

Glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliiniin verrattuna

Arviointiraportin luonnoksen julkinen kommentointi

Arviointiraportin luonnos oli julkisessa kommentoinnissa syys–lokakuussa 2012. Saimme luonnokseen runsaasti kommentteja potilailta, terveydenhuollon ammattilaisilta, potilasjärjestöiltä, myyntiluvan haltijoilta sekä lääketieteellisyydeltä ja muilta alan toimijoilta. Kiitämme arvokkaista näkökohdista, jotka ovat osaltaan auttaneet raportin viimeistelyssä.

Jotkin teemat toistuivat saaduissa kommentteissa usein. Tästä syystä päädyimme perustelemaan näihin teemoihin liittyviä ratkaisuja tarkemmin tässä kommenttien yhteenvedon saatteessa.

Mitkä ovat kliinisen kokemuksen ja tutkimusnäytön roolit lääkkeiden HTA-arvioinnissa?

Hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointi perustuu olemassa olevaan tutkimusnäyttöön. Sen tarkoituksena on tuottaa tietoa päätöksenteon tueksi. Mielipiteitä tai yksittäisiä näkemyksiä ei voida sellaisenaan yhdistää terveys- tai talousvaikutusten arviointiin. Kliininen kokemus ja näkemykset hoidon toteuttamiseen liittyvistä seikoista huomioidaan Fimean neuvottelukunnan arviointiin liittyvässä kannanotossa.

Potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten sekä muiden alan toimijoiden näkemykset ja kokemukset täydentävät tutkimusnäyttöä ja ovat myös sellaisenaan arvokasta tietoa. Tämän vuoksi saadut kommentit julkaistaan päätöksentekijöiden tietoon arviointiraportin julkaisemisen yhteydessä.

Miksi diabetesta sairautena on kuvattu verrattain suppeasti?

Lääkehoitojen arvioinnin tavoitteena on verrata kahta tai useampaa lääkehoitoa tiettyssä/tietyissä hoitotilanteissa. Arvioinnin keskipisteenä ja näkökulmana on tästä syystä aina lääkehoitojen keskinäinen vertailu. Jotta vertailussa esiin tulleiden seikkojen tai eroavaisuuksien merkitystä voidaan arvioida (myös sellaisen henkilön toimesta, jolla ei ole terveydenhuoltoalan tai muuta kokemusta arvioinnin kohteena olevasta sairaudesta), tarvitaan yleisellä tasolla olevaa tietoa sairaudesta ja sen hoidosta. Arviointiraportissa ei pyritä kuvaamaan sairautta, sen diagnostiikkaa tai hoitoa siinä laajuudessa, jota oppikirjat tai hoitosuositukset noudattavat.

Mikä on arvioinnin merkitys potilaan hoidolle?

Lääkehoitojen arviointi ei korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne,

esimerkiksi muut sairaudet. Arviointi voi kuitenkin antaa tukea hoitopäätöstä tehtäessä pohdittaessa hoitovaihtoehtojen välisiä eroja ja niiden merkitystä potilaalle.

Miksi tässä arvioinnissa ei tehty meta-analyysiä?

Yleisesti ottaen Fimean arvioinneissa hyödynnetään meta-analyysejä silloin, kun niiden tekemiselle on perusteet ja edellytykset. Vaikutusten arviointi meta-analyysin avulla vastaa hyviä tieteellisiä käytäntöjä vain silloin, kun menetelmän käyttöön liittyvät oletukset ja periaatteet täyttyvät.

Tässä arvioinnissa tuloksia ei yhdistetty meta-analyysin avulla johtuen siitä, että kliinisten tutkimusten tavoitteissa, koeasetelmissa, vertailukontrasteissa, 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, HbA1c), mutta osassa tutkimuksista hoitotavoitetta ei ollut. Joissakin tutkimuksissa liitännäishoidot oli tarkoin määriteltyjä, mutta toisissa tutkimuksissa muita hoitoja ei rajoitettu. Meta-analyysin käyttö tällaisessa tilanteessa voi johtaa tulokseen, jota on vaikea tulkita tai soveltaa.

Insuliinianalogeista on julkaistu tuloksia myös siten, että meta-analyysiä on hyödynnetty. Taloudellisessa arvioinnissa muiden muassa esitetyissä Cameronin (2009) ja Waughin (2010) tutkimuksissa keskeisten terveysvaikutusten arviointi perustuu meta-analyysiin. Näiden meta-analyysien pohjalta tehdyt johtopäätökset eivät poikkea tämän arvioinnin kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus -osoiden johtopäätöksistä.

Analyysin toteutustavasta riippumatta insuliinianalogien ja NPH-insuliinien väliset erot keskeisissä lopputuloksissa ovat erittäin pieniä. Selkeää näyttöä insuliinianalogien paremmuudesta on lähinnä yöllisten hypoglykemioiden vähenemisestä. Muissa terveysvaikutuksissa (pitkäaikaisverensokeri, vakavat hypoglykemit, elämänlaatuvaikutukset) tutkimusnäyttö ei mahdollista yksiselitteisiä johtopäätöksiä eroista insuliinien välillä, eritoten tyypin II diabeteksen hoidossa.

Mitä taloudellisen arvioinnin perusteella voidaan sanoa?

Kokonaisuudessaan insuliinianalogien kustannusvaikuttavuuteen NPH-insuliiniin verrattuna liittyy paljon epävarmuutta. Vastaava asia koskee myös insuliinianalogien keskinäistä vertailua. Tämä johtuu ensisijaisesti tutkimusnäytön rajoitteista, insuliinien vähäisistä eroista terveysvaikutuksissa, diabeteksen luonteesta sairautena sekä potilaalle tai yhteiskunnalle merkityksellisten hoito- ja talousvaikutusten (esimerkiksi käytettävyys, hypoglykemian pelko ja tuottavuuskustannukset) luotettavan mittaamisen ja todellisuutta vastaavan mallintamisen hankaluudesta.

NPH-insuliini ei ole tutkimusnäytön perusteella terveysvaikutuksiltaan insuliinianalogeja parempi. Insuliinianalogeilla voi olla joitakin etuja NPH-insuliiniin verrattuna. Insuliinianalogien edut terveysvaikutuksissa ovat kuitenkin niin pieniä, että niillä ja niiden mahdollisesti tuomilla

muun terveydenhuollon kustannussäästöillä on hyvin vaikea perustella insuliinianalogien lähes kaksinkertaista hintaa NPH-insuliineihin verrattuna.

Mitä kustannuksia ja terveysvaikutuksia taloudellisessa arvioinnissa huomioidaan, ja mitä arvioinnilla tavoitellaan?

Tässä arvioinnissa tarkemmin käsitellyissä tutkimuksissa on huomioitu oleelliset terveysvaikutukset ja niihin liittyvät kustannukset laajemmin kuin vain lääkekustannusten osalta. Tämä tarkoittaa muun muassa diabeteksen liitännäissairauksia ja niihin liittyviä kustannuksia. Yleisesti ottaen lääkehoitoja vertailtaessa tuottavuuskustannuksia voidaan joiltakin osin huomioida, mutta tällaiseen tarkasteluun tunnetusti liittyy merkittäviä rajoitteita. Sen sijaan taloudellisen arvioinnin osa-alueen tavoitteena ei ole selvittää yleisesti sairaudesta ja sen hoidosta sekä sairaustaakasta yhteiskunnalle koituvia kokonaiskustannuksia tai pohtia näiden allokoitumisen oikeudenmukaisuutta eri maksajatahojen näkökulmasta. Kyseessä on tarkastelu, jonka keskeisenä tavoitteena on tuottaa tietoa siitä, onko arvioitava lääkehoito kustannusvaikuttava *vertailuhoitoihin verrattuna* olemassa olevan näytön perusteella.

Miksi Suomea käsittelevää analyysiä ei esitelty tarkemmin taloudellisessa arvioinnissa?

Tässä arvioinnissa tehty taloudellinen arviointi on kirjallisuuskatsaus. Kyseessä ei ole terveystalouselvityksen kotoistaminen, eikä myöskään Fimean tekemä mallinnus. Taloudellisessa arvioinnissa esitetyt lukuarvot eivät myöskään suoraan vastaa Suomen tilannetta. Näiden lukujen esittämisen tarkoituksena on lähinnä havainnollistaa sitä, minkälaisiin tuloksiin julkaistuissa selvityksissä on päädytty ja millaisista tekijöistä kustannusvaikuttavuus riippuu. Ottaen huomioon epäselväksi jäävä tutkimusnäyttö insuliinien välisistä terveysvaikutuseroista, on kuitenkin epätodennäköistä, että sen pohjalta tehty mallinnus tai esitettyjen analyysien kotoistaminen oleellisesti muuttaisi tässä arvioinnissa tehtyjä johtopäätöksiä tai vähentäisi niihin liittyvää epävarmuutta.

Suljettiinko tutkimuksia pois taloudellisesta arvioinnista sidonnaisuussyistä?

Tutkimuksia ei ole suljettu pois arvioinnista sidonnaisuussyistä. Arvioinnissa tuodaan esille kaikkien tunnistettujen tutkimusten tuloksia. Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa keskityttiin suurelta osin kahteen julkishallinnollisen toimijan tutkimukseen, joista käyvät ilmi ne seikat, joista kustannusvaikuttavuus riippuu. Tuomme raportissa myös avoimesti esiin, että tutkimukset, joihin liittyy taloudellisia sidonnaisuuksia, ovat päätyneet keskenään huomattavan erilaisiin lopputuloksiin kuin julkishallinnollisten toimijoiden tutkimukset.

Millainen merkitys sidonnaisuuksilla on yleisesti taloudellisessa arvioinnissa?

Yleisesti ottaen kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyen on näyttöä siitä, että sidonnaisuudet vaikuttavat arvioinnin lopputulokseen. Sidonnaisuuksien merkitys kustannusvaikuttavuuden

arvioinnissa ei ole välttämättä myöskään sama kuin kliinisten kokeiden tulosten arvioinnissa, koska niihin liittyvät mahdolliset harhan lähteet ovat muutoinkin erilaiset.

Fimealla ei ole mitään lähtökohtaista syytä olettaa, että jokin tietty esimerkiksi teollisuuden rahoittama julkaistu kustannusvaikuttavuusanalyysi olisi harhainen. Toisaalta tätä harhan mahdollisuutta ei voida julkaistun tiedon perusteella aina luotettavasti sulkea pois. Tästä syystä kirjallisuuskatsauksena toteutettavassa arvioinnissa sidonnaisuuksiin liittyvä harhan mahdollisuus on arvioitava erikseen tapauskohtaisesti.

Millainen merkitys sidonnaisuuksilla on tässä taloudellisessa arvioinnissa?

Insuliinianalogien terveysvaikutuksiin liittyvä näyttö ei ole kaikilta osin yksiselitteistä, mikä mahdollistaa perustellusti erilaisten lopputuloksiin vaikuttavien valintojen tekemisen kustannusvaikuttavuusanalyysissä. Tästä johtuen sidonnaisuuksien merkitys insuliinianalogeja käsittelevissä kustannusvaikuttavuus selvityksissä voi olla tavanomaista suurempi. Tämä pätee julkishallinnollisten toimijoidenkin tekemiin tutkimuksiin, joita myös tulee tarkastella kriittisesti.

Insuliinianalogien keskinäisissä vertailuissa eri myyntiluvan haltijoiden rahoittamat kustannusvaikuttavuustutkimukset ovat päätyneet säännönmukaisesti täysin päinvastaisiin tuloksiin, vaikka tutkimukset käsittelisivät samaa maata ja olisivat lyhyen ajan sisällä tehtyjä. Tällaisessa tilanteessa on vaikea tehdä luotettavia johtopäätöksiä käytettävissä oleviin tutkimuksiin perustuen.

Miten tämä arviointi liittyy arvioinnin kohteena olevien valmisteiden hintaan tai korvattavuuteen?

Tämä arviointi on tehty lääkkeiden hintalautakunnan ehdotuksesta noudattaen samoja periaatteita kuin Fimea noudattaa kaikissa arvioinneissaan. Tämän arvioinnin tehtävänä oli koota näyttö arvioitavien insuliinien terveys- ja talousvaikutuksista sekä arvioida tämän näytön aste. Arvioinnissa ei oteta kantaa arvioitavien lääkkeiden korvattavuuteen.

Hinta- ja korvattavuusasioiden käsittely on Suomessa sosiaali- ja terveysministeriön lääkkeiden hintalautakunnan tehtävä. Myyntiluvan haltija voi hakea lääkevalmisteen (erityis)korvattavuuden ja kohtuullisen tukkuhinnan vahvistamista lääkkeiden hintalautakunnalta. Myyntiluvan haltijan on hakemuksessa esitettävä perusteltu ehdotus lääkevalmisteen (erityis)korvattavuudesta ja valmistelle vahvistettavasta kohtuullisesta tukkuhinnasta. Lääkkeiden hintalautakunta käsittelee hakemuksen, jonka arvioinnissa se voi halutessaan hyödyntää Fimean tekemää arviointia muiden materiaalien ohella.

Millä tavoin lääkevalmisteen hinta liittyy kustannusvaikuttavuuteen?

Lääkevalmisteen hinta on luonnollisesti muiden sairauteen ja sen hoitoon liittyvien kustannusten ohella yksi keskeinen asia lääkehoitojen kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa. Yleisesti ottaen myyntiluvan haltijalla on mahdollisuus parantaa lääkkeensä kustannusvaikuttavuutta alentamalla valmisteen hintaa.

Mikä on haastattelututkimuksen asema ja merkitys?

Lääkehoitojen arviointiin mahdollisesti liittyvän haastattelututkimuksen avulla pyritään saamaan näkemys siitä, mitkä ovat lääkkeiden käyttäjien kannalta merkityksellisiä hoitoon liittyviä seikkoja arvioinnissa ja siihen liittyvässä lääkeinformaatiossa. Haastattelututkimuksen tulokset voidaan myös huomioida arviointiin liittyvässä Fimean neuvottelukunnan kannanotossa. Haastattelututkimuksen tarkoituksena ei ole esittää edustavaan otokseen perustuvia kannanottoja diabeteksen hoitoon eikä arvottaa eri näkökohtia. Toisaalta potilaiden kokemuksiin liittyvät ilmiöt ovat myös luonteeltaan sellaisia, että niiden tarkastelu määrällisen tutkimuksen avulla ei ole välttämättä kaikilta osin tarkoituksenmukaista.

Haastattelututkimus on yksi tiedon lähde, jonka pohjalta arvioinnissa huomioidaan eettisiä, sosiaalisia ja organisatorisia seikkoja. Muita tiedon lähteitä ovat arviointiin liittyvä kirjallisuus sekä arviointiryhmän keskustelut, kliiniset ja muut asiantuntijat sekä arvioinnin aikana saadut kommentit.

Kooste arviointiraportin luonnoksen kommentteista

Nimi: Eeva Sofia Leinonen, LT; sisätautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys, Ylilääkäri

Organisaatio: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Pääasiallinen toimenkuva: hallinto, tässä arvioinnissa kliininen asiantuntija

Arviointiraportti on varsin kattava, ja johtopäätökset ovat mielestäni maltillisia. Raportista ilmenee, että tutkimustieto on runsaudestaan huolimatta kirjavaa, siksi moni asetetuista kysymyksistä jää vaille varmaa vastausta.

Luonnoksen sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
9	44-47	Diabeteksen Käypä hoito -suosituksen mukaan heti tyypin 2 diabeteksen diagnoosivaiheessa tulisi aloittaa elämäntapahoidon lisäksi metformiinilääkitys, jollei ole lääketieteellisiä esteitä käyttää metformiinia.	Ehdotus muutetuksi tekstiksi: ”Tyypin 2 diabeteksen hoidon perustana on elämäntapahoito, johon kuuluvat terveelliset ruokailutottumukset, liikunnan lisääminen ja tarvittaessa laihduttaminen. Heti diagnoosivaiheessa tulee lisäksi aloittaa metformiinilääkitys, jos siihen ei ole lääketieteellistä estettä. Jolleivät elämäntapahoito ja metformiini 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.”
10	1-2	Jos yllä sivulle 9 ehdotettu muutos toteutetaan, niin tekstistä voidaan poistaa virke ”Tablettihoidon rinnalla on käytettävissä myös pistettäviä inkretiinimimeetivalmisteita.”	
21	24-25	Seuraava lause on monitulkintainen: ”	Virke tulisi korjata yksiselitteiseksi (en osaa ehdottaa sananmuotoa,

		<p>Insuliinianalogeja ja NPH-insuliinia verranneissa tutkimuksissa hoitotyytyväisyys yleisesti ottaen parani molemmilla insuliinihoidoilla.”</p> <p>- Tarkoitetaanko ”molemmilla insuliinihoidoilla” analogi-insuliineja ja NPH-insuliinia, vai glargin- ja detemir-insuliineja?</p>	<p>kun en tiedä mitä tarkoitettiin).</p>
22	21	<p>Kappaleessa 5.3 voisi vielä kommentoida sitä, että tyypin 2 diabetespotilaat ovat keskenään erilaisia: osalle insuliinia käytetään hoidon tehostamiseen, kun taas osalla oma insuliinituotanto on pitkän sairastamisajan jälkeen kokonaan hiipunut, vaikka alun perin kysymyksessä oli tyypin 2 diabetes eikä tyypin 1 diabetes. Tutkimusdata ei ilmeisesti anna eväitä sen arvioimiseen, onko pitkävaikutteisen insuliinin laadulla enemmän väliä insuliinipuutoksen ajautuneilla, monipistoshoidoilla tyypin 2 diabetespotilailla kuin niillä, joilla omaakin insuliinintuotantoa on jäljellä ja käytössä on esim. iltainsuliini tablettien rinnalla? Tämä voi olla tärkeä näkökulma, jos esim. jossain vaiheessa harkitaan Saksan tapaan pitkävaikutteisten analogi-insuliinien korvattavuuden rajaamista ainoastaan tyypin 1 diabetespotilaille. Kliinisen kokemuksen perusteella olisin sitä mieltä, että yöhypoja tulee herkemmin niille, joilta oma insuliinintuotanto on lopussa (kun verensokeritasoon perustuva haiman insuliinierityksen säätely puuttuu). Siksi tällaiset potilaat saattavat hyötyä enemmän pitkävaikutteisista analogeista.</p>	<p>Tämän asian voisi ilmaista esim. seuraavasti: ”Insuliinivalinnan kannalta voi olla merkitystä sillä, onko tyypin 2 diabetespotilaalla jäljellä omaa insuliinintuotantoa. Tällöin oman haiman säätely vähentää verensokerin heilahtelua. Osalla tyypin 2 diabetespotilaista insuliinintuotanto hiipuu ajan mittaan kokonaan, jolloin potilas on täysin riippuvainen insuliinista ja tarvitsee monipistosinsuliinihoitoa. Näissä tilanteissa pitkävaikutteisen insuliinin vaikutuskäyrän laakeudella voi olla merkitystä hypoglykemioiden kannalta. Tutkimustiedon perusteella ei pysty varmuudella päättelemään, hyötyvätkö tällaiset potilaat pitkävaikutteisista analogi-insuliineista enemmän kuin ne, joilla omaa insuliinintuotantoa on jäljellä.”</p>
29	20-22	<p>Laajasti ajatellen maksaja on</p>	<p>Ehdottaisin hiukan laajempaa</p>

		<p>meillä Suomessa sama insuliinihoidolle ja tuottavuuskustannuksille: Suomen valtio. Yhteisestä veronmaksajilta kootusta pussista rahoitetaan sekä korvattavat lääkkeet että sairauspoissaolot ja ennenaikaiset eläkkeet; vaikkakin nykytilanteessa rahat otetaan ”eri taskusta”.</p>	<p>raportointia siitä, miten tuottavuuskustannusten huomioon ottaminen vaikutti eri insuliinilaatujen kustannustehokkuuteen. Nykyisellään raportin lukijalle tämä jää epäselväksi. Asia ei ole merkityksetön: tuottavuuskustannukset muodostavat Tampereen yliopiston terveystieteen laitoksen selvityksen mukaan vähän yli puolet diabeteksen aiheuttamista kokonaiskustannuksista yhteiskunnalle.</p>
--	--	--	---

Lopullisen arviointiraportin tekstiversio on ollut saatavilla Fimean verkkosivuilla 30.11.2012 lähtien. Tämän jälkeen kliininen asiantuntija Eeva S. Leinonen on toimittanut erillisen kommentin 12.12.2012:

Kommentit Fimean Lääkehoitojen arviointi -prosessin laatimaan raporttiin ”Glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliiniin verrattuna”.

Minua pyydettiin kliinisenä asiantuntijana kommentoimaan otsikossa mainittua raporttia. Toimin kliinisenä arvioijana Fimean lääkevalmisteiden arviointi -prosessissa, eri yksikössä kuin raportin laatinut Lääkehoitojen arviointi -prosessi. Olen taustaltani diabetologi: yli 20 vuotta kliinistä kokemusta tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidosta, lisäksi tyyppin 2 diabetekseen liittyvää tutkimustyötä ja väitöskirja, sekä usean vuoden kokemus diabeteslääkkeitä tuottavasta lääkeyrityksestä Eli Lillystä (jonka tuotteisiin ei toistaiseksi kuulu pitkävaikutteista analogi-insuliinia). En ole osallistunut raportin kirjoittamiseen tai tutkimusaineiston analysointiin, ja tällä perusteella työnantajani Fimea katsoi, että en olisi jäävi antamaan raportista kliinisiä kommentteja.

Mielestäni analysoidun tutkimusaineiston perusteella tehdyt johtopäätökset on esitetty maltillisesti. Kuitenkin raportissa olisi pitänyt laajemmin diskutoida tutkimusaineiston rajoitteet ja ottaa ne huomioon johtopäätöksiä tehtäessä.

Pitkävaikutteisten insuliinianalogien ja NPH-insuliinin väliset erot vaikutusprofiilissa ja imeytymisessä tuottavat potilaan kannalta sellaisia eroja, joiden mittaaminen tutkimuksella on vaikeaa ja vaatisi helposti vuosia tai vuosikymmeniä jatkuvaa seurantaa; näitä ovat esimerkiksi seuraavat tyyppin 1 diabeteksen monipistoshoidossa tulevat haitat NPH-insuliinilla verrattuna pitkävaikutteiseen analogi-insuliiniin:

- Päivittäisen pistosmäärän suurempi määrä NPH-insuliinia käytettäessä jokaisena päivänä elämän loppuun saakka: pistosmäärä nousee noin 5-7 pistoksesta noin 7-8 pistokseen (NPH:ta pistetään kolmasti, detemir-insuliinia kahdesti ja glargiini-insuliinia kerran päivässä).
- Vaihtelevampi perusinsuliinitaso, koska NPH-insuliinin imeytyminen vaihtelee enemmän kuin pitkävaikutteisten insuliinianalogien. Tästä seuraa lisääntynyt tarve verensokerin omaseurantaan, jota muutenkin monipistoshoidossa joudutaan tekemään useita kertoja päivässä sormenpäältä otettavalla verinäytteellä.
- NPH-insuliinin päivällä (aamupistos) ja illalla (iltapäivän pistos) aiheuttamat insuliinin huippuvaikutukset päivään ja iltaan. Kun näiden lisäksi monipistoshoidossa tulevat aterioiden jälkeiset ateriainsuliinin huippuvaikutukset, insuliinihoito estää harrastamasta liikuntaa. Analogi-insuliineja käytettäessä liikunta on mahdollista ateriainsuliinihuipun ohi mentyä. Lisäksi tulee tarvetta ylimääräisiin välipaloihin aterioiden välillä, mikä vaikeuttaa ruokavalion noudattamista.
- NPH-insuliinin huippuvaikutus yöllä (iltapistos) tulee liian aikaisin, ennen aamuyön kortisolierityksestä johtuvaa verensokerin nousua. Tästä seuraa yöhypoglykemioita, jota

häiritsevät diabetespotilaan, hänen puolisonsa tai vanhempansa yöunta, johtavat toisinaan fataaliin lopputulokseen, jos diabetespotilas ei herääkään hypoglykemiaan, päiväaikaiseen verensokerin nousuun rekyynä yölliselle hypoglykemialle, päiväväsyyksen seurauksiin työelämässä ja liikenteessä, perhedynamiikan haitallisiin muutoksiin, kun perheenjäsenet joutuvat vahtimaan diabetespotilaan yöllistä selviämistä jne.

Johtopäätös ” *Pitkävaikutteisten insuliinianalogien ja NPH-insuliinin väliset erot terveysvaikutuksissa laaturaportteilla elinvuosilla mitattuna ovat kuitenkin erittäin pieniä.*” perustuukin mielestäni enemmän siihen, että elämänlaadun eroja ei ole tutkimuksissa riittäväällä tarkkuudella mitattu, kuin siihen, että eroja ei olisi olemassa. Kun tutkimusnäyttö sotii diabetespotilaiden, diabetologien ja diabeteshoitajien ns. hiljaista tietoa vastaan, nämä asiat olisi ollut hyvä avata raportin diskussiossa.

Tyypin 2 diabetespotilaat ovat keskenään hyvin erilaisia. Kliinisen kokemuksen perusteella iltainsuliinihoidossa NPH-insuliini toimii usein hyvin tyypin 2 diabetespotilailla, jos sen pistää juuri ennen maatamenoaa. NPH-insuliinin vaikutuskäyrä on osalla lihavista tyypin 2 diabetespotilaista laakeampi kuin tyypin 1 diabetespotilailla, jolloin vaikutushuipun osuttaminen aamuyön kortisolipiikkiin kohdalle onnistuu osalla potilaista, ja maksan yöllisen glukoosintuotannon jarruttaminen aamun sokeriarvon korjaamiseksi onnistuu ilman haitallisia yöhypoglykemioita. Kuitenkin osalla tyypin 2 diabetespotilaista todetaan, samoin kuin tyypin 1 diabetespotilailla, että NPH-insuliinin vaikutushuippu yöllä tulee liian varhain ja johtaa yöhypoglykemiaan.

Kun tyypin 2 diabeteksessä insuliinituotanto vuosien mittaan väijäämättä hiipuu, insuliinin pistosmääriä joudutaan lisäämään ja siirtymään monipistosinsuliinihoitoon. Viimeistään tässä vaiheessa useimmilla tyypin 2 diabetespotilailla analogi-insuliini toimii paremmin kuin NPH-insuliini perusinsuliinitarpeen kattamisessa. Lisäksi osalla ns. tyypin 2 diabetespotilaista on kuitenkin jo lähtökohtaisesti niukka insuliinintuotanto, jolloin tilanne on samantyyppinen kuin tyypin 1 diabetespotilailla, ja laakea perusinsuliini toimii paremmin kuin huipukas. Diabeteksen etiologinen luokittelu on kaikkiaan kirjavaa, ja esim. LADA-diabeteksen erottaminen tyypin 2 diabeteksestä on alkuvaiheessa usein hankalaa.

Tyypin 2 diabetespotilaiden osalla insuliinin laadun valinnan tulee toisin sanottuna tapahtua yksilöllisen räätälöinnin perusteella, ja osalla parempi perusinsuliinivalinta on NPH- ja osalla analogi-insuliini.

Olisin toivonut, että kirjoittajat olisivat paremmin avanneet tutkimustuloksia tuottavuuskustannusten vaikuttavuuden osalta. Diabeteksen hoidossa tuottavuuskustannukset (kuten sairauspoissaolot ja ennenaikainen eläkkeelle jääminen) muodostavat tuoreehkon suomalaisen selvityksen mukaan yli puolet diabeteksestä yhteiskunnalle koituvista kokonaiskustannuksista - siis enemmän kuin lääkkeet, sairaalahoidot ja muut hoidot yhteensä (Jarvala et al. Diabeteksen kustannukset Suomessa 1998–2007, Tampereen yliopisto, Kansallinen diabetesohjelma Dehko, 2010). Raportin mukaan ”*Tutkimuksissa oli yleensä valittu maksajan näkökulma, mutta joissakin tutkimuksissa oli huomioitu myös tuottavuuskustannukset.*”

Yleisesti ottaen tuottavuuskustannusten huomioiminen paransi insuliinianalogien kustannusvaikuttavuutta NPH-insuliiniin verrattuna." Nähdäkseni "maksajan näkökulma" on tässä liian tiukasti rajattu: lääkekorvausten lisäksi myös julkisen terveydenhuollon ja sairauspoissaolot, diabeteskomplikaatioiden aiheuttamat kustannukset sekä eläkkeet kustannetaan yhteiskunnan toimesta.

