

Rokotusohjelmien taloudellinen arviointi

– esimerkkinä HPV-rokotus

Taloustiede
Pro Gradu -tutkielma
Johtamiskorkeakoulu
Tampereen yliopisto
27.7.2017
Ohjaaja: Hannu Laurila

Marika Valkama

TIIVISTELMÄ

Tampereen yliopisto

Johtamiskorkeakoulu, Taloustiede

VALKAMA, MARIKA: Rokotusohjelmien taloudellinen arviointi – esimerkkinä HPV-rokotus

Pro Gradu – tutkielma, 77 s.

Taloustiede

Heinäkuu 2017

Taloudellisten resurssien niukkuus pakottaa terveydenhuoltoa tehokkaampaan toimintaan. Suomen kansalliseen rokotusohjelmaan päässeet uudet rokotteet ovat yhteiskunnan kannalta kustannustehokkain tapa ehkäistä kyseistä tartuntatauti. Papilloomavirus (HPV) on sukupuoliteitse tarttuva taudinaiheuttaja, jonka on todettu olevan useiden genitaalialueiden ja pään alueen syöpäkasvaimien taustalla. Kohdunkaulan syövän ehkäisy on merkittävin syy HPV-rokotusten aloittamiseen useimmissa maissa.

HPV-rokotusohjelmien taloudellista arviointia on tehty useassa Euroopan maassa räätälöidysti, ja kustannusvaikuttavuutta on pyritty selvittämään erilaisilla tutkimusasetelmilla. Vaikka tutkimusten tuloksia ei voida suoraan vertailla keskenään maasta toiseen, niiden kriittinen analysointi on mahdollista ja päätöksentekijöiden kannalta jopa toivottavaa.

Tämän tutkielman tavoitteena on esitellä Euroopassa tehtyä HPV-rokotusohjelman taloudellista arviointitutkimusta. Lisäksi tutkielman tarkoituksena on kuvata tekijöitä, jotka aiheuttavat epävarmuutta tutkimustuloksissa. Pienimuotoisessa kriittisessä analyysissä käydään tarkastuslistan avulla läpi neljässä maassa tehtyjä HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuustutkimuksia.

Analyysissä selviää, että diskonttokorko ja valitut kustannustekijät ovat useimmin tutkimustulosten epävarmuuden lähteinä. Erityisesti valittu diskonttokorko sekä terveyshyötyjen että kustannusten diskonttaaminen on tulosten kannalta merkittävässä roolissa. Analyysissä nähdään, että tuottavuuskustannukset jätetään hyvin herkästi huomiotta tutkimusten kustannustekijöitä arvioitaessa. Myös matemaattisten mallien rakentamisessa tai kalibroinnissa tapahtuvat virheoletukset voivat johtaa tuloksia harhaan.

HPV-rokotusohjelmien taloudellisten arviointitutkimusten yhtenä tarkoituksena on tarjota objektiivisia välineitä päätöksentekoa ajatellen. Tuloksiin vaikuttavat epävarmuustekijät on kuitenkin tiedostettava, jotta tutkimustulosten antia voidaan hyväksikäyttää mahdollisimman tehokkaasti. Kriittinen tutkimuksenlukutaito onkin tärkeää, vaikka kustannusvaikuttavuus ei olisikaan ainoa päätöksentekokriteeri niukkoja resursseja jaettaessa.

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	2
2 TALOUS- JA TERVEYSTIETEEN NÄKÖKULMIA ROKOTUSOHJELMIIN	4
2.1 Käsitteiden määrittelyä	4
2.2 Terveystieteiden erityispiirteet terveystaloustieteessä	7
2.3 Rokotukset	11
2.4 Papilloomavirustaudit	14
3 ROKOTUSOHJELMIEN TALOUDELLISET ARVIOINTIMENETELMÄT	18
3.1 Kustannusten minimointianalyysi eli KMA	18
3.2 Kustannushyötyanalyysi eli KHA	19
3.3 Kustannusvaikuttavuusanalyysi eli KVA	21
3.4 Kustannus-utiliteettianalyysi eli KUA	23
3.5 Maksuhalukkuus	26
3.6 Lopputulokseen epävarmuutta aiheuttavat tekijät	29
3.6.1 Kustannukset	29
3.6.2 Kustannusten ja terveyshyötyjen diskonttaaminen	33
3.6.3 Matemaattiset mallit	37
3.6.4 Herkkyysanalyysit	39
4 HPV-ROKOTUSOHJELMAN TALOUDELLINEN ARVIOINTITUTKIMUS	41
4.1 Suomalaista HPV-rokotusohjelman taloudellista arviointitutkimusta	41
4.2 Muualla Euroopassa	44
4.2.1 Systemaattisen haun tulokset	44
4.2.2 Norjassa	45
4.2.3 Saksassa	48
4.2.4 Itävallassa	49
4.3 Tutkimusraporttien kriittistä tarkastelua	52
4.4 Yhteenvedoa ja huomioita	64
5 JOHTOPÄÄTÖKSET	69
LÄHDELUETTELO	73

1 JOHDANTO

Rokotukset ovat yksi maailman kustannustehokkaimmista tavoista estää vaarallisten tartuntatautien leviäminen (ks. esim. Maailman terveysjärjestö, WHO; Global Alliance for Vaccines and Immunization, GAVI; Eskola 2007). Suomessa kansallisen rokotusohjelman rokotteet ostetaan keskitetysti ja rahoitus tulee suoraan valtion budjetista. Rokotteisiin budjetoitu määräraha on tuplaantunut vuodesta 2007 ja se on tällä hetkellä 22,9 miljoonaa euroa. Budjetista vain osa kuluu rokotteiden hankintaan, varastointiin ja jakeluun, sillä määrärahaa käytetään myös rokotusopastukseen, lääkevahinkovakuutuksiin ja tutkimustyöhön. Rokotustutkimusta tehdään laajalla rintamalla: rokotuskattavuuden ja turvallisuuden tutkimuksesta epidemiologiseen ja taloudelliseen tutkimukseen. (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, THL; Salo 2017.)

Suomen kansalliseen perusrokotusohjelman rokotteiden hankintaan käytetään vuosittain noin 5 miljoonaa euroa ja hankintakustannusten nousua pyritään hillitsemään kilpailuttamalla kaikki käytössä olevat rokotteet 2-3 vuoden välein. Kehitteillä olevat kalliit, mutta hyödylliset rokotteet ovat lisänneet rokotusten taloudellisen arvioinnin tarvetta. Nykyään kaikki uudet rokotteet läpikäyvät taloudellisen arvioinnin ennen rokotusohjelmaan hyväksymistä. (Salo & Sintonen 2002.)

Kansallisen rokotusohjelman kaksi uusinta tulokasta ovat HPV-rokote ja vesirokkorokote. Tässä tutkielmassa keskitytään rokotteeseen papilloomavirusta (Human Papilloma Virus, HPV) vastaan. HP-virus on pääasiassa sukupuoliteitse tarttuva taudinaiheuttaja, joka voi aikaansaada genitaalialueiden infektoita, kondyloomia ja syöpää. Suurin syy HPV-rokotteen käyttöönottoon on papilloomaviruksen aiheuttama kohdunkaulan syöpä, joka on gynekologisista syövistä maailman tappavin. (THL; Salo 2017.)

Rokotteiden taloudellisessa arvioinnissa joudutaan huomioimaan useita asioita yhtäaikaaisesti: rokotteiden terveysvaikutuksia (hyötyjä/haittoja), tartuntatautimalleja, kustannuksia ja mahdollisia kustannussäästöjä. Vaikka terveydenhuollossa tehtyjä taloudellisia tutkimuksia ei voida yleistää maasta toiseen (Salo & Sintonen 2002), voi tutkimusten lähtökohtia ja valittuja menetelmiä pyrkiä analysoimaan kriittisesti (Drummond, O'Brien, Sculpher, Stoddart & Torrance 2015, 41).

Rokotteiden taloudellisia arviointitutkimuksia toteutetaan räätälöidysti useassa maassa, mikä tarjoaa mielenkiintoista aineistoa meta-analyysin tekemiseen.

