tulosuuttujana oli mikroalbuminuria.

Näytön aste on matala kaikissa vertailuissa paitsi tyypin 1 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla verrattaessa glargininsuliinia NPH-insuliiniin sekä aikuisilla tyypin 2 diabeetikoilla verrattaessa glargininsuliinia detemirinsuliiniin. Näissä ryhmissä asiaa ei ole selvitetty.

Insuliiniannokset

Insuliiniannoksista päädyttiin huomioimaan vain perusinsuliiniannokset. Alkuperäistutkimusten tulosten vertailua hankaloittaa se, että tutkimuspotilailla oli käytössään muitakin diabeteslääkkeitä kuin perusinsuliini: joko muita insuliinivalmisteita tai tablettivalmisteita. Näiden annosten muutokset olivat mahdollisia valtaosassa tutkimuksista, jolloin perusinsuliinin annos ei ole ollut ainoa, jolla vaikutusta verensokeritasoon on säädelty.

Alkuperäistutkimuksissa on viitteitä siitä, että tyypin 2 diabeteksen hoidossa detemirinsuliiniin vuorokausiannok-

set ovat suurempia kuin glargin- tai NPH-insuliiniin vuorokausiannokset. Samansuuntainen havainto on nähtävissä **taulukosta 5**, mutta tämä voi osittain selittyä valikoitumisella. Lisäksi on huomattava, että detemirinsuliiniin valmisteyhteenvedon mukainen annosteluohje on muuttunut tyypin 2 diabeteksen osalta siten, että oraalisten diabeteslääkkeiden kanssa ja liraglutidihoitoon yhdistettynä suositellaan yhtä pistosta vuorokaudessa. Vuorokausiannos yhdellä pistoksella toteutettavassa hoidossa voi olla pienempi kuin kahdella pistoksella toteutussa hoidossa. Kokonaisuudessaan tutkimusten tulosten tulkinta on haasteellista ja siihen liittyy paljon virhelähteitä.

Näytön aste on matala kaikissa vertailuissa.

Sairaalahoitoon tarve

Arvioinnin alkuperäistutkimusten perusteella glargin-, detemir- ja NPH-insuliiniin vaikutusta sairaalahoitoon tarpeeseen ei voi arvioida, koska asiaa koskeva näyttö puuttuu. Vähintään vuoden kestäneistä tutkimuksista yhdestäkään ei raportoitu sairaalahoitoon tarvetta.

Toimintakyky

Lääkkeiden vaikutus päivittäisiin toimintoihin tai sosiaaliseen tai fyysiseen toimintakykyyn ei ollut yhdessä arvioinnin alkuperäistutkimuksessa tutkittu tai raportoitu tulosuuttujana.

Elämänlaatu ja hoitotyytyväisyys

Vertaileva tutkimusnäyttö arvioitavien insuliinien vaikutuksesta elämänlaatuun tai hoitotyytyväisyyteen on niukkaa ja epäohdonmukaista, eikä sen perusteella ole tehtävissä yksiselitteisiä johtopäätöksiä insuliinien välisistä eroista. Elämänlaatua tai hoitotyytyväisyyttä oli tarkasteltu yhteensä kahdeksassa arvioinnin alkuperäistutkimuksessa. Käytetyt menetelmät vaihtelivat tutkimusten kesken, ja tulosten raportoinnissa on havaittavissa rajoitteita.

Tyypin 2 diabeetikoilla eroja elämänlaadussa ja hoitotyytyväisyydessä ei havaittu yksittäisissä tutkimuksissa. Tyypin 1 diabeteksen osalta tulokset eivät ole yhdenmukaisia.

Glarginia ja detemiria verranneissa tutkimuksissa tyypin 1 aikuisdiabeetikoilla ei todettu eroja hoitotyytyväisyydessä (kaksi tutkimusta). Tyypin 2 diabeetikkojen tutkimuksessa ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa glarginin ja detemirin välillä hypoglykemiaepelkojen ja diabetesoireiden suhteen; sen sijaan hoitotyytyväisyys oli glarginia käyttävillä tilastollisesti merkitsevästi parempi. Tutkimuksessa käytetty pistoskertojen määrä ei vastaa nykyistä valmisteyhteenvedon mukaista annostelua, mikä mahdollisesti aiheuttaa joitakin rajoituksia tulosten sovellettavuudelle.

Näytön aste on matala kaikissa vertailuissa, lukuun ottamatta tyyppin 1 diabetesta sairastavia lapsia ja nuoria, joilla asiaa ei ole selvitetty.

Elämänlaatuun liittyviä seikkoja käsitellään myös *Eettinen arviointi* -osa-alueessa.

Alaryhmäanalyysit

Arvioinnin ennalta määrätty alaryhmäanalyysi koski sitä, muovaako arvioitavien lääkkeiden vaikutusta se, onko potilailla aiempaa kokemusta insuliinihoidosta. Tässä alaryhmätarkastelussa voitiin huomioida vain tyyppin 2 diabeetikkojen tutkimukset, joista valtaosa oli tehty insuliininaiveilla potilailla. Näiden tutkimusten perusteella aiempi insuliinihoitokokemus ei muovaa glargin- tai detemirinsuliinin vaikutusta NPH-insuliiniin verrattuna HbA_{1c}-arvon, paastoverensokerin tai insuliiniannosten suhteen.

Näytön aste

Arvioinnin alkuperäistutkimuksiin perustuva näytön aste luokiteltiin pääosin matalaksi tai kohtalaiseksi. Näytön asteen arvioinnin perusteella glargin- ja detemirinsuliinin todelliset hoidolliset vaikutukset NPH-insuliiniin verrattuna eivät välttämättä vastaa tutkimusten perusteella estimoituja vaikutuksia. Merkittävimmät tekijät matalaa näytön astetta selittämään ovat sovellettavuuteen sekä näytön tarkkuuteen ja yhteneväisyyteen liittyvät seikat.

5.3 Kommentit

Arvioinnin kannalta käytettävissä ollut tutkimusnäyttö on riittämätöntä selvittämään pitkävaikutteisten insuliinianalogien todellista hoidollista vaikutusta NPH-insuliiniin verrattuna tyyppin 1 ja 2 diabeteksessa. Valtaosa arvioinnin alkuperäistutkimuksista oli kestoaltaan lyhytaikaisia, alle vuoden kestäneitä tutkimuksia. Diabetes on krooninen sairaus ja sen insuliinihoito tyyppin 1 diabeetikolla elinikäinen ja tyyppin 2 diabeetikollakin pitkäkestoinen tai loppuelämän kestoinen. Tutkimusnäyttö on kuitenkin keskittynyt potilaan elämän kannalta välillisiin lopputulosmuuttujiin kuten laboratorioarvoihin eikä niinkään elämänlaatuun, hoitotyytyväisyyteen, diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatioihin ja potilaan ennusteeseen, joilla on potilaan jokapäiväisen elämän kannalta todennäköisesti suurempi merkitys.

Insuliini ei ole ainoa sokeriaineenvaihdunnan säätelijä. Muita tärkeitä tekijöitä ovat muut lääkkeet, aterioiden hiilihydraattimäärät, liikunta ja muun muassa elimistön

stressitilat sekä tyyppin 2 diabeteksessa vielä jäljellä oleva oma insuliinineritys. Tämä hankaloittaa insuliinivalmisteesiin liittyvien erojen selvittämistä, koska näiden tekijöiden huomioiminen insuliineja vertailevissa tutkimuksissa on jäänyt vähäiseksi tai epäselväksi, jolloin myös tulosten tulkintaan liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Alkuperäistutkimusten yleisin päätulosmuuttuja oli HbA_{1c}. Sen käyttöön hoitotason mittarina liittyy kuitenkin rajoituksia ja epävarmuutta, koska se ei kerro varsinaisesti verensokerin vaihtelusta ja siihen vaikuttaa myös biologinen variaatio, esimerkiksi punasolujen metabolia ja hemoglobiinin glykaationopeus. Esimerkiksi munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä HbA_{1c}:n yhteys todelliseen verensokeritasoon on kulmakertoimeltaan matalampi kuin muulla väestöllä, koska punasolujen elinikä on lyhentynyt. HbA_{1c}:n käyttöön sijaismuuttujana liittyy merkittävää epävarmuutta. Näin sama HbA_{1c}-taso eri potilailla voi liittyä hyvinkin erilaiseen hoitotasapainoon.

Arvioinnin alkuperäistutkimusten perusteella tutkimusnäyttö pitkävaikutteisten insuliinien vaikutuksista painon muutokseen on kohtalaisen vähäistä. Painon itsenäinen merkitys diabeteksen liitännäissairauksien riskitekijänä on epäselvä ja voi vaihdella myös diabetestyyppiin (tyypin 1 ja tyyppin 2) välillä.

Julkaisemattomia, arvioinnin kannalta oleellisia tutkimuksia tunnistettiin tietokannoista 10 kappaletta. Näiden tutkimusten kesto vaihteli puolesta vuodesta yhteen vuoteen, ja niiden lopputulosmuuttujat olivat yleisimmin samoja kuin tämän arvioinnin alkuperäistutkimusten käyttämät lopputulosmuuttujat.

Vertailu muiden arviointiyksiköiden tuloksiin osoittaa, että Fimean arvioinnin tulokset ovat samansuuntaiset esimerkiksi Saksan arviointiviranomaisen (IQWiG) ja Kanadan arviointiviranomaisen (CADTH) tulosten kanssa.

Kokonaisuudessaan näyttö pitkävaikutteisten insuliinianalogien tavoitelluista terveyshyödyistä NPH-insuliiniin verrattuna jää epäselväksi ja hankalasti tulkittavaksi. Varsinkin tyyppin 2 diabeteksen hoidossa kliinisesti merkittäviä terveyshyötyeroja pitkävaikutteisten insuliinianalogien ja NPH-insuliinien välillä ei ole osoitettu. Erityisesti tarvitaan pitkäkestoisia satunnaistettuja kliinisiä kokeita, joissa selvitetään arvioitavien lääkkeiden vaikutusta suoraan diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatioihin ja ennusteeseen sekä potilaiden elämänlaatuun NPH-insuliiniin verrattuna.

