Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuus *sitagliptiiniin verrattuna tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa*

Taru Hallinen*
KTM, Senior Advisor, HEOR & Market Access
ESiOR Oy, taru.hallinen@esior.fi

Mikko Tuovinen
KTM, Senior Market Access Manager
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Nykyinen toimipaikka:
Senior Healthcare Access Manager, Pfizer Oy

Leo Niskanen
LKT, dos., endokrinologian ja
sisätautien erikoislääkäri
Päijät-Hämeen keskussairaala,
Eiran sairaala
Itä-Suomen yliopisto

Kirjeenvaihto

Hallinen T, Tuovinen M, Niskanen L. Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuus sitagliptiiniin verrattuna tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa. Dosis 2024;40(1): 46–67.

Tiivistelmä

Johdanto
Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuutta sitagliptiiniin verrattuna arvioitiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä, jotka eivät olleet saavuttaneet hoitotavoitteiden mukaista pitkäaikaista verenglukoositasoa.

Aineisto ja menetelmät
Arviointi toteutettiin IQVIA Core Diabetes -mallilla tehdyllä elinaika-analyysillä, jossa valmisteiden teho arvioitiin kliinisten tutkimusten ja epäsuorien hoitovertailujen perusteella sydän- ja verisuonitautia sairastavilla ja sairastamattomilla potilailla. Arvioinnin tulosmuuttujana käytettiin inkrementaalista kustannusvaikuttavuussuhdetta (kustannus per laatupainotettu lisäelinvuosi, QALY).

Tulokset
Empagliflotsiinihoito paransi potilaiden hoitotuloksia sitagliptiinihoitoon verrattuna. Potilaiden keskimääräinen elinaika kasvoi 0,16 vuodella ja laatupainotettujen elinvuosien määrä 0,20 vuodella. Hoidon kokonaiskustannukset olivat empagliflotsiinilla keskimäärin 340–1717 euroa korkeammat käytetystä sitagliptiinivalmisteen hinnasta riippuen. Laatupainotetun lisäelinvuoden hinnaksi empagliflotsiinilla muodostui siten 1 696–8 567 euroa/QALY. Maksuhalukkuuden kynnysarvon ollessa 35 000 euroa/QALY empagliflotsiini oli sitagliptiiniin verrattuna kustannusvaikuttava 89 %:n todennäköisyydellä, kun arviointi toteutettiin sitagliptiinivalmisteille vahvistettuja kohtuullisia hintoja käyttäen.

Johtopäätökset
Empagliflotsiinihoito oli sitagliptiinihoitoon verrattuna erittäin kustannusvaikuttava vaihtoehto tyypin 2 diabetesta sairastaville.

Avainsanat: Empagliflotsiini, sitagliptiini, kustannusvaikuttavuus, tyypin 2 diabetes

Johdanto

Diabetesta sairastaa maassamme arviolta 500 000 henkeä. Taudin kansantaloudellinen merkitys on huomattava sen yleisyyden ja siihen liittyvien kustannuksia kasvattavien ja potilaiden elämänlaatuun vaikuttavien komplikaatioiden vuoksi. Diabeteksen suorien hoitokustannusten on arvioitu muodostavan jopa 15 % terveydenhuollon kokonaismenoista, joista periaatteessa vältettävissä olevien komplikaatioiden osuus on vähintään kaksi kolmannesta. Pitkäaikaiskomplikaatioiden välttämiseksi tarvitaan kokonaisvaltaista hoitoa, johon sisältyy mahdollisimman normaalin verenglukoositasapainon ylläpitämisen lisäksi sydämen ja munuaisten toiminnan suojaaminen, painonhallinta sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden hoito (1,2).

Diabeteksen lääkehoito ja hoitoa koskevat suomalaiset ja kansainväliset hoitosuositukset ovat ajan saatossa muuttuneet, kun tutkimusnäyttö eri hoitojen vaikutuksista muun muassa kardiovaskulaari- ja munuaistapahtumien ilmaantuvuuteen on lisääntynyt. Tyypin 2 diabeteksen hyperglykemian hoito suositellaan diagnoosivaiheessa aloitettavaksi metformiinilla, jota tehostetaan tarvittaessa lisäämällä lääkitykseen muita myyntiluvallisia valmisteita (1,2). Tuoreiden kansainvälisten hoitosuositusten mukaan SGLT2:n estäjiä tai GLP-1-analogeja tulisi suosia sellaisilla potilailla, joilla on ateroskleroottinen sydän- ja verisuonisairaus tai korkea sydän- ja verisuonitapahtumien riski tai diabeteksen munuaistauti HbA1c-tasosta riippumatta (2,3). Suomalaisista potilaista noin 62 % kuuluu tähän alaryhmään (4). Myös ennen SGLT2:n estäjiä kehitetyillä DPP4:n estäjillä on edelleen merkittävä rooli tyypin 2 diabeteksen hoidossa. Vuonna 2022 DPP4-valmisteista sai korvauksia 77 014 ja SLGT2-valmisteista 106 839 diabeetikkoa. Suomessa DPP4:n estäjät ja SGLT2:n estäjät ovat erityiskorvattuja diabeteksen hoidossa ilman rajoituksia. Sen sijaan GLP-1-analogien korvattavuus on rajoitettu vaikeahoitoisen tyypin 2 diabeteksen hoitoon, kun riittävää glukoositasapainoa ei ole saavutettu valmisteesta riippuen 1–2 muun lääkeryhmän diabeteslääkkeellä ja kun painoindeksi hoitoa aloitettaessa on vähintään 30 kg/m2 (korvausten saajia 46 984).

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli verrata kustannusvaikuttavuusanalyysin keinoin empagliflotsiinilla ja geneerisellä sitagliptiinilla toteutetun hoidon tehostamisen vaikutuksia sellaisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka eivät ole saavuttaneet hoitotavoitteiden mukaista pitkäaikaista verenglukoositasoa (HbA1c > 53 mmol/mol/7,0 %). Tutkimus on tarpeellinen, koska DPP4-valmisteiden geneeristymisen myötä valmisteiden hinnat ovat merkittävästi laskeneet ja täten on epäselvää, mikä on SLGT2-estäjien kustannusvaikuttavuus nykytilanteessa. Arviointi toteutettiin tekemällä erilliset kustannusvaikuttavuusarvioinnit sydän- ja verisuonitautia sairastamattomilla ja sairastavilla potilailla, ja sen jälkeen yhdistämällä näistä analyyseistä saadut tulokset ryhmien potilasosuuksilla painottaen. Arvioinnin kohderyhmään arvioidaan kuuluvan Suomessa hieman alle 30 % tyypin 2 diabeetikoista, sillä Diabetesrekisterin tietojen perusteella noin 28 % suomalaisista tyypin 2 diabetespotilaista ei ole hoitotavoitteessa (5).

Aineisto ja menetelmät

Asetelma ja tulosmuuttujat

Kustannusvaikuttavuusarviointi toteutettiin stokastisella, vuoden sykleissä etenevällä IQVIA Core Diabetes (CDM) -simulaatiomallilla, jonka toimintaperiaatteet ja tulosten vastaavuus kliinisten ja epidemiologisten tutkimusten tulosten kanssa on kattavasti dokumentoitu (6–8). CDM sisältää useita, keskenään riippuvuussuhteessa olevia Markov-alamalleja, jotka simuloivat diabetekseen liittyvien komplikaatioiden kehittymistä (hypoglykemia, ketoasidoosi, rasitusrintakipu, sydäninfarkti, sydämen vajaatoiminta, aivohalvaus, ääreisvaltimosairaus, diabeettinen retinopatia, makulaturvotus, kaihi, neuropatia, jalkahaava, amputaatio, diabeteksen munuaistauti) potilasominaisuuksien ja hoidolla aikaansaatujen vaikutusten perusteella. Malli toteuttaa Monte Carlo -simulaatiot potilaskohtaisesti käyttämällä seurantamuuttujia (nk. tracker variables), jotka mahdollistavat Markov-alamallien välisen monimutkaisen vuorovaikutuksen huomioimisen (8).

Arvioinnin kohderyhmänä olivat sydän- ja verisuonitautia sairastamattomat ja sairastavat

Taulukko 1. Tutkimusaineistona käytetyt keskimääräiset hoidoilla aikaansaadut vaikutukset tyypin 2 diabeteksen (T2DM) hoidossa sydän- ja verisuonitautia sairastamattomilla ja sairastavilla potilailla.