Tutkielman tarkoituksena on peilata Suomessa tehtyä HPV-rokotusohjelman taloudellista tutkimusta eurooppalaiseen tutkimukseen. Tässä tutkielmassa analysoidaan neljää Euroopassa tehtyä HPV-rokotusohjelman taloudellista arviointitutkimusta. Erityisesti arvioidaan tutkimuksissa huomioituja kustannuksia ja käytettyjä diskonttokorkoja. Mielenkiinto kohdistuu myös tutkimuksissa käytettyihin matemaattisiin malleihin sekä mahdollisiin maksuhalukkuuden raja-arvoihin. Tutkielman näkökulma on terveystaloustieteellinen.

Tutkimuskysymykset:

- 1. Millaisia HPV-rokotusohjelmien taloudellisia tutkimuksia Euroopassa tehdään?*
- 2. Mitkä tekijät aiheuttavat epävarmuutta HPV-rokotusohjelmien taloudellisten arviointitutkimusten tuloksissa?*

Ensimmäisessä luvussa esittelen tutkielmani tarkoituksen ja tutkimuskysymykset. Toisessa luvussa johdattelen lukijaa terveystalouden, terveyden edistämisen sekä rokotusten käsitteympäristöön. Samalla selvitän terveystalouden markkinoiden erityispiirteitä sekä kansallisen rokotusohjelman sisältöä. Kolmannessa luvussa esittelen työni teoreettisena viitekehystenä erilaisia terveystalouden välineitä, joiden avulla taloudellista kannattavuutta voidaan mitata terveydenhuollossa. Neljännessä luvussa perehdyn tarkemmin neljään HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuustutkimukseen ja analysoin kriittisellä otteella tutkimuksissa esitettyjä kustannuksia, menetelmiä sekä saatuja tuloksia. Tutkielmani viimeisessä luvussa pohdin HPV-rokotusten merkitystä analyysini tulosten kautta ja esitän mahdollisen jatkotutkimusaiheen.

2 TALOUS- JA TERVEYSTIETEEN NÄKÖKULMIA ROKOTUSOHJELMIIN

2.1 Käsitteiden määrittelyä

Taloustiede voi käsitellä joko positivistisia tai normatiivisia kysymyksiä. Positivistisessa talousteoriassa ainoastaan kuvaillaan, miten asiat ovat. Normatiivinen talousteoria arvioi talouden toimintaa ja pyrkii antamaan politiikkasuosituksia. (Tuomala 1997, 21.) Taloustiede tutkii valintoja rajattomien tarpeiden ja rajallisten resurssien välillä. Puhutaan siis niukkuudesta, jossa tuotantoa optimoidaan allokatiiivisen ja teknisen tehokkuuden avulla. Allokatiivinen tehokkuus tarkoittaa voimavarojen oikeanlaista kohdentamista tarpeiden tyydyttämiseksi. Teknisessä tehokkuudessa tavoitteena on organisoida tuotanto siten, ettei voimavaroja tuhlaata. Tehokkaan tuotannon tarkoituksena on tuottaa suurin mahdollinen hyöty olemassa olevilla voimavaroilla. (Folland, Goodman & Stano 2014, 110–113.)

Terveydellä tarkoitetaan tavallisesti sairauksien poissaoloa ja näin ollen yksilön moitteetonta toimintakykyä. Maailman terveysjärjestö (World Health Organization, WHO) määrittelee terveyden täydellisenä fyysisen, psyykkisen ja sosiaalisen hyvinvoinnin tilana, eikä pelkästään sairauden tai vamman poissaolona. WHO ei ole muuttanut tätä laajaa terveyden määritelmäänsä vuoden 1948 jälkeen. (Maailman terveysjärjestö, WHO). Terveystaloustieteessä terveys on hyvinvoinnin keskeinen tekijä ja se nähdään tavallisimmin varantosuurena (Grossman 1972). Ihmisellä on siis syntyessään tietty määrä (varanto) terveyttä, joka voi muuttua esimerkiksi iän tuoman ”kulumisen”, sairauksien tai hoitojen myötä. Terveyden tuotantofunktiossa huomioidaan terveyteen vaikuttavia tekijöitä erillisinä, jolloin kysyntämallin rakentaminen terveystalousteoreettisesti helpottuu.

Terveystaloustiede on taloustieteen erikoisala, joka soveltaa taloustieteen teorioita, käsitteitä ja menetelmiä terveyden alueelle. Terveyden tuottamisella tarkoitetaan kaikkia niitä toimia, joiden tavoitteena on lisätä ja säilyttää terveyttä sekä ehkäistä ja parantaa sairautta. Terveyden tuottajina voivat olla yksilöt, yhteisöt, projektit tai poliittiset päätökset. Terveyttä tuotetaan terveydenhuollon interventioilla eli menetelmillä, kuten toimenpiteillä, hoitomuodoilla sekä terveyden edistämisen keinoilla (esim. rokotusohjelmalla). Terveystaloustiede tutkii, mittaa ja arvottaa terveyteen

vaikuttavia tekijöitä sekä niihin käytettäviä voimavaroja. Voidaankin todeta, että terveystalouden tutkimus on vahvasti normatiivista. (Sintonen & Pekurinen, 2006, 10–11; Culyer 1991.)

Terveystaloustieteessä kustannuksia ja muita voimavaroja yhdistämällä saadaan aikaan tuotoksia, jotka voivat olla suoritteita, palveluja tai muita menetelmiä. Taloustieteen tapaan näitä erilaisia panosten yhdistelmiä voidaan kuvata terveydenhuollon tuotantofunktiona, josta voidaan määritellä optimaaliset tuotannon tasot. Tuotoksia voidaan terveydenhuollossa mitata esimerkiksi hoitopäivinä, lääkärikäynteinä, hoitopolkuina, hoitopakkeina tai hoidettuina potilasmäärinä. Tuotoksien päätavoitteena on kuitenkin aina hyvinvoinnin eli terveyden lisääntyminen, josta voidaan puhua vaikuttavuutena. (Sintonen & Pekurinen 2006, 52–53.)

Vaikuttavuuden synonyyminä käytetään usein tehoa tai tehokkuutta, vaikka terveystaloudellisesti kyse ei ole samasta asiasta. Vaikuttavuus tarkoittaa yksinkertaistettuna hyvinvoinnin lisääntymistä joko yksilö- tai yhteisötasolla. Vaikuttavuus nähdään terveydenhuollon tutkimuksessa aina terveyden lisääntymisenä eli muutoksena terveydentilassa. Näyttöön perustuvassa lääketieteessä vaikuttavuus on yksi tärkeimpiä kriteerejä ja esimerkiksi lääkäreiden käypä hoito –suositukset perustuvat usein hoidon vaikuttavuuteen (Duodecim-seura). Toiminnan vaikuttavuudessa on kyse nettomuutoksesta, joka voidaan laskea tavanomaisen toiminnan ansioksi. Kyseinen nettomuutos voi yksilötasolla olla hoidon aiheuttama muutos terveydentilassa. (Sintonen & Pekurinen 2006, 55–53.)

Vaikuttavuutta mitataan usein laatu-painotetuilla elinvuosilla, QALY (Quality Adjusted Life Years). Yksi QALY tarkoittaa yhden henkilön elämää täysin tervettä elinvuotta. Yhteisötasolla nettomuutoksen voi aiheuttaa esimerkiksi rokotusten aloittaminen, kun tartuntatautia sairastavien määrä vähenee rokotusten ansiosta, niin väestön terveydentila paranee alkuperäisestä tilasta. Jos tarkasteluun otetaan mukaan vaikuttavuuden aikaansaamisen lisäksi siihen tarvittavat kustannukset (voimavarat), kyse on tehokkuudesta. Tällöin mittarina käytetään usein yhden laatu-painotetun elinvuoden hintaa eli suhdetta euroa/QALY. (Sintonen & Pekurinen 2006, 55–53.) Vaikuttavuus on välttämätön ehto terveydenhuollon päätöksenteolle, mutta se ei yksin kuitenkaan riitä, sillä päätöksenteossa on aina huomioitava myös kustannukset (Rissanen 2016).