Vaikka kliinisen kokemukseen perustuva ns. hiljainen tieto onkin vaikeammin tutkimuksella osoitettavissa oikeaksi kuin esimerkiksi keskimääräistä verensokeritasoa koskeva tieto, niin se on kuitenkin johtanut kliinistä hoitoa nykyiseen suuntaan, jossa tyyppin 1 diabetespotilaat hoidetaan lähes poikkeuksetta analogi-insuliineilla ja tyyppin 2 diabetespotilaat yksilöllisesti sopivilla insuliinilaaduilla, joko humaani- tai analogi-insuliineilla.

Hoitokäytännön muutos on johtunut siitä, että uudet insuliinilaadut ovat helpottaneet hoitoa, joka edelleen on haastavaa: miten pitää elintärkeän hormonin veripitoisuus paasto- ja aterianjälkeisessä tilanteessa tasolla, joka ei johda fataaliin hypoglykemiaan eikä toisaalta ole jatkuvasti korkea ja johda invalidisoiviin ja elämää lyhentäviin elinmuutoksiin.

Nimi: Mikko Honkasalo
Organisaatio: Nurmijärven terveyskeskus
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö (diabeteslääkäri)

Olen ihmetellyt koko ajan kolleegoiden pyrkimystä lopettaa kaikki NPH-hoidot ja siirtyä pitkävaikutteisiin analogeihin. Hyvin tiedämme, ettei siirtyminen ole parantanut 1-tyypin diabeetikoiden HbA1c-tasoa, liekö oikeasti vähentänyt hypojakaan. Omassa kunnassani oli hypojen määrä tutkitusti samanlainen glargiinin ja NPH:n käyttäjillä siinä vaiheessa, kun molempia oli noin puolet insuliinihoitoisista. Toki hypoherkimmät siirtyivät ensin glargiinin käyttäjiksi ja glargiinia oli alkuun tapana käyttää aivan liian suurin annoksin. DM 2:ssa etenkin Levemirin yksikkömäärät nousevat herkästi huimaaviksi ja potilaiden kertoman mukaan sokerit eivät juurikaan nouse, vaikka he jättävät tuon jättiannoksen pistämättä. Omista potilaistani monet 40-60 vuotta DM 1:ä sairastaneista potilaista ovat edelleen NPH:n ja lyhytvaikutteisen insuliinin kombinaatiohoidossa. Näiden ihmisten hoitotasapaino on usein erinomainen.

Nimi: Arja Ojalampi
Organisaatio: Hyks Meilahti endokrinologian pkl
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Diabetes on yksilöllinen sairaus ja on hyvä, että insuliineissa on vaihtoehtoja, jotta diabeetikoille voidaan valita parhaiten vaikuttava insuliini, joka mahdollistaa hyvän hoitotasapainon turvallisesti.

Potilashaastattelun toteutuksessa ihmetyttää haastateltavien todella pieni määrä (10 henkilöä) sekä nuorten puuttuminen kokonaan ryhmästä. Näin pienellä ryhmällä toteutetusta haastattelusta ei voida tehdä kovin kattavia johtopäätöksiä.

Nimi: Taru Hallinen ja Erkki Soini
Organisaatio: ESIOR Oy
Pääasiallinen toimenkuva: Terveystalouskonsultti

HTA-arviointi vaikuttaa keskeneräiseltä ollakseen ns. laaja arviointi, koska siitä puuttuu käytännössä kokonaan selvitys valmistajien kustannusvaikuttavuudesta Suomessa. Tällöin itse raportin uutuusarvo ei ole suuri.

Raportissa referoidaan Kanadan ja Ison-Britannian viranomaisten omien maidensa olosuhteisiin tekemiä kustannusvaikuttavuus selvityksiä, mutta kyseisten selvitysten soveltuvuutta Suomeen ei arvioida millään tavalla. Myöskään kyseisten tutkimusten oletuksia, menetelmiä ja muuttujarvoja ei ole raportoitu eikä laatua arvioitu.

Arviointia voidaan pitää jossain määrin "harhaisena" (=biased), koska siinä on käsitelty ainoastaan kahta kustannusvaikuttavuusarviointia siitä huolimatta, että arviointiryhmä on identifioinut peräti 23 tarkastelun kohteena asiaa käsittelevää tutkimusta Suomesta ja ulkomailta. Ilmeisesti perustelemattomana lähtöoletuksena on, että viranomaisten tekemä työ olisi lähtökohtaisesti "harhatonta" ja/tai virheetöntä ja lääketeollisuuden sponsoroima työ taas "harhaista" ja/tai virheellistä.

Puolueettomaksi tarkoitettussa arvioinnissa kaikki tutkimukset tulisi nähdä tekijästä riippumatta ensin arvioida samoja laatukriteereitä käyttämällä ja vasta tämän perusteella päätellä, mitkä tutkimukset ovat tutkimuskysymyksen kannalta relevantteja.

Kun kyseessä on valmisteet, jotka ovat olleet pitkään markkinoilla ja laajassa käytössä, olisi paikallaan laajentaa vaikutusten arviointi koskemaan myös vaikuttavuustutkimuksia (ns. real-life tutkimukset).

Luonnok- sen sivu- numero	Rivi- numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
12	18-	Jää avoimeksi, miten tässä on luokiteltu tyyppin 1 ja 2 diabeetikot. FinDMII-menetelmäraportissa olevat potilasmäärät eroavat tässä raportoiduista ja menetelmäraportin määritelmien mukaan osa insuliinia käyttävistä tyyppin 2 diabeetikoista on ehkä luokiteltu insuliiniriippuvaisiksi (eli pääosin tyyppin 1 diabeetikoiksi). Onko arviointiraportissa esitetyissä luvuissa mahdollisesti korjattu juuri tätä ongelmaa ja miten se on toteutettu?	Kuvatkaa, miten potilaat on luokiteltu tyyppin 1 ja 2 diabeetikoiksi.
12	21	Tyyppin diabeetikojen keski-ikä kohdalle on ilmeisesti kirjattu vahingossa miesten osuus tyyppin 2 diabeetikoista taulukosta 5.	Taulukon 5 perusteella keski-ikä on 66,4 vuotta.
13	5	Olisiko Fimean mahdollista raportoida erikseen potilaiden sairastavuutta/taustaominaisuuksia esimerkiksi eri ikäisillä diabeetikoilla tai diabeteksen keston/käytetyn hoidon mukaan? Näistä tiedoista olisi hyötyä kaikille, jotka tekevät kustannusvaikuttavuusarvioiteja diabeteksen hoitoon tarkoitetuista valmisteista, arvioivat sairauden taakkaa, tarkastelevat sairauden kehitystä tai arvioivat eri hoitovaihtoehtojen vertailtavuutta (potilaspopulaatioiden samankaltaisuutta).	
17	12	Voisitteko perustella, miksi nimenomaan IQWIQin arviointi on otettu työn perustaksi?	
19	1-	Taulukoissa olisi hyvä mainita, että siinä on tarkasteltu suoraan HbA1c-arvoja ottamatta huomioon käytettyjä insuliiniannoksia. Esimerkiksi tutkimuksessa 4016 oli selkeitä eroja käytetyssä annoksessa glargiinin ja NPH:n välillä ja toisaalta ateriainsuliiniannokset poikkesivat myös selvästi toisistaan.	
20	42	"Sairaalloisuus" vai sairastavuus tai komplikaatioiden ilmaantuvuus hoidon aikana?	
24	47	Kommenteissa tai aiemmin luvussa olisi ehkä paikallaan mainita, että tutkimuksissa voidaan saada erilaista näyttöä hypoglykemioiden esiintyvyydestä esimerkiksi siksi, että tutkimusten verensokeritavoitteet ovat olleet erilaisia: pyrittäessä matalampiin paasto-arvoihin, riski	

		hypoglykemioihin kasvaa.	
26	20-21	Tässä yhteydessä olisi varmaan paikallaan mainita, että kaksi tutkimusta oli tehty myös Suomesta.	
27	1-5	Tavoitteena ei kai tulisikaan olla tutkimusten keskinäinen vertailu vaan sen arvioiminen, voidaanko identifioitujen tutkimusten tuloksia hyödyntää Suomessa? Pelkkä tulosten tai johtopäätösten tarkastelu ei ole tähän tarkoitukseen riittävää. Fimean suosituksessa listataan 5 eri osa-alueita, joita tässä kohtaa tulisi tarkastella, jotta voidaan päätellä, voiko toisiin maihin laadittuja selvityksiä ylipäänsä hyödyntää Suomessa.	Taloudellisen osion toteutus on huomattavan keskeneräinen eli siihen pitäisi lisätä ne elementit, joita Fimean omassa suosituksessa ohjeistetaan.
27	40-43	Väite siitä, ettei tutkimusten toteutustapoja, menetelmällisiä valintoja tai laatua voitaisi mitenkään arvioida ilman päätösmallia ei pidä mielestämme paikkaansa. Vastaavasti voitaisiin väittää, ettei klinisen tutkimuksen laatua voitaisi arvioida, koska alkuperäisdata ei ole arviointiryhmän käytössä. Julkaistujen tutkimusten laadun arviointiin on kehitetty tarkastuslistoja, joista yksi versio on myös Fimean ohjeistuksen liitteessä. Esiin nostettujen tutkimusten eroille löytyy todennäköisesti täysin loogiset syyt alkuperäisjulkaisuista, jolloin arviointiryhmän tulisi tarkastella tutkimuksia yksityiskohtaisemmin sen selvittämiseksi, mitä arviointia voidaan pitää Fimean tutkimuskysymyksen kannalta relevantimpana.	
28	12-34	Sidonnaisuustarkastelun tarkoitus jää tässä yhteydessä epäselväksi. Tutkimusten laadun arviointi olisi parempi tapa analysoida tätä kysymystä kuin ”vihjailu” siihen suuntaan, että teollisuuden sponsoroimat tutkimukset olisivat lähtökohtaisesti huonompia kuin julkistoimijoiden sillä perustella, että julkaistut tutkimustulokset ovat lääkeyrityksille suotuisia. Aiheesta tehty meta-analyysi (<i>BMJ 2003;326:1167</i>) ei tue näkemystä siitä, että teollisuuden sponsoroimat tutkimukset olisivat laadullisesti heikompia. On myös perustelematonta olettaa, että julkistoimijat kaikissa maissa olisivat täysin vapaita harhasta. Esimerkiksi pyrkimys lääkebudjetin minimointiin voisi aiheuttaa harhaa arviointeihin, mutta mahdollisen harhan ”suunta” olisi päinvastainen kuin myyntiluvan haltijoilla.	
29	9-29	Tutkimusten valintaa ei ole perusteltu riittävästi. Lähtökohtana tulisi kai olla, että kyseiset	

		<p>tutkimukset on todettu laadultaan parhaiksi ja parhaiten Suomen olosuhteita vastaaviksi esim. hoitokäytännöiltään ja kustannuksiltaan? Miksi myyntiluvan haltijoiden toteuttamat arvioinnit eivät olisi tasapuolisia, kun useampi myyntiluvan haltija on selvityksiä tehnyt ja julkaissut?</p>	
29-32		<p>Arviointiryhmä ei raportoi referoiduissa tutkimuksissa käytettyjä oletuksia, menetelmiä, kustannuksia tai elämänlaatuestimaatteja. Näiden tutkimusten oletetaan siis ilmeisesti olevan suoraan sellaisenaan Suomeen soveltuvia vain siksi, että ne ovat julkistoimijoiden toteuttamia?</p>	<p>Lisätää perustelut ja vertailut Suomen tilanteeseen</p>
29-32		<p>Arvioinnin kliininen osuus perustuu Saksan arviointiyksikössä (IQWiG) toteutettuun työhön, jota on täydennetty kirjallisuuskatsauksella. Kyseisessä arviointityössä on huomioitu kliiniset tutkimukset, joiden vähimmäiskesto oli 24 viikkoa. Tähän nähden on hieman ristiriitaista, että taloudellisen arvioinnin osioon on valikoitu kaksi kustannusvaikuttavuustutkimusta, jotka perustuvat sellaisiin meta-analyyseihin, joihin on otettu mukaan kestoaltaan selkeästi lyhyempiä kliinisiä tutkimuksia (esim. 4 vkoa), joiden aikana hoitojen eroja ei todellisuudessa edes ole mahdollista saada selville. Arviointiraportissa myös todetaan kliinisistä tutkimuksista sivulla 18: ”Tulosten raportoinnissa oli merkittävää vaihtelua, mistä johtuen niiden vertaileminen oli jokseenkin mahdotonta. Näistä syistä johtuen tuloksia ei yhdistetty meta-analyysin avulla.” Kuinka valituissa julkistoimijoiden arvioinneissa oli onnistuttu kiertämään tämä ongelma?</p>	
		<p>Olisi hyvä, jos arviointiryhmä tarkastaisi Waughn ym:n ja Cameronin ym:n selvityksien taustalla olevien meta-analyysien luotettavuuden. Kumpikin meta-analyysi vaikuttaisi olevan toteutettu siten, ettei ole analysoitu muutoksia HbA1c-arvoissa (lähtötilanteen HbA1c-arvo vakioiden) tutkimuksen aikana vaan päätepisteen HbA1c-arvoja (ilmeisesti olettaen, että lähtötilanteen arvot ovat olleet täsmälleen samat). Tähän viittaisi esimerkiksi se, että Massi-Benedetti ym:n (2003) tutkimuksesta raportoidaan tulokseksi glargiini-NPH-vertailussa 0.02 (-0.17-0.21) eli suurempi alenema NPH-insuliinille. Kuitenkin tutkimusjulkaisussa HbA1c-alenema oli glargininsuliinilla -0.46% ja NPH-insuliinilla -0.38%. Meta-analyyseissä esitettyihin lukuihin päädytään ottamalla glargin- ja NPH-insuliiniryhmien päätepisteen HbA1c-arvot. Tällöin ei oteta huomioon sitä, että lähtöarvot eivät olleet täsmälleen samat (9.0% glargininsuliinilla ja 8.9%</p>	

		NPH-insuliinilla). Myös esim. Riddlen alkuperäistutkimuksessa raportoidaan hoitojen väliseksi eroksi -0.03 (-0.13-0.08) meta-analyyseissä esitetyn -0.01 (-0.14-0.12) sijasta. Oletettavasti sama ongelma on kaikissa muissakin meta-analyysissä mukana olevien tutkimusten tulosten käsittelyssä.	
		Molemmissa julkistahojen arvioinneissa annostieto on otettu sekundaarisista lähteistä. Toisin sanoen annostieto ei ole peräisin niistä tutkimuksista, joista meta-analyysi tehoeroista on tehty. Suomen virallinen ohje terveystaloudellisista selvityksistä edellyttää, että annostiedon tulee olla peräisin samasta lähteestä kuin tehotiedon. Tämä on myös perusteltua, koska insuliinilla ja lääkkeillä ylipäänsä nämä kaksi ovat selkeässä yhteydessä toisiinsa. Jos annokset ovat suurempia kuin tutkimuksissa, joista vaikuttavuustieto on peräisin, NPH-insuliinin ja insuliinianalogien kustannuseroja liioitellaan. Tyypin 2 diabeteksen glargiini-NPH-vertailujen perusteella vaikuttaisi siltä, että oletetut annokset ovat liian suuria (meta-analyyseiin sisällytetyissä tutkimuksissa, joissa annos oli raportoitu, annokset vaihteli 20-70 IU/päivä. Painotettuna päiväannos olisi ollut Waughnin tutkimuksessa arvioilta 38IU/päivä, terveystoustitutkimuksessa oletetun 45-48 IU:n sijaan.).	Raportoikaa tutkimuksien insuliiniannokset vaikuttavuusosiossa ja verratkaa niitä arvioissa käytettyihin.
		Käytettyjen arviointien lääkekustannukset vaikuttavat eroavan suomalaisista. Kummankaan julkistoimijan raportit eivät suoraan kerro insuliiniyksikön kustannusta vaan sen joutuu päättelemään. Waughn tutkimuksesta kustannusta on lisäksi vaikea päätellä. Onko päivähinta laskettu painoindeksin (BMI) vai painon perusteella? Jos BMI:n, niin ilmeisesti miehille ja naisille on oletettu sama insuliiniannos, jos BMI on sama, vaikka paino eroaisi huomattavasti toisistaan?	Raportoikaa julkistoimijoiden arvioinneissa käytetyt lääkekustannukset läpinäkyvästi ja verratkaa niitä suomalaisiin.
		Käytettyjen arviointien terveydentilojen kustannukset eroavat suomalaisista. Esim. Waughn arvioinnissa aivohalvauksesta oletetaan tulevan tapahtuman jälkeen kustannuksia vähemmän kuin sydäninfarktista eli vain noin 840 euroa vuodessa. Tämä on selkeästi vähemmän kuin esim. Meretojan ym. arviot Suomesta (Stroke 2011;42). Sokeuden arvioidaan aiheuttavan vuodessa kustannuksia vain 1900 euroa (eikä sosiaalipuolen kustannuksia huomioida?) ja loppuvaiheen munuaissairaudesta 42 000 euroa (Suomessa hemodialyysin kustannukset olivat vuoden 1997 rahassa jo tätä suurempia eli 47 300	Raportoikaa julkistoimijoiden arvioinneissa käytetyt kustannukset läpinäkyvästi ja verratkaa niitä suomalaisiin.

		euroa, Salonen ym. Am J Kidney Dis 2003;42:1228-38). Cameronin tutkimuksen kustannukset ovat lähempänä suomalaisia, mutta he ovat ilmeisesti olettaneet, että dialyysistä ja perifeerisestä valtimosairaudesta aiheutuu kustannuksia vain ensimmäisenä vuotena?	
		Käytettyjen arviointien elämänlaatuvaikutukset eroavat Suomessa raportoiduista. Cameronin arvioinnissa on käytetty elämänlaatuestimaatteja, jotka on saatu useampaa eri menetelmää käyttämällä. Esimerkiksi aivoinfarktin pysyväksi haitaksi on arvioitu -0.04, kun Suomesta disutiliteetiksi on raportoitu -0.09 (Saarni ym. 2006) ja vastaavasti sydämen vajaatoiminnan pysyväksi haitaksi -0.018, kun Suomesta on raportoitu haitaksi -0.044. Waughnin arvioinnissa taas disutiliteetit on oletettu suuremmiksi.	Raportoikaa julkistoimijoiden arvioinneissa käytetyt estimaatit läpinäkyvästi ja verratkaa niitä suomalaisiin.
31	37-40	On olemassa tutkimusnäyttöä siitä, että hypoglykemian pelko on yhteydessä tapahtumien määrään, joskaan ei lineaarisesti (kts. esim. Currie ym., johon Waughn viittaa).	
32	4-6	Sidonnaisuustarkastelun sijaan, tutkimusten eroja voisi tarkastella esimerkiksi juuri hypoglykemia tapahtumien ja hypoglykemiapelon mallintamisen osalta, koska arviointiryhmä on havainnut, että näillä oletuksilla on tuloksiin huomattava vaikutus. Tämän jälkeen olisi paikallaan näytön valossa arvioida, minkä arvioinnin oletukset ovat tässä suhteessa perusteltuja.	
32	18-20	Tutkimusten perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä kustannusvaikuttavuudesta Suomessa. Oikeasti näiden arviointien perusteella ei voida luotettavasti arvioida edes kustannusvaikuttavuutta kohdemaissa, jos tosiaan meta-analyyseissä on virhe (kuten vaikuttaisi) ja jos lääkeannokset on oletettu suuremmiksi kuin ne olivat tutkimuksissa, joista tehotiedot ovat peräisin.	"vaikuttaa siltä, että hoidossa Kanadassa ja Englannissa."
32	46-47	Pelkkä lääkekustannusten tarkastelu ei ole riittävää. Kun NPH-insuliinia voidaan pistää useita kertoja päivässä, potilas saattaa tarvita hoidon toteuttamiseen enemmän neuloja ja testiliuskoja. Saksassa tehdyissä havainnoivissa tutkimuksissa NPH-insuliinin ja glargininsuliinin kustannuserot ovat tämän takia pienempiä kuin pelkkien lääkekustannusten perusteella voitaisiin päätellä. Molempien julkisarviointien oletuksiin on kuulunut, että nämä muut kustannukset ovat kaikilla insuliineilla samoja. Onko oletus täysin perusteltu?	

34	17-19	Mistä nämä potilaat rekrytoitiin?	
34	19-21	Kuinka moni potilaista käytti kutakin insuliinia? Olivatko he ominaisuuksiltaan samankaltaisia?	
34	32-36	Montako näitä käyttäjiä oli ?	
34		Erojen luettelointi hoidoittain voi olla harhaanjohtavaa, kun potilaita oli todella vähän. Olisiko mahdollista tehdä aiheesta myös kirjallisuuskatsaus, jos sattuisi löytymään suuremmilla potilasotoksilla tehtyjä tutkimuksia samasta aiheesta?	

Nimi: Heimo Kovanen
Organisaatio: Honkaharjun sairaala, Imatran kaupunki
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

On hyvä, että käytössä on vaikutukseltaan erilaisia perusinsuliineja. Aina ei vaihtoa tehdä NPH:sta Lantukseen tai Levemiriin, joskus myös toisin päin. Vanhuksilla ja muilla heikon munuaisfnktion omaavilla voi jopa NPH:n vaikutusaika olla yli 24 h

Nimi: Saara Metso
Organisaatio: TAYS sisätautien vastuualue
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Arviointiraportti ei valitettavasti kykene luotettavasti vastaamaan arviointisuunnitelman tavoitteeseen selvittää glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliiniin verrattuna sekä glargiini ja detemir-insuliinien mahdollinen ero tässä suhteessa. Raportin lukija odottaa saavansa uutta tietoa esitetystä arviointikysymyksestä. Sitä raportissa ei tuotettu juuri lainkaan.

Raportin luotettavuutta heikensivät mm. seuraavat seikat :

1. Toteutettu diabeetikoiden haastattelututkimus jäi pilotoinnin tasolle, koska haastateltavien lukumäärä jäi pieneksi ja valikoituneeksi. Nuorten, perheellisten, työssä käyvien ja miesten ääntä ei saatu kuuluviin. Tyyppin 2 diabeetikoiden haastattelut oli toteutettu ryhmähaastatteluna, jossa tyypillisesti vain joidenkin ryhmän jäsenten ääni kuuluu. Insuliinista toiseen vaihtaneita tyyppin 2 diabeetikoita oli vähän. Kolmesta tyyppin 1 diabeetikosta osa oli haastatteluhetkellä siirtynyt pumppuhoitoon, johon päädyttyäessä hoidossa on yleensä ollut erityisiä ongelmia.
2. Taloudellinen arviointi perustui tyyppin 2 diabeteksen hoidon osalta kahteen julkaisuun (Waugh ym. 2010 ja Cameron ym. 2009) ja tyyppin 1 diabeteksen osalta yhteen julkaisuun (Cameron ym. 2009). Suuri määrä tehtyjä tutkimuksia jätettiin huomioimatta sillä perusteella, että julkishallinnollisen toimijan tekemän tutkimuksen oletettiin olevan

puolueettomampi kuin tutkimuksen, jossa myyntiluvan haltijan on ilmoitettu osallistuneen tutkimuksen rahoitukseen, vähintään yksi kirjoittajista on ilmoitettu työskentelevän myyntiluvan haltijan palveluksessa tai kirjoittajilla on taloudellisia yhteyksiä arvioinnin kannalta merkittäviin toimijoihin tai muita arvioinnin kannalta merkittäviä ilmoitettuja sidonnaisuuksia. Käsittääkseni on olemassa tilastollisia keinoja hallita ja arvioida erilaisten tutkimusasetelmien ja painotusten vaikutusta tutkimustulokseen. Tällaisten menetelmien käyttö tai vähintään perustelu, miksi niitä ei voisi käyttää, herättäisi luottamusta tämän raportin puolueettomuutta kohtaan.

Tutkimuskysymykseen voisi saada lisävalaisua mm. seuraavin keinoin:

1. Pitkävaikutteiset insuliinianalogit ovat olleet Suomessa reseptillä saatavissa vuodesta 2004 alkaen. KELA:n, HILMO:n, Tilastokeskuksen ja Väestörekisterin tietoja yhdistämällä saataisiin tieto, onko NPH:n, glargiinin ja detemirin käyttäjien välillä eroa vakavien hypoglykemioiden esiintymisen, kuolleisuuden, neuropatiakipuun käytettävien lääkkeiden käytön, sairaalahoitoon tai amputaatioihin johtaneiden jalkahaavojen esiintymisen, sairauspäivien, depressiolääkkien käytön tai eläkkeelle joutumisen suhteen.
2. Jos insuliinien korvattavuutta päätetään rajoittaa, ainakin edellä olevia asioita tulisi prospektiivisesti seurata.
3. Raportista puuttuu systemaattisesti kerätty terveydenhuollon ammattilaisten näkemys analogien ja NPH-insuliinien hoidollisesta arvosta.

Nimi: Tero Kangas, LT, professori

Organisaatio: -

Pääasiallinen toimenkuva: Asiantuntija, eläkkeellä

Tyyppi 1 diabetes (T1) käsitellään pinnallisesti huomioimatta sen perusongelmia:

- 1) Mahdollisen remissiovaiheen jälkeen T1 muuttuu täydelliseksi insuliinipuutosdiabetekseksi, jolloin (sokeri-) aineen-vaihdunta on täysin eksogeenisen insuliinin varassa. Jos tässä vaiheessa lopetetaan insuliini antaminen niin, riippuen käytetystä insuliinihoidosta, elimistöön kehittyy täydellinen insuliinin puutos. Sen seurauksena kehittyy viimeistään 6 tunnissa ketoosi ja 12 tunnissa ketoasidoosi, joka hoitamattomana johtaa kuolemaan 12-36 tunnin kuluessa.
- 2) Insuliinipuutosdiabetes on kliinisesti ja hoidollisesti erittäin yksilöllinen sairaus: Kahta hoidollisesti samanlaista insuliinipuutos-diabeetikkoa ei ole. Tästä seuraa, ettei heidän hoidossaan voida käyttää hoidollisia keskiarvoja eikä päivästä toiseen samoja insuliiniannoksia.
- 3) Täydellisessä insuliinin puutteessa pyritään insuliinihoidolla jäljittelemään fysiologista insuliinin eritystä, joka jakautuu peruseritykseen, joka hoitaa perusaineenvaihduntaa, ja ateriainsuliineihin, joilla pyritään kattamaan ensisijaisesti ateroiden hiilihydraattien, mutta kontrolloimaan myös valkuaisaineiden aineenvaihdunta ja kontrolloimaton rasvojen hajoaminen.
- 4) Insuliini ei kuitenkaan ole ainoa, joskin keskeinen, sokeiraineenvaihdunnan säätelijä. Insuliinipuutosdiabeteksessä sen käyttö pitää tasapainottaa ateroiden hiilihydraattimäärien,

liikunnan ja erilaisten stressien aiheuttamien insuliinitapeen muutosten kanssa. Näiden tekijöiden kontrolloiminen insuliinilaatujen vertailussa jää useimmiten epämääräiseksi, minkä takia tuloksien tulkinta jää myös kyseenalaiseksi.

5) Insuliinipuutosdiabeteksen yksilöllisen luonteen takia mikään yksityinen insuliinihoidon malli tai yksityinen insuliinilaatu ei koskaan sovi kaikille, vaan kaikki insuliinilaadut ja -hoitomallit ovat hyviä, mutta eivät koskaan kaikille. Samasta syystä erilaisten insuliinivalmisteiden vertailutukimusten tukosia on käytännössä vaikeaa soveltaa yktyiseen diabeetikoon, minkä takia parhaan hoito-tuloksen saavuttaminen joudutaan aina hakemaan kliinisen kokeilun avulla.