	T2DM, ei sydän- ja verisuonitautia			T2DM ja sydän- ja verisuonitauti		
	EMPA Keskiarvo (keski-hajonta)	SITA[1] Keskiarvo (keski-hajonta)	PI[2] Keskiarvo	EMPA[3] Keskiarvo	SITA[4] Keskiarvo	PAI[5] Keskiarvo (keski-hajonta)
HbA1C, %-yksikköä	-0,685 (0.11)[6]	-0,45 (0.16)[6]	-1,7	-0,58	-0,328[7]	-0,828 (0.06)
Painoindeksi, kg/m^2	-0,80[1]	0,10[1]	0,818	-0,64	-0,04	0,32 (0.05)
Systolinen paine, mmHg	-3,95 (1.605)[6]	-1,39 (2.83)[6]	0	-3,9	-0,62	0
Diastolinen paine, mmHg	0	0	0	-1,72	-0,78	0
Kokonaiskolesteroli, mmol/l	0	0	0	0,202	0,092	0
HDL, mmol/l	0	0	0	0,047	-0,002	0
LDL, mmol/l	0	0	0	0,124	0,037	0
Triglyseridit, mmol/l	0	0	0	0	0	0
eGFR, ml/min/1,73m^2	0	0	0	-0,16	0,18	0
Lievä hypoglykemia, lkm / 100 potilasvuotta	3,53[1]	4,02[6]	486	13,62	13,98	2566,83
Vakava hypoglykemia 18, lkm / 100 potilasvuotta	0	0	1,76	0,44	0,64	23,81
Vakava hypoglykemia 29, lkm / 100 potilasvuotta	0	0	0,24	0,06	0,14	3,19
Virtsateiden ja sukuelinten infektio, lkm / 100 potilasvuotta	19,00[1]	10,00[1]	-	10,53	8,95	-

EMPA, empagliflotsiini; SITA, sitagliptiini, PI, perusinsuliini (glargininsuliini 42 IU/vrk); PAI, perus- ja ateriainsuliini (glargininsuliini 94 IU/vrk, ateriainsuliini 59 IU/vrk (17)); eGFR, arvioitu glomerulusten suodatusnopeus. 1. HbA1c, SBP ja lievät hypoglykemiat perustuvat verkostometa-analyysiin, muut tiedot Häring ym. tutkimukseen (9). 2. Fonseca ym. 2011 (18). 3. Zinman ym. 2015 (10), Wanner ym. 2016 (16). 4. HbA1c-vaikutusta lukuun ottamatta (17) vaikutukset oletettiin EMPA-REG OUTCOME-tutkimuksen (10,16) lumehoitoa vastaaviksi. 5. Riddle ym. 2014 (19). 6. Balijepalli ym. 2018 (15). 7. Green ym. 2015 (17). 8. Ulkopuolista apua vaativa hypoglykemia. 9. Hypoglykemia, jonka hoitamisessa tarvitaan lääketieteellistä apua. Vakavista hypoglykemioista 11,8 %:a vaatii lääketieteellistä hoitoa (20).

tyypin 2 diabeetikot (T2DM), joiden HbA1c oli vähintään 53 mmol/mol/7.0 % ja korkeintaan 86 mmol/mol/10 %. Sydän- ja verisuonitautia sairastamattoman potilasryhmän ominaispiirteet mallinnettiin pääsääntöisesti EMPA-REG-MET-tutkimuksen (9) ja sydän- ja verisuonitautia sairastavan potilasryhmän ominaisuudet vastaavasti EMPA-REG-OUTCOME (10) -tutkimuksen perusteella (**Liite 1**). Toissijaisia lähteitä käytettiin silloin, kun edellä mainituista tutkimuksista ei ollut saatavilla CDM-mallissa tarvittavia tietoja. Ryhmien potilaat olivat iältään keskimäärin 56- ja 63-vuotiaita, ja he olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin alle 10 vuoden ajan. Valitut tutkimukset olivat empagliflotsiinitutkimuksista tarkoituksenmukaisimmat tutkimuskysymyksen arvioinnin kannalta. Lisäksi potilasominaisuudet ovat hieman nuorempaa ikää lukuun ottamatta hyvin samankaltaiset kuin suomalaisilla diabeetikoilla (11). Sydän- ja verisuonitautia sairastamattoman potilasryhmän arviointi tehtiin malliversiolla CDM 9.5 ja sydän- ja verisuonitautia sairastavan ryhmän arviointi EMPA-REG-OUTCOME-tutkimuksen kliiniset tulokset toisintamaan kalibroidulla CDM-versiolla 9.0 (12–14). Arviointi toteutettiin elinaikamallinnuksena (50 vuotta), jotta kaikki diabetekseen liittyvien komplikaatioiden vaikutukset potilaiden terveydentilaan ja kustannuksiin tulevat huomioiduiksi. Elinajan hyödyt ja kustannukset diskontattiin nykyarvoon 3 %:n vuotuista diskonttokorkoa käyttäen.

Arviointien interventiona toimi empagliflotsiini ja verrokkina sitagliptiini. Metformiinihoito jatkui sekä empagliflotsiinin että sitagliptiinin rinnalla. Sydän- ja verisuonitautia sairastavilla lääkitykseen kuului osalla potilaista lisäksi perusinsuliini. HbA1c-arvon ylittäessä 69 mmol/mol/8,5 % potilaat siirtyivät interventiosta tai verrokista tehostettuun, perusinsuliinilla tai perus- ja ateriainsuliinilla toteutettuun hoitoon. Empagliflotsiini- ja sitagliptiinihoitojen vaikutukset mallinnettiin kliinisten tutkimusten ja epäsuorien hoitovertailujen perusteella (**Taulukko 1**). Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomien kohortissa HbA1c-vaikutukset mallinnettiin Balijepalli ym (2018) toteuttaman epäsuoran hoitovertailun perusteella (15). Kyseinen vertailu on tuorein julkaistu vertailu arvioinnin kohteena olevista valmisteista ja sitä on käytetty muun muassa NICEn toteuttamassa arvioinnissa. Sydän- ja verisuonitautia sairastavien kohortissa empagliflotsiinin vaikutukset mallinnettiin EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksen (10,16) perusteella. Sitagliptiinin vaikutukset mallinnettiin HbA1c-vaikutusta lukuun ottamatta vastaaviksi kuin lumehoidolla EMPA-REG OUTCOME-tutkimuksessa. Oletusta pidettiin perusteltuna, sillä sitagliptiinin ei ole osoitettu poikkeavan lumeesta kardiovaskulaaripäätetapahtumien ehkäisyssä (17). Myös julkaistussa epäsuorassa verkostometa-analyysissä (15) empagliflotsiinin suhteellinen teho päätetapahtumien estämisessä oli hyvin samankaltainen verrattuna lumeeseen ja sitagliptiiniin. Sitagliptiinin HbA1c-vaikutus mallinnettiin sitagliptiinitutkimuksen perusteella (17).

Arvioinnin päätulos oli inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), joka kertoo laatupainotetun lisäelinvuoden (QALY) aikaansaamiseksi tarvittavan lisäkustannuksen, kun käytetään empagliflotsiinia sitagliptiinin sijasta. Koko T2DM-populaation tulokset saatiin laskemalla potilasosuuksien perusteella painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (29,8 %) ja sairastamattomilla (70,2 %) potilailla kertyneistä kustannuksista ja laatupainotetuista elinvuosista (21). Kustannusvaikuttavuuden raja-arvona käytettiin 35 000 euroa/QALY (22), joka vastaa Englannissa käytettyä kustannusvaikuttavuuden raja-arvoa (23). Tuloksiin liittyvän epävarmuuden arvioimiseksi toteutettiin probabilistinen herkkyysanalyysi (PSA), jossa kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset mallinnettiin 1 000 simulaatiolla, joissa potilaskohortin ominaisuudet, hoitojen vaikutukset, siirtymätodennäköisyydet, utiliteettiarvot ja tapahtumien kustannukset (+/- 20 %:n vaihteluväli) poimittiin satunnaisesti kyseisten muuttujien vaihtelua kuvaavista jakaumista. PSA:n tulosten esittämiseen käytettiin kustannusvaikuttavuustasoa ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyskäyrää.

Kustannus-vaikuttavuusmallissa käytetyt kustannustiedot

Arvioinnissa käytetyt terveydentiloihin ja tapahtumiin liittyvät kustannukset, lääke-

Taulukko 2. Mallintamisessa käytetyt tyypin 2 diabeteksen lääke- ja hoitotarvikekustannukset, seulontojen kustannukset sekä terveydentiloihin ja tapahtumiin liittyvät kustannukset.

