

Tervishoiu toimetised



Tervisetehnoloogiate  
hindamise keskus

# Insuliini pumpravi 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH67

Tartu 2023

### **Raporti on koostanud:**

Eva Juus, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Mari Lukka, Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi lastekliiniku lastehaiguste nooremteadur

Vallo Volke, Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi patofüsioloogia osakonna juhataja ning bio- ja siirdemeditsiini instituudi endokriinfüsioloogia professor

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse analüütik

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse projekti vastutav täitja ning peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi kaasprofessor

### **Tänu sõnad**

Täname Tervisekassa analüütika osakonna statistik-analüütikut Triin Võrnot koostöö eest 1. tüüpi diabeediga patsientide ja insuliinipumba kasutajate arvu väljastamisel ning Kärt Velistet raporti retsenseerimise eest.

Keeletoimetaja Merily Šmidt

### **Viide raportile:**

Juus E, Lukka M, Volke V, Lutsar K, Jürisson M. Insuliini pumpravi 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH67. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023.

Insuliini pumpravi 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel:

ISBN 978-9985-4-1389-0 (pdf)

Tervisetehnoloogia raporti koostamist toetas Tervisekassa

# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>4</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>6</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused .....</b>	<b>9</b>
<b>3. 1. tüüpi diabeedi ravi .....</b>	<b>11</b>
3.1. Insuliinipumbad .....	11
3.2. Ravijuhendite soovitusel .....	14
3.3. 1. tüüpi diabeedi ravi Eestis .....	15
<b>4. Tõendus insuliini pumpravi efektiivsuse ja ohutuse kohta .....</b>	<b>17</b>
4.1. Uuringute ülevaade .....	17
4.2. Tulemusnäitajad .....	19
4.2.1. AHCL- ja <i>open-loop</i> -süsteemi võrdlus süsteravi ja GPM-iga .....	19
4.2.2. AHCL-süsteemi võrdlus HCL-, <i>semi-closed-loop</i> - ja <i>open-loop</i> -süsteemiga .....	20
4.3. Kokkuvõtte efektiivsuse ja ohutuse uuringutest .....	24
<b>5. Tõendus insuliini pumpravi kulutõhususe kohta.....</b>	<b>25</b>
5.1. Kulutõhususe uuringute meetodika .....	25
5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused .....	26
<b>6. Eelarve mõju analüüs .....</b>	<b>28</b>
6.1. Sihtrühm.....	28
6.2. Kulud.....	28
6.3. Tulemused.....	30
6.4. Hinnang kulutõhususele.....	31
<b>7. Järeldused.....</b>	<b>34</b>
<b>Kasutatud kirjandus.....</b>	<b>36</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne .....</b>	<b>38</b>
<b>Lisa 2. Meetodika.....</b>	<b>42</b>
<b>Lisa 3. Kulud .....</b>	<b>44</b>
<b>Lisa 4. Andmepäring Tervisekassa ravimite ja meditsiiniseadmete retseptide andmebaasidest .....</b>	<b>46</b>
<b>Summary.....</b>	<b>47</b>

## Lühendid ja mõisted

- AHCL** – ingl *advanced hybrid closed loop*, insuliinipumba süsteem, milles baasinsuliini manustamine on automatiseeritud ning toimub kindla algoritmi alusel vastavalt reaalaaja glükoosisensori mõõtmistele. Patsient peab toiduinsuliini manustamiseks sisestama tarbitud süsivesikute hulga, kuid süsteem manustab ka automaatseid korrektsioonibooluseid kõrgenenud veresuhkru korral.
- GPM** – glükoosi püsimonitooringu süsteem, mis koosneb sensorist, saatjast ja vastuvõtjast
- HCL** – ingl *hybrid closed loop*, sarnane süsteem nagu AHCL (vt AHCL), kuid süsteem ei manusta automaatseid korrektsioonibooluseid kõrgenenud veresuhkru korral
- HbA1c** – glükosüleeritud hemoglobiin ehk glükohemoglobiin, mis on võrdelises sõltuvuses glükoosi kontsentratsiooniga veres
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga
- Open-loop** – insuliinipumba süsteem, milles insuliinipump ja glükoosisensor on küll eraldiseisvad, kuid sensori glükoosi mõõtmiste andmed saadetakse raadiosaatja abil pumpa või eraldi vastuvõtjasse, mille ekraanil kuvatakse glükoosinäit. Samal ajal ei mõjuta glükoosiväärtus kuidagi insuliini manustamist, sest baasinsuliini annused on eelnevalt programmeeritud. Vajalik on igakülgne patsiendipoolne sekkumine.
- PLGS** – ingl *predictive low glucose suspend*, insuliini manustamise peatamise lisafunktsioon madala glükoosinäidu korral
- QALY** – ingl *quality-adjusted life-year*, kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud aastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.
- RHG** – raske hüpoglükeemia
- Semi-closed-loop** – insuliinipumba süsteem, milles ei ole baasinsuliini manustamine täielikult automatiseeritud, kuid on olemas insuliini manustamise peatamise funktsioon, mis peatab sensori mõõdetud glükoosi alampiiri väärtuse juures või sellele lähenemisel automaatselt insuliini manustamise. Vajalik on patsiendipoolne sekkumine kõrgenenud veresuhkru korral ja enne toidukorda.

- T1DM** – ingl *type 1 diabetes mellitus*, esimest tüüpi diabeet
- TIR** – ingl *time in range*, optimaalses glükeemilises vahemikus (glükoositase = 3,9–10 mmol/l) viibitud aeg
- TK** – Tervisekassa
- TTH** – tervisetehnoloogiate hindamine
- TÜ** – toimeühik

## Kokkuvõte

1. tüüpi diabeeti (T1DM-i) haigestuvad peamiselt lapsed ja noored täiskasvanud ning kõik nad vajavad haiguse diagnoosimise hetkest püsivat ravi insuliiniga. T1DM-i ravi eesmärk on ära hoida ja edasi lükata nii diabeedi ägedaid tüsistusi (hüperglükeemia, ketoatsidoos) kui ka hilistüsistusi (retinopaatia, nefropaatia, neuropaatia, südamelihase infarkt, stenokardia, insult, perifeersete arterite haigused). Parim metaboolne kontroll saavutatakse süsteravi või insuliinipumpa kasutades ning veresuhkru taset pidevalt glükoosi püsimonitooringu seadme (GPM-i) abil monitoorides. Eestis on praegu kasutusel nii vanema põlvkonna mitteautomaatsed insuliini manustamise süsteemid (*open-loop*-, *semi-closed-loop*-süsteemid) kui ka automaatsed insuliini manustamise süsteemid (AHCL- ja HCL-süsteemid). Mitteautomaatsetes süsteemides saadetakse sensori mõõdetud glükoosi andmed insuliinipumpa või eraldi vastuvõtjasse, kuid insuliini manustamine pumbast ei sõltu glükoosiväärtusest, sest baasinsuliini annused on eelnevalt programmeeritud. Automaatsetes süsteemides on aga baasinsuliini manustamine automatiseeritud ning toimub kindla algoritmi alusel vastavalt reaalaaja glükoosisensori mõõtmistele.

Alates 01.01.2023 on insuliini pumpravi rahastatud Tervisekassa eelarvest kuni 26-aastastele noortele. Siinse raporti eesmärk oli hinnata GPM-iga pumpravi efektiivsust, ohutust, kulutõhusust ja mõju eelarvele võrreldes GPM-i ja konventsionaalse süsteraviga 26-aastaste ja vanemate isikute T1DM-i ravis. Raportis keskenduti kõige uuematele automatiseeritud insuliinipumba süsteemidele – AHCL-idele.

Uusimates rahvusvahelistes ravijuhendites on soovitatud, et võiks jätkata GPM-i seadme, insuliinipumba ja automatiseeritud insuliini manustamise süsteemide kasutamise võimaldamist neid seadmeid juba varem kasutanutele või ebastabiilse diabeedi kontrolliga haigetele.

Tõendus AHCL-süsteemi efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes süsteravi ja GPM-iga on vähene, leiti vaid kaks uuringut. AHCL-süsteemi kasutamine vähendas HbA1c taset kuue kuu jooksul 1,42% võrra rohkem kui süsteravi ja aeg-ajalt skännitava glükoosi monitooringu kasutamine. Eelmise põlvkonna *open-loop*-süsteemi ja süsteravi koos reaalaajas GPM-iga võrdluses olulist erinevust HbA1c taseme muutuses ei leitud. Samas leiti, et *open-loop*-süsteemi kasutajad viibivad optimaalses glükeemilises vahemikus (glükoositase = 3,9–10,0 mmol/l) keskmiselt 1,5 tundi päevas kauem kui süsteravi kasutajad. Kindlate järelduste tegemiseks oleks vaja rohkem sellise võrdlusega uuringuid.

Arvestades insuliinipumpade tehnoloogilist arengut viimase kümne aasta jooksul, kaasati efektiivsuse ja ohtuse ülevaatesse ka uue põlvkonna AHCL-süsteemide võrdlused HCL- ning eelmise põlvkonna *semi-closed-loop*- ja *open-loop*-süsteemidega. Sõltumata tootja firmast või kasutatavast algoritmist annavad uued AHCL-süsteemid võrreldes HCL-, *open-loop*- või *semi-closed-loop*-süsteemidega glükeemilise kontrolli osas eelise, suurendades optimaalses glükeemilises vahemikus viibimise kestust keskmiselt kümne protsendipunkti võrra, mis on ka kliiniliselt oluline erinevus. Kuna uuringute valimid olid väiksed, ei leitud üheski uuringus raske hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi esinemissageduse osas uuringurühmade vahel statistiliselt ega kliiniliselt olulist erinevust.

AHCL-süsteemi kulutõhususe kohta on avaldatud kaks meditsiinivahendite tootjate rahastatud kulutõhususe uuringut ning kaks Šotimaa ja Walesi pädevate asutuste koostatud tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) raportit. Uuringutulemuste põhjal võib öelda, et võrreldes süsteravi ja GPM-iga oli AHCL-süsteem kallim ja efektiivsem, pikendades T1DM-i haigete kvaliteetset eluiga 0,627–2,70 kvaliteetse eluaasta võrra. Täiendkulu tõhususe määr oli kahes kulutõhususe uuringus vahemikus 6100 – 29 900 eurot ja kahes TTH raportis vahemikus 66 900 – 90 200 eurot lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta.

Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. AHCL-süsteem osutus kulutõhusaks kahes kulutõhususe uuringus, kuid sõltumatute asutuste koostatud TTH raportites ei leitud, et AHCL-süsteem oleks täiskasvanute T1DM-i ravis kulutõhus. Samas arutleti nendes raportites, et AHCL-süsteemidest saavad tõenäoliselt enim kasu halva metaboolse kontrolliga diabeedihai­ged ja ainult seda sihtrühma modelleerides väheneks täiendkulu tõhususe määr.

Kulutõhususe arvutamiseks Eesti andmetel ei olnud võimalik kasutada ühtegi rahvusvaheliselt tunnustatud diabeedimudelit (nt CORE või Sheffieldi mudel). Seetõttu arutleti 2017. aastal valminud TTH raporti (TTH24 „Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis“ [1]) kulutõhususe analüüsile tuginedes olulisemate sisendandmete muutumise mõju üle analüüsi tulemusele. 2017. aasta analüüsis hinnati glükoosisensoriga integreeritud insuliinipumba kulutõhusust võrreldes süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega ning leiti, et baasstsenaariumis oli täiendkulu tõhususe määr 10-aastaste kohordis 96 838 eurot ja 19-aastaste kohordis 94 498 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

AHCL-süsteemi kulutõhususele hinnangu andmiseks võrdluses süsteravi ja GPM-iga kasutati 10-aastaste kohordi baasstsenaariumi ja tundlikkuse analüüsi tulemusi sisendina tänaseks

muutunud sisendandmete mõju hindamisel. 2017. aasta analüüsis arvestati, et glükoosisensoriga integreeritud insuliinipump vähendab HbA1c taset 0,7% võrra rohkem kui süsteravi ja glükomeetri kasutamine, kuid olemasoleva tõenduse põhjal on AHCL-süsteem ligi kaks korda efektiivsem kui süsteravi ja GPM. Samuti on 2017. aasta analüüsiga võrreldes suurenenud insuliinipumba ja süsteravi kulude vahe ligi 17% ja diabeedi tüsistuste ravikulud ligi 54%. Selle põhjal tehti ligikaudne ja hinnanguline järeldus, et praeguste sisendandmete korral jääks AHCL-i ning süsteravi ja GPM-i võrdluses täiendkulu tõhususe määr 2017. aastal arvatatuga sarnasesse suurusjärku nii 10-aastaste kui 19-aastaste kohordis – ligi 95 000 eurot lisanduva QALY kohta.

Eelarve mõju analüüsis hinnati 26-aastastele ja vanematele T1DMi-haigetele AHCL-süsteemi hüvitamise mõju Tervisekassa eelarvele nelja aasta perspektiivis. 26-aastased ja vanemad insuliinipumba kasutajad oleksid eelkõige patsiendid, kelle haiguse olemus või elustiil põhjustab raskusi diabeedi kontrolli all hoidmisel süsteravi ja GPM-i kasutamisega. 26-aastaseid ja vanemaid T1DMi-haigeid on Eestis ligikaudu 4660, neist hakkaks eksperdihinnangul Tervisekassa kompensatsiooni olemasolul insuliini pumpravi kasutama 10% ehk ligi 470 inimest.

Kuna huvi insuliini pumpravi kasutamise vastu võib suurened, sest pumbad muutuvad ajas automatiseeritumaks ja mugavamaks, siis arvatati ka lisastsenaariumid 20% ja 30% suuruse sihtrühma kohta. Analüüsis arvestati insuliinipumba ja GPM-i tarvikute ning insuliini kuluga nii Tervisekassale kui patsiendile, esimesel aastal lisaks insuliinipumpade ostmise kuluga. Kui Tervisekassa hüvitaks AHCL-süsteemi 10%–30%-le 26-aastastest ja vanematest T1DMi-haigetest, oleks Tervisekassale lisanduv kulu esimesel aastal 2,2–6,7 miljonit ja järgneval kolmel aastal 1,2–3,7 miljonit eurot aastas. Patsiendile tekiks esimesel aastal ligi 1100 eurot ja järgneval kolmel aastal ligi 300 eurot suurem lisakulu aastas kui süsteravi ja GPM-i kasutamisel.



# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Insuliini pumpravi kulutõhusust on varem hinnatud kahel korral. 2013. aastal valminud tervisetehnoloogiate hindamise raportis TTH03 „Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis“ [2] hinnati insuliinipumpade efektiivsust ja kulutõhusust laste 1. tüüpi diabeedi (T1DM) ravis lühiajalises perspektiivis (15 aastat) akuutsete tüsistuste (hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi) ennetamisel. 2017. aastal uuendati analüüsi [1], hinnates insuliini pumpravi efektiivsust ja kulutõhusust laste T1DM-i ravis eluea perspektiivis. Lisaks akuutsetele tüsistustele modelleeriti hilistüsistuste (südame- ja veresoonkonnahaigused, nefropaatia, retinopaatia, neuropaatia) ennetamise mõju ja võimalusi pidevaks veresuhkru jälgimiseks.

Kuna Tervisekassa kompenseerib 2023. aastast insuliini pumpravi kuni 26-aastastele noorukitele, siis on siinse raporti eesmärk hinnata glükoosi püsimonitooringuga (GPM-iga) pumpravi efektiivsust, ohutust, kulutõhusust ja eelarvemõju võrreldes GPM-i ja konventsionaalse süsteraviga 26-aastaste ja vanemate T1DM-i ravis.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused on järgmised:

1. Milline on T1DM-i ravipraktika täiskasvanutel Eestis?
2. Milline on olemasolev tõendus GPM-iga pumpravi efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes GPM-i ja konventsionaalse süsteraviga T1DM-i ravis täiskasvanutel?
3. Millised on ravijuhendite soovitusel insuliini pump- ja sensorravi kasutamise kohta täiskasvanutel?
4. Milline on tõendus GPM-iga pumpravi kulutõhususe kohta võrreldes GPM-i ja konventsionaalne süsteraviga T1DM-iga täiskasvanute ravis?
5. Milline on insuliini pumpravi kulutõhusus Eestis 26-aastaste ja vanemate T1DM-iga täiskasvanute ravis?
6. Milline on insuliini pumpravi eelarvemõju Eestis?

Raporti alguses kirjeldatakse T1DM-i, selle epidemioloogiat ja ravivõimalusi ning ravijuhendite soovitusi (ptk 2 ja 3). Teaduskirjanduse süstemaatilise otsingu põhjal kirjeldatakse GPM-iga pumpravi efektiivsust ja ohutust (ptk 4) ning kulutõhusust (ptk 5). Seejärel arvutatakse GPM-iga pumpravi hüvitamise laiendamisega kaasnev mõju eelarvele ning arutletakse võimaliku kulutõhususe hinnangu üle Eesti kontekstis (ptk 6). Viimases peatükis tuuakse välja järeldused ja soovitusel.

## 2. 1. tüüpi diabeet

Esimest tüüpi diabeet (T1DM) on krooniline ainevahetushäire, mille puhul on kõhunäärme toodetava insuliini kogus ebapiisav. T1DM-i korral vajavad kõik patsiendid haiguse diagnoosimise hetkest püsivat ravi insuliiniga. Ebapiisava ravi korral võib diabeet põhjustada mitmesuguseid haigusest endast või ebaregulaarsest ravist tingitud ägedaid (hüpoglükeemia, ketoatsidoos) või hilistüsistusi (retinopaatia, nefropaatia, neuropaatia, südamelihase infarkt, stenokardia, insult, perifeersete arterite haigused), mida on põhjalikult kirjeldatud varasemas raportis [1].

2021. aastal oli maailmas ligikaudu 8,4 miljonit T1DM-i põdevat inimest, kellest 1,5 miljonit (18%) olid alla 20-aastased, 5,4 miljonit (64%) vanuses 20–59 aastat ja 1,6 miljonit (19%) 60-aastased või vanemad. 2040. aastaks prognoositakse T1DM-iga patsientide arvu suurenemist 13,5–17,4 miljoni patsiendini (60–107% suurenemine võrreldes 2021. aastaga). [3]

Eesti tervisestatistika andmetel haigestub Eestis T1DM-i (diagnoosikood RHK-10 järgi E10) ligikaudu 215 inimest aastas [4], keskmiselt 16 inimest 100 000 elaniku kohta [5]. Seejuures on T1DM-i esmasjuhtude arv viimase viie aasta jooksul püsinud stabiilsena (vt tabel 2.1). Kõige sagedasem on haigestumine laste ja noorte täiskasvanute hulgas. Alla 35-aastaste haigestumine moodustas 67% esmasjuhtudest. Aastatel 2017–2021 registreeriti esmasjuhtudest 21% 1–9-aastastel, 18% 10–14-aastastel, 7% 15–19-aastastel ning 5% 20–24-aastastel [4].

**Tabel 2.1.** T1DM-i esmasjuhtude sooline ja vanuseline jaotus 2017.–2021. aastal Eestis [4]

Aasta	Kokku	sh mehed	sh alla 35 a
2017	230	131	150
2018	188	108	127
2019	213	120	136
2020	208	139	130
2021	241	139	176

Eestis sureb diabeedi tõttu aastas keskmiselt 300 inimest, mis moodustab ligi 2% kõikidest surmadest [6]. Puuduvad täpsed andmed, kui suure osa diabeedist põhjustatud surmadest moodustab T1DM, kuid tuleb arvestada, et T1DM on vähe levinud diabeedi vorm, millesse on haigestunud ligikaudu 5% diabeedihaigetest. Valdaval enamusel (ligi 95%) diabeedihaigetest on 2. tüüpi diabeet ning väga väikel hulgal (< 1%) muu diabeeditüüp [4].

### 3. 1. tüüpi diabeedi ravi

Diabeedi ravis püütakse manustada insuliini sarnaselt füsioloogilise sekretsiooniga, et hoida glükoosiväärtused võimalikult normilähedased ja seeläbi ennetada diabeediga kaasnevaid tüsistusi. Ravi teine eesmärk on vältida hüpoglükeemiaid. Parim metaboolne kontroll saavutatakse süsteravi või insuliinipumpa kasutades.

Süsteravis kasutatakse põhi- ehk baasinsuliini (pika või keskmise toimeajaga insuliinid), mida manustatakse üks-kaks korda päevas (hommikul ja/või õhtul), ning söögikordade eel manustatavat ehk boolusinsuliini (kiire- või lühitoimelised insuliinid). Pumpravi korral manustatakse pidevalt kiiretoimelist insuliini ning söögikordade eel lisaks boolusdoose. Optimaalse glükeemilise kontrolli saavutamiseks on vaja sagedasti veresuhkru taset mõõta, kas vereproovi võtmisega sõrmeotsast või GPM-i seadme abil. [1]

#### 3.1. Insuliinipumbad

Diabeedi ravis on insuliinipumpasid kasutatud ligi 25 aastat, kuid viimase kümne aasta jooksul on pumpade tehnoloogia arenenud väga kiiresti. Tänapäeval manustavad insuliinipumbad pidevalt subkutaanselt lühitoimelist insuliini, kontrollides päeva jooksul esinevaid glükoositaseme kõikumisi. Enamikus insuliinipumpades kasutatakse insuliini manustamiseks infusioonisüsteemi, kuid mõned pumbad kleebitakse vahetult nahale (ingl *patch pump*) ilma infusioonisüsteemita.

**Mitteautomaatsed insuliini manustamise süsteemid** (*open-loop system, semi-closed-loop system*)

Sensoriga ühendatud *open-loop*-süsteemid koosnevad GPM-süsteemist ehk sensorist, raadiosaatjast ja vastuvõtjast, millena võib toimida ka insuliinipump, ning insuliini manustatakse insuliinipumba abil. Sellistes manuaalsetes ehk mitteautomaatsetes insuliinipumpades on diabeedihaigele manustatav insuliini kogus varem fikseeritud ja seda ei kohandata jooksvalt vastavalt GPM-i andmetele. *Semi-closed-loop*-süsteemidel on lisafunktsioon, mis peatab baasinsuliini manustamise (PLGS-i funktsioon). Sellised sensoriga ühendatud pumbad peatavad insuliini manustamise, kui glükoositaseme on madal või pump ennustab madalat glükoosiväärtust järgmise 30 minuti jooksul. PLGS-i funktsioon vähendab hüpoglükeemiate esinemist ilma olulise HbA1c taseme tõusuta. Seadme kasutamisest saavad kasu need diabeedihaiged, kellel esineb öiseid hüpoglükeemiaid või kes hüpoglükeemiaid ei tunneta. Tabelis 3.2 on kirjeldatud erinevaid mitteautomaatseid insuliinipumba süsteeme.

**Tabel 3.2.** Mitteamomaatsed insuliinipumba süsteemid

Insuliinipump	Medtronic 640G	Dana R Diabecare	Tandem T:slim X2 insuliinipump
Süsteemi liik	<i>Semi-closed-loop</i>	<i>Open-loop</i>	<i>Open-loop</i>
Tervisekassa kompensatsioon	Olemas	Puudub	Puudub
Vanus	≥ 7 aastat	≥ 2 aastat	≥ 6 aastat
Lisafunktsioonid	PLGS-i funktsioon, ajutine baasinsuliini manustamine, duaalboolus, pikendatud boolus ja booluskalkulaator	Ajutine baasinsuliini manustamine, duaalboolus ja pikendatud boolus	Personaliseeritud profiilid, booluskalkulaator
Kasutatavad insuliinid	Lühitoimeline insuliin		
GPM-i seade	Guardian 3 Kalibreerimine 2 × ööpäevas. Kasutusiga 7 päeva	Ei ühildu GPM-iga, paralleelselt kasutatavad erinevad sensorid	Dexcom G6 Ei vaja kalibreerimist Kasutusiga 10 päeva
Glükoosiandmele ligipääs	Manuaalne laadimine Carelinki	Puudub	Automaatne
Andmete kaugvaatamine	Ei	Jah	Jah

**Automaatsed insuliini manustamise süsteemid:** *advanced hybrid closed loop system* (AHCL-süsteem), *hybrid closed loop system* (HCL-süsteem), *closed-loop system*.

Automaatne insuliini manustamise süsteem manustab insuliini inimese füsioloogilise vajaduse põhiselt vastavalt sensori kogutud glükoosiväärtustele. Süsteem koosneb kolmest komponendist: insuliinipump, GPM-i seade ja algoritm, mis määrab insuliini manustamise kiiruse. HCL-süsteemi puhul manustatakse insuliini automaatselt vastavalt algoritmile ja reaalaaja glükoosiväärtustele. AHCL-süsteem kohandab samuti insuliini manustamise kiirust automaatselt vastavalt sensori mõõdetud glükoosiväärtustele, kuid erinevalt HCL-süsteemist manustab ka automaatseid korrigeerimisbooluseid kõrgeks muutunud veresuhkru korral.

Praegu kasutusel olevad AHCL- ja HCL-hübriidsüsteemid vajavad tarbitud süsivesikute koguse sisestamist pumpa ning teavitust füüsilise aktiivsuse alustamise kohta, kuid tulevikus on võimalikud täiesti suletud süsteemid (*closed-loop systems*), mille puhul insuliini manustamine on täielikult automatiseeritud. Tabelis 3.1 on kirjeldatud kasutusel olevaid AHCL-süsteeme. Tabelis ei kirjeldata eraldi HCL-süsteeme, sest AHCL-süsteem on HCL-süsteemi edasiarendus.

**Tabel 3.1.** Kasutusel olevad AHCL-süsteemid

Süsteemi nimetus	Medtronic 670G	Medtronic 740G, 780G	Control-IQ	CamAPS FX	TouchCare Nano
Tervisekassa kompensatsioon	Puudub	Olemas	Puudub	Puudub	Olemas
Pump	MiniMed 670G	MiniMed 740G, MiniMed 780G	t:slim X2	Dana RS Dana i	TouchCare Nano
Vanus	≥ 7 aastat	≥ 7 aastat	≥ 6 aastat	≥ 1 aasta	> 7 aastat
Algoritm	Pumbas	Pumbas	Pumbas	Telefonirakenduses	Pumbas
Algoritmi sihtmärkväärtus (HbA1c tase)	6,7 mmol/l	5,6 või 6,7 mmol/l	6,2–8,9 mmol/l	5,8 mmol/l, kohandatav (4,4–11,0 mmol/l)	6,1–6,5 mmol/l
Lisafunktsioonid	Ajutine eesmärkväärtus 8,3 mmol/l	Ajutine eesmärkväärtus 8,3 mmol/l	Magamisrežiim (eesmärkväärtus 6,3–6,7 mmol/l). Treeningrežiim (eesmärkväärtus 7,8–8,8 mmol/l)	<i>Boost</i> -režiim – agressiivsem insuliini manustamine. <i>Ease Offi</i> režiim – eesmärkväärtus kõrgem ja insuliini manustamine tagasihoidlikum. <i>Aeglase</i> imendumisega eine	Ajutine eesmärkväärtus
Kasutatavad insuliinid			Lühitoimeline insuliin		
GPM-i seade	Guardian 3 Kalibreerimine 2 × ööpäevas	Guardian 3 Kalibreerimine 2 × ööpäevas, Guardian 4 (ei vaja kalibreerimist)	Dexcom G6 Valikuline kalibreerimine	Dexcom G6 Valikuline kalibreerimine	TouchCare Nano sensor Kalibreerimised vajadusel
Glükoosiandmete kasutamine	Kasutusiga 7 päeva Manuaalne laadimine Carelinki	Kasutusiga 7 päeva Automaatne laadimine Carelinki	Kasutusiga 10 päeva Manuaalne laadimine Diasendi/Glookosse	Kasutusiga 10 päeva Automaatne laadimine Diasendi/Glookosse	Kasutusiga 14 päeva Automaatne laadimine Easysense'i keskkonda
Andmete kaugvaatamine	Ei	Jah	Ei	Jah	Jah

## **Ise tehtud automaatsed insuliini manustamise süsteemid („do-it-yourself“ systems)**

Insuliinravi vajavad diabeedihai­ged võivad kasutada isetehtud *closed-loop*- või *hybrid closed loop*-süsteeme, mis ei ole ametlikult heakskiitu saanud. Selliseid automaatseid süsteeme ei tohiks raviarst patsiendile välja kirjutada, kuid vajadusel peaks patsiente nende kasutamisel ohutuse tagamiseks assisteerima.

