

TUUMORINEKROOSITEKIJÄN SALPAAJIEN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS
SELKÄRANKAREUMAN HOIDOSSA

Satu Nenonen
Helsingin yliopisto
Farmasian tiedekunta
Farmakologian ja
lääkehoidon osasto
Kesäkuu 2017



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Farmasian tiedekunta		Osasto - Sektion - Department Farmakologian ja lääkehoidon osasto	
Tekijä - Författare - Author Satu Nenonen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Tuumorinekroositekijän salpaajien kustannusvaikuttavuus selkärankareuman hoidossa			
Oppiaine - Läroämne - Subject Lääketaloustiede			
Työn laji - Arbetets art - Level Pro gradu -tutkielma		Aika - Datum - Month and year Kesäkuu 2017	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 63 + 15 (liitteet)
Tiivistelmä - Referat - Abstract Selkärankareuma on tulehduksellinen reumasairaus, joka ilmenee tyypillisesti nuorella aikuisiällä. Selkärankareuman oireisiin kuuluu levossa pahentuva tulehduksellinen selkäkipu, lanne- ja rintarangan jäykkyys sekä perifeeriset tulehdukset. Pohjoiseurooppalaisen väestön keskuudessa selkärankareumaa esiintyy 0,2–0,5 %:lla. Selkärankareumapotilaiden kuolleisuus on noin 50 % väestön keskiarvoa korkeampi. Selkärankareumaa hoidetaan ensisijaisesti fysioterapialla sekä tulehduskipulääkkeillä. Potilaille, jotka eivät saa näistä riittävää apua, voidaan käyttää myös TNF-salpaajia. Suomessa on markkinoilla viisi selkärankareuman hoitoon käytettävää TNF-salpaajaa: infliksimabi, etanersepti, adalimumabi, golimumabi ja sertolitsumabipegoli. Vuonna 2015 TNF-salpaajista lääkekorvausta saaneen potilaan keskimääräinen lääkekustannus Suomessa oli yli 12 000 euroa. TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa muuhun hoitoon, kuten tulehduskipulääkkeisiin tai tavanomaisiin reumalääkkeisiin verrattuna on tutkittu laajasti, mutta kustannusvaikuttavuuksien eroista TNF-salpaajien välillä on vähemmän tietoa. Valtaosa tutkimuksista on satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin perustuvia mallinnuksia. Tässä työssä tarkasteltiin TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa käsittelevää kirjallisuutta ja toteutettiin suomalaisen biologisten lääkkeiden rekisteritietoon pohjautuva potilaskohtainen mallinnustutkimus. Mallinnuksella selvitettiin TNF-salpaajien (infliksimabi, etanersepti, adalimumabi ja golimumabi) kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa potilaan ensimmäisenä biologisena lääkehoitona verrattuna toisiin TNF-salpaajiin. Mallinnus toteutettiin elinikäisessä aikahorisontissa ja siinä huomioitiin suorat kustannukset vuoden 2015 tasolla. Mallinnuksen lopputuloksena havaittiin adalimumabin, infliksimabin sekä golimumabin dominoivan etanerseptia. Suurin vaikuttavuus saavutettiin golimumabilla, kun taas alhaimmat kustannukset olivat infliksimabilla. Golimumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde infliksimabiin verrattuna oli 63 840 €/QALY. Herkkyysanalyseissä havaittiin mallin olevan erittäin herkkä TNF-salpaajien hinnoille. Niiden lisäksi herkkyttä havaittiin myös diskonttokoron muutoksille sekä mallin aikahorisontille.			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords selkärankareuma, TNF-salpaajat, infliksimabi, etanersepti, adalimumabi, golimumabi, kustannusvaikuttavuus, potilaskohtainen simulaatio			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Farmasian tiedekunta, Farmakologian ja lääkehoidon osasto			
Muita tietoja - Övriga uppgifter - Additional information Ohjaaja: Kalle Aaltonen, FaT			



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Faculty of Pharmacy	Osasto - Sektion - Department Division of Pharmacology and Pharmacotherapy	
Tekijä - Författare - Author Satu Nenonen		
Työn nimi - Arbetets titel - Title Cost-effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis		
Oppiaine - Läroämne - Subject Pharmacoeconomics		
Työn laji - Arbetets art - Level Master's thesis	Aika - Datum - Month and year June 2017	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 63 + 15 (appendices)
Tiivistelmä - Referat - Abstract <p>Ankylosing spondylitis is an inflammatory rheumatoid disease, that is typically diagnosed in young adults. The symptoms include inflammatory back pain, rigidity in the lumbar and thoracic spines, and peripheral inflammations. The incidence of ankylosing spondylitis among northern European population ranges from 0.2 to 0.5%. The mortality rate of people with ankylosing spondylitis is about 50% higher than in the average population. First-line treatment for ankylosing spondylitis includes physiotherapy and NSAIDs. TNF inhibitors are used for patients whose symptoms cannot be controlled with first-line treatment. In Finland, there are five TNF inhibitors indicated for ankylosing spondylitis on the market: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, and sertolizumab pegol. In 2015, the average medication cost for a patient entitled to reimbursement for TNF inhibitors in Finland was over 12 000 €.</p> <p>The cost-effectiveness of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis compared to conventional care has been extensively studied, but there is less data on the differences between TNF inhibitors. In this thesis, previously published literature on the cost-effectiveness of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis was reviewed, and a patient-specific simulation model based on data from the National Register for Biologic Treatment in Finland was conducted. The aim of the simulation was to compare the cost-effectiveness of TNF inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab and golimumab) in the treatment of ankylosing spondylitis as the patient's first biological treatment compared to other TNF inhibitors. The simulation was conducted on a lifetime time horizon and incorporated direct health care and medication costs in 2015 euros. As conclusions of the model, all other TNF inhibitors were found dominant over etanercept. The greatest effectiveness was achieved with golimumab, while the costs were lowest with infliximab. The incremental cost-effectiveness ratio of golimumab compared to infliximab was 63 840 €/QALY. In sensitivity analyzes, the model was found to be very sensitive to TNF inhibitors' prices. In addition, sensitivity was also observed for the discount rate and time horizon used.</p>		
Avainsanat - Nyckelord - Keywords ankylosing spondylitis, TNF inhibitors, infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, cost-effectiveness, patient-level simulation model		
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited Faculty of Pharmacy, Division of Pharmacology and Pharmacotherapy		
Muita tietoja - Övriga uppgifter - Additional information Instructor: Kalle Aaltonen, PhD		

SISÄLTÖ

1	JOHDANTO	1
2	SELKÄRANKAREUMA	2
2.1	Tautiaktiivisuuden mittarit	4
2.2	Hoitomenetelmät	6
2.3	TNF-salpaajat selkärankareuman hoidossa	7
3	TNF-SALPAAJIEN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS SELKÄRANKAREU- MAN HOIDOSSA: KIRJALLISUUSKATSAUS	10
3.1	Kirjallisuushaku	11
3.2	Infliksimabi	12
3.3	Etanersepti	18
3.4	Adalimumabi	19
3.5	Alkuperäistutkimusten yhteenveto	19
3.6	HTA-raportit	20
4	TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	23
5	MALLINNUKSEN MENETELMÄT	25
5.1	Mallin lähtötiedot	26
5.2	Mallin rakenne	33
5.3	Epävarmuuden arviointi	36
6	TULOKSET	38
6.1	Herkkyyshanalyysit	44
6.2	Alaryhmäanalyysit	48
7	POHDINTA	50
8	JOHTOPÄÄTÖKSET	54
	KIRJALLISUUSLUETTELO	56

LIITTEET

LIITE 1 Kirjallisuushaun hakustrategia

LIITE 2 Regressiomallien selitysasteet sekä selittävät tekijät kertoimineen

LIITE 3 Julkisten menojen kuntatalouden hintaindeksi vuosina 2011 ja 2015

LIITE 4 Väestön kuolleisuus iän ja sukupuolen mukaan ryhmiteltynä

LIITE 5 Herkkyyshanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrät

LIITE 6 Alaryhmäanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrät

LYHENTEET

AIC	Akaike Information Criterion, Akaiken informaatiokriteeri
AS	Ankylosing Spondylitis, selkärankareuma
ASAS	Assesment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BMI	Body Mass Index, painoindeksi
CEA-käyrä	Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäikäyrä
CE-taso	Kustannusvaikuttavuustaso
CRP	C-reaktiivinen proteiini
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
EULAR	The European League Against Rheumatism
Hila	Lääkkeiden hintalautakunta
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen B27
HTA	Health Technology Assessment
HUI-3	Health Utility Index 3
HUS	Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio, inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR	National Institute for Health Research
QALY	Quality-Adjusted Life Year, laatu-painotettu elinvuosi
RCT	Randomized Controlled Trial, satunnaistettu kontrolloitu tutkimus
ROB-FIN	Suomen Reumatologisen yhdistyksen kansallinen biologisten lääkkeiden rekisteri
SpA	Spondylartriitti
TNF	Tumour Necrosis Factor, tuumorinekroositekijä
UK	United Kingdom, Yhdistynyt kuningaskunta
VAS	Visual Analog Scale
WTP	Willingness to Pay, maksuhalukkuuden kynnyisarvo

1 JOHDANTO

Selkärankareuma on tulehduksellinen reumasairaus, joka ilmenee tyypillisesti nuorella aikuisiällä alkavana selkäkipuna (Sieper ym. 2009). Muita selkärankareumaan liittyviä oireita ovat lanne- ja rintarangan jäykkyys sekä perifeeriset tulehdukset. Pitkälle edenneen selkärankareuman tyypillinen oire on selkänikamien välille muodostuvien luusiltojen aiheuttama selkärangan jäykistyminen. Pohjoiseurooppalaisen väestön keskuudessa selkärankareumaa esiintyy 0,2–0,5 %:lla (Raine ja Keat 2014). Selkärankareumapotilaiden kuolleisuus on noin 50 % väestön keskiarvoa korkeampi (Corbett ym. 2016; Lehtinen 1993).

Selkärankareumaa hoidetaan ensisijaisesti fysioterapialla sekä tulehduskipulääkkeillä (Braun ym. 2011). Potilaille, jotka eivät saa näistä riittävää apua, voidaan käyttää myös tuumorinekroositekijän (TNF) salpaaajia. TNF-salpaaajat ovat immunosuppressiivisia proteiinilääkkeitä, jotka on todettu tehokkaiksi selkärankareuman hoidossa (Maxwell ym. 2015). Suomessa on markkinoilla viisi selkärankareuman hoitoon käytettävää TNF-salpaaajaa: infliksimabi, etanersepti, adalimumabi, golimumabi ja sertolitsumabipegoli. Vuonna 2015 TNF-salpaaajista lääkekorvausta saaneen potilaan keskimääräinen lääkekustannus Suomessa oli 12 000 euroa (Suomen lääketilasto 2015).

TNF-salpaaajien kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa muuhun hoitoon (kuten tulehduskipulääkkeisiin tai tavanomaisiin reumalääkkeisiin) verrattuna on tutkittu laajasti, mutta kustannusvaikuttavuuksien eroista TNF-salpaaajien välillä on vähemmän tietoa. Valtaosa tutkimuksista on satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin perustuvia mallinnuksia. Tässä työssä tarkastellaan TNF-salpaaajien kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa käsittelevää kirjallisuutta ja toteutetaan suomalaisen biologisten lääkkeiden rekisteritietoon pohjautuva potilaskohtainen mallinnustutkimus. Mallinnuksella selvitetään TNF-salpaaajien kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa potilaan ensimmäisenä biologisena lääkehoitona verrattuna toisiin TNF-salpajiin.

2 SELKÄRANKAREUMA

Selkärankareuma (AS, ankylosing spondylitis) on monimuotoiseen spondylartriitien (SpA) ryhmään kuuluva tulehduksellinen reumasairaus. Yhteistä kaikille spondylartriitteihin kuuluville sairauksille on yhteys kudosanogeneeni HLA-B27:ään (human leukocyte antigen B27), epäsymmetriset, erityisesti alaraajoissa esiintyvät nivel-tulehdusoireet, sekä mahdollinen risti-suoliluunivelen tulehdus (sakroiliitti), nikamatulehdus (spondyliitti), jänneluuliitoksen tulehdus (entesiitti) ja silmän sisäisten osien tulehdus (uveiitti) (Sieper ym. 2006). Spondylartriitit jaotellaan aksiaalisiin ja perifeerisiin sen mukaan, ilmeneekö tulehduksellisia muutoksia pääasiassa risti-suoliluunivelten ja selkärangan alueella, vai perifeeristen nivelten alueella (Lipton ja Deodhar 2012). Perifeerisiin spondylartriitteihin kuuluvat nivelpsoriaasi, reaktiivinen artriitti, tulehduksellisiin suolistosairauksiin liittyvä artriitti sekä määrittämätön spondylartriitti. Aksiaalisiin spondylartriitteihin kuuluvat selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti, jotka ovat saman taudin jatkumoa. Kansainvälinen spondylartriitien arviointiyhteisö ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) on laatinut aksiaaliselle spondylartriitille taulukossa 1 esitetyt luokittelukriteerit, joiden perusteella aksiaalinen spondylartriitti voidaan diagnosoida (Rudwaleit ym. 2009). Selkärankareuman diagnosoimiseen käytetään modifioituja New York -kriteerejä (taulukko 2), joissa keskeisessä asemassa on röntgenkuvauksella havaitut risti-suoliluunivelten tulehdukselliset muutokset (Linden ym. 1984). ASAS-luokittelukriteerit kattavat selvästi laajemman ryhmän aksiaalista spondylartriittia sairastavia potilaita kuin modifioidut New York -kriteerit. Aksiaalista spondylartriittia sairastavista potilaista noin kolmasosalla tauti etenee selkärankareumaksi (Nordström 2016). ASAS-luokittelukriteerit mahdollistavat myös näiden potilaiden aieman diagnosoimisen sekä hoitoonpääsyn, koska taudin etenemisessä röntgenkuvauksessa ilmeneväksi sakroiliitiksi voi kestää vuosia (Corbett ym. 2016).

Aksiaalisen spondylartriitin ja selkärankareuman tyypillisin oire on alle 45-vuotiaana alkava tulehduksellinen selkäkipu, jota liikunta helpottaa, ja joka on pahimmillaan levon jälkeen (Sieper ym. 2009). Kipuun liittyy usein myös lanne- ja rintarangan alueella ilmenevää jäykkyyttä, joka helpottuu liikkuesssa. Noin puolella selkärangan-

Taulukko 1: ASAS-luokittelukriteerit aksiaaliseen spondylartriitille potilailla, joilla on alle 45-vuotiaana alkanut tulehduksellinen, vähintään 3 kuukautta jatkunut selkäkipu. Aksiaalinen spondylartriitti todetaan, jos ainakin toinen ASAS-luokittelukriteereistä täyttyy. (Rudwaleit ym. 2009)

ASAS-kriteerit	SpA-löydökset
Magneetti- tai röntgenkuvauksella todettu aktiivinen sakroiliitti ja vähintään 1 SpA-löydös	Tulehduksellinen selkäkipu Artriitti Entesiitti Uveiitti Daktyliitti
tai	Psoriaasi Chronin tauti/ulseratiivinen koliitti
HLA-B27-positiivisuus ja vähintään 2 muuta SpA-löydöstä	Hyvä vaste tulehduskipulääkkeille Suvussa esiintynyt SpA:a HLA-B27-positiivisuus Suurentunut CRP-pitoisuus

Taulukko 2: Modifioidut New York -kriteerit selkärankareuman diagnosoimiseksi. Selkärankareuma todetaan, jos sekä radiologisista että kliinisistä kriteereistä vähintään yksi täyttyy. (Linden ym. 1984)

Radiologiset kriteerit	Kliiniset kriteerit
Molemmilla puolilla vähintään tason 2 sakroiliitti	Alaselkäkipua ja jäykkyyttä, joita liikunta helpottaa, mutta lepo ei, on esiintynyt yli 3 kk ajan
Toisella puolella tason 3–4 sakroiliitti	Heikentynyt lammerangan liikkuvuus Heikentynyt rintarangan liikkuvuus

kareumapotilaista esiintyy myös perifeerisiä tulehduksia, kuten niveltulehduksia, jänneluuliitosten tulehduksia ja sormien tai varpaiden tulehduksellista turvotusta (daktyliitti). Selkärankareumapotilaista noin 30 %:lla esiintyy uveittia (Zeboulon ym. 2008). Myös uveiitti liittyy HLA-B27-kudosantigeeniin ja on selvästi yleisempää HLA-B27-positiivisilla potilailla. Psoriasista esiintyy 10 %:lla ja tulehduksellisia suolistosairauksia 5–10 %:lla AS-potilaista (Taurog ym. 2016). Osalle potilaista kehittyy sairauden myöhemmässä vaiheessa selkärankaa jäykistäviä syndesmofyyttejä, eli luusiltoja selkänikamien välille, joista johtuu pitkälle edenneelle selkärankareu-

malle tyypillinen bambunvartta muistuttava selkäranka (van Tubergen ym. 2012). Syndesmofyyttien kehittyminen on hieman yleisempää miehillä sekä iäkkäämmillä potilailla, mutta selkein ennuste uusien syndesmofyyttien muodostumiselle ovat aiemmat syndesmofyytit. Erityisesti sydesmofyyttejä kehittäneet potilaat ovat myös alttiita osteoporoosille (Karberg ym. 2005). Selkärankareumapotilailla on havaittu noin 50 % suurempi kuolleisuus verrattuna väestön keskiarvoon (Corbett ym. 2016; Bakland ym. 2011; Lehtinen 1993; Braun ja Pincus 2002). Tyypillisiä kuolinsyitä selkärankareumapotilaille ovat verenkiertoelimistöön liittyvät syyt, sekundaarinen amyloidoosi ja selkärangan murtumat. Aksiaalisen spondylartriitin esiintyvyys väestössä on noin 1 % ja se on yhtä yleistä sekä miehillä että naisilla (Raine ja Keat 2014). Selkärankareuman esiintyvyys pohjoiseurooppalaisen väestön keskuudessa on 0,2–0,5 % ja se on miehillä kolme kertaa yleisempää kuin naisilla.

2.1 Tautiaktiivisuuden mittarit

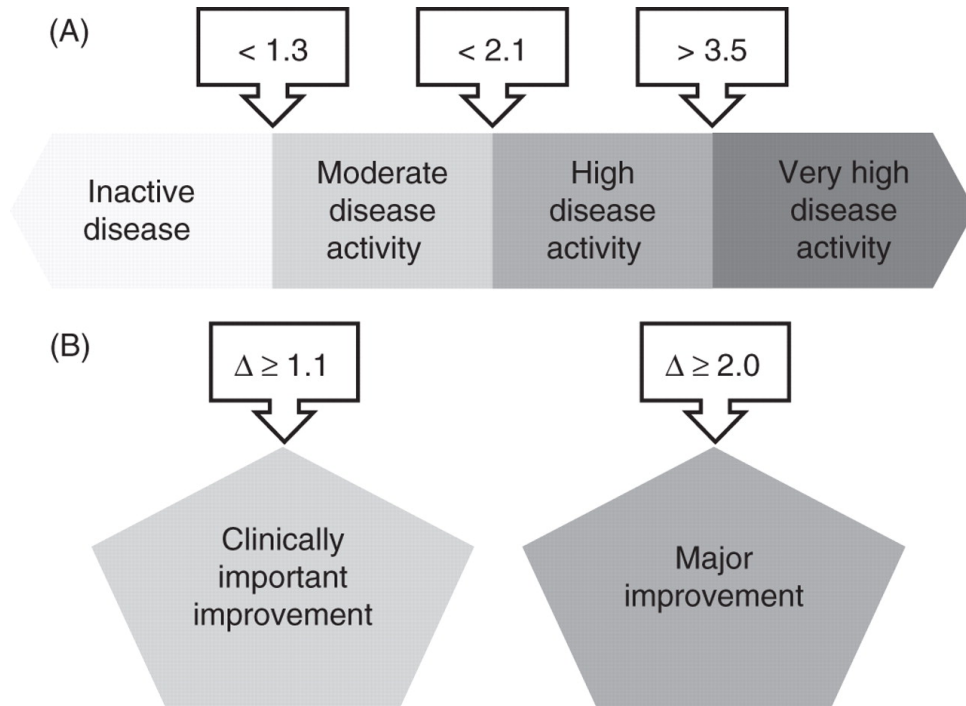
Selkärankareuman tautiaktiivisuuden ja oireiden mittaamiseen on kehitetty useita työkaluja, jotka toimivat apuvälineinä oireiden vaikeusasteen määrittämisessä sekä erilaisten hoitomenetelmien tehon ja vaikuttavuuden mittaamisessa (Zochling 2011). Mittaristot perustuvat potilaan omaan arvioon yleisestä toimintakyvystään sekä kokemiansa oireiden, kuten kivun, nivelturvotuksen ja jäykkyyden, vaikeustasosta. Potilaan täyttämän kyselylomakkeen perusteella tautiaktiivisuudelle lasketaan numeerinen arvo tiettyä, mittarille ominaista kaavaa hyödyntäen.

Yleisimmin käytettyjä selkärankareuman tautiaktiivisuuden mittareita ovat ASAS-ryhmän suosittelemat BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) ja ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). BASDAI ja BASFI ovat samankaltaisia, vuonna 1994 kehitettyjä kyselylomakkeisiin perustuvia mittareita (Calin ym. 1994; Garrett ym. 1994). BASDAI-lomake koostuu kuudesta kipua, arkuutta, turvotusta, jäykkyyttä ja uupumusta mittaavasta kysymyksestä. Vastaukset kysymyksiin kerätään joko asteikolla 0–10 tai VAS-janan (visual analog scale, 0–10 cm) avulla. Lopullinen tautiaktiivisuuden arvo BASDAI-mittarilla mitattuna on välillä 0–10, jossa 0

tarkoittaa inaktiivista tautia ja 10 maksimaalista tautiaktiivisuutta. BASFI-lomake koostuu 10 kysymyksestä, joiden painopiste on potilaan fyysisen toimintakyvyn sekä arkiaskareista suoriutumisen mittaamisessa. Vastaukset kerätään VAS-janan avulla ja lopullinen tautiaktiivisuuden arvo saadaan välillä 0–10, jossa 0 tarkoittaa, ettei potilaan toimintakyky ole ollenkaan heikentynyt, ja 10 maksimaalista toimintakyvyn heikkenemää.

ASDAS on vuonna 2008 ensimmäisen kerran julkaistu ASAS-ryhmän kehittämä mittari, joka poikkeaa kahdesta edellä esitellystä siten, että potilaan oman tautiaktiivisuusarvion lisäksi se ottaa huomioon serologisella tutkimuksella mitatun tulehdusarvon (Lukas ym. 2009; van der Heijde ym. 2009). Potilaan oma tautiaktiivisuusarvio kerätään neljällä, asteikolla 0–10 tai VAS-janan avulla arvoitetulla kysymyksellä. Serologinen tulehdusarvo määritetään joko C-reaktiivisen proteiinin pitoisuudella (CRP) tai laskolla, joskin CRP on näistä kahdesta suositellumpi vaihtoehto (van der Heijde ym. 2009). Lopullisen ASDAS-arvon alaraja on 0, joka tarkoittaa inaktiivista tautia, ja yläraja riippuu käytetystä tulehdusarvosta. ASDAS-arvon perusteella tautiaktiivisuus jaetaan neljään luokkaa, joita ovat inaktiivinen tauti, kohtalainen tautiaktiivisuus, korkea tautiaktiivisuus sekä hyvin korkea tautiaktiivisuus (Machado ym. 2011). ASDAS-arvon perusteella voidaan seurata myös tautiaktiivisuuden muutosta. ASDAS-arvon parantuminen jaetaan muutoksen suuruuden perusteella kahteen luokkaan, jotka ovat kliinisesti tärkeä parantuminen sekä merkittävä parantuminen. Kuvassa 1 on esitetty graafisesti tautiaktiivisuuden sekä tautiaktiivisuuden muutoksen luokittelut ASDAS-arvon perusteella.

Ennen ASDAS-mittarin kehittämistä BASDAI oli tärkein selkärankareuman tautiaktiivisuuden mittari kliinisessä tutkimuksessa ja potilastyössä (Machado ja Landewé 2013). BASDAI perustuu kuitenkin pelkästään potilaan omaan arvioon tautiaktiivisuudestaan, ja sen vuoksi viime vuosikymmenen aikana ASDAS on alkanut syrjäyttää sitä tärkeimpänä mittarina. ASDAS-mittarin on myös todettu olevan herkempi havaitsemaan muutosta tautiaktiivisuudessa (Pedersen ym. 2010) sekä tunnistamaan biologisesta lääkähoidosta hyötyvät potilaat (Fagerli ym. 2012; Vastesaeager ym. 2014). Suomessa BASDAI on kuitenkin edelleen tärkein kliinisessä potilastyössä käytetty mittari (Nordström D, henkilökohtainen tiedonanto 21.12.2016).



Kuva 1: ASDAS-arvon perusteella määritellyt aksiaalisen spondylartriitin ja selkärankareuman tautiaktiivisuusluokat ja muutostasot. A: Tautiaktiivisuus jaetaan neljään luokkaan, joita ovat inaktiivinen tauti (ASDAS alle 1,3), kohtalainen tautiaktiivisuus (ASDAS vähintään 1,3 ja alle 2,1), korkea tautiaktiivisuus (ASDAS vähintään 2,1 ja korkeintaan 3,5) ja hyvin korkea tautiaktiivisuus (ASDAS yli 3,5). B: Tautiaktiivisuuden muutos jaetaan kahteen luokkaan, jotka ovat kliinisesti tärkeä parantuminen (ASDAS-arvon muutos vähintään 1,1 yksikköä) ja merkittävä parantuminen (ASDAS-arvon muutos vähintään 2,0 yksikköä). (Machado ym. 2011)

2.2 Hoitomenetelmät

Suomessa ei tällä hetkellä ole virallista hoitosuositusta selkärankareumalle, mutta hoitokäytännöt mukailevat ASAS ja EULAR (The European League Against Rheumatism) -yhteisöjen yhdessä laatimaa suositusta selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin hoitoon (Braun ym. 2011; Nordström D: 2016). Uusimman ASAS/EULAR-suosituksen mukaan lääkkeettömän hoidon kulmakivi on fysioterapia sekä omatoimiset liikuntaharjoitteet, joiden teho selkärankareuman hoidossa on todettu systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa (Dagfinrud ym. 2008). Lääkehoidon ensilinjan vaihtoehtona pidetään tulehduskipulääkkeitä, joiden kipua ja jäykkyyttä lievittävä teho on hyvä (Escalas ym. 2010). Tulehduskipulääkkeiden jatkuva käyttö voi jopa estää tai hidastaa taudin etenemistä ja pysyvien vaurioiden muodos-

tumista (Wanders ym. 2005). Risti-suoliluunivelen ympäröivään kudokseen annettujen paikallisten kortisonipistosten on myös osoitettu olevan tehokkaita sakroiliitistä johtuvan kivun ja arkuuden lievittäjiä (Luukkainen ym. 1999).

Tulehdusta hillitsevien tavanomaisten reumalääkkeiden (DMARD, Disease Modifying Antirheumatic Drug), sulfasalatsiinin ja metotreksaatin, tehoa aksiaalisten oireiden hoitoon ei ole pystytty osoittamaan (Chen ym. 2013, 2014). Niitä voidaan kuitenkin käyttää, jos taudinkuvaan kuuluu perifeerisiä oireita (Braun ym. 2011). TNF-salpaajia (infliksimabi, etanersepti, adalimumabi, golimumabi ja sertolitsumabipegoli) suositellaan kaikille, jotka eivät saa riittävää tehoa tulehduskipulääkkeistä ja lääkkeettömästä hoidosta (Maxwell ym. 2015; Braun ym. 2011; Ward ym. 2016). Tehossa TNF-salpaajien välillä ei ole havaittu eroja selkärankareuman hoidossa (Liu ym. 2016). Niillä saattaa kuitenkin olla eroa selkärankareumaan liitännäisten perifeeristen tulehdusten hoidossa, jotka tulee ottaa huomioon lääkkeen valinnassa (Braun ym. 2011). Etanerseptia ei suositella toistuvista iriiteistä ja tulehduksellisista suolistosairauksista kärsiville selkärankareumapotilailla, koska näiden oireiden puhkeamisen on havaittu olevan todennäköisempää etanerseptin kuin infliksimabin tai adalimumabin kanssa (Ward ym. 2016). Muilla biologisilla lääkkeillä, kuten abataseptilla, tosilitsumabilla ja rituksimabilla, ei ole havaittu tehoa selkärankareuman hoidossa TNF-salpaajahoitoon vastaamattomilla potilailla (Song ym. 2011; Sieper ym. 2013; Song ym. 2010). Uuden, vuonna 2015 myyntiluvan Euroopassa saaneen interleukiini-17A-salpaaja sekukinumabin tehosta TNF-salpaajahoitoon vastaamattomilla selkärankareumapotilailla on kuitenkin saatu rohkaisevia tuloksia (Sieper ym. 2017). Potilaille, joilla on pitkälle edennyt lonkan niveltulehdus ja kova kipu lonkan alueella voidaan harkita myös lonkan tekonivelleikkausta (Braun ym. 2011; Ward ym. 2016).