6. TURVALLISUUS

6.1 Menetelmät

Arvioinnin kohteena olevien insuliinien turvallisuutta diabeteksen hoidossa on kuvattu arviointielementtien avulla (taulukko 11). Turvallisuus-osa-alueetta koskeva näyttö perustuu kirjallisuuskatsaukseen, joka on kuvattu edellisessä *Kliininen vaikuttavuus* -osa-alueessa. Hypoglykemioiden suhteen on arvioitu myös näytön astetta aiemmin kuvatulla tavalla. Vakavien hypoglykemioiden suhteen tulokset on esitetty värikoodein (vrt. edellinen *Kliininen vaikuttavuus* -osa-alue). Yöllisten ja kaikkien hypoglykemioiden osalta tulostaulukot on esitetty C-tietokorteissa.

Taulukko 11. Turvallisuus-osa-alueen arviointielementit.

ID	Arviointielementti
C0001	Minkälaisia haittoja glargin- tai detemirinsuliinin käyttö voi aiheuttaa potilaalle? Mikä on haittojen ilmaantuvuus, vakavuus ja kesto?
C0002	Onko haitta riippuvainen käytetystä annoksesta?
C0003	Mikä on haitan alkamisen ajankohta?
C0005	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia glargin- ja detemirinsuliinin haitoille?
C0007	Liittyykö glargin- ja detemirinsuliinien käyttöön erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen?
C0008	Millainen on glargin- ja detemirinsuliinin turvallisuus NPH-insuliiniin verrattuna?
Cxx1	Onko glargin- tai detemirinsuliinilla todettu haitallisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa?

6.2 Päätulokset

Valmisteyhteenvedot

Valmisteyhteenvetojen mukaan glargin- ja detemirinsuliinin haittavaikutuksista hypoglykemia on hyvin yleinen (≥ 10), ja myös pistokohdan reaktiot ovat yleisiä ($\geq 1/100$ – $< 1/10$). NPH-insuliinivalmisteiden haittavaikutuksiksi valmisteyhteenvedoissa on mainittu verensokeritasapainon muuttuminen, turvotus ja pistokohdan reaktiot. Haittojen kestoon, annosriippuvuuteen ja haitan alkamisen ajankohtaan liittyvää tutkimusnäyttöä ei ollut saatavilla. Vaikutusmekanismin perusteella on selvää, että käytetyllä insuliiniannoksella ja hypoglykemioiden esiintymisellä on yhteys.

Fimean haittavaikutusrekisteri

Fimean haittavaikutusrekisteriin tehtyjen ilmoitusten perusteella yleisimmät NPH-insuliinin käytön yhteydessä

ilmoitetut haittavaikutukset olivat hypoglykemia ja pistopaikan reaktiot (tiedot vuodesta 1997 lähtien). Glargininsuliinin käytön yhteydessä ilmoitetuista haitoista yleisimpiä olivat hypo- tai hyperglykemia (tiedot vuodesta 2003 lähtien). Detemirinsuliinin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset olivat pistopaikan reaktiot sekä hypoglykemia. On syytä muistaa, että haittavaikutusilmoitukset ovat eriasteisia epäilyjä lääkkeen aiheuttamasta haittavaikutuksesta eikä selvää syy-yhteyttä useinkaan ole mahdollista osoittaa. Lisäksi rekisteriin saadaan ilmoitus vain tuntemattomasta osasta todellisia haittavaikutuksia, joten tiedot eivät ole määrällisesti eivätkä laadullisesti kattavia.

Alkuperäistutkimuksissa raportoidut haitat

Hypoglykemiat

Vakavia hypoglykemioita kokeneiden potilaiden osuus vaihtelee suuresti tutkimuksittain. Tutkimusten tulosten perusteella tyypin 1 aikuisdiabeetikkojen kohdalla on olemassa viitteitä siitä, että glargin- ja detemirinsuliini voivat vähentää vakavia hypoglykemioita NPH-insuliiniin verrattuna, mutta tutkimusnäyttö ei ole kaikilta osin vertailukelpoista ja yksiselitteisesti tulkittavaa (taulukko 12, taulukko 13, taulukko 14). Lisäksi on viitteitä pienten lasten vakavien hypoglykemioiden vähäisemmästä määrästä detemirinsuliinilla NPH-insuliiniin verrattuna. Yhdessä tyypin 1 diabetesta käsiteltyistä tutkimuksista detemirinsuliinin käyttöön liittyi vähemmän vakavia hypoglykemioita verrattuna glargininsuliiniin, mutta toisen tutkimuksen tulokset eivät tukeneet tätä.

Tyypin 2 diabetesta käsiteltyistä tutkimuksista yhdestä oli pääteltävissä, että glargininsuliinia käyttävillä voi esiintyä vakavia hypoglykemioita vähemmän kuin NPH-insuliinia käyttävillä. Muu tutkimusnäyttö ei kuitenkaan ole tämän tuloksen kanssa johdonmukaista. Detemirinsuliinin vakavia hypoglykemioita vähentävästä vaikutuksesta NPH-insuliiniin verrattuna on viitettä, mutta selkeitä johtopäätöksiä tämän perusteella ei voida tehdä. Lisäksi tyypin 2 diabetesta käsiteltyiden alkuperäistutkimusten perusteella glargin- ja detemirinsuliinien välillä ei ole viitteitä eroista vakavien hypoglykemioiden esiintyvyydessä.

Arvioinnin alkuperäistutkimuksista viidessä oli raportoitu niiden potilaiden osuus, jotka pääsivät hoitotavoitteeseen ilman hypoglykemioita. Näiden tutkimusten tuloksia ei voida yhdistää erilaisiin tutkimusasetelmiin liittyen. Raporttien mukaan näissä yksittäisissä tutkimuksissa hoitotavoitteeseen (yleensä HbA_{1c} alle 7 %) ilman hypog-

lykemioiden esiintymistä päässeiden potilaiden osuus oli insuliinianalogeja käyttäneillä potilailla suurempi kuin NPH-insuliinia käyttäneillä potilailla. Glargin- ja detemirinsuliinia keskenään verranneissa tutkimuksissa potilasryhmien välillä ei todettu eroja tässä lopputulosmuuttujassa.

Taulukko 12. Miten glargininsuliini vaikuttaa vakavien hypoglykemioiden esiintymiseen NPH-insuliiniin verrattuna tyypin 1 ja tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Tutkimus	Tutkimuksen kesto ja potilaiden lukumäärä	Tulos	Ensisijainen tulosmuuttuja
Tyypin 1 diabetes, aikuiset			
3001	28 vk, 585	glargin ~ NPH	ei
3004	28 vk, 534	glargin > NPH	ei
Porcellati	52 vk, 121	ei tapahtumia	ei
4019	30 vk, 175	glargin ~ NPH	ei
4010	30 vk, 125	glargin ~ NPH	ei
Tyypin 1 diabetes, lapset ja nuoret			
3003	24 vk, 349	glargin ~ NPH	ei
Tyypin 2 diabetes, aikuiset			
3002	52 vk, 570	ei raportoida	ei
3006	28 vk, 518	ei raportoida	ei
3102	28 vk, 335	glargin ~ NPH	ei
4002	24 vk, 756	glargin ~ NPH	ei
4016	5 v, 1017	glargin > NPH	ei
6001	36 vk, 110	ei tapahtumia	ei
id 305	26 vk, 85	ei tapahtumia	ei

Taulukko 13. Miten detemirinsuliini vaikuttaa vakavien hypoglykemioiden esiintymiseen NPH-insuliiniin verrattuna tyypin 1 ja tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Tutkimus	Tutkimuksen kesto ja potilaiden lukumäärä	Tulos	Ensisijainen tulosmuuttuja
Tyypin 1 diabetes, aikuiset			
1335	24 vk, 747	detemir ~ NPH	ei
1476	48 vk, 296	detemir ~ NPH	ei
1582	26 vk, 113	detemir ~ NPH	ei
1595	2 vuotta, 497	detemir > NPH	ei
Tyypin 1 diabetes, lapset ja nuoret			
1604	24 vk, 86	detemir ~ NPH	kyllä
1379	26 vk, 347	detemir ~ NPH	ei
1689	52 vk, 348	tuloksia ei raportoida	ei
Tyypin 2 diabetes, aikuiset			
1476	48 vk, 105	tuloksia ei raportoida	ei
1477	36 vk, 371	detemir ~ NPH	ei
1530	26 vk, 476	detemir ~ NPH	ei

Taulukko 14. Miten glargininsuliini vaikuttaa vakavien hypoglykemioiden esiintymiseen detemirinsuliiniin verrattuna tyypin 1 ja tai tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

Tutkimus	Tutkimuksen kesto ja potilaiden lukumäärä	Tulos	Ensisijainen tulosmuuttuja
Tyypin 1 diabetes, aikuiset			
1372	26 vk, 322	glargin < detemir	ei
1430	52 vk, 443	glargin ~ detemir	ei
Tyypin 2 diabetes, aikuiset			
id 78	24 vk, 964	glargin ~ detemir	ei
1373	52 vk, 582	glargin ~ detemir	ei

Näytön aste on matala kaikissa vertailuissa lukuun ottamatta aikuisia tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoita verrattaessa detemirinsuliinia NPH-insuliiniin.

Yöllisiä hypoglykemioita esiintyy insuliinia käyttävillä diabeetikoilla selkeästi enemmän kuin vakavia hypoglykemioita. Aikuisten tyypin 1 diabetesta käsitelleiden tutkimusten tulosten perusteella glargininsuliinin käyttöön voi liittyä vähemmän yöllisiä hypoglykemioita kuin NPH-insuliiniin käyttöön, mutta tutkimusnäyttö ei kuitenkaan ole täysin yksiselitteistä.