### **3.2. Ravijuhendite soovitus­ed**

Eestis T1DM-i ravijuhendit koostatud ei ole. Raportisse kaasati Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni (ingl American Diabetes Association, ADA) [7], Inglismaa NICE [8] ja Austraalia Diabeedi Assotsiatsiooni (Australian Diabetes Society, ADS) [9] koostatud insuliini pumpravi kasutamist käsitlevad juhendid. Kuna need kolm ravijuhendit on kõige uuemad (hiljuti kaasajastatud) ning nendes antud soovitus­ed insuliini pumpravi kasutamise asjus on küllaltki sarnased, ei kaasatud siia ülevaatesse teisi, väiksemate erialaorganisatsioonide ja üksikute riikide ravijuhendeid. Kahjuks on Euroopa Endokrinoloogia Seltsi (ingl European Society of Endocrinology, ESE) 2016. aastal välja antud pumpravi ravijuhend nüüdseks ametlikult aegunud ja kuna uut juhendit ei ole veel välja töötatud, ei saa selle seltsi soovitustega siinse raporti kontekstis arvestada.

ADA ravijuhendis [7] soovitakse T1DM-i ravis võtta varakult kasutusele vastavalt diabeedihai­ge eelistustele kas *open-loop*'i insuliinipump või AHCL-süsteem. Tegemist on randomeeritud uuringutel baseeruva mõõduka tugevusega soovitus­ega. Sõltumata diabeedihai­ge HbA1c tasemest soovitatakse GPM-i seadme, insuliinipumba või AHCL-süsteemide kasutamise võimaldamise jätkamist neid seadmeid juba varem kasutanutele, kuid see soovitus baseerub ekspertarvamusel. ADA juhendi kohaselt peaksid GPM-i seadet kasutama kõik intensiivse skeemi alusel insuliinravi vajavad diabeedihai­ged. See soovitus baseerub täiskasvanutel läbi viidud randomeeritud uuringutel ja on mõõduka tugevusega.

NICE tõenduspõhises ravijuhendis [8] soovitatakse insuliini pumpravi T1DM-iga täiskasvanutele, kes ei ole süsteravi kasutamisel saavutanud HbA1c eesmärktaset või kellel esinevad igapäevaelu segavad ennustamatud hü­poglükeemia episoodid. NICE juhendit uuendatakse automatiseeritud insuliini manustamise süsteemide kasutamise soovitus­te osas.

Austraalia ravijuhendis [9] soovitatakse sensoriga ühendatud või ühendamata insuliinipumpasid lastele ja noorukitele, kes soovivad seda ise või kelle hooldaja seda soovib. Täiskasvanute T1DM-i ravis soovitatakse samuti eelistada insuliini pumpravi (nii sensoriga

ühendatud kui ühendamata) ja ka AHCL-süsteeme süsteravile. Seejuures tuleks valiku tegemisel lähtuda patsiendi eelistustest. AHCL-süsteeme soovitatakse eelistada sensoriga ühendamata pumpadele nii lastel, noorukitel kui ka täiskasvanutel. Tegemist on mõõduka tugevusega soovitusel, mis baseerub randomeeritud ja vaatlusuuringutel.

Automatiseeritud insuliinisüsteemide kasutamise konsensusdokumendis sätestatakse, et AHCL-süsteemide kasutamine suurendab optimaalses glükeemilises vahemikus viibimise kestust ning seejuures hüperglükeemiate esinemissagedus ei muutu või väheneb. Kuna see suurendab ravieesmärkide saavutamise tõenäosust, võiks AHCL-süsteeme kasutada kõikidel T1DM-iga patsientidel. Samuti seostatakse AHCL-süsteemide kasutamist T1DM-i diagnoosiga patsientide ja nende perede olulise elukvaliteedi paranemisega ja väiksema diabeedi ravikoormusega. Dokumendi on koostanud teadlased ja kliinilised eksperdid ATTD (ingl Advanced Treatments and Technology for Diabetes) konverentsi toetusel [10]. Dokumendi koostajatele tasusid ei makstud ning dokumendi koostamist ei sponsoreerinud ükski ettevõtte. Küll aga toetasid ATTD kongressi meditsiiniseadmete tootjad Abbott Diabetes Care, Dexcom, Inc., Insulet Corporation, Medtronic, Novo Nordisk, Sanofi, Tandem ja Roche Diabetes Care. Tegemist on tõendus põhise dokumendiga ja see põhineb varem läbi viidud randomeeritud uuringutel ja kliinilistel vaatlusuuringutel.

### **3.3. 1. tüüpi diabeedi ravi Eestis**

Eestis on insuliini pumpravi kättesaadavus vanematel täiskasvanutel piiratud insuliinipumpade ja nende tarvikute kõrge maksumuse tõttu. Seetõttu on suurem osa T1DM-iga täiskasvanud patsientidest süsteravil mitmesüsteemide alusel ning ebapiisava diabeedi kontrolli korral on alternatiivid diabeedi ravi tõhustamiseks piiratud.

Eestis on soodustusega insuliinipumba väljakirjutamise õigus endokrinoloogil, kes hindab diabeedihagelt saadava info alusel meditsiiniseadme kasutusele võtmise vajadust. Insuliinipumba seadistamiseks vajalikud algparameetrid (HbA1c eesmärkvahemik, insuliini tundlikkus, basaalne insuliiniinfusiooni kiirus, boolusinsuliini annused jne) otsustab raviarst koos patsiendiga. Enamasti paigaldab diabeediõde insuliinipumba ambulatoorselt. Eestis kompenseerib Tervisekassa firmade Medtronic (Minimed 640G insuliinipump, Minimed 780G süsteem, Minimed 740G süsteem) ja Medtrumi (A8 TouchCare Nano süsteem) insuliinipumbad. Insuliinipumbaga diabeedi ravi alustamisel teeb seadme tootja või selle

esindaja Eestis diabeedihaigele põhjaliku individuaalse koolituse ning nõustab ka edaspidi insuliinipumba tehniliste probleemide korral.

Alates 1. jaanuarist 2023 hüvitab Tervisekassa insuliinipumpasid kuni 26-aastastele diabeedihaigetele. Lisaks kompenseerib Tervisekassa insuliinipumpade tarvikuid, nagu infusioonivahendid, reservuaarid ja GPM-i komplektid. Praegu kompenseeritakse ravikindlustatud T1DM-iga 19–25-aastasele hea ravisoostumuse ja glükoosi kontrolliga täiskasvanule insuliinipumba ja tarvikute maksumus, kui pumpravi on juba varem alustatud ning sellega soovitakse jätkata. Tervisekassa kompenseerib pumpravi patsiendi 26. eluaastani (k.a), edaspidi peab diabeedihaige pumpraviga jätkamise korral tasuma selle eest ise. Lisaks kompenseerib Tervisekassa pumpravi maksumuse 19–25-aastasele T1DMi-haigele, kes ei ole eelneva kuue kuu jooksul GPM-iga ravieesmärke saavutanud (HbA1c üle 8%, optimaalses glükeemilises vahemikus viibitakse alla 70% ajast), kuid kes on pumpraviks motiveeritud. Ka sellisel juhul kompenseerib Tervisekassa insuliini pumpravi maksumuse vaid kuni 26-aastaseks saamiseni. Tervisekassa lõpetab insuliini pumpravi kompenseerimise, kui kahe kuuekuulise glükoosinäitude (HbA1c tase ja aeg optimaalses glükeemilises vahemikus) hindamise perioodi vältel ei ole ravieesmärke saavutatud.

Eestis on suboptimaalse diabeedi kontrolli puhul ( $HbA1c > 7\%$ ) võimalused ravi tõhustamiseks üle 26-aastastel patsientidel piiratud, kui ka korduva insuliiniannuste korrigeerimise järel ei saavutata ravieesmärke. Vaatamata sellele, et Tervisekassa kompenseerib GPM-i seadmete kasutamist (A7+ Touchscreen või kaheksa Dexcom One'i saatjat kahe kalendriaasta jooksul; 16 A7+ Touchscreen, 16 EasySense S9 või 20 Dexcom One'i glükoosisensorit igas kalendripoolaastas) ja raviarst optimeerib insuliini annuseid korduvalt, ei saavuta paljud diabeedihaiget ravieesmärke.



## 4. Tõendus insuliini pumpravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

Siinses peatükis kirjeldatakse süstemaatilise teaduskirjanduse otsingu tulemusi (metoodika kirjeldus raporti lisas 2), mis käsitlesid insuliini pumpravi efektiivsust ja ohutust võrreldes süsteraviga. Välja jäeti uuringud, mis võrdlesid küll süsteravi pumpraviga, kuid glükoosi mõõdeti glükomeetriga või kasutati vanemaid insuliinipumpasid, mis tänapäeval enam kasutust ei leia.

### 4.1. Uuringute ülevaade

Uued kaasaegsed insuliinipumbad (AHCL-süsteemid) on varustatud algoritmiga, mis reguleerib automaatselt insuliini manustamise kiirust. See lisafunktsioon mõjutab oluliselt diabeedi kontrolli. Kuna praegu on veel kasutusel ka vanema põlvkonna glükoosisensoriga integreeritud insuliinipumbad, nagu *open-loop*- ja *semi-closed-loop*-süsteemid, siis kaasati AHCL-süsteemiga võrdlusesse ka nende efektiivsust käsitlevad uuringud.

Ülevaatesse kaasati uuringud, milles

- sihtrühm oli T1DM-iga täiskasvanud ja noorukid,
- uuritav sekkumine oli AHCL-süsteem,
- võrreldav sekkumine oli süsteravi koos GPM-iga või aeg-ajalt skännitava glükoosimonitooringuga või vanema põlvkonna insuliinipump (*open-loop*- ja *semi-closed-loop*-süsteem).

Efektiivsusuuringute alusel tehti kaks võrdlust (vt tabel 4.1):

- AHCL- või *open-loop*-süsteem võrdluses süsteravi ja GPM-iga,
- AHCL-süsteem võrdluses vanema põlvkonna insuliinipumpadega.

Esimesse võrdlusesse kaasati kaks uuringut, mille jälgimisperiood oli kuni seitse kuud. Teise võrdlusesse kaasati kuus uuringut, mille jälgimisperiood oli neljast nädalast kuue kuuni. Valimi suurus uuringutes oli 24–168 inimest. Uuringud viidi läbi erinevates Euroopa (Saksamaa, Prantsusmaa, Suurbritannia, Sloveenia, Iisrael) ja Ameerika Ühendriikide keskustes. Ravi efektiivsust kirjeldati optimaalses glükeemilises vahemikus viibitud aja, HbA1c taseme muutuse ning raske hüpo-glükeemia ja ketoatsidoosi esinemissageduse abil.

**Tabel 4.1.** Kaasatud uuringute ülevaade

Uurimus	Läbiviimise koht	Sekkumisrühmas kasutatud seade	Võrdlusrühmas kasutatud seade	Jälgimis-periood	Osalejate arv ja vanus
<b>AHCL- või open-loop-süsteem vs. süsteravi + GPM</b>					
Choudhary <i>et al.</i> , 2022 [11] <sup>a</sup>	Prantsusmaa, Saksamaa, Suurbritannia	AHCL (Medtronic 780G)	Süsteravi + aeg-ajalt skännitav glükoosi monitooring (Abbott Freestyle Libre)	6 kuud	82 uuritavat, > 18 a
Beck <i>et al.</i> , 2017 [12] <sup>b</sup>	USA	<i>Open-loop</i> (Insulet Omnipod + Dexcom G4 GPM)	Süsteravi + GPM (Dexcom G4)	7 kuud	75 uuritavat, > 18 a
<b>AHCL-süsteem vs. HCL- või semi-closed-loop- või open-loop-süsteem</b>					
Bergental <i>et al.</i> , 2021 [13]	Sloveenia, Saksamaa, Iisrael, USA	AHCL (parentatud Medtronic Minimed 670G) <sup>c</sup>	HCL (Medtronic Minimed 670G) <sup>c</sup>	12 nädalat	113 uuritavat, 14–29 a
Brown <i>et al.</i> , 2020 [14]	USA	AHCL (X2 insuliinipump Control-IQ tehnoloogiaga, Tandem ja Dexcom G6)	<i>Semi-closed-loop</i> PLGS-i funktsiooniga (PLGS + Basal-IQ; Tandem Diabetes Care'i insuliinipump + Dexcom G6)	3 kuud	109 uuritavat, 14–72 a
Benhamou <i>et al.</i> , 2019 [15]	Prantsusmaa	AHCL (CellNovo Generation 1 insuliini plaasterpump koos Diabeloopi rakenduse ja Dexcom G5 GPM-iga)	<i>Open-loop</i> (pump + Dexcom G5 GPM)	12 nädalat	68 uuritavat, ≥ 18 a
Brown <i>et al.</i> , 2019 [16]	USA	AHCL (X2 insuliinipump Control-IQ tehnoloogiaga, Tandem ja Dexcom G6 GPM-i)	<i>Open-loop</i> + GPM	6 kuud	168 uuritavat, 14–71 a
Tauschmann <i>et al.</i> , 2018 [17]	Suurbritannia, USA	AHCL (parentatud 640G)	<i>Open-loop</i> (640G insuliinipump + GPM)	12 nädalat	86 uuritavat, ≥ 6 a
Thabit <i>et al.</i> , 2014 [18]	Suurbritannia	AHCL (Florence)	<i>Open-loop</i> (Dana R Diabe-care'i insuliinipump + FreeStyl Libre GPM)	4 nädalat	24 uuritavat, ≥ 18 a

<sup>a</sup> Uuringut rahastas Medtronic International.

<sup>b</sup> Uuringut rahastas Dexcom.

<sup>c</sup> AHCL-süsteemi tarkvara oli täiustatud võrreldes HCL-süsteemi tarkvaraga.