2.3 TNF-salpaajat selkärankareuman hoidossa

TNF-salpaajat (infliksimabi, etanersepti, adalimumabi, golimumabi ja sertolitsumabipegoli) on useissa kirjallisuuskatsauksissa todettu tehokkaiksi selkärankareuman ja aksiaalisen spondylartriitin hoidossa (Maxwell ym. 2015; Corbett ym.

2016; Taurog ym. 2016; NICE 2016; Liu ym. 2016). TNF-salpaajien vaikutus perustuu tuumorinekroositekijän toiminnan estoon. TNF on pääasiassa makrofagien erittämä sytokiini, joka saa aikaan useita tulehdusta välittäviä reaktiota (Eigler ym. 1997). Selkärankareumaan on liitetty tavanomaista suurempi seerumin TNF-pitoisuus (Gratacós ym. 1994; Bal ym. 2007) sekä TNF:n lähetti-RNA:n pitoisuus risti-suoliluunivelen kudospäätteissä (Braun ym. 1995). Infliksimabi, adalimumabi, golimumabi ja sertolitsumabipegoli ovat monoklonaalisia vasta-aineita, jotka sitoutuvat TNF-proteiiniin, estävät sen kiinnittymisen reseptoriinsa ja salpaavat TNF-välitteisen signaalin kulun (Corbett ym. 2016). Etanersepti on ihmisen TNF-reseptorin ja immunoglobuliini G1:n osista koostuva fuusioproteiini, niin sanottu liukoinen TNF-reseptori, joka estää kilpailevasti TNF:n sitoutumista reseptoreihinsa.

Infliksimabi on ensimmäinen markkinoille tullut TNF-salpaaja. Se annetaan kahden tunnin kestoisena infuusiona laskimoon terveydenhuollon yksikössä (Remicade: valmisteyhteenveto, 2016). Infliksimabin valmisteyhteenveton mukainen annos selkärankareuman hoidossa on 5 mg/kg. Hoidon ensimmäisen 6 viikon aikana infliksimabi annetaan kolme kertaa viikoilla 0, 2 ja 6, jonka jälkeen hoitoa jatketaan antamalla annos 6–8 viikon välein. Infliksimabille on markkinoilla myös alkuperäisvalmisteelle vertailukelpoinen biologinen lääke, eli biosimilaari. Infliksimabia lukuun ottamatta kaikki muut TNF-salpaajat annostellaan ihon alle ja niistä on markkinoilla valmisteita, jotka mahdollistavat lääkkeen annon potilaan omasta tai lähiomaisen toimesta. Etanerseptin annos selkärankareuman hoidossa on 25 mg kahdesti viikossa tai 50 mg kerran viikossa (Enbrel: valmisteyhteenveto, 2016). Adalimumabi annostellaan kahden viikon välein ja sen kerta-annos on 40 mg (Humira: valmisteyhteenveto, 2016). Golimumabin annos on 50 mg ja se annetaan kerran kuukaudessa (Simponi: valmisteyhteenveto, 2017). Sertolitsumabipegoli on viimeisimpänä markkinoille tullut TNF-salpaaja. Sen aloitusannos on 400 mg, joka annetaan ensimmäisen 4 viikon aikana 3 kertaa (Cimzia: valmisteyhteenveto, 2016). Aloitusannoksen jälkeen hoitoa jatketaan antamalla joko 200 mg kahden viikon välein tai 400 mg 4 viikon välein. TNF-salpaajien arvonlisäverottomat vähittäismyyntihinnat Suomessa vaihtelevat noin 6 700 eurosta 14 000 euroon potilasta kohti vuodessa, infliksimabin

ollessa lääkkeitä halvin ja sertolitsumabipegolin ja adalimumabin kalleimpia (Kansaneläkelaitos: lääketietokanta, 2017). Vuonna 2015 TNF-salpaajista lääkekorvausta saaneiden potilaiden keskimääräinen lääkekustannus potilasta kohti Suomessa oli yli 12 000 euroa ja kokonaiskustannus yli 120 miljoonaa euroa (Suomen lääketilasto 2015).

Vuonna 2011 julkaistun Cochrane-katsauksen perusteella biologisten lääkkeiden käyttäjillä on plasebohoitoon verrattuna suurempi riski sairastua vakaviin infektioihin ja piilevän tuberkuloosin uudelleenpuhkeamiseen, saada haittavaikutuksia yleisesti sekä keskeyttää lääkehoito haittatapahtuman seurauksena (Singh ym. 2011). Katsauksessa tarkasteltujen satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten (RCT) mediaanikestoaike oli 6 kuukautta ja ne käsittelivät TNF-salpaajien lisäksi myös muita biologisia lääkkeitä. TNF-salpaajista sertolitsumabipegolilla havaittiin suurentunut riski vakaviin infektioihin ja infliksimabilla haittavaikutuksiin sekä haittakeskeytyksiin yleisesti. TNF-salpaajien käyttöä selkärankareuman hoidossa käsittelevissä katsauksissa TNF-salpaajien on havaittu olevan pääosin hyvin siedettyjä, eikä kovin vahvaa näyttöä lisääntyneelle infektioriskille ole saatu (Maxwell ym. 2015; Ren ym. 2013; Machado ym. 2013). Tyypillisimpiä TNF-salpaajien haittavaikutuksia selkärankareumapotilailla ovat pistoskohdan ihoreaktiot sekä ylähengitystieinfektiot (Ren ym. 2013). Haittatapahtumien lisäksi myös TNF-salpaajien immunogeenisyys, eli kyky saada elimistö muodostamaan vasta-aineita lääkeainetta vastaan, voi olla syynä TNF-salpaajahoidon keskeytykselle. Vuonna 2013 julkaistun systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin mukaan vasta-aineiden muodostuminen voi heikentää TNF-salpaajan tehoa jopa 80 % (Garcês ym. 2013). Toinen merkittävä havainto katsauksessa oli, että immunosuppressanttien, erityisesti metotreksaatin, samanaikainen käyttö vähensi vasta-aineiden aiheuttamaa tehon laskua. Lääkkeen vaihtaminen TNF-salpaajasta toiseen on todettu kannattavaksi potilailla, jotka eivät ole saaneet vastetta TNF-salpaajaan tai se on hävinnyt (Coates ym. 2008).

3 TNF-SALPAAJIEN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS SELKÄRANKAREUMAN HOIDOSSA: KIRJALLISUUSKATSAUS

Kustannusvaikuttavuusanalyysien tarkoituksena on tarkastella terveydenhuollon hoitomenetelmien käytöstä aiheutuvia kustannuksia suhteessa niistä saatavaan hyötyyn verrattuna jo käytössä oleviin hoitomenetelmiin (Drummond ym. 2015). Kustannuksia voidaan tarkastella eri näkökulmista, esimerkiksi maksajan, terveydenhuollon tai yhteiskunnan näkökulmasta. Näkökulmasta riippuen, tarkasteltaviin kustannuksiin voidaan ottaa mukaan suoria ja epäsuoria kustannuksia. Suorilla kustannuksilla tarkoitetaan sairaudesta tai hoitomenetelmästä välittömästi aiheutuvia kustannuksia, kuten lääkkeiden, laitteiden tai terveydenhuollon palvelujen kustannuksia. Epäsuorilla kustannuksilla tarkoitetaan sairaudesta tai hoitomenetelmästä aiheutuvia välillisiä kustannuksia, kuten alentuneesta työkyvystä ja sairauspoissaoloista aiheutuvia tuottavuuskustannuksia. Suorat kustannukset arvotetaan suoraan markkinahintojen perusteella, esimerkiksi käytettyjen lääkkeiden hankintahintojen sekä terveydenhuollon yksikkökustannusten mukaan. Epäsuorien kustannusten arvottaminen sen sijaan on vaikeampaa, koska niillä ei ole selkeää markkinahintaa. Tämän vuoksi epäsuorien kustannusten arvottamiseen on kehitetty erilaisia menetelmiä, kuten inhimillisen pääoman menetelmä (Weisbrod 1961) ja kitkakustannusmenetelmä (Koopmanschap ym. 1995). Inhimillisen pääoman menetelmässä yksilön katsotaan olevan tuotannontekijä, jonka terveydentilan arvo riippuu hänen ansaintakyvystään kyseisessä terveydentilassa (Weisbrod 1961; Drummond ym. 2015). Inhimillisen pääoman menetelmällä tuottavuuskustannukset muutetaan rahaksi yleensä työpoissaolojen määrän sekä keskiarvopalkan perusteella. Inhimillisen pääoman menetelmää on kritisoitu siitä, että se ottaa huomioon vain työssäkäyvien henkilöiden työkykyyn vaikuttavat muutokset terveydentilassa, ja että se yliarvioi yhteiskunnalle koituvia tuottavuuskustannuksia (Drummond ym. 2015). Kitkakustannusmenetelmällä arvioidut tuottavuuskustannukset ovat yleensä selvästi pienemmät kuin inhimillisen pääoman menetelmällä arvioidut tuottavuuskustannukset. Kitkakustannusmenetelmässä työpoissaolojen kustannukset huomioidaan vain niin sanotulta kitkaperiodilta, eli siltä ajalta, joka kuluu poissaolevan työntekijän korvaamisessa uudella työntekijällä ja tuottavuuden palauttamisessa ennalleen (Koopmanschap ym.

1995).

Hoitomenetelmien vaikuttavuutta, eli vaikutusta terveydentilaan voidaan mitata useilla erilaisilla mittareilla (Drummond ym. 2015). Vaikuttavuuden mittana voidaan käyttää esimerkiksi erilaisia kliinisiä tai fysiologisia mittareita, lisäelinvuosia tai terveyteen liittyvään elämänlaatua. Elämänlaadun mittaamiseen on kehitetty useita erilaisia, usein kyselylomakkeisiin perustuvia mittareita. Sairausspesifit mittarit mittaavat tiettyyn sairauteen liittyvää elämänlaatua, kun taas geneeriset mittarit mittaavat yleistä terveyteen liittyvää elämänlaatua. Tyypillisesti geneeriset mittarit antavat elämänlaadulle lukeman välillä 0–1, jossa 1 tarkoittaa täydellistä terveydentilaa ja 0 huonointa mahdollista terveydentilaa. Kuitenkin joillain mittareilla myös negatiiviset arvot ovat mahdollisia, kuten esimerkiksi Yhdistyneen kuningaskunnan väestölle sovitetulla EuroQol 5 dimensions (EQ-5D)-mittarilla (Dolan 1997). Geneerisellä mittarilla mitattua elämänlaatupainoa käytetään kertoimena laskettaessa laatu painotettuja elinvuosia (QALY, quality adjusted life years) (Drummond ym. 2015). Kustannusvaikuttavuusanalyysia, jossa vaikuttavuuden mittana on käytetty laatu painotettuja elinvuosia, kutsutaan myös kustannus-utiliteettianalyysiksi. Kustannusvaikuttavuusanalyyseistä saatavat tulokset ilmoitetaan inkrementaalina kustannusvaikuttavuussuhteina (ICER), eli yhdestä, tarkasteltavalla hoitomenetelmällä saavutettavasta laatu painotetusta lisäelinvuodesta kertyvinä lisäkustannuksina suhteessa vertailuhoitoon. Tulevaisuudessa syntyvissä kustannuksissa ja hyödyissä tulee huomioida aikaprefereenssin vaikutus. Aikapreferenssillä tarkoitetaan sitä, että nykyhetkellä saavutettavia hyötyjä arvostetaan enemmän, kuin tulevaisuudessa saatavia hyötyjä. Kustannusvaikuttavuusanalyyseissa aikapreferenssi huomioidaan muuntamalla kustannukset ja hyödyt nykyarvoon diskonttaamalla.

3.1 Kirjallisuushaku

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa käsittelevää kirjallisuutta. Kirjallisuushaku toteutettiin MEDLINE (Ovid) -tietokannassa 7.3.2017 ja katsaukseen otettiin mukaan kaikki täydellisen kustannus-utiliteettianalyysin sisältävät julkaisut, joissa tarkastellaan

yhtä tai useampaa TNF-salpaajaa verrattuna muuhun hoitoon selkärankareumapotilailla. Tarkka hakustrategia on esitetty liitteessä 1. Haun tuloksena saatiin 54 julkaisua, joista duplikaattien poiston jälkeen jäi jäljelle 49. Näistä 32 jätettiin kirjallisuuskatsauksesta pois otsikon tai tiivistelmän perusteella ja neljä kokotekstin perusteella. Jäljelle jääneistä 13 julkaisusta kolmesta ei ollut kokotekstiä saatavilla. Näistä kolmesta kahta oli kuitenkin käsitelty katsaukseen mukaan otetussa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa (Gaujoux-Viala ja Fautrel 2012), joten ne voitiin ottaa mukaan katsaukseen. Mukaanottokriteerit täyttäviä julkaisuja jäi siis jäljelle yhteensä 12. Näistä 9 oli alkuperäisiä kustannus-utiliteettianalyyseja, yksi oli systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja kaksi olivat Yhdistyneen kuningaskunnan (UK) terveystutkimukseen perehtyneen instituutti NIHR:n (National Institute for Health Research) HTA (health technology assessment) -raportteja (McLeod ym. 2007; Corbett ym. 2016). HTA-raportteja tarkastellaan kappaleen lopussa tarkemmin.

Kirjallisuuskatsauksen mukaanottokriteerit täyttäneistä 9 alkuperäistutkimuksesta viisi käsitelivät infliksimabia, kaksi etanerseptia, yksi infliksimabia sekä etanerseptia ja yksi adalimumabia. Perustiedot näistä tutkimuksista on koottu taulukkoon 3. Suurin osa tutkimuksista oli mallinnuksia, joissa vertailtiin TNF-salpaajaa tavanomaiseen hoitoon, eli hoitoon muilla lääkkeillä ja fysioterapialla. Yksi tutkimus oli satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen ohessa tehty kustannus-utiliteettianalyysi, jossa verrattiin kahta erilaista infliksimabin annostusvaihtoehtoa (Fautrel ym. 2010). Missään tutkimuksista ei vertailtu TNF-salpaajia keskenään.

3.2 Infliksimabi

Ensimmäinen infliksimabia käsitelty kustannus-utiliteettianalyysi toteutettiin Yhdistyneessä kuningaskunnassa vuonna 2002 (Kobelt ym. 2004). Tutkimus perustui 12 viikon mittaisesta kansainvälisestä plasebo-kontrolloidusta satunnaistetusta tutkimuksesta sekä sen avoimesta jatkotutkimuksesta kerättyyn tietoon infliksimabin vaikutuksesta selkärankareuman tautiaktiivisuuteen. Tautiaktiivisuuden mittareina tutkimuksissa käytettiin BASDAI- ja BASFI-arvoja. Tiedot selkärankareumapotilaiden käyttämisestä terveydenhuollon palveluista, työkyvystä sekä elämänlaadusta

Taulukko 3: Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen alkuperäisten kustannus-utiliteettianalyysojen ominaisuudet

Tutkimus	Interventio	Kontrolli	Kansallisuus	Aikahorisontti	Perspektiivi	Mallin tyyppi
Kobelt ym. 2004	Infliksimabi vuoden ajan	TH	UK	2 vuotta	Yhteiskunta	Potilaskohtainen simulaatio
Kobelt ym. 2006 ¹	Infliksimabi	TH	Kanada	30 vuotta	Yhteiskunta	Markov-malli
Kobelt ym. 2007 ²	Infliksimabi	TH	UK	elinikä	Yhteiskunta ja terveydenhuolto	Markov-malli
Kobelt ym. 2008	Infliksimabi	TH	Espanja	40 vuotta	Yhteiskunta ja maksaja	Markov-malli
Boonen ym. 2006	Infliksimabi ja etanersepti	TH	Alankomaat	5 vuotta	Yhteiskunta	Markov-malli
Fautrel ym. 2010	Infliksimabi 6 vk välein	Infliksimabi tarvittaessa	Ranska	1 vuosi	Maksaja	RCT
Ara ym. 2007	Etanersepti	TH	UK	25 vuotta	Terveydenhuolto	Potilaskohtainen simulaatio
Neilson ym. 2010	Etanersepti	TH	Saksa	25 vuotta	Yhteiskunta ja terveydenhuolto	Potilaskohtainen simulaatio
Botteman ym. 2007	Adalimumabi	TH	UK	30 vuotta	Terveydenhuolto	Potilaskohtainen simulaatio

Lyhenteet: TH = tavanomainen hoito, UK = Yhdistynyt Kuningaskunta, RCT = satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

¹Kokoteksti ei saatavilla, käsitelty tiivistelmän ja systemaattisen kirjallisuuskatsauksen (Gaujoux-Viala ja Fautrel 2012) perusteella.

²Kokoteksti ei saatavilla, käsitelty tiivistelmän ja systemaattisten kirjallisuuskatsausten (Gaujoux-Viala ja Fautrel 2012; Corbett ym. 2016) perusteella.

saatiin kansallisesta retrospektiivisestä kohorttitutkimuksesta sekä kyselytutkimukseen perustuvasta poikkileikkaustutkimuksesta. Näiden avulla muodostettiin korrelaatio tautiaktiivisuuden (eli BASDAI- ja BASFI-arvojen) sekä terveyspalveluiden käytön, työkyvyn ja elämänlaadun välille. Kustannus-utiliteettianalyysi toteutettiin mallintamalla vuoden ajan infliksimabihoitoa saaneiden potilaiden tautiaktiivisuutta sekä siihen liittyviä suoria ja epäsuoria kustannuksia kahden vuoden aikahorisontissa, ja vertaamalla niitä tavanomaista hoitoa saaneisiin potilaisiin. Suorat kustannukset laskettiin terveydenhuollon palveluiden käytön ja yksikkökustannusten perusteella. Epäsuorat kustannukset käsittelivät työpoissaoloja, jotka arvoettiin keskimääräisten palkkojen perusteella inhimillisen pääoman menetelmällä. Inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi mallin perusteella saatiin £32 800/QALY yhteiskunnan näkökulmasta. Malliin liittyvää epävarmuutta tarkasteltiin herkkyysanalyysillä, joissa mallin lähtöarvoja ja oletuksia vaihdeltiin ja niiden vaikutuksia analyysin lopputulokseen arvioitiin. Herkkyysanalyysien perusteella malli oli herkkä infliksimabin annosteluvälille. Perustapauksessa infliksimabia annosteltiin alun tiheämmän jakson jälkeen 6 viikon välein, mutta kun annosväliä pidennettiin herkkyysanalyysissä 8 viikkoon, ICER laski £19 400/QALY:n. Herkkyysanalyysissä tarkasteltiin myös hypoteettista, Markov-mallinnusmenetelmän avulla toteutettu pidemmän aikahorisontin (30 vuotta) analyysiä. Tämän analyysin tuloksena saatu infliksimabin ICER vaihteli välillä £2 800–£24 700/QALY sen mukaan, minkälaista oletusta taudin etenemisestä (eli BASFI-arvon huononemisesta) infliksimabihoidon aikana käytettiin. Alhaisin ICER saatiin olettamalla, että infliksimabia käyttävillä potilailla tautiaktiivisuus pysyy vakaana, ja korkein olettamalla, että infliksimabilla ei ole vaikutusta taudin etenemisnopeuteen.

Kobeltin työtovereineen (2004) toteuttaman analyysin pidemmän aikahorisontin mukaista mallia sovellettiin myös kolmeen muuhun tutkimukseen, jotka toteutettiin Kanadassa, UK:ssa ja Espanjassa (Kobelt ym. 2006, 2007, 2008). Infliksimabin tehon arviointi näissä tutkimuksissa perustui samaan satunnaistettuun kontrolloituun tutkimukseen, jota käytettiin myös Kobeltin ym. (2004) edellä käsitellyssä aiemmassa tutkimuksessa. Korrelaatiot BASDAI- ja BASFI-arvojen sekä kustannusten ja elämänlaatupainojen välille muodostettiin kansallisten kohorttitutkimusten perus-

teella. Kanadassa toteutetun tutkimuksen tuloksena infliksimabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde tavanomaiseen hoitoon verrattuna yhteiskunnallisesta näkökulmasta oli \$37 491–\$54 137/QALY riippuen infliksimabihoidon vaikutusta taudin etenemiseen koskevasta oletuksesta (Kobelt ym. 2006; Gaujoux-Viala ja Fautrel 2012). Tämän lisäksi malli oli herkkä infliksimabin annosteluvälin pituudelle (6 tai 8 viikkoa) sekä infliksimabihoidon vuosittain keskeyttäneiden potilaiden osuudelle. UK:ssa toteutetussa pidemmän aikahorisontin Markov-mallinnuksessa infliksimabin tehon arviointiin käytettiin aiemman RCT:n lisäksi myös toista kliinistä tutkimusta ja analyysin tulokset ilmoitettiin erikseen molemmille tutkimuksille (Kobelt ym. 2007; Corbett ym. 2016). Kahden kliinisen tutkimuksen välisissä tuloksissa ei havaittu suuria eroja ja yhteiskunnallisesta näkökulmasta infliksimabihoidon todettiin dominoivan tavanomaista hoitoa, eli infliksimabin todettiin olevan tavanomaista hoitoa edullisemmän ja vaikuttavamman. Terveystieteiden näkökulmasta analyysin tulokset olivat herkkiä taudin etenemistä koskevalle oletukselle. Tästä riippuen infliksimabin ICER vaihteli välillä £26 751–£49 417/QALY. Myös käytetyllä aikahorisontilla ja hoidon vuosittain keskeyttäneiden potilaiden osuudella oli merkittävä vaikutus lopputulokseen, joka kasvoi selvästi aikahorisontin lyhentyessä ja hoidon keskeyttäneiden osuuden pienentyessä. Vastaavat herkkyydet kyseisessä mallissa havaittiin myös espanjalaisessa asetelmassa (Kobelt ym. 2008). Tässäkin analyysissä infliksimabi dominoi tavanomaista hoitoa yhteiskunnallisesta näkökulmasta. Terveystieteiden näkökulmasta ICER vaihteli välillä 5 307–13 659 €/QALY, kun infliksimabin tehon määrittämiseen käytettiin espanjalaista avointa kliinistä tutkimusta, ja välillä 15 152–22 520 €/QALY, kun teho perustui aiempaan satunnaistettuun tutkimukseen. Kaikkien kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen alkuperäisten kustannus-utiliteettianalyysien tulokset, tehon ja vaikuttavuuden mittarit sekä huomioitavat kustannustyyppit on koottu taulukkoon 4.

Boonen työtovereineen (2006) tutki infliksimabin ja etanerseptin kustannusvaikuttavuuksia verrattuna tavanomaiseen hoitoon Alankomaissa vuonna 2002. Tutkimus toteutettiin Markov-mallin avulla ja siinä käsiteltiin suoria ja epäsuoria kustannuksia yhteiskunnallisesta näkökulmasta 5 vuoden aikahorisontissa. Infliksimabin ja etanerseptin tehokkuudet mallinnuksessa perustuivat RCT-tutkimuksissa saatuihin tu-

Taulukko 4: Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen alkuperäisten kustannus-utiliteettianalyysien tulokset

Tutkimus	Teho	Vaikuttavuus	Kustannukset	vuosi	Diskonttokorko	Tulos
Kobelt ym. 2004	BASDAI, BASFI	BASDAI ja BASFI muunnettu elämänlaatuainoksi	Suorat ja epäsuorat	2002	Kustannukset 6 %, vaikuttavuus 1,5 %	£32 800/QALY
Kobelt ym. 2006 ¹	BASDAI, BASFI	BASDAI ja BASFI muunnettu elämänlaatuainoksi	Suorat ja epäsuorat	2004	5 %	\$37 491–54 137/QALY
Kobelt ym. 2007 ²	BASDAI, BASFI	EQ-5D	Suorat ja epäsuorat	-	3,5 %	Yhteiskunta: infliksimabi dominoin, terveydenhuolto: £26 751–£49 417/QALY
Kobelt ym. 2008	BASDAI, BASFI	BASDAI ja BASFI muunnettu elämänlaatuainoksi	Suorat ja epäsuorat	2005	3 %	Yhteiskunta: infliksimabi dominoin, maksaja: 5 307–22 520 €/QALY
Boonen ym. 2006	BASDAI, BASFI	EQ-5D	Suorat ja epäsuorat	2002	4 %	Infliksimabi: 189 564 €/QALY, etanersepti: 118 022 €/QALY
Fautrel ym. 2010	ASAS20	Yleinen mittari	Suorat ja epäsuorat	2006	0 %	50 760 €/QALY
Ara ym. 2007	BASDAI, BASFI	BASDAI ja BASFI muunnettu elämänlaatuainoksi	Suorat	2006	3,5 %	£22 700/QALY
Neilson ym. 2010	BASDAI, BASFI	BASDAI ja BASFI muunnettu elämänlaatuainoksi	Suorat ja epäsuorat	2007	5 %	Yhteiskunta: 22 147 €/QALY, maksaja: 54 815 €/QALY
Botteman ym. 2007	BASDAI, BASFI	HUI-3	Suorat	-	3,5 %	£23 097/QALY

Lyhenteet: EQ-5D = EuroQol 5 dimensions -elämänlaatu mittari, HUI 3 = Health Utility Index 3 -elämänlaatu mittari,
QALY = laatu painotettu elinvuosi

¹Kokoteksti ei saatavilla, käsitelty tiivistelmän ja systemaattisen kirjallisuuskatsauksen (Gaujoux-Viala ja Fautrel 2012) perusteella.

²Kokoteksti ei saatavilla, käsitelty tiivistelmän ja systemaattisten kirjallisuuskatsausten (Gaujoux-Viala ja Fautrel 2012; Corbett ym. 2016) perusteella.

loksiin ja niitä mitattiin BASDAI- ja BASFI-mittareiden avulla. Kahteen tautiaktiivisuustasoon (BASDAI-arvo alle 4 ja BASDAI-arvo vähintään 4) liitetyt kustannukset ja elämänlaatu mallinnettiin alankomaisen havainnointitutkimuksen perusteella. Havainnointitutkimuksessa seurattiin selkärankareumapotilaita 2 vuoden ajan ja tiedot heidän tautiaktiivisuuksistaan, terveydenhuollon kustannuksistaan sekä geneerisellä EQ-5D-elämänlaatumittarilla mitatuista elämänlaaduistaan kerättiin säännöllisesti. Epäsuorat kustannukset arvoettiin kitkakustannusmenetelmällä. Mallin tuloksena infliksimabille saatiin aiempiin tutkimuksiin verrattuna huomattavan korkea ICER 189 564 €/QALY ja etanerseptille 118 022 €/QALY. Malli oli herkkä TNF-salpaajien hinnoille, käytetylle aikahorisontille, vertailuhoitoa saaneiden potilaiden hoitovasteen suuruudelle sekä epäsuorien kustannusten laskentamenetelmälle. Muista kirjallisuuskatsauksessa käsitellyistä tutkimuksista poiketen TNF-salpaajien ICER:t laskivat hieman, jos analyysissä huomioitiin pelkästään suorat kustannukset. Tämä viittaa siihen, että TNF-salpaajia käyttäneillä potilailla epäsuorat kustannukset olisivat suuremmat kuin tavanomaista hoitoa saaneilla potilailla. Kobelt ym. (2008) kritisoiivat tutkimuksessa käytettyä kohtalaisen lyhyttä aikahorisonttia sekä epäsuorien kustannusten laskentamenetelmää, jotka heidän mukaansa arvioivat huonosti TNF-salpaajahoidosta pitkällä aikavälillä kertyviä hyötyjä. Lisäksi he totesivat tutkimuksen olevan heikko havaitsemaan pieniä muutoksia, koska siinä on huomioitu vain kaksi tasoa tautiaktiivisuudelle ja kustannuksille.