6) Keskeinen ongelma erilaisissa insuliinitutkimuksissa insuliinipuutosdiabeetikoilla on niiden tilastollinen tarkastelu, joka tavanomaisesti suoritetaan keskiarvoilla. Keksiarvot kätkevät tehokkaasti insuliinin-puutosdiabeteksen yksilöllisyyden varoiminen. Mikäli tilastollinen analyysi suoritettaisiin esimerkiksi kvintileinä, tulisivat ääripäiden ominaisuudet ja erot esiin. Näin ei kuitenkaan ole tehty ja siksi tuloksien luotettava tulkinta onkin yleensä käytännössä vaikeaa, ellei mahdotonta.

7) Insuliinipuutosdiabetes kehittyy autoimmuuniprosessin seurauksena joko tyypin 1 diabeteksestä tai myös LADasta tai myös tyypin 2 diabeteksestä, kun siinä insuliiniresistenssin seurauksena haiman insuliinieritys menee ekshaustioon. Insuliinihoitoa tarvitaan yleensä, kun omaa insuliinieritystä on enää jäljellä vain 10-15 % normaalista. Vähäinenkin oma insuliinieritys tasapainottaa aina diabetesta. Tyypin 1 diabeteksessa täydellinen insuliinierityksen loppuminen tapahtuu yleensä nopeasti, viimeistään muutamassa vuodessa, LADassa sen ilmaantuminen voi kestää huomattavasti pidempään ja tyypin 2 diabeteksessa aina pitkään. Tämä jäljellä oleva oma insuliinieritys, ellei sitä ole suljettu pois, sotkee oleellisesti insuliinitutkimuksia ja hämärtää niiden tuloksia insuliinipuutosdiabeteksen kannalta.

Raportissa sivuutetaan valitettavalla tavalla diabeteksen aiheuttamat terveydenhuollon kustannukset hyvin pinnallisella tavalla lainkaan tuomatta esiin niiden rakenteellista jakautumista.

Ainoassa siteeratussa tutkimuksessa verrokkina käytettiin koko väestön keskiarvoa, jolloin myös tutkitut diabeetikot olivat mukana. Tämä ymmärrettävästi merkittävästi vähentää diabeetikkojen hoidon verokkien kustannuksia ylittäviä diabeteksestä johtuvia lisäkustannuksia.

Toisessa aikaisemmin suoritettussa tutkimuksessa (Kangas T. Diabeetikkojen terveystaloudet ja niiden kustannukset. Helsingiläisten diabeetikkojen verrokkikontrolloitu poikkileikkaustutkimus. Sosiaali- ja terveysturvan tutkimuksia 67, Helsinki 2002) käyettiin ikä- ja sukupuoli-vakioituja verrokkeja, jolloin diabeteksen aiheuttamat terveydenhuollon lisäkustannukset saatiin tarkasti esiin. Tällöin diabeteslääkkeiden osuus lisäkustannuksista oli 10,4 % (s. 74). Tässä tutkimuksessa voitiin todeta, että lisäsairauksia saaneiden tyypin 1 diabeetikoiden lisäkustannukset olivat 12-kertaiset verrattuna ilman lisäsairauksia selvinneisiin ja tyypin 2 kohdalla ne olivat 24-kertaiset Tyypin 1 lisäkustannuksista 85 % johtui lisäsairausia saaneista, tyypin 2 puolestaan 92 % ja kaikkien diabeetikkojen 91 % (s. 82 ja kuva 20).

Nämä tutkimustulokset korostavat sitä kuinka tärkeää diabeteksen hoidossa on lisäsairauksien ehkäisy hyvällä hoidolla. Hyvään hoitoon tarvitaan kaikki mahdolliset työkalupakin välineet, myös kaikki käytettävissä olevat insuliinivalmisteet.

Edellä esitetyn perusteella ei ole mahdollista siirtyä takaisin pelkkään NPH-insuliinien käyttöön, vaan pitkävaikutteisia insuliinianalogeja tarvitaan kiistattomasti aina insuliinipuotodiabeteksessa, ja myös tyypin 2 diabeteksessa. Näiden diabeetikkojen hoidon pitää aina olla kokonaisvaltaista ja kaikki erilaiset hoitomahdollisuudet pitää käyttää ja oöoä sallittuja.

En katso mielekkääksi ryhtyä ehdottamaan varsinaisia alla ehdotettuja tekstimuutoksia, mutta toivon, että työryhmänne vakavasti ottaa huomioon edellä esittämäni näkökohdat tässä kysymyksessä.

Nimi: Arponen Eeva
Organisaatio: -
Pääasiallinen toimenkuva: Terveystenhoitaja

Olen tehnyt diabeteshoitajan työtä 6 vuoden ajan Helsingin kaupungin terveysasemalla Vuosaarissa ja nykyään Oulunkylässä.
Esim. Glargiini-insuliini ovat edelleen asiakkaiden keskuudessa suosittu. Asiakas on voinut saada sokeritasapainon hyväksi onnistumatta muilla insuliinivaihtoehdoilla. Glargiinia käytetään tyyppin 2 diabeteksessä kerran päivässä ja tyyppin 1 diabeteksessä myös usein kerran päivässä.
Kustannuksia yhteiskunnalle tulee myös siitä, että NPH-insuliinilla voi tulla herkästi hypoja ja ja se poikii ylimääräisiä yhteydenottoja terveydenhuoltoon. Insuliineissa pitää olla vaihtoehtoja myös tulevaisuudessa.

Nimi: Maarit Wuorela
Organisaatio: Turun kaupunginsairaala
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Kommentoin insuliinianalogien vs. NPH-insuliinin käyttöä geriatriisilla potilailla. Erityisesti näiden potilaiden kohdalla olisi ensiarvoisen tärkeää, että edelleenkin insuliinihoidon voisi optimoida potilaan ja häntä hoitavan henkilökunnan/omaisten tarpeiden mukaan. Insuliinianalogin vs. NPH-insuliinin välinen hintaero jää usein marginaaliseksi, kun otetaan huomioon ne resurssit, joita joudutaan käyttämään iäkkäiden tarvitsemiin pitkiin pistosopetuksiin, insuliinin pistämiseksi tehtäviin kotikäynteihin, sekä hypoglykemioihin, jotka mahdollisesti johtavat pitkäaikaiseen laitoshoidon.

Yhä heikkokuntoisempia ja sairaampia iäkkäitä hoidetaan nykyisin omassa kodissa kotihoidon turvin. Insuliinianalogit ovat merkittävästi helpottaneet kotisairaanhoidon työtä, koska annostelu kerran päivässä vähentää insuliinin pistämiseksi tarvittavia käyntikertoja. Analogin pitkä vaikutusaika on taannut sen, että kotisairaanhoidaja voi käydä pistämässä insuliinin silloin, kun se hänen päivittäiseen ohjelmaansa ja potilaalle parhaiten sopii, ja aikaisemmat hoitajien kiireiset iltakerrokset NPH-insuliinin pistämiseksi on voitu lopettaa kokonaan. On myös paljon iäkkäitä, joilla on käytössä pitkävaikutteinen insuliinianalogi perusinsuliinina ja kerran päivässä ateriapalvelun tuoman aterian yhteydessä lyhytvaikutteinen insuliini. Nämä insuliinit on voitu pistää samaan aikaan, ja pistämään tuleva hoitaja on huolehtinut samalla, että ruoka tulee syöttyä. Pitkävaikutteisten insuliinianalogien aikana kotihoidon toimenkuvaa on voitu rationalisoida ja kohdentaa kotihoidon käynnit potilaan tarpeiden eikä insuliinin vaikutusajan

perusteella. Paluu NPH-insuliinin käyttöön näillä potilailla tulisi merkitsemään joko lisäkustannuksia kotihoidolle käyntien lisääntymisen myötä tai nykyisessä taloudellisessa tilanteessa todennäköisemmin iäkkäiden kotona hoidettujen potilaiden palvelujen heikentymistä, kun resurssit jouduttaisiin suuntaamaan jälleen insuliinipistoskäynteihin.

Muistisairaudet ovat iäkkäillä yleisiä ja pistosopetus on näillä potilailla vaativaa ja aikaa vievää. Iäkkäiden kohdalla olisi erityisen tärkeää, ettei insuliinivalmisteita jouduta vaihtamaan kesken hoidon ja opettelemaan uusia hoitoperiaatteita ja -välineitä. Pitkävaikutteisten analogien etuna iäkkäillä voidaan pitää myös sitä, ettei insuliinia tarvitse NPH-insuliinin tavoin sekoittaa. Jos (ja kun) sekoitus unohtuu, vaihtelevat päivittäin saadut insuliinannokset suurestikin lisäten hypoglykemiariskiä.

Fimean selvityksen perusteella on viitteitä siitä, että yöllisiä hypoglykemioita on NPH-insuliinin käyttäjillä enemmän kuin pitkävaikutteisia insuliinianalogeja käyttävillä. Iäkkäillä hypoglykemiat ovat erityisen vaarallisia, koska iäkkään aivot kestävät hypoglykemioita heikommin kuin nuorempien aivot. Iäkkäillä kuten myös pitkään diabetesta sairastaneilla autonomisen hermoston rappeutumisesta johtuen adrenergiset hypoglykemiasta varottavat oireet voivat puuttua kokonaan ja verensokeri pääsee laskemaan hyvinkin matalaksi ja aivojen kannalta vaaralliseksi ilman oireita. Iäkkäillä hypoglykemiat ovat usein paitsi syvempiä myös pitkäkestoisempia. Toistuvat lievemmätkin hypoglykemiat johtavat kognition laskuun, kaatuiluun ja murtumiin. Seurauksena on lisääntynyt kuolleisuus ja sairaala- ja pitkäaikaisen laitoshoidon tarve.

Odotettavissa oleva elinikä pitenee ja myös diabeetikot elävät nykyisin lähes yhtä pitkään kuin muukin väestö. Diabeetikot joutuvat pitkäaikaiseen laitoshoittoon nuorempina kuin vertailuväestö, tarvitsevat enemmän akuuttisairaanhoidoa ja myös elävät laitoshoidossa muita pidempään (Resnick ym. Diabetes Care 2008;31:257-8). Diabetekseen liittyvästä muistisairaudesta on vasta nyt kertymässä tutkimustietoa. Sen kehittymiseen vaikuttavat ainakin hyperglykemian aste (HbA1c) ja hypoglykemiat (mitä enemmän hypoglykemioita sitä suurempi riski) (Whitmer ym JAMA 2009;301:1565-72). Sokeritasapainon häiriöiden vaikutus muistisairauden kehittymiseen tulee viiveellä, eikä ole helppoa ennustaa näiden paljon resursseja vaativien potilaiden määrää tulevaisuudessa. Olisi kuitenkin hyvä, että lääkkeiden hinnan lisäksi muutkin yhteiskunnalle koituvat kustannukset voitaisiin ottaa jollakin tavalla huomioon, kun tehdään johtopäätöksiä lääkitysten kustannusvaikuttavuudesta.

Nimi: Repo Elja
Organisaatio: Lappeenranta,eksote/Armilan diabetespoliklinikka
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Tuon esiin seuraavia käytännön kokemuksia 5-10 vuoden ajalta perusterveydenhuollon diabetespoliklinikalta ,jossa hoidetaan sekä tyyppi-1 että tyyppi-2 diabeetikoita.

1. NPH-ilta-insuliinin annosta ylöspäin säädettäessä sekä DM 1 että DM 2 potilailla usein tulee rajoittavaksi tekijäksi NPH-annoshuipun aikainen taipumus alkuyön matalan sokerin tilanteisiin. Tämä rajoittaa ilta-annoksen säätämistä siten että verensokerin aamupaasto-arvo olisi tavoitetasolla.
2. DM2 potilaat selviävät yhdellä perusinsuliini-pistoksella uusilla insuliinianalogeilla pidemmän vaikutusajan vuoksi verrattuna NPH-insuliiniin.
3. Varsinkin DM 1 potilailla pikainsuliinin yksikkö/HH arvio on helpompi opetetella ja laskea aterioilla kun ei tarvitse ottaa huomioon NPH-insuliinin huippuvaikutusta ja sen osuutta esim. lounas- ja päivällis- pikainsuliineihin.
4. Tällä hetkellä suurin osa DM1 ja DM2 potilaista käyttää glargiini- ja detemir-insuliineja perusinsuliineina. Mahdollinen insuliinien vaihto takaisin NPH-insuliinin käyttöön olisi käytännössä hankala ja aiheuttaisi lisäkustannuksia uusien poliklinikkakäyntien muodossa ja aiheuttaisi potilaille myös tarpeetonta lisävaivaa.

Nimi: Paula Nikkanen
Organisaatio: Mehiläinen Diabetesklinikka
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Vuodesta 1987 käytännön diabetestyötä tehneen (diabeteshoitaja)näkökulmasta tässä tutkitaan historiallisia asioita. On ammattilaisten aliarvioimista ajatella, että uusia lääkkeitä käytettäisiin vain uutuuden takia. Kyllä NPH-insuliinia edelleen käytettäisiin, jos se toimisi yhtä hyvin kuin analogit. Sama kuin verensokerin omaseurantaa verrattaisiin virtsan tukimiseen –kaikki tutkimukset ovat historialliselta aikakaudelta.

Lisäksi on hyvä muistaa, että diabetes on yksilöllinen sairaus –eri insuliinit toimivat eri yksilöillä. Harva NPH-insuliinista luopunut potilas on halunnut palata takaisin siihen.

Kustannuksista on huomioitava myös lisääntyneet neulakustannukset (useampi pistos).

Kun käytännön työntekijä lukee raportin kommentit ,johtopäätöksenä on se, että on tehty ”nollaselvitys”. Lauseet ”tutkimusten puuttellisuus, ei voida vetää johtopäätöksiä, ei pystytty huomioimaan” jne.

Raportin tekijöistä kiinnittyy huomio Eeva Leinosen nimeen. Hän on vielä alkuvuodesta 2012 ollut Lillyn lääketieteellinen asiantuntija –eikö se jäävää hänet tästä raportista?

Lisäksi alustava raportti sisältää paljon asiavirheitä.

Luonnok- sen sivu- numero	Rivi- numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
9	44-46	hoidetaan ensisijaisesti elintapamuutoksilla..	Käypä hoito suosituksen mukaan metformin aloitetaan diagnoosivaiheessa.
10	29-30	ja tarvittaessa	Käypä hoito suosituksen mukaan metformin aloitetaan

		hoitoon lisätään tbl-lääkitys	diagnoosivaiheessa
10	41	LDL alle 1.5	LDL alle 2.5
12	24	esiintyy vähemmän kuin insuliinihoitoisilla	esiintyy vähemmän kuin tyypin 2 insuliinihoitoisilla?
16	21-22	saatu vaikutuskäyrä laakeammaksi	verrattuna mihin? Lyhytvaikutteiseen insuliiniin?
16	34-35	ei tarvitse tavanomaisesta poikkeavaa koulutusta	Kiitos tästä- terveisin diabeteshoitajaksi koulutautunut
16	41	ero vaikutuksen kestossa	kai myös vaikutuskäyrässä?
16	44-45	pistetään kerran päivässä nukkumaan mennessä	pitkävaikutteiset insuliinianalogit voidaan pistää aamulla tai illalla
18	6		Miksi ei ole käytetty meta-analyysejä?
18	35	huonomuudet omuus	mitä tämä tarkoittaa suomeksi?ä
22	18-20	välillä ei ole osoitettu	Ei ole tutkittukaan
24	10-17		Käytännössä hypojen ja pelkojen vähentyminen parantaa suuresti ainakin yksittäisillä potilailla elämänlaatua ja usein myös hoitotasapainoa
31	29-31	vaikeuttaa arviointia mikä vaikutus....	käytännön työssä tämä näkyy selkeästi
33	3-5		esim. lisääntynee kustannukset kynäneuloista (useampi pisto)
34	1-	Eettinen arviointi	10 pot otos, joista kukaan ei käyttänyt NPH-insuliinia – ei voida ottaa arviointiin mukaan. Tietysti jo se, että kukaan ei käyttänyt NPH-insuliinia, kertoo jotain.
Sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
Liitetaulukko 4	c0061	lääkkeiden annosteluun ei tarvita erillistä koulutusta	ei pidä paikkaansa
Liitetaulukko 4	c0063	työturvallisuus	pistotapaturmia tapahtuu paljon
Liitetaulukko 6	F0008	...käyttö ihmisarvoon kunnioitukseen	tunne siitä, että ei saa parasta mahdollista lääkettä käyttöön, vaikuttaa ihmisarvoon
Tietokortti A0004		Suurin osa	Kh-suositus:Metformin aloitetaan, kun diabetes todetaan

		tyypin 2 diabeetikoista tarvitsee elintapamuutosten rinnalla myös lääkettä (Diabetes: Käypä hoito 2011).	
Tietokortti A00023		Tyypin 2 diabeetikoilla lääkitys aloitetaan, mikäli sokerihemoglobiini (HbA1c) on elintapamuutoksista huolimatta korkea vähintään 50 mmol/mol (6,5-7,0 %)	Ei pidä paikkaansa, vrt. Käypä hoito
Tietokortti A0024		tulisi olla alle 1,5 mmol	Virhe :alle 2.5 mmol/l
Tietokortti A00024		Väestötutkimukseen pohjautuvassa tutkimuksessa suomalaisten diabeetikkojen hoitosuosituksissa määriteltyjen tavoitteiden on todettu toteutuvan huonosti (Valle ym. 1997).	Vanha selvitys, uudempi jo olemassa: http://www.diabetes.fi/dehko-raportit/uusi_2010_5_diabeetikkojen_hoitotasapaino_suomessa_vuosina_2009-2010.616.shtml
Tietokortti B00012-15		Diabeteshoitajana voi toimia kuka tahansa perushoitaja.	No ei todellakaan –pitää olla peruskoulutukseltaan sairaanhoitaja-
Tietokortti B00012-15		Tyypin 1 diabetes aloitetaan yleensä sairaalaolosuhteissa, mutta	En tiedä, että Suomessa aloitettaisiin kotona diabeteksen hoitoa, tarkoitetaan ilm.- avohoitoa?

		myös kotona hoidon aloittaminen on mahdollista	
--	--	--	--

Nimi: Päivi Juselius
Organisaatio: Lohjan kaupunki
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

- hyvin monessa kohdassa raporttia kappaleen päätuloksissa on loppujen lopuksi maininta, ”näyttöä vähän”, tai ”ei voida tehdä luotettavia lopputuloksia/ hankala arvioida”. Kerään allaolevaan muutamia esimerkiksi. Näiden kommenttien johdosta herää kysymys raportin luotettavuudesta?
- tekstissä muutamia epähuomioissa tehtyjä virheitä, mutta ne antavat huolimattomasti tehdyn kuvan itse raportista.
- s. 16, rivit 33-37: Eikö todellakaan tarvita perusteellisempaa koulutusta henkilöille jotka työskentelevät diabeetikkojen kanssa? Tässä viittaa mm. Diabeteshoitajat ry:n tekemään selvitykseen mm. diabeteshoitajan pätevyydestä, samaten ns. diabetesvastuuhoidajan.
- kustannuksia laskettaessa ei ole huomioitu hoitajan ja lääkärin luona käytäviä kontrolleja, jotka aiheutuvat esimerkiksi hypojen (NPH:n herkästi liittyvien) aiheuttamista ylimääräisestä työstä hoitohenkilökunnalle. Tai hypoista mahdollisesti aiheutuvista hoitopäivistä. Tai mitä kustannuksia tulee siitä, kun NPH insuliinia ei sekoiteta kunnolla, ja insuliinipitoisuus vaihtelee hyvin paljon päivästä toiseen huonontaan hoitotasapainoa, ja aiheuttaen hypoja? Tai mitä vaikuttaa kustannuksiin esimerkiksi NPH insuliinin huippujen ja hiipumisten etsiminen tihennetyillä verensokerimittauksilla (ja hoitajan/lääkärin kontrolleilla), elämänlaadusta puhumattakaan? Jos tarvitaan NPH kolmella pistoksella vaatii käyttäjältään paljon, annosten titraaminen on myös haasteellisempaa. Kuluja vs mittaamisesta, muistamiseen liittyviä ongelmia jne. Mikäli hoitotasapainossa ongelmia, tarvitaan usein glukoosimonitorointia, joka aiheuttaa ylimääräisiä kuluja.
- haastattelututkimus oli todella kooltaan pieni, sen merkitys ja luotettavuus?

Sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
10	41	LDL-arvo 1.5	2.5
12	23	”pitäisikö olla” dm2 lyhyestä kestosta...”	
14	31-32	Jäin kaipaamaan tarkempaa selvitystä.	
18	5,	”kommntti vertaileminen mahdotonta”	
18	20,28,39	”tutkimusnäyttö riittämätöntä” - lauseita	
19	taulukko	sana ”huonommuudettomuus” ?	
20	16, 44	”tuloksia hankala arvioida” ja ”puutteellinen”, ”vähäinen”	
21	5,6, 10	”selkeitä johtopäätöksiä on syytä välttää”, ”näyttö puuttuu”	
22	18,19	”epäselvä ja hankalasti tulkittava”	
24	51	”näytön aste matala”	
25	9	”johtopäätöksiä ei voida tehdä”	

Nimi: XXXXXXXXXXXXXXXX

Organisaatio:

Pääasiallinen toimenkuva: 1 tyyppin diabeetikko

Nykyisen hallituksen tärkeimmistä tavoitteista on työurien pidentäminen ja työssä jaksamisen parantaminen. Erityisesti tavoitellaan sairauspoissaolojen vähentämistä. Koko tämä tutkimus sotii näitä tavoitteita vastaan. Jos haetaan säästökeinoja heikentämällä työssäkäyvien diabeetikkojen hoitomenetelmiä niin sairauspoissaolot lisääntyvät varmasti. Samoin ennakaiset työkyvyttömyyseläkkeelle jäännit. Näiden tekijöiden kustannuksia ei koko tutkimuksessa ole arvioitu lainkaan.

Luonnoksen sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
34	20	Näinkin suureen kansanryhmään vaikuttava päätös tulisi tutkia suuremmalla kohderyhmällä. Käytetty otanta (n=3+7) on käytännössä mitätön.	n > 100

Nimi: Otto Knutar

Organisaatio: Vaasan keskussairaala, endokrinologian ylilääkäri

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Raportista käy hyvin ilmi että sokeritasapaino ei ole HbA1c arvossa mitattuna juurikaan parempi analogeja käyttäessä. Tässä on kuitenkin syytä muistaa että hypoglykemiat alentavat HbA1c:ta, eli kun analogeilla on vähemmän hypoja mutta sama HbA1c NPH:hon verrattuna on sokeritasapaino todellisuudessa ollut parempi (vähemmän vaihtelua, pienempi tarve syödä "varmuuden vuoksi", parempi elämänlaatu jne). Hypoglykemiat ja pelko niistä ovat todellisuudessa suurimmat syyt miksi on niin vaikeaa päästä diabeteksen hoitotavoitteisiin. Hoidan itse pääsääntöisesti 1 tyyppin diabeetikoita ja olemme vuosien saatossa siirretty NPH:sta analogeihin enkä muista yhtäkään potilasta joka on ollut sitä mieltä että elämänlaatu ja muut tutkimuksissa vaikeasti mitattavat "kevyet endpointit" olisivat olleet parempia NPH:ta käyttäessä. Voi olla että analogien kustannusvaikuttavuus on heikompi, koska liitännäissairauksien ilmaantuvuus käy käsi kädessä HbA1c:n kanssa, mutta diabetes on pitkäkestoinen ja vaikeahoitoinen tauti, joten potilaiden omat mieltymykset ja elämänlaatuun vaikuttavat seikat ovat klinikon näkökulmasta keskeisiä.

Nimi: Marianne Laukkanen

Organisatio: Keski-Suomen keskussairaala, sisätautien plk

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö, diabeteshoitaja

Kannanotto insuliineista

Nph-insuliinit ovat vanhoja hyviä insuliineja ja mielestäni edelleen käyttökelpoisia monille potilaille, mielestäni erityisesti iäkkäämmille 2 . tyypin diabeetikoille.

Ongelmia potilaan kannalta tulee 1.tyypin diabeetikoitten + insuliiniherkkien 2. tyypin diabeetikoitten (insuliinin puutos) hoidossa Heillä ongelma on niiden lyhytvaikutteisuus - n.12-16 tuntia. Tästä syystä usein tarvitaan kolme piikitystä päivässä. + lisäksi ateriainsuliinit esim. 3-5 piikkiä/pv. = n. 8 piikkiä/pv. Kun asiaa katsotaan potilaan kannalta , niin jo 1 - 2 piikityksen poisjääminen päivässä parantaa elämisen laatua.

NPH-insuliinien toinen ongelma on, ettei niiden vaikutus ole tasainen, vaikutuksessa tulee selkeä huippu 5-6 –tuntia pistämisen jälkeen. Tämä huippukohta osuu usein diabeetikolla esim . yöllä siihen kohtaan, kun verensokerikäyrä on muutenkin alimmillaan (oli diabeetikko tai terve). Tästä syystä ns. hypoglykemiat tulevat usein juuri tuohon aikaan vuorokaudesta. Tämä aiheuttaa sen , että diabeetikot pyrkivät varomaan (kuka haluaisi mennä shokkiin?) ja pitävät verensokeritason turhan korkealla varmuuden vuoksi. Tästä seuraa taas huonontuneet hoitotasapainot + hypoglykemian pelot yms. ja lisäksi mahdollisesti myöhemmin lisääntyneet komplikaatiot.

Detemir + Glargine-insuliinit : Niiden vaikutuskäyrä on tasaisempi / vakaampi ja pidempi . Glarginea pistetään kerran päivässä ja Detemir-insuliinia yleensä 2 kertaa päivässä . Ko . tasaisemman vaikutuskäyrän vuoksi ei yöhypoglykemioita tule niin helposti. Potilaat voivat mennä nukkumaan matalemmilla verensokereilla. (helpottaa yömatalan pelkoa) Eliikkä ko. insuliineilla on suuri vaikutus elämisen laatuun. Molemmille insuliineille on käyttäjäryhmänsä. Esim. paljon urheileville diabeetikoille usein Detemir on parempi insuliini, koska se pistetään kahtena annoksena päivässä , jolloin annoksen voivat olla erikokoiset, jos tilanne sitä vaatii ja muutoksia voi tehdä nopeasti. Glargine on taas kankeampi insuliini, eikä siinä nopeat muutokset onnistu, mutta se on hyvä insuliini sellaiselle diabeetikolle, jolla päivittäinen insuliinin tarve on vakaampi.

Nimi: Marja-Riitta Taskinen, Professori emerita
Organisaatio: HYKS Kliininen Laitos
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö / tutkimus ja kehitys

HTA on hyvä yritys saada selvyttä kysymykseen joka kohdistuu keskeiseen diabeteksen hoidon osioon. On selvää että diabeteksen (varsinkin Tyyppi 2 DM) esiintyvyyden ja ilmaantuvuuden nopea kasvu tuo tullessaan nopeasti lisääntyviä kustannuksia. Hoidon päätavoite on ja tulee olemaan hyvä hoitotasapaino ja lisäsairauksien esto. Selkeä hoidon kulmakivi on hyvä hoitotasapaino jonka mittareita ovat HbA1c ja veren glukoosipitoisuus.

Insuliinihoito on elämää ylläpitävä hoito tyyppin 1 diabeteksessa ja tärkeä osio glukoosi tasapainon hoidossa Tyyppin 2 diabeetikoilla. Insuliinihoidon ”optimaalisessa” toteutuksessa on kummassakin ryhmässä ollut paljon esteitä jotka liittyvät insuliinien laatuun, hoidon seurantaan jne. Kehitystyössä keskeistä on ollut kehittää insuliineja jolla on parempi turvallisuusprofiili ja joita on helpompi käyttää joka päivän elämässä ja täten saavuttaa parempi hoitomyönteisyys ja hoitotavoitteet kuin NPH insuliineilla. HTA unohtaa tyystin tämän keskeisen tavoitteen.