Tyypin 2 diabeteksessa glargininsuliinin käyttöön liittyy todennäköisesti vähemmän yöllisiä hypoglykemioita kuin NPH-insuliiniin käyttöön. Saatavilla oleva näyttö ei kuitenkaan ole kaikilta osin täysin vertailukelpoista. Sen sijaan näyttö detemirinsuliinihoitoon liittyvistä vähemmistä yöllisistä hypoglykemioista NPH-insuliinihoitoon verrattuna on kohtuullisen johdonmukaista sekä tyypin 1 diabeetikoilla (mukaan lukien lapset ja nuoret) että tyypin 2 diabeetikoilla. Lisäksi yhden tutkimuksen perusteella tyypin 1 diabeetikoilla detemirinsuliini voi vähentää yöllisten hypoglykemioiden riskiä glargininsuliiniin verrattuna, mutta toisen tutkimuksen tulokset eivät tukeneet tätä.

Näytön aste on matala lukuun ottamatta näyttöä, joka koskee aikuisia tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoita verrattaessa detemirinsuliinia NPH-insuliiniin ja tyypin 2 diabeetikoita verrattaessa glargininsuliinia detemirinsuliiniin.

Hypoglykemioita (kaikki hypoglykemat) esiintyy hyvin yleisesti diabeetikoilla. Osassa tyypin 1 diabeetikoiden tutkimuksista oli viitteitä siitä, että glargin- tai detemirinsuliiniin käyttöön saattaa liittyä vähemmän hypoglykemioita kuin NPH-insuliiniin käyttöön, mutta kaikki tutkimukset eivät tukeneet näitä löydöksiä. Tyypin 1 diabetesta sairastavien lasten ja nuorten diabetesta käsitelleessä tutkimuksessa ei ole näyttöä eroista kaikkien hypoglykemioiden esiintyvyydessä glargininsuliiniin ja NPH-insuliiniin välillä.

Detemirinsuliiniin käyttöön liittyi yhdessä lasten ja nuorten tutkimuksessa vähemmän hypoglykemiaa kuin NPH-insuliiniin käyttöön, mutta kaksi muuta tutkimusta eivät tukeneet tätä.

Tyypin 2 diabetestutkimuksissa raportoitiin glargininsuliiniin käyttäjillä numeerisesti vähemmän hypoglykemiaa kuin NPH-insuliiniin käyttäjillä, mutta vain yhdessä ero oli tilastollisesti merkitsevä. Detemirinsuliiniin suhteen löydökset ovat ristiriitaisia: kahdessa tutkimuksessa kolmesta detemirille raportoitiin numeerisesti vähemmän hypoglykemiaa kuin NPH-insuliinille, mutta yhdessä löydös oli tälle tulokselle vastakkainen. Glargin- ja detemirinsuliinia keskenään verranneissa tutkimuksissa ei osoitettu eroja hypoglykemioiden esiintymisen suhteen.

Näytön aste on matala, lukuun ottamatta näyttöä, joka koskee tyypin 1 diabetesta sairastavia lapsia ja nuoria verrattaessa detemirinsuliinia NPH-insuliiniin.

Muut haitat

Muiden haittavaikutusten kuin hypoglykemioiden raportointiin liittyi rajoituksia valtaosassa alkuperäistutkimuksista. Haittatapahtumien esiintymisessä on suurta vaihtelua tutkimusten välillä, jolloin tutkimusten tulosten vertailuun liittyi huomattavia epävarmuustekijöitä. Tyypin 1 diabetestutkimuksissa tyypillisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat pistokohdan reaktiot, ylähengitystieinfektiot ja päänsärky.

Tyypin 2 diabeetikoilla tyypillisimmiksi haittavaikutuksiksi oli raportoitu pistokohdan reaktiot, ylähengitystieinfektiot, kasvaimet, kaihi ja pahoinvointi. Tutkimusten perusteella ei ole kuitenkaan pystytty luotettavasti osoittamaan mahdollisia eroja haittojen esiintyvyydessä eri insuliinivalmisteiden välillä. Tämänhetkisen näytön perusteella ei ole myöskään syytä olettaa, että insuliinianalogien käyttöön liittyisi yleisesti suurentunut syöpäriski NPH-insuliineihin verrattuna.

Alaryhmäanalyysit

Arvioinnin ennalta määrätty alaryhmäanalyysi koski sitä, muovaako arvioitavien lääkkeiden vaikutusta se, onko potilailla aiempaa kokemusta insuliinihoidosta. Tässä alaryhmätarkastelussa voitiin huomioida vain tyypin 2 diabeetikkojen tutkimukset, joista suurin osa oli tehty insuliininaiveilla potilailla. Glargin-, detemir- tai NPH-insuliinia käyttäneillä potilailla ei näissä tutkimuksissa osoitettu eroja haittojen esiintymisen suhteen.

Näytön aste

Arvioinnin alkuperäistutkimuksiin perustuva näyttö luokitellaan pääosin matalaksi. Näytön asteen arvioinnin

perusteella tutkimusnäyttöön perustuvien hoidon vaikutusten estimaattien uskottavuus on matala eli glargin- ja detemirinsuliiniin todelliset hoidolliset vaikutukset NPH-insuliiniin verrattuna eivät välttämättä vastaa tutkimusten perusteella estimoituja vaikutuksia. Merkittävimmät tekijät matalaa näytön astetta selittämään ovat sovellettavuuteen sekä näytön tarkkuuteen liittyvät seikat.

6.3 Kommentit

Alkuperäistutkimusten mittaamisessa, tietojen keräämistavassa, tuloksissa ja niiden raportoinnissa oli epäyhtenäisyyttä. On myös mahdollista, että näyttö hypoglykemioiden esiintymisestä voi olla erilaista riippuen siitä, onko tutkimuksessa asetettu verensokeritavoite. Lisäksi on syytä muistaa, että tutkimuksia ei ollut mitoitettu havaitsemaan eroja hypoglykemiaissa tai muissa haitoissa lukuun ottamatta yhtä arvioinnin alkuperäistutkimusta. Näin ollen turvallisuuteen liittyvien lopputulosten suhteen vertailevan näytön aste luokituu matalaksi.

Kuten kliinisen vaikuttavuuden, myös turvallisuuden suhteen on keskeistä, että insuliini ei ole ainoa sokeriaineenvaihdunnan säätelijä, mikä tekee insuliinivalmisteisiin liittyvien erojen selvittämisestä haasteellista. Näiden muiden tekijöiden huomioiminen insuliineja vertaileissa tutkimuksissa jäi vähäiseksi tai epäselväksi, jolloin myös tulosten tulkintaan liittyi huomattavaa epävarmuutta. Lisäksi tyypin 2 diabeteksessa potilaan jäljellä olevan insuliinintuotannon määrä voi vähentää verensokerin heilahtelua, ja sikäli tällä voi olla merkitystä myös hypoglykemioiden esiintymisen kannalta.

Tulokset kuitenkin antavat viitteitä siitä, että insuliinianaalogeilla hoidetuilla esiintyy harvemmin yöllisiä hypoglykemiaa kuin NPH-insuliinilla hoidetuilla. Vakavien hypoglykemioiden ja kaikkien hypoglykemioiden osalta tulosten tulkinta ei ole yksiselitteistä. Tyypin 2 diabeetikoista saatavilla olevan näytön perusteella glargin- ja detemirinsuliiniin välillä ei ole johdonmukaisesti osoitettu eroa vakavien, yöllisten tai kaikkien hypoglykemioiden esiintymisen suhteen.

Hypoglykemioiden esiintymisellä on todettu olevan yhteyttä huonoon hoitotytyväisyyteen ja hoitomyöntyvyyteen. Lisäksi hypoglykemioiden esiintyminen voi johtaa hoitotasapainon huononemiseen, koska niiden välttämiseksi voidaan vähentää insuliiniannoksia tai lisätä kalorinsaantia, jolloin tyydytään korkeampaan verensokeritasoon.

Suomalaisen rekisteritutkimuksen alustavien tulosten mukaan pitkävaikutteisten insuliinianalogien, eritoten detemirinsuliiniin, käyttöön näyttäisi liittyvän vähäisempi

vakavien hypoglykemioiden riski kuin NPH-insuliinin käyttöön. Tutkimuksessa oli huomioitu vuosina 2000–2009 insuliinin käytön aloittaneet diabeetikot.

Eroa insuliinivalmisteiden välillä muiden haittavaikutusten (poislukien hypoglykemat) esiintymisessä ei alkuperäis- tutkimusten perusteella voida osoittaa. Lisäksi erot raportimisessa hankaloittavat tutkimusten tulosten tulkintaa, eikä vahvoja johtopäätöksiä voida tehdä.

7. TALOUDELLINEN ARVIOINTI

7.1 Menetelmät

Arvioinnin kohteena olevien insuliinien taloudellinen arviointi on kuvattu soveltuvin osin arviointielementtien avulla (taulukko 15).

Taulukko 15. Taloudellinen arviointi -osa-alueen arviointielementit.

ID	Arviointielementti
FIN001	Onko glargininsuliiniin, detemirinsuliiniin tai NPH-insuliiniin kustannusvaikuttavuutta vertailtu aiemmin julkaistuissa taloudellisissa arvioinneissa?
FIN002	Mitkä ovat glargin- ja detemirinsuliiniin sekä NPH-insuliiniin odotetut kustannukset tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa?
FIN003	Mitkä ovat glargin- ja detemirinsuliiniin sekä NPH-insuliiniin odotetut terveysvaikutukset tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa (LY, QALY)?
E0006	Mikä on glargin- ja detemirinsuliiniin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde NPH-insuliiniin verrattuna tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa?
FIN004	Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN005	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin muututtujen arvoissa, tiedonlähteissä tai jakaumaoletuksissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN006	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin rakenteessa tai käytetyissä tilastomenetelmissä vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN007	Miten muutokset analyysin menetelmällisissä ratkaisussa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?
FIN009	Onko glargin- ja detemirinsuliiniin kustannusvaikuttavuus erilainen NPH-insuliiniin tai toisiinsa verrattuna arviointikysymyksen mukaisissa alaryhmissä tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeetikoilla?
FIN010	Millä tavoin mallin sisäinen johdonmukaisuus on varmistettu?
FIN011	Kuinka hyvin mallin tuottamat arviot vastaavat todellisuutta?