Fautrel työtovereineen (2010) vertasi säännöllisesti 6 viikon välein annettun infliksimabin kustannusvaikuttavuutta vain tarvittaessa, oireiden pahentuessa annettuun infliksimabiin selkärankareumapotilailla. Tutkimus toteutettiin Ranskassa vuonna 2006 tehdyn satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen ohessa. Tiedot potilaiden terveyspalveluiden käytöstä sekä työpoissaoloista kerättiin puhelinhaastatteluilla. Haastatteluissa arvioitiin myös potilaiden terveyteen liittyvää elämänlaatua geneeristä mittaria käyttäen (general health rating scale). Tutkimuksessa todettiin säännöllisesti annettun infliksimabin olevan selvästi vaikuttavampi, mutta myös kalliimpi hoitomenetelmä. Inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi säännölliselle infliksimabihoidolle saatiin 50 760 €/QALY.

3.3 Etanersepti

Etanerseptin kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa tavanomaiseen hoitoon verrattuna on tutkittu UK:ssa vuonna 2006 mallinnuksella (Ara ym. 2007), jota käytettiin myöhemmin myös saksalaisessa tutkimusasetelmassa (Neilson ym. 2010). UK:ssa tehdyssä tutkimuksessa tarkasteltiin suoria kustannuksia terveydenhuollon näkökulmasta (Ara ym. 2007). Tiedot etanerseptin tehosta selkärankareuman tautiaktiivisuuteen BASDAI- ja BASFI-arvoilla mitattuna, sekä tautiaktiivisuuden yhteydestä elämänlaatuun saatiin laajasta eurooppalaisesta RCT:sta. Tautiaktiivisuuteen liittyvät kustannukset johdettiin vuoden mittaisesta retrospektiivisestä tutkimuksesta, jossa tarkasteltiin selkärankareumapotilaiden terveystalveluiden käyttöä. Näiden aiempien tutkimusten pohjalta elämänlaaturapainoille ja kustannuksille johdettiin mallinnuksessa käytetyt BASDAI- ja BASFI-arvoista riippuvat laskukaavat. Mallinnus toteutettiin 25 vuoden aikahorisontilla ja etanerseptin inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteeksi saatiin £22 704/QALY. Malli oli herkkä vuosittain hoidon keskeyttäneiden potilaiden osuudelle sekä elämänlaaturapainojen ja kustannusten laskennallisille arvolle. Aiemmin käsitellyistä infliksimabitutkimuksista poiketen, malli ei ollut kovinkaan herkkä etanerseptin vaikutusta BASFI-arvon etenemiseen koskevalle oletukselle. Samankaltaiset herkkyydet havaittiin myös mallin saksalaiseen asetelmaan mukautetussa versiossa (Neilson ym. 2010). Eurooppalaisesta RCT:stä johdetut etanerseptin teho- ja vaikuttavuustiedot olivat saksalaisessa tutkimuksessa samat, mutta kustannusten ja tautiaktiivisuuksien välinen korrelaatio johdettiin saksalaisen retrospektiivisen, selkärankareuman suoria ja epäsuoria kustannuksia tarkastelleen tutkimuksen pohjalta. Epäsuorat kustannukset arvoitettiin saksalaisen keskivertopalkan perusteella käyttäen sekä inhimillisen pääoman menetelmää että kitkakustannusmenetelmää. Etanerseptin ICER tavanomaiseen hoitoon verrattuna oli yhteiskunnallisesta näkökulmasta 22 147 €/QALY ja terveydenhuollon näkökulmasta 54 815 €/QALY.

3.4 Adalimumabi

Botteman työtovereineen (2007) analysoi adalimumabin kustannusvaikuttavuutta tavanomaiseen hoitoon verrattuna UK:n terveydenhuollon näkökulmasta. Tutkimus toteutettiin mallintamalla kahdesta RCT:sta kerättyä tietoa adalimumabin tehosta ja vaikuttavuudesta ja soveltamalla niitä UK:n hoitokäytäntöihin. Tehon mittausta perustui BASDAI- ja BASFI-arvoihin ja niihin liittyvät elämänlaatupainot johdettiin RCT-tutkimuksissa geneerisellä HUI-3 (Health Utility Index 3) -elämänlaatumittarilla mitattujen tulosten pohjalta. Terveyspalveluiden käyttö suhteessa BASDAI-arvoon johdettiin Alankomaissa, Belgiassa ja Ranskassa tehdyn seurantatutkimuksen perusteella. Terveyspalveluiden kustannukset perustuivat kansallisiin yksikkökustannuksiin. Adalimumabin ICER terveydenhuollon näkökulmasta oli tutkimuksen perusteella £23 097/QALY. Herkkyysanalyysissä ei minkään muuttujan kohdalla havaittu merkittävää vaikutusta tuloksiin, mutta herkimmin malliin vaikutti käytetty diskonttokorko sekä BASDAI- ja BASFI-arvoihin perustuvat elämänlaatupainojen ja kustannusten laskennalliset arvot.

3.5 Alkuperäistutkimusten yhteenveto

Kaikissa edellä käsitellyissä kustannusvaikuttavuusanalyseissä yhteisenä oletuksena oli TNF-salpaajien olevan tavanomaiseen hoitoon verrattuna vaikuttavampia ja kalliimpia selkärankareuman hoidossa. Lisäksi tutkimuksissa oletettiin suuremman tautiaktiivisuuden olevan yhteydessä huonompaan elämänlaatuun ja lisääntyneisiin kustannuksiin. Tutkimuksissa havaitut tulokset ovat linjassa näiden oletusten kanssa, vaikka varsinaisissa tuloksissa esiintyykin paljon vaihtelua tutkimusten välillä (taulukko 4). Useimmissa mallinuksissa käytetyt oletukset TNF-salpaajien tehosta perustuivat satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin, jotka tutkimuspotilaiden valikoituneisuudesta johtuen antavat lääkkeen tehosta usein positiivisemmän kuvan, kuin mitä se todellisuudessa terveydenhuollon arjessa on (Oldroyd ym. 2009). Kustannukset arvioitiin kaikissa tutkimuksissa kyseisen maan näkökulmasta, koska kustannustiedot ovat tehoa heikommin siirrettävissä toimivaltojen välillä (Drummond ym. 2009). Huomattavaa on, että lähes kaikki tutkimukset olivat saa-

neet rahoitusta TNF-salpaajaa markkinoivalta lääkeyritykseltä, tai tutkijoilla oli muita yhteyksiä kyseisiin yrityksiin. Ainoastaan Boonenin ym. (2006) tutkimuksessa, jossa TNF-salpaajille saatiin kaikkein korkeimmat ICER-arvot, ei asiasta ollut mainintaa.

Eniten herkkyyttä edellä käsitellyissä mallinnuksissa, erityisesti infliksimabille, aiheuttivat erilaiset oletukset taudin etenemisestä TNF-salpaajahoidon aikana. BASFI-arvon on todettu nousevan selkärankareumapotilailla ajan kuluessa, kun taas BASDAI-arvossa ei samanlaista kehitystä ole havaittu (Taylor ym. 1998; Kobelt ym. 2004). Kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjen tutkimusten toteutushetkellä ei tietoa TNF-salpaajien vaikutuksesta BASFI-arvon muutokseen pitkällä aikavälillä ole ollut saatavilla, joten tutkimuksissa on jouduttu tarkastelemaan erilaisia oletuksia tästä. Mikään edellä käsitellyistä tutkimuksista ei ota vahvasti kantaa siihen, ovatko TNF-salpaajat tutkimuksen perusteella kustannusvaikuttavia selkärankareuman hoidossa, koska kustannusvaikuttavuus riippuu siitä, paljonko TNF-salpaajahoidolla saavutettavasta lisähyödyistä ollaan valmiita maksamaan. Mikään maa ei ole määrittänyt ehdotonta kynnyksarvoa hyväksyttävälle inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteelle, mutta yleensä ICER:ita verrataan kyseisen maan aiemmin hyväksytyjen hoitojen ICER:iin (Eichler ym. 2004). Selkeimmän kynnyksarvon on esittänyt UK:n National Institute for Health and Care Excellence (NICE), jonka mukaan hoitoa voidaan todennäköisesti pitää kustannusvaikuttavana, jos sen ICER on välillä £20 000–£30 000/QALY (McCabe ym. 2008; Corbett ym. 2016). Tähän kynnyksarvoon viitataan edellä käsitellyissä UK:ssa toteutetuissa kustannusvaikuttavuustutkimuksissa, joissa todetaan TNF-salpaajahoidon olevan tämän kynnyksarvon valossa kustannusvaikuttava.

3.6 HTA-raportit

McLeod työtovereineen julkaisi vuonna 2007 laajan TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuutta käsittelevän HTA-raportin osana UK:n NIHR-instituutin HTA-ohjelmaa. HTA-raportin tarkoituksena on tuottaa terveydenhuollon päätöksentekijöiden avuksi tietoa siitä, miten rajalliset voimavarat tulisi kohdentaa suurimman

mahdollisen hyödyn saavuttamiseksi. McLeodin ym. (2007) raportti koostui infliksimabin, etanerseptin ja adalimumabin kliinistä tehoa ja kustannusvaikuttavuutta tarkastelevista systemaattisista kirjallisuuskatsauksista sekä työryhmän omasta kustannusvaikuttavuusmallinnuksesta. McLeodin ym. mallinnus perustui kahteen RCT-tutkimukseen sekä Alankomaissa, Belgiassa ja Ranskassa tehtyyn seuranta-tutkimukseen, jota myös Botteman ym. (2007) käyttivät tutkimuksessaan selkärankareumaan liittyvien kustannusten määrittämisessä. Elämänlaatupainot McLeod ym. (2007) johtivat lääkeyritys Schering-Ploughin kehittämän, BASDAI- ja BASFI-arvoista sekä potilaan iästä ja sukupuolesta riippuvan laskukaavan perusteella. McLeod työryhmineen sai aiemmin käsiteltyihin tutkimuksiin verrattuna huomattavasti korkeammat tulokset TNF-salpaajien inkrementaaliseksi kustannusvaikuttavuussuhteiksi tavanomaiseen hoitoon verrattuna. Terveystieteiden näkökulmasta etanerseptin ja adalimumabin ICER:t vuoden aikahorisontilla mallinnettuna olivat noin £54 000/QALY ja infliksimabin yli £120 000/QALY. Aiemmistä tutkimuksista poiketen ICER:t myös nousivat pidemmällä ajanjaksolla tarkasteltaessa, ollen 20 vuoden aikahorisontissa etanerseptille ja adalimumabille £98 910/QALY ja infliksimabille £175 000/QALY. NIHR-instituutin uudemmassa HTA-raportissa (Corbett ym. 2016) todettiin näiden poikkeuksellisten tulosten johtuvan kahdesta tutkimuksessa tehdystä keskeisestä oletuksesta. Aiemmin käsitellyistä tutkimuksista poiketen McLeodin ym. (2007) mallissa huomioitiin tavanomaista hoitoa käyttäneille verrokkipotilaille pitkän aikajakson plasebovaikutus olettamalla, että viikosta 30 eteenpäin vuosittain 17,1 %:lla verrokkipotilaista tautiaktiivisuus väheni spontaanisti. Sen lisäksi McLeod työryhmineen käytti BASDAI- ja BASFI-arvojen ennustamiseen lineaarisen mallin sijaan toisen asteen funktiota, joka olettaa eron TNF-salpaajaryhmän ja verrokkiryhmän tautiaktiivisuuksissa ajan myötä pienenevän.

Edellä käsitellyissä mallinnustutkimuksissa sekä lääkeyhtiöiden (AbbVie, UCB, Pfizer ja Merck Sharp & Dohme) toimittamissa malleissa havaittujen epävarmuuksien vuoksi Corbett ym. (2016) kehittivät täysin uuden mallin TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuuksien arvioimiseen terveydenhuollon näkökulmasta. Tämä Yorkmalliksi kutsuttu malli perustui kaikista siihen asti julkaistuista kliinisistä tutkimuksista koottuun ja yhdistettyyn dataan, jonka perusteella TNF-salpaajien tehokkuu-

det selkärankareuman hoidossa sekä vaikutukset BASDAI- ja BASFI-arvojen muutoksiin mallinnettiin elinikäisessä aikahorisontissa. Lisäksi York-mallissa BASFI-arvon etenemistä ajan myötä mallinnettiin tautiaktiivisuuden sekä röntgenlöydöksiin perustuvan taudin etenemisen perusteella. Näiden taudin vaikeusastetta mittaavien arvojen välityksellä myös TNF-salpaajien vaikutusta BASFI-arvon etenemiseen pystyttiin mallintamaan kaikille lääkkeille erikseen. Elämänlaatupainojen johtamiseen BASDAI- ja BASFI-arvojen perusteella York-mallissa päädyttiin käyttämään lääkeyhtiö Pfizerin toimittaman mallin mukaista kaavaa, koska tämä oli kaikista kirjallisuudesta löydetyistä sekä lääkeyhtiöiden malleissa käytetyistä kaavoista ainut, jonka sopivuudesta oli tietoa saatavilla. TNF-salpaajien hinnat huomioitiin paikallisten listahintojen sekä valmisteyhteenvedojen mukaisten annosten perusteella. TNF-salpaajien käytöstä aiheutuvat lääkkeen antoon sekä hoidon aloitukseen ja seurantaan perustuvat lisäkustannukset arvioitiin aiemman kirjallisuuden perusteella. Pitkäaikaisen TNF-salpaajahoidon kustannukset perustuivat Alankomaissa, Belgiassa ja Ranskassa tehtyyn seurantatutkimukseen. Mallissa huomioitiin TNF-salpaajahoidossa olevien potilaiden suurempi riski saada vakava infektio tai tuberkuloosi Cochrane-katsaukseen (Singh ym. 2011) perustuen, ja näiden haittatapahtumien kustannukset arvioitiin Pfizerin toimittaman mallin perusteella. York-mallin perustapauksen tulokset vaihtelivat hieman sen mukaan, millaista oletusta TNF-salpaajahoidon keskeyttäneiden potilaiden tautiaktiivisuuden muutokselle käytettiin. Olettaen tautiaktiivisuuden palaavan lähtötilanteeseen infliksimabin ICER oli £40 576/QALY ja muiden TNF-salpaajien £19 240–£21 577/QALY. Olettamalla TNF-salpaajan keskeyttäneiden potilaiden tautiaktiivisuuden muuttuvan samalle tasolle, kuin tavanomaista hoitoa käyttäneiden potilaiden, infliksimabin ICER oli £66 529/QALY ja muiden TNF-salpaajien £33 762–£37 322/QALY. Alhaisin ICER molemmilla oletuksilla saatiin sertolitsumabipegolille ja infliksimabin jälkeen korkein etanerseptille. Adalimumabin ja golimumabin ICER:t olivat hyvin lähellä toisiaan, joskin adalimumabilla aavistuksen korkeammat. Lääkeyhtiöiden toimittamisessa malleissa infliksimabin ICER vaihteli välillä £37 741–£44 448/QALY ja muiden TNF-salpaajien välillä £16 391–£21 972/QALY. Herkkyysanalyysien tulokset eivät merkittävästi poikenneet perustapauksista. Suurinta vaihtelua tuloksiin aiheuttivat erot lähtötason BASDAI- ja BASFI-arvoissa TNF-salpaajahoidon vastanneiden ja

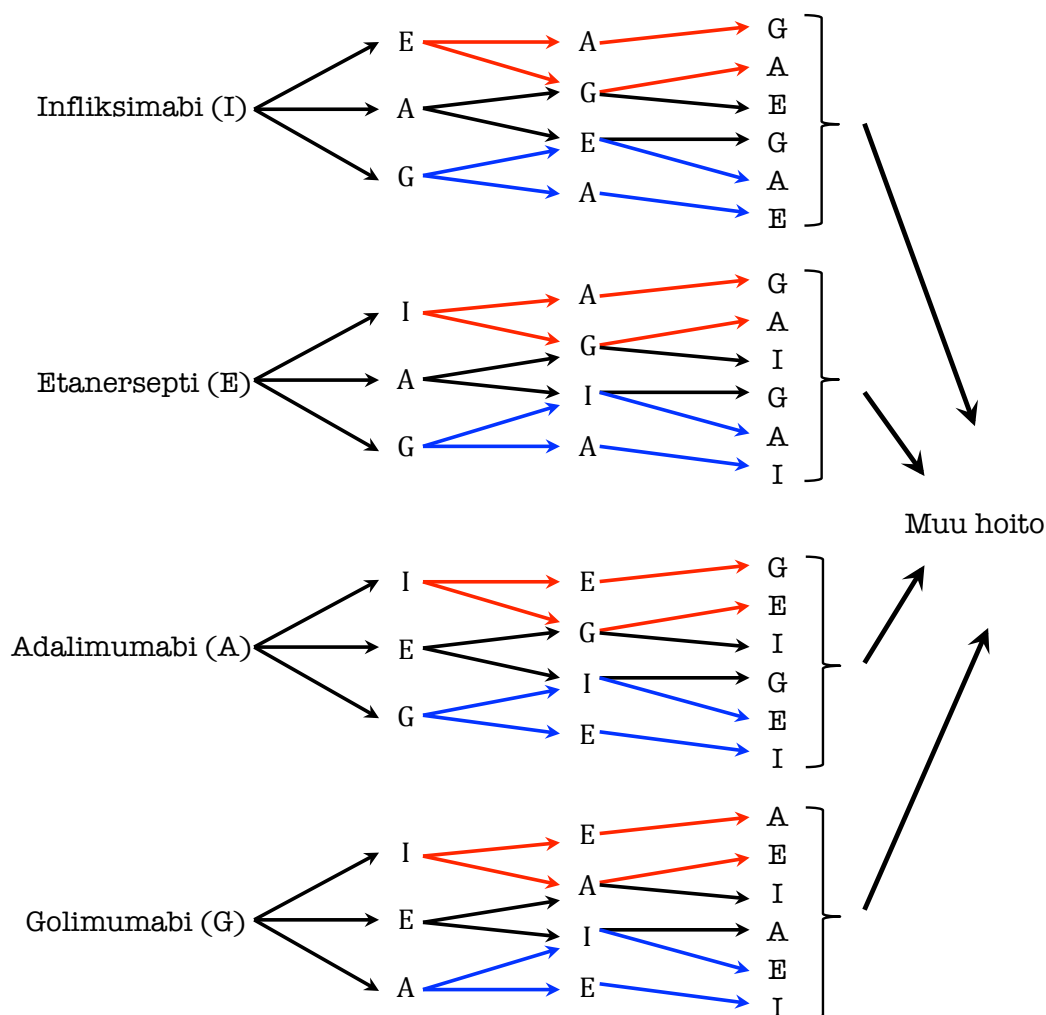
vastaamattomien potilaiden välillä. Mallin perusteella etanerseptin, adalimumabin, golimumabin sekä sertolitsumabipegolin katsottiin todennäköisesti olevan kustannusvaikuttavia £30 000:n maksuhalukkuuden kynnyksarvolla.

4 TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tässä työssä tehdyn kustannusvaikuttavuusmallinnuksen tavoitteena oli selvittää, minkälaisia eroja TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuuksissa selkärankareuman hoidossa on potilaan ensimmäisenä biologisena lääkkeenä. Kuten kirjallisuuskatsauksessa luvussa 3 havaittiin, on TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuutta selkärankareuman hoidossa verrattuna tavanomaiseen hoitoon tutkittu laajasti. Useimmissa tutkimuksissa on oletettu TNF-salpaajien vaikuttavuuksien olevan keskenään samaa tasoa, koska tutkittua tietoa vaikuttavuuksien eroista TNF-salpaajien välillä ei ole ollut saatavilla. Tässä työssä tarkastellaan TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuutta potilaan ensimmäisenä selkärankareuman hoitoon käytettynä biologisena lääkkeenä verrattuna muihin TNF-salpaajiin. Mallinnuksessa tarkastellut TNF-salpaajat ovat infliksimabi, etanersepti, adalimumabi ja golimumabi. Sertolitsumabipegolia ei voitu ottaa mukaan mallinnukseen aineistossa olevien sertolitsumabipegolia käyttäneiden potilaiden vähäisen määrän vuoksi.

Kustannusvaikuttavuusmallinnus toteutettiin potilaskohtaisena simulaationa elinikäisessä aikahorisontissa. Mallinnukseen käytetty aineisto saatiin Suomen Reumatologisen yhdistyksen kansallisesta biologisten lääkkeiden rekisteristä (ROB-FIN), joka on havainnoiva kohorttitutkimus lääkehoitojen vaikuttavuudesta, haitoista ja kustannuksista tulehduksellisten reumasairauksien hoidossa. ROB-FIN-aineistosta kerätty populaatio koostui suomalaisista selkärankareumaa sairastavista potilaisista, jotka ovat käyttäneet yhtä tai useampaa TNF-salpaajahoidoa. Mallinnuksessa vertailtiin neljää potilasryhmää, jotka aloittivat biologisen lääkehoidon eri TNF-salpaajilla. Ensimmäisestä TNF-salpaajastaan potilaat siirtyivät käyttämään jäljellä olevista TNF-salpaajista satunnaisesti valittua seuraavaa TNF-salpaajaa. Käytyään läpi kaikki TNF-salpaajat, potilaat siirtyivät niin sanotulle ”muulle hoidolle”,

jonka vaikuttavuuden ja kustannusten oletettiin olevan keskiarvoja tarkasteltujen TNF-salpaajien vaikuttavuuksista ja kustannuksista. Kaikki mahdolliset mallinnuksessa tarkastellut hoitovaihtoehdot on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2: Kaikki mahdolliset mallinnuksessa tarkastellut hoitovaihtoehdot. Mallinnuksessa potilaat aloittavat yhdellä neljästä vaihtoehtoisesta TNF-salpaajahoidosta (infliksimabi, etanersepti, adalimumabi tai golimumabi) ja siirtyvät sen jälkeen jäljellä olevista TNF-salpaajista satunnaisesti valittuun seuraavaan TNF-salpaajaan. Käytyään näin läpi kaikki TNF-salpaajat, potilaat siirtyvät niin sanotulle muulle hoidolle, jonka vaikuttavuuden ja kustannusten oletetaan olevan keskiarvoja TNF-salpaajien vaikuttavuuksista ja kustannuksista. Potilaan toisen TNF-salpaajan jälkeiset mahdolliset hoitopolut on kuvassa erotettu toisistaan väreillä.

TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuuksia tarkasteltiin yhteiskunnallisesta näkökulmasta elinikäisessä aikahorisontissa. Lyhyempiä aikahorisontteja tarkasteltiin lisäksi

herkkyysanalyysillä. Taloudellisen arvioinnin menetelmänä käytettiin kustannus-
utiliteettianalyysiä, jossa vaikuttavuuden mittarina käytetään tarkastellulla hoidol-
la saavutettuja laatupainotettuja lisäelinvuosia. Kustannuksista huomioitiin suorat
lääkehoidoista ja terveydenhuollon palveluiden käytöstä aiheutuvat kustannukset ja
niitä tarkasteltiin vuoden 2015 tasolla.

5 MALLINNUKSEN MENETELMÄT

TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuusmallinnus selkärankareuman hoidossa toteutettiin R-ohjelmointikielellä potilaskohtaisena simulaationa, jossa historia tautiaktiivisuuksista ja terveydenhuollon kustannuksista tallennettiin potilaskohtaisesti ja huomioitiin tulevissa tapahtumissa. Simulaatio toteutettiin diskreettinä tapahtumapohjaisena simulaationa, jossa potilaskohtaisia tapahtumia (kuten tautiaktiivisuuksia, kustannuksia, hoitomenetelmän vaihtoja ja kuolleisuutta) tarkasteltiin 6 kuukauden välein olleissa aikapisteissä. Simulaatio oli luonteeltaan stokastinen, eli se huomioi ajan myötä eteneviin tapahtumiin liittyvää satunnaisuutta (Caro 2005). Potilaskohtaisia tapahtumia ennustettiin ROB-FIN-aineistosta luotujen regressiomallien perusteella tai tunnettuja todennäköisyyksiä hyödyntäen binomijakauman perusteella.

Simulaatiosta suoritettiin 1 000 iteraatiota ja tulokset esitettiin näiden iteraatioiden keskiarvona. Sekä kustannukset että laatupainotetut elinvuoden diskontattiin 3 %:n korolla ja laskettiin käyttämällä puolisyklin korjausta, jonka tarkoituksena on tasata syklittäisessä simulaatiossa käytettyjen diskreettien aikapisteiden aiheuttamaa harhaa. Puolisyklin korjaus toteutettiin life table -menetelmällä, jossa syklin puolivälin arvot lasketaan keskiarvona syklin alku- ja loppupisteiden arvoista (Barendregt 2009). Herkkyysanalyysissä tarkasteltiin myös 0 ja 6 %:n diskonttokorkoja sekä puolisyklin korjauksen poisjättämistä.

Inkrementaalisten kustannusvaikuttavuussuhteiden laskemista varten vertailuhoidoksi perustilanteessa valittiin etanersepti, koska se todettiin simulaation pohjalta vaikuttavuudeltaan heikoimmaksi. Muiden TNF-salpaajien ICER-arvot vertailuhoi-

toon verrattuna laskettiin kaavalla

$$ICER = \frac{C - C_v}{E - E_v}, \quad (1)$$

jossa C on tarkasteltavan hoidon kustannukset (euroa), E tarkasteltavan hoidon vaikuttavuus (QALY:a) ja C_v ja E_v vertailuhoidon kustannukset ja vaikuttavuus. Tuloksia tarkasteltiin myös kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyriä, joissa hoitojen kustannusvaikuttavuuksien todennäköisyydet suurimman nettohyödyn perusteella esitetään eri maksuhalukkuuden kynnyksarvoilla. Nettohyöty laskettiin kaavalla

$$\text{nettohyöty} = WTP \cdot \Delta E - \Delta C, \quad (2)$$

jossa WTP on maksuhalukkuuden kynnyksarvo, eli paljonko yhdestä QALY:sta ollaan valmiita maksamaan, ΔE on tarkasteltavalla hoidolla vertailuhoitoon verrattuna saavutettavat laatu-painotetut lisäelinvuodet ja ΔC tarkasteltavan hoidon inkrementaaliset kustannukset.

5.1 Mallin lähtötiedot

Mallinnukseen käytetty ROB-FIN-rekisteristä kerätty aineisto sisälsi tiedot 786 selkärankareumapotilaan erikoissairaanhoidon seurantakäynneistä vuodesta 2000 vuoden 2017 helmikuuhun asti. Aineistoon otettiin mukaan ne ROB-FIN-rekisterissä olleet selkärankareumapotilaat, jotka olivat käyttäneet ainakin yhtä mallinnuksessa tarkastelluista neljästä TNF-salpaajasta, ja joilta luotettavat tiedot lähtötilanteesta ennen biologisen lääkkeen aloitusta olivat saatavilla. Rekisteriaineisto sisälsi tiedot potilaiden taustoista, biologisten lääkkeiden sekä muiden reuman hoidossa käytettävien lääkkeiden käytöstä, lähtötilanteen ja seurantakäyntien tautiaktiivisuuksista sekä hoidon aikana ilmenneistä haittatapahtumista. Potilaiden taustatietoihin sisältyi muun muassa sukupuoli, ikä, paino, pituus ja selkärankareumadiagnoosin päivämää-

rä. Biologisten lääkkeiden käytöstä rekisteriin oli tallennettu tiedot käytetyistä lääkkeistä, lääkkeiden aloitus- ja lopetuspäivämääristä sekä keskeyttämissyistä. Puuttuvat tiedot potilaan sairaushistoriaa ja taudin vakavuusastetta kuvaavissa muuttujissa imputoitiin moni-imputaatiolla. Potilaiden lähtötason sekä seurantakäyntien tautiaktiivisuudet olivat rekisterissä useilla erilaisilla mittareilla mitattuna, joista mallinnuksen kannalta oleellisia olivat ASDAS-, BASDAI- ja BASFI-mittareilla mitatut tautiaktiivisuudet. Tiedot potilaiden terveydenhuollon palveluiden käytöstä noudettiin valtakunnallisesta hoitoilmoitusjärjestelmästä (Hilmo) ja kuolinaajoista väestötietojärjestelmästä.