	Yksikköhinta, euroa	Huomioidut resurssit (Viite)
Lääkkeet ja hoitotarvikkeet		
Empagliflotsiini 25 mg/vrk, per vuosi	529,97	25 mg, 90 tablettia, 129,85 euroa
Sitagliptiini 100 mg/vrk, per vuosi	247,74 / 43,20	100 mg, 98 tablettia, 66,47 / 11,59 euroa (perusanalyysi/herkkyysanalyysi)
Metformiini 3x500 mg/vrk, per vuosi	60.81	500 mg, 100 tablettia, 5,55 euroa
Glargininsuliini 42 IU/vrk*	510,74	Glargininsuliini, 1 500 IU, 49,94 euroa
Glargininsuliini 32,3 IU/vrk**	392,78	Glargininsuliini, 1 500 IU, 49,94 euroa
Perus- ja ateriainsuliini (153 IU/vrk)***	1 544,05	Glargininsuliini, 1 500 IU, 49,94 euroa (94 IU/vrk); aspartinsuliini, 1500 IU, 27,91 euroa (59 IU/vrk)
Insuliinineulat	43,07	Yliopiston apteekki 2021, 0,118 euroa/kpl, 1–2/vrk
Veren glukoosipitoisuuden testaus	239,44	Yliopiston apteekki 2021, 0,656 euroa/kpl, 1/vrk
Liitännäishoidot ja seulonnat		
Statiinihoito (simvastatiini 10 mg/vrk), vuosi	32,32	Lipcut 10 mg 100 tabl. 8,85 euroa
Asetyylisalisyylihappo (Disperin100 mg/vrk), vuosi	29,83	Disperin 100 mg 100 tabl. 8,17 euroa
ACE-estäjät (enalapriili 20 mg/vrk), vuosi	31,48	Enalapril 20 mg 100 tabl. 8,62 euroa
Albuminurian seulonta, vuosi	11,50	U-alb/krea-tutkimus ja näytteenottomaksu (32)
Albuminurian seulonta, vuosi	11,50	U-alb/krea-tutkimus ja näytteenottomaksu (32)
Silmänpohjakuvaus, vuosi	50,00	Diabeteksen aiheuttamien silmänpohjamuutosten seulontakuvaus (33)
Jalkaongelmien ehkäisy ja seulonta per kk	7,81	Jalkojenhoitajalla käynti kerran vuodessa (34)
ACE-estäjien keskeytys haittojen takia	47,02	Oletuksena soitto lääkärille (35)
Jalkahaavan hoito per kk	135,44	(36)
Terveydentilaan liittyvät kustannukset		
Sydäninfarkti, vuosi 1	5 069,97	DRG 121 Sydäninfarkti, kaksi lääkärikäyntiä ja lääkitys (35, 37).
Sydäninfarkti, vuosi 2+	159,94	Lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).
Rasitusrintakipu (Angina), vuosi 1	2 118,22	DRG 140 Sydänperäinen rintakipu ja lääkitys (35,37).
Rasitusrintakipu, vuosi 2+	159,94	Lääkärikäynti ja lääkitys euroa (35,37).
Sydämen vajaatoiminta, vuosi 1	3 353,42	DRG 127 Sydämen toiminnanvajaus, kaksi lääkärikäyntiä ja lääkitys (35,37).
Sydämen vajaatoiminta, vuosi 2+	114,30	Lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).
Aivohalvaus, vuosi 1	19 523,36	DRG 014A Aivoinfarkti, 550A Aivohalvauksen kuntoutus taso 1, lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).
Aivohalvaus, vuosi 2+	435,95	Lääkärikäynti ja lääkitys (35,37).

Aivohalvaus, kuolema 30 päivän sisällä	4 670,6	DRG 014A Aivoinfarkti (35)
Ääreisvaltimotauti, vuosi 1	4 630,42	DRG 130 Perifeerisen verenkierron häiriö, lääkärikäynti (35) ja varfariinihoito (38)
Ääreisvaltimotauti, vuosi 2+	726,58	Lääkärikäynti (35) ja varfariinihoito (38)
Hemodialyysi, vuosi 1	63 336,00	Hemodialyysi kolme kertaa viikossa (34,35).
Hemodialyysi, vuosi 2+	63 336,00	Hemodialyysi kolme kertaa viikossa (33,39).
Peritoneaalidialyysi, vuosi 1	15 020,75	Dialyysikatetrin asentaminen (33), avohoitokäynti 4–5 viikon välein (33,39) ja dialyysiliuokset (6 l/vrk) (37).
Peritoneaalidialyysi, vuosi 2+	12 961,75	Avohoitokäynti 4–5 viikon välein (33,39) ja dialyysiliuokset (6 l/vrk) (37).
Munuaissiirre, vuosi 1	45 374,74	DRG 302 Munuaisensiirto, lääkärikäyntejä 17 vuoden aikana (35,40) ja lääkitys (37,41).
Munuaissiirre, vuosi 2+	3 549,48	Kaksi lääkärikäyntiä (35) ja lääkitys (37,41).
Lievä hypoglykemia	0	Oletus
Vakava hypoglykemia 1#	22,26	Glukagoni-injektio (37,42)
Vakava hypoglykemia 2##	838,00	Akuutti ensihoito (33).
Silmän laserhoito	1179,00	Verkkokalvon fotokoagulaatio (33)
Kaihileikkaus	2 954,71	DRG 039 Kaihileikkaukset ja muut mykiön leikkaukset (35) ja lääkitys (antibiootti- ja kortisonitipat) (37).
Seuranta kaihileikkauksen jälkeen	34,67	(43)
Sokeus, vuosi 1	19 580,96	(43)
Sokeus, vuosi 2+	19 580,96	(43)
Neuropatia, vuosi 1	614,36	Fysioterapia 5 käyntiä, lääkitys (Pregabalin 150 mg/vrk) (35,37,1)
Neuropatia, vuosi 2+	39,72	Lääkitys (Pregabalin 150 mg/vrk)(37)
Amputaatio (alaraaja)	7 644,14	DRG 285 Raajan amputaatio (35)
Proteesi (amputaation jälkeen)	3 027,75	(44)
Amputaation jälkeinen seuranta	3 027,75	(44)
Kuolion hoito	5 643,00	Oletus PDE22 Veritulpan tai tukoksen poistaminen (33)
Hoitunut jalkahaava	109,70	Oletuksena kolme hoitajakäyntiä (35)
Infektoitunut jalkahaava	5 053,40	DRG 277 Ihon tai ihonalaisten elinten infektiosairaus (35) ja sidostarvikkeet
Tavanomainen, ei-infektoitunut jalkahaava	1 897,92	Sidostarvikkeet (45)
Parantunut jalkahaava potilaalla, jolle tehty amputaatio	109,70	Oletuksena kolme hoitajakäyntiä (35)
Aktiivinen jalkahaava	109,7	Oletuksena kolme hoitajakäyntiä (35)

**Toisen linjan perusinsuliinihoito potilaille, joilla ei ole sydän- ja verisuonitautia.*
***Perusinsuliinihoito ensimmäisessä hoitolinjassa potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitauti. Ensimmäisen vuoden aikana 48 % empagliflotsiiniryhmässä (EMPA-REG) ja 24 % sitagliptiiniryhmässä (TECOS), jonka jälkeen 51 % empagliflotsiiniryhmässä (EMPA-REG) ja 33 % sitagliptiiniryhmässä (TECOS)(15).*
****Sydänsairailla potilailla toisen linjan hoitona oletettiin käyttävän perusinsuliinia annoksella 94 IU vuorokaudessa ja ateriainsuliinia annoksella 59 IU vuorokaudessa (19). #Ulkopuolista apua vaativa hypoglykemia. ##Hypoglykemia, jonka hoitamisessa tarvitaan lääketieteellistä apua.*

Taulukko 3. Erot kumulatiivisissa terveystapahtumissa tuhatta potilasta kohden empagliflotsiini- ja sitagliptiiniryhmien välillä sydän- ja verisuonitautia sairastamattomilla ja sairastavilla tyypin 2 diabetes (T2DM) potilailla.