Fimealla oli arvioinnin aikana käytettävissä glargin- ja detemirinsuliiniin myyntiluvan haltijoiden toimittamaa, julkaisematonta taloudelliseen arviointiin liittyvää materiaalia. Tämän laajan arvioinnin kysymyksenasettelusta johtuen näitä materiaaleja ja niiden tuloksia ei ollut mahdollista hyödyntää siten, että kaikkia arviointiin liittyviä lääkkeitä olisi verrattu tasapuolisesti. Tästä syystä näitä julkaisemattomia materiaaleja ei käsitellä tässä arvioinnissa. Tämä taloudellinen arviointi toteutettiin julkaistuun tietoon perustuvana kirjallisuuskatsauksena. Raportissa esitetyt viitteet ovat *Taloudellinen arviointi* -tietokortissa.

7.2 Päätulokset

Julkaistujen alkuperäistutkimusten kuvailu ja erot lopputuloksissa

Kirjallisuushaussa tunnistettiin 23 julkaistua tutkimusta, joissa insuliinianalogien kustannusvaikuttavuutta oli arvioitu NPH-insuliineihin verrattuna tyyppin 1 ja 2 diabeteksen hoidossa (tietokortin liitetaulukot FIN001 1–2). Tutkimukset käsittelivät pääosin Länsi-Euroopan tai Pohjois-Amerikan maiden tilannetta, ja mukana oli myös yksi tutkimus Kiinasta. Kaksi tutkimusta käsitteli Suomea. Suurimmassa osassa tutkimuksista aikahorisonttina oli elinikä. Valtaosassa tutkimuksista taloudellisen arvioinnin menetelmänä oli kustannus-utiliteettianalyysi. Joissakin insuliinianalogien keskinäisissä vertailuissa analogeista saatavat hyödyt oletettiin yhtä suuriksi ja päädyttiin kustannusten minimointianalyysiin. Vanhimmat kirjallisuuskatsauksessa tunnistetut julkaisut olivat vuodelta 2004 ja uusimmat vuodelta 2012. Suurimmassa osassa tutkimuksista tekijöillä oli ilmoitettuja sidonnaisuuksia insuliinianalogin myyntiluvan haltijaan. Julkishallinnollisten toimijoiden tutkimuksia on julkaistu ainakin Isosta-Britanniasta ja Kanadasta.

Julkaistujen alkuperäistutkimusten lähtökohdissa, tavoitteissa ja menetelmissä on eroja, eikä yksittäisten tutkimusten keskinäinen vertailu ole kaikilta osin tarkoituksenmukaista. Lisäksi tarkastelun perusteella ei ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä yksittäisistä tutkimuksista. Tässä yhteydessä on yleisellä tasolla kuvailen tarkasteltu tutkimusten välisiä eroja niiden tuloksissa ja eritoten johtopäätöksissä.

Taloudellisen arvioinnin menetelmän valinnasta johtuvat erot

Suurin osa tässä arvioinnissa tunnistetuista tutkimuksista on kustannus-utiliteettianalyyseja. Pieni osa tutkimuksista on kustannusten minimointianalyysejä. Tutkimuksissa, joissa taloudellisen arvioinnin menetelmänä on kustannusten minimointianalyysi, on päädytty glargininsuliinihoidossa pienempiin kokonaiskustannuksiin kuin detemirinsuliinihoidossa.

Käytetyn päätösanalyttisen mallin valinnasta johtuvat erot

Noin puolet tarkastelluista tutkimuksista oli tehty Center for Outcomes Research Diabetes Model (CORE) -mallilla (Palmer ym. 2004a). CORE-mallilla saadut kustannusvaikuttavuuteen liittyvät tulokset ja johtopäätökset eivät

vaikuttaisi eroavan systemaattisesti muilla malleilla saaduista tuloksista ja johtopäätöksistä.

Taloudellisen arvioinnin näkökulmasta johtuvat erot

Tutkimuksissa oli yleensä valittu maksajan näkökulma, mutta joissakin tutkimuksissa oli huomioitu myös tuottavuuskustannukset. Yleisesti ottaen tuottavuuskustannusten huomioiminen paransi insuliinianalogien kustannusvaikuttavuutta NPH-insuliiniin verrattuna.

Aikahorisontista johtuvat erot

Suurimmassa osassa tutkimuksista aikahorisontiksi oli valittu potilaan loppuelämä, jolloin aikahorisontti vaihteli 35–70 vuoden välillä. Joissakin tutkimuksissa käytettiin lyhyempää aikahorisonttia, mitä perusteltiin esimerkiksi simulaation taustalla olevien tutkimusten kestolla. Mukana oli myös yhden vuoden aikahorisontilla tehtyjä tutkimuksia. Pidemmän aikahorisontin tutkimusten tuloksissa oli enemmän vaihtelua kokonaiskustannuksissa ja elämänlaatuvaikutuksissa, mutta aikahorisontti ei kuitenkaan näyttäisi systemaattisesti vaikuttavan tutkimusten tulosten perusteella tehtäviin johtopäätöksiin kustannusvaikuttavuudesta.

Maiden väliset erot

Tutkimusten tuloksissa ja johtopäätöksissä on huomattavaa vaihtelua sekä samassa maassa että eri maissa tehtyjen tutkimusten välillä. Useampia tutkimuksia on julkaistu ainakin Isosta-Britanniasta, Kanadasta ja Saksasta. Esimerkiksi kanadalaisessa tutkimuksessa Cameron ym. (2009) ovat päätyneet huomattavan erilaiseen arvioon pitkävaikutteisten insuliinianalogien kustannusvaikuttavuudesta kuin Grima ym. (2007) tai Tunis ym. (2009) (taulukko 16). Vastaavalla tavalla ristiriitaisiin lopputuloksiin ovat päätyneet Saksassa Pfohl ym. (2011), Pscherer ym. (2010 a ja b) sekä Valentine ym. (2008). Tutkimusten yksityiskohtaisia toteutustapoja ja niiden menetelmällisiä valintoja ei ollut mahdollista arvioida ilman niissä käytettyjä päätösanalyttisiä malleja. Näin ollen ei ole mahdollista ottaa tarkempaa kantaa tutkimusten laatuun.

Taulukko 16. Kanadassa ja Saksassa tehtyjen kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksia.

	Tyypin 1 diabetes ICER	Tyypin 2 diabetes ICER
glargin vs. NPH (Kanada)		
Cameron ym. 2009	87 932 CAD/QALY	642 994 CAD/QALY
Grima ym. 2007	8 618 CAD/QALY	20 799 CAD/QALY
detemir vs. NPH (Kanada)		
Cameron ym. 2009	387 729 CAD/QALY	NPH dominoi
Tunis ym. 2009	24 389 CAD/QALY	18 677 CAD/QALY
detemir vs. glargin (Saksa)		
Valentine ym. 2008		detemir dominoi
Pscherer ym. 2010		glargin dominoi
Pfohl ym. 2011		glargin dominoi

ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, 1 EUR = 1,59 CAD (2010).

Lähde: www.suomenpankki.fi/fi/tilastot/valuuttakurssit/

Sidonnaisuuksista johtuvat erot

Sidonnaisuudella tarkoitetaan tässä yhteydessä tilannetta, jossa myyntiluvan haltijan on ilmoitettu osallistuneen tutkimuksen rahoitukseen, vähintään yhden kirjoittajista on ilmoitettu työskentelevän myyntiluvan haltijan palveluksessa tai kirjoittajilla on taloudellisia yhteyksiä arvioinnin kannalta merkittäviin toimijoihin tai muita arvioinnin kannalta merkittäviä ilmoitettuja sidonnaisuuksia.

Julkaistujen tutkimusten tuloksia insuliinianalogien ja NPH-insuliinien vertailusta koottiin yhteen kustannusvaikuttavuustasolle (kuva 2) vertailtavien lääkehoitojen, diabetestyyppin ja sidonnaisuuden mukaisesti eriteltynä. Kuvaa tulkittaessa on huomioitava, että kuvassa esitetyt tutkimukset ovat lähtökohdiltaan, tavoitteiltaan, menetelmiltään ja toteutusajankohdiltaan erilaisia eikä niiden tuloksia ole kaikilta osin tarkoituksenmukaista verrata suoraan keskenään. Tutkimusten inkrementaalisiin kustannuksiin liittyviä lukuja ei ole inflaatiokorjattu. Muissa valuutoissa kuin euroissa ilmoitetut tulokset on muunnettu suoraan euroiksi tutkimuksen julkaisuvuoden mukaisella valuutan muuntokertoimella. Nämä asiat aiheuttavat rajoitteita kuvan tulkinnalle, ja kuvasta voikin tehdä lähinnä kuvailevalla tasolla yleisiä havaintoja siitä, millaisia eroja eri tahoihin sidonnaisten tutkijoiden tuloksissa ja johtopäätöksissä on.

Kirjallisuushaussa tunnistetuissa julkishallinnollisten toimijoiden selvityksissä ja tutkimuksissa, joihin liittyy sidonnaisuuksia, on päädytty erilaisiin tuloksiin ja johtopäätöksiin (tietokortin liitetaulukot FIN001 1–2; kuva 2). Julkishallinnollisten toimijoiden tekemissä tutkimuksissa kustannusvaikuttavuussuhteet olivat huomattavan korkeita tai NPH-insuliinihoito dominoi. Tutkimuksissa, joihin

liitty sidonnaisuuksia, arvioitavaa insuliinianalogia pidettiin pääsääntöisesti kustannusvaikuttavana tai dominoivana hoitovaihtoehtona NPH-insuliiniin verrattuna. Kirjallisuushaussa tunnistettujen insuliinianalogien keskinäisten vertailujen tulokset ja johtopäätökset olivat keskenään ristiriitaisia ja kulloinkin sidonnaisuuden taustalla olevan myyntiluvan haltijan kannalta myönteisiä (**tietokortin liitetaulukot FIN001 1–2; kuva 2**). Julkishallinnollisten toimijoiden tekemiä insuliinianalogien keskinäisiä vertailuja ei tunnistettu kirjallisuushaussa. Tämän tarkastelun perusteella ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä sidonnaisuuksien ja tutkimusten tulosten sekä johtopäätösten välisestä syy-yhteydestä yksittäisissä tutkimuksissa.