Mallinnusta varten aineistoon lisättiin potilaiden painon ja pituuden perusteella lasketut painoindeksit (Body Mass Index, $BMI = \text{paino}/\text{pituus}^2$) sekä sanalliset vastheet ASDAS-arvojen muutoksille lähtötasoon verrattuna, kuten kuvassa 1 on esitetty. Kliinisesti tärkeän parannuksen ja merkittävän parannuksen lisäksi potilaan ensimmäisen hoitokäynnin ASDAS-hoitovasteeksi merkittiin ”ensimmäinen hoitokäynti”. ASDAS-arvon muutoksen ollessa vähemmän kuin 1,1 yksikköä, ASDAS-hoitovasteeksi merkittiin ”ei parannusta”. Regressiomalleja varten aineistoon lisättiin myös tieto siitä, monennellako puolivuotissyklillä TNF-salpaajan aloittamisen jälkeen potilaan seurantakäynti oli. Pidemmällä kuin viidennellä puolivuotissyklillä olevien käyntien sykliksi merkittiin 5, koska tämän jälkeen tautiaktiivisuuden ja haittatapahtumien todennäköisyyden oletettiin olevan vakio suhteessa seuranta-aikaan.

5.1.1 Vaikuttavuus

Yksittäisten potilaiden tautiaktiivisuuksien ennustaminen simulaatiossa toteutettiin lineaaristen regressiomallien avulla. Lineaariset mallit ASDAS-, BASDAI- ja BASFI-arvoille muodostettiin ROB-FIN-aineistosta. ASDAS-arvon ennustamiselle muodostettiin kaksi lineaarista mallia, joista ensimmäisessä huomioitiin yhtenä selittävänä tekijänä käytössä ollut biologinen lääke. Muuta hoitoa käyttävien potilaiden ASDAS-arvon ennustamista varten ROB-FIN-aineistosta luotiin myös keskiarvoinen lineaarinen malli jättämällä TNF-salpaaja pois selittävästä tekijästä. Muita

malleissa mahdollisina selittävinä tekijöinä huomioituja muuttujia olivat metotrek-saatin ja sulfasalatsiinin käyttö, ikä, sukupuoli, painoindeksi, potilaan lähtötason ASDAS-, BASDAI- ja BASFI-arvot, edellisen seurantakäynnin ASDAS-hoitovaste, selkärankareumadiagnoosista kulunut aika sekä se, monesko TNF-salpaaja potilaalla oli käytössä ja monennettako puolivuotissykliä potilas käytti kyseistä lääkettä. Näiden lisäksi mahdollisina selittävinä tekijöinä käytettiin iän ja lähtötason tautiaktiivisuusarvojen neliöitä, sekä kaikkien edellämainittujen selittävien tekijöiden ja TNF-salpaajan välisiä interaktiotermejä. Muun hoidon mallissa interaktiotermit muodostettiin biologisen lääkkeen sijaan edellisen käynnin ASDAS-hoitovasteen ja muiden selittävien tekijöiden välillä.

Mallien avulla ennustettujen ASDAS-arvojen sekä potilaiden lähtötason ASDAS-arvojen perusteella laskettiin potilaiden ASDAS-hoitovaste, jota käytettiin selittävinä tekijänä BASDAI- ja BASFI-arvoja ennustavissa lineaarisissa malleissa. Sen lisäksi BASDAI- ja BASFI-malleissa mahdollisina selittävinä tekijöinä käytettiin potilaan ikää, sukupuolta, painoindeksiä, lähtötason ASDAS-, BASDAI- ja BASFI-arvoja, puolivuotisjaksoa, iän ja lähtötason tautiaktiivisuusarvojen neliöitä sekä kaikkia mahdollisia selittävien tekijöiden välisiä interaktiotermejä. Tilastollisesti merkitsevien selittävien tekijöiden valinta kaikissa tautiaktiivisuutta ennustavissa malleissa toteutettiin taaksepäin suuntautuvalla askeltavalla regressiolla käyttäen mallinvalintakriteerinä Akaiken informaatiokriteeriä (AIC). Lopullisiin malleihin mukaan otetut selittävät tekijät sekä niiden kertoimet ja mallien selitysasteet on esitetty liitteessä 2.

5.1.2 TNF-salpaajahoidon lopetus

TNF-salpaajan keskeyttämistä muun kuin tehon puutteen tai remission vuoksi mallinnettiin ROB-FIN-aineistosta muodostetun logistisen regressiomallin avulla. Regressiomallin luomista varten jokaiselta aineiston potilaalta tarkasteltiin kaikkien heidän käyttämiensä TNF-salpaajien keskeyttämissyytä sekä hoidon seuranta-aikaa. Niiden potilaiden kohdalla, joilla keskeyttämisen syy puuttui aineistosta, pääteltiin tehon puutteen tai remission vuoksi tapahtuneet keskeytykset viimeisen seuranta-

käynnin ASDAS-arvon ja -hoitovasteen avulla. Aineisto muokattiin laskuriproses-simuotoon (counting process), jossa potilaiden seuranta-aika tietyllä lääkehoidolla jaksotettiin 6 kuukauden mittaisiin jaksoihin, joihin merkittiin oliko potilas keskeyttänyt hoitoa kyseisellä jaksolla. Maksimaalisena seuranta-aikana pidettiin viittä vuotta ja myös sitä myöhemmin tapahtuneet haittakeskeytykset jätettiin huomioimatta. Potilailta, jotka olivat pudonneet seurannasta, huomioitiin seuranta-aikaan ainoastaan täyden puolivuotissyklin täyttävät seuranta-ajat, koska vain näiltä ajoilta voitiin simulaatiota varten olettaa, ettei kyseinen potilas ollut keskeyttänyt hoitoa. Tästä aineistosta muodostettiin logistinen regressiomalli, jonka avulla mallinnettiin potilaan todennäköisyyttä keskeyttää lääkehoito 6 kuukauden syklin aikana muun kuin tehon puutteen tai remission vuoksi. Käytössä olevan TNF-salpaajan lisäksi mahdollisina selittävinä tekijöinä mallissa huomioitiin potilaan ikä, sukupuoli, monesko TNF-salpaaja potilaalla oli käytössä, lähtötason tautiaktiivisuusarvot, metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käyttö, meneillään oleva puolivuotisjakso sekä iän ja lähtötason tautiaktiivisuusarvojen neliöt. Pienimmän AIC:n perusteella tilastollisesti merkitsevät ja lopulliseen malliin mukaan otetut selittävät tekijät kertoimineen on koottu taulukkoon liitteessä 2.

5.1.3 Metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käytön vähenemä

TNF-salpaajahoidon aloittamisen jälkeen metotreksaattia ja sulfasalatsiinia käyttävien potilaiden osuudet ROB-FIN-aineistossa vähenivät seuranta-ajan edetessä. Metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käytön lopettaminen huomioitiin simulaatiossa laskeamalla ROB-FIN-aineiston perusteella todennäköisyys käytön lopettamiselle puolivuotissyklin aikana. Aineistosta selvitettiin metotreksaattia tai sulfasalatsiinia käyttävien potilaiden osuudet seuranta-ajan alussa ja lopussa, joista voitiin edelleen laskea metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käytön lopettaneiden potilaiden osuudet. Tällöin todennäköisyydet metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käytön lopettamiselle puolivuotisyksikön aikana voitiin laskea kaavalla

$$p = 1 - e^{-rt}, \quad (3)$$

jossa p on todennäköisyys lopettaa lääkkeen käyttö ajan t kuluessa, r on metotreksaatin tai sulfasalatsiinin käytön lopettaneiden potilaiden osuus keskimääräistä seuranta-aikaa (3,39 vuotta) kohti ja t on haluttu seuranta-aika, eli 0,5 vuotta (Fleurence ja Hollenbeak 2007). Kaavaan sijoitettujen muuttujien arvot sekä tuloksena saadut todennäköisyydet on koottu taulukkoon 5.

Taulukko 5: ROB-FIN-aineistosta lasketut metotreksaattia tai sulfasalatsiinia käyttäneiden potilaiden osuudet seuranta-aikojen alussa ja lopussa, käyttäjien osuuden väheneminen vuoden aikana (r) ja todennäköisyys lopettaa metotreksaatin tai sulfasalatsiinin käyttö puolen vuoden aikana (p).

Lääke	Lääkettä käyttäneiden osuus (%)		r (%/vuosi)	p (%)
	seuranta-ajan alussa	seuranta-ajan lopussa		
Metotreksaatti	48,0	38,5	2,78	1,38
Sulfasalatsiini	45,2	27,6	5,18	2,56

Simulaatiossa olevien potilaiden metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käytön jatkumista simulaation jokaisella syklillä mallinnettiin edellä kuvatun lopettamistodennäköisyyden perusteella. Simulaatiossa oletettiin, että kertaalleen metotreksaatin tai sulfasalatsiinin käytön lopettaneet potilaat eivät loppusimulaation aikana enää aloita kyseistä lääkettä uudelleen. Simulaation ilman metotreksaattia tai sulfasalatsiinia aloittaneiden potilaiden ei myöskään oletettu simulaation aikana aloittavan kyseisten lääkkeiden käyttöä.

5.1.4 Lääkehoitojen kustannukset

Lääkehoitojen kustannukset arvioitiin Lääkkeiden hintalautakunnan (Hila) ohjeistuksen mukaisesti käyttämällä edullisimman markkinoilla olevan valmisteen hintaa (Lääkkeiden hintalautakunta: hakemusohje, 2017). Infliksimabille tämä tarkoitti biosimilaarivalmisteen hintaa ja muille alkuperäisvalmisteen hintaan. Lääkkeiden hinnat laskettiin ROB-FIN-aineistossa käytettyjen annosten keskiarvojen mukaisesti. Infliksimabille aineistosta laskettu keskimääräinen annos oli 3 mg/kg 7 viikon välein annosteltuna ja muille valmisteille valmisteyhteenvedon mukainen. Infliksimabin tiheämpää 6 viikon annosväliä tarkasteltiin herkkyysanalyysissä. Tarkat tiedot

simulaation perustilanteessa käytetyistä annoksista ja hinnoista on koottu taulukkoon 6. Terveydenhuollon yksikössä annettavalle infliksimabilille käytettiin edullisimman markkinoilla olevan valmisteen tukkuhintaa, kun taas muille, avohoidossa käytettäville valmisteille käytettiin arvonlisäverottomia vähittäismyyntihintoja. Valmisteiden hinnat tarkistettiin 15.5.2017 päivitetystä Kansaneläkelaitoksen lääketietokannasta (Kansaneläkelaitos: lääketietokanta, 2017). Infliksimabihoidon kustannuksissa huomioitiin myös painonmukaisesta annoksesta riippuva mahdollinen lääkehuukka sekä lääkkeen annosta terveydenhuollon yksikössä aiheutuva kustannus. Infliksimabin antokustannuksena käytettiin Soinin työtovereineen (2013) tekemän laskimoon annosteltavien reumalääkkeiden antokustannuksia tarkastelevassa tutkimuksessa havaittua kustannusta, joka indeksoitiin vuoden 2015 kustannusten tasolle käyttäen julkisten menojen kuntatalouden terveydenhuollon hintaindeksiä (liite 3). Muille valmisteille antokustannuksen katsottiin olevan 0 euroa, koska potilas annostelee lääkkeen itse. Lääkehoidon vaihtamisesta aiheutuvan lisäkustannuksen oletettiin simulaatiossa vastaavan yhden sisätautien erikoislääkärin avohoitokäynnin kustannusta (Nordström D, henkilökohtainen tiedonanto 21.12.2016), joka arvotettiin terveydenhuollon yksikkökustannusjulkaisun perusteella (Kapiainen ym. 2014) ja indeksoitiin vuoden 2015 tasolle julkisten menojen hintaindeksiä käyttäen (liite 3). Näin määritetyksi lääkkeen vaihtokustannukseksi saatiin 312,67 euroa, joka lisättiin simulaatiossa potilaan lääkekustannuksiin niillä puolivuotisjaksoilla, joilla potilas päätyi vaihtamaan lääkettä.

Herkkyysanalyyseissä tarkasteltiin lisäksi infliksimabin tiheämpää annostelua, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin (HUS) todellista infliksimabin biosimilaarivalmisteen hankintahintaa sekä etanerseptin biosimilaarivalmisteen arvioitua hintaa. Simulaation toteuttamisen hetkellä HUS:in todellinen hankintahinta infliksimabivalmisteelle oli 150 €/100 mg (Ahomäki E, henkilökohtainen tiedonanto 31.3.2017), jonka oletettiin olevan sama myös muissa sairaanhoitopiireissä. Etanerseptin ensimmäiselle biosimilaarivalmisteelle on myönnetty Euroopan talousalueen myyntilupa tammikuussa 2016. Simulaation toteuttamisen hetkellä etanerseptin biosimilaareja ei vielä ollut markkinoilla Suomessa, mutta herkkyysanalyysiä varten biosimilaarin hinnaksi arvioitiin korkein mahdollinen sairausvakuutuslaissa määritelty biosimilaari-

Taulukko 6: Simulaation perustilanteessa käytetyt TNF-salpaajien annokset, arvonlisäverottomat tukku- tai vähittäismyyntihinnat, antokustannukset sekä kustannukset yhteensä 6 kuukauden syklin aikana. Infliksimabin osalta 6 kuukauden syklin lääkekustannukset on ilmoitettu jokaista 33,3 elopainokiloa kohti ja antokustannukset on ilmoitettu erikseen. Infliksimabin lääkehukka huomioitiin kustannuslaskuissa pyöristämällä potilaan paino ylöspäin seuraavaan 33,3:lla jaolliseen tasalukuun. Hintatiedot: Kansaneläkelaitos, 15.5.2017 (Kansaneläkelaitos: lääketietokanta, 2017)

Lääke	Annostus	Käytetty hinta	Hinta/pakkaus	Hinta/annos	Antokustannus/antokerta	Kustannukset 6 kk syklin aikana
Infliksimabi	3 mg/kg viikoilla 0, 2, 6 ja sen jälkeen 7 viikon välein	Tukkuhinta	1 044 €/3x100 mg	348,00 €/100 mg	353,57 €	1. sykli: 1694,72 €/33,3 kg + 1866,46 € muut syklit: 1297,01 €/33,3 kg + 1428,44 €
Etanersepti	50 mg kerran viikossa	vmh	1052,32 €/4x50 mg	263,08 €/50 mg	0 €	6863,57 €
Adalimumabi	40 mg 2 viikon välein	vmh	586,96 €/2x0,4 ml	533,60 €/40 mg	0 €	6960,62 €
Golimumabi	50 mg 4 viikon välein	vmh	1109,46 €/1x0,5 ml	1109,46 €/50 mg	0 €	6656,76 €

vmh = vähittäismyyntihinta

rin kohtuullinen tukkuhinta, eli 70 % vastaavan valmisteen hyväksytystä tukkuhinnasta (1224/2004 6. luku 7 b §).

5.1.5 Terveystenhuollon kustannukset

Tiedot ROB-FIN-aineistossa olevien potilaiden TNF-salpaajahoidojen aikana käyttämistä terveydenhuollon palveluista saatiin Hilmo-rekisteristä vuodesta 2000 vuoden 2015 loppuun asti. Terveystenhuollon käynneistä ja hoitajaksoista huomioitiin ne, joiden diagnoosi kuului ICD-10-tautiluokituksen lukuun XIII, eli tuki- ja liikuntaelinten sekä sidekudosten sairauksiin, tai joiden erikoisalana oli reumatologia tai fysioterapia. Potilaiden käyttämät terveydenhuollon palvelut arvotettiin terveydenhuollon yksikkökustannusjulkaisun perusteella (Kapiainen ym. 2014) ja indeksoitiin vuoden 2015 tasolle julkisten menojen hintaindeksiä käyttäen (liite 3). Näiden tietojen perusteella ROB-FIN-aineiston potilaille laskettiin jokaista käyntiä edeltäneen 6 sekä 12 kuukauden terveydenhuollon kustannukset. Aineistosta muodostettiin lineaarinen regressiomalli ennustamaan terveydenhuollon palveluiden käytöstä aiheutuvia suoria kustannuksia. Mallin luomista varten aineistosta poistettiin ensin vuoden

2015 jälkeen tapahtuneet seurantakäynnit, koska tietoa sen jälkeisistä terveydenhuollon palveluiden käytöstä ei ollut saatavilla Hilmo-rekisterissä. Mahdollisina selittävinä tekijöinä mallissa huomioitiin potilaan ikä, sukupuoli, ASDAS-, BASDAI- sekä BASFI-arvot, painoindeksi, edellisen 12 kuukauden toteutuneet terveydenhuollon kustannukset sekä iän ja terveydenhuollon kustannusten neliöt. Lisäksi huomioitiin kaikki mahdolliset edellämäinuituista tekijöistä muodostetut kahden tekijän interaktiotermit. Tilastollisesti merkitsevien selittävien tekijöiden valinta toteutettiin pienimmän AIC:n perusteella taaksepäin suuntautuvalla askeltavalla regressiolalla. Lopulliseen malliin mukaan otetut selittävät tekijät sekä mallin selitysaste on koottu taulukkoon liitteessä 2.

5.1.6 Kuolleisuus

Potilaiden kuolleisuus mallinnettiin Tilastokeskuksen julkaiseman väestön yleisen kuolleisuustilaston perusteella, jossa kuolleisuudet ilmoitettiin 1 000 henkilövuotta kohti sukupuolen ja ikävuosien mukaan ryhmiteltynä (liite 4). Mallinnusta varten kuolleisuustaulukkoa muokattiin siten, että 100-vuotiaiden kuolemantodennäköisyydeksi asetettiin 100 %, koska tietoja yli 100-vuotiaiden kuolleisuudesta ei ollut saatavilla. Simulaatiossa potilaiden kuolleisuus mallinnettiin käyttämällä binomijakamaa, jossa yksittäisen potilaan kuoleman todennäköisyytenä käytettiin kuolleisuustilastosta johdettua todennäköisyyttä. Selkärankareuman vaikutusta kuolleisuuteen ei mallinnuksessa huomioitu, koska luotettavaa tietoa kuolleisuuden yhteydestä tautiaktiivisuuteen ei ollut saatavilla.

5.2 Mallin rakenne

Simuloitavien potilaiden luomista varten ROB-FIN- ja Hilmo-aineistoista muodostettiin uusi aineisto, joka sisälsi jokaiselta potilaalta vain ensimmäisen biologisen lääkkeen aloituskäynnin tiedot sekä sitä edeltäneiden 6 ja 12 kuukauden toteutuneet terveydenhuollon kustannukset. Tarkemmat tiedot potilasjoukon ominaisuuksista on koottu taulukkoon 7. Potilasjoukko sisälsi yhteensä 708 potilasta, joille laskettiin myös lähtötilanteen elämänlaatuainot kirjallisuudesta (Ara ym. 2007)

saadun kaavan avulla. Elämänlaatupainojen laskemiseen käytetyn kaavan kertoimet sekä kahden muun, herkkyyksianalyysissä tarkastellun kaavan kertoimet on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 7: ROB-FIN-aineiston pohjalta muodostetun simuloitavan potilasjoukon (yhteensä 708 potilasta) lähtötason ominaisuudet, tautiaktiivisuusarvot sekä simulaation alkua edeltäneiden 6 ja 12 kuukauden terveydenhuollon kustannukset.

	Osuus potilaista			
Miehiä	64,7 %			
Metotreksaatin käyttäjiä	48,3 %			
Sulfasalatsiinin käyttäjiä	46,0 %			
	Keskiarvo	SD	Mediaani	Kvartiiliväli
ikä (vuotta)	41,7	11,7	41,8	18,0
ASDAS-arvo	2,84	1,05	2,86	1,54
BASDAI-arvo	3,63	2,08	3,63	3,17
BASFI-arvo	2,96	2,13	2,55	3,01
Elämänlaatupaino	0,650	0,168	0,672	0,241
Diagnoosista kulunut aika (vuotta)	9,55	8,56	7,82	11,8
paino (kg)	79,4	15,0	79,0	19,0
BMI (kg/m ²)	26,3	4,27	25,8	4,90
Th kustannukset, edeltävät 6 kk (€)	2 250	2 600	1 190	2 450
Th kustannukset, edeltävät 12 kk (€)	3 450	3 690	2 130	3 440

SD = keskiarvon keskihajonta, Th kustannukset = terveydenhuollon kustannukset

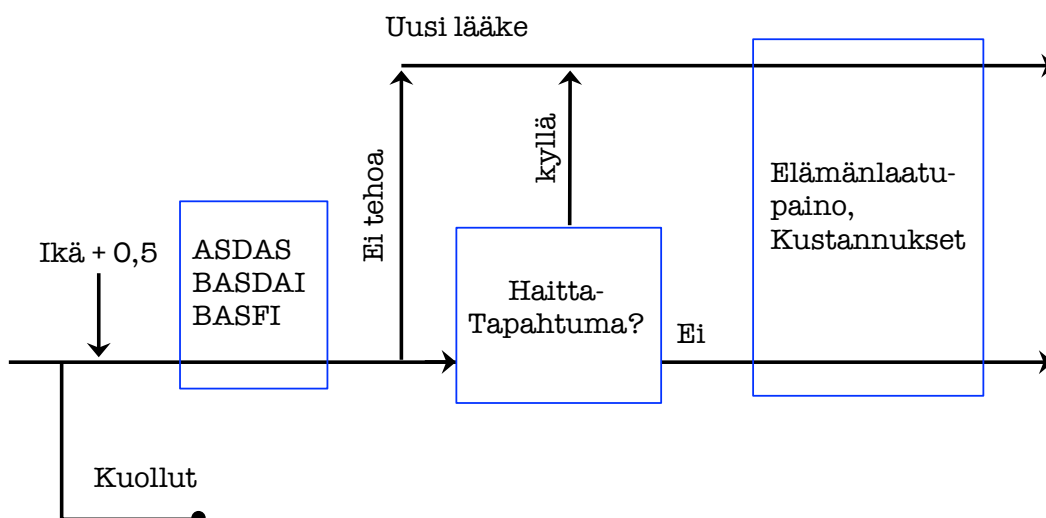
Potilasjoukosta arvottiin jokaisen simulaatioiteraation alussa 1 000 potilasta, joista muodostettiin neljä identtistä 1 000 potilaan ryhmää. Jokainen ryhmä aloitti simulaation eri TNF-salpaajalla (infliksimabi, adalimumabi, etanersepti tai golimumabi). Simulaatio toteutettiin mallintamalla potilaiden kuolleisuutta, tautiaktiivisuutta, lääkkeiden käyttöä, haittavaikutuksia sekä terveydenhuollon kustannuksia sykleittäin 6 kuukauden välein. Yksittäisen syklin rakenne on esitetty kuvassa 3.

Jokaisen syklin alussa mallinnettiin potilaiden kuolleisuus edellisen syklin aika-

Taulukko 8: Elämänlaatumuutosten laskemiseen simulaation perustilanteissa sekä herkkyysanalyysissä käytettyjen muuntokaavojen kertoimet. Kaikkien potilaiden oletettiin olevan rodultaan kaukasialaisia.

	Perustilanne	Herkkyysanalyysit	
		Merck Sharp & Dohme (Corbett ym. 2016)	Botteman ym. 2007
	Ara ym. 2007		
(Vakiotermin)	0,923	0,877213	0,948857
BASDAI	-0,04019	-0,038409	-0,041528
BASFI	-0,043188	-0,032252	-0,034481
Ikä	0	0,001681	0
Sukupuoli ¹	0	-0,027891	-0,063801
Rotu ²	0	0	0,036797

¹Sukupuoli: mies = 1, nainen = 0; ²Rotu: kaukasialainen = 1, muu = 0



Kuva 3: Yksinkertaistettu kaavio simulaation yksittäisen syklin rakenteesta. Syklin alussa tarkastellaan potilaiden kuolleisuutta ja elossa olevien potilaiden ikään lisätään puoli vuotta. Sen jälkeen potilaiden tautiaktiivisuudet ennustetaan regressiomallien avulla ja mallinnetaan tehon puutteen sekä haittatapahtuman tai muun syyn seurauksena uuteen lääkkeeseen siirtyvät potilaat. Syklin lopuksi lasketaan kaikkien potilaiden elämänlaatumuutokset ja syklin aikana kertyneet kustannukset.

na. Tämän jälkeen elossa olevien potilaiden ikään lisättiin puoli vuotta ja potilaiden tautiaktiivisuusarvot mallinnettiin luvussa 5.1.1 esiteltyjen regressiomallien avulla. Regressiomallin avulla ennustettujen ASDAS-arvojen sekä lähtötason

ASDAS-arvojen erotusten perusteella potilaille määriteltiin kyseisen syklin ASDAS-hoitovasteet, joita käytettiin yhtenä selittävistä tekijöistä BASDAI- ja BASFI-arvojen ennustamisessa. ASDAS-hoitovastetta käytettiin myös määrittämään potilaat, jotka vaihtoivat TNF-salpaajaa tehon puutteen vuoksi. Potilaat, joiden ASDAS-hoitovaste oli ”ei parannusta” ja ASDAS-arvo yli 2,1, siirrettiin tehon puutteen vuoksi käyttämään toista, jäljellä olevista TNF-salpaajista satunnaisesti valittua TNF-salpaajaa. Lääkkeen vaihtoa haittatapahtuman seurauksena ennustettiin luvussa 5.1.1 esitellyn logistisen regressiomallin avulla niille potilaille, jotka eivät kyseisellä syklillä olleet jo vaihtaneet lääkettä tehon puutteen vuoksi. Mallin perusteella haittatapahtuman saaneet potilaat siirtyivät käyttämään toista TNF-salpaajaa tai muuta hoitoa. Muulla hoidolla olevia potilaita ei loppusimulaation aikana enää siirretty toiselle hoidolle. Syklin lopussa jokaiselle potilaalle laskettiin elämänlaatu-painot taulukossa 8 esitetyllä kaavalla ja ennustettiin edellisen 6 kuukauden aikana toteutuneet terveydenhuollon kustannukset luvussa 5.1.5 esitellyn regressiomallin avulla. Lääkehoidon kustannukset laskettiin edellisen syklin lopussa käytössä olleen lääkkeen mukaan. Lisäksi lääkkeen vaihtamisesta aiheutuva kustannus lisättiin niille potilaille, jotka olivat kyseisellä syklillä vaihtaneet TNF-salpaajaa. Simulaatiota jatkettiin niin pitkään, kunnes yksikään simulaation potilaista ei enää ollut elossa. Tämän jälkeen jokaisen potilaan laatu-painotetut elinvuodet laskettiin elettyjen puolivuotisjaksojen ja niiden elämänlaatu-painojen perusteella.