Tapahtuman tyyppi	T2DM, ei sydän- ja verisuonitautia			T2DM ja sydän- ja verisuonitauti		
	Empagli-flotsiini, keskiarvo (keski-hajonta)	Sitaglip-tiini, keskiarvo (keski-hajonta)	Keski-arvojen erotus	Empagli-flotsiini, keskiarvo (keski-hajonta)	Sitaglip-tiini, keskiarvo (keski-hajonta)	Keski-arvojen erotus
Munuaistauti						
Lisääntynyt albuminuria	26.24 (1.4)	26.64 (1.38)	-0.4	97.39 (0.6)	96.89 (0.63)	0.5
Selvästi lisääntynyt albuminuria	3.35 (0.56)	3.42 (0.58)	-0.07	45.09 (1.66)	45.86 (1.53)	-0.77
Loppuvaiheen munuaistauti	0.39 (0.20)	0.38 (0.20)	0.01	17.76 (1.23)	19.19 (1.23)	-1.43
Sydän- ja verisuonisairaus						
Ääreisvaltimotauti	14.22 (1.13)	14.17 (1.12)	0.05	21.78 (1.4)	21.12 (1.46)	0.66
Sydämen vajaatoiminta, akuutti	8.06 (0.82)	8.48 (0.87)	-0.42	19.78 (1.35)	23.71 (1.35)	-3.93
Rasitusrintakipu	15.93 (1.17)	15.91 (1.20)	0.02	22.99 (1.54)	23.09 (1.62)	-0.1
Aivohalvaus	10.17 (0.94)	10.13 (0.98)	0.04	18.00 (1.36)	17.41 (1.40)	0.59
Sydäninfarkti	19.98 (1.25)	20.09 (1.29)	-0.11	34.04 (2.10)	34.75 (1.94)	-0.71
Silmäsairaudet						
Taustaretinopatia	30.01 (1.43)	30.3 (1.51)	-0.29	20.43 (1.43)	20.55 (1.4)	-0.12
Proliferatiivinen retinopatia	3.29 (0.58)	3.32 (0.59)	-0.03	2.02 (0.48)	2.1 (0.48)	-0.08
Makulaturvotus	26.4 (1.34)	26.72 (1.34)	-0.32	18.99 (1.25)	18.99 (1.25)	0
Vaikea näön menetys	10.84 (0.92)	11.00 (0.98)	-0.16	10.47 (0.93)	10.42 (1.00)	0.05
Harmaakaihi	13.92 (1.13)	14.12 (1.08)	-0.2	9.76 (0.93)	9.5 (0.90)	0.26
Haavaumat/ amputaatiot/ neuropatia						
Jalkahaava	3.75 (0.6)	3.9 (0.63)	-0.15	3.79 (0.6)	3.72 (0.59)	0.07
Toistuva jalkahaava	4.04 (0.65)	4.16 (0.64)	-0.12	7.28 (1.66)	7.03 (1.59)	0.25
1. amputaatio	0.99 (0.32)	1.02 (0.31)	-0.03	1.65 (0.48)	1.63 (0.44)	0.02
2. amputaatio	0.3 (0.18)	0.32 (0.17)	-0.02	0.6 (0.34)	0.61 (0.33)	-0.01
Neuropatia	74.7 (1.44)	74.93 (1.46)	-0.23	61.29 (1.88)	61.12 (1.84)	0.17
Hypoglykemia (tapahtumaa/potilas)						
Lievä hypoglykemia	84.68 (1.66)	89.12 (1.59)	-4.443	248.64 (6.37)	232.34 (6.54)	16.299
Vakava hypoglykemia (vaatii ulkopuolista apua)	0.39 (0.02)	0.41 (0.02)	-0.02	2.44 (0.08)	2.29 (0.08)	0.156
Vakava hypoglykemia (vaatii terveydenhuollon apua)	0.04 (0.01)	0.04 (0.01)	-0.002	0.22 (0.02)	0.21 (0.02)	0.007

T2DM, tyypin 2 diabetes

Taulukko 4. Empagliflotsiinia ja sitagliptiiniä vertailevan kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla* sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavien ja sairastamattomien tyypin 2 diabeetikkojen alaryhmissä Suomessa.

	Empagliflotsiini	Sitagliptiini	Erotus
Tyypin 2 diabeetikot*			
Elinvuodet	14,91	14,75	0,16
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	10,75	10,55	0,20
Kustannukset	40 720	40 380	340
Lääkehoito	10 717	8 416	2 291
Seuranta	1 724	1 703	21
Sydän- ja verisuonikomplikaatiot	6 637	6 503	134
Munuaiskomplikaatiot	9 581	11 433	-1 852
Muut tapahtumat	12 061	12 351	-254
ICER, euroa/QALY	1 696	1 696	1 696
Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomat tyypin 2 diabeetikot			
Elinvuodet	16,13	16,12	0,005
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	11,84	11,72	0,122
Kustannukset	27 633	26 041	1 591
Lääkehoito	9 095	7 109	1 986
Seuranta	1 801	1 802	0
Sydän- ja verisuonikomplikaatiot	3 697	3 706	-9
Munuaiskomplikaatiot	958	1 013	-55
Muut tapahtumat	12 081	12 411	-330
ICER, euroa/QALY	13 021	13 021	13 021
Sydän- ja verisuonitautia sairastavat tyypin 2 diabeetikot			
Elinvuodet	12,03	11,51	0,521
Laatupainotetut elinvuodet (QALY)	8,19	7,81	0,385
Kustannukset	71 549	74 157	-2 608
Lääkehoito	14 539	11 529	3 010
Seuranta	1 542	1 472	70
Sydän- ja verisuonikomplikaatiot	13 561	13 091	470
Munuaiskomplikaatiot	29 894	35 978	-6 084
Muut tapahtumat	12 013	12 087	-74
ICER, euroa/QALY	Empagliflotsiini on sitagliptiiniä tehokkaampi ja edullisempi eli dominoiva hoitovaihtoehto		

*ICER, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde. *Koko T2DM-populaation tulokset saatiin laskemalla potilasosuuksien perusteella painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (29,8 %) ja sairastamattomilla (70,2 %) potilailla kertyneistä kustannuksista ja laatupainotetuista elinvuosista (21).*

ja hoitotarvikekustannukset sekä seulontojen kustannukset lähdetietoineen on esitetty **Taulukossa 2**. Kustannuksina huomioitiin suorat terveydenhuollon kustannukset maksajasta riippumatta. Tarvittaessa kustannukset muunnettiin vuoden 2020 rahamääräisiksi käyttämällä kuntatalouden terveydenhuoltoindeksiä (24). Lääkekustannukset (10/2023) arvioitiin käyttämällä arvonlisäverottomia vähittäismyyntihintoja hintalautakunnan terveystaloudellisia selvityksiä koskevien ohjeistusten mukaisesti (25). Geneerisen sitagliptiinin hintana käytettiin perusanalyysissä Lääkkeiden hintalautakunnan sitagliptiinivalmisteille vahvistamaan kohtuulliseen tukkuhintaan perustuvaa arvonlisäverotonta vähittäismyyntihintaa. Herkkyysanalyysissä sitagliptiinin hintana käytettiin edullisimman sitagliptiinivalmisteen hintaa.

CDM-mallissa tyypin 2 diabetesta sairastavien tavanomaiseen hoitoon katsotaan kuuluvan sydän- ja verisuonikomplikaatioiden ennaltaehkäisevä lääkitys (asetosalisyylihappo, statiinit, ACE-estäjät) sekä diabetekseen liittyvien munuais-, silmä- ja jalkakomplikaatioiden seulontatutkimukset. Toteutetussa arvioinnissa statiinia primaariseen ja sekundaariseen ehkäisyyn käyttävien potilaiden osuudeksi oletettiin 71,0 % (26). Asetyylisalisyylihappoa primaariseen ja sekundaariseen ehkäisyyn käyttävien osuudeksi oletettiin 55,1 % (27) ja 93,9 % (28). Vastaavasti ACE-estäjien ja/tai AT2-reseptorisalpaajien käyttäjäosuuksiksi oletettiin 17,0 % (26) ja 77,0 % (28). Kaikkien potilaiden oletettiin osallistuvan munuais-, silmä- ja jalkakomplikaatioiden seulontatutkimuksiin. Seulontatutkimusten herkkyys ja spesifisyys perustuivat julkaistuihin tutkimuksiin (29–31).

Kustannus-vaikuttavuusmallissa käytetyt elämänlaatutiedot

Terveydentiloihin ja tapahtumiin liittyvä elämänlaatu arvioitiin EQ-5D-mittarilla arvioituja utiliteettiarvoja käyttämällä. Laatupainotettujen elinvuosien laskennassa käytettiin niin kutsuttua minimiperiaatetta, jolla tarkoitetaan sitä, että useiden samanaikaisten tapahtumien tilanteessa potilaan saama utiliteettiarvo vastaa vakavimman tapahtuman utiliteettiarvoa (ts. eri tapahtumien disutiliteettiarvoja ei lasketa yhteen). Mallin lähtötilanteen utiliteettiarvona käytettiin suomalaisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla todettua keskimääräistä utiliteettiarvoa (0,823)(46). Tapahtumien ja muiden terveydentilojen utiliteettiarvojen määrittämisessä käytettiin pääasiassa kattavassa kirjallisuuskatsauksessa suositeltuja arvoja (47). Katsauksesta puuttuneita tietoja (sydäninfarktin ja aivohalvauksen tapahtumavuoden jälkeinen utiliteetti, rasitusrintakipu, sydämen vajaatoiminta) täydennettiin Suomessa aiemmin toteutetun insuliinivalmisteiden kustannusvaikuttavuutta arvioineen tutkimuksen (43) perusteella. Vakavien päivä- ja yöaikaisten hypoglykemioiden arviointiin alentavan utiliteettiarvoa -0,0205:lla ja -0,0743:lla (48). Lievien hypoglykemiatapahtumien aiheuttama elämänlaadun vähenemä laskee asteittain hypoglykemiatapahtumien määrien kasvaessa (49). Lisäksi arvioinnissa huomioitiin painoindeksin muutoksen vaikutus elämänlaatuun (47) potilailla, joiden painoindeksi ylittää 25 kg/m2 (50).