Kustannukset eivät ole taloustieteessä sama asia kuin rahalliset menot, kulut tai tulonsiirrot, vaan kustannuksilla tarkoitetaan valinnan seurauksena saamatta jääneitä hyötyjä. Talusteoriassa puhutaan vaihtoehtokustannuksista, joka tarkoittaa allokaatiopäätöksestä aiheutuvaa menetettyä hyötyä, joka olisi ollut mahdollista saavuttaa, jos resursseja olisi päätetty kohdentaa toisin. Tätä

mitataan pääosin voimavarojen käytöllä. Yksinkertaistaen voidaan todeta, että mikäli voimavarat (esimerkiksi raha) käytetään tartuntatautien hoitamiseen, ei samaa rahaa voida suunnata tartuntatautien ehkäisemiseen (esimerkiksi rokotosohjelmaan), jolloin saamatta jää ennaltaehkäisystä saatava hyöty. Jos taudin hoitaminen ja sen ennaltaehkäisy kilpailevat samoista resursseista, on kyseessä tradeoff -tilanne. Silloin määritelty rahapotti voidaan käyttää vain kerran valitulla tavalla, joko rokottamiseen tai tautitapausten hoitamiseen. (Folland ym. 2014, 31–32; Mooney 2003, 6.)

Terveyden edistämisellä tarkoitetaan sairauksien ja vammautumisriskien vähentämistä, terveyden ja hyvinvoinnin lisäämistä sekä vaikuttamista kansalaisten terveysvalintoihin ja elämäntapoihin. Sairauksien ennaltaehkäisy eli preventio voidaan jakaa primaari- sekundaari- tai tertiääripreventioon. Primaaripreventiossa toimitaan tavallisimmin väestötasolla ennen kuin sairaus on edes ilmennyt, eli puhutaan esimerkiksi terveille henkilöille annettavista rokotuksista tai terveystarkastuksesta. Sekundaaripreventio kohdistuu henkilöihin, joilla on selvä riski sairastua tai heillä on jo varhaisasteen oireita. Tällöin keskitytään riskiryhmien terveyden edistämiseen. Esimerkiksi yli 30-vuotiaille järjestetyt kohdunkaulan syöpäseulonnat tai riskiryhmille vuosittain tarjottava kausi-influenssarokotus ovat sekundaaripreventioita. Tertiääripreventiolla tarkoitetaan jo ilmenneen sairauden etenemisen ehkäisemistä tai hidastamista. Tätä on esimerkiksi kuntoutus, jonka tarkoituksena on ylläpitää potilaan jo heikentynyttä toimintakykyä ja parantaa hänen kotona selviämisen mahdollisuuksia. (Erkkilä ym. 2013, 105.)

Rokotukset ovat primaaripreventiivisiä toimenpiteitä ja vastuu rokotosohjelman kehittämisestä kuuluu sosiaali- ja terveysministeriölle. Kansalliseen rokotosohjelmaan päässeet uudet rokotteet ovat kustannustehokkain tapa ehkäistä kyseistä tartuntatautia. Rokotukset ovat perinteinen ja tunnettu keino sairauksien ennaltaehkäisyssä. Rokotteiden teho perustuu ihmisen immuunipuolustuksen hyväksikäyttöön. Heikennettyjä taudinaiheuttajia (esimerkiksi viruksen osia) tai inaktivoituja viruksia ruiskutetaan kehon ulkopuolelta, jolloin luonnollinen puolustusjärjestelmä kehittää kyseiselle taudinaiheuttajalle vasta-aineita. Kun ihmisellä on immuunijärjestelmässään valmiina vasta-aineet, ei tartuntatilanteessa tauti pääse kehittymään sairaudeksi saakka, eikä näin pääse syntymään taudin aiheuttamia vammautumisia, kuolemia eikä vaarallisia jälkitautejakaan. Rokotukset edistävät terveyttä ennaltaehkäisemällä tartuntatautien leviämistä väestön keskuudessa. (Vuento 2016, 195–198.)

Suomessa jokainen uusi rokote käy läpi taloudellisen arviointitutkimuksen ennen kuin se otetaan mukaan kansalliseen rokotusohjelmaan. Taloudellinen arviointi on aina kahden tai useamman vaihtoehdon keskinäistä vertailua (Drummond ym. 2015, 4). Uuden rokotteen kohdalla tämä tarkoittaa vähintäänkin vertailevaa analyysia rokottamattomuuden ja rokottamisen välillä. Taloudellisen arviointitutkimuksen tuloksena on rahallinen arvio eri tilanteissa. Usein tutkimukseen otetaan mukaan myös useampia mahdollisia rokotusvaihtoehtoja. Näin tehdään esimerkiksi HPV-rokotusten kohdalla, kun vertaillaan keskenään rokottamattomuutta, koko kohortin rokottamista ja pelkästään tyttöjen rokottamista.

2.2 Terveydenhuollon erityispiirteet terveystaloustieteessä

Terveydenhuollon markkinoihin liittyy useita yleisiltä markkinoilta puuttuvia erityispiirteitä, eli syitä miksi kysyntä ja tarjonta eivät kohta toisiaan. Näitä ovat epävarmuus, tiedon epätasainen jakautuminen ja ulkoisvaikutukset. Terveydenhuolto on ainoa talouden ala, jossa nämä erityispiirteet esiintyvät jatkuvasti ja yhtäaikaaisesti (Sintonen & Pekurinen 2006, 65). Terveyden edistämisen kannalta ulkoisvaikutukset ja julkishyödykkeet ovat merkittävimpiä tekijöitä markkinoiden epäonnistumiselle. Rokotusohjelmassa nämä molemmat erityispiirteet ovat suuressa roolissa.

Kenneth Arrow (1963) pohtii artikkelissaan ” Uncertainty and the welfare economics of medical care” terveydenhuollon markkinoita ja erityisesti sairastumiseen liittyvää epävarmuutta. Yhtäältä ei voida tietää kuka sairastuu tai miten vakavasti ja toisaalta ei voida olla varmoja annetun hoidon vasteesta. Epävarmuus synnyttää riskiä ja sitä esiintyy sekä kysyntä- (potilaat) että tarjontapuolella (lääkärit), sillä epäonnistuneesta hoidosta aiheutuu potilaalle hyvinvointitappioita (sairauspoissaolot, vammautuminen tai jopa kuolema) ja terveydenhuollolle ylimääräisiä kustannuksia. Epävarmuudesta aiheutuvien riskien tasaamiseksi on syntynyt terveystakuujärjestelmiä, joiden tehtävänä on taloudellinen riskinhallinta (Arrow 1963.)

Terveydenhuollon markkinoilla korostuu tiedon epätasainen jakautuminen palvelun tuottajan, rahoittajan ja kuluttajan välillä. Arrow (1963) tarkasteli ensimmäisenä vakuutusten merkitystä terveydenhuollon toiminnassa ja totesi, että vakuuttaminen saattaa johtaa moral hazard –ilmiöön. Tämä tarkoittaa tilannetta, jossa vakuutuksen ottaja voi käyttäytyä ja toimia tavallista

huolettomammin (jopa ”holtittomasti”), kun riski on ulkoistettu. Potilas saattaa esimerkiksi ylikäyttää terveydenhuollon resursseja terveystakuutuksen maksaessa hoitokulut, jolloin kyseessä on tiedon epäsymmetria potilaan ja rahoittajan välillä. Moral hazard on kyseessä myös silloin kun HPV-rokotuksen ottaja muuttaa seksuaalista käyttäytymistään vapaammaksi ajatellen, että rokotus tarjoaa suojan papilloomaviruksen aiheuttamilta sairauksilta. Tällöin riski on ulkoistettu vakuutuksen sijasta rokotuksen ottamisella.

