

# Erilaiset näkökulmat terveystalousarvioinneissa

Vastaus liittyen Heini Salon, Essi Wikmanin ja Tuuli Karppisen kirjeeseen ”Epäjohdonmukaiset tulokset iäkkäiden pneumokokkrokottamisen arvioinnissa” (Dosis 4/2019, s. 400)

## → Petri Mankinen\*

proviisori, konsultti, ESiOR Oy,  
petri.mankinen@esior.fi

## → Erkki Soini

TtM (terveystalous),  
toimitusjohtaja, ESiOR Oy

## → Miika Linna

dosentti, tutkijatohtori,  
Aalto yliopisto

## → Juha Turunen

FaT, RWD Manager,  
Pfizer Oy

## → Janne Martikainen

professori,  
Itä-Suomen yliopisto

## → Juha Laine

dosentti, terveystalospäällikkö,  
Pfizer Oy

\*Kirjeenvaihto

**K**iitämme kirjoittajia (Salo ym. 2019) mielenkiinnosta artikkeliamme (Mankinen ym. 2019) kohtaan ja siitä esitetyistä kommentteista. Selvennämme tässä vastauksessa perusteita valitsemallemme lähestymistavalle sekä taustoitamme asiaa.

Eräät artikkelimme kirjoittajat esittivät noin yhdeksän vuotta sitten kehitysehdotuksia rokotteiden taloudellisesta arvioinnista Suomessa (Laine ym. 2010a). Ehdotus otettiin tuolloin vastaan kriittisesti (Salo ym. 2010), mihin vastasimme (Laine ym. 2010b). Toistaiseksi esimerkiksi aikuisten pneumokokkrokotuksista ei ole Suomessa julkaistu tieteellistä taloudellista arviointia muuten kuin toimestamme.

Tutkimme artikkelissamme (Mankinen ym. 2019) eri tarkastelunäkökulmien vaikutusta terveysteknologian kustannusvaikuttavuustuloksiin PICOSTEPS-kehikossa (Soini 2017). Rokottaminen valikoitui esimerkkitapaukseksi tutkimukseemme, koska kyseessä on preventio ja joidenkin yksilöiden kohdalla asiaan liittyy myös sairauden hoitoa.

### Esitettyjen tutkimustulosten loogisuuden tarkastelu

Populaation koko ja jakautuminen riskiryhmiin ikäryhmittäin oli seuraava: 65–74-vuotiaat: 677 518 henkilöä, 65,9 prosenttia matala, 30,7 prosenttia keskikorkea, ja 3,4 prosenttia korkea riski; 75–84-vuotiaat: 355 635 henkilöä, 55,2 prosenttia matala, 40,3 prosenttia keskikorkea, 4,5 prosenttia korkea riski; 85–99-vuotiaat: 145 311 henkilöä, 52,2 prosenttia matala, 43,1 pro-

senttia keskikorkea, 4,8 prosenttia korkea riski. Riskiryhmittäin jaettuja tautitapahtumien määriä ei ole käytettävissä käytetyn mallin rakenteesta johtuen, joten emme pysty raportoimaan niitä.

Tutkimuksemme alaryhmäanalyysissä populaation koko on pysynyt samana kuin perusanalyysissä (Mankinen ym. 2019). Tällöin tautitaakka ei summaudu alaryhmäanalyysien perusteella. Samoin kustannusten ei ollut tarkoitus jakautua alaryhmien kesken, vaan jokaisessa alaryhmäanalyysissä kustannukset muodostuvat koko populaation havainnoilla. Kuten artikkelimme menetelmäosiossa toteamme, rokoteteho on oletettu pienemmäksi korkean riskin populaatiossa, mikä osaltaan selittää korkean riskin populaation rokottamisella saavutettavia huonompia kustannusvaikuttavuustuloksia.

Toinen tuloksiin vaikuttava seikka on se, että muut syöteparametrit on oletettu alaryhmäanalyysissä keskiarvoltaan perusskenaariota vastaavaksi. Kuten Salo ym. (2019) toteaa, todellisuudessa muun muassa ilmaantuvuus ja tautitapahtumien kustannukset ovat korkeammat korkeassa riskissä olevilla, jolloin heikompi rokoteteho kompensoituu kohdepopulaation suuremmalla tautitaakalla.

### Arvioinnissa käytettyjen muuttujien ja oletusten pohjana tutkimukset ja reaali maailman data

Salo ym. (2019) väittää, että käyttämämme oletuksen pohjana ei olisi tieteellinen näyttö. Käyttämämme oletukset perustuvat tieteellisiin lähteisiin, ja avaamme tässä kritiikin kohteeksi joutuneita oletuksiamme.