Tulokset

Empagliflotsiinihoito paransi potilaiden hoitotuloksia sitagliptiinihoitoon verrattuna (**Taulukko 3**). Empagliflotsiinilla hoidettujen potilaiden keskimääräinen elinaika oli 0,16 vuotta pidempi ja laatupainotettujen elinvuosien kertymä vastaavasti 0,20 suurempi kuin sitagliptiinilla (**Taulukko 4**). Hoidon kokonaiskustannukset potilaiden elinaikana olivat empagliflotsiinilla keskimäärin 340 euroa korkeammat. Empagliflotsiinihoito oli geneeriseen sitagliptiinihoitoon verrattuna kustannusvaikuttava vaihtoehto, koska inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, 1 696 euroa/QALY jäi kustannusvaikuttavuuden rajaarvoa (35 000 euroa/QALY) merkittävästi pienemmäksi.

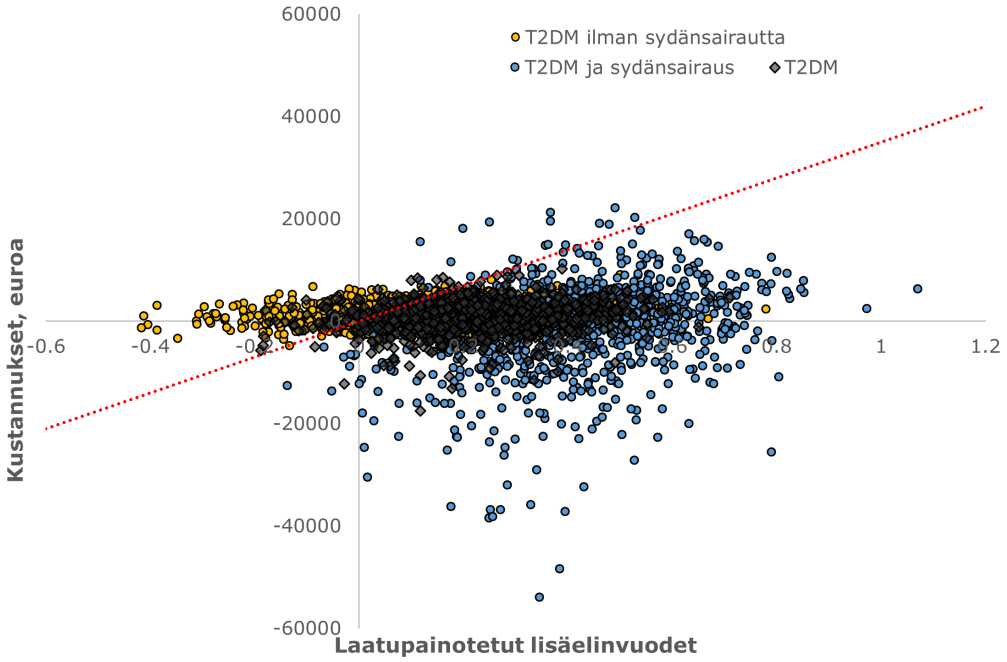
Empagliflotsiinihoidon aikaansaamat hyödyt ja kustannussäästöt korostuivat sydän- ja verisuonitautia sairastavien potilaiden ryhmässä, jossa potilaiden keskimääräinen elinaika oli 0,52 vuotta pidempi, laatupainotettujen elinvuosien määrä 0,39 suurempi ja kustannukset 2 608 euroa pienemmät sitagliptiiniin verrattuna. Kustannussäästöt olivat

suurelta osin seurausta empagliflotsiinin suotuisista munuaisvaikutuksista, minkä vuoksi munuaiskomplikaatioihin (ts. dialyysihoitoon ja munuaissiirteisiin) liittyvät kustannukset empagliflotsiinihoitoa saaneilla olivat 6 084 euroa pienemmät. Koska insuliinihoidettujen potilaiden määrän oletettiin verkostometa-analyysin mukaisesti (15) olevan empagliflotsiiniryhmässä sitagliptiiniryhmää suurempi ja empagliflotsiinin hinta on sitagliptiinia korkeampi, olivat vastaavasti lääkehoidon kokonaiskustannukset empagliflotsiiniryhmässä 3 010 euroa sitagliptiiniryhmää korkeammat. Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomien analyysissä erot valmisteiden välillä olivat selvästi vaatimattomampia. Mikäli arvioitu sydän- ja verisuonitautia sairastavien potilaiden osuus diabeetikoista kasvaisi 38 %:iin, empagliflotsiinista tulisi analyyseissä kustannuksia säästävä hoitovaihtoehto sitagliptiiniin verrattuna.

Edullisimman sitagliptiinivalmisteen hintaan perustuvassa deterministisessä herkkyysanalyysissä hoidon kokonaiskustannukset potilaiden elinaikana olivat empagliflotsiinilla keskimäärin 1 717 euroa korkeammat ja inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli 8 567 euroa/QALY. Probabilistisessa herkkyysanalyysissä empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuuden todennäköisyys kasvoi 31 %:sta 66 %:iin ja edelleen 89 %:iin, kun maksuhalukkuus laatupainotettua lisäelinvuotta kohden kasvoi nollasta 10 000 euroon ja edelleen 35 000 euroon (**Kuvat 1 ja 2**).

Pohdinta

Laajassa käytössä olevalla ja validoidulla IQVIA Core Diabetes -mallilla toteutetun kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella empagliflotsiinihoito oli hoidollisesti sitagliptii-



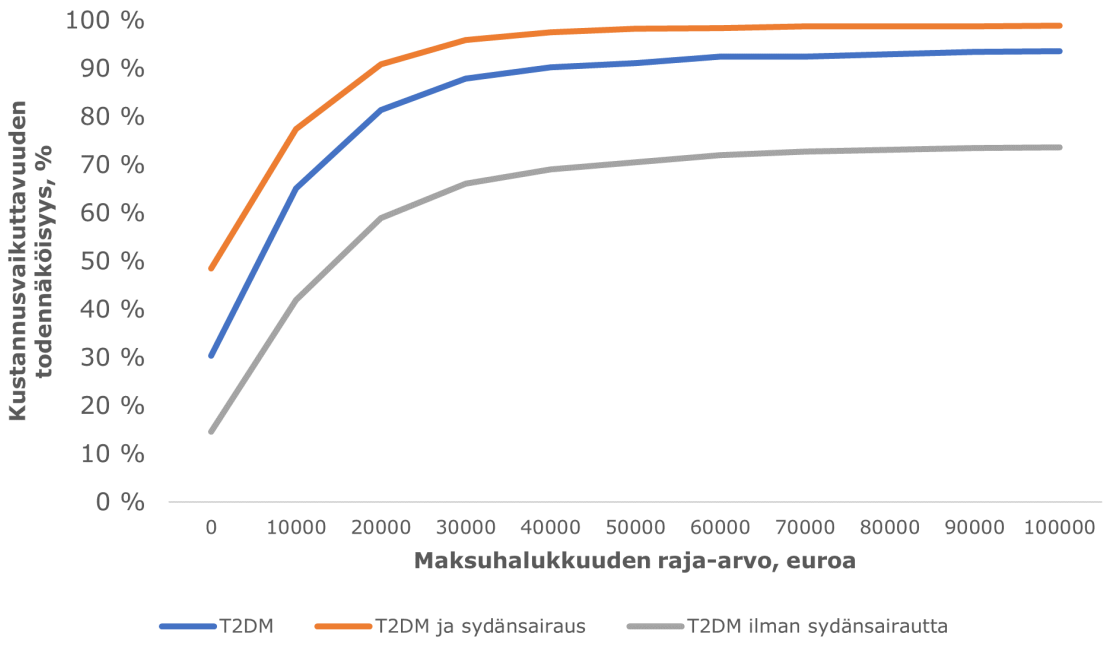
**Painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavista (29,8 %) ja sairastamattomista (70,2 %) potilaista. Punainen katkoviiva esittää maksuhalukkuuden raja-arvon, 35 000 euroa/QALY, jonka alapuolelle jäävissä simulaatioissa empagliflotsiini oli kustannusvaikuttava sitagliptiiniin verrattuna.*