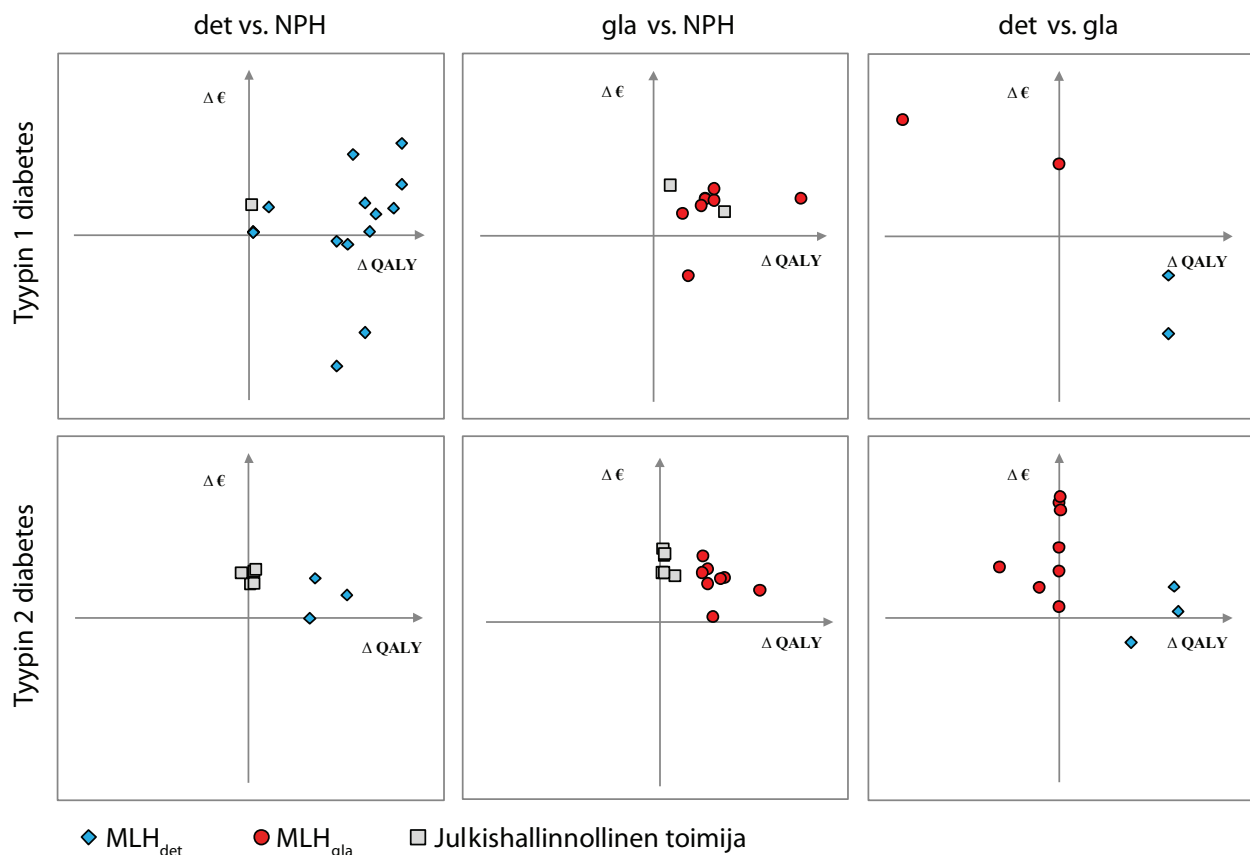
Kustannukset, terveysvaikutukset ja kustannusvaikuttavuus sekä niihin keskeisesti vaikuttavat tekijät

Tasapuolisuussyistä kustannusten, terveysvaikutusten ja kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa keskitytään pääasiassa kahteen julkishallinnollisen toimijan tutkimukseen (Waugh ym. 2010 ja Cameron ym. 2009), joissa on käsitelty peruslääkehoidon puolueettomasti molempia tämän arvioinnin kohteena olevia insuliinianalogeja ja verrattu niitä NPH-insuliiniin. Tähän ratkaisuun päädyttiin

tämän laajan arvioinnin kysymyksenasettelun ja kirjallisuuskatsauksen havaintojen perusteella.

Waugh'n ym. (2010) tutkimus on NICE:n katsaus, jossa selvitettiin uudempien, tyyppin 2 diabeteksen hoitoon tarkoitettujen lääkehoitojen hoidollista ja taloudellista arvoa. Taloudellisessa arvioinnissa käytettiin mallia (Clarke ym. 2004), jonka taustalla on pitkäkestoinen tyyppin 2 diabeteksen tutkimus (UK Prospective Diabetes Study). Potilastason malli kuvaa diabeteksen komplikaatioiden ilmaantuvuutta, niihin liittyviä elämänlaatuvaikutuksia ja kustannuksia sekä kuolleisuutta. Mallin rakenteellisista ominaisuuksista johtuen probabilistista herkkyysoanalyysia ei ole kyseisessä tutkimuksessa tehty. Cameronin ym. (2009) tutkimuksessa on käytetty CORE-mallia (Palmer ym. 2004a). CORE-mallia on käytetty useissa julkaistussa tutkimuksissa (**tietokortin liitetaulukot FIN001 1–2**).

Cameronin ym. (2009) tutkimuksen johtopäätöksenä oli, että kumpikaan insuliinianalogeista ei ole kustannusvaikuttava tyyppin 1 tai tyyppin 2 diabeteksessä NPH-insuliiniin verrattuna. Tutkimuksessa insuliinianalogien inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet olivat vielä selvästi



Kuva 2. Julkaistujen tutkimusten tuloksia kustannusvaikuttavuustasolla esitettynä diabetestyyppin, vertailtavien pitkävaikutteisten insuliinityyppien ja sidonnaisuuden mukaan eriteltyinä. Kuvassa värisymbolit viittaavat tahoon, johon sidonnaisuus liittyy. (MLH_{det} = detemirinsuliinin myyntiluvan haltija; MLH_{gla} = glargininsuliinin myyntiluvan haltija)

korkeampia tyypin 2 diabeteksessä kuin tyypin 1 diabeteksessä. Waugh'n ym. (2010) tutkimuksessa kumpikaan insuliinianalogeista ei ollut kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto tyypin 2 diabeteksessä NPH-insuliiniin verrattuna. Tässä tutkimuksessa ei käsitelty tyypin 1 diabetesta.

Näissä tutkimuksissa erot eri insuliinityyppien terveysvaikutusten välillä syntyvät lähinnä pienehköistä eroista vaikutuksessa HbA_{1c}-tasoon, hypoglykemiatapahtumien

ilmaantuvuuteen ja potilaan painoon. Insuliinianalogeilla saavutettavat hyödyt laatupainotettuina elinvuosina mitattuina ovat kuitenkin erittäin pieniä NPH-insuliiniin verrattuina. Toisaalta insuliinianalogeihin liittyvät kokonaiskustannukset ovat selvästi NPH-insuliinia suurempia. Tästä kokonaisuudesta seuraa, että inkrementaaliset kustannukset yhtä laatupainotettua elinvuotta kohti ovat suuret (Waugh ym. 2010, Cameron 2009, **taulukko 17**).

Taulukko 17. Cameronin ym. (2009) ja Waugh'n ym. (2010) selvitysten tulokset.

Tyypin 1 diabetes		Insuliini-analogi	NPH-insuliini	erotus
	glargin vs. NPH			
	kustannukset (CAD)	70 751	67 328	3 423
Cameron ym. 2009	terveysvaikutukset (QALY)	11,136	11,097	0,039
	ICER (CAD/QALY)			87 932
	detemir vs. NPH			
	kustannukset (CAD)	72 714	68 370	4 344
Cameron ym. 2009	terveysvaikutukset (QALY)	11,045	11,034	0,011
	ICER (CAD/QALY)			387 729
Tyypin 2 diabetes				
	glargin vs. NPH			
	kustannukset (CAD)	67 132	62 187	4 945
Cameron ym. 2009	terveysvaikutukset (QALY)	5,806	5,798	0,008
	ICER (CAD/QALY)			642 994
	kustannukset (GBP)	18 778	16 980	1 798
Waugh ym. 2010	terveysvaikutukset (QALY)	8,258	8,253	0,006
	ICER (GBP/QALY)			320 029
	detemir vs. NPH			
	kustannukset (CAD)	65 749	59 228	6 521
Cameron ym. 2009	terveysvaikutukset (QALY)	5,944	5,978	-0,034
	ICER (CAD/QALY)			NPH dominoi
	kustannukset (GBP)	19 621	16 980	2 641
Waugh ym. 2010	terveysvaikutukset (QALY)	8,259	8,253	0,006
	ICER (GBP/QALY)			417 625

ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, 1 EUR = 1,59 CAD = 0,89 GBP (2009); 1 EUR = 1,37 CAD = 0,86 GBP (2010).

Lähde: www.suomenpankki.fi/fi/tilastot/valuuttakurssit/

HbA_{1c}-tason muutoksiin liittyvien arvioiden vaikutukset kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin

Yksi erittäin keskeinen kirjallisuushaussa tunnistettujen tutkimusten tuloksiin vaikuttava tekijä on arvio lääkehoidon vaikutuksesta HbA_{1c}-tasoon. Malleissa HbA_{1c}-tason voidaan olettaa vaikuttavan pitkällä aikavälillä syntyvien diabeteksen komplikaatioiden ilmaantuvuuteen (vrt. Palmer 2004c, Clarke 2004). Näistä komplikaatioista tai niiden välttämisestä syntyy suuri osa mallin tuottamista kustannusten ja terveysvaikutusten eroista vertailtavien hoitojen välillä.

Edellä mainitusta johtuen taloudelliseen arviointiin käytettävä päätösanalyttinen malli voi olla erittäin herkkä HbA_{1c}-tasoon liittyvälle parametrisoinnille. Cameronin ym. (2009) tyypin 1 diabetesta käsittelevässä herkkyyssanalyysissä oletettiin, että insuliinianalogien ja NPH-insuliinien vaikutuksessa pitkäaikaisverensokerin tasoon ei ole eroa. Tällöin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nousi detemirinsuliinihoidon ja NPH-insuliinihoidon välisessä vertailussa viisinkertaiseksi ja glargininsuliinihoidon ja NPH-insuliinihoidon välisessä vertailussa kymmen-

kertaiseksi perusanalyysiin verrattuna. Perusanalyysissa HbA_{1c}-tason muutokseksi asetettiin detemirinsuliinihoidossa -0,05 ja glargininsuliinihoidossa -0,11 NPH-insuliinihoitoon verrattuna, pitkäaikaisverenokserin lähtötason ollessa 8,9 %.