Analyyysissä on huomioitu rokotteen tehon aleneminen niin iän kuin riskiryhmänkin perusteella. Asia kuvataan artikkelimme (Mankinen ym. 2019) kappaleessa Taloudellisen arvioinnin menetelmät.

On totta, että oppikirjan (Plotkin ym. 2018) mukaan rokottamalla aikaansaadut vasta-ainepitoisuudet jäävät ikääntyneillä matalammaksi. Kirjoittajat (Salo ym. 2019) toteavat tämän johtavan siihen, että vasta-aineiden määrä laskee nopeammin alle suojaavan pitoisuuden. Aikuisille, mukaan lukien iäkkäät, ei ole kyetty määrittämään suojaavaa pneumokokki-vasta-aineiden pitoisuutta. Lapsilla on havaittu korrelaatio konjugaattirokotteiden aikaansaamien vasta-aineiden pitoisuuden ja vasta-aineiden toiminnallisen aktiivisuuden (OPA, opsonofagosyyttinen aktiivisuus) välillä (EMA 2011). Lapsilla vasta-aineiden toiminnallisuus (OPA-tulokset) korreloi suojan kanssa. Aikuisten vasta-aineiden toiminnallisuus PCV13-rokotuksen jälkeen on saman kaltainen kuin lasten vasta-aineiden toiminnallisuus PCV13-rokotuksen

jälkeen, ja tämän perusteella Euroopan lääkevirasto on hyväksynyt opsonofagosyyttisen aktiivisuuden osoittamisen riittäväksi osoitukseksi rokotteen toimimisesta aikuisilla (EMA 2011). Vasta-aineiden pitoisuuden lasku ei siis automaattisesti tarkoita sitä, että rokotteen teho hiipuu.

Kuten mainittu, rokotetehon aleneminen iän myötä otettiin analyysissä huomioon (Mankinen ym. 2019). Oletus, että 85 vuotta täyttäneille rokotteesta ei olisi mitään hyötyä, ei tutkimusnäytön valossa ole perusteltu. Yhdysvaltalaisessa real world data (RWD) -tutkimuksessa, joka tutki PCV13:n vaikuttavuutta 65 vuotta täyttäneessä väestössä (populaation mediaani-ikä 76 vuotta, 35,4 prosenttia oli iältään 80 vuotta tai vanhempia ja 88 prosentilla oli vähintään yksi keuhkokuumeen riskitekijä), PCV13:n teho rokoteserotyypistä keuhkokuumetta vastaan oli peräti 73 prosenttia (McLaughlin ym. 2018).

On totta, että pneumokokin aiheuttamien keuhkokuumeetapausten osuuteen kaikista keuhkokuumeista liittyy epävarmuutta. Käyttämämme Jokisen ym. (2001) (41 % pneumokokin aiheuttamia tauteja) tutkimuksen sekä Salon ym. (2019) esille nostaman Palmun ym. (2014) tutkimuksen (24 % pneumokokin aiheuttamia tauteja) ja Saidin ym. (2013) meta-analyysin (27 % pneumokokin aiheuttamia tauteja) lisäksi on tehty muitakin tutkimuksia. Esimerkiksi vuosina 2013–2018 toteutetussa brittiläisessä tutkimuksessa pneumokokki aiheutti 36,6 prosenttia keuhkokuumeista (Pick ym. 2019) ja vuosina 1996–2008 toteutetussa espanjalaisessa tutkimuksessa pneumokokki aiheutti 42 prosenttia keuhkokuumeista (Cilloniz ym. 2011). Kaikki diagnoosit tuskin tulevat merkittävä tai aiheuttajansa osalta testattua rekistereihin, jolloin rekisteritutkimus voi aliarvioida tautien (myös keuhkokuumeen) esiintymistä. Toisaalta kliinisissä tutkimuksissa tulokset osoittavat tehoa, eivät suoranaisesti vaikuttavuutta.

CAPiTA-aineistosta julkaistussa post hoc -analyysissä PCV13-rokotteen teho kaikkia (ei vain ensimmäistä) röntgenkuvasta todettuja keuhkokuumeita vastaan oli 6,7 prosenttia, ja kaikkia röntgenkuvan tai kliinisen kuvan perusteella todettuja keuhkokuumeita vastaan 8,1 prosenttia (Gessner ym. 2019). Ottaen huomioon tämän ja RWD-tutkimuksessa (McLaughlin ym. 2018) havaitun 73 prosentin tehon, analyysissä käyttämämme teho-oletus on tuskin merkittävän virheellinen pneumokokin aiheuttamien tautitapahtumien osuuteen liittyvästä epävarmuudesta huolimatta.