Kuva 1. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuustaso empagliflotsiinin ja sitagliptiinin vertailulle tyypin 2 diabeteskohortissa (T2DM)* sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavien ja sairastamattomien tyypin 2 diabeetikkojen alaryhmissä.

nia parempi sekä kustannusvaikuttava vaihtoehto suomalaisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Ero korostui sydän- ja verisuonitautia sairastavilla tyypin 2 diabetespotilailla. Keskimäärin empagliflotsiinihoito pidensi potilaiden elinaikaa 0,16 vuodella ja kasvatti laatupainotettujen lisäelinvuosien määrää 0,20 vuodella kokonaiskustannusten eron ollessa potilaiden elinaikana hyvin pieni (340–1717 euroa). Empagliflotsiinihoidolla saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi sitagliptiiniin verrattuna maksoi keskimäärin 1 696–8 567 euroa käytetystä sitagliptiinivalmisteen hinnasta riippuen. Kustannusvaikuttavuuden todennäköisyys vaihteli 30 %:sta 89 %:iin maksuhalukkuuden kasvaessa nollasta 35 000 euroon laatupainotettua lisäelinvuotta kohden, kun arviointi toteutettiin sitagliptiinivalmisteille vahvistetuista tukkuhinnoista johdetuilla arvonlisäverottomilla vähittäismyyntihinnoilla. Näin ollen verrokkivalmisteen geneeristymisen myötä laskeneista hinnoista riippumatta empagliflotsiinihoito on kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella edelleen kustannusvaikuttavaa muuttuneessa tilanteessa.

Vaikka analyysien perusteella valmisteiden väliset erot hoitojen välillä vaikuttavat osittain numeerisesti pienehköiltä, väestötasolla vaikutus on huomattava tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden suuren määrän vuoksi. Vuonna 2021 yksistään empagliflotsiinista ja sitagliptiinista korvauksia saaneita diabetespotilaita oli noin 144 000 (51). Diabetesta sairastavien määrän voidaan olettaa myös edelleen kasvavan väestön ikääntyessä.

Empagliflotsiinia ja sitagliptiinia vertailevia kustannusvaikuttavuustutkimuksia ei ole aiemmin julkaistu Suomesta. Isossa-Britanniassa ja Kiinassa toteutetuissa sydän- ja verisuonitautia



**Painotettu keskiarvo sydän- ja verisuonitautia sairastavista (29,8 %) ja sairastamattomista (70,2 %) potilaista.*

Kuva 2. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyskäyrä empagliflotsiinille tyypin 2 diabeteskohortissa sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavien ja sairastamattomien tyypin 2 diabeetikkojen alaryhmissä.

sairastavia tyypin 2 diabetespotilaita koskevissa CDM-mallilla toteutetuissa terveystalousanalyyseissä empagliflotsiini osoittautui kustannusvaikuttavaksi hoitovaihtoehdoksi sitagliptiiniin (UK, ICER 6 464 £/QALY; Kiina, 10 732 $/QALY) verrattuna (12,13). Myös Kreikassa empagliflotsiinihoito oli sitagliptiiniin verrattuna kustannusvaikuttava hoitovaihtoehto sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (966 €/QALY) että sairastamattomilla tyypin 2 diabeetikoilla (6 587 €/QALY) CDM-mallilla toteutetussa analyysissä (52). Vastaavasti Yhdysvalloissa potilastason simulaatiomallilla toteutetussa analyysissä metformiinihoidon jälkeen toteutettu empagliflotsiinihoito oli sitagliptiiniin verrattuna kustannusvaikuttava (6 967 $/QALY) hoitovaihtoehto sekä sydän- ja verisuonitautia sairastavilla (3 589 $/QALY) että sairastamattomilla tyypin 2 diabeetikoilla (12 577 $/QALY) (53). Eri maissa toteutettujen kustannusvaikuttavuusanalyysien tulokset ovat siten varsin samankaltaisia, vaikka arvioinneissa on käytetty osittain erilaisia muuttuja-arvoja ja/tai tietolähteitä.

Terveystaloudellisiin, mallintamiseen perustuviin tutkimuksiin liittyy aina jonkin verran epävarmuutta johtuen muun muassa siitä, että pitkän aikavälin hoitotuloksia arvioidaan tavanomaisesti kestoltaan hyvin rajallisten kliinisten tutkimusten perusteella. Toteutetussa analyysissä empagliflotsiinin ja sitagliptiinin hoitovaikutukset mallinnettiin kliinisten tutkimusten sekä epäsuorien hoitovertailujen perusteella. Sydän- ja verisuonitautia sairastamattomien kohortissa HbA1c-hoitovaikutusten mallintaminen perustui julkaistuun epäsuoraan vertailuun (15). Sen sijaan sydän- ja verisuonitautia sairastavien kohortissa HbA1c-vaikutukset mallinnettiin kummallakin valmisteella niillä toteutettujen kliinisten tutkimusten perusteella. Koska valmisteiden välillä ei ole toteutettu suoria vertailevia tutkimuksia, vaikutusten arviointiin liittyy aina jonkin verran epävarmuutta. Tuloksemme ovat kuitenkin varsin yhteneviä tuoreen väestöpohjaisen rekisteritutkimuksen kanssa, jossa empagliflotsiinin ja gliptiinen käyttäjät kaltaistettiin 171:n kovariaatin suhteen. Empagliflotsiinin käyttöön liittyi merkitsevästi vähäisempi sairaalahoidon ja terveydenhuollon resurssien tarve (54), eikä tulos ollut riippuvainen siitä, oliko potilaalla sydän- ja verisuonitauti tai ei.

Epävarmuutta aiheutuu myös sairauden kulun mallintamisesta, joka on itsessään monimutkaista etenkin diabeteksen kaltaisissa kokonaisvaltaisesti elimistön moniin toimintoihin vaikuttavissa sairauksissa. Diabetesinterventioiden taloudelliseen arviointiin on kehitetty lukuisia erilaisia terveystalousmalleja, jotka tuottavat osin toisistaan eroavia tuloksia (55). Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuutta arvioitiin tässä tutkimuksessa IQVIA Core Diabetes -mallilla, jolla voidaan arvioida diabeteksen ja siihen liittyvien komplikaatioiden kehittymistä pitkällä aikavälillä. Malli on laajalti käytetty ja perusteellisesti validoitu, mutta tästä huolimatta siihen liittyy myös rajoitteita. Malli perustuu esimerkiksi joiltakin osin varsin vanhoihin epidemiologisiin tutkimuksiin, jolloin se ei välttämättä pysty kaikilta osin huomioimaan sellaisia lääkkeiden tuomia hyötyjä, jotka eivät perustu verenglukoosia, verenpainetta tai lipidiarvoja parantaviin ominaisuuksiin. Tämä puute havaittiin, kun mallilla pyrittiin toisintamaan EMPA-REG OUTCOME -tutkimuksen tuloksia, minkä vuoksi mallista on toteutettu sydän- ja verisuonitautia sairastaville tyypin 2 diabetespotilaille mukautettu versio, jossa nämä vaikutukset saatiin asianmukaisesti huomioitua (12). Toteutetussa kustannusvaikuttavuusanalyysissä empagliflotsiinin suotuisat vaikutukset sydäntapahtumiin huomioitiin mukautetun mallin avulla ainoastaan niiden potilaiden osalta, joilla oli jo hoitoa aloitettaessa sydän- ja verisuonitauti. Sen sijaan vastaavanlaista mukautettua mallia ei toistaiseksi ole saatavilla potilaille, joilla ei ole sydän- ja verisuonitautia, vaikka empagliflotsiinin suotuisat vaikutukset sydän- ja munuaistapahtumien osalta on osoitettu myös terveemmillä potilailla (56). Näin ollen toteutettu analyysi mitä todennäköisimmin aliarvioi empagliflotsiinin hyötyjä sitagliptiiniin verrattuna.

Johtopäätökset

Empagliflotsiini on hoidollisesti sitagliptiinia parempi ja sitagliptiinivalmisteiden geneeristymisestä huolimatta edelleen kustannusvaikuttava vaihtoehto suomalaisilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Summary

Empagliflozin is cost-effective versus sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes in Finland

Taru Hallinen*
KTM, Senior Advisor,
HEOR & Market Access
ESiOR Oy
taru.hallinen@esior.fi

Mikko Tuovinen
KTM, Senior Market Access Manager
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Currently:
Senior Healthcare Access Manager
Pfizer Oy.