Terveydenhuollon markkinat ovat muokkautuneet tiedon epäsymmetrian vuoksi¹. Lääkärillä on tavallisimmin enemmän tietoa potilaan sairaudesta ja hoidosta, joka tuottaa huomattavaa informaation epäsymmetriaa hoitopäätöksiä tehtäessä (Arrow 1963). Tämä aiheuttaa päämies-agenttisuhteen potilaan (päämies) ja lääkärin (agentti) välille. Mikäli potilaan ja lääkärin välinen päämies-agenttisuhte on täydellinen, lääkärin tekemään hoitopäätökseen vaikuttaa ainoastaan potilaan hyvinvointi(funktio). Päämies-agenttisuhte saattaa kuitenkin olla jopa ristiriitainen eriävien tavoitteiden vuoksi, jolloin myös lääkärin on mahdollista ajautua moral hazard – tilanteeseen. Lääkäri saattaa esimerkiksi suositella hoidon tai toimenpiteen suorittamista (lisäpalkkion toivossa), vaikka potilas ei todellisuudessa sitä tarvitse. Talusteoreettisesti voidaan todeta, että lääkärin ja potilaan hyvinvointifunktiot eroavat toisistaan. Agentin ja päämiehen hyvinvointifunktioiden erot voi johtaa tarjoajien luomaan kysyntään (supplier-induced demand, SID) eli potilaan tietämättömyyden hyväksikäyttöön. Tällöin tarpeesta tulee tarjonnan kautta kysyntää, eikä markkinamekanismi toimi. (Sintonen & Pekurinen 2006, 120, 125 – 126.)

On esitetty, että mikäli lääkärin tulot riippuvat käytettyjen palvelujen määrästä, on riskinä, että informaation epäsymmetria vaikuttaa lääkärin määräämiin lisätutkimuksiin tai kontrollikäynteihin. Arrow (1963) korostaa, että tarjoajien luoma kysyntä esiintyy varmasti ainakin silloin, kun terveydenhuoltokulujen maksajana on kolmas osapuoli, esimerkiksi vakuutusyhtiö. Toisaalta on myös tunnustettu, että tarjoajien luoma kysyntä voi olla myös potilaan edun mukaista, eikä se suinkaan aina ole lääkärin omien etujen ajamista (Léonard, Stordeur & Roberfoid 2009).

¹ Tiedon epäsymmetria on yksi merkittävä syy siihen, että laki suojelee potilasta monella tavalla (ks. esim. Laki potilaan asemasta ja oikeuksista 1992/785, Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 1999/488, Mielenterveyslaki 1987/395), eikä terveydenhuollon markkinoilla saa toimia kuka tahansa, vaan terveydenhuollon palveluja lisensoidaan ja valvotaan (Laki terveydenhuollon ammattihenkilöistä 1994/559). Terveydenhuollossa markkinoille tulo ja sieltä poistuminen eivät siis ole vapaata kuten kilpailullisilla markkinoilla kuuluisi olla, vaan terveydenhuollon palveluja kontrolloidaan voimakkaasti. Lisäksi annettuun lääketieteelliseen hoitoon kohdistuu aina eettisyyden odotuksia (Järvinen & Roine 2015). Ammatillista eettisyyttä korostetaan erityisillä sitoumuksilla, kuten lääkärinvala, sairaanhoitajan lupaus ja hoitajan eettiset ohjeet.

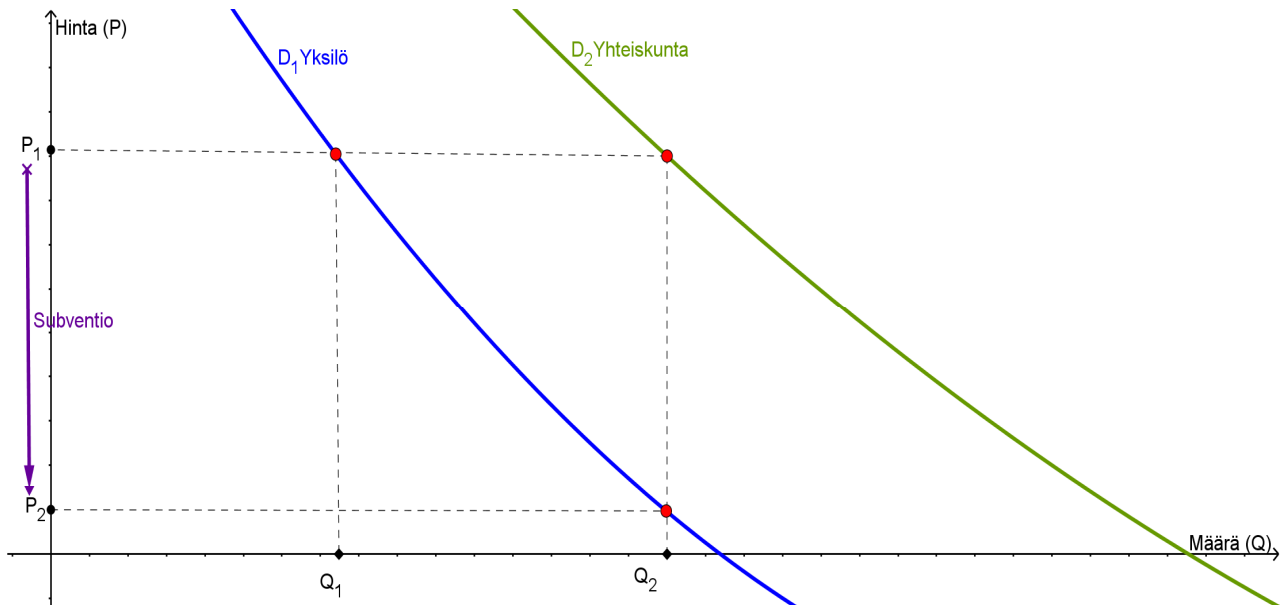
Terveydenhuollon erityispiirteenä pidetään myös terveyteen ja terveystalouden käyttöön liittyviä ulkoisvaikutuksia, jotka voivat olla negatiivisia tai positiivisia. Kun suoritettu terveyspalvelusta tai hoidosta aiheutuu hyötyjä (tai haittoja) myös yksilön ulkopuolisille, on kyseessä positiivinen (tai negatiivinen) ulkoisvaikutus. Rokotukset ovat tyypillinen esimerkki positiivisista ulkoisvaikutuksista, sillä laumaimmuneetti suojaa myös rokottamatonta henkilöä. Talousteoreettisesti voidaan todeta, että yksilöllä ja yhteisöllä on tällöin erilaiset kysyntäkäyrät, sillä aggregaattitasolla rokotuksista saatava hyöty on suurempi kuin yksilön hyöty. Tätä väestötason hyötyä harvemmin ajatellaan, kun tehdään yksilötason ratkaisuja terveydenhuollossa. Yksilötasolla rokotuksesta saattaa olla jopa haittaa, mutta väestötasolla mitattuna rokottamisen hyödyt ovat kuitenkin selvästi suuremmat kuin haitat (THL). Ulkoisvaikutusten yhteydessä taloustieteessä puhutaan ns. vapaamatkustajaongelmasta, joka näkyy hyvin myös rokotusten yhteydessä. Laumaimmuneetin turvin myös rokottamatonta saavat suojaa tartuntatautiin vastaan, mutta välttävät henkilökohtaisen riskin rokotusten haittavaikutuksista. Riittävän rokotuskattavuuden saavuttamiseksi julkinen puuttuminen on perusteltua. (Sintonen & Pekurinen 2006, 50, 83–84; Tuomala 1997, 59.)

Yleisesti ulkoisvaikutuksia pidetäänkin suurimpana syynä siihen, että julkisella sektorilla on suuri rooli terveystalouden järjestäjänä. Rokotusten tiedetään aiheuttavan niin paljon positiivisia ulkoisvaikutuksia, että osa niistä kannattaa maksaa kokonaan julkisista varoista. Kyseessä on markkinatilanne, jossa rokotuskattavuus jäisi laumaimmuneetin kannalta liian alhaiseksi, jos rokotteet olisivat maksullisia. Talousteoriassa puhutaan hintasubventiosta, jonka mukaan julkisin varoin voidaan tukea kuluttajan terveystalouden hankintaa joko maksamalla osa kustannuksista tai tarjota palvelu kokonaan ilmaiseksi. Hintasubventio tunnetaan keksijänsä mukaan myös Pigou² tukipalkkiona (engl. Pigouvian subsidy). (Bhattacharya, Hyde & Tu 2014, 434–435.)