## Uuringute kvaliteet

Uuringud, milles võrreldi AHCL- või *open-loop*-süsteemi efektiivsust süsteravi ja GPM-iga [11, 12], olid kõrge kvaliteediga randomeeritud uuringud. Küll aga võib Choudhary *et al.* [11] uuringu nihet suurendada see, et AHCL-süsteemi võrreldi aeg-ajalt skännitava GPM-i ja süsteraviga, mitte reaalsaja GPM-iga, mida kasutatakse ka Eestis. Uuringusse [11] kaasati võrdlemisi halva diabeedi kontrolliga täiskasvanud patsiendid, kelle HbA1c oli üle 8% – neile ongi oodatav kasu insuliinipumba kasutamisest suurem võrreldes hea diabeedi kontrolliga patsientidega. Uurijad olid interventsiooni suhtes pimendatud, kuid klinitsistid ja uuritavad mitte. Kokkuvõttes oli nihete risk selles uuringus siiski väike. Becki *et al.* [12] uuringus ei olnud interventsiooni osas pimendatud uuringus osalejad ega uuringu läbiviijad, vaid laboripersonal, kes mõõtis HbA1c väärtust. Peamine tulemusnäitaja (viibimise kestus optimaalses glükeemilises vahemikus) oli uuritavast ja uurijast sõltumatu parameeter, mida oli mõõtnud GPM-i seade, kasutajal ei olnud võimalik seda tulemusnäitajat mõjutada. Uuringu kvaliteet oli hea.

AHCL-süsteemi ning HCL- või *semi-closed-loop*- või *open-loop*-süsteemi efektiivsust võrdlevad uuringud [13–18] olid randomeeritud ja hea kvaliteediga. Uuritavad ei olnud interventsiooni suhtes pimendatud, kuid muudes aspektides (raporteerimine, publitseerimine jms) peale pimendamise oli nihete risk väike.

## 4.2. Tulemusnäitajad

### 4.2.1. AHCL- ja *open-loop*-süsteemi võrdlus süsteravi ja GPM-iga

AHCL- ja *open-loop*-süsteemi ning süsteravi ja GPM-i efektiivsust võrdlevad uuringud olid hinnatud tulemusnäitajate osas üsna heterogeensed, kuid mõlemas uuringus hinnati HbA1c taseme vähenemist uuringuperioodi jooksul (vt tabel 4.2).

AHCL-süsteemi kasutamine vähendas HbA1c taset kuue kuu jooksul 1,42% võrra rohkem kui süsteravi ja aeg-ajalt skännitava glükoosi monitooringu kasutamine ning see erinevus oli statistiliselt oluline. Ühtegi ketoatsidoosi, rasket hüpoglükeemiat või uuringuseadmega seotud kõrvaltoimet uuringu vältel ei esinenud.

*Open-loop*-süsteemi ja süsteravi koos GPM-iga kasutamise võrdluses leiti, et seitsme kuu jooksul HbA1c taseme vähenemise osas uurimisrühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei

ilmnenud. Arvestades, et süsteraviga võrreldi vanema põlvkonna insuliinipumpa, siis selle tehnoloogia oodatav efekt võrreldes kaasaegsete AHCL-süsteemidega ongi väiksem. Samas leiti uuringus, et *open-loop*-süsteemi kasutajad viibivad optimaalses glükeemilises vahemikus (glükoositase = 3,9–10,0 mmol/l) statistiliselt oluliselt kauem (ligi 1,5 tundi päevas enam) kui süsteravi ja GPM-i kasutajad, ning see on ka kliiniliselt oluline erinevus. Lisaks leiti *open-loop*-süsteemi kasutajatel statistiliselt oluline keskmise glükoosi kontsentratsiooni vähenemine, aga suurem hüpoglükeemiate esinemissagedus (< 3,9 mmol/l) võrreldes süsteravi ja GPM-i saajatega. Pumpravi rühmas esines üks diabeetilise ketoatsidoosi episood ning süsteravi rühmas üks raske hüpoglükeemia episood, kuid nende statistilist olulisust ei hinnatud.

#### **4.2.2. AHCL-süsteemi võrdlus HCL-, *semi-closed-loop*- ja *open-loop*-süsteemiga**

AHCL-süsteemi ja HCL-, *open-loop*- või *semi-closed-loop*-süsteemide võrdlusuuringud olid hinnatud tulemusnäitajate poolest homogeensed (vt tabel 4.2). Kõigis uuringutes leiti, et sõltumata uuringu kestusest (1–6 kuud) viibisid AHCL-süsteemi kasutajad võrreldes *open-loop*-, HCL- või *semi-closed-loop*-süsteemide kasutajatega statistiliselt oluliselt kauem optimaalses glükeemilises vahemikus (glükoositase = 3,9–10,0 mmol/l). AHCL-süsteemi kasutajad olid optimaalses glükeemilises vahemikus 9,2%–12% ajast pikemalt kui *open-loop*-süsteemi kasutajad. Kliiniliselt oluliseks loetakse optimaalses glükeemilises vahemikus viibitud aja suurenemist viie protsendipunkti võrra, sest see tähendab ööpäevas keskmiselt ühe tunni võrra kauem viibimist normoglükeemias.

AHCL-süsteemi võrdluses *semi-closed loop*-süsteemiga nii suurt erinevust ei leitud, kuid siiski näidati Browni *et al.* uuringus [14], et AHCL-süsteemi kasutajad viibisid 5,9% ajast pikemalt optimaalses glükeemilises vahemikus. Seda erinevust loetakse ka kliiniliselt oluliseks. Ka AHCL- ja HCL-süsteemide võrdluses [13] leiti, et AHCL-süsteemi kasutajad viibisid optimaalses glükeemilises vahemikus keskmiselt 4% kauem ning see erinevus oli samuti statistiliselt oluline.

Kahes uuringus [17, 14] hinnati ka keskmist HbA1c taseme vähenemist uuringuperioodi vältel. AHCL-süsteemi kasutajatel vähenes kolme kuu jooksul HbA1c tase 0,34% võrra rohkem kui *semi-closed-loop*- ja 0,36% võrra rohkem *open-loop*-süsteemi kasutajatel. Need olid statistiliselt olulised erinevused, kuid nende kliiniline tähendus on tagasihoidlik.

Uuringud, milles hinnati ka üle ja alla optimaalse glükeemilise vahemiku viibimise kestust, näitasid, et hüpo- ja hüperglükeemiat esines AHCL-süsteemi kasutajatel statistiliselt oluliselt vähem kui *open-loop*- [17] või HCL-süsteemi [13] kasutajatel. Võrreldes AHCL-süsteemi

kasutajaid *semi-closed-loop*-süsteemi kasutajatega, kellel oli vaid PLGS-i funktsioon, oli AHCL-süsteemi kasutajatel vähem hüperglükeemiat [14]. AHCL-süsteemi kasutajad viibisid ülalpool optimaalset glükeemilist vahemikku keskmiselt 33% ajast ning *semi-closed-loop*-süsteemi kasutajad keskmiselt 36% ajast. See erinevus oli statistiliselt oluline, kuid kliiniline olulisus on tagasihoidlik.

Raske hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi episoodid esinesid uuringutes harva ning erinevus uuringurühmade vahel ei olnud statistiliselt ega kliiniliselt oluline.

**Tabel 4.2.** Peamised tulemusnäitajad AHCL-süsteemi ja süsteravi ning HCL-, *open-loop*-, *semi-closed-loop*-süsteemide võrdluses

Uurimus	HbA1c algtaase uuringu algul	Tulemusnäitaja	Tulemus rühmade kaupa (keskmine ± SD, kui esitatud)	Keskmine kohandatud erinevus (95% CI)
<b>AHCL-süsteem või <i>open-loop</i>-süsteem vs. süsteravi + GPM</b>				
Choudhary <i>et al.</i> , 2022 [11]	AHCL: 9% Süsteravi + aeg-ajalt skännitav glükoosi monitooring: 9,07%	HbA1c taseme keskmine vähenemine RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	AHCL: -1,54% ± 0,73% Süsteravi + aeg-ajalt skännitav glükoosi monitooring: -0,20% ± 0,8% RHG-d ja ketoatsidoosi ei esinenud kummaski rühmas	-1,42% (-1,74...-1,10%); p < 0,0001
Beck <i>et al.</i> , 2017 [12]	<i>Open-loop</i> : 7,6% Süsteravi + GPM: 7,6%	TIR HbA1c taseme keskmine vähenemine RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	<i>Open-loop</i> : 791 min päevas Süsteravi + GPM: 741 min päevas <i>Open-loop</i> : -0,3% ± 0,9% Süsteravi + GPM: -0,1% ± 0,4% <i>Open-loop</i> : 1 RHG ja 1 ketoatsidoosi juht Süsteravi + GPM: 1 RHG	83 min (17...149 min); p = 0,01 - p = 0,32
<b>AHCL- vs. HCL- või <i>semi-closed-loop</i>- või <i>open-loop</i>-süsteem</b>				
Bergental <i>et al.</i> , 2021 [13]	AHCL: 7,9% HCL: 7,9%	TIR Keskmine aeg üle TIR-i Keskmine aeg alla TIR-i Keskmine HbA1c tase 12 ndl pärast RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	AHCL: 67% ± 8% HCL: 63% ± 8% AHCL: 34% ± 9% HCL: 37% ± 9% AHCL: 0,46% ± 0,33% HCL: 0,50% ± 0,35% AHCL: 7,4% ± 0,8% HCL: 7,6% ± 0,6% AHCL: 1 RHG HCL: 0 RHG-d Ketoatsidoosi ei olnud kummaski rühmas	p < 0,001 -3% (-4...-2%); p < 0,001 -0,06% (-0,11...-0,02%); p < 0,001 - p = 0,03
Brown <i>et al.</i> , 2020 [14]	AHCL: 7,48% <i>Semi-closed-loop</i> PLGS-iga: 7,35%	TIR Aeg üle TIR-i Keskmine HbA1c tase 3 kuu pärast RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	AHCL: 70% ± 13,6% <i>Semi-closed-loop</i> PLGS-iga: 60,4% ± 17,1% AHCL: 33% <i>Semi-closed-loop</i> PLGS-iga: 36% AHCL: 7,18% ± 0,8% <i>Semi-closed-loop</i> PLGS-iga: 7,53% ± 1,14% RHG-d ja ketoatsidoosi ei olnud kummaski rühmas	5,9% (3,6...8,3%); p < 0,001 -6,0% (-8,4...-3,7%); p < 0,001 -0,34% (-0,57...-0,11%); p = 0,0035

Uurimus	HbA1c algase uuringu algul	Tulemusnäitaja	Tulemus rühmade kaupa (keskmine ± SD, kui esitatud)	Keskmine kohandatud erinevus (95% CI)
Benhamou <i>et al.</i> , 2019 [15]	AHCL: 7,6% <i>Open-loop</i> : 7,6%	TIR	AHCL: 68,5% <i>Open-loop</i> : 59,4%	9,2% (6,4...11,9%); p < 0,0001
		HbA1c taseme keskmine vähenemine	AHCL: -0,29% ± 0,6% <i>Open-loop</i> : -0,14% ± 0,6%	-0,15% (-0,33...0,03%); p = 0,098
		RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	AHCL: 5 RHG-d <i>Open-loop</i> : 3 RHG-d Ketoatsidoosi ei olnud kummaski rühmas	
Brown <i>et al.</i> , 2019 [16]	AHCL: 7,6% <i>Open-loop</i> : 7,6%	TIR	AHCL: 71% ± 12% <i>Open-loop</i> : 59% ± 14%	11% (9...14%); p < 0,001
		Keskmine HbA1c 6 tase kuu pärast	AHCL: 7,06% ± 0,79% <i>Open-loop</i> : 7,39% ± 0,92%	-0,33% (-0,53...-0,13%); p = 0,01
		RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	RHG-d ei olnud kummaski rühmas AHCL: 1 ketoatsidoosi juht <i>Open-loop</i> : 0 ketoatsidoosi juhtu	
Tauschmann <i>et al.</i> , 2018 [17]	AHCL: 8,3% <i>Open-loop</i> : 8,2%	TIR	AHCL: 65% ± 8% <i>Open-loop</i> : 54% ± 9%	10,8% (8,2...13,5%); p < 0,0001
		Aeg üle TIR-i	AHCL: 32% ± 8% <i>Open-loop</i> : 42% ± 10%	10,3% (-13,2...-7,5%); p < 0,0001
		Aeg allpool TIR-i	AHCL: 2,6% (1,9...3,6%) <sup>a</sup> <i>Open-loop</i> : 3,9% (1,7...5,3%) <sup>a</sup>	0,83% (-1,40...-0,16%); p = 0,0013
		Keskmine HbA1c tase 12 ndl pärast	AHCL: 7,4% ± 0,6% <i>Open-loop</i> : 7,7% ± 0,5%	0,36% (0,19...0,53%); p < 0,0001
		RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	RHG-d ei olnud kummaski rühmas AHCL: 1 ketoatsidoosi juht <i>Open-loop</i> : 0 ketoatsidoosi juhtu	
Thabit <i>et al.</i> , 2014 [18]	AHCL: 7,9% <i>Open-loop</i> : 7,9%	TIR öösel	AHCL: 73,2% ± 9% <i>Open-loop</i> : 61,2% ± 13,7%	12% ± 14,2%; <sup>a</sup> p < 0,001
		Keskmine HbA1c tase 4 ndl pärast	AHCL: 7,7% ± 0,8% <i>Open-loop</i> : 7,9% ± 0,8%	- p = 0,033
		RHG ja ketoatsidoosi esinemissagedus	AHCL: 2 RHG-d <i>Open-loop</i> : 0 RHG-d Ketoatsidoosi ei olnud kummaski rühmas	

<sup>a</sup> mediaan (kvartiilhaare); TIR – aeg optimaalses glükeemilises vahemikus (glükoositase = 3,9–10 mmol/l); RHG – raske hüpo-glükeemia episood; SD – standardhälve

### 4.3. Kokkuvõte efektiivsuse ja ohutuse uuringutest

Insuliini pumpravi ja süsteravi ning GPM-i võrdlusesse kaasati vaid kaks uuringut. AHCL-süsteemi kasutamine vähendas HbA1c taset kuue kuu jooksul 1,42% võrra rohkem kui süsteravi ja aeg-ajalt skännitava glükoosi monitooringu kasutamine, kuid eelmise põlvkonna *open-loop*-süsteemi ja süsteravi võrdluses olulist erinevust HbA1c taseme muutuses ei leitud.