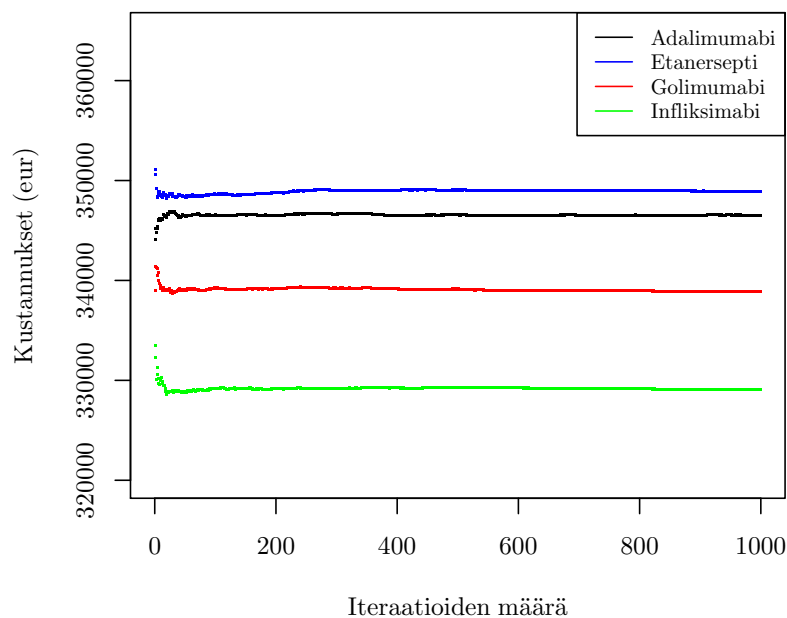
5.3 Epävarmuuden arviointi

Simulaation lähtötietoihin ja rakenteellisiin oletuksiin liittyvää epävarmuutta arvioitiin yksisuuntaisilla herkkyysanalyysillä, joissa tarkasteltiin muun muassa elämänlaatu-painojen laskemiseen käytettyä muuntokaavaa sekä TNF-salpaajien hintoihin ja annoksiin liittyviä oletuksia. Mallin heterogeenisyyttä arvioitiin lisäksi alaryhmä-analyysillä, joissa tarkasteltiin mallinnukseen käytetyn potilasjoukon lähtötilanteen ominaisuuksien vaikutusta simulaation tuloksiin. Herkkyys- ja alaryhmä-analyysissä tarkastellut muuttujat on koottu taulukkoon 9.

Simulaatioon liittyvää stokastista epävarmuutta, eli regressiomallien ja binomijakau-

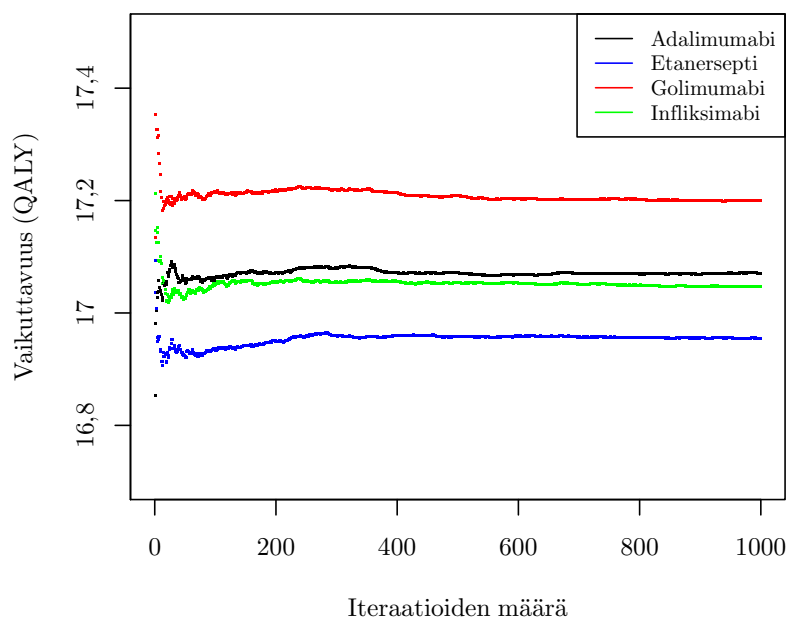
Taulukko 9: Simulaatiolle suoritettut herkkyys- ja alaryhmäanalyysit.

Herkkyysanalyysit	Alaryhmäanalyysit
Diskonttokorko 0 % ja 6 %	Metotreksaatin käyttö
Ei puolisyklin korjausta	Sulfasalatsiinin käyttö
Elämänlaatupainon muuntokaava	Ikä alle 42
Infliximabin annostelu 6 viikon välein	Ikä vähintään 42
Etanerseptille biosimilaarin hinta	Painoindeksi alle 25
Infliximabille HUS:n hinta	Painoindeksi vähintään 25
Aikahorisontti 10, 20 tai 30 vuotta	Sukupuoli



Kuva 4: Simulaation iteraatiokierrosten keskiarvona saadut kustannukset suhteessa iteraatiokierrosten määrään.

mien aiheuttamaa satunnaisuutta hallittiin suorittamalla 1 000 simulaatiota käyttäen siemenlukuina 1 000 pienintä alkulukua. Lopulliset ICER-arvot laskettiin näiden iteraatioiden keskiarvona saatujen inkrementaalisten kustannusten ja QALY:en perusteella. Kuvissa 4 ja 5 on esitetty iteraatioiden määrästä riippuvaa kustannusten ja vaikuttavuuksien vaihtelua. Kuvista nähdään, että keskiarvot alkavat tasaantua kustannusten kohdalla noin 300 iteraation, ja vaikuttavuuksien kohdalla noin 400 iteraation jälkeen.



Kuva 5: Simulaation iteraatiokierrosten keskiarvona saadut vaikuttavuudet suhteessa iteraatiokierrosten määrään.

Alaryhmäanalyysien ja aikahorisonttia tarkastelevien herkkyysanalyysien tulokset muodostettiin laskennallisista syistä 500 iteraatiokierroksen keskiarvona. Suurimman satunnaisvaihtelun voidaan 500 kierroksen perusteella olettaa tasaantuneen siinä määrin, että 500 iteraation katsottiin olevat riittävä määrä alaryhmäanalyysiin. Laskennallisista syistä mallinnukselle ei myöskään suoritettu probabilistista herkkyysanalyysiä, mutta potilaskohtaisessa simulaatiossa potilaiden lähtötietoihin liittyvä parametrinen epävarmuus sisältyy jo perustilanteen mallinnukseen.

6 TULOKSET

Perustilanteen tuloksena havaittiin sekä adalimumabi-, golimumabi- että infliksimabihoidon dominoivan hoitoa etanerseptillä selkärankareumapotilaan ensimmäisenä biologisena lääkkeenä. Kaikki edellä mainitut kolme TNF-salpaajahoitoa olivat siis potilaan ensimmäisenä biologisena lääkehoitona simulaation perusteella vaikuttavampia ja edullisempia kuin etanerseptihoito. Lisäksi golimumabi dominoi adalimumabia, joten kustannusvaikuttavimmat vaihtoehdot selkärankareumapotilaan

ensimmäiseksi TNF-salpaajaksi olivat infliksimabi ja golimumabi. Infliksimabiryhmässä aloittaneilla potilailla oli selvästi pienimmät kustannukset kun taas golimumabiryhmässä saavutettiin suurin vaikuttavuus. Kaikille hoidoille simulaation aikana kertyneet kustannukset ja vaikuttavuudet potilasta kohti on koottu taulukkoon 10. Inkrementaaliset kustannukset ja vaikuttavuudet on koottu taulukkoon 11 ja esitetty graafisesti kuvassa 6.

Taulukko 10: Simulaation perustilanteessa etanerseptilla, infliksimabilla, adalimumabilla tai golimumabilla aloitettujen selkärankareuman TNF-salpaajahoidojen aikana kertyneet keskimääräiset kustannukset ja laatuainotetut elinvuodet (QALY) yhtä potilasta kohti sekä eri lääkeryhmissä aloittaneiden potilaiden keskimääräinen elinikä.

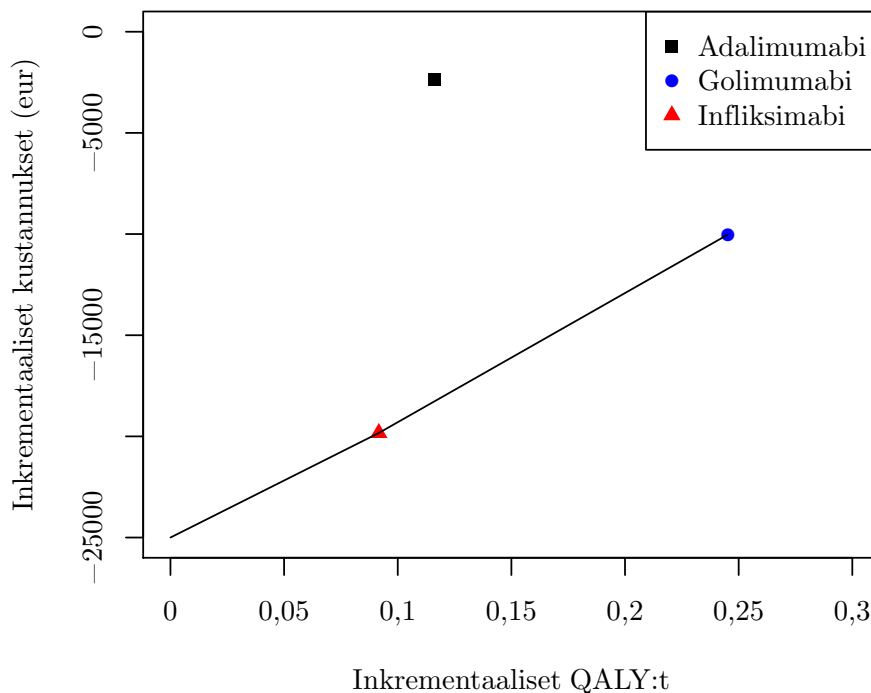
TNF-salpaaja	Elinikä (SD) (vuotta)	Kustannukset (€)				Yhteensä	QALY
		Lääke	Lääkkeen vaihto	Lääkkeen anto	Terveydenhuolto		
Etanersepti	82,13 (11,88)	288 600	599,8	7 966	51 750	348 900	16,95
Infliksimabi	82,14 (11,89)	251 800	648,5	24 760	51 880	329 100	17,05
Adalimumabi	82,14 (11,88)	290 700	586,4	7 794	47 510	346 500	17,07
Golimumabi	82,14 (11,87)	287 800	499,9	6 454	44 110	338 900	17,20

SD = Keskihajonta

Erot vaikuttavuuksissa TNF-salpaajien välillä olivat pieniä. Hoidoista vaikuttavimmalla, golimumabilla, saavutettiin etanerseptiin verrattuna keskimäärin 0,25 laatuainotettua lisäelinvuotta yhtä potilasta kohti. Adalimumabilla ja infliksimabilla saavutetut inkrementaaliset QALY:t olivat vastaavasti 0,12 ja 0,09. Kustannuksissa sen sijaan havaittiin suurempaa vaihtelua eri lääkkehoidojen välillä. Infliksimabilta aloittaneelle ryhmälle simulaatiossa kertyneet suorat kustannukset olivat selvästi pienimmät. Yhden infliksimabilla simulaation aloittaneen potilaan loppuajan suorat

Taulukko 11: Simulaation perustilanteessa adalimumabille, golimumabille ja infliksimabille selkärankareumapotilaan ensimmäisenä biologisena lääkkehoidona kertyneet inkrementaaliset kustannukset, laatuainotetut elinvuodet (QALY:t) ja inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) etanerseptiin verrattuna.

TNF-salpaaja	Inkrementaaliset kustannukset (€)	Inkrementaaliset QALY:t	ICER (€/QALY)
Infliksimabi	-19 830	0,09	Dominoiva
Adalimumabi	-2 379	0,12	Dominoiva
Golimumabi	-10 030	0,25	Dominoiva



Kuva 6: Tarkasteltujen TNF-salpaajien inkrementaaliset vaikuttavuudet suhteessa inkrementaalsiin kustannuksiin etanerseptiin verrattuna. Golimumabin vaikuttavuus on suurempi ja kustannukset pienemmät kuin adalimumabin, joten golimumabi dominoi adalimumabia.

kustannukset olivat keskimäärin lähes 20 000 € pienemmät kuin etanerseptiryhmän potilailla. Myös golimumabiryhmässä kertyneet kustannukset olivat selvästi pienemmät kuin etanerseptiryhmässä, mutta adalimumabiryhmän kustannusten ero etanerseptiryhmään verrattuna ei ollut yhtä merkittävä. Adalimumabilla simulaation aloittaneen potilaan elinikäiset kustannukset olivat keskimäärin noin 2 400 € pienemmät kuin etanerseptillä aloittaneen potilaan. Simulaation perusteella golimumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde infliksimabiin verrattuna oli noin 63 840 €/QALY. Tätä pienemmällä maksuhalukkuuden kynnsarvoilla todennäköisyys olla kustannusvaikuttava oli infliksimabilla korkein, kun taas suuremmilla kynnsarvoilla korkein todennäköisyys oli golimumabilla.

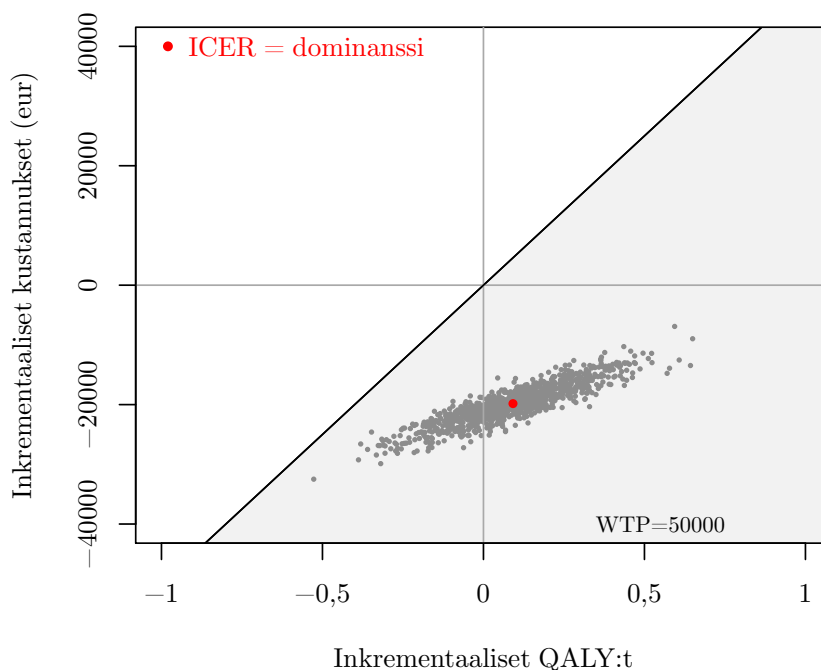
Simulaation kaikkien iteraatiokierrosten keskiarvona laskettu käyttöaika ensimmäiselle biologiselle lääkkeelle oli golimumabilla kaikkein pisin, 19,5 vuotta. Muilla TNF-salpaajilla keskimääräiset käyttöajat ensimmäisenä biologisena lääkkeenä olivat 9–15 vuoden välillä. Perusteena TNF-salpaajahoidon vaihdolle simulaatiossa oli tehon

Taulukko 12: Simulaatiossa havaitut TNF-salpaajien keskimääräiset käyttöajat selkärankareumapotilaan ensimmäisenä biologisena lääkkeenä.

TNF-salpaaja	Käyttöaika (vuotta)
Etanersepti	13,2
Infliximabi	9,53
Adalimumabi	14,7
Golimumabi	19,5

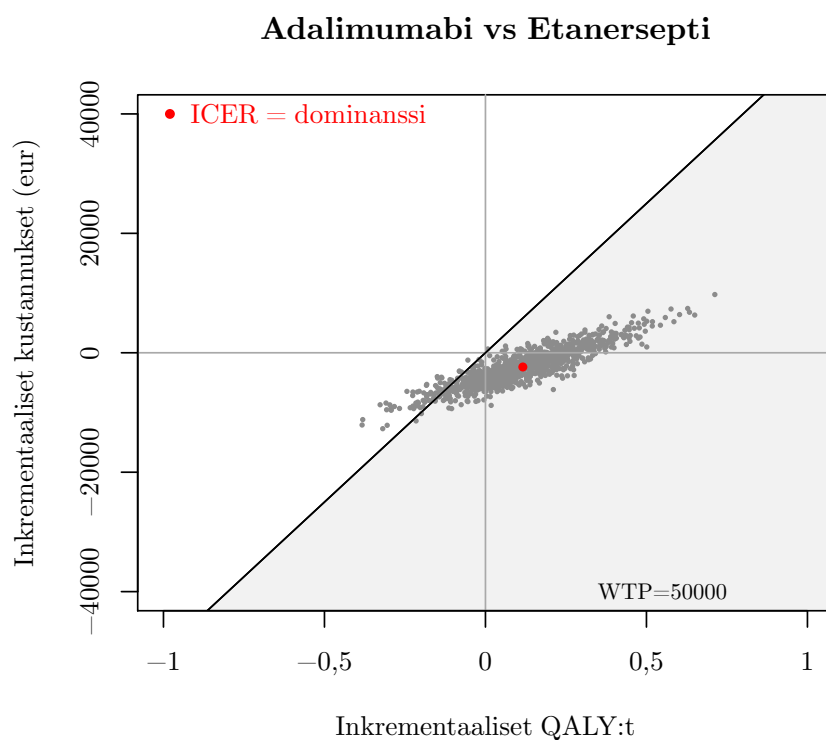
puute tai muu keskeytys, kuten haattatapahtuma, joten käyttöaikojen perusteella golimumabi vaikuttaisi olleen simulaatiossa ensimmäisenä lääkkeenä vaikuttavin ja vähiten muita keskeytyksiä aiheuttava. TNF-salpaajien keskimääräiset käyttöajat simulaatiossa ensimmäisenä biologisena lääkkeenä on koottu taulukkoon 12. Kaikkien TNF-salpaajien kohdalla käyttöajat olivat pisimmillään ensimmäisen lääkkeen kohdalla ja lyhenivät lääkkeen järjestysluvun kasvaessa.

Infliximabi vs Etanersepti

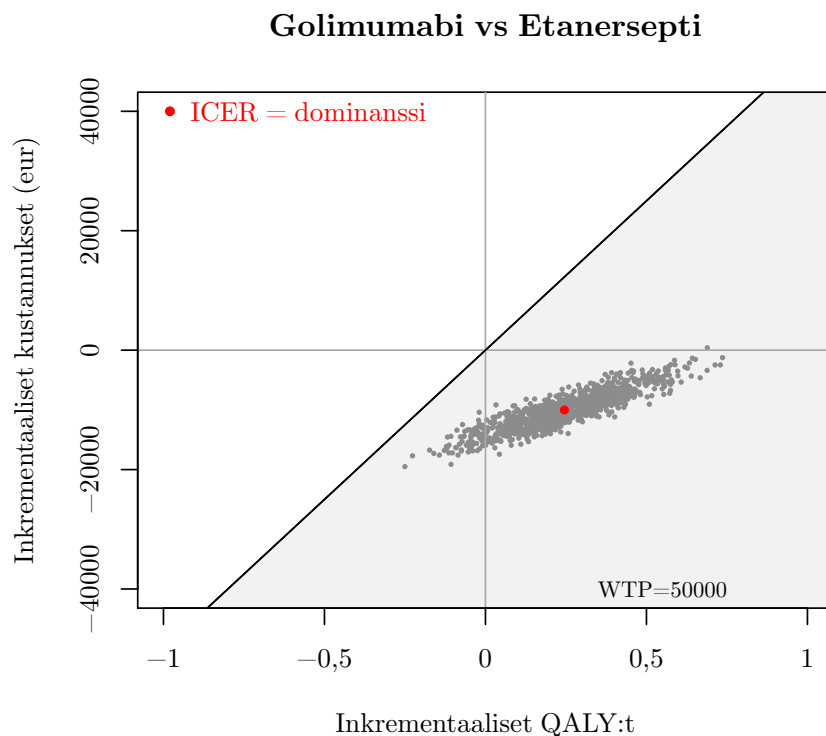


Kuva 7: Infliximabilille 1 000 simulaation tuloksena saadut inkrementaaliset kustannukset ja laatu painotetut elinvuodet (QALY:t) etanerseptiin verrattuna. Kuvaan on merkitty myös 50 000 € maksuhalukkuuden kynnsarvon (WTP) suora sekä simulaatioiden keskiarvona saatu piste ja tätä vastaava inkrementaalinen kustannusvaikeuttavuussuhde (ICER).

Simulaation kaikkien iteraatiokierrosten perusteella adalimumabille, golimumabille ja infliksimabille havaitut inkrementaaliset kustannusvaikuttavuudet etanerseptiin verrattuna on esitetty graafisesti kustannusvaikuttavuustasoilla (CE-taso) kuvissa 7–9. CE-tasokuvaajissa inkrementaaliset QALY:t ovat vaaka-akselilla ja inkrementaaliset kustannukset pystyakselilla. Kuvaajiin on lisäksi merkitty 50 000 € maksuhalukkuuden kynnyksarvon suora sekä keskimääräinen ICER-arvo. Kaikissa CE-tasokuvaajissa lähes kaikki pisteet sijaitsevat WTP-suoran alapuolella, mikä tarkoittaa hoitojen olevan etanerseptiin verrattuna kustannusvaikuttavia tällä maksuhalukkuuden kynnyksarvolla. Kaikissa kuvaajissa suurin osa pisteistä sijaitsee myös kuvaajan oikeassa alaneljänneksessä, mikä taas tarkoittaa hoitojen dominoivan etanerseptia. Pisteet sijaitsevat nousevassa linjassa, mikä osoittaa suuremman vaikuttavuuden korreloivan suurempia kustannuksia.

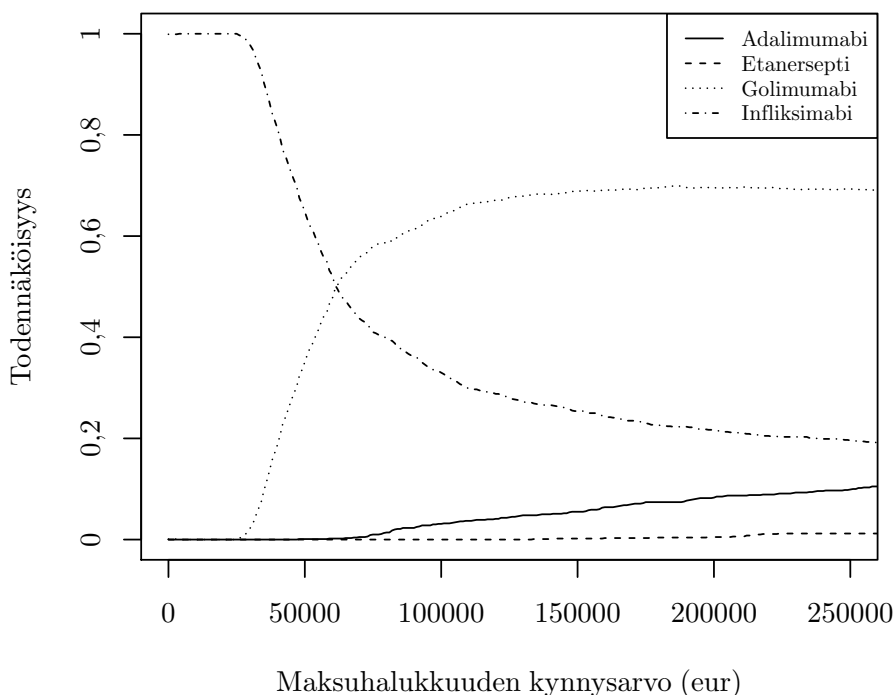


Kuva 8: Adalimumabille 1 000 simulaation tuloksena saadut inkrementaaliset kustannukset ja laatu-painotetut elinvuodet (QALY:t) etanerseptiin verrattuna. Kuvaan on merkitty myös 50 000 € maksuhalukkuuden kynnyksarvon (WTP) suora sekä simulaatioiden keskiarvona saatu piste ja tätä vastaava inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER).



Kuva 9: Golimumabille 1 000 simulaation tuloksena saadut inkrementaaliset kustannukset ja laatu painotetut elinvuodet (QALY:t) etanerseptiin verrattuna. Kuvaan on merkitty myös 50 000 € maksuhalukkuuden kynnyksarvon (WTP) suora sekä simulaatioiden keskiarvona saatu piste ja tätä vastaava inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER).

Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä (CEA-käyrä) kuvassa 10 kuvaa kunkin hoidon todennäköisyyttä olla suurimman nettohyödyn perusteella kaikista hoidoista kustannusvaikuttavin maksuhalukkuuden kynnyksarvon funktiona. Kuten nettohyödyn kaavasta (2) nähdään, pienillä maksuhalukkuuden kynnyksarvoilla mahdollisimman pienet kustannukset (suuri negatiivinen inkrementaalinen kustannus) kasvattavat nettohyötyä, kun taas suuremmilla kynnyksarvoilla laatu painotettujen lisäelinvuosien suuri määrä kasvattaa nettohyötyä tehokkaammin. Toisin sanoen, kun yhdestä laatu painotetusta lisäelinvuodesta ollaan valmiita maksamaan vain vähän, korostuu kustannusvaikuttavimman hoidon valinnassa hoitovaihtoehtojen hinta. Maksuhalukkuuden kynnyksarvon kasvaessa myös laatu painotettujen lisäelinvuosien merkitys kasvaa. Infliksimabi oli simulaatiossa tarkastelluista hoidoista selvästi edullisin, mikä näkyy CEA-käyrän alkupäässä, jossa tällä hoitovaihtoehdolla on suurin todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin. Kynnyksarvon noustessa infliksimabin



Kuva 10: Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät. Käyrät kuvaavat hoitovaihtoehtojen todennäköisyyksiä olla hoidoista kustannusvaikuttavin suhteessa maksuhaluuden kynnyksarvoon.

todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin kuitenkin laskee nopeasti, koska se oli hoidoista toiseksi vähiten vaikuttava. Golimumabin todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin sen sijaan nousee voimakkaasti maksuhaluuden kynnyksarvon noustessa, koska golimumabi oli hoitovaihtoehtoista vaikuttavin. Golimumabin ICER infliksimabiin verrattuna oli noin 63 840 €/QALY ja tämän kynnyksarvon jälkeen golimumabi onkin hoidoista todennäköisimmin kustannusvaikuttavin. Etanersepti oli hoitovaihtoehtoista kallein ja vähiten vaikuttava, joten sen todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin on kaikilla maksuhaluuden kynnyksarvoilla erittäin pieni.

6.1 Herkkyysanalyysit

Simulaatiolle suoritettiin herkkyysanalyysijä, joilla tarkasteltiin simulaation lähtöarvoihin ja mallin rakenteeseen liittyvää epävarmuutta. Etanerseptin hintaa käsitellyttä herkkyysanalyysiä lukuunottamatta kaikissa herkkyysanalyysissä muut TNF-salpaajat dominoivat etanerseptia. Herkkyysanalyysien tulokset on koottu tauluk-

koon 13. Diskonttokoron muuttaminen 0 %:iin kasvatti oletuksen mukaisesti kaikkien hoitojen kustannuksia ja vaikuttavuuksia. Golimumabin vaikuttavuus kasvoi 0 %:n diskonttokorolla suhteessa eniten, kun taas infliksimabin kustannukset nousivat suhteessa vähiten. Golimumabin ICER infliksimabiin verrattuna laski 45 000 euroon QALY:a kohti ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssä liitteessä 5 nähdäänkin, että golimumabin vaikuttavuuden kasvu tekee siitä perustilanteeseen verrattuna hieman pienemmällä maksuhalukkuuden kynnsarvolla todennäköisimmin kustannusvaikuttavimman hoidon. Muutoin 0 %:n diskonttokorolla ei ollut kovin suurta vaikutusta TNF-salpaajien välisiin kustannusvaikuttavuussuhteisiin. Diskonttokoron nostaminen 6 %:iin vaikutti kustannuksiin ja QALY:ihin päinvaistaisesti. Golimumabilla aloitetun hoidon vaikuttavuus heikkeni suhteessa muilla TNF-salpaajilla aloitettuun hoitoon ja sen ICER infliksimabiin verrattuna nousi 83 000 euroon QALY:a kohti. Puolisyklin korjauksen poisjättämisellä ei ollut juurikaan vaikutusta hoitojen kustannuksiin tai vaikuttavuuksiin. Elämänlaatupainojen vaihtoehtoiset muuntokaavat lisäsivät hieman kaikilla hoitovaihtoehdoilla saavutettujen laatuainotettujen elinvuosien määrää, mutta TNF-salpaajien välisiin suhteisiin vaikutus oli vähäinen.