Rokotusohjelmassa olevien rokotusten tapauksessa yhteiskunnan rajahyöty on suurempi kuin rajakustannus, joten yhteiskunnan hyötyä voidaan lisätä kannustamalla rokotteiden hankintaan. Perusteet rokotteiden subventiolle nähdään kuvan 1 kysyntäkäyrästä (D_1 ja D_2). Mikäli yksilö joutuisi maksamaan rokotteesta markkinahinnan (P_1), sen hankintamäärä (Q_1) jäisi väestötasolla mitattuna liian alhaiseksi. Kirjallisuudesta tiedetään, että laumaimmuneetin saavuttamiseksi rokotuskattavuuden tulisi olla rokotteesta riippuen noin 90 % luokkaa (THL). Tätä tavoitetta ei kuitenkaan saavuteta markkinahinnalla. Kun tiedetään, mikä hankintamäärä (Q_2) rokotteilla pitäisi väestössä vähintään olla, saadaan piirrettyä yhteiskunnan kysyntäkäyrä (D_2). Nyt nähdään helposti,

² Englantilainen ekonomisti Arthur Cecil Pigou (1877 – 1959)

millä hinnalla (P_2) rokotteita hankittaisiin riittävä määrä (Q_2) laumaimmuneetin saavuttamiseksi. Subvention suuruus eli julkisin varoin tuettava osuus voidaan laskea erotuksesta $S = P_1 - P_2$. (Bhattacharya ym. 2014, 435; Sintonen & Pekurinen 2006, 85–86.)



Kuva 1. Rokotusten hintasubventio (Sintonen & Pekurinen 2006, 86)

Rokotusohjelman positiivisilla ulkoisvaikutuksilla voidaan rokotuksista perustellusti puhua julkishyödykkeenä. Rokotukset ovat esimerkiksi Suomessa kaikkien saatavilla, mutta puhdas julkishyödyke se ei ole, sillä annettua rokoteannosta ei voida enää tarjota kenellekään muulle. Puhtaan julkishyödykkeen määritelmänä on poissulkemattomuus ja kilpailemattomuus. Ensimmäinen tarkoittaa, että hyödyke on kaikkien käytettävissä, eikä ketään voida sulkea pois sen käytöstä aiheutuvalta hyödyltä. Jälkimmäinen tarkoittaa, ettei kulutus vähennä hyödykkeen määrää eli lisäkuluttajasta koituva rajakustannus on nolla. Yhtenä oppikirjaesimerkkinä on käytetty majakkaa, joka auttaa tasapuolisesti kaikkia merenkulkijoita eikä se kulu katseiden alla. Näin ollen rokotukset ovat epäpuhtaita julkishyödykkeitä, joiden kulutus lisää ja edistää terveyttä myös väestötasolla. (Tuomala 1997, 58–59)

2.3 Rokotukset

Rokottamisen idea on jo yli 2000 vuotta vanha, mutta Euroopassa ensimmäiset rokotukset annettiin vasta 1700-luvulla. Suomessa rokotusten voittokulku alkoi 1800-luvulla, kun ensimmäiset isorokkorokotukset aloitettiin. Määrätietoisella rokottamisella isorokko saatiin hävitettyä eli juurittua kokonaan maailmasta jo vuonna 1978 (WHO) ja yhteisesti onkin sovittu, että seuraava hävitettävä tauti olisi polio. Tautien hävittämisen lisäksi rokotusohjelmien toteutus on merkittävästi vähentänyt yhdeksää vaarallista tartuntatautia Suomessa ja useissa muissa maissa. (Eskola 2007, 38–39.) Rokotusohjelmasta huolehtiminen on jatkuvasti ajankohtaista, sillä ihmisten liikkuvuus on lisääntynyt ja tartuntataudit muuttuvat. Suomessa rokotusohjelmasta vastaa sosiaali- ja terveysministeriö (Tartuntatautilaki 1227/2016).

Maailmanlaajuisesti rokotukset ovat edelleen yksi tärkeimmistä kuolleisuutta vähentävistä tekijöistä. Rokotteiden tehosta kertoo se, että Maailman terveysjärjestön peruserokotusohjelmalla (Expanded programme on immunization, EPI) ehkäistään vuosittain yli kolmen miljoonan ihmisen kuolema. Kustannustehokkuudesta puolestaan kertoo se, että kehitysmaihin suunnatulla 2-20 dollarin EPI-rokoteinvestoinnilla voidaan saavuttaa yksi terve elinvuosi. Tämä on poikkeuksellisen edullinen hyötysuhde, verrattiinpa rokotteita mihin tahansa muuhun terveyden edistämisen tai sairauksien ehkäisemisen toimenpiteeseen. On laskettu, että esimerkiksi tupakan vieroittamisen tuottama terve elinvuosi maksaa 100 dollaria ja esimerkiksi sydäninfarktin hoitoa tehostamalla saavutettu terve elinvuosi maksaa noin 10 000 dollaria. (Eskola 2007, 38–39.)

Rokotteiden teho perustuu elimistön oman puolustusjärjestelmän toimintaan³. Rokotuksilla pyritään estämään tartuntatautien leviäminen, mutta nykyään osa niistä tarjoaa suojaa jopa syöpäkasvaimia vastaan, kuten B-hepatiitti- ja HPV-rokotteet. Erityisesti tavoitteena on ehkäistä taudeista johtuvia inhimillisiä kärsimyksiä, kuten jälkitauteja, vammautumista ja jopa kuolemaa. Rokotteilla on myös väestötason hyötyjä (laumaimmuneetti) ja niillä saadaan aikaan taloudellisia säästöjä, esimerkiksi sairauspoissaolojen, lääkärikäyntien ja sairaalahoitojaksojen vähentymisen kautta. Laumasuojan

³ Rokote koostuu immunogeenistä eli elimistön puolustusjärjestelmää aktivoivista aineista, jotka ovat peräisin taudinaiheuttajasta. Immunogeeni voi toimia elävä tai heikennetty taudinaiheuttaja, solun tuottama myrkky (toksiini) tai inaktivoitu mikrobi. Uudemmissa rokotteissa on vain muutamia antigeenejä, eli esimerkiksi taudinaiheuttajasolun pintarakenteita tai muita proteiineja. Rokotteet toimivat ”opettamalla” elimistön puolustusjärjestelmää siten, että annettu rokote aiheuttaa immuunijärjestelmän aktivoitumisen ja puolustusjärjestelmän T-muistisolujen toiminnan. (Vuento, 2016, 195 – 196; Elonsalo 2016.)

turvin myös immuunipuutossairauksista kärsivät ihmiset voivat säästyä tartuntataudeilta, vaikka heitä ei henkilökohtaisesti voida suojata rokotuksilla. (Nohynec 2012, THL.)

Suomessa kansallinen rokotusohjelma (ks. taulukko 1) on yksi oikeudenmukaisimmista primaariprevention keinoista. Rokotusohjelman perusrokotukset ovat maksuttomia, vapaaehtoisia ja kaikkien saatavilla. Ne tarjoavat kaikille lapsille suojan 12 tartuntatauti vastaan. Näitä ovat: tuhkarokko, vihurirokko, sikotauti, kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, polio, hemofilus, influenssa, rotavirus, pneumokokki ja vesirokko. Lisäksi ohjelman uusimpia tulokkaita on kohdunkaulan syövältä suojaava HPV-rokote, jota on tarjottu 11–13 -vuotiaille tytöille vuodesta 2013 asti. Joitakin rokotteita, esimerkiksi tuberkuloosi- ja puutiaisivotulehdusrokotukset tarjotaan vain riskiryhmille. Tällä hetkellä kansallisen perusrokotusohjelman uusin tulokas on vesirokkorokote (2017) ja ohjelmaan on esitetty lisättäväksi muualla maailmassa käytössä oleva hepatiitti-B-rokote. Kansallisen rokotusohjelman vesirokkorokotukset aloitetaan syyskuusta 2017 alkaen kouluissa ja neuvoloissa. Vesirokkorokote tarjotaan kaikille vuoden 2005 jälkeen syntyneille lapsille, jotka eivät vielä ole sairastaneet vesirokkoa. (THL.)