Aeg-ajalt skännitava GPM-i seadme efektiivsus ei ole sama nagu reaalaraja GPM-i seadmel, mis on Eestis kättesaadav. Reaalaraja GPM on võrreldes aeg-ajalt skännitava GPM-iga kõrgete ja madalate glükoosiväärtuste detekteerimisel efektiivsem. Seega ACHL-süsteemi võrdlemisel reaalaraja GPM-iga võib tegelik mõju HbA1c-le olla väiksem.

Samas leiti, et *open-loop*-süsteemi kasutajad viibivad optimaalses glükeemilises vahemikus (glükoositase = 3,9–10,0 mmol/l) keskmiselt 1,5 tundi päevas kauem kui süsteravi kasutajad. Mõlema uuringu kitsaskohaks olid väiksed valimid (alla 100 uuritava), mille tõttu raskeid hüpoglükeemiajuhte peaaegu ei esinenud. Samas oli mõlema uuringu tugevuseks pikk jälgimisperiood, randomeeritud valimid ning mitmete keskuste haaratus. AHCL-süsteemi kasutamisest võivad kasu saada kõrge HbA1c tasemega diabeedihäiged, kuid tuleb arvestada, et see järeldus põhineb vaid ühe uuringu [11] tulemustel – kindlate järelduste tegemiseks oleks vaja rohkem sellise võrdlusega uuringuid.

Arvestades insuliinipumpade tehnoloogilist arengut viimase kümne aasta jooksul, kaasati ülevaatesse uue põlvkonna AHCL-süsteemide võrdlused HCL-, eelmise põlvkonna *semi-closed-loop*- ja *open-loop*-süsteemidega. Sõltumata tootja firmast või kasutatavast algoritmist annavad uued AHCL-süsteemid võrreldes HCL-, *open-loop*- või *semi-closed-loop*-süsteemidega eelise, suurendades optimaalses glükeemilises vahemikus viibimise kestust kliiniliselt olulisel määral. Üheski uuringus ei leitud raske hüpoglükeemia ja ketoatsidoosi esinemissageduse poolest uuringurühmade vahel statistiliselt ega kliiniliselt olulist erinevust.

AHCL- ja *open-loop*- või *semi-closed-loop*-süsteemide võrdlusesse kaasati kokku kuus uuringut, kuid uuritavate arv üksikuuringutes oli väike. Tulemuste tõlgendamise teeb keeruliseks ka see, et uuringutes on *open-loop*-süsteeme võrreldud erinevate tootjate AHCL-süsteemidega, mille insuliini manustamise algoritmid erinevad üksteisest. Seetõttu ei ole võimalik konkreetsete uuringute tulemusi teiste tootjate AHCL-süsteemidele laiendada. Samas olid kaasatud uuringud tulemusnäitajate poolest homogeensed ning võrdlemisi hiljuti läbi viidud. Uuringute tugevuseks oli ka randomeeritud valimid.



## 5. Tõendus insuliini pumpravi kulutõhususe kohta

Järgnevalt antakse teaduskirjanduse põhjal ülevaade insuliini pumpravi kulutõhususest võrreldes mitmesüsteravi ja GPM-iga. Ülevaatesse kaasati kõik uuringud, milles

- sihtrühm on T1DM-iga täiskasvanud patsiendid,
- uuritav sekkumine on uue põlvkonna automaatne insuliini manustamise süsteem (AHCL),
- võrreldav sekkumine on mitmesüsteravi koos GPM-iga,
- tervisetulemeid on mõõdetud kvaliteetsetes eluaastates (QALY).

Kulutõhususe uuringute otsingu metoodikat on selgitatud lisas 2.

### 5.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Raportisse kaasati kaks kulutõhususe uuringut [19, 20] ning kaks Šotimaa ja Walesi pädevate asutuste koostatud tervisetehnoloogiate hindamise raportit [21, 22] (vt tabel 5.1). Nii kulutõhususe uuringutes kui ka tervisetehnoloogiate hindamise (TTH) raportites hinnati AHCL-süsteemi kulutõhusust T1DM-iga täiskasvanutel võrreldes mitmesüsteravi ja GPM-iga. Kulutõhusust hinnati Kreekas, Hollandis ning Šotimaal ja Walesis. Kulutõhususe hindamiseks kasutati Šotimaa ja Walesi TTH raportites Sheffieldi diabeedimudelit ja kulutõhususe uuringutes CORE mudelit. Mõlema mudeliga modelleeriti diabeedi akuutseid ja hilistüsistusi sihtrühma eluea perspektiivis. TTH raportites kasutati tervishoiu rahastaja ja kulutõhususe uuringutes ühiskonna perspektiivi (lisaks otsestele tervishoiukuludele kaasati tervishoiuvälised kulud). Kulude aasta varieerus vahemikus 2015–2022. Kulud ja tervisetulemid diskonteeriti 1,5–4% diskontomääruga.

Keskmine vanus kohordil, kellel hakati AHCL-süsteemi kasutama, oli vahemikus 43–45,8 aastat, selleks ajaks oli neil diabeet kestnud keskmiselt 21–22,8 aastat. Patsientide keskmine HbA1c tase varieerus AHCL-süsteemiga ravi alustamisel vahemikus 7,7–7,8%. AHCL-süsteemi efektiivsust modelleeriti HbA1c taseme languse (0,4 –0,8% võrra) ja hüpoglükeemia (peamiselt raske hüpoglükeemia) juhtude vähenemise kaudu. Ühes uuringus [19] võeti arvesse ketoatsidoosi juhtude arvu vähenemine AHCL-süsteemi kasutamisel.

**Tabel 5.1.** Kaasatud kulutõhususe uuringute metoodika

Uurimus	Riik	Insuliinipumba mudel	Analüüsi-perspektiiv	Ajaperspektiiv	Mudel	Diskontomäär
SHTG, 2022 [21] <sup>a</sup>	Šotimaa	täpsustamata	tervishoiu rahastaja	Eluiga	Sheffield	3,5%
HTW, 2022 [22] <sup>a</sup>	Wales	täpsustamata	tervishoiu rahastaja	Eluiga	Sheffield	3,5%

Uurimus	Riik	Insuliinipumba mudel	Analüüsi-perspektiiv	Ajaperspektiiv	Mudel	Diskontomäär
Lambadiari <i>et al.</i> , 2022 [19] <sup>b</sup>	Kreeka	MiniMed 780G	ühiskond	Eluiga	CORE	1,5%
Serne <i>et al.</i> , 2022 [20] <sup>c</sup>	Holland	MiniMed 670 G	ühiskond	Eluiga	CORE	1,5% tervisetulemid; 4% kulud

<sup>a</sup> TTH raport

<sup>b</sup> Neljal uuringu autoril oli töösuhe meditsiinivahendite tootjaga Medtronic ja uuringut oli rahastanud Medtronic.

<sup>c</sup> Kahel uuringu autoril oli töösuhe meditsiinivahendite tootjaga Medtronic ja uuringut oli rahastanud Medtronic.

## 5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused

Tabelis 5.2 on esitatud kulutõhususe uuringute tulemused AHCL-süsteemi ja mitmesüsteravi koos GPM-iga võrdluses. AHCL-süsteemiga saavutatav võit kvaliteetsetes eluaastates oli kahes kulutõhususe uuringus vahemikus 2,23–2,70 ja TTH raportites vahemikus 0,627–0,660. Selleks, et uuringute tulemusi võrrelda, konverteeriti erinevates rahaühikutes esitatud tulemused Eesti Panga 19. aprilli 2023. aasta kursiga eurodesse. Täiendkulu tõhususe määr oli kulutõhususe uuringutes vahemikus 6100 – 29 900 eurot ja TTH raportites vahemikus 66 900 – 90 200 eurot lisandunud kvaliteetse eluaasta kohta.

Võttes aluseks uuringutes esitatud kulutõhususe piirmäära, osutus AHCL-süsteem mõlemas kulutõhususe uuringus kulutõhusaks. Šotimaa ja Walesi TTH raportites järel dati, et AHCL-süsteemidest saavad tõenäoliselt enim kasu halva metaboolse kontrolliga diabeedihaiged, kuid kulutõhususe arvutuste tegemise ajal ei olnud sellekohast tõendust avaldatud ning arvutustes kasutatud HbA1c baastase oli alla 8%. Lisaks järel dati, et kui süsteravist kallim AHCL-süsteem aitab diabeeti paremini kontrolli all hoida, siis sõltumata sellest, et AHCL-süsteem ei ole kulutõhus, on võimalik tulevikus kokku hoida diabeeditüsistuste ravikuludelt.

**Tabel 5.2.** AHCL-süsteemi kulutõhusus võrreldes mitmesüsteravi ja GPM-iga

Uurimus	QALY võit pumpravi kasutamisel	ICER <sup>a</sup>	Kulutõhususe piirmäär	Kas pumpravi kulutõhus?
SHTG, 2022 [21]	0,627	66 934 €/QALY	22 700 €/QALY	Ei
HTW, 2022 [22]	0,660	90 155 €/QALY	22 700 €/QALY	Ei
Lambadiari <i>et al.</i> , 2022 [19]	2,708	29 869 €/QALY	3 × SKP <i>per capita</i>	Jah <sup>b</sup>
Serne <i>et al.</i> , 2022 [20]	2,230	6133 €/QALY	20 000 – 80 000 €/QALY	Jah

<sup>a</sup> AHCL-süsteemi täiendkulu tõhususe määr on arvutatud võrdluses mitmesüsteravi ja GPM-iga.

<sup>b</sup> Järeldus põhineb artikli järeldusel.

Erinevus uuringutulemustes oli seotud analüüsi eelduste ja sisendite valikuga. Kõige enam mõjutas uuringutes kulutõhususe hinnanguid AHCL-süsteemi efektiivsus (st HbA1c taseme langus ning hüpoglükeemia juhtude vähenemine insuliinipumba kasutamisel) ja hüpoglükeemia kartusest tingitud elukvaliteedi halvenemine. Samuti osutus AHCL-süsteem kulutõhusaks nendes uuringutes, mida oli rahastanud meditsiinivahendite tootja.

## **6. Eelarve mõju analüüs**

Siinses peatükis hinnatakse 26-aastastele ja vanematele T1DMi-haigetele AHCL-süsteemi hüvitamise mõju Tervisekassa eelarvele nelja aasta perspektiivis.

### **6.1. Sihtrühm**

Sihtrühma suuruse leidmiseks esitati Tervisekassasse päring (vt lisa 4). Saadud andmete kohaselt oli 2022. aastal alla 19-aastaseid T1DM-i diagnoosiga isikuid 877, neist kasutas insuliinipumpa ligi 60%. Andmetelt on näha, et vanuse suurenedes insuliinipumpane kasutajate osakaal väheneb. Kuni 5-aastaste seas on pumpade kasutajaid üle 80%, samas 18-aastaste seas on neid ligi 40%. Vanuserühmas 19–25 eluaastat insuliinipumpasid ei kasutatud, sest 2022. aastal ei hüvitanud Tervisekassa insuliinipumpasid 19-aastastele ja vanematele.

Võib eeldada, et osa praeguseid insuliinipumba kasutajaid sooviks seda jätkata ka täiskasvanuna, kui Tervisekassa seda kompenseeriks. 26-aastaseid ja vanemaid T1DMi-haigeid oli 4660, eksperdihinnangul hakkaks Tervisekassa kompensatsiooni olemasolul insuliini pumpravi kasutama neist 10% ehk ligi 470 inimest. Insuliinipumba kasutajad oleksid eelkõige patsiendid, kelle haiguse olemus (väga ebastabiilsed glükoosiväärtused, väga väljendunud nn koidu fenomen) või elustiil (nt sagedased füüsilised treeningud) põhjustab raskusi süsteraviga diabeedi kontrolli all hoidmisel. Tegelikuses suureneb sihtrühm ka praeguse 19–26-aastaste sihtrühma arvelt, kellele alates 2023. aastast hüvitab Tervisekassa insuliinipumbad ja nende tarvikud ning kellest osa saab järgneva nelja aasta jooksul 26-aastaseks. Kuna 2023. aasta kohta ei ole veel täisaasta statistika kättesaadav, et hinnata 19–26-aastaste insuliinipumpade kasutajate arvu, siis sellega siinses analüüsis ei arvestata.

Samas arvestati analüüsis, et mida automatiseeritumaks ja mugavamaks muutub pumpravi, seda suurem on potentsiaalne huvi seda kasutada. Seetõttu arvutati ka lisastsenaariumid, kui Tervisekassa kompensatsiooni olemasolul hakkaks insuliini pumpravi kasutama 20% ehk 930 või 30% ehk 1400 inimest.

### **6.2. Kulud**

#### **Insuliini süsteravi ja GPM-i kulud**

Insuliini süsteravi kulu koosneb insuliini sisaldavate pen-süstalde ja pen-nõelte kulust. Süsteravi korral arvestatakse insuliinivajaduseks keskmiselt 0,7 TÜ-d kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas. GPM-i puhul arvestati glükoosisensorite ja veresuhkru näitu pumbale

vahendava transmitteri kuludega. Süsteravi saavale  $\geq 19$ -aastasele T1DMi-haigele hüvitab Tervisekassa GPM-iks Dexcom One'i glükoosi püsimonitooringu komplekti, mille kuludega siinses raportis arvestati. Insuliini süsteravi ja GPM-i kulud on esitatud lisas 3 (vt tabel L3-1).

### **Insuliini pumpravi kulu**

Insuliini pumpravi kulu koosneb insuliinipumba, reservuaari, infusioonikomplekti ja insuliini kulist. Insuliinipumba hinna arvutamisel võeti aluseks praegu Tervisekassa hüvitatavad kõige uuema põlvkonna pumbad A8 TouchCare ja Minimed 780G, mida kasutatakse AHCL-süsteemina. Insuliinipumpade arvestuslik eluiga on viis aastat.