Insuliinianalogit (glarginiini ja determiini) on kehitetty perusinsuliineiksi jotka vastaavat paremmin ”fysiologista insuliinin erityistä” kuin NPH insuliinit jolla on selkeä nopea vaikutushuippu ja liian lyhyt vaikutusaika joten tällä valmisteella EI voida saavuttaa tasaista insuliinipeiliä joka vaaditaan hyvältä perusinsuliinilta. Nopea insuliinihuippu altistaa myös hypoglykemioiden erityisesti kun siihen liitetään esim. sulfonylureat (Tyyppin 2DM) tai elintavoissa (liikunta / ruokailu) tapahtuu ennalta arvaamattomia muutoksia (Tyyppin 1 ja 2DM). HTA unohtaa kokonaan tämän tieteellisen perustan johon analogien kehitys ja käyttö perustuu.

Perusinsuliinien kliinisiä eroja EI voida arvioida tieteellisesti jos EI huomioida tarkkaan muita lääkityksiä joilla pyritään vaikuttamaan veren glukoosipitoisuuteen sekä tyyppin 1 diabeetikoilla (ateria insuliinien laatu ja määrät) ja tyyppin 2 diabeetikoilla (yhdistelmä-lääkityksen osiot). Tutkimuksissa määritetty tavoite HbA1 tasolle, saavutettu muutos sekä miten hoitoa on seurattu esim. kotiverensokeri seurannan avulla ovat hyvin erilaisia ensisijaisesti käytössä olevissa tutkimuksissa. Tämä on keskeistä varsinkin kun arvioidaan hypoglykemioiden esiintyvyyttä eri insuliinihoitomuodoissa. Huomioiden tutkimusasetelmien monimutkaisuuden, monet sekoittavat tekijät ja pienet potilasmäärät on itsestään selvää että käytettävissä EI ole riittävää tutkimustietoa joka antaisi mahdollisuuden oikeasti verrata analogien ja NPH insuliinien eroja tavalla joka täyttäisi laatuvaikutukset sanoa että tulos on tutkimukseen perustuvaa ja luokka on IA. Tämä puute vie pohjan koko HTA lausunnoilta tältä osin. Samat puutteet tuhoavat myös kustannusanalyysit huomioiden että tiedon tulisi perustua suomalaiseen hoitokäytäntöön.

ADA/EASD korostavat yhteisessä hoitosuosituksessaan yksilöllisen hoidon arvioinnin tarvetta (Diabetes Care 2012;35:1364–1379) sekä HbA1c tavoitteiden että insuliinihoidon valinnan suhteen. Tämä edellyttää mm. hypoglykemian vaaratekijöiden arviointi Tyyppin 2 diabetes potilailla harkittaessa insuliinihoitoa. HTA toteaa lakonisesti että näitä potilaita EI ole huomioitu koska tietoa EI ole riittävästi olemassa. Tämä on varmasti totta tänään mutta EI poista sitä seikkaa että tämän päivän hoidon toteutus EI ole enää sama kuin HTA:ssa mukana olevissa tutkimuksissa joista useimmat ovat auttamattomasti ”vanhanaikaisia ” eivätkä hoitomuodot vastaa insuliinihoidon toteutusta tänään ja vielä vähemmän tulevana vuosina. ADA/EASD hoitosuositus toteaa analogien edut perusinsuliineina nimenomaan yöllisten hypoglykemioiden vähenemisenä ja parempana hoitomyönteisyytenä jotka molemmat ovat keskeisiä asioita tavoiteltaessa parempaa hoitotasapainoa.

Tämän hetkinen tutkimustieto korostaa yksilöllisen hoidon toteutusta sekä tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabetespotilailla. Tämän onnistuminen edellyttää että käytettävissä on paras mahdollinen insuliinivalikoima josta voidaan valita kuhunkin tilanteeseen parhaiten sopiva insuliinivalmiste (farmakokinetiikan ja turvallisuuspeilin mukaisesti). Analogeilla on keskeinen asema tässä työssä ja saatu kokemus on ehdottomasti osoittanut niiden aseman käytännön hoidossa

(Diabetes Care 2012: 35: 1364–1379).

Mielestäni paluu NPH:n käyttöön vie diabeteksen hoidon ”keskiajalle” ja tulee näkymään hoitotuloksissa. Mielipiteeni perustuu pitkäaikaiseen käytännön kokemukseen HYKS:n diabetespoliklinikalta jossa olen kohdannut vaikeahoitoisia Tyypin 1 ja 2 diabetespotilaita ja vahvaan omaan tutkimustyöhön tällä alueella (”Peer-reviewed” julkaisujen määrä 392, H-index 73).

Nimi: Kari Humaloja
Organisaatio: diabetesvastuulääkäri, Vantaan kaupunki
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Mielestäni diabetespotilaiden hoidossa siirtyminen takaisin pelkästään NPH-insuliineihin merkitsisi ilmeistä huonontumista potilaiden hoitomahdollisuuksien suhteen. Ja ilmeisimmin potilaiden hoitotasapaino huononisi keskimäärin ja tulisi enemmän haittavaikutuksia (hypoglykemiaa).

Nimi: Anna-Mari Koski
Organisaatio: Keski-Suomen keskussairaala
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö / Tutkimus ja kehitys

Erityisesti tyypin 1 diabeteksessa pitkävaikutteiset insuliinianalogit ovat kliinisesti saavuttaneet aseman, mitä on vaikea purkaa. Hypoglykemiaa on vähemmän, pienikin väheneminen on nimenomaan tyypin 1 dm hoidossa oleellista. Lisäksi tasaisesti vaikuttavat (ns. huiputtomat) perusinsuliinit ovat tyypin 1 diabeteksessa ehdottomasti avuksi, koska insuliinin annostelun tulisi olla mahdollisimman fysiologista. NPH insuliinien korkea huippu muutamia tunteja (n. 4-6) pistämisestä pakottaa monia potilaita syömään erillisen välipalan ja jäykistää hoitoa. Tuollaiselle pakotetulle välipalalle on vaikea arvioida hien perustella tarvittavaa ateriainsuliinia, koska insuliinivaikutus ei ole tarkalleen selvitetävissä. Tyypin1 diabeteksessa tarvitaan usein 5 ateriainsuliinipistosta/päivä. Glargiinin pitkävaikutteisuus mahdollistaa (toisin kuin NPH), että näiden pistosten lisäksi voidaan käyttää vain yhtä perusinsuliinipistosta.

Nimi: Hannu Valtonen
Organisaatio: Itä-Suomen yliopisto
Pääasiallinen toimenkuva: Tutkimus ja kehitys

Muutama yleinen kommentti:

- vaikuttavuustutkimusten raportoinnissa (luku 5.) ei kiinnitetty huomiota tutkimuksen rahoittajaan.
- mutta (luku 7) taloudellisessa evaluaatiossa se on tärkeä seikka. Olisiko tässä ristiriitaa?
- tuottavuuskustannusten huomioiminen on a) teknisesti erittäin hankalaa, koska niiden

'oikean' suuruuden arviointi on lähes mahdotonta ja b) eettisesti epäilyttävää, koska muu talouselämä (tuotanto, työllisyys yms.) ei saa vaikuttaa potilaan (potilaiden) oikeuteen terveydenhuoltoon. Tuottavuuskustannukset pitäisi jättää kokonaan pois kustannusvaikuttavuuden arvioinnista.

- ” Tasapuolisuussyistä johtuen kustannusten, terveysvaikutusten ja kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa keskitytään pääasiassa kahteen julkishallinnollisen toimijan tutkimukseen (Waugh ym. 2010 ja Cameron ym. 2009), joissa on käsitelty peruslähdekohdilta puolueettomasti molempia tämän arvioinnin kohteena olevia insuliinianalogeja ja verrattu niitä NPH-insuliiniin. Tähän ratkaisuun päädyttiin tämän laajan arvioinnin kysymyksenasettelun ja kirjallisuuskatsauksen havaintojen perusteella.” – onko tämä jatkossa ennakkopäätöksen tyyppinen ratkaisu? Jos alun perin tutkimuksia oli 23, niin 21 jätetään pois tarkastelusta sidonnaisuuksien takia, vaikka edellä todetaan ” Tämän tarkastelun perusteella ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä sidonnaisuuksien ja tutkimusten tulosten sekä johtopäätösten välisestä syy-yhteydestä.”. Syy-yhteys tunnetaan tietysti muualta. Jos jatkossa vain julkisesti rahoitettu tutkimus käy arvioinnissa, niin tähän tarkoittaisi, että julkisille tutkijoille tulisi tarpeellinen määrä allokoida resursseja, jotta lääkkeiden tms. arviointi ei jäisi kiinni puuttuvasta tutkimustiedosta.
- Kustannusvaikuttavuutta raportoitaessa ICER on ongelmallinen suure. Lukijalle olisi hyvä esittää myös kustannukset ja vaikutukset erikseen. Hyväksyttävyyssäyrät antavat kustannusvaikuttavuudesta erilaisen kuvan kuin ICER ja myös ne olisi hyvä saada näkyviin.
- Omakin kokemukseni on, että kustannusvaikuttavuustutkimusten vertailu on erittäin hankalaa asetelmien, mittaamisen yms. erojen takia.
- Tässä raportissa näytetyt ICERit ovat aika korkeita ja olettaen, että tutkimukset ovat asiallisia, raportin johtopäätökset ovat uskottavia.
- Raportin käsittelyprosessin avoimuus, eli kommentointimahdollisuus, on kannatettava järjestely.

Nimi: Robert Paul

Organisaatio: Yksityissisätautilääkäri, sisät dosentti

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

1. Ajatus protamiinia sisältävän NPH-insuliinin käytön lisäämiseksi/palauttamiseksi on yllättävä, sillä käytännön työssä kirkkaiden insuliini-lääkeliuosten käyttö on tullut yleiseksi ja potilaat, hoitajat ja lääkärit ovat niihin tottuneet, vaikka toki edelleen on potilaita jotka käyttävät NPH-suspensiota. Suspension tasalaatuisuusongelmat ovat omiaan aiheuttamaan verengluukoositason vaihtelua, yli- ja alikorjaamista ja siten päivittäisen glukoosiarvon heittelehtimistä. Vaikka huono glukoositasapaino on tavallista myös kirkkailla insuliiniliuoksilla, lisää NPH joka tapauksessa potilaskohtaisen huonon tasapainon riskiä.

2. Käytössä olevat insuliinin injektio-laitteet ovat hyvin ohutkaliberisia. NPH-insuliinin sisältämä protamiini voi aiheuttaa ylimääräisiä pistosongelmia, esim. (*Diabetes Care January 2002 vol. 25 no. suppl 1 s112-s115*): Some individuals may benefit from the use of prefilled syringes (e.g., the visually impaired, those dependent on others for drawing their insulin, or those traveling or eating in restaurants). Prefilled syringes are stable for up to 30 days when kept in a refrigerator. If possible, the syringes should be stored in a vertical position, with the needle pointing upward,

so that suspended insulin particles do not clog

3. Jos protamiinin käyttö lisääntyy, kasvaa yliherkkyyksriskien huoli, jota Suomessakin pohdittiin 1990-luvulla vakavasti. Keskustelu on vähentynyt, kun kirkkaat insuliiniliuokset ovat vähitellen syrjäyttäneet protamiinia sisältävän suspension. Erityinen huoli liittyy protamiiniherkistymiseen joka voi ilmetä yllättävällä tavalla kun protamiinisulfaattia käytetään hepariinin vaikutuksen kupeeraamiseen.

Ohessa muutama kansainvälinen julkaisu sekä Suomesta löytämäni, asiaa koskevat kirjoitukset. (Fimea: tekstiviittaukset poistettu kommentista julkaisuoikeuksiin liittyen.)

Kaiken kaikkiaan näen ongelmia jos NPH-insuliinia aletaan käyttää tyypin 2 diabeteksen primaari-insuliinina. Kokemukset kirkkaista insuliineista ovat hyvät ja niiden käyttö on opittu. Koko hoitoketju ja apteekkilaitos tuntevat glargin- ja detemirinsuliinien ominaisuudet, ja NPH-osaaminen on hiipumassa. NPH-valmisteisiin liittyy niin paljon epävarmuutta, joka johtuu ensisijaisesti valmisteen vaihtelevasta farmakodynaamisesta vaikutuksesta (eli protamiinisuspension epätasalaatuisuudesta), että paluu näihin valmisteisiin ei ole potilashoidon kannalta järkevää.

Erityinen huoli liittyy NPH-insuliinin protamiiniriskeihin.

Nimi: XXXXXXXXXXXX

Organisaatio:

Pääasiallinen toimenkuva: Kuluttaja

Lantuksen käyttäjänä toteaisin, että se on parantanut elämänlaatuani merkittävästi: pistoksia vähemmän päivän aikana, sokeritasapaino hyvä, ei liian alhaisia arvoja yön aikana, mahdollistaa liikkumisen silloin kun se itselle sopii, eikä silloin kun lääkitykselle sopii. Töissä käyminen on sujunut paremmin ilman sairauslomia alhaisten arvojen takia ja työpäivän aikana voin luottaa siihen että sokerit eivät laske liian alas. Sanoisin että kaiken kaikkiaan on mahdollistanut sen että käyn töissä ja hoidan terveyttäni liikkumalla mahdollisimman paljon.

Nimi: Antti Virkamäki

Organisaatio: Mehiläinen, Mendor Oy

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

HTA-arvioinnissa pyritään otsikon mukaan selvittämään insuliinianalogien hoidollinen ja taloudellinen arvo tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksen hoidossa verrattuna NPH-insuliineihin.

Olen pettynyt arvioinnin tavasta sulkea taloudellisesta arvioinnista kaikki tutkimukset, joissa sanotaan olevan ns. sidonnaisuusaspekti (= lääketeollisuus rahoittajana) mukana. Tällainen käsittelytapa ei ole tieteellisten periaatteiden mukaista vaan kaikkia tutkimuksia tulisi käsitellä samojen kriteerien mukaisesti. Toisin sanoen lääketeollisuuden rahoittamat tutkimukset

noudattavat tarkoin tieteellisiä periaatteita ja ovat näytöltään täsmälleen samanarvoisia julkisrahoitteisten tutkimusten kanssa. Kyseessä on mielestäni olemassa olevan tutkimusnäytön puolueellinen ja tarkoitushakuinen karsiminen ikään kuin arvioinnin johtopäätökset olisi ennalta lukittu.

Puolueettomaksi tätä selvitystä ei siis mielestäni voi sanoa. Nyt näyttää siltä, että HTA-selvityksessä kahden täydellisesti eri ympäristössä (Kanada, Iso-Britannia) tehdyn tutkimuksen perusteella ollaan tekemässä pitkälle meneviä ja syvällisiä johtopäätöksiä kustannusvaikuttavuuksista Suomessa. Suuri joukko tutkimuksia, joista osa jopa viranomaisten teollisuudelta edellyttämiä (!?) ja osa suoraan maattamme koskevia, on jätetty huomiotta.

Kliiniseltä kannalta, diabeteksen Käypä hoito-suosituksen alkuperäisenä kokoavana kirjoittajana olen myös pettynyt tavasta, jolla diabetesta ja sen hoitoratkaisuja on käsitelty. Kaikkia hoidollisia keinoja tarvitaan kipeästi ja insuliinianalogien käyttö maassamme diabeteksen hoidossa on syystä vakiintunutta. Jos nykyisessä koulutustilanteessa joutuisimme palaamaan NPH-insuliinien käyttöön laajasti, tulisimme todennäköisesti saamaan moninkertaisesti tutkimuksissa todetut NPH-insuliineihin liittyvät haitat (painon nousu ja hypoglykemiat erityisesti) taakaksemme. NPH-insuliinien turvallinen ja tehokas käyttö diabeteksen hoidossa vaatii nimittäin hoitotiimeiltä huomattavasti enemmän osaamista kuin insuliinianalogien käyttö.

Toivon, että nyt tehdyn HTA-arvioinnin perusteella ei tehtäisi päätöksiä, jotka vaikuttavat laajasti diabeteksen hoitoon ja diabeetikoiden asemaan maassamme.

Nimi: Leena Pekkonen
Organisaatio: HYKS, Jorvin sairaala, Spkl
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Olen työskennellyt 30 vuoden ajan kokopäivätoimisena diabeteshoitajana. Tänä aikana olen tullut vakuuttuneeksi siitä, että diabeteksen hoito on räätälöitävä hyvin yksilöllisesti kunkin potilaan elämäntilanteeseen. On hienoa, että tänä päivänä lääkevalikoimassa on vaihtoehtoja.

Kokemukseni mukaan suurimpana esteenä hyvän hoitotasapainon saavuttamiseksi on hypoglykemian pelko. Insuliinianalogeja käytettäessä hypoglykemian todennäköisyys on vähäisempi, kun oikea annostelu on löydetty. Potilaan kannalta elämänhallinnan ja sitä kautta elämänlaadun paraneminen on merkittävä asia.

Raportin diabeetikoiden haastatteluosuus olisi vahvistanut entisestään potilaan näkökulmaa, mikäli joukko olisi ollut riittävän suuri nykyisen 10 henkilön sijaan. Insuliinin helppokäyttöisyydellä on suuri merkitys jokapäiväisen arjen sujumisessa. Helppokäyttöisyytenä potilaat kokevat sen, ettei insuliinia tarvitse sekoittaa, jolloin myös insuliinin vaikutuksen tasaisuus säilyy koko insuliinikynän ajan. Kerran päivässä pistettävyyks on myös monille etu jo muistamisenkin kannalta.

Insuliinien yhtenäinen korvattavuus asettaa potilaat samanarvoiseen asemaan ja insuliinihoidon valinta voidaan tehdä lääketieteellisin perustein.

Luonnoksen	Rivi-	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
------------	-------	-----------	----------------------------

sivu-numero	numerot		
16	34	Lauseen sisältö on liian yleistävä. Periaatteessa terveydenhuollon ammattilaisen on hallittava diabeteksen hoidon peruseriaatteet yleisellä tasolla.	Niissä yksiköissä, joihin on keskitetty diabeetikoiden hoito, tarvitaan moniammatillista erityisosaamista ja runsaasti lisäkoulutusta.
16	41-42	Insuliinianalogien etu on juuri vaikutuskäyrän tasaisuus, mikä vähentää hypoglykemiariskiä.	Oleellinen ero valmisteiden välille syntyy vaikutuksen kestosta ja vaikutuskäyrän muodosta.

Nimi: Ulla Soinila
Organisaatio: Helsingin kaupunki akuuttisairaala
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Työssäni ole joutunut toteamaan, että hoitohenkilökunnan ammattitaito on todella kirjavaa. Osaamisen puute on iso kustannus hoidossa. Valitaan väriä hoitomuotoja, pistospaikkojen kunnon vaikutus insuliinin imeytymiseen jää huomiotta, ei osata tehostaa hoitoa ajoissa ja valitaan kyseiselle potilaalle sopimattomia hoitoja.

Vaikea uskoa, että hoidon tehosta suhteessa kustannuksiin pystyy saamaan luotettavaa tietoa perusinsuliinien käyttökustannuksia vertaamalla. Tyypin 2diabeetikoilla voi olla käytössä pelkkä perusinsuliini tai sitten vaihdellen ateriainsuliini yhdellä tai useammalla aterialla. Miten nämä insuliinit pystytään erottamaan kustannuksia arvioidessa?

Työssäni olen havainnut sekä tyypin 1 että tyypin 2 diabeetikoiden hoidon olevan liian usein erittäin perusinsuliinipainotteista. Tyypin 2 diabeetikolla olisi pitänyt aloittaa ateriainsuliini ja tyypin 1 diabeetikolla säätää ateriainsuliiniannoksia kohdalleen eikä lisätä perusinsuliinia. Perusinsuliinipainotteisella hoidolla saadaan aikaan potilaalle hypoglykemiota ja niistä johtuvia ylimääräisiä syömisiä, painonousua energiansaannin noususta johtuen. Tällöin hoitotasapaino pysyy huonona ja potilaan elämänlaatu kärsii. Painon noustessa insuliiniresistenssi lisääntyy ja insuliiniannoksia nostetaan lisää. Mennään ”ojasta allikkoon” aina vaan syvemmälle.

Hypoglykemioiden on myös todettu lisäävään kuolleisuutta. Hypoglykeimiat näyttävät olevan erittäin tavallisia potilailla, joilla on likaa perusinsuliinia.

Oikealla insuliinivalmisteen valinnalla ja potilaan ohjauksella saadaan parhaiten pidettyä hoitokustannuksia ”kurissa” ja estettyä lisäsairauksia, joiden hoito tuo suurimmat kustannukset. NPH-, glargin- ja detemirinsuliini ovat vaikutusprofiililtaan ja vaikutusajaltaan keskenään sen verran erilaisia ettei tunnu edes mielekkäälle aikaa vertailemaan niitä taloudellisesta näkökulmasta.

NPH insuliini on hyvä, jos tarvitaan ”kunnon” vaikutushuippua. Detemir, jos perusinsuliinin tarve on eri päivällä ja yöllä tai liikunta tuo tarpeen muuttaa perusinsuliiniannostelua esim. vain yön ajaksi. Glargini, jos tarve tasainen ja pistoksia halutaan mahdollisimman vähän.

Ei ole ”parempaa tai huonompaa” insuliinia on vain erilaisia potilaita ja erilaisia insuliinin tarpeita. Ammattitaitoinen henkilökunta osaa valita jokaiselle potilaalle sopivain hoitomuodon. Väärä insuliini ja väärä annostus johtavat hoito- ja sokeritasapaino-ongelmiin, jotka lisäävät aina hoitokustannuksia. Kun osataan valita potilaalle sopiva insuliini ja hoidon tehostamisvaiheessa lisätä sitä insuliinia mistä on puutetta säästetään myös vastaanottokäyntien määrässä. Insuliinin

vaihto ei käy ”heittämällä” vaan jokainen hoidon muutos vaatii uudet käynnit. Hoitokustannuksia arvioidessa on hyvä ottaa huomioon kaikki kustannuksia tuovat tekijät.			
Luonnoksen sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
32	46	Eryteisesti tyypin 2 diabeetikoilla nostetaan perusinsuliiniannoksia, vaikka pitäisi aloittaa ateriainsuliini, näin tasapaino jää huonoksi ja kaikki kustannukset nousevat myös perusinsuliinihoidon hinta.	Insuliiniannokset kohdalleen ja puhtaan vasta sitten paljonko perusinsuliinihoitomaksaa.
34	31	Jos potilaita pyydetään vertailemaan eri insuliineja, olettaisi kyselyyn osallistuneiden käyttäneen kommentoitavana olevia insuliineja. Myös haastateltujen määrä oli niin pieni, että tulosten esittely ihmetyttää.	Kysytään riittävän suurelta määrältä potilaita. Jos kysytään insuliinien eroista potilasnäkökulmasta, niitä insuliineja olisi pitänyt olla potilaalla käytössä. Näitä potilaita on kyllä olemassa. Tutkimuksessa puhtaan käyttäjäkokemuksista, siitä käytöstä olettaisi silloin olevan kokemusta.

Nimi: Anu Sulamaa

Organisaatio: Lääketeollisuus ry

Pääasiallinen toimenkuva: Järjestö

Arviointiraportin luonnos ei usealta kohdaltaan vastaa Fimean suositusta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista. Näiltä kohdin raporttiluonnosta tulee täydentää, joko vastaamaan suositusta tai, tämän ollessa mahdotonta, arvioinnin pilottiluonne tulee tuoda selkeästi esille ja erot suositukseen kirjata raporttiin.

Etenkin kustannusvaikuttavuuden arvioinnin osa-alue vaatii lisäperusteluja tehdyille valinnoille, esimerkkinä ainoastaan viranomaistutkimusten valinta arviointiin ilman laadullisia kriteereitä valinnalle. Suomen viranomaisen tekemän hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin hyöty yhteiskunnalle tulisi olla nimenomaan arvon arviointi Suomen oloissa tai muualla tehtyjen arviointien kotiuttaminen Suomen oloihin. Tältä osin arviointiraportin luonnosta tulee vielä täydentää.

Julkisesti esillä ollut aikataulutavoite julkaista lopullinen raportti jo marras-kuun aikana ja neuvottelukunnan kannanotto jo vuoden loppuun mennessä on liian tiukka suhteessa arviointiraportin keskeneräisyyteen. Mikäli luonnosta täydennetään merkittävästi saatujen kommenttien perusteella, tulisi arviointiraportin luonnos julkaista uudelleen julkiseen

kommentointiin.			
Potilashaastattelututkimuksen laajuus ja laatu tulee tuoda arviointiraportissa selkeämmin esille.			
Luonnoksen sivunumero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
18	5-6	Onko pilottiluonteisen arvioinnin tekeminen Fimean vastajulkaistun suosituksen ja ko. arviointikohteen arviointi-suunnitelman vastaisesti perusteltua. Arviointisuunnitelmassa kohdassa 5.3.5 oli kuvattu meta-analyysimenetelmien käyttö yksittäisten tutkimusten tulosten yhdistämiseen, mutta arviointiraportin luonnoksessa meta-analyysiä ei ole käytetty.	
20	42	Otsikon termi sairaalloisuus on harhaanjohtava verrattuna kappaleen sisältöön, olisiko oikeampi sairastavuus (kuten taulukossa 5 tai tietokorteissa)?	
Tietokortti FIN0004		Myös sovellettavuuden arviointi tulisi olla kommentoitavissa ennen lopullista arviointiraporttia	
Tietokortti FIN0007		Myös näytön laadun arviointi tulisi olla kommentoitavissa ennen lopullista arviointiraporttia	
Tietokortti C0001, C0008		Arviointinäytön kokoamisessa ei ole (ilmeisesti) noudatettu Fimean suositusta tai arviointisuunnitelmaa tietolähteiden suhteen. Lähtökohtaisesti suositusta ja arviointisuunnitelmaa tulisi noudattaa. Mikäli näistä poiketaan, tämä tulisi tuoda raportissa selkeästi esiin perusteluineen.	
23	7	Vastataanko arvioinnissa	
		taulukon 11 kysymyksiin (esim. haitan vakavuus ja kesto, riippuvaisuus käytetystä annoksesta ja alkamisen ajankohta).	
25	9-10	Kommentti haittojen puutteellisesta raportoinnista tulee perustella. Kliinisiä lääketutkimusten haittaraportointi on säänneltyä lain ja GCP -ohjeiston kautta. Arviointisuunnitelmassa turvallisuus-osion tietolähetiksi oli merkitty mm. myyntilupaviranomaisille toimitetut määräaikaisturvallisuuskatsaukset ja Fimean	

		haittavaikutusrekisteri, mutta näitä ei ilmeisesti ole käytetty arvioinnissa. Se, että kaikkia haittoja ei ole julkaisuissa, ei tarkoita puutteellista raportointia.	
26	7	Selkeyden vuoksi taloudellisen arvioinnin tieto-kortit tulisi pitää pää-sääntöisesti erillisinä kuten muissakin osioissa ja vastata kunkin osa-alueen kysymykseen. Vastataanko arvioinnissa taulukon 12 kysymyksiin.	
26	18	Tietokortissa FIN001-FIN007, E006, FIN009-011 listataan 29 julkaisua (taulukossa FIN001 1 14 kpl ja taulukossa FIN001 2 15 kpl), mutta tekstissä sanotaan kirjallisuus-haussa tunnistetavan 23 julkaisua.	
26	20-21	Fimean suosituksen kohdassa 4.5.1 sanotaan tavoitteeksi tunnistaa mahdollisesti aiemmin tehdyt taloudelliset arvioinnit Suomessa. Tunnistetuista julkaisuista 2 on tehty Suomessa, tulisiko tämä tuoda myös ilmi tässä kohdassa.	
27	33	Fimean suosituksessa kohdassa 5.4.1 määritetään tavoitteeksi selvittää, voidaanko muualla tehty taloudellinen arviointi kotoistaa ja taulukossa 2 sivulla 25 suosituksessa esitetään tähän 5 tärkeintä tekijää tämän arvioimiseen. Nämä eivät tällä hetkellä tule esiin arviointiraportin luonnoksessa. Kysymysten läpikäynti tulisi sisällyttää tietokortteihin, jotta arviointi olisi läpinäkyvä.	
28- 29	5-34, 1-5	Sidonnaisuustarkastelua ei ole kuvattu Fimean suosituksessa eikä tätä kysymystä ole arviointisuunnitelmassa. Arviointiluonnoksessa todetaan, että yleisten havaintojen ja johtopäätösten tekeminen esitetyn sidonnaisuuskuvan (kuva 2) ja sivun 28 tekstin perusteella ei ole mahdollista. Näin ollen tekstin ja kuvan motiivi ja informaatioarvo jäävät epäselviksi ja kaipaavat perustelua.	
29	9-14	Kaksi valittua tutkimusta tulee perustella paremmin. Fimean suosituksesta eikä arviointisuunnitelmasta löydy lähtö-kohtaa tai perustelua nyt tehdylle valinnalle. Kaikki laatuksiteerit täyttävät tutkimukset/julkaisut tulee huomioida arvioinnissa ilman perustelemattomia	

		<p>valintakriteereitä, kuten esitetyt tasa-puolisuussyt tai perus-lähtökohdaltaan puolueeton.</p> <p>Suomessa tehtyjen kahden tutkimusten julkaisujen poissulkeminen tulee perustella erityisesti.</p>	
		<p>Lähtökohtaisesti avoimesti raportoidut sidonnaisuudet ovat läpinäkyviä eikä näiden itsellään tule olla poissulkukriteeri. Lisäksi tutkimukset on arvioitu ennen julkaisua.</p>	
29-32	7-16	<p>Valittujen kahden tutkimuksen tulosten soveltuvuutta Suomeen ja kotoistamista Fimean suosituksen mukaisesti ei ole esitetty arviointiraportin luonnoksessa lainkaan. Tutkimusten hyödyntäminen Suomessa tulee arvioida peruste-luineen suosituksen mukaisesti.</p>	
32	18-24	<p>Kustannusvaikuttavuus Suomessa tulee arvioida. Tulosten siirrettävyys Suomeen tulee yksilöidä ja perustella ja tarpeelliset varaukset tulosten suhteen tulee tuoda avoimesti julki raportissa.</p>	
32	46-51	<p>Fimean suosituksen (si-vu 27, kappale Kustannusten arviointi) mukaisesti kustannuslaskentaan otetaan mukaan kaikki suorat terveyden-huollon ja näihin rinnastettavat sosiaalihuollon kustannukset, jotka liittyvät vertailtaviin hoitoihin. Lisäksi kustannusten arvioinnissa tulee pyrkiä huomioimaan myös tuottavuuskustannukset. Arviointiraportin luonnoksessa tuodaan esille ainoastaan lääke-kustannukset, joten arviointia tulee täydentää tältä osin suosituksen mukaiseksi.</p>	
26	7	<p>Vastataanko arvioinnissa taulukon 12 kysymyksiin.</p>	
Tietokortti F0017, H0001, H0002, H0009		<p>Tutkimuskysymykset eivät kata kaikkia arviointisuunnitelmassa oleellisiksi määriteltyjä kysymyksiä. Organisatoriset (G) arviointisuunnitelman kysymykset puuttuvat täysin. Ne on lueteltu arviointiraportin luonnoksen sivun 40 liitetaulukossa 7 merkityksettömiksi. Tulisiko tämä perustella, koska arviointisuunnitelmassa osa on merkitty oleellisiksi.</p>	
34	20	<p>Voidaanko näin suppean haastattelututkimuksen pohjalta (3 tyyppin 1 diabeetikkoa ja 7 tyyppin 2 diabeetikkoa) sanoa</p>	

		mitään johtopäätöksiä.	
34- 35	24- 27	Fimean suosituksen mukaan eettisen arvioinnin osa-alueessa eettisiä näkökohtia käsitellään yksilön ja yhteiskunnan näkökulmasta. Vastaako erillisen haastattelututkimuksen tulosten arviointi kaikkiin näkökulmiin.	
35	29-35	Vastaako organisatoristen tekijöiden arviointi Fimean suositusta monipuolisesta tarkastelusta.	