Huomattava vaikutus simulaation lopputuloksiin havaittiin valmisteiden hintoja koskevissa herkkyyssanalyseissä. Infliksimabin hinnan ja antokustannuksen laskeminen 6 viikon välein tapahtuvan annostelun mukaan kasvatti infliksimabin kustannuksia voimakkaasti verrattuna muihin hoitoihin, minkä seurauksena golimumabi dominoi kaikkia muita TNF-salpaajia. Etanerseptin hinnan muuttaminen mahdollisen biosimilaarin hinnaksi taas muutti etanerseptin kalleimmasta valmisteesta halvimmaksi, jolloin muiden TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuussuhteiksi etanerseptiin verrattuna tuli infliksimabille ja golimumabille yli 85 000 €/QALY ja adalimumabille yli 230 000 €/QALY. HUS:in todellisen ostohinnan käyttäminen infliksimabille taas laski infliksimabin kustannuksia voimakkaasti ja nosti golimumabin ICER:n infliksimabiin verrattuna noin 250 000 euroon QALY:a kohti.

Taulukko 13: Herkkyysanalyysissä TNF-salpaajille selkärankareuman ensimmäisenä biologisena lääkehoitona havaitut absoluuttiset sekä inkrementaaliset kustannukset ja laatupainotetut elinvuodet (QALY) sekä inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) vaikuttavuudeltaan heikoimpaan TNF-salpaajaan verrattuna.

Herkkyysanalyysi	TNF-salpaaja	Kustannukset (€)	QALY:t	Inkrementaaliset		ICER (€/QALY)
				kustannukset (€)	QALY:t	
Perustilanne	Etanersepti	348 900	16,95	-	-	-
	Infliksimabi	329 100	17,05	-19 830	0,09	Dominoiva
	Adalimumabi	346 500	17,07	-2 379	0,12	Dominoiva
	Golimumabi	338 900	17,20	-10 030	0,25	Dominoiva
Diskonttokorko 0 %	Etanersepti	607 200	30,44	-	-	-
	Infliksimabi	582 600	30,56	-24 550	0,12	Dominoiva
	Adalimumabi	604 500	30,60	-2 656	0,16	Dominoiva
	Golimumabi	595 200	30,84	-11 990	0,41	Dominoiva
Diskonttokorko 6 %	Etanersepti	235 400	11,24	-	-	-
	Infliksimabi	218 700	11,31	-16 710	0,08	Dominoiva
	Adalimumabi	233 300	11,33	-2 053	0,09	Dominoiva
	Golimumabi	227 000	11,41	-8 362	0,17	Dominoiva
Ei puolisyklin korjausta	Etanersepti	346 200	16,99	-	-	-
	Infliksimabi	326 400	17,09	-19 780	0,09	Dominoiva
	Adalimumabi	344 200	17,11	-1 960	0,12	Dominoiva
	Golimumabi	336 800	17,24	-9 409	0,24	Dominoiva
Elämänlaatuainojen muuntokaava: Merck Sharp & Dohme	Etanersepti	348 900	18,28	-	-	-
	Infliksimabi	329 100	18,36	-19 830	0,08	Dominoiva
	Adalimumabi	346 500	18,38	-2 379	0,10	Dominoiva
	Golimumabi	338 900	18,49	-10 030	0,21	Dominoiva
Elämänlaatuainojen muuntokaava: Botteman ym. 2007	Etanersepti	348 900	17,81	-	-	-
	Infliksimabi	329 100	17,90	-19 830	0,08	Dominoiva
	Adalimumabi	346 500	17,92	-2 379	0,11	Dominoiva
	Golimumabi	338 900	18,03	-10 030	0,22	Dominoiva
Infliksimabin hinta, kun annostelu 6 viikon välein	Etanersepti	353 900	16,95	-	-	-
	Infliksimabi	344 200	17,05	-9 668	0,09	Dominoiva
	Adalimumabi	351 400	17,07	-2 470	0,12	Dominoiva
	Golimumabi	342 900	17,20	-10 980	0,25	Dominoiva
Etanerseptille biosimilaarin hinta	Etanersepti	306 300	16,95	-	-	-
	Infliksimabi	314 200	17,05	7 853	0,09	85 670
	Adalimumabi	333 800	17,07	27 430	0,12	236 300
	Golimumabi	328 300	17,20	21 940	0,25	89 460
Infliksimabilille HUS:in hinta	Etanersepti	335 500	16,95	-	-	-
	Infliksimabi	290 600	17,05	-44 960	0,09	Dominoiva
	Adalimumabi	333 400	17,07	-2 154	0,12	Dominoiva
	Golimumabi	328 100	17,20	-7 458	0,25	Dominoiva
Aikahorisontti 10 vuotta	Etanersepti	136 300	6,37	-	-	-
	Infliksimabi	121 500	6,44	-14 740	0,07	Dominoiva
	Adalimumabi	134 400	6,44	-1 846	0,07	Dominoiva
	Golimumabi	129 300	6,48	-6 968	0,11	Dominoiva
Aikahorisontti 20 vuotta	Etanersepti	230 700	10,90	-	-	-
	Infliksimabi	212 100	10,99	-18 670	0,09	Dominoiva
	Adalimumabi	228 200	11,00	-2 484	0,10	Dominoiva
	Golimumabi	221 100	11,07	-9 638	0,17	Dominoiva
Aikahorisontti 30 vuotta	Etanersepti	291 800	13,86	-	-	-
	Infliksimabi	272 200	13,95	-19 570	0,09	Dominoiva
	Adalimumabi	289 200	13,96	-2 574	0,11	Dominoiva
	Golimumabi	281 600	14,07	-10 230	0,21	Dominoiva

10, 20 ja 30 vuoden aikahorisonttia tarkastelevissa herkkyyssanalyysissä eri hoitovaihtoehtoilta kertyneet kustannukset ja vaikuttavuudet olivat ymmärrettävästi pienemmät kuin perustilanteessa ja kasvoivat aikahorisontin pidentyessä. TNF-salpaajien välinen järjestys kustannuksissa ja vaikuttavuuksissa pysyi kaikissa lyhyemmän aikahorisontin analyysissä kuitenkin samankaltaisina kuin perustapauksessa: muut TNF-salpaajat dominoivat etanerseptia ja golimumabi dominoi lisäksi myös adalimumabia. 10 ja 20 vuoden aikahorisonteissa ero golimumabin ja muiden TNF-salpaajien vaikuttavuuksissa oli pienempi kuin perustilanteessa, mutta 30 vuoden aikahorisontissa ero oli jo samaa luokkaa kuin perustilanteessa. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyristä (liite 5) nähdään, että golimumabin ICER infliksimabiin verrattuna oli pienemmästä vaikuttavuuksien erosta johtuen 10 ja 20 vuoden aikahorisonteilla selvästi perustilannetta suurempi. 30 vuoden aikahorisontilla ICER oli kuitenkin jo hyvin lähellä perustilannetta.

Herkkyyssanalyysissä muunneltujen oletusten vaikutukset simulaation lopputulokseen ovat selvästi nähtävillä herkkyyssanalyysien kustannusvaikuttavuuksien hyväksyttävyysskäyrissä liitteessä 5. Elämänlaaturapainojen muuntokaavojen vaihtelulla, puolisyklin korjauksen poisjättämisellä ja diskonttokorkojen muutoksilla oli melko vähäinen vaikutus kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyriin. Aikahorisontin rajoittaminen 10, 20 tai 30 vuoteen ei myöskään aiheuttanut muutoksia TNF-salpaajien kustannusvaikuttavuuksien järjestyksessä, mutta kasvatti golimumabin ICER-arvoa infliksimabiin verrattuna. Valmisteiden hintojen muutoksilla sen sijaan havaittiin merkittävä vaikutus. Etanerseptin hinnan muuttaminen mahdollisen biosimilaarin hinnaksi teki etanerseptista todennäköisimmin kustannusvaikuttavimman alle 75 000 €:n kynnsarvoilla. Infliksimabin annosvälin lyhentäminen taas sai golimumabin dominoimaan kaikkia muita TNF-salpaajia.

6.2 Alaryhmäanalyysit

Simulaatiolle suoritettiin alaryhmäanalyysijä valikoimalla lähtötilanteen potilasjoukosta tietynlaisia ominaisuuksia omaavat potilaat, joiden keskuudesta simulaatioon mukaan otettavat potilaat arvottiin. Alaryhmäanalyysien tulokset on koottu taulukkoon 14. Yksi alaryhmäanalyysillä tarkastelluista ominaisuuksista oli metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käyttö lähtötilanteessa. Aihetta tarkasteltiin neljällä alaryhmäanalyysillä, joista yhteen ryhmään otettiin vain sellaisia potilaita, jotka käyttivät metotreksaattia simulaation lähtötilanteessa. Toiseen ryhmään valittiin vain sulfasalatsiinia käyttäneitä potilaita, kolmanteen molempia lääkkeitä käyttäneitä potilaita ja neljänteen potilaita, jotka eivät käyttäneet kumpaakaan lääkettä. Muilta osin mallin rakenne ja oletukset pysyivät samoina. Perustilanteeseen verrattuna analyysien tuloksena havaittiin, että metotreksaattia käyttäneiden potilaiden ryhmässä kaikkien hoitovaihtoehtojen kustannukset sekä vaikuttavuudet laskivat. Erityisen voimakkaasti laski infliksimabin vaikuttavuus, mikä teki siitä vaikuttavuudeltaan heikoimman hoitovaihtoehdon. Metotreksaattiryhmässä golimumabi dominoi etanerseptia sekä adalimumabia. Infliksimabiin verrattuna sen ICER oli 31 320 €/QALY. Sulfasalatsiiniryhmässä havaittiin päinvaistainen muutos: kaikkien TNF-salpaajien kustannukset ja vaikuttavuudet nousivat. Erityisen vahvasti vaikutukset nähtiin jälleen infliksimabin kohdalla, joka dominoi sulfasalatsiiniryhmässä kaikkia muita TNF-salpaajia. Sekä metotreksaattia että sulfasalatsiinia käyttäneiden potilaiden alaryhmäanalyysissä TNF-salpaajien kustannukset ja vaikuttavuudet olivat hieman perustilannetta korkeammat, mutta jäivät pienemmiksi kuin sulfasalatsiiniryhmässä. Adalimumabi oli vaikuttavuudeltaan heikoin, ja infliksimabi ja golimumabi dominoivat sekä adalimumabia että etanerseptia. Metotreksaattia ja sulfasalatsiinia käyttämättömien potilaiden ryhmässä kaikkien TNF-salpaajien vaikuttavuudet olivat perustilannetta heikommät, infliksimabilla ja etanerseptilla kaikkein heikoimmat. Golimumabi dominoi etanerseptia ja adalimumabia, ja infliksimabiin verrattuna sen ICER oli 25 610 €/QALY. Alaryhmäanalyysissä havaitut muutokset ovat selkeimmin nähtävissä kustannusvaikuttavuuksien hyväksyttävyyssäilyssä liitteessä 6.

Taulukko 14: Alaryhmäanalyyseissä TNF-salpaajille selkärankareuman ensimmäisenä biologisena lääkehoitona havaitut absoluuttiset sekä inkrementaaliset kustannukset ja laatuainotetut elinvuodet (QALY) sekä inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) vaikuttavuudeltaan heikoimpaan TNF-salpaajaan verrattuna.

Alaryhmäanalyysi	TNF-salpaaja	Kustannukset (€)	QALY:t	Inkrementaaliset		ICER (€/QALY)
				Kustannukset (€)	QALY:t	
Perustilanne	Etanersepti	348 900	16,95	-	-	-
	Infliksimabi	329 100	17,05	-19 830	0,09	Dominoiva
	Adalimumabi	346 500	17,07	-2 379	0,12	Dominoiva
	Golimumabi	338 900	17,20	-10 030	0,25	Dominoiva
Metotreksaatin käyttäjät	Infliksimabi	326 700	16,62	-	-	-
	Etanersepti	342 100	16,76	15 400	0,14	111 100
	Adalimumabi	341 200	16,78	14 510	0,15	94 820
	Golimumabi	334 500	16,87	7 736	0,25	31 320
Sulfasalatsiinin käyttäjät	Etanersepti	358 700	17,49	-	-	-
	Adalimumabi	355 700	17,69	-3 012	0,20	Dominoiva
	Golimumabi	346 700	17,90	-12 020	0,42	Dominoiva
	Infliksimabi	334 400	17,91	-24 260	0,42	Dominoiva
Metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käyttäjät	Adalimumabi	351 200	17,09	-	-	-
	Etanersepti	352 700	17,11	1 531	0,03	57 000
	Infliksimabi	330 000	17,27	-21 170	0,18	Dominoiva
	Golimumabi	342 700	17,29	-8 516	0,21	Dominoiva
Ei metotreksaattia tai sulfasalatsiinia	Infliksimabi	326 500	16,62	-	-	-
	Etanersepti	344 400	16,62	17 920	0,00	3 680 000
	Adalimumabi	340 500	16,86	14 050	0,25	57 030
	Golimumabi	333 900	16,91	7 455	0,29	25 610
ikä < 42	Etanersepti	397 400	19,86	-	-	-
	Infliksimabi	374 300	19,97	-23 140	0,11	Dominoiva
	Adalimumabi	394 300	20,02	-3 108	0,16	Dominoiva
	Golimumabi	383 300	20,23	-14 120	0,37	Dominoiva
ikä ≥ 42	Etanersepti	307 200	14,47	-	-	-
	Infliksimabi	290 000	14,53	-17 170	0,06	Dominoiva
	Adalimumabi	305 400	14,53	-1 853	0,07	Dominoiva
	Golimumabi	300 600	14,59	-6 631	0,12	Dominoiva
BMI < 25	Etanersepti	358 600	17,94	-	-	-
	Infliksimabi	335 200	17,95	-23 350	0,01	Dominoiva
	Adalimumabi	356 000	18,12	-2 563	0,18	Dominoiva
	Golimumabi	349 100	18,19	-9 432	0,25	Dominoiva
BMI ≥ 25	Etanersepti	342 500	16,31	-	-	-
	Adalimumabi	340 400	16,39	-2 160	0,08	Dominoiva
	Infliksimabi	325 000	16,46	-17 500	0,15	Dominoiva
	Golimumabi	332 200	16,56	-10 310	0,25	Dominoiva
Miehet	Etanersepti	343 400	16,49	-	-	-
	Infliksimabi	323 500	16,57	-19 890	0,08	Dominoiva
	Adalimumabi	340 700	16,62	-2 655	0,13	Dominoiva
	Golimumabi	331 900	16,71	-11 490	0,22	Dominoiva
Naiset	Etanersepti	359 400	17,83	-	-	-
	Adalimumabi	357 700	17,93	-1 763	0,10	Dominoiva
	Infliksimabi	339 800	17,96	-19 630	0,13	Dominoiva
	Golimumabi	351 900	18,11	-7 591	0,28	Dominoiva

Potilaiden lähtötilanteen iän vaikutusta simulaation tuloksiin tarkasteltiin kahdella alaryhmäanalyysillä. Ensimmäiseen otettiin mukaan vain potilaita, joiden lähtötason ikä oli vähemmän kuin 42, eli perustilanteen lähtötason mediaani-ikä. Toiseen ryhmään otettiin vain potilaita, joiden lähtötason ikä oli 42 tai enemmän. Nuoremalla ikäryhmällä kaikkien tarkasteltujen TNF-salpaajien kustannukset ja vaikuttavuudet olivat selvästi paremmat kuin perustilanteessa. Vanhemmalla ikäryhmällä tulokset olivat päinvastaiset. TNF-salpaajien järjestykseen kustannuksissa tai vaikuttavuuksissa lähtötason iän muutos ei kuitenkaan vaikuttanut.

Alaryhmäanalyyseissä tarkasteltiin myös potilaan painoindeksin vaikutusta simulaation tuloksiin kahdessa ryhmässä, joista ensimmäisessä kaikkien potilaiden painoindeksi oli alle 25, ja toisessa 25 tai enemmän. Pienemmän painoindeksin ryhmässä kustannukset ja vaikuttavuudet olivat hieman korkeammat kuin perustilanteessa ja suuremman painoindeksin ryhmässä taas hieman matalammat. Suhteellisesti suurin vaikutus nähtiin infliksimabin kustannuksissa. Infliksimabi oli tarkastelluista lääkkeitä ainoa, joka annostellaan painon mukaan, joten painoindeksin vaihtelun vaikutus sen kustannuksiin on ymmärrettävä. Suuremman painoindeksin ryhmässä myös infliksimabin vaikuttavuus oli suhteessa muihin TNF-salpaajiin parempi kuin perustilanteessa.

Myös potilaan sukupuolen vaikutusta tuloksiin tarkasteltiin alaryhmäanalyysillä. Miehillä kustannukset ja vaikuttavuudet olivat hieman perustilannetta matalammat ja naisilla taas hieman korkeammat. Naisten ryhmässä infliksimabi oli adalimumabin sijaan toiseksi vaikuttavin. Kaikkien alaryhmäanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät ovat liitteessä 6.

7 POHDINTA

Simulaation perusteella infliksimabi ja golimumabi olivat tarkastelluista TNF-salpaajista (adalimumabi, etanersepti, golimumabi ja infliksimabi) suurimmalla todennäköisyydellä kustannusvaikuttavimpia selkärankareumapotilaan ensimmäisenä biologisena lääkkeitä. Kaikki hoitovaihtoehdot dominoivat etanerseptiä, jolla

oli suurimmat kustannukset ja heikoin vaikuttavuus. Golimumabi dominoi lisäksi myös adalimumabia. Golimumabilla oli tarkastelluista valmisteista suurin vaikuttavuus ja pisin käyttöaika. Infliksimabilla taas oli hoitovaihtoehtoista pienimmät kustannukset. Golimumabin kustannusvaikuttavuussuhde infliksimabiin verrattuna oli 63 840 €/QALY. Golimumabin ja infliksimabin välillä kustannusvaikuttavamman hoidon valinta riippuu siis maksuhalukkuuden kynnyksarvosta.

Simulaation tuloksia ei pystytä suoraan vertaamaan kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjen tutkimusten tuloksiin, koska näissä ei suoraan vertailtu TNF-salpaajia toisiinsa. Ainoastaan Boonen työtovereineen (2006) tutki useampaa kuin yhtä TNF-salpaajaa, mutta tutkimuksessa käytetty aikahorisontti sekä muut mallin oletukset olivat hyvin poikkeavat tässä työssä toteutettuun malliin verrattuna. Yhteistä Boonenin työtovereineen toteuttamalla mallinuksella sekä tällä työllä on kuitenkin se, että molempien mallien havaittiin olevan erityisen herkkiä lääkevalmisteiden hinnoille. Tässä työssä toteutetussa simulaatiossa mahdollisen biosimilaarin hinnan käyttäminen etanerseptille nosti sen TNF-salpaajista todennäköisimmin kustannusvaikuttavimmaksi alle 85 000 €:n maksuhalukkuuden kynnyksarvoilla. HUS:n todellisen sisäänostohinnan käyttäminen infliksimabille taas nosti sen todennäköisimmin kustannusvaikuttavimmaksi alle 250 000 €:n maksuhalukkuuden kynnyksarvoilla.

Tässä työssä toteutetun simulaation kanssa samaan kohorttitutkimukseen perustuvassa tutkimuksessaan Heinonen työtovereineen (2015) tutki infliksimabin, etanerseptin ja adalimumabin tehoja sekä lääkehoitojen keskeytyksiä selkärankareumapotilailla. Erilaisten tulostulosten vuoksi tutkimuksia ei voida vertailla, mutta Heinosen työtovereineen havaitsemat TNF-salpaajahoidon 2 vuoden jälkeen keskeyttäneiden potilaiden osuudet suhteessa toisiinsa näyttäisivät olevan linjassa tässä tutkimuksessa havaittujen käyttöaikojen kanssa.

Herkkyysanalyysissä mallin havaittiin olevan herkkä myös aikahorisontin sekä diskonttokoron muutoksille. Diskonttokoron muuttaminen 3 %:lla ylös- tai alaspäin sai golimumabin ICER-arvon infliksimabiin verrattuna muuttumaan vastaavasti noin 20 000 €:lla ylös- tai alaspäin. Aikahorisontin lyhentäminen 10 vuoteen nosti golimumabin ICER-arvon infliksimabiin verrattuna lähes 200 000 euroon QALY:a kohti.

30 vuoden aikahorisontilla ICER-arvo oli kuitenkin jo samaa luokkaa perustilanteen kanssa.

Alaryhmäanalyyseissä havaittiin heterogeenisyyttä metotreksaatin ja sulfasalatsiinin käytön kohdalla. Metotreksaattiryhmässä TNF-salpaajien vaikuttavuus oli perustilannetta heikompi ja sulfasalatsiiniryhmässä taas parempi. Tämän simulaation perusteella on kuitenkin mahdotonta sanoa, oliko havaittu vaikutus suoraan seurausta metotreksaatin tai sulfasalatsiinin käytöstä, vai onko ROB-FIN-aineistossa metotreksaattia vain määrätty herkemmin niille potilaille, joiden tautiaktiivisuus on korkeampi. Metotreksaattia käyttäneiden potilaiden alaryhmäanalyysin tulokset ovat ristiriidassa aiemmin julkaistun tiedon kanssa, jonka mukaan metotreksaatin käyttö vähentää vasta-aineiden muodostuksesta johtuvaa TNF-salpaajan tehon heikkenemistä (Garcês ym. 2013).

Alaryhmäanalyyseissä havaittiin lievää heterogeenisyyttä myös potilaan iän suhteen. Vaikutus on kuitenkin ymmärrettävä, koska iäkkäämmillä potilailla on tautiaktiivisuudesta riippumatta vähemmän elinaikaa jäljellä. Painoindeksin vaihtelu alaryhmäanalyyseissä vaikutti eniten infliksimabin kustannuksiin, mikä selittyy infliksimabin annostelulla painon mukaan. Suuremman painoindeksin ryhmässä vaikuttavuudet jäivät hieman heikommaksi kuin pienemmän painoindeksin ryhmässä. Pelkästään miehiä sisältäneessä alaryhmässä havaittiin samankaltainen vaikutus vain naisia sisältäneeseen ryhmään verrattuna. Sukupuolten välinen heterogeenisyys voi olla yhteydessä painoindeksiin, sillä miehillä oli hieman korkeampi keskimääräinen painoindeksi kuin naisilla. Toisaalta myös selkärankareuman vaikeusaste on miehillä tyypillisesti korkeampi. Kaikissa herkkyys- ja alaryhmäanalyyseissä yhteistä oli se, että suuremmat vaikuttavuudet korreloivat suurempia kustannuksia, mikä havaittiin myös perustilanteen CE-tasokuvaajissa. Tätä korrelaatiota selittää se, että pidemmän eliniän aikana myös kustannuksia kertyy enemmän.

Tutkimuksen vahvuuksiin kuului rekisteritiedon käyttö sekä TNF-salpaajien keskinäinen vertailu. Aiemmin julkaistuissa tutkimuksissa tiedot TNF-salpaajien tehosta ovat perustuneet kontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin, jotka tyypillisesti yliarvioivat lääkkeiden vaikutusta. Rekisteriaineistoon perustuva tieto antaa lääkkeiden vai-

kutuksesta kuvan, joka on lähempänä todellista terveydenhuollon arjessa havaittavaa vaikutusta. Toisaalta rekisteriin perustuva aineisto sisältää myös enemmän virheitä, puuttuvia tietoja sekä muita mahdollisia harhan lähteitä. Aiemmissä tutkimuksissa on myös keskitytty vertailemaan TNF-salpaajahoitojen kustannusvaikuttavuutta muiden kuin biologisten lääkehoitojen kustannusvaikuttavuuksiin. Tämänkaltaisen vertailu on selkärankareuman kohdalla kiistanalainen, koska taudista esiintyy hyvin erilaisia vaikeustasoja. TNF-salpaajien hyöty vaikeaa selkärankareumaa sairastavilla potilailla on osoitettu useissa tutkimuksissa (Maxwell ym. 2015; Braun ym. 2011; Ward ym. 2016).

Merkittävin heikkous tutkimuksessa oli epäsuorien kustannusten puuttuminen tarkastelusta. Koska selkärankareuma on tyypillisesti jo nuorella aikuisiällä puhkeava sairaus, saattavat alentuneesta työkyvystä ja sairaspotilaista aiheutuvat tuottavuuskustannukset näillä potilailla olla huomattavia. Terveystieteiden tutkimuksista huomioitiin tuki- ja liikuntaelinten sekä sidekudosten sairauksiin, reumatologiaan tai fysiatriaan liittyvien käyntien kustannukset. Kustannuksista on saattanut jäädä huomioimatta joitain TNF-salpaajien haittavaikutuksista aiheutuneita, esimerkiksi infektiosairauksiin liittyvien käyntien kustannuksia. Kustannusten määrittäminen TNF-salpaajasta aiheutuviksi ei kuitenkaan ole yksiselitteistä. Vaihtoehtoisesti mallinnuksessa oltaisiin voitu huomioida kaikkien terveydenhuollon käyntien kustannukset, mutta tällöin mukaan olisi saattanut tulla yksittäisiä huomattavia selkärankareumaan ja sen hoitoon liittymättömiä kustannuksia, jotka olisivat voineet aiheuttaa ylimääräistä vaihtelua tuloksiin.

Mallinnuksessa ei huomioitu selkärankareuman vaikutusta potilaiden kuolleisuuteen. Luotettavan, tautiaktiivisuuteen yhteydessä olevan kuolleisuuden huomioiminen saattaisi selkeyttää eroja TNF-salpaajien välillä. Potilaiden painoindeksit pysyivät myös koko simulaation ajan samana, mikä ei vastaa todellisuutta. TNF-salpaajien välisiin kustannusvaikuttavuussuhteisiin tällä ei kuitenkaan ole merkitystä, koska eri lääkkeillä simulaation aloittaneet potilasryhmät olivat keskenään identtisiä. Vaikuttavuuksien tarkastelu simulaatiossa olisi ollut totuudenmukaisempaa, jos rekisteriaineistossa olisi ollut suoraan saatavilla tieto geneerisellä mittarilla mitatusta elämänlaadusta. Nyt vaikuttavuudet johdettiin potilaiden tautiaktiivisuuksien

ja muiden ominaisuuksien perusteella kirjallisuudesta saadun muuntokaavan avulla. Herkkyysanalyyseissä tarkasteltiin kuitenkin kahta muuta kirjallisuudesta saatua muuntokaavaa ja niillä havaittiin vain pieni vaikutus simulaation lopputuloksiin.

Tutkielmaan käytetyn rekisteriaineiston keräämisen aikana Suomessa on ollut markkinoilla useita infliksimabivalmisteita. Simulaatiossa oletettiin kaikkien näiden valmisteiden tehojen ja vaikuttavuuksien olevan yhtäläisiä ja infliksimabin hintana käytettiin tutkielman toteuttamisen hetkellä edullisimman markkinoilla olleen valmisteen hintaa. Tämä saattaa olla aiheuttanut malliin harhaa, jos infliksimabin biosimilaari- ja alkuperäisvalmisteiden tehot ja vaikuttavuudet selkärankareuman hoidossa ovat todellisuudessa toisistaan poikkeavat.

Tässä työssä toteutettu mallinnus perustui Suomessa kerättyyn rekisteritietoon sekä suomalaisiin terveydenhuollon yksikkökustannuksiin, ja on siten parhaiten sovellettavissa suomalaiseseen väestöön ja hoitokäytäntöihin. Vaikuttavuuksien osalta simulaation tulokset ovat suunta-antavina sovellettavissa myös muihin väestöihin, mutta kustannustietojen siirrettävyys on heikko erilaisten hinnoittelupolitiikkojen ja hoitokäytäntöjen vuoksi. Suomessa tämän tutkimuksen tuloksia voidaan käyttää päätöksenteossa tukena, mutta luotettavien johtopäätösten muodostamista varten vastaavia tutkimuksia tarvitaan lisää. Tämä tutkimus on myös kannattavaa uusia kun sertolitsumabipegolin, TNF-salpaajien biosimilaarien sekä uudempien, muihin vaikutusmekanismeihin perustuvien biologisten lääkkeiden käytöstä selkärankareuman hoidossa on kertynyt riittävästi aineistoa.