CAPiTA-tutkimuksessa pneumokokkipärisestä keuhkokuumeesta tai invasiivisesta pneumokokki-

taudista johtuvia kuolemia oli yhteensä 17 kappaletta (Bonten ym. 2015), joten rokottamisen vaikutusta kuolleisuuteen ei voida luotettavasti arvioida. Toisaalta Salon ym. (2019) oletus, että keuhkokuumeeseen kuolevat iäkkäät kuolisivat joka tapauksissa muihin sairauksiin, on ongelmallinen. Samoin heidän oletuksensa keuhkokuumeiden ehkäisyllä saavutettavan kuolleisuushyödyn perusteettomuudesta on reaali maailman datan valossa erikoinen.

Analyysissä populaationa käytettiin suomalaisia perusväestöä, jolle riskiryhmät määritettiin koko Suomen väestön kattavien Kansaneläkelaitoksen erityiskorvausosuuksien mukaan. Populaation taustakuolleisuutena käytettiin koko väestön kuolleisuutta ikäryhmittäin pois lukien keuhkokuumeesta johtuvat kuolemat (Mankinen ym. 2019). Koko väestön kuolleisuusdatassa ovat mukana niin terveet kuin monisairaat henkilöt, jolloin taustakuolleisuus huomioi muiden sairauksien vaikutuksen kuolleisuuteen. Pneumokokkitautien vähenemisestä johtuva kuolleisuuden väheneminen on perusteltavissa oleva ilmiö, jolle on perusteltua laskea elinaikahyötyä.

13 000 euron terveys- ja sosiaalikulannukset perustuivat ennen pneumoniata ja pneumonian jälkeen laskettujen kustannusten aikaan suhteutettujen kertymäintensiteettien erotukseen. Toisin sanoen nämä kustannukset huomioivat mallinnuksen aikavälillä tapahtuneen, ikään ja muuhun sairastavuuteen liittyneiden kustannusten muutokset.

Kaiken kaikkiaan rokotearvioinneissa ja muissa terveysteknologioiden taloudellisissa arvioinneissa on vaikeaa löytää yksiselitteisen oikeita parametriarvoja kustannusten tai muidenkaan syötetietojen osalta. Myös mallintaminen kokonaisuutena on aina väistämättä yksinkertaistus todellisuudesta, jolloin kompromisseja ja erilaisia oletuksia joudutaan lähestymistavasta riippumatta tekemään.

Mallintamisen käyttöön päätöksenteon tukena liittyvää epävarmuutta voidaan osaltaan vähentää käyttämällä mahdollisuuksien mukaan RWD:aa joko mallinnuksen tukena tai täydentäjänä. Esittämässämme analyysissä RWD oli käytössä mainitun keuhkokuume-episodin kokonaiskustannusten arvioinnissa terveys- ja sosiaalihuollon näkökulmassa.

Vaikka mallissa käytetty kustannusten arvio (13 000 euroa), jota käytettiin vain sote-näkökulmassa, sisältää epävarmuutta liittyen muuhun kuin keuhkokuume-episodiin liittyvään palvelujen käyttöön, arviota voidaan pitää riittävän luotettavana havainnollistamaan näkökulmaeroista johtuvia eroja kustannusten huomioimisessa. Keuhkokuume-episodin kustannuksista

on rekisteritutkimustietoa myös muun muassa Tanskasta (Brogaard ym. 2015). Tutkimuksen mukaan sairaalahoitoon pneumoniata aiheuttaa 24 155 USD:n lisäkustannukset sosiaali- ja terveydenhuollolle terveeseen verrokkiväestöön verrattuna jo puolen vuoden tarkastelujakson aikana (Brogaard ym. 2015). Tähän verrattuna 13 000 euron kustannusarviotamme voidaan pitää konservatiivisena.

#### Ehdotuksia jatkotutkimusaiheiksi

Investointipäätösten osalta epävarmuutta voidaan vähentää riskinjaolla, jossa terveysteknologian lopullinen hinta tilaajalle sovitaan vaikuttavuusperusteisesti. Vaikuttavuutta seurataan teknologian käyttöönoton jälkeen ja kustannukset tasataan havaittuun vaikuttavuuteen perustuen. Rokottaminen on hyvä esimerkki terveysteknologiasta, jonka kustannusvaikuttavuuden epävarmuutta voidaan riskinjaolla vähentää.