Hypoglykemiatapahtumien ja hypoglykemian pelon terveystaloudelliset vaikutukset ja niiden vaikutukset kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksiin

Toinen keskeinen kirjallisuudessa tunnistettujen tutkimusten lopputuloksiin vaikuttava tekijä on hypoglykemiatapahtumien käsittely. Hypoglykemiatapahtumien esiintymistä ja niiden vertailuparametreja on käsitelty tämän katsauksen *Turvallisuus*-osa-alueessa, jossa on tuotu esiin tarkemmin hypoglykemiatapahtumiin liittyvä tutkimusnäyttö ja siihen liittyvät rajoitteet.

Kustannusvaikuttavuuteen liittyvässä mallinnuksessa vakavista hypoglykemiatapahtumista voidaan olettaa aiheutuvan kustannuksia sekä elämänlaadullista haittaa. Varsinaisen hypoglykemiatapahtuman lisäksi elämänlaadullista haittaa voidaan katsoa syntyvän myös hypoglykemian pelosta (Currie ym. 2006). Hypoglykemian pelkoon liittyvä tutkimusnäyttö on kuitenkin niukkaa sekä osin puutteellista. Tämä vaikeuttaa sen arviointia, mikä merkitys hypoglykemian pelon elämänlaatuvaikutuksilla on hoitojen kustannusvaikuttavuuteen (Hagenmeyer ym. 2011, Waugh ym. 2010, Cameron ym. 2009).

Hypoglykemian pelko voidaan ottaa huomioon mallinnuksessa tietyin oletuksin, esimerkiksi hypoglykemiatapahtumaan liittyvänä, tapahtumakohtaisena tai jatkuvana, insuliinihoitoon liittyvänä elämänlaadun alenemana (Waugh ym. 2010, Cameron ym. 2009). Jos mallinnuksessa käytetään tapahtumakohtaista hypoglykemian pelkoon liittyvää elämänlaadun alenemaa, oletetaan samalla, että hypoglykemian pelko on suoraan verrannollinen hypoglykemiatapahtumien määrään. Tämä oletus suosii hoitoja, jotka vähentävät hypoglykemiatapahtumien määrää vertailuhoitoon verrattuna. On epäselvää, kuinka hyvin oletus vastaa todellisuutta.

Cameronin ym. (2009) tutkimuksessa esitetyt herkkyysanalyysit osoittavat, että käytetty päätösanalyttinen malli on erittäin herkkä hypoglykemian pelkoon liittyville oletuksille. Tyypin 1 diabetekseen liittyvässä herkkyysanalyysissä kustannukset yhtä laatuainotettua elinvuotta kohti NPH-insuliiniin verrattuna laskivat detemirinsuliinihoidolla viidestoistaosaan ja glargininsuliinihoidolla viidesosaan perusanalyysin inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhteesta, kun NPH-insuliiniin käyttöön oletettiin liittyvän jatkuva hypoglykemian pelosta johtuva elämänlaadun alenema. Vastaavasti tyypin 2 diabeteksessä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde

laski noin yhdeksäsosaan perusanalyysin inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhteesta. Detemirinsuliiniin kustannukset NPH-insuliiniin verrattuna laatuainotettua elinvuotta kohti tyypin 2 diabeteksessä olivat tässä herkkyysanalyysissä 235 000 CAD, kun perusanalyysissä NPH-insuliini dominoi. Herkkyysanalyysin tuloksia tulkittaessa on kuitenkin huomattava, että hypoglykemian pelkoa oletettiin liittyvän vain NPH-insuliinihoitoon, jolloin niiden tulokset sellaisinaan voivat olla insuliinianalogeja suosivia (Cameron ym. 2009). Näistä tuloksista voi tehdä päätelmiä lähinnä vain mallin herkkyydestä hypoglykemian pelkoon liittyville elämänlaatuvaikutuksille.

Edellä mainittujen seikkojen vuoksi hypoglykemiatapahtumiin ja hypoglykemian pelon mallinnukseen liittyvät valinnat ovat merkittävä epävarmuuden lähde, ja ne voivat vaikuttaa hyvin merkittävästi lopputuloksiin.

Painoindeksin ja painon muutoksen vaikutukset kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksiin

Painoindeksi voi vaikuttaa malleissa joidenkin diabeteksen liitännäissairauksien ilmaantuvuuteen (Clarke 2004) ja siten potilaiden elämänlaatuun. Tutkimusnäytön perusteella havaitut erot hoidon aikaisissa painonmuutoksissa ovat osin epäjohdonmukaisia ja suuruusluokaltaan pieniä, ja niiden kliininen merkitys on epäselvä. Pienetkin erot lähtötilanteen painoindeksissä ja insuliinihoitoihin liittyvissä painonmuutoksissa voivat kuitenkin vaikuttaa analyysin lopputulokseen, koska insuliinihoitojen väliset erot kokonaishyödyissä laatuainotettuina elinvuosina mitattuina ovat yleisesti ottaen erittäin pieniä (Waugh ym. 2010).

7.3 Kommentit

Tässä arvioinnissa käsiteltyjen julkishallinnollisten toimijoiden tekemien selvitysten perusteella vaikuttaa siltä, että glargin- tai detemirinsuliinihoito eivät ole kustannusvaikuttavia hoitoja NPH-insuliinihoitoon verrattuna tyypin 1 tai tyypin 2 diabeteksen hoidossa (Cameron ym. 2009, Waugh ym. 2010). Kustannusvaikuttavuus vaikuttaa kuitenkin paremmalta tyypin 1 kuin tyypin 2 diabeteksen hoidossa, mikä on myös tässä arvioinnissa kootun terveystaloudellisiin liittyvän tutkimusnäytön valossa odotettava tulos. Ulkomaisten arviointien tuloksia tulkittaessa on kuitenkin huomattava, että tulokset ovat vain osittain sovellettavissa Suomeen, joten näihin tuloksiin on suhtauduttava tietyin varauksin. Lisäksi Waugh'n ym. (2010) ja Cameronin ym. (2009) katsauksissa hoito-vaikutuksiin liittyvien lopputulosten arviointi perustuu osin eri alkuperäistutkimuksiin kuin tämän arvioinnin kliinisen vaikuttavuuden arviointi. Tämän ohella niissä käytetyt terveydentiloihin liittyvät yksikkökustannukset eroavat suomalaisista. Toisaalta niiden tulokset ja johtopäätökset

ovat samansuuntaisia kuin tämän arvioinnin osa-alueissa *Kliininen vaikuttavuus ja Turvallisuus*.

Tutkimuksia insuliinianalogien kustannusvaikuttavuudesta on tehty sinänsä paljon (**tietokortin liitetaulukot FIN001 1–2**). Toisin kuin tässä katsauksessa käsitellyt julkishallinnollisten toimijoiden tekemät arvioinnit ovat tutkimukset, joihin liittyy sidonnaisuuksia, päätyneet yleensä pitämään insuliinianalogeja kustannusvaikuttavina tai dominoivina hoitovaihtoehtoina NPH-insuliiniin verrattuna. Insuliinianalogien keskinäisessä vertailussa julkaistujen tutkimusten johtopäätökset ovat ristiriitaisia (**taulukko 1, tietokortin liitetaulukot FIN001 1–2, kuva 1**). Insuliinianalogien terveysvaikutuksiin liittyvä näyttö ei ole kaikilta osin yksiselitteistä, mikä todennäköisesti mahdollistaa perustellusti erilaisten lopputuloksiin vaikuttavien valintojen tekemisen kustannusvaikuttavuusanalyysissä. Tämä koskee myös julkishallinnollisten toimijoiden tekemiä tutkimuksia.

Kustannusvaikuttavuusanalyseissa pitkäaikaisveren-sokerin lasku ja sen seurauksena komplikaatioiden ennaltaehkäisy sekä hypoglykemioiden välttäminen ja hypoglykemian pelko ovat pääasialliset terveyshyödyt, joista kustannusvaikuttavuus riippuu. Pitkävaikutteisten insuliinianalogien ja NPH-insuliiniin väliset erot terveysvaikutuksissa laatupainotettuina elinvuosina mitattuina ovat kuitenkin erittäin pieniä.

Insuliinianalogien lääkityskustannukset (sisältäen annosteluvälineet) ovat huomattavasti suurempia kuin NPH-insuliiniin. Tämä korostuu erityisesti tyyppin 2 diabeteksen hoidossa suurempien annosten vuoksi, koska suurin osa lääkityskustannuksista muodostuu insuliiniin suorista lääkekustannuksista. Insuliinianalogien mahdolliset lisähyödyt ja näin saavutetut muut terveydenhuollon säästöt eivät välttämättä riitä kompensoimaan korkeampia lääkekustannuksia siten, että insuliinianalogeja voitaisiin kattavasti ja varauksetta pitää kustannusvaikuttavina NPH-insuliiniin verrattuna. Tämä korostuu eritoten tyyppin 2 diabeteksen hoidossa.

Diabeteksen hoitoon liittyy runsaasti yksilöllisiä näkökohtia, jolloin myös jotkut potilaat hyötyvät todennäköisesti enemmän tietyistä hoitovaihtoehdosta muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Insuliinianalogeilla voi olla sellaisia hyötyjä NPH-insuliineihin verrattuna, joita on hankala luotettavasti implementoida kustannusvaikuttavuuteen liittyvään tarkasteluun niihin liittyvän tutkimusnäytön rajallisuuden sekä yksilöllisen vaihtelun vuoksi. Tällaisia voivat olla esimerkiksi valmisteiden käytettävyyteen tai hypoglykemian pelkoon liittyvät elämänlaatuvaikutukset, jotka saattavat vaikuttaa myös hoitomyöntyvyyteen. Hyvä hoitomyöntyvyys saattaa myös vähentää terveydenhuoltoressurssien käyttöä. Kokonaisuudessaan insuliinianalogien kustannusvaikuttavuuteen NPH-insuliiniin verrattuna liittyy runsasta epävarmuutta. Sama koskee myös insuliinianalogien keskinäistä vertailua.