Nimi: Virpi Sipilä
Organisaatio: Helsingin kaupunki, akuuttisairaala
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Hoidossani on satoja diabeetikkoja, joten olen nähnyt että yksilöllinen hoito ja hoitovaihtoehdot ovat tärkeitä hyvään hoitotulokseen pääsemisessä. Mikä sopii jollekin ei välttämättä sovi kaikille. Insuliinianalogit ovat olleet monille potilaistani ehdoton parannus verrattuna vanhoihin insuliineihin. Insuliinien ennakoitavuus ja tasaisempi vaikutus ovat lisänneet insuliinihoidon loogisuutta.

Useimmat referoidut tutkimukset ovat lyhytkestoisia kun taas diabetes on elinikäinen sairaus. Juuri diabeetikoiden yksilöllisyys tekee vaikeaksi tutkimuksin osoittaa tietyn insuliinivalmisteen paremmuus, vaikka potilastyössä tämä nähdään.

Nimi: Ritva Ahomäki
Organisaatio: Turun kaupungin lasten ja nuorten poliklinikka
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Luonnoksen sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
16	27	Vuorokautinen vaihtelu NPH-insuliinin imeytymisessä (esim. pistospaikasta tai liikkumiseen liittyen) saattaa olla jopa 30% (Diabetes ,2009, Ilanne-Parikka, Saha ym.). Tämä vaikeuttaa esim. ateriainsuliinin sopivan määrän arviointia.	

Nimi: Tiinamaija Tuomi
Organisaatio: HYKS, Endokrinologian klinikka
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Kustannusvaikuttavuuden analysoinnin kannalta kunnan tutkimuksia ei ole.

- Tyypin 1 diabeteksessa siirtyminen NPH-insuliinista pitkävaikutteisiin insuliinianalogeihin mullisti hoidon: sekä hoitavien henkilöiden että potilaiden on helpompi säätää insuliiniannoksia, kun insuliinien vaikutusaikaprofiili voidaan huomioida. Tämä on vähentänyt vastaanottokäyntejä ja helpottanut hoitomuutosten siirtämistä hoitajille ja potilaille, mikä pitäisi talousanalyysissä huomioida (ei tutkimustietoa).

- Sakkaantuvan NPH-insuliinin annos riippuu oikeasta sekoituksesta ennen joka pistosta ja tästäkin huolimatta sama insuliiniannos samalla potilaalla voi imeytyä eri tavalla eri päivinä ja vaikutusaika voi voimakkaasti vaihdella. Tämä aiheuttaa ongelmia diabetestyyppistä riippumatta. Etenkin tyypin 1 diabeteksessa NPH-insuliini pitää myös pistää kolme kertaa päivässä, jos halutaan välttää huippuvaikutukseen liittyvä hypoglykemiaaipumus, tai noudattaa tiukkaa ateriarytmiä välipaloihin. Näitä aspekteja ei ole huomioitu tutkimuksissa.

- Olisi järjetöntä nykypäivänä aloittaa aikuiselle tyypin 1 diabeetikolle NPH-insuliini, ellei hän käytä kortisonihoitoa. Potilaat, joiden merkittävä insuliininpuute aiheutuu muusta syystä kuin tyypin 1 diabeteksesta, ovat rinnastettavissa tyypin 1 diabetekseen (MODY, haimanpoisto, osa pankreatiittipotilaista, osa tyypin 2 diabetesdiagnoosin saaneista...) mutta nämä pudotetaan aina pois tutkimusasetelmista (vähintään 30% muista kuin tyypin 1 diabetesdiagnoosin saaneista Suomessa). Selvällä osalla muistakin tyypin 2 diabetespotilaista hypoglykemiaaipumus estää insuliiniannoksen riittävän noston.

- Lopun haastattelujen merkitys on olematon: 3 tyypin 1 ja 7 tyypin 2 diabetesta sairastavaa, joiden valikointi on epäselvää.....

Nimi: Jarno Rutanen
Organisaatio: KYS
Pääasiallinen toimenkuva: LT, Reumatologiaan erikoistuva lääkäri, kliininen opettaja

Kommentoin Fimean pitkävaikutteisten insuliinien kustannusvaikuttavuutta vertailevaa raporttia niiltä osin kun raportista uutisoitiin Mediuutisissa ja Lääkärilehdessä 12.10.2012. Lääketeollisuus ry ja Sanofi kritisoivat teollisuusrahoitteisten terveystaloustutkimusten poisjättämistä arvioinnista.

KOMMENTTI

Koska Fimea on vasta aloittanut lääkkeiden kustannusvaikuttavuuden arvioinnin, tulee mielestäni nyt tehdä selväksi eri toimijoiden roolit. Itse näen roolit seuraavasti.

Lääketeollisuus on lääkkeiden MYYJÄ. Yhteiskunta on lääkkeiden OSTAJA.

Lääkeviranomainen (Fimea) on OSTAJAN EDUSTAJA joka auttaa OSTAJAA tekemään hyviä ostopäätöksiä. OSTAJAN EDUSTAJA ei voi pyytää MYYJÄÄ arvioimaan, tekeekö OSTAJA hyvät kaupat ostaessaan MYYJÄLTÄ tuotteita. OSTAJAN ja OSTAJAN EDUSTAJAN tulee itsenäisesti arvioida miten hyvät kaupat OSTAJA tekee.

Niinpä tuen Fimean päätöstä jättää teollisuusrahoitteiset terveystaloustutkimukset arvioinnin ulkopuolelle. Lääketeollisuutta tulee kannustaa lopettamaan omat terveystaloudelliset tutkimuksensa ja keskittymään selkeästi rooliinsa eli lääkkeiden myyntiin. Yhteiskunnan tulee selvittää ilman teollisuutta miten hyviä kauppoja se tekee ostaessaan lääkkeitä.

Nimi: XXXXXXXXX

Organisaatio:

Pääasiallinen toimenkuva: Kuluttaja ja potilastyö

Yleiset kommentit: Prothaphanin vaihdon jälkeen Levemiriksi 1 tyypin diabeetikolla on hoitotasapaino pysynyt todella hyvänä, myös yölliset hypot jääneet pois. Levemirin säätely ja Levemirillä säätely onnistuvat vaivattomasti. Elämä diabeteksen kanssa huomattavasti helpompaa ja tasaisempaa nyt, elämänlaatu parantunut.

Prothaphan vaihdettu Levemiriksi n. 4 vuotta sitten.

Nimi: Anne Artukka

Organisaatio: Turun sosiaali- ja terveystoimi, Diabetesvastaanotto

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Käytännön työtä tekevänä kliinikkona tämä raportti herättää paljon kysymyksiä. Kliinisessä työssä diabeteslääkärinä olen nähnyt NPH-insuliinien haittavaikutukset ja ongelmat, ja NPH-insuliinista on paljon siirrytty uusiin analogeihin. Pääsääntöisesti potilaat ovat hyötäneet tästä. Erityisongelmana ovat valtavan suuria insuliiniannoksia käyttävät, joiden osalta tässä raportissa ei otettu kantaa. Hoidossani on potilaita, joiden perusinsuliiniannos on useita satoja yksiköitä.

Kliinisessä työssä on tullut selvästi esille se, että insuliinianalogeihin siirtyessä hypoglykemiat ja verensokerin voimakas vaihtelu vähenevät.

Erityisesti kappale 8 (eettiset ongelmat) ja siinä mainittu haastatteluraportti ihmetyttää. Kliinisen kokemuksen osalta voin sanoa, että diabeetikon elämänlaatu paranee analgien myötä, kun hypopelko vähenee ja verensokerien ennustettavuus paranee.

Luonnoksen sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
10	41	LDL - kolesterolipitoisuuden tulisi olla alle 1.5	LDL -kolesterolipitoisuuden tulisi olla alle 2.5
9	49	yli 7,0–7,5 %.	ilmoitetaan myös mmol/mol yksikköinä
16	34	Henkilökunta, joka työskentelee	en ole tässä asiassa samaa mieltä. Diabeteksen lääkehoidon, ja muun hoidon

		diabeetikkojen kanssa, ei tarvitse tavanomaisesta poikkeavaa koulutusta.	sekä seurantamenetelmien kehitys, mm jatkuvat glukoosimonitoroinnit, pumpput ym vaativat perehtyneisyyttä.
21	42	GHbA1c-arvon,	HbA1c-arvon
34	17→		Tämä haastatteraportti ihmetyttää. Potilasmäärä siis vain 10. Voiko sen perusteella vetää johtopäätöksiä. Omat kokemukset mm glargiinin käyttäjistä poikkeavat tästä raportista.

Nimi: XXXXXXXXXXXX

Organisaatio:

Pääasiallinen toimenkuva: Kuluttaja

NPH- insuliini oli lapsellani käytössä alkuun monta vuotta ja ongelmana oli liialliset verensokerilaskut varsinkin öisin ja liikunnan yhteydessä. Välipaloja piti syödä 3 kertaa päivässä.

Pitkävaikutteisilla insuliinianalogeilla on mielestäni suuri hoidollinen ja elämänlaadullinen arvo, koska niiden avulla lapsi tai nuori voi valita vapaammin milloin syö. Voi esim. jättää välipalan joskus väliin ilman, että tulee heti liiallinen verensokerin lasku. Näin esim. iltapäivät ovat turvatumpia koulun jälkeen, eikä tarvitse miettiä, onko lapsi nyt muistanut syödä välipalan. ”Pakkosyömisestä” ja usein esiintyvistä matalista verensokereista on päästy eroon pitkävaikutteisen analogi-insuliinin myötä.

Nimi: Ali Sharifpour, yleislääketieteen erikoislääkäri

Organisaatio:

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Käytännön työtä tehdessäni minulle on kertynyt vuosien varrelta hyviä kokemuksia glargiini-detemir insuliini käytöstä diabetespotilailla. Glargiini-insuliinia käyttää merkittävä osa diabetespotilaistani.

Glargiini – insuliinista on monen vuoden käyttökokemus. Vahvoina etuina ovat tasainen vaikutusprofiili sekä kerran pistettävyyys, jotka vaikuttavat merkittävästi potilaan hoitomyyntyvyyteen. Lisäksi hyvään hoitotasapainoon päästään mahdollisimman vähäisellä hypoglykemiariskillä. Nämä tekijät ovat mielestäni merkittäviä hoitomyyntyvyyttä parantavia tekijöitä diabetespotilaille, joita hoidan päivittäin.

Nykyään ja käytännössä harvoin käytetään NPH insuliinia. Lähinnä tehoton ja hypoglykemian vuoksi.

Fimea tehnyt tosi yksinkertainen vertailu tutkimus, ilman selkeä metaanalyysiä. Jatkossa tarvitaan asiallisempia ja laajempia tutkimuksia.

Toivon käytännön työtä tekevänä diabeteslääkärinä Fimean ottavan nämä tekijät huomioon arvioinnissaan.

Nimi: Johan Eriksson, LKT, professori, ylilääkäri, Sisätautien ja yleislääketieteen erikoislääkäri, Suomen Diabetesliiton Lääkärineuvoston puheenjohtaja

Ari Aimolahti, LL, eMBA, ylilääkäri, Sisätautien erikoislääkäri, diabeteksen hoito erityispätevyys, hallinnon pätevyys, Suomen Diabetesliiton Lääkärineuvoston varapuheenjohtaja

Petri Kaipainen, LL, diabeteslääkäri, Kaarinan Terveysasema, Suomen Diabetesliiton Lääkärineuvoston jäsen

Organisaatio: -

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö ja hallinto

Fimea on julkaissut terveystaloustieteellisen arviointiraportin (HTA) luonnoksen perusinsuliinihoidosta tyyppin 1 ja 2 diabeetikoilla. ja toivottaa kaikkien asiasta kiinnostuneiden kommentit tervetulleiksi.

Me allekirjoittaneet Suomen Diabetesliiton Lääkärineuvoston jäsenet olemme perehtyneet raporttiin ja haluaisimme nostaa seuraavat asiat esille.

Yleistä

Ymmärrämme että kyseessä on luonnos, mutta Fimea ilmoittaa raportin ilmestyvän jo marraskuussa 2012 (deadline kommentteille 17.10.2012), joten herää kysymys miten tällaista

luonnosta saadaan valmiiksi näin lyhyessä ajassa ja onko tarkoitus lainkaan hyödyntää pyydettyjä kommentteja.

Alla muutama poiminta epäkohdista:

- Hyperglykemiaa ei voi pitää sairauden komplikaationa onhan se sairauden diagnostinen kriteeri
- Ketoasidoosiin viittaava teksti on liian ylimalkainen
- T2D on perinnöllinen sairaus, mutta ylipaino ja lihavuus sen merkittävimpiä riskitekijöitä
- Raportissa todetaan että T2D hoidetaan ensisijaisesti elintapamuutoksilla – näin ei ole Diabeteksen Käypä Hoito-suosituksen mukaan vaan heti diagnoosivaiheessa aloitetaan metformiinihoito
- Toki varhaisen lääkehoidon aloittaminen tuodaan esille taas seuraavalla sivulla (sivu 10) toisessa kappaleessa ja toisessa taas elintapahoito – eli johdonmukaisuus puuttuu
- Sivulla 10 todetaan että LDL-kolesterolin tulisi olla alle 1.5 mmol/ltaulukossa eri tavoite..
- Insuliinihoidon aloittaminen ”jos paastoverensokeri plasmassa (fP-Gluk) on jatkuvasti yli 7 mmol/l....” ei kyllä mene nykysuositusten mukaan.
- Taulukko 4 – ovatko nimikkeet ja ATC-koodit oikein (sama ATC-koodi sekoitteille ja ”ylipitkävaikutteisille”)
- Taulukko 5 perustuu puhtaasti rekisteriaineistoon, onko tällainen laaja taulukko todellakin tarpeen?
- Sivulla 14 olisi varmasti syytä mainita että valtaosa T2D potilaista kuolee sydän- ja verisuonitauteihin ja diabetes vaikuttaa elinikään alentavasti

Raportin yleinen osa diabeteksestä oli valitettavan puutteellinen, sisälsi runsaasti virheitä ja epäselvyyksiä. Tämä yleinen osa ei herättänyt luottamusta raporttiin – päinvastoin. Lisäksi tieteellinen ote raportissa puuttuu ja toteamus että pilottiarvio ”noudattaa pääsääntöisesti Fimean suositusta” lisää edelleen hämmennystä. Esimerkiksi 10 diabeetikon haastattelu, joista 3 T1D-potilaita ei ole ”kustannustehokasta” - haastattelututkimuksen voima on täysin riittämätön.

Kliininen osa

Varsin merkittävä puute raportissa on meta-analyysin puute. Meta-analyysihin liittyvät toki heikkouksia, mutta heikkoudet ovat tiedossa. Meidän on vaikea ymmärtää, miten tutkittua asiaa voidaan arvioida vuonna 2012 ilman meta-analyysia - runsaasti tutkimuksia asiasta on olemassa. Ymmärtääksemme Fimean omatkin ohjeet ja suositukset arvioinnissa puoltavat meta-analyysin käyttöä. Allekirjoittaneille jää varsin epäselväksi, miksi sitä ei ole tehty. Miksi jo tehtyihin meta-analyysihin ei ole asiallisesti viitattu ? Eihän meta-analyysia voi käyttää ainoastaan silloin kuin tuntuu sopivalta.

Herää jopa kysymys, oliko tekijöillä a priori hypoteesi, joka olisi saattanut mennä pieleen, mikäli meta-analyysia olisi käytetty? Raporttia on pitkälti kirjoitettu niin, että lukija jo varhaisessa vaiheessa huomaa, mikä tulos tulee olemaan – neutraaliksi tai puolueettomaksi tätä raporttia ei voi sanoa.

Painonmuutoksen merkitys diabeteksen hoidossa on suuri etenkin tyyppin 2 diabeetikoilla. Kuten

raportissa todetaan niin tutkimustulosten kliininen merkitys on osin epäselvä. Joka tapauksessa olisi hyvä tuoda esille painonnousun epäedullinen vaikutus sydän- ja verisuonisairauksiin perustuen Ruotsin kansalliseen diabetesrekisteriin, missä on todettu, että kohtuullinen painonnousu lisää merkittävästi sydän- ja verisuonisairastavuutta (Diabetologia 52:65-73, 2009). EASD-kokouksessa syksyllä 2012 asia oli myös esillä ja pieni painonmuutos insuliinihoidon aloittamisen yhteydessä vaikutti varsin epäedullisesti ennusteeseen (Diabetologia 2012;55: Suppl1:S283). Toisin sanoen NPH-insuliiniin epäedullisempi vaikutus painoon ei tulisi sivuuttaa.

Uutta tietoa hypoglykemioiden esiintyvyydestä on esitetty alan kongresseissa myös suomalaiseen dataan perustuen (rekisteridata). Tämä suomalainen tutkimus on laajuudeltaan iso ja tulisi sisältää raporttiin (Diabetes 2012; 61: Suppl. 1: A101: 388-P).

Kuten raportissa todetaan suuren hypoglykemiariskin potilaita ei pystytty huomioimaan vähäisen tutkimusnäytön takia. Lisää tietoa asiasta on siis olemassa.

Terveystaloustieteellinen osuus

Mielestämme eräs perusedellytys, kun tekee terveystaloustieteellistä selvitystä, on paikallisten olosuhteiden huomioiminen. Terveystaloustieteelliset tutkimukset poikkeavat suuresti toisistaan, joten ulkomainen terveystaloudellinen selvitys ei ole validi Suomessa. Tämä on asia, mitä viranomaiset ovat useampaan otteeseen nostaneet esille aikaisemmin. Toisin sanoen tarvitaan kustannustietoja kotimaasta ja tällaista on ymmärtääksemme olemassa. Näin ollen raportin johtopäätökset eivät ole valideja suomalaisessa yhteiskunnassa. Raportissa todetaan, että Fimealla oli käytettävissä julkaisematonta materiaalia – myyntiluvan haltijoiden toimittamana. Perustelut, miksi tätä materiaalia ei hyödynnetty, on vaikea ymmärtää - miksi käyttää julkaisuja ulkomailta, jos kerran kotimaista tietoa on olemassa.

Lisäksi haluamme tuoda esille, että mielestämme on kohtuutonta jättää raportin ulkopuolelle ”teollisuuden” tekimiä/tukemia/ rahoittamia tutkimuksia. Valtaosa tutkimuksista jäävät näin raportin ulkopuolelle.

Suomalainen käytäntö

Insuliinianalogeja käyttää suuri joukko suomalaisia potilaita. Diabeteslääkäreinä olemme todenneet insuliinianalogien edut NPH-insuliiniin verrattuna käytännön potilastyössä. Ennen kaikkea hyvä sokeritasapaino on usein saavutettavissa ilman suurempaa hypoglykemia-vaaraa. HbA1c on keskiarvo ja hypoglykemia alentaa HbA1c-arvoa – näin ollen näkisimme, että huomattavasti enemmän huomiota tulisi kiinnittää suomalaisten potilaiden elämänlaatuun kuin puhtaasti HbA1c-arvoon. Hypoglykemian aiheuttamat liitännäisongelmat (työstäpoissaolot, tapaturmat, sairaalahoidot, ensihoidon kustannukset ym) ovat pitkälti myös jääneet huomioimatta raportissa eli ”kokonaistaloudellinen” ote puuttuu mielestämme raportista.

Suomen Diabetesliiton Lääkärineuvoston puolesta, [allekirjoittaneet] (Fimea: henkilönimet kts. yllä.)

Nimi: XXXXXXXXXXXXX

Organisaatio:-

Pääasiallinen toimenkuva: Kuluttaja

On ollut ihana ”nauttia” erinomaisesta diabetestasapainosta, sopivasta annosteluvälistä ja insuliinin pistämisen helppoudesta Levemirin ansiosta. Kun hoitotasapaino on hyvä, mielikin piristyy ja stressi pysyy loitolla.

Kuinka ollakaan: nyt täytyisi palata entiseen ja huonompaan. Jos en halua, joutuisinko itse maksamaan insuliinianalogini vai ”nukahdanko vain pois”? Jos yhteiskunnan (Kelan korvaus) lakkaa analogeilta, niin minulla ei ole varaa ostaa itse insuliinia. En halua palata NPH-insuliineihin.

Olen sairastanut tyypin 1 diabetesta vuodesta 1958. Muistan vanhat Novo Lentet, ruiskujen keittämisen, spriissä säilyttämiset jne. Silloin insuliinin valmistus todella maksoi, kun sitä valmistettiin sian ja naudan haimoista. Nyt sitä tuotetaan geenitekniikalla ”liukuhihnalta”.

Oli iso muutos aikoinaan siirtyä yhden pistoksen annoksesta monipistoshoittoon ja sieltä edelleen analogeihin. Yritin ensin Lantuksella. Se ei sopinut, koska sen teho lakkasi liian aikaisin iltapäivällä. Päivän rytmi olisi pitänyt olla lähes identtinen edelliseen päivään ja pistokset otettava lähes samoihin aikoihin. Onneksi juttelin asiasta diabeteshoitajalle. Hän ehdotti Levemiriä. Lantus vaihdettiin sitten Levemiriin. Nykyisin käytän sitä kahdesti vuorokaudessa: ensimmäinen isompi annos aamulla, toinen muutama yksikkö yötä vasten. Levemir on sopinut erinomaisesti, koska harrastan paljon liikuntaa. On ollut hyvä, kun on voinut säädellä Insuliinimääriä omatoimisesti verensokeriarvojen perusteella.

Kun kuulin tästä kyselystä vuoden alussa, vastasin Diabetesyhdistyksen kautta kyselyyn. Luulin, että asia on järjestynyt. Mutta viime viikolla asia pulpahti taas esiin. En ymmärrä.

Meitä ykköstyypin diabeetikkoja ei ole paljon. En ole itse aiheuttanut sairauttani. Olen kärsinyt siitä lähes koko elämäni. En onneksi pidä makeista tuotteista, vaikka saisin syödä niitä tämän uuden hoidon ansiosta. Kakkostyypin diabeetikot ovat syöneet niitä minunkin edestäni ja joudun nyt maksumieheksi.

Vuosien varrella minulle on kehittynyt harmillinen retinopatia. Uskon, että sekin olisi ollut vältettävissä, jos asiantuntijoiden tietämys ja insuliinit olisivat olleet tämän päivän kehityksen tasolla. Mihin ollaan menossa? Toisilla on varaa hoitaa itseään ja toiset putoavat joukosta. Toiset saavat hienoja, kalliita pumppuja ja toiset sinnittelevät muuten...

En ehdi kommentoimaan raportin rivitietoja. Olen lukenut luonnoksen ja siltä pohjalta kirjoittanut omani mahdollisimman lyhyesti asiassa pysyen. Huomasin tämän lomakkeen vasta äsken. Tekstin kirjoitin eilen illalla.

Nimi: Kannisto Ritva
Organisaatio: Pshp,Tays
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Perusteellinen ja tarpeellinen selvitys.
Erityisesti tyypin 1 diabeetikoilla elämänlaatuksymykset korostuvat insuliinianalogien eduksi.

Nimi: Iiro Jokinen
Organisaatio: Oy Eli Lilly Finland Ab
Pääasiallinen toimenkuva: Hinnoittelu ja korvattavuus / myyntiluvan haltija tai myyntiluvan haltijan edustaja

Yrityksemme odotusarvo Fimean arviointityölle on, että lopputuloksena olisi Fimean tekemä päätösanalyttiseen mallintamiseen perustuva taloudellinen arviointi. Saatavilla olevien kliinisten tutkimusraporttien perusteella voisi tehdä verkostometa-analyysin. Verkostometa-analyysin pohjalta Fimean tulisi tehdä oma taloudellinen arvio. Arvion tekemiseen voisi käyttää esimerkiksi jo laajasti käytössä olevia malleja, kuten CORE Diabetes Model (CDM) ja UKPDS Economic Model.

Lisäksi olemme kiinnittäneet huomiota siihen, että teollisuuden tekemät tai teettämät terveystaloudelliset tutkimukset ovat tämän hetkisen luonnoksen mukaan jäämässä vailla merkitystä johtuen sidonnaisuuksista. Teollisuuden tekemät tai teettämät tutkimukset tehdään pääasiassa käyttäen ulkopuolista toimijaa sekä kyseisen terapia-alueen johtavia asiantuntijoita. Tämän hetkisen luonnoksen mukaan arvioon otettaisiin mukaan vain 2 julkishallinnollisten toimijoiden selvitystä tai tutkimusta. Kuitenkin luonnoksessa (s. 28) todetaan, että ”tämän tarkastelun perusteella ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöksiä sidonnaisuuksien ja tutkimusten tulosten sekä johtopäätösten välisestä syy-yhteydestä”.