Analüüsis kasutatavate insuliinipumpade ja nende tarvikute piirhinnad ning Tervisekassa hüvitamise määrad on esitatud lisas 3 (vt tabel L3-2). Tarvikute vahetamise sagedus põhineb eksperdihinnangul, neid andmeid on kasutatud ka varasemates insuliini pumpravi kulutõhusust hinnanud raportites TTH03 [2] ja TTH24 [1]. Vastavalt sellele, mitu päeva iga tarvikut kasutatakse, arvutatakse vajaminev tarvikute kogus aastas. Kompenseeritavate tarvikute hulga ületamisel kannab diabeedihaige täiendavate tarvikute kulu täies mahus.

Insuliinipumpades kasutatava insuliini hinna arvutamisel lähtuti Eestis insuliinipumpades enim kasutatud insuliinide piirhindade keskmisest väärtusest. Pumpravi kasutamisel arvestati insuliini koguseks 0,56 TÜ-d kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas. Insuliinipumpades kasutatav insuliinikogus on 20% väiksem kui süsteravi korral. Insuliini ööpäevase vajaduse arvutamisel kasutati eestlaste vanusespetsiifilisi kehakaaluväärtuseid Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuringust [23].

### **Insuliini pumpravi ja süsteravi kogukulu**

Tabelis 6.1 on esitatud summeeritult AHCL-süsteemi ja süsteravi kulud. AHCL-süsteemi kulude arvutamisel arvestati Tervisekassa 2023. aasta esimese kuue kuu statistikaga [24], mille kohaselt Tervisekassa kompenseeritud insuliinipumpadest 80% olid MiniMed 780G ja 20% A8 TouchCare'i insuliinipumbad. Selle põhjal arvestati AHCL-süsteemi kulude summeerimisel, et 80% kuludest moodustavad MiniMed 780G insuliinipumba ja selle tarvikute kulud ning 20% A8 TouchCare'i insuliinipumba ja selle tarvikute kulud. AHCL-süsteemi kogukulu arvutamisel arvestati ka, et insuliinipumba kulu tekib iga viie aasta järel, ülejäänud aastatel moodustavad kulu insuliinipumba ja GPM-i tarvikud ning insuliin. Süsteravi kulu on igal aastal ühesugune.

**Tabel 6.1.** AHCL-süsteemi, süsteravi ja GPM-i kogukulu aastas Tervisekassale ja patsiendile eurodes

Ravimeetod	Pump-/süsteravi tarvikud		Insuliin		GPM		Kogukulu	
	TK	PTS	TK	PTS	TK	PTS	TK	PTS
AHCL-süsteem 1. aastal	3947	950	481	0	2441	319	6869	1269
AHCL-süsteem 2.–4. aastal	1832	219	481	0	2441	319	4755	538
Süsteravi + GPM	151	71	693	0	1262	140	2106	211

TK – Tervisekassa; PTS – patsient

### 6.3. Tulemused

Tabelis 6.2 on esitatud eelarve mõju analüüsi tulemused. Kui Tervisekassa hüvitaks AHCL-süsteemi 10%-le, 20%-le või 30%-le 26-aastastest ja vanematest T1DMi-haigetest, oleks sellega kaasnev kulu Tervisekassale esimesel aastal vastavalt 3,2, 6,5 või 9,7 miljonit eurot ning järgneval kolmel aastal vastavalt 2,2, 4,5 või 6,7 miljonit eurot aastas. Võrreldes süsteravi kuluga oleks Tervisekassale lisanduv kulu esimesel aastal 2,2–6,7 miljonit ja järgneval kolmel aastal 1,2–3,7 miljonit eurot aastas. Patsiendi lisakulu oleks esimesel aastal ligi 1100 eurot ning järgneval kolmel aastal ligi 300 eurot suurem kui süsteravi ja GPM-i kasutamisel.

**Tabel 6.2.** AHCL-süsteemi hüvitamisega 26-aastastele ja vanematele T1DMi-haigetele kaasnev kulu eurodes Tervisekassale ning T1DMi-haigetele esimesel ja järgneval kolmel aastal. Esimesel aastal arvestati ka insuliinipumpade ostmise kuluga, kuid järgneval kolmel aastal ainult pumba ja GPM-i tarvikute ning insuliini kuluga. Sihtrühma osakaal on arvutatud 26-aastaste ja vanemate T1DMi-haigete arvust

Aasta	Sihtrühm		AHCL-süsteemi kulu		Süsteravi kulu		AHCL-süsteemi ja süsteravi kulu erinevus	
	Osakaal %	Arv	TK	PTS	TK	PTS	TK	PTS
1. aasta	10	470	3 229 000		990 000		2 239 000	
	20	940	6 457 000	1300	1 980 000	200	4 477 000	1100
	30	1410	9 686 000		2 970 000		6 716 000	
2.–4. aasta	10	470	2 235 000		990 000		1 245 000	
	20	940	4 469 000	500	1 980 000	200	2 490 000	300
	30	1410	6 704 000		2 970 000		3 735 000	

TK – Tervisekassa; PTS – patsient

## 6.4. Hinnang kulutõhususele

Siinse raporti koostamisel ei olnud võimalik kulutõhususe arvutamiseks kasutada ühtegi rahvusvaheliselt tunnustatud diabeedi mudelit (nt CORE või Sheffieldi mudel). Kuna diabeet on haigus, millega kaasneb palju erinevaid lühiajalisi ja eluaegseid tüsistusi ning kõik tekkinud tüsistused ja muutused tervisenäitajates mõjutavad omakorda järgnevate tüsistuste tekkimise tõenäosust, siis on diabeedi loomuliku kulu modelleerimine väga keeruline ja ajamahukas protsess. Seetõttu ei modelleeritud siinses raportis AHCL-süsteemi kulutõhusust Eesti andmetel. Küll aga arutletakse alljärgnevalt 2017. aastal valminud TTH raporti (TTH24 „Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis“ [1]) kulutõhususe analüüsile tuginedes olulisemate sisendandmete muutumise mõju üle analüüsi tulemusele.

2017. aasta raportis hinnati CORE mudelit kasutades glükoosisensoriga integreeritud insuliinipumba kulutõhusust võrreldes süsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega. Analüüsis leiti, et glükoosisensoriga insuliinipump on efektiivsem (võit kvaliteetses elueas), aga ka kallim kui süsteravi koos glükomeetriga. Täiendkulu tõhususe määr oli 10-aastaste kohordis 96 838 eurot ja 19-aastaste kohordis 94 498 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Selle põhjal võib järeldada, et kui vanuse muutus üheksa aasta võrra ei avaldanud analüüsi tulemustele suurt mõju, siis võiks täiendkulu tõhususe määr olla ka 26-aastaste kohordis samas suurusjärgus. 2017. aasta raportis [1] koostati 10-aastaste kohordis tehtud arvutustele ka tundlikkuse analüüs, millega hinnati tõenäolisemate sisendandmete muutuse mõju analüüsi tulemusele. Siinses analüüsis kasutatakse nimetatud baasstsenaariumi (st 96 838 eurot lisanduva QALY kohta) ja tundlikkuse analüüsi tulemusi sisendina nüüdseks muutunud sisendandmete mõju hindamisel.

2017. aastal arvestati kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumis, et glükoosisensoriga integreeritud insuliinipump vähendab HbA1c taset 0,7% võrra rohkem kui süsteravi ja glükomeetri kasutamine. Tundlikkuse analüüsis hinnati olukorda, kus glükoosisensoriga insuliinipump on baasstsenaariumis eeldatust efektiivsem ning langetab HbA1c taset 0,8% võrra rohkem kui süsteravi. Selline efektiivsuse suurenemine suurendas glükoosisensoriga insuliinipumba kasutamisel võitu kvaliteetsetes eluaastates ning vähendas kogukulusid (diabeedi tüsistuste juhtude arvu ja nende ravikulu vähenemise arvelt). Seeläbi alanes täiendkulu tõhususe määr ligi 8%, 88 738 euronit lisanduva QALY kohta.

Olemasoleva tõenduse [11] põhjal vähendab AHCL-süsteem HbA1c taset keskmiselt 1,42% võrra rohkem kui süsteravi ja GPM-i kasutamine. Kuna antud võrdlus oli tehtud aeg-ajalt

skännitava GPM-iga, sest võrdlusuuringud reaalaja GPM-iga puuduvad, võib ACHL-süsteemi võrdlemisel reaalaja GPM-iga olla tegelik mõju HbA1c-le väiksem. Küll aga võib eeldada, et ligi kahekordne efektiivsuse suurenemine vähendaks täiendkulu tõhususe määra 2017. aasta arvutusi aluseks võttes rohkem kui 8%.

2017. aastal tehtud analüüsis [1] oli glükoosisensoriga integreeritud insuliinipumba aastane kulu 129% suurem kui süsteravi ja glükomeetri kulu. Tundlikkuse analüüsis arvatati glükoosisensoriga insuliinipumba hinna vähenemise mõju täiendkulu tõhususe määrale eeldusel, et glükoosisensoriga insuliinipump koos kõigi vajaminevate tarvikutega (sh GPM-i seade) oleks 20% odavam kui baasstsenaariumis. Selline muutus vähendas glükoosisensoriga insuliinipumba kogukulu ning täiendkulu tõhususe määr vähenes 28%, 69 342 euronit lisanduva QALY kohta. Siinses raportis tehtud arvutuste kohaselt on aga AHCL-süsteemi aastane kulu 146% suurem kui süsteravi ja GPM-i kulu. Seega on 2017. aasta arvutustega võrreldes insuliinipumba ja süsteravi kulude vahe 17% suurem, mis suurendaks AHCL-süsteemi kasutamise kogukulu ja seeläbi ka täiendkulu tõhususe määra (st täiendkulu tõhususe määr oleks suurem kui 96 838 eurot lisanduva QALY kohta).

Võrreldes 2017. aastal tehtud kulutõhususe arvutustes kasutatud diabeedi tüsistuste ravikuludega on 2023. aastaks tüsistuste ravikulud suurenenud ligikaudu 54% (suurenemine arvatati tarbijahinnaindeksi tervise komponendi põhjal [25]). 2017. aasta raportis [1] arvatati ühe tundlikkuse analüüsi stsenaariumina tüsistuste ravikulude 25%-line suurenemine, mis suurendas nii glükoosisensoriga integreeritud insuliinipumba kui süsteraviga seotud kogukulu. Nende omavaheline kulude erinevus aga vähenes ja seeläbi vähenes ka täiendkulu tõhususe määr ligi 5% (92 296 euronit lisanduva QALY kohta). Seega võib eeldada, et 25% asemel 54%-line tüsistuste ravikulude kasv vähendaks täiendkulu tõhususe määra veelgi.

Eelnevale tuginedes võib teha ligikaudse ja hinnangulise järelduse, et praeguste sisendandmete korral jääks AHCL-i ning süsteravi ja GPM-i võrdluses täiendkulu tõhususe määr 2017. aastal arvatatuga sarnasesse suurusjärku nii 10-aastaste kui ka 19-aastaste kohordis – ligi 95 000 eurot lisanduva QALY kohta. Kindlasti pole see hinnang siinse raporti võrdlusi ja kasutada olevaid andmeid arvestades täpne, kuid ilma mudeli abil täpseid arvutusi tegemata pole võimalik öelda, kui palju ja millises suunas see tulemus eeldatust erineks.

Peatükis 5 kirjeldatud Šotimaa ja Walesi pädevate asutuste tervisetehnoloogiate hindamise raportites [21, 22] saadi AHCL-süsteemi ning süsteravi ja GPM-i võrdluses täiendkulu tõhususe määraks vastavalt 66 934 eurot ja 90 155 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.



Kuna nendes arvutustes kasutatud eeldused ja sisendid (nt sihtrühma demograafilised tunnused, riskitegurid, olemasolevad tüsistused, AHCL-i ja süsteravi efektiivsus ning kulud, tüsistuste ravikulud, modelleeritav ajaperiood, diskontomäär) erinevad suuremal või väiksemal määral praegustest Eesti andmetest, siis ei ole võimalik nende analüüside põhjal arutleda, milliseks võiks kujuneda kulutõhususe hinnang Eesti kontekstis.

## 7. Järeldused

1. Eestis hüvitatakse insuliinipumbad kuni 26-aastastele diabeedihaigetele, kuid vanematel täiskasvanutel on insuliini pumpravi kättesaadavus piiratud insuliinipumpade ja nende tarvikute kõrge maksumuse tõttu. Seetõttu on suurem osa T1DM-iga täiskasvanud patsientidest süsteravil mitmesüsteskeemi alusel ning ebapiisava diabeedi kontrolli korral on alternatiivid diabeedi ravi tõhustamiseks piiratud.
2. Teaduskirjanduse põhjal saavad AHCL-süsteemi kasutamisest enim kasu kõrge HbA1c tasemega ( $HbA1c \geq 8\%$ ) diabeedihaigeted, kuid tuleb arvestada, et see järeldus põhineb vaid ühe uuringu tulemustel – kindlate järelduste tegemiseks oleks vaja rohkem sellise võrdlusega uuringuid. Võrreldes vanema põlvkonna mitteautomaatsete *open-loop*- või *semi-closed-loop*-süsteemidega suurendavad uued automaatsed AHCL-süsteemid kliiniliselt olulisel määral optimaalses glükeemilises vahemikus viibimise kestust.
3. Kõige uuemates ravijuhendites soovitatakse insuliinipumba ja GPM-i kasutamise võimaldamise jätkamist neid seadmeid juba varem kasutanutele või ebastabiilse diabeedi kontrolliga haigetele.
4. Kahes avaldatud AHCL-süsteemi kulutõhususe uuringus jäi täiendkulu tõhususe määr võrreldes süsteravi ja GPM-iga vahemikku 6100 – 29 900 eurot ja kahes TTH raportis vahemikku 66 900 – 90 200 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Erinevus analüüsi tulemustes oli seotud nii analüüsi tegemise riigi, aja kui ka analüüsi eelduste ja sisendite valikuga ning uuringu rahastajaga. Kahes kulutõhususe uuringus leiti, et AHCL-süsteem on võrreldes süsteravi ja GPM-iga kulutõhus ning kahes sõltumatute asutuste koostatud TTH raportis ei osutunud AHCL-süsteem kulutõhusaks. Hinnang kulutõhususele sõltus konkreetse riigi maksevalmidusest. Samas ei modelleeritud üheski analüüsis ainult halva metaboolse kontrolliga T1DM-iga täiskasvanute sihtrühma.
5. Kulutõhusust Eesti andmetel ei arvatatud, kuid 2017. aastal valminud TTH raporti (TTH24 „Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis“ [1]) kulutõhususe analüüsile tuginedes leiti, et praeguste sisendandmete korral jääks AHCL-i ning süsteravi ja GPM-i võrdluses täiendkulu tõhususe määr 2017. aastal arvatutuga sarnasesse suurusjärku – ligi 95 000 eurot lisanduva QALY kohta.
6. Eelarve mõju analüüsis hinnati AHCL-süsteemi hüvitamise mõju Tervisekassa eelarvele nelja aasta perspektiivis eeldusel, et 26-aastastest ja vanematest T1DMi-haigetest

hüvitatakse AHCL-süsteem 10–30%-le. Võrreldes süsteravi kuluga oleks AHCL-süsteemi kompenseerimisel Tervisekassale lisanduv kulu esimesel aastal 2,2–6,7 miljonit ja järgneval kolmel aastal 1,2–3,7 miljonit eurot aastas. Patsiendile tekiks esimesel aastal ligi 1100 eurot ja järgneval kolmel aastal ligi 300 eurot suurem kulu aastas kui süsteravi ja GPM-i kasutamisel.

