

## **EHK meditsiiniseadmete loetelu muutmise ettepaneku kriteeriumitele vastavuse hinnang**

<b>Taotluse nimetus</b>	Guardian™ Connect pideva glükoosimonitooringu süsteem
<b>MSA kood</b>	11581
<b>Aasta</b>	2018

### **1. Lühikokkuvõtte taotlusest**

AB Medical Group Eesti OÜ taotleb Guardian™ Connect pideva glükoosimonitooringu süsteemi, tootja Medtronic Minimed, lisamist meditsiiniseadmete loetellu.

Pidev glükoosimonitooring (*continuous glucose monitoring*, edaspidi CGM) on näidustatud nahaaluse koevedeliku glükoositasemete pidevaks või perioodiliseks jälgimiseks mitmesüsteravil olevatele või insuliinipumpa kasutatavatele diabeeti põdevatele patsientidele. CGM mõõdab naha alla paigaldatava glükoosisensoriga (Enlite) pidevalt koevedelikus oleva glükoosi hulka. See võimaldab kasutajatel jälgida glükoosi kontsentratsiooni mustreid ning tuvastada madala ja kõrge glükoositaseme perioode. Nahaaluskoosse paigaldatud sensori külge ühendatakse saatja, mis edastab sensorilt saadud mõõtetulemused vastuvõtjasse ehk mobiiltelefoni, mis peab olema varustatud vastava mobiilirakendusega. Rakendus kuvab glükoosiandmeid ning hoiatusi, kui glükoositaseme saavutab seadistatud väärtuse, langeb sellest allapoole või tõuseb ülespoole. Süsteemi eesmärgiks on aidata patsiendil saavutada optimaalset glükeemilist kontrolli ja seeläbi vähendada diabeedi tüsistuste riski. Seejuures süsteemi eduka toimimise aluseks on eelkõige patsiendi motivatsioon ja oskused seda kasutada.

Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni (ADA) 2018. a ravijuhend<sup>1</sup> soovib CGM-d 1. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidele, kes ei ole saavutanud glükeemilisi eesmärgi, koos intensiivse insuliinraviga (mitmesüsteskeem või pumpravi) kui kasulikku viisi langetamiseks A1C taset, kuid juhitakse ka tähelepanu süsteemi õige kasutuse olulisusele (soovitus A). Samuti on GCM soovitatud patsientidele, kes ei tunnetata hüpoglükeemiaid ja/või kellel esinevad sagedased hüpoglükeemiad (C). Lisaks juhitakse tähelepanu, et arvestades patsientide erinevat ravisoostumust, on väga oluline veenduda patsientide valmisolekus CGM kasutamiseks enne selle raviviisi määramist ning oluline on patsientide harimine, koolitamine ja toetus (E).

Tartu Ülikooli TTH raportis<sup>2</sup> tõdeti, et võrdlusuuringute, mis hindavad GCM efektiivsust mitmesüsteravi kasutatavatel patsientidel, hulk ja maht on ebapiisav, tegemaks kindlaid järeldusi püsimonitooringu efektiivsuse kohta mitmesüsteravi kasutajatel. Samuti puudusid sel teemal rahvusvahelised kulutõhususe uuringud. Seetõttu ei olnud raportis võimalik Eesti kontekstis analüüsida ka CGM + mitmesüsteravi kombinatsiooni kulutõhusust võrreldes mitmesüsteravi ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega.

Haigekassale teadaolevalt ei ole avaldatud taotletava Guardian Connect süsteemiga läbi viidud randomiseeritud kontrollitud uuringuid. Alternatiivse konkureeriva Dexcom G4 Platinum seadmega on publitseeritud järgmised uuringud 1. tüüpi diabeediga patsientidel:

Retrospektiivses GCM tootja poolt rahastatud uuringus (Parkin et al 2017. a)<sup>3</sup>, milles võrreldi reaalses toimiva CGM (rtCGM) ja veresuhkru sõrmeotsast mõõtmise