Metodologisesti arviointi jää heikoksi.

Luonnoksen sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
18	4	”Tulosten raportoinnissa oli merkittävää vaihtelua, mistä johtuen niiden vertaileminen oli jokseenkin mahdollonta. Näistä syistä johtuen tuloksia ei yhdistetty meta-	Esitämme, että meta-analyysin tai epäsuoran verkostometa-analyysin tekeminen on mahdollista. Esimerkkinä tästä on mm. Swinnen et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6;(7):CD006383. doi: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.

		analyysin avulla.”	
18	8	”Tässä osa-alueessa joitakin tuloksia on esitetty väri-koodein”.	Miksi vain joitakin tuloksia, miten tutkimukset on valittu? Antaa harhaanjohtavan kuvan.
20	48	”Sairaalloisuus”	tulisi olla ”liitännäissairaudet” tai ”pitkäaikaishäiriöt”

Nimi: Jarmo Kaukua, Ritva Lehtonen, Jaana Joutseno

Organisaatio: sanofi-aventis Oy

Pääasiallinen toimenkuva: Myyntiluvan haltija tai myyntiluvan haltijan edustaja

Arvioinnin tarkoitus:

Haluamme korostaa että, HTA selvitykset ovat tärkeitä, jotta varmistetaan terveydenhuollon rajallisten resurssien oikea kohdentaminen hoitoihin, jotka tuottavat eniten terveyshyötyjä. Tämän arvioinnin tarkoituksena oli selvittää glargin- ja determininsuliinin hoidollista ja taloudellista arvoa tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH insuliiniin verrattuna ja vertailla glargin- ja determininsuliinia keskenään. Arvioinnissa oli tarkoitus tarkastella myös alaryhmiä, kuten suuren hypoglykemiariskin potilaita ja tyyppin 2 potilaita, joilla oli pelkkä insuliinihoito tai kombinaatiohoito, mutta raporttiluonnoksessa ei näitä alaryhmäanalyyssejä ole esitetty.

Sanofin pääkommentit:

Suomessa on diabeetikoita noin 500 000 ja glargininsuliinin käyttäjiä noin 55 000; käyttökokemusta valmisteestamme on 10 vuoden ajalta.

- tyyppi 1 diabeteksen osalta kyseessä on elämää ylläpitävä hoito ja hyvä glukoositasapaino tyyppi 2 diabeteksen kohdalla.
- käyttökokemus ja tutkimusnäyttö puoltavat valmisteen käyttöä molemmissa potilasryhmissä.

Fimean julkaisema luonnos ei mielestämme kuitenkaan ole hoidollinen ja taloudellinen arviointi seuraavista syistä:

- tämä arviointi ei vastaa helmikuussa jukaistua arviointisuunnitelmaa menetelmällisesti
- kliinisessä osuudessa ei ole tehty meta-analyyssejä perusinsuliinien välisten erojen havainnoimiseksi
- terveystaloustieteellisessä osuudessa on huomioitu vain 2 tutkimusta 23 julkaistusta tutkimuksesta eikä mitään päätösanalyttistä mallinnusta Suomen olosuhteisiin ole tehty

Kliininen osuus:

Arviointisuunnitelman mukaan yksittäisten tutkimusten tulosten yhteydessä oli tarkoitus käyttää meta-analyysimenetelmiä, ensisijaisesti tavanomaista meta-analyysia ja glargin- ja

determininsuliinien välillä tarvittaessa epäsuoraa vertailua tai verkosto-meta-analyysia. Julkaistussa raporttiluonnoksessa on referoitu yksittäisten tutkimusten tuloksia, eikä viitteitä siitä, että meta-analyttisiä menetelmiä olisi käytetty, käy ilmi raportista. Aikaisemmin on julkaistu kolme meta-analyysiä, joiden tulokset ovat kaikissa samansuuntaiset: Lantus-insuliinilla päästään parempaan hoitotasapainoon pienemmällä hypoglykemiariskillä NPH-insuliiniin verrattuna (Mullins ym 2007, Rosenstock ym. 2005 ja Home ym 2010).

Arvioinnissa hyödynnettiin Saksan arviointiyksikössä (IQWiG) tehtyä arviointia ja kahta siellä julkaistua järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta. Vuonna 2008 ja 2009 tehdyt katsaukset päivitettiin 2008-2011 ilmestyneiden julkaisujen osalta. Näyttää kuitenkin siltä, että Fimean arviointi poikkeaa merkittävästi tarkasteltavien tutkimusten osalta IQWiGin kirjallisuuskatsauksesta. Mm. tyyppin 2 potilaista tehdyssä IQWiG katsauksessa oli mukana 18 kliinistä tutkimusta, kun Fimea referoi raportissaan ainoastaan 12 tutkimuksesta. Syyt katsausten väliin poikkeamiin ei käy raportista ilmi.

Havainnoivia/rekisteripohjaisia vaikuttavuustutkimuksia valmisteiden pitkäaikaisesta käytöstä ei ole huomioitu lainkaan, joten koko analyysi perustuu lyhytkestoisin kliinisiin tutkimuksiin, jotka ovat usein tehty non-inferiority asetelmassa (kuten myyntilupaviranomainen on edellyttänyt). Suuria havainnoivia aineistoja on julkaistu mm. Iso-Britanniasta, USA:sta ja Saksasta.

Terveystaloustieteellinen osuus:

Taloudellisen arvioinnin osalta haluamme kommentoida, että arviointi, joka pohjautuu kahteen julkisrahoitteeseen tutkimukseen, jotka on tehty Iso-Britannian ja Kanadan näkökulmista, ei voida sellaisenaan soveltaa suomalaiseen yhteiskuntaan, ilman että eroja kustannusrakenteessa, terveydenhuollon järjestelmissä, paikallisissa hoitokäytännöissä tai potilasryhmissä olisi yksityiskohtaisesti arvioitu.

Olisi myös huomioitava, että lähes kaikki kliiniset lääketutkimukset ovat lääketieteellisuuden rahoittamia ja vain poikkeuksellisesti julkiset tahot niitä sponsoroivat. Sen sijaan lääkeviranomaiset valvovat tarkoin sitä, että tutkimukset ovat toteutettu GCP:n mukaisesti. Yhdenvertaisuuden ja koko lääkealan läpinäkyvyyden vuoksi viranomaistahojen tarkkaan kontrolloitujen tutkimusten poisjätö analyyseista ei mielestämme ole kohtuullista.

Kirjallisuushaussa tunnistettiin 23 julkaistua terveystaloustutkimusta, joista tasapuolisuussyihin viitaten valittiin vain 2 tutkimusta. Mielestämme ei ole tasapuolista hylätä 21 tutkimusta ja tarkastella vain kahta perustuen rahoittavaan tahoon. Erot tutkimusten asetelmissä ja tuloksissa olisi pitänyt tuoda esille, ja valinta olisi pitänyt tehdä tutkimusten laadun ja sovellettavuuden perusteella, eikä ainoastaan sidonnaisuuksiin vedoten. Myös julkiset toimijat voivat olla sidoksissa esim. budjeteista vastaaville ja poliittisille tahoille.

Lisäksi arviointisuunnitelman mukaan oli tarkoitus, että myyntiluvan haltijan toimittamaan terveystaloudelliseen selvitykseen ja siihen liittyvään päätösanalyttiseen malliin tehdään kriittinen arviointi ja tarvittaessa arviointiryhmä tekee omat analyysit. Toimitettua päätösanalyttistä mallia ei ole raportissa arvioitu, eikä Fimea myöskään ole tehnyt omia analyysseja.

Sidonnaisuudet:

Korostamme, että sivulla 36 esitetyt kirjoittajien sidonnaisuudet tulee julkaista jo luonnosvaiheessa. Nyt ne puuttuvat kaikilta kliinisiltä asiantuntijoilta ja menetelmäasiantuntijalta.

Yhteenveto:

Mielestämme Fimean arvio ei ole terveystaloustieteellinen selvitys. Kliinisessä osuudessa on merkittäviä puutteita, jotka johtavat siihen, että selkeätä kantaa perusinsuliinien välisiin merkittäviin eroihin ei raporttiluonnoksessa voida ottaa.

Terveystaloustieteellisestä osuudesta puuttuvat analyysit kokonaan. Fimea referoi kahta (2) ulkomailla (Iso-Britanniassa ja Kanadassa) tehtyä selvitystä, jotka käyttävät näiden maiden paikallisia kustannuksia, eivätkä Fimean raportin johtopäätökset siten ole soveltuvia suomalaiseen tilanteeseen.

Luonnoksen sivunumero	Rivinumero	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
6	16	Tutkimusnäyttöä suuren hypoglykemiariskin potilaista on saatavilla.	Alaryhmäanalyysi suuren hypoglykemiariskin potilaista tulee tehdä.
11	Taulukko 4	Mm. DPP4 ja GLP1 puuttuvat listasta. Korvauksia saaneiden lukumäärä on kasvanut näissä lääkeryhmissä huomattavasti.	Taulukkoa on laajennettava koskemaan myös muita diabeteslääkkeitä.
11-12		Perusinsuliinien käytössä on alueellisia eroja. Hyperglykemian hoidon onnistumisen mahdollisista alueellisista eroista ei kuitenkaan ole tietoa: Onko runsaasti NPH-insuliinia käyttävillä alueilla parempi hoitotasapaino?	Alueellisten erojen vaikutusta alueen potilaiden hoitotasapainoon tulee selvittää.
13	Taulukko 5	Tässä ei huomioida DEHKO-raporttia 2009:4: ”Diabeetikkojen hoitotasapaino Suomessa vuosina 2009–2010”, joka antaisi kattavan kuvan suomalaisista potilaista ja heidän hoitotasapainostaan.	DEHKO-raportti suomalaisten potilaiden kuvailussa on huomioitava.
14	15	Uudemmat tiedot eläköitymisistä diabeteksen vuoksi on olemassa.	Kannattaa käyttää uusimpia tietoja ja vertailla muutoksia vuoteen 2007 (ottaen huomioon myös eläköitymisen muutokset yleisesti).
16	42	Lääkkeiden vaikutusprofiili puuttuu.	Profiilien erot tulee kuvata ja analysoida.
17	10-13	Perustelu, miksi IQWIG kirjallisuushakua haluttiin käyttää, puuttuu.	Perustelu ja poikkeamat on lisättävä.

		Poikkeamat IQWIG analyysistä ei ole raportoitu.	
21	52-53	Valtaosa lääketutkimuksesta on lääketeollisuuden rahoittamaa. Lääketeollisuuden tutkimukset tehdään lääkeviranomaisten ohjeiden ja valvonnan mukaisesti (GCP).	Tutkimukset on arvioitava muilla perusteilla kuin rahoittajan mukaan.
21	53	The Cochrane Collaboration työkalu randomoitujen tutkimusten harhan arvioimiseksi on julkaistu BMJ:ssä v. 2011 ja se kuvaa työkalut tutkimusharhan arvioimiseksi.	Tätä työkalua tulisi soveltaa.
18-25 sekä taulukko 8		<p>Tutkimukset ovat non-inferiority –tutkimuksia eikä niitä ole voimaannutettu tutkimaan glargin- ja NPH-insuliinien eroja.</p> <p>Taulukko 8 on harhaanjohtava: se keskittyy vain HbA1c-päätepisteeseen akselilla "kyllä" tai "ei". Vastaus "ei" tarkoittaa, että ensisijainen päätepiste ei ollut HbA1c, vaikka näin on ollut kaikissa tutkimuksissa. Lisäksi sarakkeessa "vertailun tyyppi" todetaan "ei raportoitu", vaikka nämä kaikki tutkimukset ovat non-inferiority –tutkimuksia, joita ei ole voimaannutettu osoittamaan superioriteettia.</p> <p>Suuri puute Fimean HTA:ssa onkin meta-analyysin puute. Perusinsuliinien välisiä kliinisiä eroja on arvioitu listaamalla yksittäisiä vertailevia tutkimuksia. Näiden yksittäisten tutkimusten potilasmäärät ovat melko pieniä eikä niitä ole suunniteltu osoittamaan superioriteettia tehon tai turvallisuuden suhteen. Näin ollen tarvitaan meta-analyysijä.</p> <p>Fimea ei ole meta-analyysia tehnyt eikä tästä syystä pysty ottamaan selkeää kantaa perusinsuliinien välisiin eroihin. On kuitenkin julkaistu kolme meta-analyysia, joiden tulokset ovat kaikissa samansuuntaiset: Lantus-insuliinilla päästään parempaan hoitotasapainoon pienemmällä hypoglykemiariskillä NPH-insuliiniin verrattuna (Mullins ym 2007, Rosenstock ym. 2005 ja Home ym 2010).</p>	Meta-analyysi ja/tai verkosto-meta-analyysi arvioitavana olevista lääkkeistä tulee tehdä.
22	7-11	Havainnoivat/rekisteritutkimukset sisältävät	Myös real-life

		näyttää potilaiden pitkäaikaisennusteista ja – komplikaatioista. Suuria havainnoivia aineistoja on julkaistu mm. Iso-Britanniasta, USA:sta ja Saksasta.	vaikuttavuustutkimukset tulee ottaa huomioon.
22	20	Kliinisesti merkittäviä terveyshyötyeroja on osoitettu insuliinianalogien ja NPH insuliinien välillä (vähentynyt hypoglykemiariski, parempi hoitotasapaino ja hoitomyöntyvyys jne.) ja myös ns. real-life vaikuttavuustutkimukset ovat tuoneet hoidon pitkäaikaiset kliiniset hyödyt esille.	Kliiniset hyödyt tulee tuoda esille.
29	9-14	Kirjallisuushaussa tunnistettiin 23 julkaistua terveystaloustutkimusta, joista tasapuolisuussyihin viitaten valittiin vain 2 tutkimusta. Mielestämme ei ole tasapuolista hylätä 21 tutkimusta ja tarkastella vain kahta. Erot tutkimusten asetelmissa ja tuloksissa olisi pitänyt tuoda esille, ja valinta olisi pitänyt tehdä tutkimusten laadun ja sovellettavuuden perusteella, eikä ainoastaan sidonnaisuuksiin vedoten. Myös julkiset toimijat voivat olla sidoksissa esim. budjeteista vastaaville ja poliittisille tahoille.	Tutkimukset valittava niiden laadun ja sovellettavuuden perusteella, ei rahoittajan perusteella.
27	40-43	Tutkimusten välisiä eroja pystyy tarkastelemaan myös julkaisujen perusteella, joten väite ettei sitä voi tehdä, ei voi pitää paikkansa. Lisäksi toimitimme mahdollisuuden tarkastella suomessa tehdyn analyysin menetelmiä lähemminkin. Lähetimme päätösanalyttisen mallin Fimean käyttöön, kuten Fimean suosituksessa; tietopyynnöt kohta 2.3.2 on esitetty.	Eri terveystalous- tutkimusten välisiä eroja tulee kuvata tarkemmin. Pelkkä ICERien vertailu ei riitä.
28	23-34	Fimea kritisoi sitä, että ulkomaalaisten julkishallinnon tekemien tutkimusten ja myyntiluvan haltijoiden tekemien tutkimusten välillä on eroavuuksia .	Fimean tulee tehdä riippumaton arviointi suomalaisen yhteiskunnan näkökulmasta.
32	18-24	Arviointi, joka pohjautuu kahteen julkisrahoitteeseen tutkimukseen, jotka on tehty Iso-Britannian ja Kanadan näkökulmista, ei voida sellaisenaan soveltaa	Raportissa tulee selkeämmin ottaa kantaa tulosten sovellettavuuteen Suomeen.

		suomalaiseen yhteiskuntaan, ilman että eroja kustannusrakenteessa, terveydenhuollon järjestelmissä, paikallisissa hoitokäytännöissä tai potilasryhmissä olisi yksityiskohtaisesti arvioitu.	
30	1-7	Cameron (CADTH) artikkelissa terveystalouselvityksen johtopäätökset perustuvat tutkimuksiin, joissa molemmat insuliiniryhmät on hoidettu HbA1c-tavoitteeseen. Näin ollen ei ole yllättävää, että erot HbA1c eivät ole niin merkittäviä eri insuliinien välillä. Terveystaloudellisesta näkökulmasta ajateltuna on oleellisempaa tarkastella hyvään hoitotasapainoon päässeiden potilaiden osuutta. Näin todelliset erot insuliinien välillä ymmärretään paremmin.	Fimean tulisi esittää tarkemmin minkälaisiin taustatutkimuksiin julkisrahoitteiset analyysit perustuvat. Näin lukija voisi paremmin ymmärtää niiden taustaoletukset ja niiden sovellettavuus tavanomaiseen hoitokäytäntöön.
29	16-24	Waugh (NICE) käyttää UKPDS mallia, joka ei sisällä riittävästi diabeteksen hoidon kannalta oleellisia muuttujia (esim. paino, hypoglykemia). Valtaosassa analysoinneista on käytetty CORE-mallia jo kymmenen viime vuoden ajan, koska se kuvastaa paremmin diabeteksen hoitoa ja seurauksia.	CORE mallin käyttöoikeudet on toimitettu Fimealle, jotta voitte arvioida Suomessa tehdyn analyysin (Hallinen ym. 2012) soveltuvuutta tai halutessanne tehdä oma analyysi.
Kohta 8.		Otoskoko haastatteuissa oli sairauden laajuuteen ja monimuotoisuuteen nähden pieni n=3 tyyppi 1 ja n=7 tyyppi 2. Diabeetikoita arvioidaan olevan noin 500 000. Haastatelluista tyyppin 1 diabeetikoista ei ollut yhtään glargin-insuliinin käyttäjää. Sanofi seuraa aktiivisesti potilaiden kokemuksia ja tutkimusten mukaan glargin-insuliini osottautui NPH insuliinia paremmaksi lääketyytyväisyyden suhteen. Mm. viimeisimmässä tutkimuksessa kyselyyn osallistui 1102 Tyyppin 2 potilasta EU-alueelta.	Haastattelu olisi tehtävä suuremmalla otoskoolla ja huomioida taudin esiintyvyys otoskokoa päätettäessä. Osallistujien valintaan tulee kiinnittää huomiota.

Nimi: Ritva Simonen

Organisaatio: Diabeteshoitajat ry.

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö / Diabetestyötä tekevien hoitajien ammattitaidon ylläpitäminen ja laadunseuranta, koulutuksen järjestäminen

Diabeteshoitajana emme voi ottaa kantaa lääkkeeseen tai sen vaikutuksiin, mutta eri ikäisiltä potilailta ja heidän omaisiltamme saamamme kokemukseräisen palautteen mukaan potilaan elämänlaatu on parantunut insuliinianalogien myötä. Suurin osa elämänlaadun paranemisen tuntemuksesta johtuu varmasti siitä että hypoglykemioiden määrä on vähentynyt ja tunne siitä että potilas hallitsee itse sairautensa eikä sairaus potilasta. Insuliininimeytymisestä johtuen myös päivittäinen vaihtelu on analogia käytävillä potilailla pienempää joka lisää sairauden hallinnan tunnetta. Diabeteksen hoitomotiivatiio tuntuu olevan suoraan verrannollinen hoitotasapainoon ja myöhempien komplikaatioiden esiintymiseen on sillä suuri merkitys. Tämän takia elämänlaatu on tässä sairaudessa ”osa lääkitys” ja kantava voima. Luonnoksen valmistelussa oli haastateltu potilaita, mutta määrä oli hyvin pieni ja he eivät näin ollen edustaneet koko potilas massaa.

Potilaan opettamisen ja ohjaamisen kannalta on sama mitä insuliinivalmistetta potilas käyttää. Ohjauksen osaava hoitaja pystyy kyllä molempien valmisteiden käytön ohjaamaan. Kaikkien insuliinivalmisteiden käytön ohjaaminen vaatii kuitenkin ammattitaitoa ja kuka tahansa hoitaja ei sitä pysty tekemään. Haluamme korostaa hyvän ja laadukkaan ohjauksen tärkeyttä. NPH-insuliinin kanssa on insuliinin sekoittaminen erittäin tärkeää. Tiedämme että potilaat kuitenkin usein tämän asian suorittaa pikaisesti ja se saattaa jäädä vaillinaiseksi, jolloin valmiste loppu ampullin kohdalla voi olla minkä vahvuista tahansa. Eli valmiste joka vaatii vähemmän toimenpiteitä lääkkeenottamisen yhteydessä on aina kokonaistaloudellisempi ja turvallisempi. Kokopäiväisiä diabeteshoitajia on meillä hyvin vähän ja ohjaustyötä tekee pääsääntöisesti diabetestyötä tekevät hoitajat. Heidän tieto/taito tasonsa on hyvin paljon kiinni työnantajasta ja työntekijän omasta motivaatiosta hankkia tietoa. Diabeteshoitajilla on myös mahdollisuus anoa Suomensairaanhoitajaliiton kautta Pitkäaikaisen klinisenhoitotyön erityispätevyyttä. Tällainen erityispätevyys on myönnetty vajaalle kymmenelle hoitajalle.

Nimi: Satu Kolehmainen

Organisaatio: Niinivaaran terveysasema, Joensuu

Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Periaatteessa ihan tiukka analyysi. NPH-insuliinit ovat niin halpoja verrattuna analogeihin, että pitäisi saada varmaan tod. paljon paremmat tulokset esim. hoitotasapainoissa diabeetikoilla, että analogeilla hoito olisi kustannusvaikuttavampaa. Käytännön työ diabetesvastuulääkärinä on kuitenkin osoittanut, että tyyppin I DM -potilaat ovat suorastaan kiitollisia insuliinianalogeista. Sokerit ovat selvästi tasaisempia ja mm. vakavista hypoista vuosikontrolleissa puhuttaessa yleinen vastaus on ”ei näillä uusilla insuliineilla eli viimeksi vuosia sitten”. Diabeteksen (tyypin I ja II + muut diabetestyyppit) hoito on hirvittävän haasteellista ja potilaita kuormittavaa, että vaikka NPH-hoito onkin varmasti halvempaa, toivon insuliinianalogien jatkossakin olevan tasa-arvoinen hoitovaihtoehto kaikille diabetestyypeille.

Nimi: XXXXXXXXXXXX
Organisaatio: XXXXXXXXXXXX (Fimea: pieni potilasyhdistys)
Pääasiallinen toimenkuva: Potilas

Tyypin 1 diabetes on yksilöllinen sairaus, jossa jokaiselle diabeetikolle on etsittävä yhteistyössä lääkärin ja diabeetikon kanssa hänelle sopivat insuliinit. Kaikkien insuliinien tulee olla 100%-korvattuja.

Me (10 diabeetikkoa) olemme kaikki tyypin 1 diabeetikoita, joilla diabetes on ollut 33-60 vuotta. Ikähaitarimme on 40-85 vuotta.

Meillä on ollut diabetes niin kauan, että moni on joutunut keittämään ruiskut ja ostamaan itse insuliinit. Verensokeriliuskat tulivat vasta 80-luvulla. Olemme käyttäneet kaikkia eri insuliineja joita Suomessa on ollut käytössä. Olemme kaikki aloittaneet insuliinihoidon niin, että oli vain yksi pistos päivässä.

Pitkävaikutteiset analogeista glargin tuli ensin ja olemme kaikki käyttäneet sitä. Käytimme ennen sitä NPH-insuliineja 2-3 pistoksena päivässä. Yhden pitkävaikutteisen insuliinipistoksen saaminen tuntui suurelta helpotukselta ja sen yhteensovittaminen pikainsuliinien kanssa tuntui helpommalta tasaisen vaikutuksen vuoksi. Osa joutui kuitenkin siirtymään pian kahteen pistokseen. Tasapainon saavuttaminen oli kuitenkin edelleen vaikeaa. Kun vaihtoehdoksi tuli detemir meistä kaikki kolmea lukuun ottamatta on vähitellen siirtynyt detemiriin kahtena pistoksena päivässä. Yksi jatkaa glargiinilla kahdella pistoksella. Kaksi on siirtynyt insuliinipumppuun nimenomaan aamunkoittoilmiön vuoksi. Diabeteksenhoito on pitkävaikutteisten analogien avulla olennaisesti helpottunut. Yhdessä pikainsuliinien kanssa elämme on paljon vapaampaa NPH-insuliineihin verrattuna. Emme ole enää sanmalla tavalla kellon ja vaa'an vankeja. Keskustellessamme nytkin havaitsemme miten erilaisia meidän jokaisen diabetes on. Tutkimuksista puuttuu nimenomaan insuliinien vaikutuksen arvio elämälaatuun. Se on kuitenkin olennaisinta. Tasapainoillemme edelleen joka päivä pitääksemme verensokerit tavoitetasolla. Nykyaikaisella diabeteksenhoidolla se on kuitenkin olennaisesti helpompaa kuin aiempien vuosikymmenien aikana. Haluamme vielä korostaa että kaikki insuliinit pitää säilyttää 100 %- korvausluokassa jotta jokaiselle diabeetikolle on mahdollista räätälöidä mahdollisimman hyvin hänelle sopiva hoito. Insuliinihoito on vain osa, vaikka tietysti olennainen osa hoitoa.

Nimi: Markku Vähätalo
Organisaatio: Loimaan kaupunki –terveys- ja sosiaalipalvelut
Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Olen yleislääketieteen erikoislääkäri ja minulla on diabeteksen hoidon erityispätevyys. Hoidan paljon sekä tyypin 1 että tyypin 2 diabeetikkoja. Glargiini-insuliinilla selviämme tyypin 2 diabeteksessa useammin yhdellä annoksella kuin NPH-insuliinilla. Iltaglargiinin vaikutus ulottuu yli iltapäivän. NPH tarvitsee usein 2 pistosta ja tällöin tarvittava kokonaisannos on suurempi ja – mikä merkittävää – lihoaminen tavallisempaa. Myös hypoglykemia-ovat NPH-insuliinilla tavallisempia sen vaikutusprofiilin takia.

Nimi: Kirsi Kallio-Vuori

Organisaatio: Novo Nordisk Farma Oy

Pääasiallinen toimenkuva: Hinnoittelu ja korvattavuus / myyntiluvan haltija tai myyntiluvan haltijan edustaja

Fimean suosituksessa lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista (2/2012) kuvataan ne periaatteet, joita sen on tarkoitus noudattaa omassa arviointitoiminnassaan. Ohjeistuksia kirjoitettaessa on hyödynnetty kansainvälisiä arviointiohjeistuksia. Määritellyt arviointiperiaatteet ovat linjassa myös kansainvälisten arviointiohjeistusten ja -suositusten kanssa.

Fimean lausuntokierroksella olevassa ”Glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliiniin verrattuna”-arviointiraportissa arviointiohjeistuksissa määritellyt arviointiperiaatteet eivät kuitenkaan kaikilta osin täyty. Etenkin ”taloudellisen arvioinnin”-osiossa käytetty lähestymistapa poikkeaa tyyppillisestä lääkehoitojen kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytettävästä lähestymistavasta muun muassa seuraavilta osin:

- Arviointia toteutettaessa ei ole lokalisoitu käytettävissä olevia kustannusvaikuttavuusmalleja. Lokalisoinnin sijaan arviointi on toteutettu käyttäen (ei-systemaattista) kirjallisuuskatsausta, jonka perusteella on valittu kaksi kansainvälistä tutkimusta.
- Arviointiraportissa ei tehdä eksplisiittisiä johtopäätöksiä, joita olisi mahdollista hyödyntää varsinaisen Fimean kannanoton yhteydessä.