8. EETTINEN ARVIOINTI SEKÄ ORGANISATORISET JA SOSIAALISET TEKIJÄT

8.1 Menetelmät

Arvioinnin kohteena oleviin insuliineihin liittyvä eettinen arviointi sekä organisatoriset ja sosiaaliset tekijät on kuvattu arviointielementtien avulla (taulukko 18). Arvioinnin aikana osa suunnitelman sisältämistä arviointielementeistä päädyttiin luokittelemaan epäolennaisiksi, koska insuliinien välillä ei ollut eroja arviointielementin suhteen.

Tarkoituksena on tarkastella arvioitavien insuliinien välisiä eroja eettisistä, sosiaalisista ja organisatorisista näkökulmista. Näiden osa-alueiden tavoitteena ei ole käsitellä yleisesti diabeteksen hoitoon tai lääkkeiden käyttöön liittyviä näkökohtia.

Taulukko 18. Eettinen arviointi sekä organisatoriset ja sosiaaliset tekijät -osa-alueen arviointi-elementit.

ID	Arviointielementti
F0017	Mitkä glargin- ja detemirinsuliinin käytön päämääristä ja tulosmuuttujista ovat tärkeimpiä verrattuna NPH-insuliiniin? Miten niitä tulisi arvioida?
ID	Arviointielementti
G0001	Minkälaisia vaikutuksia lääkkeellä on työnkulkuun ja potilasvirtaan?
G0002	Millainen on potilaan ja omaisten osuus glargin- ja detemirinsuliinin hoidon toteuttamisessa verrattuna NPH-insuliinin hoidon toteuttamiseen?
ID	Arviointielementti
H0001	Miten glargin- ja detemirinsuliinin käyttö verrattuna NPH-insuliinin käyttöön vaikuttaa elämän eri osa-alueisiin?
H0002	Kuka potilaan lisäksi on tärkeä osapuoli, johon glargin- ja detemirinsuliinin sekä NPH-insuliinin käyttö saattaa vaikuttaa?
H0009	Mitkä tekijät vaikuttavat insuliinipotilaiden päätöksentekoon hoitoa valittaessa?

Julkaistua kirjallisuutta arvioinnin kannalta merkityksellisistä tekijöistä potilaille on saatavilla niukasti. Tästä syystä arvioinnin osana toteutettiin erillinen haastattelututkimus, jonka tarkoituksena oli saada näkemys siitä, mitkä ovat insuliinin käyttäjien kannalta merkityksellisiä hoitoon

liittyviä tekijöitä. Haastattelututkimus täydentää niukkaa julkaistua tietoa asiasta.

Haastattelututkimus toteutettiin noudattaen *Fimean suositusta potilasnäkökulman huomioisesta haastattelututkimuksella lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa sekä siihen liittyvässä lääkeinformaatiassa*. Haastattelututkimus oli luonteeltaan pilotti, mikä tulee huomioida tuloksia tulkittaessa.

Haastattelu toteutettiin puolistrukturoituna teemahaastatteluna. Haastattelututkimukseen otettiin mukaan insuliinin käytön suhteen taustaltaan erilaisia potilaita, jotka olivat (1) vähintään 18-vuotiaita, (2) sairastivat tyypin 1 tai tyypin 2 diabetesta ja (3) käyttivät NPH-insuliineja tai insuliinianalogeja. Potilaat, jotka olivat terveydenhuollon ammattilaisia, jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle.

Haastateltavat rekrytoitiin potilasjärjestöjen, diabeteshoitajien ja apteekkien kautta. Tyypin 1 diabeetikoiden (n = 3) haastattelut toteutettiin yksilöhaastatteluna ja tyypin 2 (n = 7, kaksi ryhmää) ryhmäkeskusteluina. Tutkimuksen toteutus on kuvattu tarkemmin **erillisessä haastattelu-raportissa**, josta käyvät ilmi yksityiskohtaiset tiedot tutkimuksen toteutuksesta ja tuloksista.

Haastattelututkimuksen tarkoituksena ei ollut esittää edustavaan otokseen perustuvia kannanottoja diabeteksen hoitoon eikä arvottaa eri näkökulmia. Haastattelututkimuksen tavoitteena oli tunnistaa potilaille tärkeitä hoitoon liittyviä asioita.

8.2 Päätulokset

Haastatteluissa esille nousseita eettisiä ja sosiaalisia sekä lääkkeen käyttöön liittyviä näkökohtia

Arvioitavat insuliinivalmisteet koettiin perusominaisuuksiltaan, mukaan lukien hyödyt ja haitat, hyvin samankaltaisiksi. Tärkeimpiä insuliinihoitoon liittyviä seikkoja ja ominaisuuksia olivat hyvä sokeritasapaino, vähäinen hypoglykemiariski, diabeteksen liitännäissairauksien väheneminen, vähäiset haittavaikutukset, harva annosteluväli ja lääkkeen edullinen hinta, jonka mahdollistaa toimiva korvausjärjestelmä. Insuliinivalmisteiden käyttöön

ei koettu liittyvän merkittäviä haittoja. Verenokeritasapainon heittelystä johtuvat oireet miellettiin pääsääntöisesti omaksi huolimattomuudeksi, eikä niiden ajateltu liittyvän insuliinivalmisteseen. Tyyppin 1 diabeetikoille insuliinimäärän omatoiminen säätely verenokeriarvojen perusteella koettiin tärkeäksi insuliinivalmisteen käyttöön liittyväksi seikaksi.

Pistoskertojen väheneminen insuliinianalogeja käytettäessä nähtiin etuna, mutta kerran päivässä annostelua ei pidetty välttämättömyytenä. Kerran päivässä pistäminen koettiin helpoksi muistaa, eikä annosteluvälineiden tarvitse tällöin olla jatkuvasti mukana. Toisaalta joissain tilanteissa kerran päivässä annostelu koettiin joustamattomaksi. Hyvässä hoitotasapainossa pysyminen koettiin tärkeimmäksi insuliinianalogien käyttöön liittyväksi hyödyksi. Lisäksi niiden hyötyinä mainittiin painonhallinnan helpottuminen, elämänlaadun ja elämänhallinnan paraneminen sekä parempi arjessa jaksaminen. NPH-insuliinin käytön haitaksi koettiin valmisteen vaatima sekoittaminen ennen käyttöä. Vastaavasti insuliinianalogien eduksi mainittiin se, että niitä ei tarvitse sekoittaa.

Organisatoriset tekijät

Arvioitavien insuliinivalmisteiden käytön välillä ei ole välttämättä merkittäviä eroja organisatorisesta näkökulmasta. Kuitenkin insuliinivalmisteesta toiseen siirtymiseen liittyvät tärkeät organisatorisia seikkoja, jotka korostuvat erityisesti kotona asuvien iäkkäiden hoidossa. Lääkevalmisteiden erilaisen vaikutusprofiilin takia sopivat annostukset ja pistosajankohdat sekä lääkkeen käytön yhdistäminen jokapäiväiseen elämään on säädettävä yksilöllisesti sopiviksi. Tämä lisää väliaikaisesti terveydenhuollon resurssien tarvetta, kuten vastaanottokäyntejä, verenokeriarvojen seuranta ja siihen tarvittavaa välineistöä. Ulkopuolisesta avusta riippuvaisten diabeetikoiden kohdalla lisäresurssien tarve voi olla pysyvää, mikäli vuorokautiset pistosmäärät kasvavat. Näin on esimerkiksi iäkkäiden hoidossa, jolloin kotihoidon käynnit rytmittyvät usein insuliinipistosten mukaan, mikäli iäkäs ei itse voi huolehtia tarvittavista pistoksista. Diabeetikoiden suures-

ta määrästä johtuen muutokset hoidon toteuttamisessa voivat aiheuttaa merkittäviä hoidon järjestämiseen liittyviä seurauksia.

8.3 Kommentit

Diabeetikojen haastattelututkimuksen tarkoituksena oli tunnistaa ja ymmärtää potilaille tärkeitä hoitoon liittyviä asioita. Nämä potilaiden kokemuksiin liittyvät ilmiöt ovat luonteeltaan sellaisia, ettei niiden tarkastelu määrällisen tutkimuksen avulla ole välttämättä kaikilta osin tarkoituksenmukaista. Tutkimuksen tavoitteena ei ollut esittää edustavaan otokseen perustuvia kannanottoja diabeteksen hoitoon tai arvottaa eri näkökohtia. Haastattelututkimus oli kooltaan pieni ja luonteeltaan pilottitutkimus, joten sen tuloksia ei voi yleistää koskemaan laajemmin insuliineja käyttäviä diabeetikkoja.

Insuliinihoidon tärkeimpinä seikkoina haastatellut diabeetikot pitivät hyvää sokeritasapainoa, vähäistä hypoglykemiariskiä, diabeteksen liitännäissairauksien vähenemistä, vähäisiä haittavaikutuksia, harvaa annosteluväliä ja korvausjärjestelmän mahdollistamaa lääkkeen edullista hintaa potilaalle. Haastattelututkimuksessa esille nousseet potilaille tärkeät seikat insuliinihoidossa olivat samansuuntaisia kuin kansainvälisessä kirjallisuudessa. Lisäksi kirjallisuudessa on tarkasteltu hypoglykemioiden pelkoon liittyviä elämänlaatuvaikutuksia, jotka saattavat myös vaikuttaa hoitomyyntyvyyteen.

Haastattelututkimuksen perusteella hoidon yksilöllisen suunnittelun ja toteutuksen mahdollisuus on merkittävä ja tärkeä potilaiden näkökulmasta. Esimerkiksi insuliinipistosten päivittäisen lukumäärän ja insuliinin vaikutusprofiilin suhteen potilaiden mieltymykset vaihtelivat. Potilaiden näkökulmasta on tärkeää, että diabeteksen hoitoon on käytettävissä ja saatavissa erilaisia vaihtoehtoja. Myös potilailta saamissamme kommentteissa korostui yksilöllisten hoitomahdollisuuksien turvaamisen tärkeys.