Uuden rokotteen tie markkinoille on pitkä ja saattaa kestää jopa 15 vuotta ennen kuin tehokas rokote päätyy rokotusohjelmaan. Laboratoriossa suoritettua prekliinistä vaihetta jälkeen rokote testataan perusterveillä ihmisillä kolmessa eri vaiheessa (faasissa), ja vasta tämän jälkeen on mahdollista hakea (ja saada) rokotteelle rekisteröintilupa. Kun rokotusohjelmaan harkitaan uutta rokotetta, tehdään THL:ssä aluksi rokoteohjelma-arvio asiantuntijoiden toimesta, ja se käydään läpi ennalta sovitun päätöksentekoprosessin mukaisesti. Kansallisen rokotusasiantuntijaryhmän (KRAR) päätösmallissa koko ikäryhmälle tarjottavan rokotteen tulisi täyttää kaikki neljän askeleen vaatimukset (Salo 2012; THL):

- 1) ”Rokottamisesta tulisi seurata kansanterveydellisesti merkittävää tautien vähenemistä
- 2) Rokotteen tulee olla yksilölle turvallinen
- 3) Rokotteen laajasta käytöstä ei ole odotettavissa väestötasolla hyötyyn nähden liiallisia haittoja
- 4) Tarvittavan taloudellisen panostuksen pitäisi olla saavutettavaan terveyshyötyyn nähden kohtuullinen”

Taulukko 1. Suomen kansallinen rokotusohjelma lapsille ja nuorille (THL)

<i>IKÄ</i>	<i>TAUTI, jota vastaan rokotetaan</i>	<i>ROKOTE</i>
2 kk	Rotavirusripuli	Rotavirus
3 kk	Aivokalvontulehdus, keuhkokuume, verenmyrkytys ja korvatulehdus	Pneumokokkikonjugaatti, PCV
3 kk	Kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, polio ja Hib-taudit, kuten aivokalvontulehdus, kurkunkannentulehdus ja verenmyrkytys	ns. Viitosrokote DTaP-IPV-Hib
3 kk	Rotavirusripuli	Rotavirus (tehoste)
5 kk	Kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, polio ja Hib-taudit, kuten aivokalvontulehdus, kurkunkannentulehdus ja verenmyrkytys	ns. Viitosrokote (tehoste) DTaP-IPV-Hib
5 kk	Rotavirusripuli	Rotavirus (tehoste)
5 kk	Aivokalvontulehdus, keuhkokuume, verenmyrkytys ja korvatulehdus	Pneumokokkikonjugaatti (tehoste), PCV
12 kk	Kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, polio ja Hib-taudit, kuten aivokalvontulehdus, kurkunkannentulehdus ja verenmyrkytys	ns. Viitosrokote (tehoste) DTaP-IPV-Hib
12 kk	Aivokalvontulehdus, keuhkokuume, verenmyrkytys ja korvatulehdus	Pneumokokkikonjugaatti (tehoste), PCV
12-18 kk	Tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko	MPR
6 - 35 kk	Kausi-influenssa (vuosittain)	Influenssa
4 v	Kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, polio	DTaP-IPV (tehoste)
6 v	Tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko	MPR (tehoste)
11-12 v tytöt	Kohdunkaulan syöpä	HPV
11-12 v tytöt	Kohdunkaulan syöpä	vähintään 5 kk kuluttua HPV(tehoste)
14 - 15 v	Kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä	DTaP (tehoste)

Aluksi rokotteen turvallisuus, hyödyllisyys ja kustannusvaikuttavuus arvioidaan usean asiantuntijan voimin kansallisessa rokotusasiantuntijaryhmässä (KRAR) Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksessa. KRAR kootaan aina erikseen arvioitavan taudin asiantuntijoista: akateemisista tutkijoista, terveydenhuollossa toimivista ammattilaisista sekä THL:n rokotusasiantuntijoista. Koottu työryhmä antaa oman suosituksensa Sosiaali- ja terveysministeriölle, missä asian käsittely jatkuu. STM:n selvityksen ja suosituksen jälkeen rokotuksen talousarvio menee vielä eduskunnan budjettiriiheen päätettäväksi, onko kustannusvaikuttavuus kyseisen rokotteen kohdalla riittävä. Vasta sen jälkeen rokotus voidaan STM:n asetuksen mukaisesti ottaa osaksi rokotusohjelmaa. (Salo 2012, THL.) Uusien rokotusten käyttöönotto onkin erinomainen esimerkki niistä terveydenhuollon päätöksistä, joiden tueksi vaaditaan aina tieteellistä näyttöä sekä kliinisesti että taloudellisesti.

2.4 Papilloomavirustaudit

Maailmanlaajuisesti nuorten naisten kohdunkaulan syöpätapaukset ovat lisääntyneet 2000-luvulla. WHO raportoiti kohdunkaulan syövän olevan neljänneksi yleisin syöpä naisilla ja se tappaa 250 000 ihmistä vuosittain. Tutkimusten mukaan kohdunkaulan syöpätapauksen taustalla on käytännössä aina papilloomavirustartunta (Kero 2014). Myös Suomessa kohdunkaulan syövän tautitaakka on vuosituhaten vaihteesta kasvanut kaikissa alle 40-vuotiaiden ryhmissä ja 25 – 29 vuotiaiden ikäryhmässä syöpiä on enemmän kuin koskaan. Suomessa uusia kohdunkaulan syöpätapauksia ilmenee vuosittain noin 150 (vuonna 2014 syöpärekisterin mukaan 175 tapausta) ja heistä noin kolmasosa menehtyy. Sairaudesta selvinneillä syöpähoidot lisäävät ennenaikaisen synnytyksen riskiä. (Suomen syöpärekisteri.)

Sekundaaripreventiona seulonta kohdunkaulan syöpää vastaan on ollut käytössä jo 1960-luvulta asti. Kohdunkaulan syöpää on Suomessa seulottu gynekologisten irtosolunäytteiden eli papakokeiden avulla 1963 vuodesta lähtien, jolloin kohdunkaulan syövän esiintyvyys oli selvästi suurinta yli 35-vuotiaalla naisilla. Seulonnan ansiosta varhainen puuttuminen solumuutoksiin oli mahdollista ja syövän esiintyvyys saatiinkin Suomessa laskemaan. Kansallisella tasolla organisoituja seulontoja toteutetaan edelleen viiden vuoden välein 30–60 vuotiailla, minkä arvioidaan estävän noin 80 % kohdunkaulan syöpätapauksista. Nuorten naisten papaseulonnat on katsottu tehottomiksi, sillä alle 25-vuotiaiden kohdunkaulan solumuutokset paranevat usein itsestään ilman hoitoa, jolloin positiiviset papavastaukset aiheuttaisivat turhia hoitoja (esim. kolposkopia).

Pohjoismaiden lisäksi organisoituja kansallisia papa-seulontoja on tehty: Hollannissa, Skotlannissa, Englannissa, Unkarissa ja Sloveniassa. (Salo, Nieminen, Kilpi, Auranen, Leino, Vänskä, Tiihonen, Lehtinen & Anttila 2014; Lehtinen, Erikson, Apter & Paavonen 2009.)

Herpes simplex –viruksen luultiin pitkään olevan kohdunkaulan syövän aiheuttaja. Vasta 1980-luvulla Harald zur Hausen työryhmänsä kanssa selvitti, että kohdunkaulan syöpää aiheuttaakin papilloomavirus (HPV). Zur Hausen sai löydöstään Nobel-palkinnon vuonna 2008. (Saksela, 2008.) Tästä kesti kuitenkin pari vuosikymmentä ennen kuin saatiin kehitettyä rokote papilloomavirusta vastaan. Tämä oli B-hepatiittirokotteen ohella ensimmäisiä syöpärokotteita koko maailmassa.