(SMBG) kliinilist efektiivsust aastase perioodi vältel patsientidel, kes olid kas pumpravil või mitmesüsteravil. Esmasesse analüüsi haarati 6467 inimest, kellest 187 kasutasid rtCGM ja 6280 SMBG. Uuringus leiti, et HbA<sub>1c</sub> langes rtCGM grupis võrreldes SMBG grupiga statistiliselt oluliselt rohkem (-0,5% vs -0,2%,  $p = 0,030$ ). Teisesesse analüüsi kaasati 1130 omavahel sobitatud patsienti (rtCGM 565pt ja SMBG 565 pt). rtCGM kasutajad külastasid erakorralise meditsiini osakonda seoses diabeetilise ketoatsidoosiga oluliselt vähem kui SMBG kasutajad (17 korda vs 4 korda,  $p = 0,0318$ ). Kokkuvõttes leiti, et rtCGM kasutamine parandab HbA<sub>1c</sub> taset ja vähendab tervishoiuressursside kasutust enam võrreldes veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega seejuures sõltumata insuliini manustamise viisist ning et mitmesüsteravi kombinatsioonis rtCGM toob vähemalt samasuguse glükeemilise kasu ilma täiendavate pumpraviga seotud kuludega.

Avatud ristvahetusega randomiseeritud uuringusse GOLD (Lind et al 2017)<sup>4</sup> kaasati 161 (neist 142 patsiendi andmeid kasutati esmases analüüsis, sest nende pt kohta olid olemas kogu uuringu jälgimisandmed) täiskasvanud patsienti Rootsist, kes olid mitmesüsteravil ja kelle veresuhkur oli kontrollimata (HbA<sub>1c</sub> oli vähemalt 7,5%). Patsiendid kasutasid CGM või konventsionaalset ravi 26 nädala vältel, seejärel peale 17 nädalat pausi (nn *wash-out* periood) ravimeetodid vahetati. CGM kasutamine vähendas statistiliselt oluliselt HbA<sub>1c</sub> taset 26. nädalaks: HbA<sub>1c</sub> oli 7,92% CGM perioodil vs 8,35% konventsionaalse ravi perioodil (erinevus -0,43%  $P < .001$ ).

24 nädalat kestnud uuringusse DIAMOND (Beck et al 2017)<sup>5</sup> kaasati 158 (155 lõpetas uuringu) täiskasvanud patsienti USAst, kes olid mitmesüsteravil ja kelle HbA<sub>1c</sub> oli vahemikus 7,5% - 9,9%. Patsiendid randomiseeriti CGM gruppi ( $n=105$ ) ja kontrollgruppi (*usual care*,  $n=53$ ). Keskmise HbA<sub>1c</sub> vähenemine 24. nädalaks võrreldes uuringu algusega oli 1,0% CGM ja kontrollgrupis 0,4% (erinevus -0,6%  $P < .001$ ). Keskmise hüpoglükeemias ( $<70$  mg/dL) veedetud aeg päevas oli CGM grupis 43 min vs 80 min ( $P = .002$ ). Tõsiseid hüpoglükeemiaid esines uuringugruppides võrdselt (mõlemas grupis 2 patsiendil).

Mõlemas uuringus (GOLD ja DIAMOND) tõdeti, et on vaja täiendavaid uuringuid hindamiseks CGM pikaajalist efektiivsust ja kõrvaltoimeid. Lisaks ei ole teada, mil määral sarnanevad tulemused Guardian Connect süsteemiga.

Euroopa ühishindamise (EUnetHTA) 2018. a raportis<sup>6</sup>, mis käsitles eraldiseisva glükoosi püsimonitooringu süsteemi efektiivsust, tõdeti, et erinevate CGM uuringute baasil ei ole võimalik koostada metanalüüsi (erandina HbA<sub>1c</sub> muutus), sest avaldatud uuringud olid metodoloogiliselt liiga erinevad ja kliiniliselt heterogeensed: kasutati erinevaid sissearvamiskriteeriume ja erinevalt defineeritud tulemusnäitajaid (nt hüpoglükeemiate raporteerimine ning rahulolu ja elukvaliteedi mõõtmine) ning uuringute vaadeldavad perioodid olid erinevad (8 nädalat kuni aasta). Raportis tõdeti, et ainult üks randomiseeritud kontrollitud uuring oli läbi viidud lastel ja mitte ühtegi uuringut rasedatel. Valdavalt võrreldi CGM seadmeid sõrmeotsast veresuhkru mõõtmisega, vaid ühes väikesemahulises uuringus<sup>7</sup> (8-nädalane hüpoglükeemias veedetud aja uuring 40 patsiendiga, kes ei tunneta hüpoglükeemiaid) omavahel otse rtCGM ja *flashGM* seadmeid (vastavalt Dexcom G5<sup>®</sup> vs Abbott Freestyle Libre<sup>®</sup>). Kokkuvõttes leiti, et püsimonitooringu uuringud on olulise nihke ehk süstemaatilise vea riskiga ja uuringutulemuste täpsus / usaldusväärsus jäi vahemikku mõõdukas kuni väga madal. Nii rtCGM kui *flashGM* seadmed vähendasid võrreldes SMBG hüpo- ja hüperglükeemiaid ja parandasid patsientide rahulolu raviga. Raportis tõdeti, et on