ARVIOINNIN PÄIVITTÄMINEN

Arvioinnin päivittämistarvetta tarkastellaan vuonna 2015. Meneillään olevien tai julkaisemattomien tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että arvioinnissa mukana olleita insuliinivalmisteita koskevista satunnaistetuista kliinisistä kokeista tullaan lähivuosina saamaan tämän arviointikysymyksen kannalta merkittävää uutta, näytön astetta parantavaa tutkimusnäyttöä.

ARVIOINTIRYHMÄN SIDONNAISUUDET

Tuomas Oravilahti, Helena Kastarinen, Hannes Enlund, Johanna Jyrkkä, Vesa Kiviniemi, Esa Kokki
Ei sidonnaisuuksia.

ASiantuntijoiden sidonnaisuudet

Eeva S Leinonen
Toiminut vuosien 2003–2011 aikana työsuhteessa asiantuntijalääkärinä Eli Lilly Finland Ab:n palveluksessa (mm. insuliinitutkimusten suunnittelu ja toteutus).

Helena Sarlund
Ei sidonnaisuuksia.

David Laaksonen
Saanut luentopalkkioita ja tukea koulutusmatkoihin Sano-fi-Aventikselta ja Novo Nordiskilta.

Maarit Korhonen
Ei arvioinnin aiheeseen liittyviä sidonnaisuuksia.

LIITTEET

LIITETAULUKKO 1. Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne -osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit.

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu, miksi kysymys on epäoleellinen
A0009	Käyttöaihe	Mihin sairaustaakan osa-alueisiin arvioitava lääkehoito ja sen hoitovaihtoehdot vaikuttavat toivotusti?	Insuliinihoito vaikuttaa perussyhyyn (korkea verensokeri), joka aiheuttaa sairaustaakan. Muutoin hoidon vaikutuksiin otetaan kantaa <i>Kliininen vaikuttavuus</i> -osa-alueessa.

LIITETAULUKKO 2. Arvioitavan lääkehoidon kuvaus -osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit.

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu, miksi kysymys on epäoleellinen
B0007	Lisävoimavarat	Tarvitaanko arvioitavan lääkkeen käytössä erillisiä investointeja?	Asiaa käsitellään elementissä G0006.
B0008	Lisävoimavarat	Tarvitaanko arvioitavan lääkkeen käytössä tai käyttöönnotossa erityisiä tiloja?	Asiaa käsitellään elementissä G0006.
B0010	Lisävoimavarat	Millaisia tietoja tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytön valvontaan ja seurantaan?	Asiaa käsitellään elementissä GXXY.
B0011	Lisävoimavarat	Minkälaisia rekistereitä tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytön valvontaan ja seurantaan?	Asiaa käsitellään elementissä GXXY.

LIITETAULUKKO 3. Kliininen vaikuttavuus -osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu, miksi kysymys on epäoleellinen
D0003	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kuolleisuuteen, joka ei liity arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?	Diabeteksen hoitoon liittyvät satunnaistetut kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat yleensä käyttäneet kokonaiskuolleisuutta tai diabeteksen tai sen liitännäissairauksien aiheuttamaa kuolleisuutta lopputulosmuuttujana.
FIN0005	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus psyykkiseen toimintakykyyn?	Psyykkistä toimintakykyä ei ole selvitetty arvioinnin alkuperäistutkimuksissa.
FIN0006	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kognitiiviseen toimintakykyyn?	Kognitiivista toimintakykyä ei ole selvitetty arvioinnin alkuperäistutkimuksissa arvioinnissa huomioidulla aikajaksolla.
D0014	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus työkykyyn ja/tai työhön paluuseen?	Arvioitujen lääkkeiden vaikutusta työkykyyn ei ole selvitetty arvioinnin alkuperäistutkimuksissa.
D0015	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus aiempiin elinoloihin paluuseen?	Arvioitujen lääkkeiden vaikutusta aiempiin elinoloihin paluuseen ei ole selvitetty arvioinnin alkuperäistutkimuksissa.

LIITETAULUKKO 4. Turvallisuus-osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit.

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu, miksi kysymys on epäoleellinen
C0040	Ympäristöturvallisuus	Mitä ympäristöriskejä arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa?	Arvioitavien lääkkeiden käyttöön ei oleteta liittyvän ympäristöriskejä.
C0060	Turvallisuusriskien hallinta	Riippuuko arvioitavan lääkkeen turvallisuus lääke-muodosta tai lääkkeen antotavasta?	Lääke on aina injektio, joka pistetään ihon alle.
C0061	Turvallisuusriskien hallinta	Onko näyttöä eroista haittojen ilmaantumisessa erilaisilla terveydenhuollon organisaatioilla?	Lääkkeiden määräämistä tai käyttämistä ei ole rajoitettu eikä lääkkeiden annostelussa edellytetä erillistä koulutusta.
C0062	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla potilasturvallisuutta voidaan parantaa?	Ei ole arviointikysymyksen kannalta relevantti.
C0063	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla lääkityksen parissa työskentelevien terveydenhuollon ammattilaisten työturvallisuutta voidaan parantaa?	Arvioitavien lääkkeiden käyttöön ei oleteta liittyvän työturvallisuusongelmia.
C0064	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla ympäristöön kohdentuvia terveysriskejä voidaan vähentää (mukaan lukien lääkkeeseen ja lääkkeen käyttöön liittyvät tekijät)?	Arvioitavien lääkkeiden käyttöön ei oleteta liittyvän ympäristöön kohdentuvia terveysriskejä.

LIITETAULUKKO 5. Kustannukset ja taloudellinen arviointi -osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit.

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu, miksi kysymys on epäoleellinen
FIN012	Tutkimusnäytön tarve	Onko lisänäytön keräämiselle merkittävää tarvetta?	Ei kuulu arvioinnin tavoitteisiin.
FIN013	Tutkimusnäytön tarve	Millaista lisänäyttöä tarvittaisiin päätöksenteon tueksi?	Ei kuulu arvioinnin tavoitteisiin

LIITETAULUKKO 6. Eettinen arviointi -osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit.

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu miksi kysymys on epäoleellinen
F0001	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Onko kyseessä uudenlainen, innovatiivinen lääke, onko kyseessä lisäys jo käytössä olevaan hyväksytyyn lääkevalikoimaan vai onko kyseessä käytössä olevan hyväksytyyn lääkkeen korvaava lääke?	Kyseessä on vertaileva arviointi, jossa vaikuttava aine ja lääkemuodot ovat sama.
F0002	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Haastaako lääke joitakin uskonnollisia, kulttuurisia tai moraalisia arvoja tai vakaumuksia? Muuttaako se olemassa olevia sosiaalisia suhteita?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
F0003	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Minkälaisia tuntemattomia tai tahattomia seurauksia lääkkeellä ja sen käyttöönotolla voi olla eri osapuolille?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
F0004	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Uhkaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö potilaiden itsemääräämisoikeutta?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
F0005	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Käytetäänkö lääkettä potilaille, jotka ovat erityisen haavoittuvia itsemääräämisoikeuden suhteen?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
F0006	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Liittyykö glargininsuliiniin, detemirinsuliiniin tai NPH-insuliiniin käyttöön riskejä tai ongelmia, jotka on selkeästi kerrottava potilaalle?	Käyttöön liittyviä riskejä ja ongelmia käsitellään arvioinnin B-osiossa.
F0007	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Haastaako tai muuttaako lääkkeen käyttöönotto ammatillisia arvoja, ammattietiikkaa tai perinteisiä ammattirooleja?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
F0008	Ihmisarvon kunnioitus	Vaikuttaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö ihmisarvon kunnioitukseen (itsekunnioitus)?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
F0012	Oikeudenmukaisuus ja kohtuullisuus (justice and equity)	Minkälaisia seurauksia lääkkeen käyttöönotolla tai siitä luopumisella on terveydenhuoltojärjestelmän oikeudenmukaisuudelle? Onko lääkkeen käyttöönotto ristiriidassa oikeudenmukaisuuden, reilouden tai tasa-arvon kannalta?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.

LIITETAULUKKO 7. Organisatoriset tekijät -osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit.

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu, miksi kysymys on epäoleellinen
G0003	Prosessi	Minkälaista henkilöstön koulutusta ja muita inhimillisiä resursseja tarvitaan?	Asiaa käsitellään elementissä B0012.
G0004	Prosessi	Minkälaista yhteistyötä ja tiedotusta toimenpiteistä tarvitaan?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
G0005	Rakenne	Mitä vaikutuksia lääkkeen käyttöönotolla on hoidon hajauttamiseen tai keskittämiseen?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
G0006	Rakenne	Tarvitaanko glargin- ja detemirinsuliiniin sekä NPH-insuliiniin käytössä erillisiä laitteita tai muita tarvikkeita?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa.
GXXY	Rakenne	Millaisia seurantajärjestelmiä glargin- ja detemirinsuliiniin sekä NPH-insuliiniin käyttäjille on olemassa (esim. kotiseuranta, laboratorioseuranta)?	Vertailtavien insuliinien välillä ei ole eroa. Arviointikysymyksen tarkennus: minkälaisia valvonta- ja seurantajärjestelmiä tarvitaan (esim. käyttäjärekisteri)?

LIITETAULUKKO 8. Sosiaaliset tekijät -osa-alueesta arvioinnin ulkopuolelle jätetyt elementit.

ID	Aihe	Kysymys	Varsinainen arviointikysymys / perustelu, miksi kysymys on epäoleellinen
H0004	Tärkeät elämän osa-alueet	Minkälaisia muutoksia lääkkeen käyttöönotto aiheuttaa potilaan roolissa elämän tärkeillä osa-alueilla?	Asiaa käsitellään elementissä H0001.
H0006	Yksilö	Miten potilaat ja muut tärkeät osapuolet reagoivat lääkkeen käyttöönottoon?	Asiaa käsitellään elementissä H0002.
H0008	Kommunikaatio	Miten informaatio lääkkeen käytöstä on järjestetty?	Asiaa käsitellään elementeissä B0014 ja B0015.



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Mannerheimintie 103b, Helsinki |
Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Mikrokatu 1, Kuopio

ISBN 978-952-5624-29-8