Kokemuksemme mukaan on erittäin tärkeää, että kaikilla toimijoilla on mahdollisuus esittää kustannusvaikuttavuuslaskelmia samaan tapaan kuin niitä toimitetaan esimerkiksi lääkkeitä Lääkkeiden hintalautakunnalle ja Fimealle. Minkään taloudellisia arvioita suorittavan tahon tekemät tekniset ratkaisut ja arvovalinnat eivät lähtökohtaisesti ole kiistattomia ja yksiselitteisiä, koska ne ovat nimenomaisesti valintoja. Mielestämme avoin keskustelu taloudellisesta arvioinnista on hyödyllistä, kuten myös analyysien julkaiseminen.

Olisimme myös mielellämme nähneet vastineessa (Salo ym. 2019) otettavan kantaa artikkelimme (Mankinen ym. 2019) päätutkimusaiheeseen, joka oli näkökulmien vaikutus. Valintojemme relevanttius erityisesti näkökulmien osalta oli kokemuksemme perusteella työssämme suurempi ja merkittävämpi haaste kuin yksittäinen tekninen yksityiskohta tai lähdevalinnan kysymys. Suomessa lääke- ja rokotearvioinneissa valittu näkökulma on usein kapea, minkä vuoksi hoitomenetelmien yhteiskunnalliset hyvinvointivaikutukset (ml. positiiviset ulkoisvaikutukset) tulevat helposti aliarvioitua.

#### Sidonnaisuudet

ES on myös ESiOR Oy:n osakas. JM on myös ESiOR Oy:n osakas. ESiOR Oy tuottaa konsultointi-, analytiikka- ja koulutuspalveluita lääke-, terveys-, elintarvike- ja muille tutkimusalan yrityksille, organisaatioille ja hankkeille. ML on saanut konsulttipalkkioita lukuisilta eri lääke- ja terveysalan yrityksiltä sekä julkisilta terveydenhuollon toimijoilta.

## KIRJALLISUUS

Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbaas M ym. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 372: 1114–25, 2015

Brogaard S, Nielsen M, Albrechtsen T ym. Health care and social care costs of pneumonia in Denmark: a register-based study of all citizens and patients with COPD in three municipalities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10: 2303–2309, 2015.

Cilloniz C, Ewig S, Polverino E ym. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 66: 340–346, 2011.

European Medicines Agency, Prevenar 13 Assessment report, EMEA/H/C/001104/II/0028, 22 September 2011

Gessner BD, Jiang Q, Van Werkhoven CH ym.: A public health evaluation of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine impact on adult disease outcomes from a randomized clinical trial in the Netherlands. *Vaccine* 37: 5777–5787, 2019

Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H ym. Microbial etiology of community-acquired pneumonia in the adult population of 4 municipalities in Eastern Finland. *Clin Infect Dis* 32: 1141–1154, 2001

Laine J, Soini E, Martikainen J. Taloudellisen arvioinnin asema terveydenhuollon menetelmien käyttöönotossa: Esimerkinä kansallinen rokotusohjelma. *Suom Laakaril* 65: 1019–1024, 2010a.

Laine J, Soini E, Martikainen J. Toiveena taloudellisen arvioinnin lisääntyvä hyödyntäminen. *Suom Laakaril* 65: 1025–1026, 2010b.

McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE ym.: Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against hospitalization for community-acquired pneumonia in older US adults: A test-negative design. *Clin Infect Dis* 67: 1498–1506, 2018.

Palma AA, Saukkoriipi A, Snellman M, ym.: Incidence and etiology of community-acquired pneumonia in the elderly in a prospective population-based study. *Scand J Infect Dis* 46: 250–259, 2014

Pick H, Daniel P, Rodrigo C ym. Pneumococcal serotype trends, surveillance and risk factors in UK adult pneumonia, 2013–2018. *Thorax* Epub ahead of print [8 Oct 2019]. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213725

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM: Plotkin's Vaccines. 7. painos. Elsevier, 2018

Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, ym.: Estimating the Burden of Pneumococcal Pneumonia among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Techniques. *PLoS ONE* 8: e60273, 2013

Salo H, Leino T, Kilpi T. Rokotusohjelman päätöksentekoprosessi etenee johdonmukaisesti sidosryhmiin tukeutuen. *Suom Laakaril* 65: 1024–1025, 2010.

Soini E. Biologisten lääkkeiden kustannusvaikuttavuus nivelsoriaasin hoidossa. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 1.3.2017 (viitattu 11.11.2019). Saatavilla: <https://www.kaypahoito.fi/nix02465>