8 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkimuksessa havaittiin adalimumabin, infliksimabin sekä golimumabin dominoivan etanerseptia selkärankareumapotilaan ensimmäisenä biologisena lääkehoitona, vaikkakin erot vaikuttavuuksissa TNF-salpaajien välillä olivat pieniä. Suurin vaikuttavuus saavutettiin golimumabilla, kun taas infliksimabilla oli alhaimmat kustannukset. Golimumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde infliksimabiin verrattuna oli 63 840 €/QALY. Hoitomenetelmien kustannuk-

set ja niiden myötä myös kustannusvaikuttavuudet vaihtelivat suuresti riippuen TNF-salpaajavalmisteen hinnasta. Lisäksi mallissa havaittiin herkkyyttä diskonttoron muutoksille sekä mallin aikahorisontille. Tämä tutkimus on ensimmäinen TNF-salpaajia keskenään selkärankareumapotilaan ensimmäisenä biologisena lääkahoitona vertaileva tutkimus ja siten arvokas lisä selkärankareuman hoitovaihtoehtoja tarkasteleviin tutkimuksiin.

SIDONNAISUUDET

Tutkimuksen laatija on tutkimuksen toteuttamisen aikana ollut työsuhteessa Orion Oyj:ssä tutkimukseen liittymättömissä tehtävissä. Tutkimuksen tekemiseen ei ole saatu miltään yritykseltä rahallista tai muunlaista tukea.

KIRJALLISUUSLUETTELO

Ara RM, Reynolds AV, Conway P: The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. *Rheumatology* 46: 1338–1344, 2007.

Bakland G, Gran JT, Nossent JC: Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 70: 1921–1925, 2011.

Bal A, Unlu E, Bahar G, Aydog E, Eksioglu E, Yorgancioglu R: Comparison of serum IL-1 β , sIL-2R, IL-6, and TNF- α levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 26: 211–215, 2007.

Barendregt JJ: The Half-Cycle Correction: Banish Rather Than Explain It. *Med Decis Mak* 29: 500–502, 2009.

Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewe R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S, Landewé R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S, Boonen A, Landewe R, Braun J, Brandt J, Sieper J, van der Linden S: Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 65: 201–208, 2006.

Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, Van Hout BA: Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. *Rheumatology* 46: 1320–1328, 2007.

Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J: Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38: 499–505, 1995.

Braun J, Pincus T: Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 20: S16–22, 2002.

Braun J, Van Den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, Van Drogen C, Van Royen BJ, Van Der Heijde D: 2010 Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010: 896–904, 2011.

Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’hea J, Mallorie P, Jenkinson T: A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 21: 2281–2285, 1994.

Caro JJ: Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics* 23: 323–332, 2005.

Chen J, Lin S, Liu C: Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 11: Art. No.:CD004800, 2014.

Chen J, Liu C, Lin J: Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2: Art. No.:CD004524, 2013.

Cimzia (online): valmisteyhteenveto, 15.12.2016. (viitattu 5.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu.

Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, Emery P, Marzo-Ortega H: Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 47: 897–900, 2008.

Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, Moe-Byrne T, Fox D, Marzo-Ortega H, Kay L, Woolacott N, Palmer S: Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 20: 1–333, 2016.

Dagfinrud H, Hagen KB, Kvien TK: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 1: Art. No.:CD002822, 2008.

Dolan P: Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care* 35: 1095–1108, 1997.

Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, Reed SD, Rutten F, Sculpher M, Severens J: Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR good research practices task force report. *Value Health* 12: 409–418, 2009.

Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW: *Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford university press 2015.

Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B: Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: How are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 7: 518–528, 2004.

Eigler A, Sinha B, Hartmann G, Endres S: Taming TNF: Strategies to restrain this proinflammatory cytokine. *Immunol Today* 18: 487–492, 1997.

Enbrel (online): valmisteyhteenveto, 1.4.2016. (viitattu 5.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu.

Escalas C, Trijau S, Dougados M: Evaluation of the treatment effect of

NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology* 49: 1317–1325, 2010.

Fagerli KM, Lie E, Van der heijde D, Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E, Mikkelsen K, Kalstad S, Kvien TK: Selecting patients with ankylosing spondylitis for tnf inhibitor therapy: Comparison of ASDAS and basdai eligibility criteria. *Rheumatol* 51: 1479–1483, 2012.

Fautrel B, Benhamou M, Breban M, Roy C, Lenoir C, Trape G, Baleyrier A, Ravaut P, Dougados M: Cost effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 69: 424–427, 2010.

Fleurence RL, Hollenbeak CS: Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics* 25: 3–6, 2007.

Garcês S, Demengeot J, Benito-Garcia E: The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 72: 1947–1955, 2013.

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21: 2286–2291, 1994.

Gaujoux-Viala C, Fautrel B: Cost effectiveness of therapeutic interventions in ankylosing spondylitis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 30: 1145–1156, 2012.

Gratacós J, Collado A, Filella X, Sanmartí R, Cañete J, Llana J, Molina R, Ballesta A, Muñoz-Gómez J: Serum cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1 beta and IFN-gamma) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity. *Br J Rheumatol* 33: 927–931, 1994.

van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, Braun J, Landewé R: ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68: 1811–1818, 2009.

Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, Lähteenmäki JP, Pertovaara MI, Romu MK, Hirvonen HE, Similä AK, Blom ML, Nordström DC: Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *J Rheumatol* 42: 2339–2346, 2015.

Humira (online): valmisteyhteen veto, 1.12.2016. (viitattu 5.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu.

Kansaneläkelaitos (online): lääketietokanta, 1.3.2017. (viitattu 6.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.kela.fi/laakehaku.

- Kapiainen S, Väisänen A, Haula T: Terveyden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 3/2014.
- Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J: Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 32: 1290–1298, 2005.
- Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J, Jonsson L, Calin A, Braun J: The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology* 43: 1158–1166, 2004.
- Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP: The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada. *J Rheumatol* 33: 732–740, 2006.
- Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J: The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. *Scand J Rheumatol* 37: 62–71, 2008.
- Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J: Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials. *Int J Technol Assess Health Care* 23: 368–375, 2007.
- Koopmanschap MA, Rutten FF, van Ineveld B, van Roijen L: The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ* 14: 171–189, 1995.
- Lehtinen K: Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 52: 174–176, 1993.
- Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 27: 361–368, 1984.
- Lipton S, Deodhar A: The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis: promises and pitfalls. *Int J Clin Rheumatol* 7: 675–682, 2012.
- Liu W, Wu Yh, Zhang L, Liu Xy, Bin Xue BX, Bin Liu BL, Wang Y, Ji Y: Efficacy and safety of TNF- α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep* 6: 32768, 2016.
- Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D: Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 68: 18–24, 2009.
- Luukkainen R, Nissilä M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A, Kautiainen H: Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 17: 88–90,

1999.

Lääkkeiden hintalautakunta, hakemusohje (online). Terveystaloudellisen selvityksen laatiminen lääkevalmisteen korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen, 31.1.2017. (viitattu 29.4.2017) Saatavilla Internetissä: www.hila.fi.

Machado MAÁ, Barbosa MM, Almeida AM, De Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Acurcio FA: Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: A meta-analysis. *Rheumatol Int* 33: 2199–2213, 2013.

Machado P, Landewé R: Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol* 9: 388–390, 2013.

Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D, Assessment of SpondyloArthritis international Society: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 70: 47–53, 2011.

Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, Benkhalti Jandu M, Tugwell P, Wells GA: TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis, *Cochrane database Syst Rev*, John Wiley & Sons, Ltd 2015.

Mccabe C, Claxton K, Culyer AJ: The NICE Cost-Effectiveness Threshold. *Pharmacoeconomics* 26: 733–744, 2008.

McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T: Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess* 11: 1–113, 2007.

Neilson AR, Sieper J, Deeg M: Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. *Rheumatology* 49: 2122–2134, 2010.

NICE: TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Technology appraisal guidance TA383* 1–70, 2016.

Nordström D: Selkärankareuma ja aksiaalinen spondylartriitti, Lääkäriin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, 2016. (viitattu 19.2.2017). Saatavilla Internetissä: www.terveysportti.fi.

Oldroyd J, Schachna L, Buchbinder R, Staples M, Murphy B, Bond M, Briggs A, Lassere M, March L: Ankylosing Spondylitis Patients Commencing Biologic Therapy Have High Baseline Levels of Comorbidity: A Report from the Australian Rheumatology Association Database. *Int J Rheumatol* 2009: 268569, 2009.

Pedersen SJ, Sørensen IJ, Hermann KGA, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, Thamsborg G, Andersen LS, Majgaard O, Loft AG, Erlendsson J, Asmussen K, Johansen JS, Jurik AG, Møller J, Hasselquist M, Mikkelsen D, Skjødt T, Hansen

- A, Østergaard M: Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor α inhibitors. *Ann Rheum Dis* 69: 1065–1071, 2010.
- Raine C, Keat A: Axial spondyloarthritis. *Med* 42: 251–256, 2014.
- Remicade (online): valmisteyhteenveto, 9.6.2016. (viitattu 5.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu.
- Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L: Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci* 346: 455–461, 2013.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J: The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68: 777–783, 2009.
- Sairausvakuutuslaki 1224/2004. Annettu Helsingissä 21.12.2004.
- Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, Andersson M, Porter B, Richards HB: Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 76: 571–575, 2017.
- Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M: Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 73: 95–100, 2013.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D: The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68 (S2): ii1–44, 2009.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J: Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 20: 401–417, 2006.
- Simponi (online): valmisteyhteenveto, 2.2.2017. (viitattu 5.3.2017) Saatavilla Internetissä: www.ema.europa.eu.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R: Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview, *Cochrane Database Syst Rev*, John Wiley & Sons, Ltd 2011.

Soini EJ, Leussu M, Hallinen T: Administration costs of intravenous biologic drugs for rheumatoid arthritis. *Springerplus* 2: 531, 2013.

Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiß A, Braun J, Sieper J: Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis* 70: 1108–1110, 2011.

Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, Sieper J: Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: A twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum* 62: 1290–1297, 2010.

Suomen lääketilasto 2015. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ja Kansaneläkelaitos. Helsinki, 2016.

Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA: Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med* 374: 2563–2574, 2016.

Taylor AL, Balajsrishnan C, Calin A, Al TET: Reference Centile Charts for Measures of Disease Activity, Functional Impairment, and Metrology in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum* 41: 1119–1125, 1998.

Tilastokeskus, Suomen virallinen tilasto (SVT): Julkisten menojen hintaindeksi (online). Helsinki (viitattu 29.4.2017). Saatavilla Internetissä: www.stat.fi/til/jmhi/index.html.

van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewé R: Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 71: 518–523, 2012.

Vastesaeger N, Vander Cruyssen B, Mulero J, Masmitjá JG, Zarco P, Almodovar R, Font P, Juanola X, Collantes-Estevez E, Group RW, ym.: ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin* 10: 204–209, 2014.

Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, Zeidler H, Dougados M: Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 52: 1756–1765, 2005.

Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, Van Den Bosch F, Yu DTY, Miller AS, Reveille JD, Caplan L: American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and

Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 68: 282–298, 2016.

Weisbrod BA: The Valuation of Human Capital. *J Polit Econ* 69: 425–436, 1961.

Zeboulon N, Dougados M, Gossec L: Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 67: 955–959, 2008.

Zochling J: Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 63(S1): 47–58, 2011.

Kirjallisuushaun hakustrategia MEDLINE (Ovid) -tietokannassa:

1. spondylarthritis/ or spondylitis, ankylosing/
2. ((ankyl\$ or axial) adj2 spondyl\$).ti,ab.
3. (ankyl\$ adj2 (spine\$ or spinal or vertebra\$)).ti,ab.
4. 1 or 2 or 3
5. (adalimumab or humira or 331731-18-1).mp.
6. (certolizumab\$ or CDP870 or cimzia or 428863-50-7).mp.
7. (etanercept or enbrel or altebrel or 185243-69-0).mp.
8. (golimumab or CNTO 148 or simponi or 476181-74-5).mp.
9. (infliximab or remicade or 170277-31-3 or inflectra or remsima or CT-P13).mp.
10. 5 or 6 or 7 or 8 or 9
11. ((cost\$ adj1 effec\$) or (cost\$ adj1 benef\$) or (cost\$ adj1 utilit\$) or econom\$ or price\$1 or expense\$1).mp.
12. 4 and 10 and 11

Simulaatiossa käytettyjen regressiomallien selityksasteet sekä selittävät tekijät

Taulukko 1: Simulaatiossa käytetyn ASDAS-arvoa ennustavan lineaarisen regressiomallin selittävät tekijät kertoimineen. Mallin selityksaste: 0,335

Selittävä tekijä	Kerroin
(Vakiotermi)	-0,760
Etanersepti	0,295
Golimumabi	0,047
Infliximabi	0,179
Ikä	-0,008
Ikä ²	0,000
Sukupuoli	-0,069
Lähtötason ASDAS	0,488
Lähtötason ASDAS ²	-0,042
(Lähtötason BASDAI) ²	0,103·10 ⁻³
Lähtötason BASFI	0,013
(Lähtötason BASFI) ²	-0,117·10 ⁻³
Metotreksaatti	0,100
Sulfasalatsiini	0,145
Lääkkeen järjestysnumero	0,186
BMI	0,028
Edellinen ASDAS-vaste "ei parannusta"	0,143
Edellinen ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	-0,312
Edellinen ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	-0,897
Sykli	0,042
Etanersepti:Ikä	0,014
Golimumabi:Ikä	0,027
Infliximabi:Ikä	0,048
Etanersepti:Ikä ²	-0,164·10 ⁻³
Golimumabi:Ikä ²	-0,257·10 ⁻³
Infliximabi:Ikä ²	-0,001
Etanersepti:(Lähtötason ASDAS) ²	0,017
Golimumabi:(Lähtötason ASDAS) ²	-0,007
Infliximabi:(Lähtötason ASDAS) ²	0,032
Etanersepti:(Lähtötason BASDAI) ²	-0,044·10 ⁻³
Golimumabi:(Lähtötason BASDAI) ²	-0,041·10 ⁻³
Infliximabi:(Lähtötason BASDAI) ²	-0,100·10 ⁻³
Etanersepti:Lähtötason BASFI	-0,007
Golimumabi:Lähtötason BASFI	0,001
Infliximabi:Lähtötason BASFI	-0,013
Etanersepti:(Lähtötason BASFI) ²	0,094·10 ⁻³
Golimumabi:(Lähtötason BASFI) ²	0,025·10 ⁻³
Infliximabi:(Lähtötason BASFI) ²	0,174·10 ⁻³
Etanersepti:Metotreksaatti	-0,210
Golimumabi:Metotreksaatti	-0,068
Infliximabi:Metotreksaatti	-0,079
Etanersepti:Sulfasalatsiini	-0,063
Golimumabi:Sulfasalatsiini	-0,069
Infliximabi:Sulfasalatsiini	-0,293
Etanersepti:BMI	-0,011
Golimumabi:BMI	-0,021
Infliximabi:BMI	-0,032
Etanersepti:Edellinen ASDAS-vaste "ei parannusta"	0,250
Golimumabi:Edellinen ASDAS-vaste "ei parannusta"	0,012
Infliximabi:Edellinen ASDAS-vaste "ei parannusta"	0,333
Etanersepti:Edellinen ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	0,269
Golimumabi:Edellinen ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	-0,076
Infliximabi:Edellinen ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	0,080
Etanersepti:Edellinen ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	0,306
Golimumabi:Edellinen ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	0,121
Infliximabi:Edellinen ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	0,272
Etanersepti:Sykli	-0,067
Golimumabi:Sykli	-0,054
Infliximabi:Sykli	-0,051

Taulukko 2: Simulaatiossa käytetyn muuta hoitoa käyttävien potilaiden ASDAS-arvoa ennustavan lineaarisen regressiomallin selittävät tekijät kertoimineen. Mallin selitysaste: 0,328

Selittävä tekijä	Kerroin
(Vakiotermi)	-1,191
Ikä	0,029
Ikä ²	-0,224·10 ⁻³
Sukupuoli	0,070
Lähtötason ASDAS	0,440
(Lähtötason ASDAS) ²	-0,062
(Lähtötason BASDAI) ²	0,141·10 ⁻³
Lähtötason BASFI	0,010
(Lähtötason BASFI) ²	-0,067·10 ⁻³
Metotreksaatti	-0,054
Sulfasalatsiini	0,044
BMI	0,032
Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	1,006
Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	0,720
Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	0,121
Sykli	0,099
Ikä:Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	-0,003
Ikä:Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-0,007
Ikä:Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	0,005
Sukupuoli:Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	-0,206
Sukupuoli:Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-0,231
Sukupuoli:Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-0,226
(Lähtötason ASDAS) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	0,066
(Lähtötason ASDAS) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	0,091
(Lähtötason ASDAS) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	0,053
(Lähtötason BASDAI) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	-0,137·10 ⁻³
(Lähtötason BASDAI) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-0,142·10 ⁻³
(Lähtötason BASDAI) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-0,114·10 ⁻³
Lähtötason BASFI:Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	0,004
Lähtötason BASFI:Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-0,008
Lähtötason BASFI:Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-0,016
(Lähtötason BASFI) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	-0,032·10 ⁻³
(Lähtötason BASFI) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	0,077·10 ⁻³
(Lähtötason BASFI) ² :Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	0,161·10 ⁻³
Metotreksaatti:Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	0,120
Metotreksaatti:Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	0,122
Metotreksaatti:Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-0,038
Sulfasalatsiini:Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	-0,147
Sulfasalatsiini:Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	0,012
Sulfasalatsiini:Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	0,032
BMI:Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”	-0,023
BMI:Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-0,031
BMI:Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-0,025
Edellinen ASDAS-vaste ”ei parannusta”:Sykli	-0,107
Edellinen ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”:Sykli	-0,118
Edellinen ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”:Sykli	-0,128

Taulukko 3: Simulaatiossa käytetyn BASDAI-arvoa ennustavan lineaarisen regressiomallin selittävät tekijät kertoimineen. Mallin selityksaste: 0,608

Selittävä tekijä	Kerroin
(Vakiotermi)	-36,301
Ikä	0,894
Ikä ²	0,014
Sukupuoli	-20,962
Lähtötason ASDAS	14,518
(Lähtötason ASDAS) ²	-7,370
Lähtötason BASDAI	2,901
(Lähtötason BASDAI) ²	-0,059
Lähtötason BASFI	-1,506
(Lähtötason BASFI) ²	0,001
BMI	2,839
Sykli	0,207
ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	12,734
ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	4,805
Ikä:Ikä ²	-0,359·10 ⁻³
Ikä:Lähtötason ASDAS	0,221
Ikä:(Lähtötason ASDAS) ²	-0,030
Ikä:Lähtötason BASDAI	-0,115
Ikä:(Lähtötason BASDAI) ²	0,001
Ikä:Lähtötason BASFI	0,017
Ikä:(Lähtötason BASFI) ²	0,224·10 ⁻³
Ikä:BMI	-0,084
Ikä:Sykli	0,021
Ikä ² :Lähtötason BASDAI	0,001
Ikä ² :(Lähtötason BASDAI) ²	-0,016·10 ⁻³
Ikä ² :Lähtötason BASFI	-0,344·10 ⁻³
Ikä ² :BMI	0,001
Sukupuoli:Lähtötason ASDAS	20,053
Sukupuoli:(Lähtötason ASDAS) ²	-3,329
Sukupuoli:Lähtötason BASDAI	-0,395
Sukupuoli:(Lähtötason BASDAI) ²	0,004
Sukupuoli:Lähtötason BASFI	0,147
Sukupuoli:(Lähtötason BASFI) ²	-0,002
Sukupuoli:Sykli	-0,449
Lähtötason ASDAS:(Lähtötason ASDAS) ²	1,465
Lähtötason ASDAS:Lähtötason BASDAI	0,635
Lähtötason ASDAS:(Lähtötason BASDAI) ²	0,013
Lähtötason ASDAS:BMI	-1,416
Lähtötason ASDAS:Sykli	1,271
Lähtötason ASDAS:ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-14,603
Lähtötason ASDAS:ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-8,554
(Lähtötason ASDAS) ² :Lähtötason BASDAI	-0,196
(Lähtötason ASDAS) ² :(Lähtötason BASDAI) ²	-0,001
(Lähtötason ASDAS) ² :Lähtötason BASFI	-0,035
(Lähtötason ASDAS) ² :(Lähtötason BASFI) ²	0,304·10 ⁻³
(Lähtötason ASDAS) ² :BMI	0,249
(Lähtötason ASDAS) ² :Sykli	-0,196
(Lähtötason ASDAS) ² :ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	2,868
(Lähtötason ASDAS) ² :ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	1,296
Lähtötason BASDAI:(Lähtötason BASDAI) ²	-0,083·10 ⁻³
Lähtötason BASDAI:Lähtötason BASFI	0,016
Lähtötason BASDAI:(Lähtötason BASFI) ²	-0,167·10 ⁻³
Lähtötason BASDAI:ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-0,461
Lähtötason BASDAI:ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-0,478
(Lähtötason BASDAI) ² :ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	0,003
(Lähtötason BASDAI) ² :ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	0,002
Lähtötason BASFI:(Lähtötason BASFI) ²	0,104·10 ⁻³
Lähtötason BASFI:BMI	0,066
Lähtötason BASFI:Sykli	-0,014
Lähtötason BASFI:ASDAS-vaste ”kliinisesti tärkeä parannus”	-0,117
Lähtötason BASFI:ASDAS-vaste ”merkittävä parannus”	-0,177
(Lähtötason BASFI) ² :BMI	-0,001
BMI:Sykli	-0,084

Taulukko 4: Simulaatiossa käytetyn BASFI-arvoa ennustavan lineaarisen regressiomallin selittävät tekijät kertoimineen. Mallin selityksaste: 0,560

Selittävä tekijä	Kerroin
(Vakiotermi)	12,660
Ikä	-2,118
Ikä ²	0,061
Sukupuoli	-10,198
Lähtötason ASDAS	23,911
(Lähtötason ASDAS) ²	-8,135
Lähtötason BASDAI	2,514
(Lähtötason BASDAI) ²	-0,035
Lähtötason BASFI	-2,900
(Lähtötason BASFI) ²	-0,002
BMI	0,673
Sykli	-1,089
ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	27,681
ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	14,402
Ikä:Ikä ²	-0,001
Ikä:(Lähtötason ASDAS) ²	-0,010
Ikä:Lähtötason BASDAI	-0,111
Ikä:(Lähtötason BASDAI) ²	0,001
Ikä:Lähtötason BASFI	0,041
Ikä:(Lähtötason BASFI) ²	0,093·10 ⁻³
Ikä:Sykli	0,038
Ikä:ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	-0,111
Ikä:ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	0,656
Ikä ² :Sukupuoli	-0,001
Ikä ² :Lähtötason BASDAI	0,001
Ikä ² :(Lähtötason BASDAI) ²	-0,014·10 ⁻³
Ikä ² :Lähtötason BASFI	-0,432·10 ⁻³
Ikä ² :ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	0,001
Ikä ² :ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	-0,007
Sukupuoli:Lähtötason ASDAS	15,324
Sukupuoli:(Lähtötason ASDAS) ²	-2,576
Sukupuoli:Lähtötason BASDAI	-0,482
Sukupuoli:(Lähtötason BASDAI) ²	0,005
Sukupuoli:Lähtötason BASFI	0,293
Sukupuoli:(Lähtötason BASFI) ²	-0,004
Sukupuoli:Sykli	-0,649
Lähtötason ASDAS:(Lähtötason ASDAS) ²	1,330
Lähtötason ASDAS:Lähtötason BASDAI	0,293
Lähtötason ASDAS:(Lähtötason BASDAI) ²	0,003
Lähtötason ASDAS:Lähtötason BASFI	0,482
Lähtötason ASDAS:(Lähtötason BASFI) ²	0,004
Lähtötason ASDAS:BMI	-1,123
Lähtötason ASDAS:Sykli	0,397
Lähtötason ASDAS:ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	-21,104
Lähtötason ASDAS:ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	-12,896
(Lähtötason ASDAS) ² :Lähtötason BASDAI	-0,094
(Lähtötason ASDAS) ² :Lähtötason BASFI	-0,125
(Lähtötason ASDAS) ² :BMI	0,212
(Lähtötason ASDAS) ² :ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	3,509
(Lähtötason ASDAS) ² :ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	1,389
Lähtötason BASDAI:Lähtötason BASFI	0,023
Lähtötason BASDAI:(Lähtötason BASFI) ²	-0,213·10 ⁻³
(Lähtötason BASDAI) ² :BMI	-0,177·10 ⁻³
Lähtötason BASFI:(Lähtötason BASFI) ²	0,106·10 ⁻³
Lähtötason BASFI:BMI	0,067
Lähtötason BASFI:ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	-0,437
Lähtötason BASFI:ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	-0,613
(Lähtötason BASFI) ² :BMI	-0,001
(Lähtötason BASFI) ² :Sykli	-0,410·10 ⁻³
(Lähtötason BASFI) ² :ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	0,003
(Lähtötason BASFI) ² :ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	0,003
BMI:ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	0,040
BMI:ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	-0,308
Sykli:ASDAS-vaste "kliinisesti tärkeä parannus"	-0,873
Sykli:ASDAS-vaste "merkittävä parannus"	-0,917

Taulukko 5: Simulaatiossa käytetyn muun kuin tehon puutteen vuoksi tapahtuvaa lääkehoidon keskeytystä ennustavan logistisen regressiomallin selittävät tekijät ker-
toimiseen.