vajadus edasiste kõrge tasemega otseste uuringute järele hindamiseks CGM ja *flashGM* pikaajalist suhtelist efektiivsust ja ohutust, eriti lastel ja rasedatel.

UK ravijuhendis (NICE)<sup>8</sup> 1. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidel ei soovitata CGM kasutamist tavapraktikana. CGM võib kaaluda, kui patsient on nõus süsteemi kasutama vähemal 70% ajast ja seda ka korrektselt kalibreerima ning kui patsiendil esineb vähemalt üks alljärgnevatest seisunditest (hoolimata optimaalsest insuliinravist ja SMBG-st): rohkem kui 1 tõsise vältimatu põhjusega hüpoglükeemia episood aastas, täielik teadmatus hüpoglükeemiast (*complete loss of awareness*); rohkem kui 2 asümptomaatilist hüpoglükeemia episoodi nädalas, mis häirib patsiendi igapäevaelu; ekstreemne hirm hüpoglükeemiast; hüperglükeemia (HbA1c tase  $\geq 75$  mmol/mol; 9%) hoolimata veresuhkru  $\geq 10x$  päevas mõõtmisest, CGM jätkamine on näidustatud vaid juhul kui HbA1c tase püsib  $\leq 53$  mmol/mol (7%) ja/või HbA1c tase on langenud 27 mmol/mol (2,5%) või enam. CGM võivad pakkuda vaid need keskused, kus on vastav pädevus olemas. Lisaks juhitakse tähelepanu, et CGM süsteemid ei ole kulutõhusad (seda ka mitte patsientidel, kes ei ole hüpoglükeemiast teadlikud).

Kulutõhususe analüüsis (Huang et al 2010)<sup>9</sup>, kus võrreldi CGM kulutõhusust SMBG-ga patsientidel, kelle HbA1c  $\geq 7\%$ . Analüüsis leiti, et CGM-ga võidetakse 0,6 kvaliteedile kohandatud eluaastat ja kulutõhusus ICER<sub>QALY</sub> = \$ 98 679, kuid tulemustega on autorite hinnangul seotud arvestatav ebakindlus.

## 2. Meditsiiniseadme kulutõhususe hinnang

### 2.1 Meditsiiniseadme kulud (hind)

Guardian Connect maksumus arvestades taotleja täiendavat hinnapakumist on xxx eurot. Taotleja poolt esitatud andmetel on seadme maksumus soodsam Ungaris ja Rootsis. Tootjapoolne garantii seadmele on 1 aasta, keskmine kasutusaeg on 2 aastat. Seade töötab koos sensoritega, mille maksumus on 46,6 eurot tüki kohta. Sensori kasutusaeg on 6 päeva. Kasutusjuhendi andmetel tuleb CGS kalibreerida (st. teha veresuhkru kontrollmõõtmine glükomeetriga) 2 h jooksul pärast saatja ühendamist uue sensoriga, seejärel pärast 6 h möödumist; pärast esimest päeva on tarvis kalibreerida vähemalt iga 12 tunni tagant, kuid kõige optimaalsem on kalibreerida 3–4 korda päevas. Lisaks on tähelepanu juhitud, et ekraanil kuvatavaid sensori glükoosinäite ei tohiks kasutada otseselt ravi korrigeerimiseks, vaid pigem selleks, et saada teada, millal tuleks mõõta veresuhkru taset glükomeetriga. Seega asendab GCM seadme kasutus veresuhkru sõrmeotsast mõõtmist vaid osaliselt: patsient peab CGM süsteemi kasutades vähemalt  $365 \cdot 2 + 48 \cdot 2 = 826$  korda aastas veresuhkrut endiselt sõrmeotsast mõõtma.