Mikäli arvioinnissa pyrittäisiin kliinisten tutkimusten tulosten lokalisointiin esim. CORE-mallia käyttäen, käytettävissä olisi tarkempia arvioita siitä, miten eri valmisteilla aikaan saatavat muutokset sokerihemoglobiinissa (HbA1c-arvo) ennustavat diabeteksen komplikaatioiden ilmaantuvuutta ja niihin liittyviä kustannuksia ja elämänlaatumuutoksia yli ajan. Näiden ennuste estimaattien perusteella olisi puolestaan mahdollista arvioida hoitojen välisiä inkrementaalisia kustannusvaikuttavuussuhteita. Lisäksi esim. CORE-mallin käyttö mahdollistaisi myös erilaisten herkkyysohjeistusten toteuttamisen siten, että saadut tulokset vastaavat mahdollisimman hyvin paikallisia olosuhteita.

Yllä esitetty lokalisointiin perustuva lähestymistapa vastaisi paremmin kansainvälisiä toimintatapoja. Jos käytettyyn arviointitapaan kuitenkin päädytään, tulisi kansainvälisten arviointiraporttien hyödyntämisessä ja tulkintojen tekemisessä olla kriittinen ja tehdyt valinnat tulisi perustella yksityiskohtaisesti. Tässä tapauksessa arviointiraporttiin olisi ollut hyvä sisällyttää sellaiset HTA-raporttivaihtoehdot, jotka terveystaloustieteen perusperiaatteiden mukaan sopivat kokonaisarviointiin ja suomalaiseen kontekstiin.

Arviointiraportissa on nojaututtu pääasiassa kahteen julkishallinnollisen toimijan tutkimukseen (Cameron & Bennett 2009 ja Waugh ym. 2010). Näiden arviointien keskeiset tulokset on raportoitu päätulosten osalta arviointiraportin taulukossa 14. Taulukossa 14 esitettyihin tuloksiin tulisi kuitenkin suhtautua varauksella, sillä Kanadan arviointiviranomaisen tekemässä kustannus-vaikuttavuusarvioinnissa (Cameron & Bennett 2009) on käsityksemme mukaan metodologinen virhe, joka vaikuttaa merkittävästi analyysin tuloksiin ja niiden perusteella tehtäviin johtopäätöksiin. Kanadan arviointiraportissa on käytetty parittaista vertailuasetelmaa, jossa glargin- ja detemirinsuliineja on verrattu vuorotellen NPH-insuliiniin, vaikka kaikkia hoitovaihtoja tulisi verrata toisiinsa samanaikaisesti (dominoidut vaihtoehdot poistaen). Valittujen HTA-raporttien osalta tulisi kiinnittää huomiota raporttien taustalla olevien tutkimusten yhteensopivuuteen suomalaisen hoitokäytännön kanssa.

Tämä on olennainen asia, sillä Levemir-valmisteen osalta tyyppin 2 diabeteksen hoitokäytännöt

ja hoitosuosituksia ovat muuttuneet valmisteyhteenvetöön päivityksen yhteydessä (v. 2009). Useissa tätä vanhemmissa tutkimuksissa on käytetty kaksi kertaa vuorokaudessa annostelua, kun taas päivitetyn valmisteyhteenvetöön mukaan Levemirin oikea annostelu tyyppi 2 diabeteksessa oraalihoitoon liitettynä on kerran vuorokaudessa. Tyyppi 2 diabetesta käsittelevien meta-analyyseissä, mm. Waugh (2010) käyttöä vaikeuttaakin se, että siinä on yhdistetty tietoja tutkimuksista, joissa Levemir-valmistetta on käytetty sekä kerran että kaksi kertaa vuorokaudessa. Meta-analyysin käyttö ei siten vastaa nykyistä annostelua ja hoitokäytäntöä Suomessa. Meta-analyysissä on myös yhdistetty tutkimuksia, joissa tutkimusasetelmassa on ollut joko monipistoshoido tai perusinsuliinihoito yhdistettynä tablettihoitoon. Näkemyksemme mukaan näitä hoitotapoja tulisi arvioida erikseen. Edellä mainittuihin seikkoihin perustuen taloudellisen arvioinnin hyödynnettävyys suomalaisen terveydenhuollon kontekstissa on siten rajallista johtuen lokalisoinnin puutteesta, metodologisesta virheestä (Cameron & Bennett 2009) ja sellaisten tutkimusten sisällyttämisestä meta-analyysiin, jotka poikkeavat nykyisistä hoitokäytännöistä (Waugh 2010).

Luonnokse n sivu- numero	Rivi- numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus
6	Taulukko 1	Valmisteyhteenvetö: - detemirinsuliinin nimi on Levemir®. - Insuliinianalogien, joihin detemirinsuliini kuuluu, pitoisuus ilmaistaan yksiköissä (U), kun taas ihmisinsuliinin pitoisuus ilmaistaan kansainvälisissä yksiköissä (IU). Yksi yksikkö (U) detemirinsuliinia vastaa yhtä kansainvälistä yksikköä (IU) ihmisinsuliinia.	Detemir® ->Levemir® IU -> U
6	16	Perustelu puuttuu mitä ryhmiä tarkoitetaan suuren hypoglykemiariskin potilailla. Tämä olisi oleellinen taustatieto, koska sen mukaan voidaan etsiä tutkimustietoa tarkennetusti. On mahdollista, että osa tällaisista tutkimuksista on nyt rajautunut arvioinnin ulkopuolelle.	Oppikirjatiedon (Saraheimo M, Rönnemaa T: Ikäihmisen diabetes Diabetes, Duodecim, Helsinki 2011) mukaan esim. vanhuksat ovat tällainen erityisryhmä. ”Vanhuksilla esiintyy oireetonta verensokerin liiallista laskua eli hypoglykemiaa muita enemmän, koska autonomisen hermoston toiminta heikkenee iän mukana. Myös insuliinin vastavaikuttajahormoni en (kasvuhormoni,

			glukagoni, adrenaliini) tuotanto heikkenee heillä nuorempia enemmän. Siksi vakavan hypoglykemian vaara on vanhuksilla suuri ja se on otettava huomioon hoidossa.”
7	14	Insuliinianalogeilla on NPH-insuliiniin verrattuna muunnettu eli erilainen vaikutus kohdekudoksissa (maksat, lihas, rasvakudos) johtuen molekyylirakenteesta. Tämän vuoksi detemir-insuliinilla on NPH-insuliiniin verrattuna niukempi vaikutus rasvakudokseen eli painon nousuun ja pääkohdekudoksena on endogeenisestä glukoosintuotannosta vastaava maksa. Tämä saattaa selittää osaltaan detemirinsuliinin myönteistä painovaikutusta. Hordern ym Diabetologia (2005) 48: 420–426	Lisätään: ...ja koska insuliineilla on molekyylirakenteesta johtuen erilaiset vaikutukset rasvakudokseen ja painoon.
9	22	Epäspesifi ilmaus hyperglykemian ja ketoasidoosin yhteydestä sekä virheellinen aikailmaus.	Muutetaan lause: Mikäli hyperglykemia johtuu insuliinin puutteesta, voi seurauksena olla ketoasidoosi, joka voi kehittyä hyvin nopeasti (pienillä lapsilla tunneissa). Virkamäki A: Varastorasvan palaminen ja ketoaineet; Diabetes, Duodecim, Helsinki 2011).
9	31	Puuttuu maininta insuliinin puutteen tai riittämättömän vaikutuksen aiheuttamasta nonketoottisesta hyperosmolaarisesta koomasta, joka on hegenvaarallinen tila erityisesti tyypin 2 diabetesta sairastavilla vanhuksilla.	Lisätään tietoa oppikirja-lähteestä Diabetes, Duodecim, Helsinki 2011.
9	49	Nykyinen kansainvälinen suositus on käyttää HbA1c:n yksikkönä mmol/mol (IFCC standardi,	Muutetaan tähän ja kaikkiin vastaaviin

		2010).	arvioinnin kohtiin ensisijaiseksi yksiköksi mmol/mol, lisäksi suluissa taso %-yksikkönä.
10	24	Puuttuu maininta Käypä hoito -suosituksen nopeasti päivittyvästä luonteesta, johtuen mm. hoitokäytäntöjen kehittymisestä, uusien lääkkeiden ja lääkeaineryhmien markkinoille tulosta jne. Voi vaikuttaa siihen, miten arvioidaan aiemmin tehtyjä kliinisiä tutkimuksia.	Lisätään arvio Käypä hoitosuosituksessa annettujen tavoitearvojen ja hoitosuosituksen muutosherkstä luonteesta.
10	26	Puuttuu tyypin 2 diabeteksen hoidon valinnassa tärkeät kriteerit: haiman kyky tuottaa insuliinia ja elimistön insuliiniherkkyys. Nämä seikat vaikuttavat erityisesti siihen, missä vaiheessa päädytään aloittamaan insuliinihoito. Oppikirjatiedon (Ilanne-Parikka P: Kohonneen verensokerin lääkehoito tyypin 2 diabeetikolla, Diabetes, Duodecim, Helsinki 2011) mukaan ”Lääkevalinnassa huomioidaan, minkä häiriön hoitamiseen ensisijaisesti pyritään: insuliinin heikentyneen kudosaikutuksen (insuliiniresistenssin) vai insuliinin heikentyneen erityksen hoitamiseen.”	Täydennetään puuttuva tieto.
10	30-31	Hoitovaihtoehdoista puuttuu pistettävät inkretiinimimeetit.	--tarvittaessa hoitoon lisätään tablettilääkitys ja insuliinivalmiste-- -> - -tarvittaessa hoitoon lisätään tablettilääkitys, pistettävä inkretiinimimeetti ja/tai insuliinivalmiste”
10	31-32	Käypä hoito-suosituksen mukaan (interaktiivisessa hoitokaavioissa) diabeteslääkityksen valintaan merkittävästi vaikuttavia seikkoja on muitakin kuin munuaisten ja maksan toiminta.	Lisätään: diabeteksen kesto (varhainen, krooninen >10 vuotta sairastaneet), potilaan paino (lihava potilas), ikä (iäkäs potilas),

			ammatti/työtehtävä (kuljetusammatti) diabeteslääkityksen hoitoon merkittävästi vaikuttaviksi seikoiksi.
10	38-39	Puute: maininta matalan HbA1c- tason yhteydestä diabeteksen akuuttiin komplikaatioon, hypoglykemiaan. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993;329(14):977-986.	Lisätään puuttuva tieto
10, 11, tieto- kortti	41, Taulukko 3	Käypä hoito-suosituksen mukaan tyypin 2 diabeetikoilla ja tyypin 1 diabeetikoilla, joilla on mikroalbuminuria tai ilmeinen nefropatia, tulee pyrkiä pienempään LDL-kolesteroliarvoon kuin 2.5 mmol/l elintapojen ja tarvittaessa statiinin avulla	Korjataan oikea mmol/l-luku ja diabetestyytit oikeinpäin.
11	6	Tarkennettava mitä tarkoitetaan ”vähäinen laihduttaminen”, koska se konkretisoi vertailtavien insuliinien välillä todettujen painovaikutuserojen hoidollista ja taloudellista merkitystä.	Tarkennetaan määrällä (kg tai prosenttia lähtöpainosta) vaikutus glukoositasapainoon (mmol/l tai prosenttia lähtöpitoisuudesta), esim. Anderson ym. J Am Coll Nutr 22:331-229, 2003 ja EegOlofsson ym. Diabetologia 52:65-73, 2009
12, 13	21, Taulukko 5	Tyypin 2 diabeetikkojen ikä ei ole jakautunut tasaisesti jotta voitaisiin käyttää keski-ikää. Ikäjakauma on vinoutunut erityisesti naisilla. Niemi M, Winell K. Diabetes Suomessa. Esiintyvyys ja hoidon laadun vaihtelevuus. STAKES:in raportti 8/2005 (2. tarkistettu versio)	Mediaanin käyttö keski-ikänsä sijaan. Tuoreimmat tilastot käyttöön.
12	23-24	Tyypin 2 diabetespotilaiden korkea ikä, hoidon kestosta riippumatta, altistaa hypoglykemiaa. Ks korjausehdotus sivu 6, rivi 16.	Lisätään diabeteksen kestosta riippumaton lisäriski akuutille komplikaatioille eli hypoglykemiaa

			ikäntyneillä.
13	Taulukko 5	<p>FinDMII rekisteriaineisto vuodelta 2007 on liian vanha käytettäväksi arvion pohjana. Molemmat insuliinianalogit tulivat vasta vuonna 2007 erityiskorvattaviksi tyyppin 2 diabeteksessa, näin ollen aineisto ei vastaa nyky-hetken tilannetta.</p> <p>Detemirinsuliinin annostelusuositus on muuttunut tyyppin 2 diabetespotilaiden kohdalla huhtikuussa 2009 2-pistoshoidosta kerran päivässä annosteluun. Tutkimuksissa on todettu 2-pistoshoidon ylipitkä-vaikutteisilla insuliinianalogeilla lisäävän käytetyn insuliinin määrää.</p> <p>2012 on uutena lisäindikaationa yhteiskäyttö liraglutidin kanssa. Molemmat muutokset vähentävät merkittävästi käytetyn detemirinsuliinin annosmääriä. Valmisteyhteenveto: ”Yhdessä oraalisten diabeteslääkkeiden kanssa ja lisättyinä liraglutidihoitoon Le-vemir-insuliinia suositellaan käytettäväksi kerran vuorokaudessa” .</p> <p>Diabetespotilaiden määrä on nykyään suurempi kuin 2007.</p> <p>Diabeteslääkityksien käyttö ja annostelu on muuttunut merkittävästi: DPP-4 estäjien käyttäjien määrä on taulukossa mainittua suurempi ja nykyisin on käytössä myös inkretiinimimeetit, jotka puuttuvat taulukosta.</p>	Aineiston poistaminen, koska se sisältää vanhentunutta tietoa useilta keskeisiltä arvioon vaikuttavilta kohdilta.
16	22 ja 24	<p>Vaikutuksen keston lisäksi toinen oleellinen ero NPH-insuliinin ja insuliinianalogien välillä on NPH-insuliinin korkea huippuvaikutus, joka edellyttää potilaalta säännöllistä ruokailua tai välipalojen nauttimista pistosaikojen mukaan hypoglykemioiden välttämiseksi.</p> <p>Insuliinianalogeissa ei insuliinipistoksia tarvitse sovittaa ruokailujen mukaan. ”Tästä juontaa yksi syy, miksi diabeetikoille aiemmin suositeltiin säännöllisiä välipaloja – se perustui insuliinin epätarkoituksenmukaisiin ominaisuuksiin, ei diabetekseen sinänsä. Elämä piti sovittaa</p>	Lisätään oleellinen puuttuva tieto NPH:n huippuvaikutuksesta, joka altistaa hypoglykemialle 4-6 tuntia pistoksesta.

		insuliinihoitoon, mikä ei enää nykyisin ole insuliinihoidon periaate.” Virkamäki A, Insuliinilaadut ja vaikutusajat: Perusinsuliinit s 104 Diabetes, Duodecim, Helsinki 2011.	
17	11	IQWiG:n alkuperäisen kirjallisuuskatsauksen aikaa ei ole mainittu.	Lisätään aika.
20	29 ja 38-39	<p>Luonnostekstin mukaan on ”viitteitä” vähäisemmästä painonnoususta detemirinsuliinihoidossa (r.29) ja ”tutkimusnäyttö on kohtalaisen vähäistä” (r.38-39).</p> <p>Tämä tieto on virheellinen ja Levemir-valmisteen valmisteyhteenvedon mukaan tutkimukset 2 tyypin diabeetikoilla, joita hoidettiin perusinsuliinilla ja samanaikaisella oraalisella diabeteslääkkeellä osoittivat, että Levemir-insuliinia käytettäessä verenglukoositasapaino vastaa NPH- ja glarginisuliinilla saavutettavaa tasoa ja Levemir-insuliinin käyttöön liittyi vähemmän painonnousua.</p> <p>Detemirinsuliinin faasin 3a/3b tutkimusohjelmassa oli 9 satunnaistettua tutkimusta, joissa kaikissa painonnousu oli vähäisempää kuin NPH-insuliinilla tai paino jopa laski detemirinsuliinilla. Samoin kaikissa neljässä faasin 3 tutkimuksessa painonnousu oli merkitsevästi vähäisempää kuin NPH-insuliinilla.</p> <p>Näyttö on siten johdonmukainen. Useissa tutkimuksissa ero painon-nousussa on detemirinsuliinin hyväksi 1-2 kg 6-12kk aikana, mikä on kliinisesti merkitsevä ero joka vaikuttaa potilaan ennusteeseen.</p>	<p>r. 29 muutetaan ”viitettä” → ”näyttöä”</p> <p>r. 37-39 muutetaan ” Erot hoitojen välillä ovat suuruusluokaltaan pieniä ja niiden kliininen merkitys on epäselvä. Kokonaisuudessaan tutkimus-näyttö pitkävaikutteisten insuliinien vaikutuksista painon muutokseen on kohtalaisen vähäistä ja erot raportoinnissa ovat huomattavia. ”</p> <p>→ ”Detemirinsuliinin osalta on olemassa runsaasti tutkimusnäyttöä”</p>
21	2-4	Detemirinsuliinin annoskoko riippuu pistoskerroista. Vanhan valmisteyhteenvedon mukaisessa käytössä tyypin 2 diabeetikoilla yleisesti käytetyssä 2-pistoshoidossa annokset ovat suurempia kuin nykyisen suosituksen mukaisessa 1-pistoshoidossa. Ks kommentti ja korjausehdotus s. 13/Taulukko 5.	Poistetaan vanhentuneet osiot, kuten viittaus tau-lukon 5 detemirinsuliinin annosmäärään.

21	10, FIN000 2 ja D0010	<p>Arvioinnin kannalta merkityksellisenä pidettävä, tutkimustieto detemir-, glargin- ja NPH-insuliinin vaikutuksesta sairaala-hoidon tarpeeseen on olemassa ja analysoitu,</p> <p>mutta on tuoreutensa vuoksi julkaistu toistaiseksi vain abstraktien muodossa. Tutkimus perustuu suomalaisiin rekistereihin ja on toistettavissa viranomaistahon toimesta. Keskeiset tulokset löytyvät:</p> <p>http://ada.apprisor.org/epsAstract.cfm?compid=1&id=1</p> <p>http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2610</p> <p>https://www.pharmacoepi.org/meetings/28ICPE/presentations/OR04_Pasi_Korhonen.pdf</p>	Lisätään tämä tuore tutkimustieto arviointiin. Vertailu on nimenomaan arvion kohteena olevista insuliineista ja sairaala-hoitoon johtaneiden hypoglykemioiden riskeistä tyypin 1 ja 2 diabetesta sairastavilla Suomessa.
21	31-32	<p>Hoitotyytyväisyyden osalta johtopäätös on tehty vain yhden tutkimuksen perusteella. Tutkimusasetelma ei ole voimassaolevan valmisteyhteenvedon annostusohjeen mukainen, koska detemirinsuliinin annostelussa on käytetty nykykäytännöstä poiketen ainoastaan 2-pistohoitoa tyypin 2 diabeetikoilla, kun glargininsuliinia käytettiin ainoastaan 1-pistohoitona. On todennäköistä, että pistokertojen ero on vaikuttanut potilaiden elämänlaatuun ja hoitotyytyväisyyteen.</p>	Poistetaan tutkimus hoitotyytyväisyyden vertailusta.
22	19-21	Ks kommentti s. 21 ja rivi 10.	EpiHypo-tutkimustulosten lisääminen arviointiin muuttaa kommentti-osiota oleellisesti: kliinisesti merkittäviä, merkitseviä insuliinien välisiä terveyshyötyeroja todetaan erityisesti tyypin 2

			diabetespotilailla.
23	16-22, C008	1689-tutkimuksessa 2-5 vuotiailla tyypin 1 diabetespotilailla detemirinsuliinin käytön aikana ei todettu yhtään vakavaa hypoglykemiaa kun taas NPH-insuliinia käytettäessä tapahtumia oli 6. Koska kyseessä oli pienehkö alaryhmäanalyysi, ei tilastollista analyysiä esiintyvyydestä sallita. Tämä on silti olemassa oleva tutkimushavainto eli viite.	Lisätään maininta, että on viitettä pienten lasten vakavien hypoglykemioiden vähäisemmästä määrästä detemirinsuliinilla NPH-insuliiniin verrattuna.
23	27, C008	1530-1,-2 tutkimuksessa tyypin 2 diabetespotilalla detemirinsuliinin käytön aikana todettiin 1 ja NPH-insuliinilla 8 vakavaa hypoglykemiaa. Tapahtumien vähäisyyden vuoksi ei tilastollista analyysiä voitu suorittaa. Tämä on silti selvä tutkimushavainto ja viite detemirinsuliinin vähäisemmästä riskistä vakavaan hypoglykemiaan NPH-insuliiniin verrattuna.	Korjataan: ”ei ole näyttöä” → on viitettä.
23	16-29	Ks kommentti s. 21 ja rivi 10.	EpiHypo-tutkimustulosten lisääminen arviointiin.
25	4-5	Ks kommentti s. 21 ja rivi 10.	EpiHypo-tutkimustulosten lisääminen arviointiin muuttaa kommentti-osiota oleellisesti: Suomalaisista diabetespotilaista on olemassa merkitsevää rekisteripohjaista tutkimusnäyttöä insuliinien erilaisista suhteista vakavien hypoglykemioiden ilmenemiseen.

29	10	<p>HTA-arvioinnissa käytetyissä analyyseissä on tarkasteltu absoluuttisia HbA1c-muutoksia, vaikka olisi hyvä tarkastella joko suhteellisia muutoksia (suhteellista tehoa) tai lähtötilannevakioituja muutoksia. Muuten epätasapaino lähtötilannearvojen osalta voi vaikuttaa tuloksiin ratkaisevasti. Tällöin ei voida suoraviivaisesti toteuttaa aiemmin mainittua vertailua kolmen vaihtoehdon välillä terveystaloustieteen periaattein mukaisesti siten, että yksi</p> <p>vaihtoehto on tehonsa osalta kiinnitetty ja muita vaihtoehtoja verrataan siihen.</p> <p>Lisäksi Saksan arviointi-viranomaisen arvioinnin analyysit (käytetty Fimean arviointiraportin kliinisessä osiossa) eivät näyttäisi olevan mm. tutkimusten valinnan perusteella linjassa näiden kahden HTA-arvion kanssa.</p>	
30	9	<p>Insuliinianalogeja on Cameron & Bennett (2009) julkaisussa verrattu NPH-insuliinihoidon osalta eri mallinnustuloksiin. Jos molemmille insuliinianalogeille kuitenkin valitaan NHP-insuliinin osalta samat mallinnustulokset, ja kaikkia hoitovaihtoehtoja vertaillaan samanaikaisesti keskenään, muuttuvat analyysin tulokset.</p> <p>Jos mallintamisteknisistä syistä on pakko käyttää pareittaista vertailua (Cameron 2009), optimaalisessa vertailussa NPH:n teho olisi esim. kiinnitetty, jolloin sille olisi saatu pareittaisissa simulaatioissa samat tulokset (kustannukset ja QALYt). Tällöin pitkävaikutteisten insuliinianalogien osalta olisi teho määritelty suhteellisena tehona (tai lähtötilanne-vakioituna tehona). Koska analyysistä puuttuu tämä kiinnitys, eikä kaikkien vaihtoehtojen vertailua ole tehty keskenään, tämä seikka kyseenalaistaa Kanadan aineiston käytön suomalaisessa arviointiraportissa</p>	

32	11-12	<p>"Tutkimusnäyttö insuliinityyppien eroista hoidon aikaisissa painon muutoksissa on kohtalaisen vähäistä" on virheellinen väite.</p> <p>Detemirinsuliinin faasin 3a/3b tutkimusohjelmassa oli 9 satunnaistettua tutkimusta, joissa kaikissa painonnousu oli vähäisempää kuin NPH-insuliinilla tai paino jopa laski detemirinsuliinilla. Samoin kaikissa neljässä faasin 3 tutkimuksessa painonnousu oli merkitsevästi vähäisempää kuin NPH-insuliinilla. Näyttö on siis täysin johdonmukainen. Useissa tutkimuksissa ero painonnousussa on detemirinsuliinin hyväksi 1-2 kg 6-12kk aikana, mikä on kliinisesti merkitsevä ero joka vaikuttaa potilaan ennusteeseen.</p>	Poistetaan virheellinen lause
32	18	<p>Näiden toimijoiden selvitysten tulokset ovat hyvin maakohtaisia.</p> <p>Käytettyjen HTA-raporttien perusteella ei voida arvioida eri insuliinivaselmisteiden kustannusvaikuttavuutta Suo-messa.</p> <p>(Esim. lääkekustannuksista tai yksikkökustannuksista ei ole tietoa Suomeen verrattuna)</p>	
34	41	<p>Tutkijalähtöinen, riippumaton kliininen vaihtovuorotutkimus tukee haastatteluhavaintoja: Tone ym. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010; 118: 320 – 324.</p>	<p>Tutkimuksen liittäminen lähdeaineistoon vahvistaa pienikokoisen haastatteluaineiston johtopäätöksiä.</p>
37	D0014	<p>Insuliinihoidon aiheuttama hypoglykemia (haitta) vaikuttaa työkykyyn aiheuttamalla sairaspöissaoloja, joka on yksilön, työnantajan ja yhteis-kunnan talouteen vaikuttava tekijä.</p>	<p>Otetaan arviointielementiksi. Brod ym Value in Health 2011; 14: 665 – 671.</p>

49	GXXY	Levemir®-insuliinin käyt- täjillä on mahdollisuus maksuttomaan (Tavoitteesta totta) tekstiviestitukipalveluun insuliinin annosmäärän valitsemiseksi omien paastoverenmittauksien perusteella ja hoitongelmien ilmoittamiseksi. Palvelu on liitetty omaan hoitoyksikköön. Se antaa varmuutta annossäätöön nopeuttaen hoitotasapainon saavuttamista ja säästää hoitoyksikön työmäärää suoria hoitokontakteja vähentämällä.	Otetaan arviointielementiksi. Tukipalvelujen tiedetään parantavan hoito-tuloksia. 9/10 mobiili-tutkimuksessa on saatu merkitsevä parannus hoitotasapainoon ja hoitotytyväisyyteen (Krishna ym J Diabetes Sci Technol 2008;2(3):509-517)
Tietokortti	C0008	Otsikointivirhe tutkimuksille id78-1,-2, 1373	NPH-insuliini → glarginin-suliini
Tietokortti	D0012	Otsikointivirhe tutkimuksille id78-1,-2	NPH-insuliini → glarginin-suliini

Nimi:

Harri Niinikoski, dosentti, lastentautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys
 Kirsti Näntö-Salonen, lastentautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys
 Taina Routi, lastentautien erikoislääkäri, diabeteslääkäri
 Päivi Ruusu, erikoissairaanhoitaja, diabeteshoitaja, TYKS lastenkliniikka
 Päivi Keskinen, lastentautien erikoislääkäri, diabeteksen hoidon erityispätevyys, TAYS lastenkliniikka
 Organisaatio: -
 Pääasiallinen toimenkuva: Potilastyö

Pitkävaikutteiset analogit lasten tyyppi 1 diabeteksen hoidossa.

Monipistoshoido on insuliinipumppuhoidon jälkeen parhaiten haiman normaalia insuliinineritystä matkiva diabeteksen hoitomuoto. Koska hyvän hoitotasapainon ja matalan HbA1c-arvon on mm. DCCT-tutkimuksessa (Tamborlane and Ahern, Pediatr Clin North Am 1997;44:285-300) todettu ehkäisevän diabeteksen komplikaatioita, on Suomessa muun maailman tavoin viime vuosikymmenen aikana käytännössä siirrytty myös lapsilla – lähes iästä riippumatta - monipistoshoidoon. Lasten diabeteksen hoidon laatu –selvityksessä v. 2008 todettiin, että maamme isoissa hoitoyksiköissä noin 70% diabeetikolapsista käytti monipistoshoidoa, 15% insuliinipumppua ja loput 15% muita hoitomuotoja (lähinnä kaksi- tai kolmipistoshoidoa). Viime vuosien aikana käytännössä kaikki uudet monipistoshoitopotilaat – myös lapset – ovat käyttäneet pitkävaikutteisena insuliininaan insuliinianalogeja eli glarginia tai detemirinsuliinia. Myös aiemmin Protaphanea tai vastaavaa käyttäneet monipistoshoidolla olevat lapsidiabeetikot ovat jo lähes poikkeuksetta siirtyneet pitkävaikutteisten analogien käyttöön.