## Kasutatud kirjandus

1. Juus E, Volke V, Peet A, et al. Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2017.
2. Lutsar K, Heilman K, Simre K, et al. Insuliinipumpade kasutamine laste 1. tüüpi diabeedi ravis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.
3. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(10):741-60.
4. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel EH01: Diabeedi esmashaigusjuhud soo ja vanuserühma järgi. [28.04.2023]. ([https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_01Esmashaigestumus/EH01.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumus/EH01.px/)).
5. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel EH04: Diabeedi esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo, vanuserühma ja elukoha järgi. [02.05.2023]. ([https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_02Haigestumus\\_\\_01Esmashaigestumus/EH04.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__01Esmashaigestumus/EH04.px/)).
6. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel SD21: Surmad põhjuse, soo ja vanuserühma järgi [20.06.2023]. ([https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_\\_01Rahvastik\\_\\_04Surmad/SD21.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__01Rahvastik__04Surmad/SD21.px/)).
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Care. 2022;45(Supplement 1):S97-s112.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus technology appraisal guidance. (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA151>).
9. Australian Diabetes Society. Australian evidence based clinical guidelines for diabetes. 2021. (<https://www.diabetessociety.com.au/living-evidence-guidelines-in-diabetes/>)
10. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, et al. Consensus recommendations for the use of automated insulin delivery technologies in clinical practice. *Endocrine reviews*. 2023;44(2):254-80.
11. Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, et al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): a randomised controlled study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(10):720-31.
12. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, et al. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (diamond): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(9):700-8.
13. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397(10270):208-19.
14. Brown SA, Beck RW, Raghinaru D, et al. Glycemic outcomes of use of CLC versus PLGS in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(8):1822-8.

15. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *The Lancet Digital Health*. 2019;1(1):e17-e25.
16. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1707-17.
17. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-9.
18. Thabit H, Lubina-Solomon A, Stadler M, et al. Home use of closed-loop insulin delivery for overnight glucose control in adults with type 1 diabetes: a 4-week, multicentre, randomised crossover study. *The lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(9):701-9.
19. Lambadiari V, Ozdemir Saltik AZ, de Portu S, et al. Cost-effectiveness analysis of an advanced hybrid closed-loop insulin delivery system in people with type 1 diabetes in Greece. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2022;24(5):316-23.
20. Serné EH, Roze S, Buompensiere MI, et al. Cost-effectiveness of hybrid closed loop insulin pumps versus multiple daily injections plus intermittently scanned glucose monitoring in people with type 1 diabetes in the Netherlands. *Advances in Therapy*. 2022;39(4):1844-56.
21. Scottish Health Technologies Group. Closed loop systems and the artificial pancreas for type I diabetes mellitus (T1DM). 2022: (<https://shtg.scot/search-results/?q=closed+loop>).
22. Health Technology Wales. Closed loop systems for the management of type 1 diabetes mellitus in adults and children. 2022: (<https://healthtechnology.wales/reports-guidance/closed-loop-systems/>).
23. Tervise Arengu Instituut. Eesti täiskasvanud rahvastiku tervisekäitumise uuring 2022. (<https://www.tai.ee/et/valjaanded/eesti-taiskasvanud-rahvastiku-tervisekaitumise-uuring-2022-metoodika-ja-standardtabelite>).
24. Tervisekassa. Meditsiiniseadmete statistika. (<https://www.tervisekassa.ee/tervisekassa/finantsnaitajad/meditsiiniseadmete-statistika>).
25. Statistikaamet. IA023: Tarbijahindade harmoneeritud indeks, 2005 = 100 (kuud). [31.08.2023]. ([https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus\\_\\_hinnad/IA023](https://andmed.stat.ee/et/stat/majandus__hinnad/IA023)).
26. Piirhinnaveeb. 2023: (<https://raviminfo.ee/>).
27. Tervise- ja tööministri 12. Detsembri 2022 a määrus nr 86 "Eesti Haigekassa meditsiiniseadmete loetelu ja meditsiiniseadme eest tasu maksmise kohustuse ülevõtmise kord". 2023: (<https://www.riigiteataja.ee/akt/115122022003>).
28. Tervisekassa. Tervisekassa poolt kompenseeritud retseptid 2022. aastal. (<https://www.tervisekassa.ee/tervisekassa-poolt-kompenseeritud-retseptid>).

# Lisa 1. Lähteülesanne

## Lähteülesanne

Esimest tüüpi diabeedi (T1DM) raviks kasutatavad tehnoloogiad arenevad pidevalt ning viimastel aastatel on turule tulnud mitmeid uudseid raviseadmeid. Lastel on insuliinipumba kasutus rahastatud Haigekassa eelarvest, lisaks on alates 01.01.2023 pumpravi kättesaadav noorukitele kuni 26. eluaastani (vt rahastuse tingimused allpool). Uute tehnoloogiate kasutuselevõtt on insuliinipumbad muutnud keerukamaks ja kallimaks. Uue põlvkonna insuliinipumbad on kombineeritud veresuhkru taseme püsimoõtjaga, mis võimaldab insuliini doseerida täpsemalt, kuid need on ka oluliselt kallimad kui eelmiste põlvkondade pumbad. Eraldiseisvad kaasaegsed glükoosi püsimonitooringu seadmed ehk sensorravi on Eestis rahastatud Haigekassa eelarvest kõigile T1DM patsientidele. Raporti eesmärgiks on hinnata glükoosi püsimonitooringuga pumpravi kulutõhusust ja eelarvemõju võrreldes pideva glükoosimonitooringu ja konventsionaalne süsteraviga T1DM üle 26-aastaste (k.a) täiskasvanute ravis.

## Uurimisküsimused

1. Milline on T1DM ravipraktika täiskasvanutel Eestis?

Lahendus: ekspertülevaade

2. Milline on olemasolev tõendus glükoosi püsimonitooringuga pumpravi efektiivsuse ja ohutuse kohta võrreldes pideva glükoosimonitooringu ja konventsionaalse süsteraviga T1DM ravis täiskasvanutel?

Lahendus: olemasoleva tõenduse ülevaade koos hinnanguga selle kvaliteedile ja tulemuste usaldusväärsusele. Seejuures antakse hinnang, kas erinevate veresuhkru taseme püsimoõtjaga insuliinipumpade vahel on kliiniliselt olulisi erinevusi ravitulemustes. Samasugune hinnang antakse ka erinevate pideva glükoosimonitooringu seadmete kohta.

3. Millised on ravijuhendite soovitusel insuliini pump- ja sensorravi kasutamise osas täiskasvanutel?

Lahendus: ülevaade T1DM ravijuhistest koos neis toodud soovitude tugevuste ja tõenduse kvaliteedile antud hinnangutega.

4. Milline on tõendus glükoosi püsimonitooringuga pumpravi kulutõhususe kohta võrreldes pideva glükoosimonitooringu ja konventsionaalne süsteraviga T1DM täiskasvanute ravis?

Lahendus: ülevaade teaduskirjandusest ja teiste rahvusvaheliste ekspertide raportitest.

5. Milline on insuliini pumpravi kulutõhusus Eestis üle 26-aastaste (k.a) T1DM täiskasvanute ravis?
- Lahendus: kulutõhususe hindamine (väljendatuna täiendkulu tõhususe määrana lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta) Eesti andmetel Eesti Haigekassa perspektiivist: enim kasutatav glükoosi püsimonitooringuga pump koos kõigi juurde kuuluvate tarvikutega vs. süsteravi+enim kasutatav pidev glükoosimonitooringu süsteem arvestades meditsiiniseadmete ja ravimite loetelus toodud hindu ja rahastatavaid koguseid.
  - Lisaks baasstsenaariumile viiakse läbi ka tundlikkuse analüüs.
6. Milline on insuliini pumpravi eelarvemõju Eestis?
- Lahendus: eelarvemõju analüüs Eesti andmetel glükoosi püsimonitooringuga pump koos kõigi juurde kuuluvate tarvikutega vs. süsteravi+pidev glükoosimonitooring järgneva nelja aasta perspektiivis võttes arvesse üle 26-aastaste (k.a) T1DM patsientide arvu ning pumpraviks potentsiaalselt sobivate patsientide hulka.

Insuliini pump- ja sensorravi rahastuse tingimused 01.01.2023 meditsiiniseadmete loetelus (<https://www.riigiteataja.ee/akt/115122022003> : § 44-48)

#### **§ 44. Insuliinipumbad**

Haigekassa võtab diabeedihaigele kindlustatud isikule vajaliku insuliinipumba eest tasu maksmise kohustuse üle järgmistel juhtudel järgmises ulatuses:

- 1) kuni 4-aastasele (kaasa arvatud) lapsele ühe insuliinipumba eest;
- 2) 5–18-aastasele lapsele, kes on alla 5-aastaselt alustanud pumbaraviga või kellel on glükosüleeritud HbA1 üle 8,0 või kellel on esinenud sagedased hüpoglükeemiad või kellel on veresuhkru taseme suur kõikumine, ühe insuliinipumba eest viie kalendriaasta jooksul või nelja kalendriaasta jooksul, kui insuliinipump ei ole kasutajast mitteolenevatel põhjustel töökorras pärast neljandat kasutusaastat.
- 3) 19–25-aastasele hea ravisoostumuse ja glükoosikontrolliga I tüüpi diabeedi haigele pumbaravi jätkamiseks maksimaalselt kuni 26-aastaseks saamiseni või 19–25-aastasele I tüüpi diabeedi haigele, kes ei ole eelneva kuue jooksul pideva glükoosimonitooringuga ravieesmärke saavutanud (HbA1c üle 8, glükoositaseme eesmärkvahemik (*time in range*, TIR) oluliselt alla 70% ajast), kuid kes on pumbaraviks motiveeritud, maksimaalselt kuni 26-aastaseks saamiseni. Pumbaravi lõpetatakse, kui kahe kuuekuulise glükoosinäitude

(HbA1c ja TIR) hindamise vältel ei ole ravieesmärke saavutatud. Insuliinipumba väljakirjutamise õigus on endokrinoloogil tingimusel, et eelmise haigekassa soodustusega insuliinipumba ostust on möödunud vähemalt neli aastat.

#### **§ 45. Insuliinipumba infusioonivahendid**

Haigekassa võtab kindlustatud isikule vajalike insuliinipumba infusioonivahendite eest tasu maksmise kohustuse üle järgmistel juhtudel ja ulatuses:

- 1) insuliinipumba ravi saavalt alla 19-aastaselt kindlustatud isikult kuni 120 Quick-Set, Silhouette ja Mio infusioonivahendi ja kuni 180 Sure-T infusioonivahendi eest kalendriaastas;
- 2) insuliinipumba ravi saavalt 19–25-aastaselt kindlustatud isikult, kes vastab määruse § 44 punktis 3 sätestatud tingimustele, kuni 60 Quick-Set, Silhouette ja Mio infusioonivahendi ja kuni 90 Sure-T infusioonivahendi eest kalendripoolaastas. Infusioonivahendite väljakirjutamise õigus on endokrinoloogil.

#### **§ 46. Insuliinipumba reservuaarid**

Haigekassa võtab kindlustatud isikule vajalike insuliinipumba reservuaaride eest tasu maksmise kohustuse üle järgmistel juhtudel ja ulatuses:

- 1) insuliinipumba ravi saavalt alla 19-aastaselt kindlustatud isikult kuni 122 reservuaari eest kalendriaastas;
- 2) insuliinipumba ravi saavalt 19–25-aastaselt kindlustatud isikult, kes vastab määruse § 44 punktis 3 sätestatud tingimustele, kuni 61 reservuaari eest kalendripoolaastas. Insuliinipumba reservuaaride väljakirjutamise õigus on endokrinoloogil.

#### **§ 47. Pideva glükoosimonitooringu komplekt**

Haigekassa võtab kindlustatud isikule vajaliku pideva glükoosimonitooringu komplekti eest tasu maksmise kohustuse üle järgmistel juhtudel järgmises ulatuses:

- 1) alla 19-aastasele isikule, kes § 44 punktides 1 ja 2 sätestatud tingimustel kasutab pideva glükoosi monitoorimise võimalusega insuliinipumpa või kellel on glükosüleeritud HbA1 üle 8,0 või kellel on esinenud sagedased hüpoglükeemiad või kellel on veresuhkru taseme suur kõikumine, ühe MiniLink, ühe Guardian, ühe A7+ Touchscreen, ühe Nano või kaheksa Dexcom ONE pideva glükoosimonitooringu komplekti eest kahe kalendriaasta jooksul;



- 2) I tüüpi diabeedi haigele ühe A7+ Touchscreen või kaheksa Dexcom ONE pideva glükoosimonitooringu komplekti eest kahe kalendriaasta jooksul. Pideva glükoosimonitooringu komplekti väljakirjutamise õigus on endokrinoloogil, sisearstil ja lastearstil;
- 3) insuliinipumba ravi saavale 19–25-aastasele kindlustatud isikule, kes vastab määruse § 44 punktis 3 sätestatud tingimustele, ühe MiniLink, ühe Guardian, ühe A7+ Touchscreen, ühe Nano või kaheksa Dexcom ONE pideva glükoosimonitooringu komplekti eest kahe kalendriaasta jooksul. Pideva glükoosimonitooringu komplekti väljakirjutamise õigus on endokrinoloogil.