### 2.2 Võrdlus Eestis kasutatavate alternatiivsete raviviiside, sealhulgas meditsiiniseadmete, ravimite ja tervishoiuteenuste kuludega

Alla 19-aaastastele lastele on alternatiiviks püsiva glükoosimonitooringuga pumba kasutamine. Täiskasvanud patsientidele ja lastele, kes kasutavad ilma püsiva glükoosimonitooringuta pumpa, on alternatiiviks veresuhkru mõõtmine sõrmeotsast kasutades glükomeetri testribasid ja lantsettide. Rahvusvaheliselt kasutatakse erinevaid seadmeid (nt. *Abbott FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System* või *Dexcom*), kuid neid ei ole haigekassa meditsiiniseadmete loetellu taotletud. ADA juhendi<sup>1</sup> andmetel puuduvad nn *flash* seadmel alarmid ja seade ei edasta glükoosinäite pidevalt (ainult skaneerimisel), kuid seade ei vaja kalibreerimist ja on hinnalt soodsam võrreldes teiste CGM seadmetega.

Ühe patsiendi kohta, kes mõõdab veresuhkrut sõrmeotsast kahe aasta keskmine kulu testribadele ja lantsettidele on 714,60 – 1032,2 eurot (vastavalt kas 1800 kuni 2600 tk kalendriaastas). Patsiendil, kes kasutab lisaks CGM süsteemi ja sensoreid, on tarvikute kahe aasta keskmine kulu xxxx eurot st. ainult veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega võrreldes 3-1,8x suurem.

2.3 Patsiendi poolt tehtavad kulutused – 10% või 50% meditsiiniseadme müügipakendi hinnast, 50% rakendatakse juhul, kui meditsiiniseadme kasutamisele on olemas alternatiivne, meditsiiniseadme müügipakendi hinnast odavam raviviis või teisest meditsiiniseadmete rühmast või muu Eestis kättesaadav odavam meditsiiniseade;

2.4 Tervishoiuteenuste ja soodusravimite kulud – ei muutu;

2.5 Ajutise töövõimetuse hüvitiste kulud – ei muutu;

2.6 Võimaliku sotsiaalabi vajaduse kulud ei muutu;

2.7 Patsiendi töövõime taastamise kulud ning mõju tema sissetulekutele – ei muutu.

### **3. Meditsiiniseadme vastavus ravikindlustuse rahalistele võimalustele, sealhulgas muu avaliku rahastamisallika olemasolu**

3.1 Meditsiiniseadme lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele, sealhulgas asendav või täiendav mõju meditsiiniseadmete, tervishoiuteenuste, soodusravimite ja töövõimetushüvitiste kuludele lähtudes meditsiiniseadet vajavate patsientide arvu prognoosist Eestis diagnoosi või muu näidustuse, haiguse raskusastme või muu ravi kulgu mõjutavate asjaolu kaupa ning arvestades optimaalset raviks vajalikku meditsiiniseadme kogust patsiendi kohta

Taotleja on prognoosinud, et CGM süsteemi vajaksid järgneval neljal aastal 225 – 629 isikut. 2017. a ravimistatistika andmetel kasutas diabeediravimeid I tüüpi diabeediga ca 5400 isikut (neist alla 19 a 680 isikut ja täiskasvanuid 4 716 isikut). Erialaspetsialistide hinnangul võib täiskasvanute CGM süsteemi kasutus koos sensoritega kasvada mõne aasta jooksul 50-60% tasemele. Kui arvestada hetkel kehtivat testribade ja lantsettide hüvitatavat kogust (1800 kalendriaastas) ja asjaolu, et CGM kasutaja kasutaks vähemalt 826 testriba/lantsetti, tähendaks CGM süsteemi koos sensoritega rahastamine ravikindlustuse eelarvele lisakulu 1. aastal (kasutus 30%) 1,6-3,2 mln eurot ning 4. aastal (kasutus 60%) 2,7-5,6 mln eurot (vastavalt kas 50% või 90% soodusmäär). Kui arvestada, et tõenäoliselt 2019. aastast 1. tüüpi diabeediga patsientidele hüvitatavad testribade/lantsettide kogused suurenevad 2600-ni kalendriaastas, tähendaks see CGM-ga kaasnevat lisakulu 1. aastal 1,2-2,8 mln eurot ning 4. aastal 1,9-4,8 mln eurot. Samas tuginedes 2017. a meditsiiniseadmete kasutusstatistikale, mille kohaselt kasutas 1. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsient 58% (1036 testriba) võimalikust limiidist, on tõenäoline, et CGM-ga kaasnev lisakulu sarnaneb pigem esimesele kirjeldatud stsenaariumile.