Pitkävaikutteiset analogit tarjoavat lapsidiabeetikoille seuraavia etuja verrattuna NPH-insuliiniin:

- insuliinin imeytymisen ja vaikutuksen päivittäinen vaihtelu vähenee (Bangstad et al, *Pediatric Diabetes* 2007; 8:88-102; White et al, *Diabetes Care* 2009;32:387-393)
- hypoglykemioiden (varsinkin yöaikaan esiintyvien) riski pienenee (Bangstad et al 2007; Garg et al, *Diabetes Technology and Therapeutics* 2010; 12: 835-846), sillä pitkävaikutteisten analogien vaikutusprofiiliin huippu on matala
- pitkävaikutteisten analogien vaikutuksen kesto on NPH:ta pidempi ja niitä voidaan annostella joko 2 kertaa (detemirinsuliini) tai vain kerran (glargiini) vuorokaudessa
- lapsilla ja nuorilla tehdyissä tutkimuksissa glargiinin teho on ollut hieman parempi (Adhikari et al, *Pediatrics* 2009;123:e673-678) tai ainakin samanlainen kuin NPH insuliinin, kun tehon kriteerinä on käytetty muutosta HbA1c arvossa (Chase et al, *J Pediatr* 2008; 153:547-553; Garg et al 2010)
- paitsi tarvittavien insuliinipistosten, myös päivittäisen kokonaisinsuliinin määrä vähenee jonkin verran (Päivärinta et al, *Pediatric Diabetes* 2008;9:83-90)
- välipalojen tarve vähenee pitkävaikutteisia analogia käyttävillä NPH-insuliinin käyttäjiin verrattuna

Lasten osalta erityisesti hypoglykemioiden riskin pieneminen, päivittäisen insuliinivaikutuksen vaihtelun väheneminen ja insuliinipistosten määrän vähentyminen ovat merkittäviä hoitomyöntyvyyttä ja –vaikutusta parantavia tekijöitä. Edellä mainituista syistä johtuen pitkävaikutteisia insuliinianalogeja pidetään kansainvälisissä hoitosuosituksissa vähintään NPH-insuliinin vertaisina tai muutamien ominaisuuksiensa takia niitä parempina vaihtoehtoina. Valtaosa maamme lapsidiabeetikoista käyttää tällä hetkellä pitkävaikutteista insuliinianalogia.

Nimi: Pirjo Ilanne-Parikka, ylilääkäri; Riitta Vuorisalo, sosiaali- ja terveystieteiden asiantuntija
Organisaatio: Suomen Diabetesliitto ry
Pääasiallinen toimenkuva: Potilasjärjestö

Asia: Glargin- ja detemirinsuliinin hoidollinen ja taloudellinen arvo tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa NPH-insuliinin verrattuna. Diabetesliiton lausunto arviointiraportin luonnoksesta.

Diabetesliitto kiittää lämpimästi mahdollisuudesta kommentoida luonnosta. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean arvioinnin tarkoituksena on selvittää glargin- (Lantus) ja detemirinsuliinin (Levemir) hoidollista ja taloudellista arvoa tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabeteksen hoidossa verrattuna NPH-insuliiniin (Insuman Basal, Humulin NPH, Protaphane).

1 Yleistä diabeteksestä sairautena

Diabetes on yleinen nimitys sairaudelle, jossa verensokeri on pysyvästi kohonnut. Diabetes on heterogeeninen sairaus ja sairauden jakaminen kahteen päätyyppiin on yleinen yksinkertaistus. Osalla potilaista yksiselitteinen diabetestyyppin määrittäminen voi olla vaikeaa, ja diagnoosinumero voi jopa kokonaan vaihtua taudin kliinisen kehittymisen myötä. Sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabeteksessä sairauden käyttäytyminen ja kulku sekä hoidon valinta ovat yksilöllisiä. Kaikkien diabetestyyppien sisällä on vaikeusasteeltaan erilaisia ilmenemismuotoja.

Tyyppin 1 diabeteksen diagnoosivaiheessa insuliinia tuottavien B-solujen toiminnasta on jäljellä

10 – 20 prosenttia. Oma insuliinin erityys loppuu toisilla nopeammin ja toisilla hitaammin. Oman insuliinituotannon loppuminen johtaa täydelliseen riippuvuuteen pistettävästä insuliinista, jolloin korvaushoidon toteuttaminen on vaikeaa ja päivittäinen verensokerin vaihtelu, liian matala ja liian korkea verensokeri ovat tavallisia ongelmia.

Veren punasolujen sokeroitumisen mukaan määritettävä pidempiaikainen glukoosikuormitus (sokerihemoglobiini; HbA1c) ei erottele mitenkään verensokerin päivittäisen vaihtelun laajuutta. Päinvastoin toistuvat hypoglykemiat alentavat HbA1c tulosta. Tyypin 1 diabeetikolla myös vuosien kuluessa normaali glukagonivaste hypoglykemiaan häviää tehden verensokeritason entistä labiilimmaksi. Eli HbA1c ei yksinään käytettynä ole riittävä glukoositasapainon mittari vaan päivittäinen verensokerin vaihtelu saadaan parhaiten esille kudoslukoosin sensoroinnilla. Tyypin 2 diabetes diagnosoidaan tyypillisesti vaiheessa, jossa haiman insuliinia tuottavien B-solujen toiminnasta 50 % on jäljellä, ja solujen toiminta alenee noin 4 % vuosittain. 1 Alkuvaiheessa sairautta dominoi insuliiniresistenssi ja suhteellinen insuliinipuutos, jolloin insuliinihoitoa voidaan tarvita jo varsin varhain veren glukoosin hallitsemiseksi. Vuosien kuluessa suhteellinen insuliinipuutos muuttuu absoluuttiseksi insuliinipuutokseksi, jolloin heidän hoitonsa vastaa tyypin 1 diabeetikon hoitoa, joskin tarvittavat insuliinimäärät ovat insuliiniresistenssin vuoksi usein suuremmat. Jo sairauden alkuvaiheessa pitää pyrkiä kaikin keinoin veren glukoosipitoisuuden normalistamiseen, joten (insuliini)hoidon keskeinen ominaisuus on verensokerin normalisointi ilman hypoglykemian ja painonnousun riskiä. 1 T.Wallace, D.Matthews: The drug treatment of type 2 diabetes. Kirjassa J.Picup, G.Williams (toim.): Textbook of Diabetes Blackwell Publishing 2003.

2 Yksityiskohtaisia kommentteja

Sivu 9 - 10:

Diabeteksen yleisten hoitokäytäntöjen kuvaaminen ei kovin paljon auta insuliinihoidon arvioinnissa, ne voisi jättää pois. Jos näin halutaan tehdä, niin erityisesti tyypin 1 diabeteksen hoidon kuvaus on aivan liian suppea, ja siinä ei käsitellä erikseen aikuisten ja lasten hoitoa. Tyypin 2 osalta kuvattu käytäntö ei täysin vastaa Käypä hoito – suositusta. Lisäksi tekstissä (s. 10) ja taulukossa (taulukko 3) on ristiriitaisuuksia ja taulukossa myös virheellinen maininta LDL tavoitteen kohdalla suhteessa diabetestyyppihin.

Diabeteksen ja sen hoidon akuutteja komplikaatioita ovat liian matala verensokeri (hypoglykemia) ja liian korkea verensokeri (hyperglykemia). Pitkänajan komplikaatioita ovat mikrovaskulaariset (retino-, nefro- ja neuropatia) ja makrovaskulaariset (valtimotaudit) lisäsairaudet. Tässä arvioissa kannattaneekin keskittyä lähinnä glukoositasapainon hoitoon, oireisen hypoglykemian ja vakavan hypoglykemian yleisyyteen diabetestyyppin, sairastamisajan ja henkilön iän suhteen erilaisilla insuliinivalmisteilla toteutetussa hoidossa. 2

Sivu 11:

Vaikka Kelan rekisteritietojen mukaan ei voida erotella insuliinivalmisteen käyttöä erikseen tyypin 1 ja tyypin 2 diabeetikoille, niin käytännön tilanne on se, että (lähes) kaikki tyypin 1 diabeetikot käyttävät pitkävaikutteisia insuliinianalogeja. Luvuista on pääteltävissä, että noin 50 000 tyypin 2 diabeetikkoa käyttäisi pitkävaikutteisia insuliinianalogeja. Asia olisi selvitettävissä THL:n hallinnoimasta FinDM2 rekisteriaineiston uusimmista luvuista.

Sivu 15:

Taulukkoon 6 on koottu arviointielementtejä. Esitämme kohtaan B0015 voimassaolevia viranomaissuosituksia ja ohjeita koskevan tarkennuksen. 2 3 4 Näiden ohjeiden mukaan jokaiselle tulee laatia yksilöllinen lääkehoitosuunnitelma, jonka mukaan potilaan kanssa tekemisissä olevat tahot osaavat toimia oikein. NPH-insuliineista tai insuliinianalogeista ei voi antaa yleisiä ohjeita.

2 Turvallinen lääkehoito. Valtakunnallinen opas lääkehoidon toteuttamisesta sosiaali- ja terveydenhuollossa. Sosiaali- ja terveysministeriön oppaita 2005:32

3 Opetusministeriö, Sosiaali- ja terveysministeriö, Suomen Kuntaliitto. Toimintamalli diabetesta sairastavan lapsen koulupäivän aikaisesta hoidosta. Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2010:9

4 Sosiaali- ja terveysministeriön Kuntainfo 5/2012 03.10.2012 Pitkäaikaissairaiden lasten lääkeshoidon turvallinen toteuttaminen lasten päivähoiossa

5 Nathan ym. Diabetes Care 2008

Sivu 16:

Toiossa kappaleessa on epätarkkuuksia.

Kappaleet 3-5 olisivat selkeämpiä, jos ensin käsiteltäisiin NPH insuliinit kokonaisuudessaan ja sitten pitkävaikutteiset analogit.

Kappaleessa 5 on epätarkkuuksia: tyyppin 2 diabeetikot käyttävät sekä Lantusta että Levemiriä yhtenä pistoksena. Tyyppin 1 diabeetikot käyttävät Levemiriä kahtena pistoksena ja myös noin 20 prosenttia Lantusta käyttävistä tyyppin 1 diabeetikoista annostelee sen kahtena pistoksena, koska vaikutusaika ei riitä täyttämään vuorokautta tai siten saadaan tasaisempi vaikutus.

Kappale 6 on virheellinen. Henkilökunta, joka työskentelee diabeetikoiden parissa, tarvitsee tavanomaisesta laajemman koulutuksen ja perehtyneisyyden. Lääkärin (LL) tai hoitajan (TH tai SH) peruskoulutus ei anna valmiuksia tyyppin 2 diabeetikoiden insuliinihoitoon eikä anna ollenkaan valmiuksia tyyppin 1 diabeetikoiden hoitoon. Siihen tarvitaan lisäkoulutustautumista.

Tyyppin 2 diabeetikoiden insuliinihoidot aloitetaan pääsääntöisesti perusterveydenhuoliossa ja tyyppin 1 hoidot erikoissairaanhoidiossa. Erikoislääkärin ja sairaanhoitajan on mahdollista hankkia diabeteksen hoidon erityispätevyys.

Kappaleessa 7 on epätarkkuus: oleellinen ero valmistaiden välille syntyy insuliinin imeytymiseen liittyvässä vaihtelussa ja insuliinivaikutuksen ennakoitavuudessa sekä insuliinin vaikutuksen profiiliossa (vaikutuksen alku, vaikutuksen huippu, vaikutuksen kesto), jotka kaikki ovat yksilöllisiä ja henkilöstä toiseen vaihtelevia.

Sivu 18:

Sokerihemoglobiini on selkeä tulosmuuttaja silloin, kun arvioidaan glukoositasapainon korjaamista alaspäin, mikä luonnollisesti on insuliinihoidon tavoite. Sokerihemoglobiini on käytännössä kuitenkin problemaattinen, esim. HbA1c 8 % vastaa arviolta keskimääräistä 10.2 mmol/l verensokeria (95% CI 8.1 – 12.1)5, mutta se ei kerro kuinka laajalla skaalalla verensokeri päivätasolla vaihtelee. Käytännössä kun insuliinivaihoksen myötä hypoglykemiat vähenevät, niin HbA1c taso päinvastoin nousee.

Sivu 20:

Paastoglukoosin korjaaminen on tärkeä hoidollinen tavoite, mutta sen käyttäminen tulosmuuttujana ilman suhteuttamista insuliiniannokseen ja yölliseen hypoglykemian riskiin on ongelmallista. Päivittäisen glukoosipitoisuuden vaihtelun arviointi vaatisi glukoosisensorointia. Lieneekö sen avulla vertailtu eri insuliineja? Kuinka moneen tutkimukseen perustuu viittaus detemirinsuliinin vähäisemmästä painonnoususta verrattuna glarginiin? Käytännön työssä eroa ei tule esille.

Sivu 21:

Insuliiniannosten vertailu ja keskimääräinen insuliiniannos eri valmistaidella tyyppin 2 ja tyyppin 1 diabeetikoiden hoidiossa olisi varmasti mahdollista tehdä Kelan reseptitiedostojen ja B-lausuntoihin kirjatun diagnoosinumeron avulla. 3

Sivut 23-24:

Hypoglykemiatutkimuksista olisi hyvä olla vastaava yhteenveto kuin on HbA1c:stä (taulukko 5). Hypoglykemia on tässä käsitelty hoidon turvallisuuden alla, mikä periaatteessa on oikein, sillä ovathan erilaiset hypoglykemiat tärkein insuliinin sivuvaikutus. Toisaalta asia voidaan myös nähdä niin, että insuliinin tarve on yksilöllinen ja eri tilanteissa vaihteleva. Insuliinin tarve on aikuisilla vähäinen alkuyöstä ja lisääntyy aamua kohti. Ihonalaiskudokseen annosteltavalla insuliinivalmisteella ei koskaan pystytä jäljittelemään normaalia eri vuorokauden aikaan ja eri

päivinä vaihtelevaa insuliinin tarvetta. Insuliinihoidon keskeinen ongelma on insuliinivalmisteen vaikutusprofiili ja sen ennakoitavuus suhteessa henkilön yksilölliseen insuliinitarpeeseen. Käytännön työssä NPH insuliinien keskeinen ongelma on valmisteen imeytymisen ja vaikutuksen vaihtelu sekä vaikutushuippuun liittyvä yöllisten hypoglykemiodien suurempi esiintyminen.

Sivu 26:

On hämmästyttävää, että myyntiluvan haltijoiden toimittamaa julkaisematonta taloudellista arviointiin liittyvää materiaalia ei hyödynnetä tässä arvioissa. Taloudellisuuden arviointihan tapahtuu kuitenkin ensisijassa NPH insuliinien ja analogien välillä eikä näiden kesken, joten tutkimusten valinnan perustan ei tasapuolisuus tunnut oikealta perustelulta. Allekirjoittaneilla ei ole riittävää asiantuntemusta kustannusvaikuttavuusanalyysien arviointiin, mutta lienevätkö hypoglykemiat ja niiden aiheuttamat toimintakyvyn heikentymät mukana näissä analyyseissä. Sinällään on varsin selkeää, että laatupainotetut elinvuodet eivät insuliinivalmisteen perusteella muutu.

3 Potilaan näkökulma

Insuliinihoitoinen diabetes on elinikäinen sairaus. Hoito on vaativaa niin terveydenhuollon henkilökunnalle kuin potilaalle itselleenkin. Insuliinihoito räätälöidään aina yksilöllisesti. Diabeetikko on itse avainasemassa toivotun tuloksen aikaansaamisessa. Diabetes eroaa oleellisesti muista sairauksista, joissa potilaalta odotetaan vain hänelle määrättyjen lääkkeiden asianmukaista käyttöä. Hoitohenkilöstö ei voi suoraan vaikuttaa diabeetikon aineenvaihduntaan vaan hoidon tulokset riippuvat diabeetikon mahdollisuuksista huolehtia kaikista hoitonsa osista. Keskeinen ominaisuus on hoidon yksilöllinen luonne. Insuliinihoito on vaikeaa. Insuliinihoitoisen henkilön tulee hallita verensokerin omaseuranta ja sen tulosten tulkinta, insuliinin annostelu ja sen muuttaminen tarvittaessa mm. liikunnan, syömisen, infektioiden ja muiden stressien aiheuttamia insuliinitarpeen muutoksia vastaavaksi. Lisäksi on hallittava hiilihydraattien laskenta, virhearvioiden ja olosuhteiden vaihtelun aiheuttamien hyperglykemioiden korjausannokset sekä vielä hypoglykemioiden tunnistaminen ja hoitaminen. Kaikkien näiden asioiden oppiminen ja läpivieminen päivittäisessä elämässä on vaativaa kenelle tahansa. Aineenvaihduntaan vaikuttaa lähes kaikki mitä tekee tai jättää tekemättä: ruokailu, fyysinen ja henkinen rasitus sekä lääkitys. Hoidollisten keskiarvojen, kuten esim. keskimääräisten tai päivästä toiseen samojen insuliiniannosten käyttö ei siksi voi koskaan tuottaa hyvää hoitotulosta.

Vähäinenkin jäljellä oleva oman insuliinin erityis voi helpottaa glukoositasapainon ylläpitoa. Täydellisessä insuliinin puutteessa glukoositasapainon saavuttaminen edellyttää kaikkien siihen vaikuttavien tekijöiden huomioonottamista ja yhteensovittamista, koska fysiologinen glukoosiaineenvaihdunnan säätely ei toimi lainkaan.

Tutkimusnäyttö on liian yksipuolisesti keskittynyt potilaan elämän kannalta välillisiin lopputulosmuuttujiin, kuten laboratorioarvoihin eikä niinkään elämänlaatuun, hoitotyytyväisyyteen, diabeteksen pitkäaikaiskomplikaatioihin ja potilaan ennusteeseen, joilla on potilaan jokapäiväisen elämän kannalta suuri merkitys.

On arvokasta tutkia insuliinia käyttävien kokemuksia. Fimean arviointiraportissa on haastateltu 10 diabeetikkoa ja todettu oikeasuuntaisesti, etteivät nämä tulokset ole laajalti yleistettävissä. Insuliinin käyttökokemuksiin vaikuttaa diabeteksen tyyppiin lisäksi sellaiset seikat kuin potilaan ikä, sairauden yksilöllinen laatu, sairauden kesto, päivittäisten pistosten määrä jne. Peruskouluaan lopettavalle teinikäiselle insuliinihoito on aivan eri asia kuin vuorotyössä taistelevalle keski-ikäiselle tai vakaita eläkepäiviä viettävälle 70-vuotiaalle. Tämän vuoksi yhtä universaalia vastausta ei voida saavuttaa.

Vakavan hypoglykemian riski ja pelko ovat keskeisiä syitä hyvän sokeritasapainon saavuttamiselle diabetestyyppistä riippumatta. Jos niitä voidaan hiemankin vähentää insuliinivalmisteen valinnalla, niin se on potilaan näkökulmasta erittäin merkittävää. Esimerkiksi

lasten vanhemmista noin 70 prosenttia herää joka yö mittaamaan lapsen verensokerin hypoglykemiapelon ja koettujen hypoglykemioiden vuoksi.6 Aikuiset tyypin 1 diabeetikot usein aliannostelevat insuliinia hypoglykemian riskin tai pelon vuoksi.

6 Kysely sopeutumisvalmennukseen osallistuneelle yli sadalle perheelle kesällä 2010. Riitta Vuorisalo. Julkaistaan 11/2012. 4

Oleellista on se, että kaikki hoidossa yksilöllisesti tarvittavat lääkkeet ovat taloudellisesti mahdollisia kaikille tarvitseville.

Terveysongelmat ja toimintakyvyn vajavuudet kasautuvat vähemmän koulutettujen ryhmiin. Korkea-asteen koulutuksen saaneet miehet elävät terveinä ja toimintakykyisinä peräti 11 ja naiset yli 8 vuotta pitempään kuin enintään perusasteen koulutuksen saaneet.

Tutkittaessa diabetesta sairastavien koulutustasoa 30-85+ -vuotiailla vuonna 2000, suurin koulutusryhmä oli painottuvat perusasteen koulutukseen. Ainoastaan 30-44-vuotiaiden ikäryhmässä kaksi kolmasosaa on perustasoa korkeammin koulutettu. Ikäryhmässä 45-54-vuotiaat hieman yli puolet oli perustasoa korkeammin koulutettuja. Muissa ikäryhmissä valtaosa oli perusasteen koulutuksen saaneita.7

7 TEROKA. Sosioekonomisten terveyserojen kaventaminen Suomessa. Kaventaja:

http://www.thl.fi/fi_FI/web/kaventaja-fi/keinot

Hallitusohjelmassa ja keskeisissä sosiaali- ja terveysministeriön ohjaamissa hankkeissa on sitouduttu kaventamaan sosioekonomisia terveyseroja. Mikäli insuliinianalogien korvattavuutta heikennetään NPH-insuliineihin nähden, päätös on näiden yleisten linjausten vastainen.

Potilasnäkökulman täydentämiseksi voisi tehdä potilaskyselyn verkossa. Kyselyssä kartoitettaisiin erityisesti niiden henkilöiden kokemuksia, jotka ovat vaihtaneet NPH insuliinista glarginiin tai detemiriin.

4 Yhteenveto

Arvioinnissa ei ole pystytty huomiomaan erilaisia alaryhmiä, kuten suuren hypoglykemian riskin omaavia potilaita (esim. ikäihmiset ja valtimotautia sairastavat, totaalista insuliinin puutoksesta kärsivät henkilöt jne.) tai tekemään painoindeksin mukaista tarkastelua tai tarkastelua tyypin 2 diabeteksen eri hoitojen suhteen (pelkkä insuliinihoito tai tablettien ja insuliinin yhdistelmähoito). Insuliinianalogien käyttökelpoisuus käytännön työssä tulee juuri esille erilaisiin alaryhmiin kuuluvien potilaiden hoidossa.

Diabetesliitto ymmärtää, että diabeteksen lisääntyminen ja diabeteksen lääkehoidon kustannusten nousu asettaa vaatimuksia erilaisten hoitojen kustannusvaikuttavuuden arviointiin ja kustannusten alentamiseen tähtääviin toimenpiteisiin. Eri insuliinivalmisteiden hoidollisen arvon ja kustannusvaikuttavuuden vertailu on haasteellista ja jopa mahdotonta käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella.

Verensokeri saadaan laskemaan kaikilla valmisteilla. Saavutettu paastoglukoosin taso ja HbA1c eivät suuresti eroa eri insuliinivalmisteiden välillä. Olennainen ero tulee hoidon käytännön toteuttamisesta, kuten insuliinipistosten lukumäärästä, insuliinivalmisteen tasaisesta ja paremmin ennakoitavasta vaikutuksesta ja pienemmästä hypoglykemian riskistä ja verensokerin päivittäisistä vaihteluista sekä vähentyneestä painonnousun riskistä.

HbA1c tason ohella keskeinen hoidon onnistumisen mittari on erilaisten hypoglykemioiden esiintyminen (yöllinen hypoglykemia, joka johtaa päiväaikaiseen reaktionaisuuteen, vakavat, toisen apua vaativat hypoglykemat, oireiset päiväaikaiset hypoglykemat, jotka vaikuttavat toimintakykyyn) ja verensokerin päivittäisen ”vuoristoradan” minimointi. Kaikkien diabetestyyppien hoidossa on tärkeää jo alun perin saada verensokerit mahdollisimman normaalille tasolle ilman hypoglykemoita.

Parhaiten edellä oleviin hoitotavoitteisiin päästäisiin insuliinin pumppuannostelulla ja erityisesti sensoroivalla pumpulla. Kustannuskysymykset, asenteet ja osaamisen puute estävät pumppuannostelun laajempaa käyttöä. Osa niin tyypin 1 kuin tyypin 2 diabeetikoista selviää

hyvin NPH insuliinilla toteutettavalla perusinsuliinihoidolla. Joillakin jopa NPH insuliini toimii paremmin kuin pitkävaikutteiset analogit. Saavutettaisiinko kuitenkin todellista säästöä, jos potilaat käyttäisivät ensin NPH insuliinia ja Lantus tai Levemir aloitettaisiin vasta jos NPH insuliinilla ei päästä hoitotavoitteisiin?

Tavanomainen perusinsuliiniannos tyyppin 1 diabeetikolla on noin 30 yksikköä ja tyyppin 2 diabeetikolla noin 50 yksikköä vuorokaudessa. Vuositasolla lisäkustannus insuliinianalogin käytön apteekkihinnan mukaan tuolla annoksella vastaisi tyyppin 1 diabeetikolla 244 euroa ja tyyppin 2 diabeetikolla 406 euroa kustannuseroa.

Yksilötasolla ero on ilmeisen pieni, jos se suhteutetaan hoidon kokonaiskustannuksiin. Tuo summa on säästettävissä hoitoprosessin optimoinnilla ja ajan säästöllä, jota mahdollisen uuden ja eri tavalla käyttäytyvän insuliinin vaihtaminen vaatii. 5

Jos vielä päivystyskäynnit tai sairaalahoito hypoglykemioiden vuoksi vähenevät, niin säästö on saavutettu nopeasti. Jos kaikki diabeetikot siirtyisivät takaisin käyttämän NPH insuliinia Lantuksen ja Levemirin sijasta, niin säästö olisi vuositasolla iso. Realistisempaa lienee arvioida, että noin neljäsosa eli 20 000 ” pärjäisi ” NPH insuliinilla. Tällöin vuositason säästö insuliinin kustannuksissa olisi yhteensä noin 6,5 miljoonaa euroa. Käytännössä nykyisten Lantuksen tai Levemirin käyttäjien siirto takaisin NPH insuliinille ei ole toteuttamiskelpoinen vaihtoehto, jolloin kyseeseen tulisi lähinnä uusien tyyppin 2 insuliinihoitojen aloitus NPH insuliinia. Säästö jäisi em. tasosta huomattavaa pienemmäksi ja lisäisi kustannuksia hoitoprosessin muissa osissa.

Erityisesti insuliininpuutos potilaille (tyypin 1 diabetes ja pidempään sairastettu tyyppin 2 diabetes) insuliinivalmisteiden vaihtaminen on ongelmallista. Jos potilas käyttää ensin NPH-insuliinia kahtena pistoksena päivässä, ja hoitotavoitteisiin (HbA1c, hypoglykemoiden esiintyminen, verensokerin ”vuoristoradan” minimointi) pääseminen tai sen tavoittelu edellyttäisi insuliinin vaihtamista, niin muutos ei ole yksikertainen. Uuteen insuliinivalmisteeseen ja sen vaikutusprofiiliin tottuminen ja uuden insuliiniannoksen säätäminen kestää useamman kuukauden, vaatii toistuvia kontakteja hoitoyksikköön ja enemmän verensokerin seuranta. Perusinsuliinin vaihtaminen monipistoshoidossa vaikuttaisi myös ateriainsuliinin annokseen, joka myös jouduttaisiin säätämään uudelleen eri aterioille. Kokonaissäästö jäisi vähäiseksi ja vaikuttaisi erittäin haitallisesti diabeetikon jokapäiväiseen elämään.

Diabetesliiton käsityksen mukaan insuliinien nykyisten korvauskäytäntöjen muuttaminen olisi kustannusten osaoptimointia maksajan mukaan ja oletettu säästö jäisi lopulta vähäiseksi. Jos insuliinianalogien korvattavuuden edellytyksenä olisi ensin osoitettava NPH insuliinin sopimattomuus, niin se on käsityksemme mukaan iso taka-askele diabeteksen hoitamisessa. Kenenkään pitkäaikaissairaana terveyttä ei tule huonontaa välttämättömien lääkkeiden hinnoittelua korottamalla. Diabeetikolla itsellään on keskeinen osa toivottujen hoitotulosten saavuttamisessa. Vaikeuttamalla lääkettä aiheutetaan ristiriita: asiaan, johon täytyisi itse eniten vaikuttaa, ei anneta mahdollisuuksia. Insuliini on osalle välittömästi elämää ylläpitävää hoitoa.