#### **§ 48. Glükoosisensorid**

Haigekassa võtab kindlustatud isikule vajalike glükoosisensorite eest tasu maksmise kohustuse üle järgmistel juhtudel järgmises ulatuses:

- 1) alla 19-aastasele isikule, kes § 47 punktis 1 sätestatud tingimustel kasutab pideva glükoosi monitooringu komplekti, kuni 55 Enlite, 55 Guardian, 33 A7+ Touchscreen, 33 Nano või 41 Dexcom ONE glükoosisensori eest kalendriaastas;
- 2) I tüüpi diabeedi haigele kuni 16 A7+ Touchscreen või 20 Dexcom ONE glükoosisensori eest kalendripoolaastas. Meditsiiniseadme väljakirjutamise õigus on endokrinoloogil, sisearstil ja lastearstil;
- 3) insuliinipumba ravi saavale 19–25-aastasele kindlustatud isikule, kes vastab määruse § 44 punktis 3 sätestatud tingimustele, kuni 26 Enlite, 26 Guardian, 16 A7+ Touchscreen, 16 Nano või 20 Dexcom ONE glükoosisensori eest kalendripoolaastas. Glükoosisensorite väljakirjutamise õigus on endokrinoloogil.

## Lisa 2. Metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuseid ohutu, efektiivse ja patsiendikeskse tervisepoliitika elluviimisel, mis taotleks parimat väärtust ühiskonnale. TTH väljund on raport, kus analüüsitakse süstemaatiliselt, läbipaistvalt ja erapooletult tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

### Teadusuuringute otsing insuliini pumpravi efektiivsuse ja ohutuse kohta

Süstemaatiline teaduskirjanduse otsing viidi läbi 2023. aasta märtsis andmebaasis PubMed. Otsisõnu ja MESH-termineid kombineeriv päring koostati uuringute leidmiseks, mis käsitlevad insuliinipumba ja süsteravi efektiivsust ja ohutust 1. tüüpi diabeedi ravis:

*(((("Insulin Infusion Systems"[Mesh] OR Closed-loop system[Title/Abstract] OR closed loop insulin delivery[Title/Abstract] OR automated insulin delivery systems[Title/Abstract] OR integrated insulin delivery systems[Title/Abstract] OR integrated glucose monitoring insulin pumps[Title/Abstract] OR combined glucose monitoring insulin pumps[Title/Abstract] OR artificial pancreas[Title/Abstract] OR continuous subcutaneous insulin infusion systems[Title/Abstract] OR CSII[Title/Abstract] OR CSIIS[Title/Abstract] OR sensor-augmented pump[Title/Abstract]) AND ("Blood Glucose Self-Monitoring"[Mesh] OR continuous glucose monitoring[Title/Abstract] OR CGM[Title/Abstract]) AND ("Insulin"[Mesh] AND "Injections"[Mesh]) OR insulin injections[Title/Abstract] OR injecting insulin[Title/Abstract] OR daily injections[Title/Abstract] OR daily injecting[Title/Abstract] OR multiple day injections[Title/Abstract] OR multiple injections[Title/Abstract]))) AND (("Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh]) OR (T1DM[Title/Abstract] OR Type 1 diabetes[Title/Abstract] OR Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[Title/Abstract] OR Type 1 Diabetes Mellitus[Title/Abstract]))) AND ("Adult"[MeSH] OR Adults[Title/Abstract] OR adult[Title/Abstract] OR woman[Title/Abstract] OR women[Title/Abstract] OR man[Title/Abstract] OR men[Title/Abstract] OR adulthood[Title/Abstract])) AND ((side-effect\* OR "adverse effect\*" OR safety OR (clinical AND (efficacy OR safety)) OR "clinical effectiveness" OR efficacy OR effectiveness OR adverse drug reactions OR safety analys\* OR clinical outcome\* OR treatment effects\* OR outcome\* OR advantage\*))*

Otsing andis tulemuseks 116 vastet, millest pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 91 uuringut. Alles jäänud 25-st uuringust jäeti kõrvale 17 uuringut, mis ei olnud randomeeritud kontrollitud uuringud või olid uuritavad olid siinse raporti sihtrühma vanust ( $\geq 26$  aastat) arvestades liiga noored või võrreldi AHCL- või *open-loop*-süsteemide efektiivsust ja ohutust süsteravi ja veresuhkru mõõtmisega glükomeetriga. Kokku kaasati raportisse 8 uuringut.

### **Teadusuuringute otsing insuliini pumpravi kulutõhususe kohta**

Insuliini pumpravi kulutõhusust käsitlevatest teadusartiklitest ülevaate saamiseks viidi läbi otsing andmebaasis PubMed 2023. aasta märtsis. Otsingul kasutati järgmist päringut:

*(("Insulin Infusion Systems"[Mesh] OR Closed-loop system[Title/Abstract] OR closed loop insulin delivery[Title/Abstract] OR automated insulin delivery systems[Title/Abstract] OR integrated insulin delivery systems[Title/Abstract] OR integrated glucose monitoring insulin pumps[Title/Abstract] OR combined glucose monitoring insulin pumps[Title/Abstract] OR artificial pancreas[Title/Abstract] OR continuous subcutaneous insulin infusion systems[Title/Abstract] OR CSII[Title/Abstract] OR CSIIS[Title/Abstract] OR sensor-augmented pump[Title/Abstract]) AND ("Blood Glucose Self-Monitoring"[Mesh] OR continuous glucose monitoring[Title/Abstract] OR CGM[Title/Abstract]) AND ("Insulin"[Mesh] AND "Injections"[Mesh]) OR insulin injections[Title/Abstract] OR injecting insulin[Title/Abstract] OR daily injections[Title/Abstract] OR daily injecting[Title/Abstract] OR multiple day injections[Title/Abstract] OR multiple injections[Title/Abstract])) AND ("Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost-effectiveness[Title/Abstract] OR cost-utility[Title/Abstract] OR economic evaluation[Title/Abstract] OR economic burden[Title/Abstract] OR cost-benefit[Title/Abstract] OR cost efficiency[Title/Abstract] OR Economic Consequences[Title/Abstract]).*

Otsingu tulemusena leiti 18 vastet, millest pealkirja või lühikokkuvõtte põhjal jäeti kõrvale 13 uuringut. Alles jäänud viiest uuringust jäeti kõrvale veel kolm uuringut, mille täisteksti lugedes selgus, et insuliini pumpravi kulutõhusust ei võrreldud süsteravi ja glükoosi püsimonitooringuga. Seega kaasati raportisse kaks kulutõhususe uuringut. Lisaks leiti sirveotsinguga kaks Šotimaa ja Wales'i pädevate asutuste koostatud kulutõhususe hindamise raportit, mis kaasati ülevaatesse.

## Lisa 3. Kulud

**Tabel L3-1.** Süsteravi ja GPM-i tarvikute piirhinnad ning Tervisekassa kehtestatud hüvitamise määrad ja hüvitatavate tarvikute kogus aastas (*pen*-nõelade ja insuliinide hinnad võeti piirhinnaveebist [26], ülejäänud hinnad Tervisekassa meditsiiniseadmete loetelust [27])

Tarvik (kogus pakendis)	Piirhind eurodes <sup>a</sup>	Vahetamise sagedus	Hüvitamise määr	Hüvitatav kogus tk/a
<i>Pen</i> -nõelad (1 tk)	0,12	5 tk/päevas	90%	1400
Insuliinid Novorapid, Lantus Solostar, Levemir, Apidra, Tresiba, Toujeo, Fiasp, Lymjev, Humalog <sup>b</sup>	0,034/TÜ	NA	100%	20 133 TÜ/kg/a
Dexcom ONE glükoosisensor (1 tk)	37,78	10 päeva	90%	40
Dexcom ONE transmitter (1tk)	1,09	3 kuud	90%	4

TÜ – toimeühik;

<sup>a</sup> piirhind on sama nii patsiendile kui ka Tervisekassale;

<sup>b</sup> 2022. aastal enim kompenseeritud insuliinid [28]

**Tabel L3-2.** Insuliinipumpade ja nende tarvikute ning GPM-i tarvikute piirhinnad ning Tervisekassa kehtestatud hüvitamise määrad ja hüvitatavate tarvikute kogus aastas (insuliinide hinnad võeti piirhinnaveebist [26], ülejäänud hinnad Tervisekassa meditsiiniseadmete loetelust [27])

Tarvik (kogus pakendis)	TK piirhind <sup>d</sup> eurodes	Jaemüügi-hind eurodes	Vahetamise sagedus	Hüvitamise määr	Hüvitatav kogus tk/a
A8 TouchCare pump	1148,00	1148,00	5 aastat	90%	NA
MiniMed 780G pump	2650,00	3270,00	5 aastat	90%	NA
A8 TouchCare plaasterreservuaar <sup>a</sup> (1 tk)	24,60	24,60	6 päeva	90%	122
Paradigm 3,0 ml reservuaar <sup>b</sup> (10 tk)	33,54	33,54	6 päeva	90%	122
Mio infusioonikomplektid (10 tk) <sup>c</sup>	157,92	157,92	3 päeva	90%	120
Sure-T infusioonikomplektid (10 tk) <sup>c</sup>	102,41	102,41	3 päeva	90%	180
Insuliinid Novorapid, Apidra, Fiasp	0,03 €/TÜ	0,03 €/TÜ	NA	100%	16 106 TÜ/kg/a
Nano CGM glükoosisensor <sup>a</sup> (1 tk)	54,65	54,65	14 päeva	90%	32
Guardian 4 sensor <sup>b</sup> (1tk)	52,50	52,50	7 päeva	90%	52

Tarvik (kogus pakendis)	TK piirhind <sup>d</sup> eurodes	Jaemüügi-hind eurodes	Vahetamise sagedus	Hüvitamise määr	Hüvitatav kogus tk/a
Nano CGM transmitter <sup>a</sup> (1tk)	455,00	455,00	2 aastat	90%	NA
Guardian 4 saatja komplekt <sup>b</sup> (1 tk)	470,00	470,00	2 aastat	90%	NA

TK – Tervisekassa; TÜ – toimeühik; NA – mitterakendatav;

<sup>a</sup> kasutatakse koos A8 TouchCare insuliinipumbaga;

<sup>b</sup> kasutatakse koos MiniMed 780G insuliinipumbaga;

<sup>c</sup> mõlema insuliinipumba jaoks võeti nende infusioonikomplektide keskmine hind;

<sup>d</sup> Tervisekassa poolt tasu maksmise kohustuse ülevõtmise aluseks olev piirhind.

## **Lisa 4. Andmepäring Tervisekassa ravimite ja meditsiiniseadmete retseptide andmebaasidest**

**Eesmärk:** hinnata 1. tüüpi diabeedi diagnoosiga isikute arvu ning insuliinipumpade kasutajate arvu nende hulgas.

**Sihtrühm:** palun väljastada vanuste kaupa järgnevad andmed:

- isikute arv, kellele on 2022. aastal välja kirjutatud ja kes on välja ostnud retsepti, millel on diagnoosikood E10.
- eelmises punktis leitud isikute hulgast isikute arv, kellele on 2022. aastal välja kirjutatud ja kes on välja ostnud meditsiiniseadme retsepti, millele märgitud meditsiiniseadme rühm “9MS0051 insuliinipumba reservuaarid”.

## Cost-effectiveness of insulin pump therapy for adults with type 1 diabetes

### Summary

**Objective:** To evaluate the effectiveness, safety and cost-effectiveness of advanced hybrid closed loop (AHCL) insulin pump system compared to multiple daily insulin injections with continuous glucose monitoring (MDI + CGM) for the treatment of adults with type 1 diabetes mellitus (T1DM) in Estonia.

**Methods:** To meet the objective, a literature review of the effectiveness and safety of AHCL system was composed. In addition, an overview of previously published cost-effectiveness studies comparing AHCL system to MDI + CGM was compiled. Estonian cost-effectiveness calculations were not performed as it was not possible to use any internationally recognized diabetes model (e.g. CORE diabetes model, Sheffield model). Therefore, based on the cost-effectiveness analysis, that used the CORE diabetes model, performed in 2017 in Estonia (HTA report: Cost-effectiveness of insulin pump therapy in the treatment of type 1 diabetes), the effect of changing the most important input parameters on the result of the analysis was indirectly calculated. Results were expressed in the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per quality-adjusted life-year (QALY) gained. A 5-year budget-impact analysis was carried out from the healthcare payer perspective.

**Results:** Based on the literature review, people with T1DM and HbA1c of at least 8% are expected to confer benefits in terms of glycaemic control with AHCL system beyond those that can be achieved with MDI + CGM. However, it should be noted, that this conclusion was based on the results of only one study – more studies with such a comparison would be needed to make firmer conclusions. Based on the cost-effectiveness analysis from the HTA report "Cost-effectiveness of insulin pump therapy in the treatment of type 1 diabetes" published in 2017 in Estonia and updated input parameters, the ICER of AHCL system would be around €95,000 per QALY gained compared to MDI + CGM. According to the budget impact analysis, reimbursement of the AHCL system would result in an additional cost of 2.2 – 6.7 million euros to the Estonian Health Insurance Fund in the year of initiation of insulin pump therapy and 1.2 – 3.7 million euros annually during the next three years compared to the MDI + CGM.

**Conclusions:** Patients with T1DM and poor glycaemic control may get the most benefit from AHCL system, however the cost-effectiveness of AHCL systems in Estonia is unclear.

**Citation:** Juus E, Lukka M, Volke V, Lutsar K, Jürisson M. *Insuliini pumpravi 1. tüüpi diabeediga täiskasvanutel: tervisetehnoloogia hindamise raport TTH67*. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2023.