Papilloomavirustyyppinä on tunnistettu tähän mennessä jo yli 170 eri genotyyppiä, jotka voidaan luokitella pahanlaatuisuuden mukaan matalan riskin ja korkean riskin ryhmään (Kero 2014, 13). Noin 80 % kohdunkaulan syövästä aiheutuu neljästä korkean riskin HP-virustyyppistä (HPV-16, HPV-18, HPV-45 ja HPV-31) ja käytännössä kohdunkaulan syöpänäytteestä voidaan aina havaita HPV-DNA:ta (Clifford, Smith, Plummer ym. 2003). Matalan riskin HPV-tyypit (esim. HPV-6 ja HPV-11) aiheuttavat ulkoisia syyliä genitaalialueille eli kondyloomia. Vaikka papa-seulonta koskee ainoastaan kohdunkaulan syöpää, korkean riskin HPV-tyypit voivat aiheuttaa myös muita genitaalialueiden (emätin, ulkosynnyttin ja penis), peräaukon ja pään alueen (suu, nielu, kurkunpää) syöpiä. Papilloomavirus tarttuu helpoiten sukupuoliteitse, mutta sen voi saada myös raskauden tai synnytyksen aikana (Kero 2014). HPV-infektion ehkäisyssä kondomi ei ole kovinkaan tehokas, sillä papilloomavirus saattaa tarttua limakalvokontaktin ohella myös ihokosketuksessa. Onkin todettu, että 30–35 % suomalaisista nuorista on HPV-DNA positiivisia. Suurin osa eli noin 70 % seksuaalisesti aktiivisista aikuisista saa papilloomavirustartunnan jossakin vaiheessa elämäänsä, mutta onneksi vain pieni osa tartunnoista johtaa syövän kehittymiseen. (Salo, Leino, Kilpi, Auranen, Tiihonen, Lehtinen, Vänskä, Linna & Nieminen 2013, 1459 – 1460; Lehtinen ym. 2009, 1017–1018.)

Ensimmäinen primaaripreventiivinen HPV-rokote, Gardasil® tuli Suomen markkinoille vuonna 2006 ja se suojasi saajaansa neljältä HPV-tyypiltä (HPV-6, HPV-11, HPV-16 ja HPV-18). Sen hinta oli hyvin korkea verrattuna muihin rokotusohjelman rokotteisiin. Vuotta myöhemmin markkinoille saatiin toinen rokote, Cervarix®, joka oli kaksivalenttinen eli antoi suojan HPV-16 ja HPV-18 vastaan. Rokotteiden kustannusvaikuttavuuden tutkiminen oli haastavaa, sillä papilloomavirusrokotuksia piti verrata käytössä olevaan papa-seulontajärjestelmään. Lisäksi oli osattava arvioida kustannuksia kauas tulevaisuuteen, sillä HPV-tartunnan kehittyminen syöväksi kestää

helposti kymmenenkin vuotta. Huolta aiheuttivat myös mahdolliset muutokset terveyskäyttäytymisessä sekä seuloituihin osallistumisessa, jos rokotetut tuudittautuvat vääränlaiseen turvallisuudentunteeseen. (Kilpi, Salo, Salminen, Kuusi, Lyytikäinen, Siitonen, Huovinen & Eskola 2007, 98–110.) Tutkittaessa tyttöjen rokottamista Suomessa oli selvää, että HPV-rokotteiden taloudellista arviointia oli verrattava papa-seuloitujen kustannusvaikuttavuuslukuun.

Suomessa HPV-rokote tuli kansalliseen rokotusohjelmaan vuonna 2013 ja valmisteeksi valikoitui huolellisen taloudellisen tutkimuksen jälkeen kustannusvaikuttavampi Cervarix®. Amerikassa papilloomavirusrokote otettiin rokotusohjelmaan jo vuonna 2006 ja Euroopassakin rokote oli käytössä lähes kaikissa muissa EU-maissa ennen Suomea. Vuonna 2015 EU:n markkinoille saatiin myös 9-valenttinen ”Gardasil 9” rokote, joka on suunniteltu annettavaksi sekä tytöille että pojille. Rokote suojaa nimensä mukaisesti yhdeksältä HP-virustyypiltä (HPV-tyypit 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58). Tällä hetkellä tutkijat ovat pureutuneet poikien HPV-rokotusten vaikuttavuuteen ja taloudelliseen arviointiin. Tutkimuksissa joudutaan huomioimaan pitkän aikavälin skenaarioita ja useampien syöpätauti esiintyvyyttä. Tautitaakan näkökulmasta ainakin suun alueen ja kurkunpään syöpätapaukset ovat viime aikoina lisääntyneet, ja niiden yhteydestä papilloomavirustartuntaan on saatu pitävää näyttöä. Ajatuksena poikien rokottamisessa on saavuttaa parempi laumaimmunitteetti ja suojata HPV-infektioilta myös homoseksuaalisesti suuntautuneita poikia. WHO:n tilastojen mukaan tällä hetkellä ainakin Australia, Itävalta, Kanada ja Yhdysvallat tarjoavat nelivalenttista HPV-rokotetta molemmille sukupuolille. HPV-rokotteiden antamista pojille harkitaan vakavasti myös Suomessa ja poikien rokottamisen taloudellinen arviointitutkimus on tarkoitus aloittaa lähiaikoina. (Salo 2017.)

Alankomaissa tutkitaan sen sijaan jo terapeuttista eli kohdunkaulan solumuutoksia hoitavaa rokotetta, joka auttaa naisen elimistöä taistelemaan sairaita soluja (CIN2, CIN3 ja alkuvaiheen syöpäsolumuutoksia⁴) vastaan. Hollannissa tehdyn taloudellisen arviointitutkimuksen perusteella terapeuttinen rokote olisi jopa kustannuksia säästävää, ja tämän perusteella on hyvin mahdollista, että kyseinen rokote otetaan käyttöön lähiaikoina. (Luttjeboera, Setiawana, Caoa, Daemenb & Postmaa 2016.)

⁴ CIN=Cervical intraepitelial neoplasia (kohdunkaulan intraepiteelinen solumuutos), lyhenteen perässä oleva numero kertoo solumuutoksen vaikeusasteen

Ennaltaehkäisevät ja terapeuttiset HPV-rokotteet ovat tulevaisuuden keinoja syövän vastaisessa taistelussa, mutta kannattaako niihin satsata julkisia varoja? Taloudelliset näkökohdat ovat tärkeitä, kun joudutaan arvioimaan erilaisia terveydenhuollon interventioita. Siksi myös rokotusohjelman taloudellista arviointia tehdään ympäri maailmaa yhä enemmän. Seuraavassa luvussa esitellään erilaisia taloudellisen arviointitutkimuksen menetelmiä ja tutkimustuloksiin vaikuttavia tekijöitä.

3 ROKOTUSOHJELMIEN TALOUDELLISET ARVIOINTIMENETELMÄT

3.1 Kustannusten minimointianalyysi eli KMA

Resurssien niukkuuden vuoksi kaikkea terveyteen positiivisesti vaikuttavia hankkeita ja toimia ei voida toteuttaa. Valintoja tehtäessä on pyrittävä mahdollisimman vaikuttavaan, mutta kustannuksiltaan edulliseen tapaan toimia. Toimenpiteen ”hyvyyttä” voidaan määrittää joko taloudellisesta näkökulmasta kustannusanalyysin avulla tai lähestyä ratkaisua ei-taloudellisesti vaikuttavuuden kautta. Jos arvioidaan ainoastaan vaikuttavuutta, valinta tehdään parhaan saavutettavan hoitotuloksen mukaan piittaamatta kustannuksista. Jos taas keskitytään ainoastaan minimoimaan kustannuksia ja jätetään hoidon vaikuttavuus huomioimatta, ei ratkaisu ole potilaan kannalta optimaalinen. Näin ollen yhdistämällä vaikuttavuuden tulokset kustannusanalyysiin voidaan saada aikaan tehokas ratkaisu sekä kustannusten että hoitotulosten kannalta. (Sintonen & Pekurinen 2006, 248 – 250.)