Leo Niskanen
MD, adjunct professor, specialist in Internal Medicine and Endocrinology
Päijät-Häme Central Hospital, Eira Hospital
University of Eastern Finland

Correspondence

Background
Cost-effectiveness of empagliflozin in comparison to sitagliptin was assessed in adult patients with type 2 diabetes who had not achieved the target hemoglobin A1c.

Methods
The assessment was conducted with IQVIA Core Diabetes model as a life-time analysis where the efficacy of treatments in patients with and without cardiovascular disease was obtained from clinical trials and indirect treatment comparisons. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER; cost per quality-adjusted life year [QALY] gained) was determined as the primary outcome measure of the analysis.

Results
Empagliflozin treatment improved the treatment outcomes when compared to sitagliptin. On average, the patients' life-expectancy, quality adjusted life expectancy and treatment costs increased by 0.16, 0.20 years and 340–1 717 euros, respectively. An additional QALY with empagliflozin was thus gained at a cost of 1 696–8 567 euros/QALY depending on the used cost of sitagliptin. The probability of empagliflozin being cost effective versus sitagliptin was 89% at a willingness to pay threshold of 35 000 euros/QALY gained when the assessment was based on the confirmed prices for sitagliptin.

Conclusions
Empagliflozin is a cost-effective treatment for Finnish patients with type 2 diabetes.

Keywords: Empagliflozin, sitagliptin, cost-effectiveness, type 2 diabetes

Sidonnaisuudet

Tutkimusta tuki ja rahoitti Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheimille annettiin mahdollisuus tarkistaa käsikirjoituksen lääketieteellinen ja tieteellinen tarkkuus sekä immateriaalioikeuksia koskevat näkökohdat. Kirjoittajat täyttävät kansainvälisen lääketieteellisten lehtien toimittajien komitean (ICMJE) suosittelemat tekijän kriteerit.

Viitteet

1. Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. [Internet] 2020 (viitattu 27.10.2022). Saatavissa: *www.käypähoito.fi*

2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, ym. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323.

3. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, ym. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2022;65(12):1925–66.

4. Metsärinne K, Pietilä M, Kantola I, Stenman LK, Hätinen OP, Vesikansa A, ym. STONE HF (STatus Of kidNEy disease in type 2 diabetes and heart failure in Finnish primary care) study investigators. The majority of type 2 diabetic patients in Finnish primary care are at very high risk of cardiovascular events: A cross-sectional chart review study (STONE HF). Prim Care Diabetes. 2022;16(1):135–41.

5. Diabetesrekisterin raportti. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. [Internet] 2022 (viitattu 9.12.2022). Saatavissa: *https://repo.thl.fi/sites/laaturekisterit/diabetesrekisteri/index.html*

6. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, ym. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. Curr Med Res Opin. Elokuu 2004;20 Suppl 1:S5–26.

7. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, ym. Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies. Curr Med Res Opin. 2004;20 Suppl 1:S27–40.

8. McEwan P, Foos V, Palmer JL, Lamotte M, Lloyd A, Grant D. Validation of the IMS CORE Diabetes Model. Value Health. 2014;17(6): 714–24.

9. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC, ym. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1650–9.

10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, ym. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117–28.

11. Lavikainen P, Chandra G, Siirtola P, Tamminen S, Ihalapathirana AT, Röning J, ym. Data-Driven Identification of Long-Term Glycemia Clusters and Their Individualized Predictors in Finnish Patients with Type 2 Diabetes. Clin Epidemiol. 2023;15:13–29.

12. Ramos M, Foos V, Ustyugova A, Hau N, Gandhi P, Lamotte M. Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin in Comparison to Sitagliptin and Saxagliptin Based on Cardiovascular Outcome Trials in Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. Diabetes Ther. 2019;10(6):2153–67.

13. Ramos M, Ustyugova A, Hau N, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin compared with liraglutide based on cardiovascular outcome trials in Type II diabetes. J Comp Eff Res. 2020;9(11):781–94.

14. Ramos M, Men P, Wang X, Ustyugova A, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease in China. Cost Eff Resour Alloc. 2021;19(1):46.

15. Balijepalli C, Shirali R, Kandaswamy P, Ustyugova A, Pfarr E, Lund SS, ym. Cardiovascular Safety of Empagliflozin Versus Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors in Type 2 Diabetes: Systematic Literature Review and Indirect Comparisons. Diabetes Ther. 2018;9(4):1491–1500.

16. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, ym. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):323–34.

17. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, ym. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232–42.

18. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab. 2011;13(9):814–22.

19. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD; EDITION 1 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care. 2014;37(10):2755–62.

20. Leiter L, Yale J-F, Chiasson J-L, Harris S, Kleinstiver P, Sauriol L. Assessment of the Impact of Fear of Hypoglycemic Episodes on Glycemic and Hypoglycemia Management. Can J Diabetes. 2005;29(3):1–7.

21. Jalkanen K, Aarnio E, Lavikainen P, Jauhonen HM, Enlund H, Martikainen J. Impact of type 2 diabetes treated with non-insulin medication and number of diabetes-coexisting diseases on EQ-5D-5 L index scores in the Finnish population. Health Qual Life Outcomes. 2019;17(1):117.

22. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Konttinen YT, Nordström D, Blom M. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. PLoS One. 2015;10(3):e0119683.

23. NICE. The Guidelines Manual: Process and methods. [Internet] (viitattu 30.11.2012). Saatavissa: *www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/the-guidelines-manual-pdf-2007970804933*

24. Suomen virallinen tilasto (SVT): Julkisten menojen hintaindeksi. 4. vuosineljännes 2021. Helsinki: Tilastokeskus. [Internet] (viitattu: 14.6.2022) Saatavissa: *https://stat.fi/tilasto/jmhi*

25. Lääkkeiden hintalautakunta. Terveystaloudellisen selvityksen laatiminen lääkevalmisteen korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen. Hakemusohje Terveystaloudellinen selvitys. [Internet] 17.12.2019. Saatavissa: *www.hila.fi/content/uploads/2020/01/Hakemusohje_TTS_2019.pdf*

26. Lamidi ML, Wikström K, Inglin L, Rautiainen P, Tirkkonen H, Laatikainen T. Trends in the process and outcome indicators of type 2 diabetes care: a cohort study from Eastern Finland, 2012–2017. BMC Fam Pract. 2020;21(1):253.

27. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur Heart J. 2001;22(7):554–72.

28. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16(2):121–37.

29. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. Health Technol Assess. 2000;4(21): 1–237.

30. Lopez-Bastida J, Cabrera-Lopez F, Serrano-Aguilar P. Sensitivity and specificity of digital retinal imaging for screening diabetic retinopathy. Diabet Med. 2007;24(4):403–7.

31. Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez HR, Hernández JL, Rojas-Campos E, Canales-Muñoz JL, Cueto-Manzano AM. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. Rev Invest Clin. 2006;58(3):190–7.

32. Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri. T12 Laboratoriotoimialue Hinnasto 2021. [Internet] (viitattu 15.9.2021) Saatavissa kirjoittajilta.

33. HUS Palveluhinnasto 2021, Osa 2 Suoriteperusteiset sairaanhoidolliset palvelut. [Internet] (viitattu 15.9.2021) Saatavissa kirjoittajilta.

34. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannuksen Suomessa vuonna 2011. THL Raportti 3/2014. Tampere: Juvenes Print, Suomen Yliopistopaino Oy.

35. Mäklin S, Kokko P. toim. Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Työpaperi: 21/2020. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2021. *https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-493-6*

36. Nordic Healthcare Group. OneMed – Haavanhoitokoulutuksen kustannushyödyt. Loppuraportti 30.9.2021. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/*https://www.sttinfo.fi/data/attachments/00711/da2b1989-a35c-4397-9d2d-63094ccb8be5.pdf*

37. Kela. Lääkehaku. [Internet] (viitattu 24.10.2023). Saatavissa: *https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=fi*

38. Fimea. Dabigatraanin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä varfariiniin verrattuna. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4,2012.

39. Tertti R. Dialyysipotilas perusterveydenhuollossa. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. [Internet] (päivitetty 3.10.2017). Saatavissa: *www.terveysportti.fi*

40. Heiro M, Helanterä I. Elinsiirtopotilas perusterveydenhuollossa. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. [Internet] (päivitetty 3.10.2017). Saatavissa: *www.terveysportti.fi*

41. Helanterä I, Saha H, Koskinen P. Munuaissiirtopotilaan seuranta. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2010;126:2601–8.

42. Koivikko M. Diabeetikon hypoglykemia. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim. [Internet] (päivitetty 24.5.2016). Saatavissa: *www.terveysportti.fi*

43. Hallinen T, Soini E, Asseburg C, Suominen R, Laine H. Cost-effectiveness of insulin glargine compared to other long-acting basal insulins in the treatment of Finnish type 1 and type 2 diabetes patients based on individual studies. Dosis 2012;28:145–59.