Selittävä tekijä	Kerroin
(Vakiotermi)	-3,635
Etanersepti	0,147
Golimumabi	-0,352
Infliksimabi	0,663
Sukupuoli	-0,286
Lähtötason BASDAI	0,014
Lääkkeen järjestysnumero	0,358
Sykli	-0,127

Taulukko 6: Simulaatiossa käytetyn terveydenhuollon kustannuksia ennustavan lineaarisen regressiomallin selittävät tekijät kertoimineen. Mallin selitysaste: 0,378

Selittävä tekijä	Kerroin
(Vakiotermi)	2687,55
Ikä	-92,89
Ikä ²	1,17
Sukupuoli	-1018,90
BASDAI	1,81
BASFI	75,83
ASDAS	-1497,19
BMI	-34,76
Th kustannukset, edeltävät 12kk	0,174
(Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	-9,13·10 ⁻⁷
Ikä: BASFI	-2,82
Ikä: ASDAS	81,10
Ikä:(Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	1,75·10 ⁻⁷
Ikä ² : BASFI	0,0276
Ikä ² : ASDAS	-0,933
Ikä ² : Th kustannukset, edeltävät 12kk	-3,62·10 ⁻⁵
Sukupuoli: BMI	36,48
Sukupuoli: Th kustannukset, edeltävät 12kk	0,0699
Sukupuoli: (Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	-3,31·10 ⁻⁶
BASDAI: BASFI	-0,333
BASDAI: Th kustannukset, edeltävät 12kk	-2,88·10 ⁻³
BASDAI: (Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	1,61·10 ⁻⁷
BASFI: ASDAS	6,54
BASFI: (Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	-0,444·10 ⁻⁷
ASDAS: Th kustannukset, edeltävät 12kk	0,0940
ASDAS: (Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	-4,15·10 ⁻⁶
BMI: (Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	2,94·10 ⁻⁷
Th kustannukset, edeltävät 12kk: (Th kustannukset, edeltävät 12kk) ²	-0,001·10 ⁻⁷

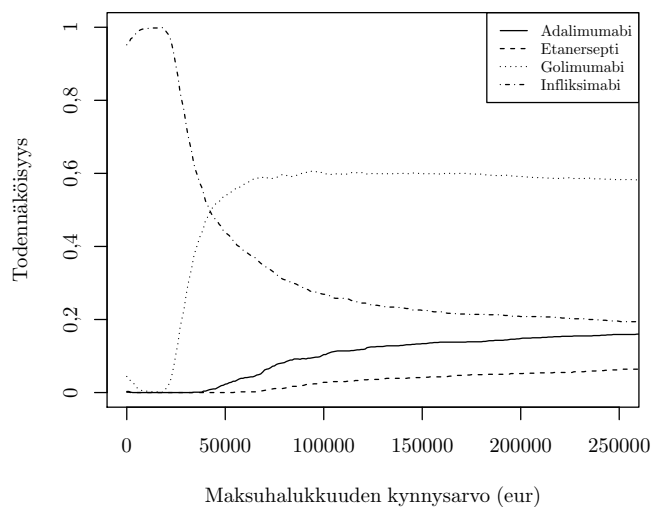
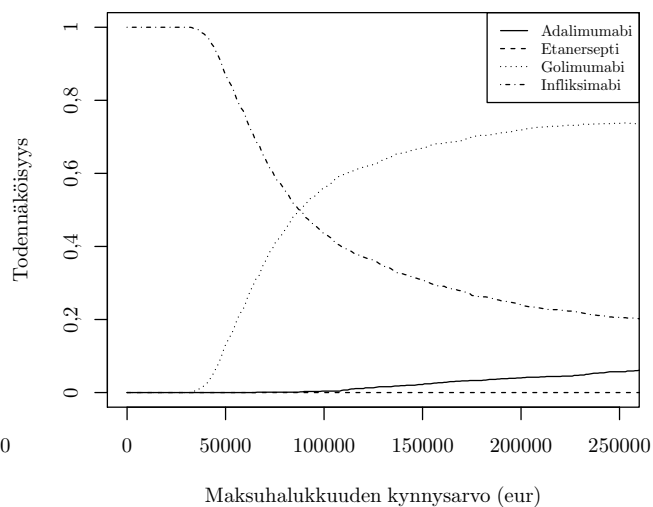
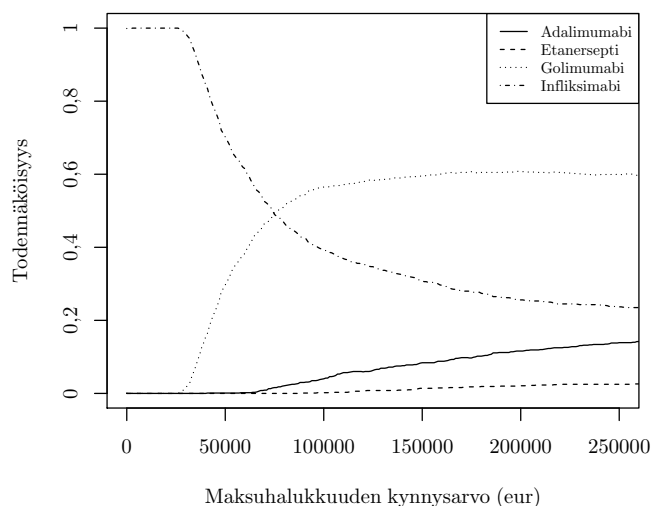
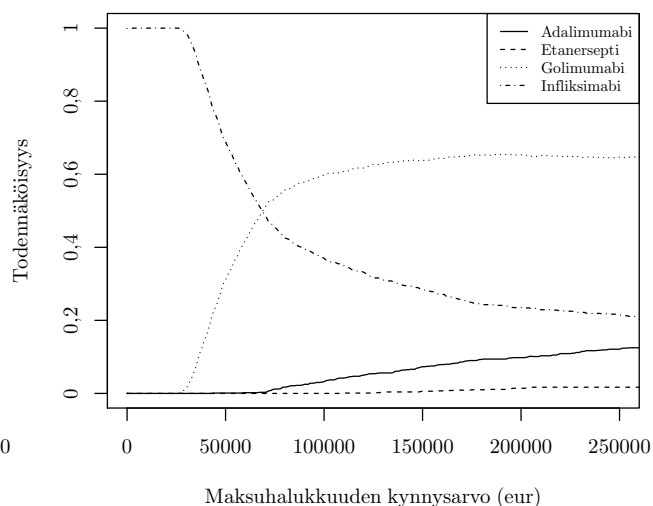
Th kustannukset = terveydenhuollon kustannukset

Taulukko 1: Julkisten menojen kuntatalouden hintaindeksi vuosina 2011 ja 2015. Kuntatalous 2005=100, tehtäväalueittain muuttujina kuntatyyppi, tehtäväalue, vuosineljännes, tiedot ja vuosi. (Tilastokeskus: julkisten menojen hintaindeksi, 2017)

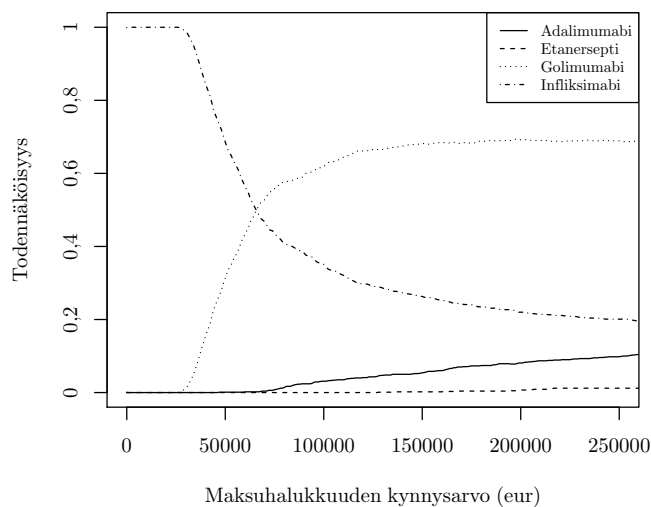
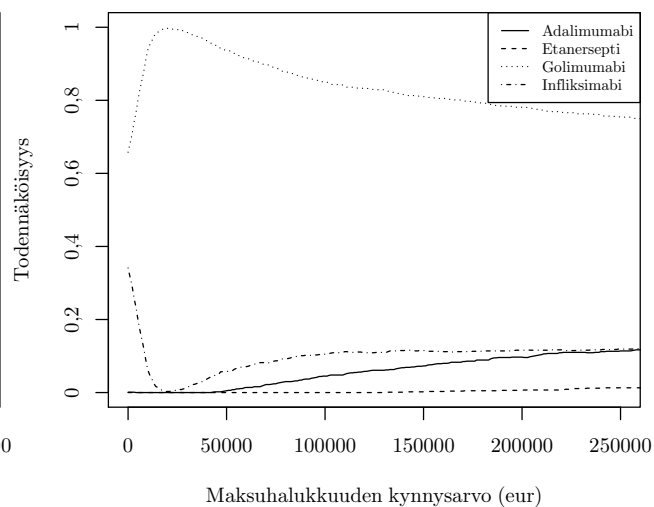
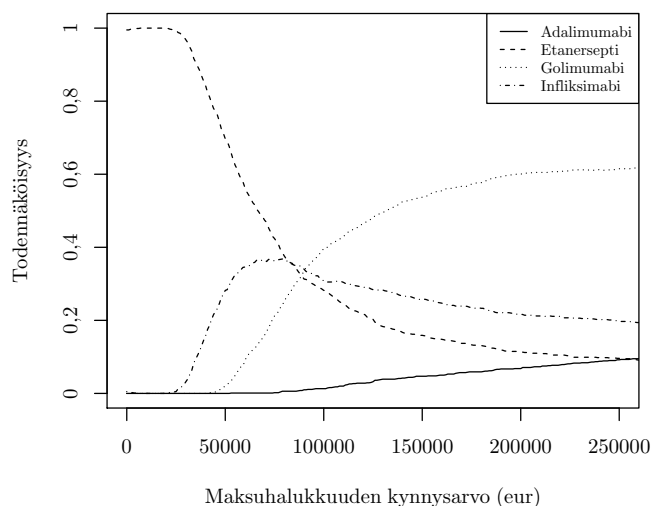
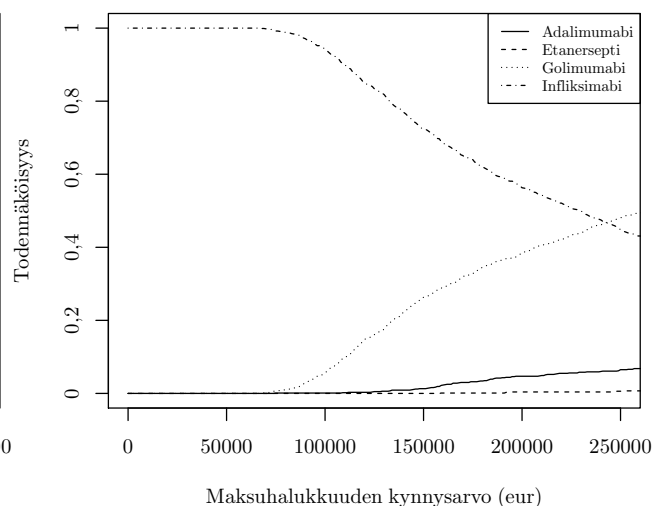
	1.–4. vuosineljännes	
	Pisteluku	
	2011	2015
Kunnat		
122 Terveydenhuolto	121,0	129,3

Taulukko 1: Väestön yleinen kuolleisuus 1 000 henkilöä kohti vuodessa iän ja sukupuolen mukaan ryhmiteltynä. Lähde: Tilastokeskus

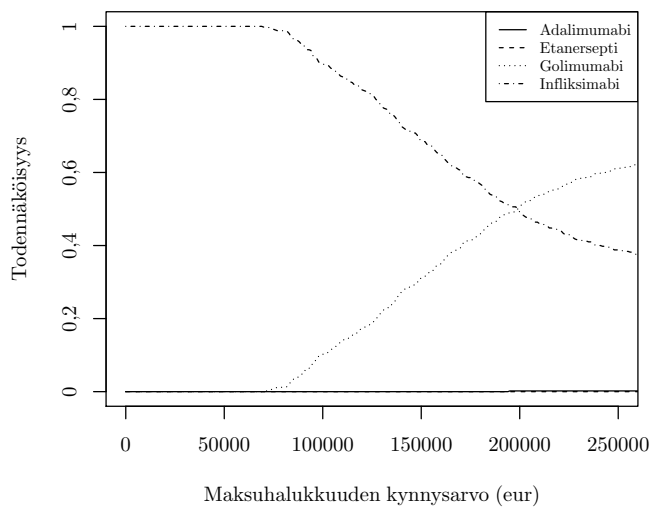
Ikä	Mies	Nainen	Ikä	Mies	Nainen	Ikä	Mies	Nainen
1	0,36	0,24	35	1,22	0,36	68	18,94	8,90
2	0,03	0,17	36	1,15	0,48	69	21,01	9,02
3	0,06	0,13	37	1,47	0,6	70	20,56	10,30
4	0,06	0,10	38	1,61	0,62	71	23,08	11,91
5	0,03	0,03	39	1,41	0,47	72	24,38	12,08
6	0,16	0,00	40	1,55	0,68	73	30,49	15,78
7	0,10	0,03	41	1,85	0,92	74	33,27	16,19
8	0,10	0,07	42	1,81	0,88	75	35,50	19,34
9	0,03	0,03	43	2,00	1,11	76	36,68	21,11
10	0,00	0,07	44	2,19	0,97	77	42,72	23,72
11	0,10	0,07	45	2,70	1,20	78	49,16	27,97
12	0,17	0,00	46	3,08	1,73	79	52,86	31,75
13	0,07	0,11	47	2,94	1,04	80	57,23	35,46
14	0,13	0,21	48	2,93	1,54	81	65,52	40,34
15	0,26	0,10	49	3,78	1,99	82	74,57	46,67
16	0,32	0,33	50	4,20	1,73	83	81,93	53,50
17	0,18	0,13	51	3,78	2,25	84	92,54	62,27
18	0,45	0,37	52	4,09	2,00	85	109,2	72,59
19	0,56	0,24	53	4,92	2,39	86	119,9	87,69
20	0,67	0,30	54	5,36	2,54	87	132,6	93,26
21	0,74	0,33	55	7,03	2,87	88	139,6	105,9
22	0,97	0,24	56	7,47	2,65	89	159,8	127,2
23	0,72	0,30	57	8,00	3,79	90	189,9	138,5
24	0,87	0,24	58	8,46	4,37	91	189,6	164,3
25	1,29	0,21	59	8,77	4,27	92	220,7	180,8
26	0,95	0,41	60	10,06	4,80	93	259,0	213,3
27	0,66	0,12	61	10,80	5,08	94	248,7	204,6
28	1,09	0,26	62	11,66	5,47	95	269,8	241,7
29	0,95	0,46	63	12,26	5,72	96	332,7	275,5
30	1,23	0,49	64	14,67	6,58	97	300,3	292,6
31	1,24	0,50	65	15,82	7,23	98	421,1	312,0
32	1,36	0,36	66	16,39	6,99	99	394,8	319,6
33	1,03	0,33	67	18,27	9,33	100	1000	1000
34	1,17	0,30						

**a.****b.****c.****d.**

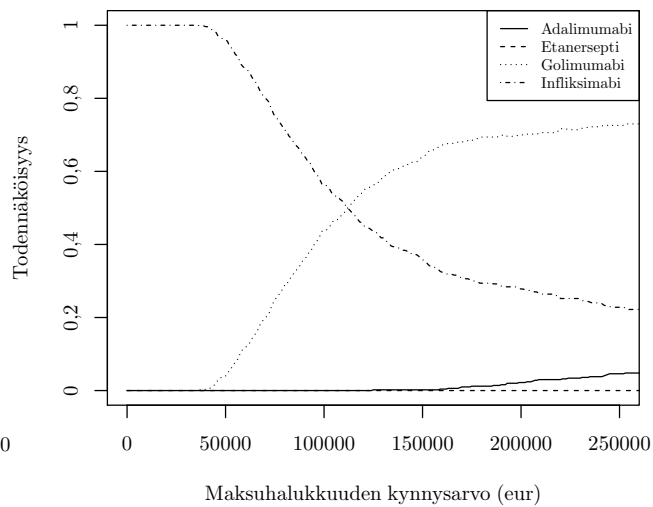
Kuva 1: Herkkyysanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät. Käyrät kuvaavat hoitovaihtoehtojen todennäköisyyksiä olla hoidoista kustannusvaikuttavin suhteessa maksuhalukkuuden kynnyisarvoon. **a.** Diskonttokorko 0 %, **b.** Diskonttokorko 6 %, **c.** Elämänlaatupainojen muuntokaava Merck Sharp & Dohme (Corbett ym. 2016), **d.** Elämänlaatupainojen muuntokaava Botteman ym. 2007.

**a.****b.****c.****d.**

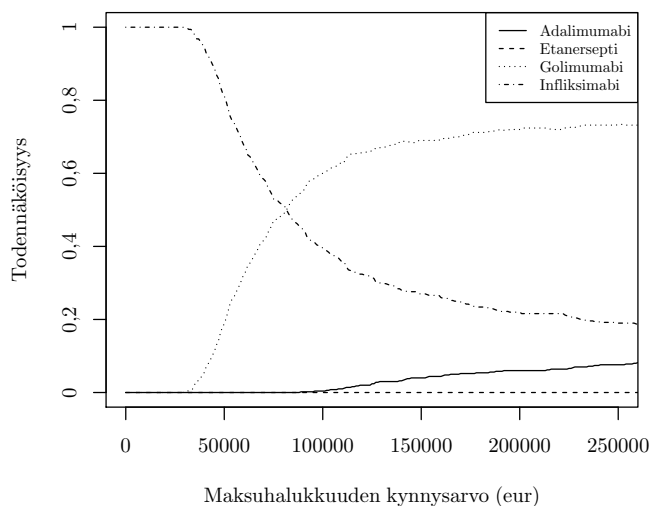
Kuva 2: Herkkyysanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrät. Käyrät kuvaavat hoitovaihtoehtojen todennäköisyyksiä olla hoidoista kustannusvaikuttavin suhteessa maksuhalukkuuden kynnyksiarvoon. **a.** Ei puolisyklin korjausta, **b.** Infliksimabin hinta, kun annostelu 6 viikon välein, **c.** Etanerseptille biosimilaarin hinta, **d.** Infliksimabin hinta HUS:n todellisen sisäänostohinnan mukaan.



a.

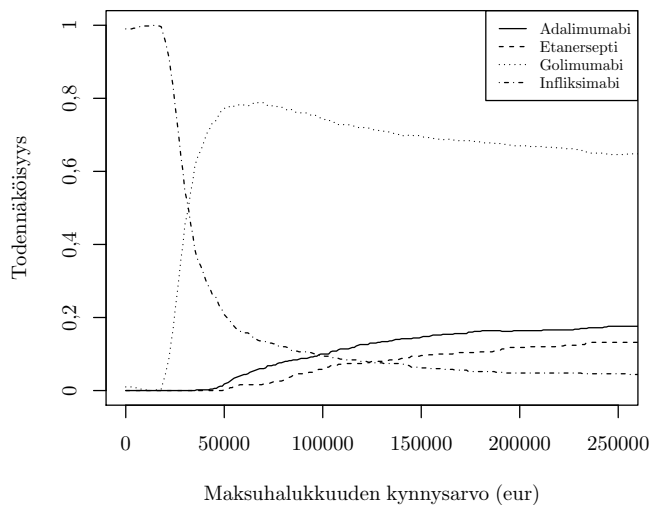
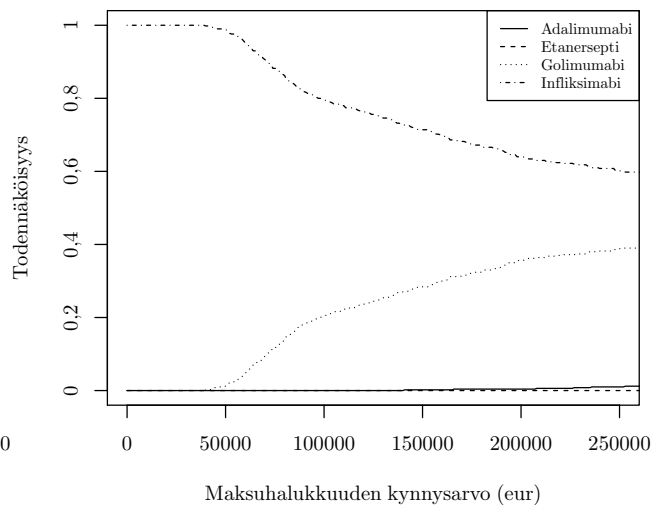
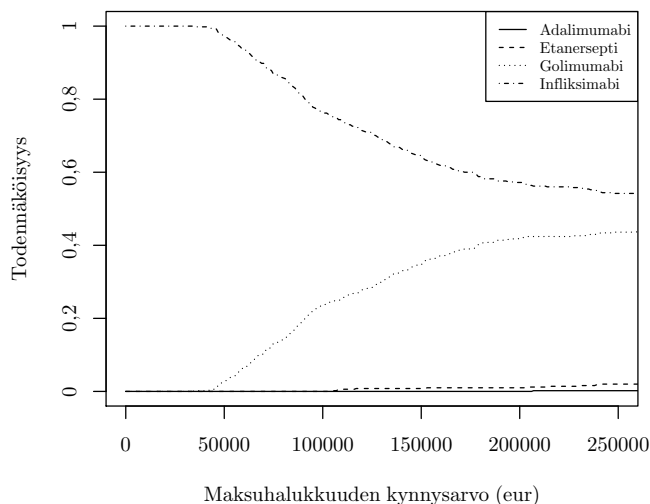
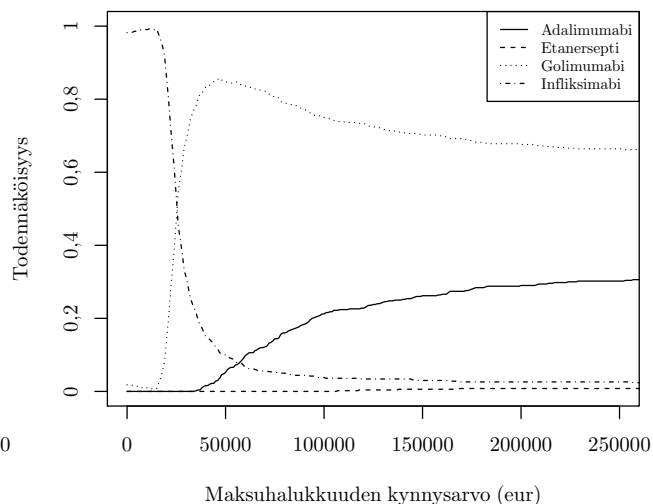


b.

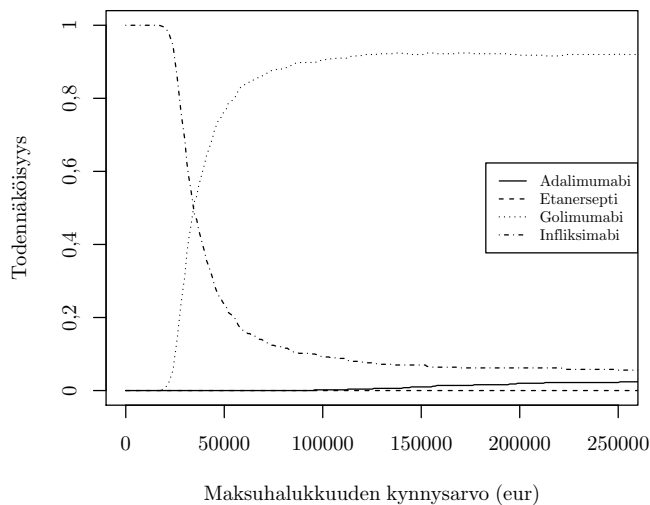
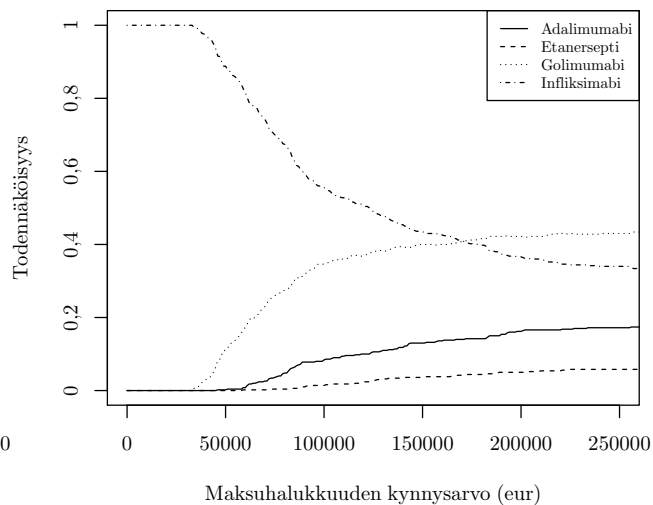
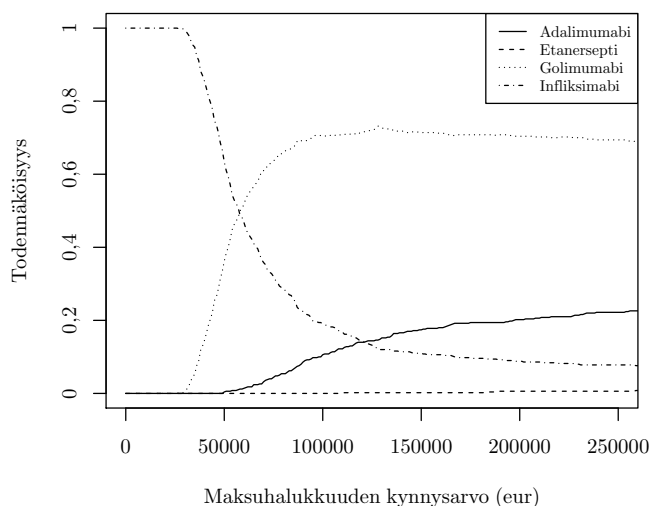
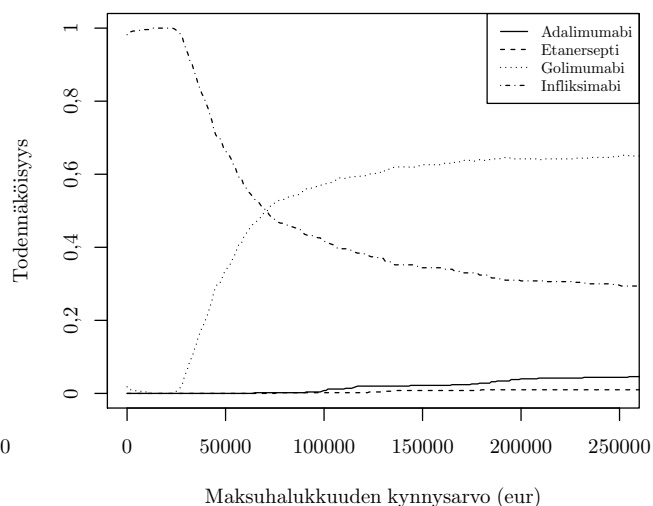


c.

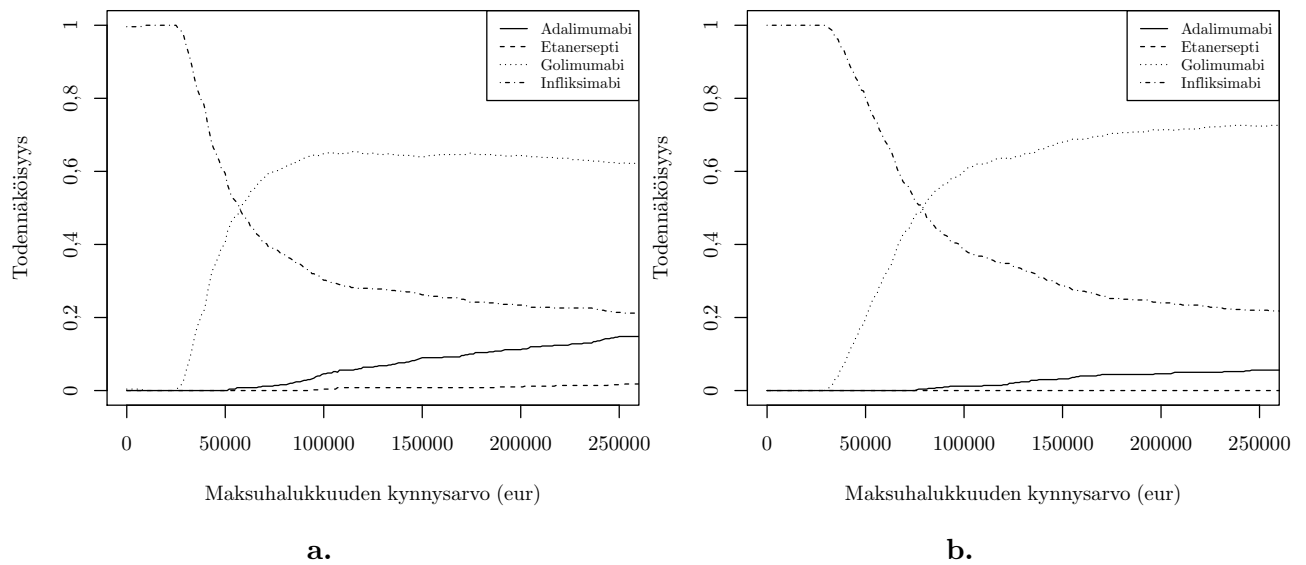
Kuva 3: Herkkyysanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät. Käyrät kuvaavat hoitovaihtoehtojen todennäköisyyksiä olla hoidoista kustannusvaikuttavin suhteessa maksuhalukkuuden kynnyksiarvoon. **a.** Aikahorisontti 10 vuotta, **b.** Aikahorisontti 20 vuotta, **c.** Aikahorisontti 30 vuotta.

**a.****b.****c.****d.**

Kuva 1: Alaryhmäanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät. Käyrät kuvaavat hoitovaihtoehtojen todennäköisyyksiä olla hoidoista kustannusvaikuttavin suhteessa maksuhaluukkuuden kynnyisarvoon. **a.** Kaikki potilaat käyttävät metotreksaattia simulaation alussa, **b.** Kaikki potilaat käyttävät sulfasalatsiinia simulaation alussa, **c.** Kaikki potilaat käyttävät metotreksaattia ja sulfasalatsiinia simulaation alussa, **d.** Kukaan potilaista ei käytä metotreksaattia tai sulfasalatsiinia.

**a.****b.****c.****d.**

Kuva 2: Alaryhmäanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät. Käyrät kuvaavat hoitovaihtoehtojen todennäköisyyksiä olla hoidoista kustannusvaikuttavin suhteessa maksuhaluukkuuden kynnyisarvoon. **a.** Kaikki potilaat alle 42-vuotiaita simulaation alussa, **b.** Kaikki potilaat vähintään 42-vuotiaita simulaation alussa, **c.** Kaikkien potilaiden BMI alle 25, **d.** Kaikkien potilaiden BMI 25 tai enemmän.



Kuva 3: Alaryhmäanalyysien kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät. Käyrät kuvaavat hoitovaihtoehtojen todennäköisyyksiä olla hoidoista kustannusvaikuttavin suhteessa maksuhallituksen kynnyksen arvoon. **a.** Kaikki potilaat miehiä, **b.** Kaikki potilaat naisia.