3.2 Meditsiiniseadme kasutamise mõju tervishoiuteenuste kättesaadavusele – ei muutu

3.3 Meditsiiniseadme hüvitamine muudest avalikest vahenditest – ei muutu

3.4 Meditsiiniseadme optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste – tuleks kaaluda sarnaste tingimuste, nagu on kirjeldatud NICE juhendis<sup>8</sup>, kehtestamist;

3.5 Meditsiiniseadme väär- ja liigkasutamise võimalikkus ja majanduslikud tagajärjed, arvestades seejuures patsiendi isikupära ja eluviisi võimalikku mõju ravi tulemustele – väga oluline on patsiendi motivatsioon ja oskused CGM süsteemi

Juhendi „Meditsiiniseadmete loetelu muutmise menetlemine“ lisa 5  
„EHK meditsiiniseadmete loetelu muutmise ettepaneku kriteeriumitele vastavuse hinnangu kavandi  
näidis“

kasutada, samuti vajalike teadmistega meditsiinipersonali olemasolu. Ebapiisava  
või vale kasutuse korral jääb süsteemist saadav kasu olematuks.

#### 4. Kokkuvõte

AB Medical Group Eesti OÜ taotleb Guardian Connect pideva glükoosimonitooringu (CGM) süsteemi lisamist meditsiiniseadmete loetellu. Haigekassale teadaolevalt ei ole avaldatud taotletava süsteemiga läbi viidud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mistõttu on ebaselge kui võrd on konkureerivate süsteemidega läbiviidud uuringute tulemused ülekantavad Guardian Connect süsteemile. Pikaajalisi uuringuid CGM efektiivsusest ja ohutusest avaldatud ei ole, seejuures vajadust kvaliteetsete uuringuandmete järele on rõhutanud mitmed rahvusvahelised uuringud ning Euroopa ühishindamise raport. Patsiendil, kes kasutab CGM süsteemi ja sensoreid, on tarvikute aastane keskmine kulu võrreldes veresuhkru sõrmeotsast mõõtmisega 1,8-3x suurem, seda ebaselge kulutõhususe kontekstis. Erialaspetsialistide hinnangul võib CGM koos sensoritega kasutus kasvada mõne aasta jooksul 50-60% tasemele. See tähendaks lisakulu 1. aastal (kasutus 30%) 1,2-3,2 mln eurot ning 4. aastal (kasutus 60%) 1,9-5,6 mln eurot (vastavalt kas 50% või 90% soodusmäär).

#### 5. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> Standards Of Medical Care In Diabetes—2018 American Diabetes Association. January 2018 Volume 41, Supplement 1

<sup>2</sup> TÜ Peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi raport” Insuliini pumpravi kulutõhusus 1. tüüpi diabeedi ravis: [http://www.rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6926/1/TTH24\\_Insuliinpumbad\\_2017.pdf](http://www.rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6926/1/TTH24_Insuliinpumbad_2017.pdf)

<sup>3</sup> Parkin CG et al. Continuous Glucose Monitoring Use in Type 1 Diabetes: Longitudinal Analysis Demonstrates Meaningful Improvements in HbA1c and Reductions in Health Care Utilization. Journal of Diabetes Science and Technology 2017, Vol. 11(3) 522–528

<sup>4</sup> Lind M et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. JAMA 2017;317: 379–387

<sup>5</sup> Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. JAMA 2017;317:371–378

<sup>6</sup> Continuous glucose monitoring (CGM real-time) and flash glucose monitoring (FGM) as personal, standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. EUnetHTA Project ID: OTJA08. Version 1.4, 27 July 2018 [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08\\_CGM-real-time-and-FGM-as-personal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treated-with-insulin.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/07/OTJA08_CGM-real-time-and-FGM-as-personal2c-standalone-systems-in-patients-with-diabetes-mellitus-treated-with-insulin.pdf)

<sup>7</sup> Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. Diabet. Med. 2018; 35, 483–490 <https://doi.org/10.1111/dme.13561>

<sup>8</sup> Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management NICE guideline Published: 26 August 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>

<sup>9</sup> Huang ES. The Cost-Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2010 Jun; 33(6): 1269–1274.