44. Salmi H. Alaraajaprotetisointikäytäntöjen kustannusvertailu - Katsaus isojen alaraajaamputaatioiden määrään Suomessa. Jyväskylän ammattikorkeakoulu, Opinnäytetyö, 2014. *https://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/72535/Salmi_Henrikki.pdf?sequence=1*

45. Krooninen jalkahaava. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Ihotautilääkäriyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. [Internet] 2021 (viitattu 5.1.2022). Saatavissa: *www.käypähoito.fi*

46. Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A, ym. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: a general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. Qual Life Res. 2006;15(8):1403–14.

47. Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. Value Health. 2014;17(4):462–70.

48. Foos V, McEwan P. Conversion of Hypoglycaemia Utility Decrements from Categorical Units Reflecting Event History into Event Specific Disutility Scores Applicable to Diabetes Decision Models. Value in Health. 2018;21:S223.

49. Lauridsen JT, Lønborg J, Gundgaard J, Jensen HH. Diminishing marginal disutility of hypoglycaemic events: results from a time trade-off survey in five countries. Qual Life Res. 2014;23(9):2645–50.

50. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. Health Econ. 2005;14(3):217–30.

51. Tilastotietokanta Kelasto. Sairausvakuutuksesta korvattavat lääketoimitukset 2020. [Internet] (viitattu 15.6.2022). Saatavissa: *https://tietotarjotin.fi/tilastodata/2051231/tilastotietokanta-kelasto*

52. Ghetti G, Pradelli L, Papageorgiou G, Karpouzos G, Arikan Y. CELESTIA: Cost-Effectiveness Analysis of Empagliflozin Versus Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes in Greece. Clinicoecon Outcomes Res. 2023;15:97–109.

53. Reifsnider O, Kansal A, Pimple P, Aponte-Ribero V, Brand S, Shetty S. Cost-effectiveness analysis of empagliflozin versus sitagliptin as second-line therapy for treatment in patients with type 2 diabetes in the United States. Diabetes Obes Metab. 2021;23(3):791–99.

54. Niskanen L, Toresson-Grip E, Gunnarsson J, Casajust P, Tuovinen M, Stenman LK, ym. Lääkevalinnalla on merkitystä tyypin 2 diabeteksessa – Emprise-arkivaikuttavuustutkimus. Suom Lääkäril 2023;78:e36144.

55. Tew M, Willis M, Asseburg C, Bennett H, Brennan A, Feenstra T, ym. Exploring Structural Uncertainty and Impact of Health State Utility Values on Lifetime Outcomes in Diabetes Economic Simulation Models: Findings from the Ninth Mount Hood Diabetes Quality-of-Life Challenge. Med Decis Making. 2022;42(5):599–611.

56. Patorno E, Pawar A, Wexler DJ, Glynn RJ, Bessette LG, Paik JM, ym. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study. Diabetes Obes Metab. 2022;24(3):442–54.

57. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. Diabetologia. 2013;56(9):1925–33.

58. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. Diabetes Care 2003;26(10):2777–84.

59. Davis WA, Knuiman MW, Davis TM. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Intern Med J. 2010;40(4):286–92.

60. Metsärinne K. STONE HF-tutkimuksen viesti lääkäreille: Suojaa tyypin 2 diabeetikon sydäntä ja munuaisia. Diabetes ja lääkäri 2020;49(4):9–17.

61. Tupakkatilasto 2020. Tupakointi vähenee mutta väestöryhmien välillä eroa. Suomen virallinen tilasto: Tilastoraportti 38/2021. *https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2021102752566*

62. World Health Organization. The tobacco atlas (first edition, 2002). [Internet] (viitattu 13.11.2020). Saatavissa: *www.who.int/tobacco/resources/publications/tobacco_atlas/en/*

63. Alkoholijuomien kulutus 2020: Alkoholin kokonaiskulutus väheni 5,2 prosenttia. Suomen virallinen tilasto: Tilastoraportti 07/2021. *https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe202104069531*

64. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol (2004). [Internet] (viitattu 13.11.2020). Saatavissa: *www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview.pdf*

Hallinen T, Tuovinen M, Niskanen L. Empagliflotsiinin kustannusvaikuttavuus sitagliptiiniin verrattuna tyypin 2 diabeteksen hoidossa Suomessa. Dosis 2024;40(1): 46–67.

Liite 1. Potilasominaisuudet

Sydän- ja verisuonitautia sairastamattoman potilasryhmän ominaispiirteet mallinnettiin pääsääntöisesti EMPA-REG-MET-tutkimuksen (9) ja sydän- ja verisuonitautia sairastavan potilasryhmän ominaisuudet vastaavasti EMPA-REG-OUTCOME (10) -tutkimuksen perusteella. Toissijaisia lähteitä käytettiin silloin, kun edellä mainituista tutkimuksista ei ollut saatavilla CDM-mallissa tarvittavia tietoja.

Ominaisuus	T2DM, ei sydän- ja verisuonitautia (Viite)	T2DM ja sydän- ja verisuonitauti (Viite)
Demografia		
Sukupuoli, miesten %-osuus	57,0 (9)	71,0 (10)
Ikä, vuotta	55,7 (9)	63,1 (10)
T2DM:n kesto, vuotta	6,02 (9)	9,0 (10)
Riskitekijät		
HbA1c, %-yksikköä	7,90 (9)	8,07 (10)
Systolinen paine, mmHg	129,40 (9)	135,47 (10)
Diastolinen paine, mmHg	78,70 (9)	76,67[b]
Kokonaiskolesteroli, mg/dl / mmol/l	161,64 / 4,18[a]	162,90 / 4,21[b]
HDL, mg/dl / mmol/l	43,95 / 1,14[a]	44,40 / 1,15[b]
LDL, mg/dl / mmol/l	71,79 / 1,86[a]	85,60 / 2,21[b]
Triglyseridit, mg/dl / mmol/l	103,19 / 1,17[a]	170,50 / 1,93[b]
Painoindeksi, kg/m2	29,20 (9)	30,62[b]
eGFR, ml/min/1,73m2	89,00 (9)	74,04[b]
Hemoglobiini, gr/dl	14,50 (57)	14,5 (57)
Valkosolut, 106/ml	6,80 (57)	6,8 (57)
Pulssi, lyöntiä minuutissa	72,00 (57)	68,08 (57)
Vyötärö-lantiosuhde	0,93 (58)	0,93 (58)
Virtsan albumiinin ja kreatiniinin suhde, mg/mmol	3,10 (59)	19,3[b]
Seerumin kreatiniini, µmol/l	77,79a	97,24 (58)
Seerumin albumiini, g/dl	4,75a	3,9 (58)
Tupakointi, %-osuus	11,6 (60)	13,2[b]
Savuketta/päivä	15,00 (61)	3 (62)
Alkoholin kulutus, dl/viikko	1,77 (63)	0,85 (64)
Sydän- ja verisuonisairaudet		
Sydäninfarkti, %-osuus	0	46,6 (10)
Angina, %-osuus	0	29,0[b]
Ääreisvaltimotauti, %-osuus	0	20,8 (10)
Aivohalvaus, %-osuus	0	23,3 (10)
Sydämen vajaatoiminta, %-osuus	0	10,1[c]
Eteisvärinä, %-osuus	0	0
LVH, %-osuus	0	0
Munuaiskomplikaatiot		
Albuminuria, %-osuus	2,7[a]	19,5[b]
Merkittävä albuminuria, %-osuus	0,6[a]	0
Loppuvaiheen munuaistauti, %-osuus	0,12[a]	0
Silmäsairaudet		
Taustaretinopatia, %-osuus	4,7[a]	11,0[b]
Proliferatiivinen retinopatia, %-osuus	0	11,0[b]
Vakava näön menetys, %-osuus	0	0
Makulopatia, %-osuus	0,1[a]	0
Kaihi, %-osuus	5,8[a]	0
Jalkahaavakomplikaatiot*		
Ei-infektoitunut jalkahaava, %-osuus	0,9[a]	0,6[b]
Muut	Muut	Muut
Neuropatia, %-osuus	8,2[a]	31,3[b]
Masennus, %-osuus	3,1[a]	0

*eGFR: arvioitu glomerulusten suodatusnopeus; LVH: sydämen vasemman kammion hypertrofia. *Seuraaviin oletettu 0 %-osuus tietojen puuttumisen vuoksi: infektoitunut jalkahaava, parantunut jalkahaava, amputaatio. [a,b]Clinical Trial Report, BI data on file [c]Epäsuora hoitovertailu (15).*