Terveystaloudellista arviointia suoritetaan tavallisesti: kustannusten minimointianalyysillä (KMA), kustannushyötyanalyysillä (KHA), kustannusvaikuttavuusanalyysillä (KVA) ja kustannus-
utiliteettianalyysillä (KUA). Taulukossa 2 nähdään yhteenveto kaikista esiteltävistä taloudellisen arvioinnin menetelmistä. On hyvä huomata, että taloudellisissa arvioinneissa puhutaan usein kustannusvaikuttavuudesta, vaikka menetelmänä olisi käytetty KUA-menetelmää. KHA tarkastelee hyötyjä rahamääräisinä, kun taas KVA ja KUA käyttää hyötyjen arvioinnissa erilaisia mittareita mutta ei suoraan rahamitallista vaikutuksia. Kustannusten minimoinnissa valitaan toteutettavaksi halvin vaihtoehto. (Culyer 1991, 17–20; Drummond ym. 2005; Sintonen & Pekurinen 2006, 251–252.)

Taulukko 2. Taloudelliset arviointimenetelmät (Mukailtu Salo & Sintonen 2002, 95)

	<i>Kustannusten minimointi-analyysi</i>	<i>Kustannushyöty-analyysi</i>	<i>Kustannus-vaikuttavuus-analyysi</i>	<i>Kustannus-utileetti-analyysi</i>
<i>Vaikuttavuuden (terveys-vaikutusten) arviointi</i>	Vertailtavat terveys-vaikutukset yhtä suuret	Rahassa	Luonnollisella mittarilla (esim. verenpaineen tai painon muutos)	QALY:na
<i>Tuloksen esitys</i>	Kustannusten vertailu	Intervention rahallinen kokonaishyöty	Kustannus / terveyshyödyn yksikkö	Kustannus / QALY
<i>ICER</i>	-	voidaan laskea	voidaan laskea	voidaan laskea

Kun valinta tehdään eri toimenpiteiden välillä ainoastaan kustannusten perusteella, käytetään analyysimenetelmänä kustannusten minimointia (cost-minimization analysis). Päätöksenteko on yksinkertaista, sillä valinta tehdään aina kustannuksiltaan halvimman eduksi. Toimenpiteen tai hoidon vaikuttavuutta ei tässä analyysissä huomioida lainkaan. KMA sopii siis taloudellisen arvioinnin menetelmäksi tilanteessa, jossa on aikaisemmin osoitettu kahden (tai useamman) vaihtoehdon olevan vaikuttavuudeltaan samat. Päätöksenteossa johtoajatuksena onkin, mitä halvempi sen parempi. (Drummond, O'Brien, Sculpher, Stoddart & Torrance 2015, 5 – 6.)

3.2 Kustannushyötyanalyysi eli KHA

Terveydenhuollon rahallista kannattavuutta on perinteisesti mitattu kustannushyötyanalyysin (engl. cost-benefit analysis) avulla, jossa terveyshyödyt muunnetaan rahamääräisiksi. Näin voidaan suoraan vähentää hyötyjen euromäärä kustannuksista ja saada selville mikä mahdollisista vaihtoehdoista on taloudellisesti paras. Mooney (2003, 12–13) toteaa, että allokatiivista tehokkuutta voidaan käsitellä parhaiten KHA:n avulla eli sitä miten maksimoidaan hyötyjä olemassa olevilla resursseilla.

Päätöksenteko on yksinkertaista: jos toimenpiteen (esimerkiksi uuden rokotteen) nettohyöty (engl. net benefit value, NSB) on positiivinen, se kannattaa ottaa käyttöön. Päätöksenteon helppouden lisäksi KHA:n vahvuutena on, että sen avulla voidaan verrata eri vaihtoehtojen rahamääräisiä nettohyötyjä keskenään, vaikka niiden terveysvaikutukset olisivat täysin erilaisia. Mitä suurempi nettohyöty toimenpiteellä on, sitä kannattavampi vaihtoehto on kyseessä. (Drummond ym. 2005, 212.) Alla on esitetty terveydenhuollon toimenpiteen (i) nettohyödyn laskukaava.

$$(1) \quad \text{NSB}_i = \sum_{t=1}^n b_i(t) - c_i(t) / (1+r)^{t-1}, \text{ missä}$$

$b_i(t)$ = rahassa mitattavat hyödyt vuonna t ,

$c_i(t)$ = rahassa mitattavat kustannukset vuonna t ,

$1/(1+r)$ = diskonttotekijä, jossa r on diskonttokorko ja

t = aika vuosissa ($t = 1, 2, 3 \dots n$).

Kustannusten mittaaminen on helppoa ”eurojen” yhteenlaskua, mutta hyödyn mittaaminen on sitäkin haastavampaa. Terveyspalvelujen hyötyä, $b_i(t)$ mitattaessa on tehtävä arvovalintoja, jolloin on osattava huomioida myös kokemuksellinen hyöty.

Terveydenhuollossa hyödyn mittaaminen on usein koettu hankalana, jopa mahdottomana. Verenpainetta ja laboratoriotuloksia voidaan analysoida helpommin ja siten hoidon vaikuttavuutta voidaan seurata ns. kliinisillä mittareilla. Hoidon tai preventiivisen toimenpiteen tuottamaa hyvinvointia eli hyötyä onkin jo vaikeampi mitata, sillä hyvinvointi liittyy vahvasti arvoihin ja yksilön henkilökohtaiseen kokemukseen. (Pekurinen 2014, 160.)

Taloustieteilijöiden tapa ”siivuttaa” tutkittava ongelma yhä pienempiin palasiin on ollut toimiva myös hyvinvoinnin ja terveyden mittaamisessa. Tässä ratkaisussa aluksi määritellään hyvinvoinnin ulottuvuudet, johon terveys yhtenä osana kuuluu. Seuraavaksi spesifioidaan terveyden osatekijät, joita ovat esimerkiksi kuulo, näkö, liikkuminen, hengittäminen, toimintakyky, masentuneisuus ja ahdistuneisuus. Kyseiset osatekijät ovat samat sekä väestötasolla että yksilötasolla. Kolmannessa vaiheessa vielä pilkotaan osatekijät komponentteihin, jotka kuvaavat jokaista osatekijää akselistolla paras-huonoin. Lopuksi ennen yhteismitallista asteikkoa joudutaan tekemään arvovalintoja hyvinvoinnin ulottuvuuksien kesken. Esimerkiksi toimeentulo ja terveys eivät ole kaikille ihmisille

samanarvoisia, vaan toinen kokee terveyden arvokkaampana kuin varallisuutensa. Jollekin taas toimeentulo on terveyttä arvokkaammassa asemassa. Lopulta saadaan kootuksi mitta-asteikko, jonka avulla hyvinvoinnin hyötyä on mahdollista mitata. (Pekurinen 2014, 160–161.)

Valtioneuvoston selvitys- ja tutkimustoiminnan raportin (2016) mukaan kustannus-hyötyanalyysia tulisi hyödyntää selvästi aiempaa enemmän ja laajemmin arvioitaessa säädöshankkeiden onnistumista. Talousteoreettinen tutkimustapa on systemaattista ja tarjoaa keinoja politiikkamuutosten analysointiin ja mahdollisiin vaikutuksiin eri tasoilla. Yksinkertaisten lukujen avulla eri hankkeiden vertailu ja toimenpiteiden vaikutukset ovat helpommin havaittavissa. (Izadi, Kuhalainen ym. 2016, 4 – 6.)

3.3 Kustannusvaikuttavuusanalyysi eli KVA

Kustannusvaikuttavuusanalyysia (engl. cost-effectiveness analysis) käytetään yleisesti rokotteiden ja lääkkeiden taloudellisissa arviointitutkimuksissa. Perusideana on operoida kustannusten (C) ja vaikuttavuuden (E) suhdeluvulla C/E (engl. cost-effectiveness ratio), jolloin tuloksena voi olla esimerkiksi euroa/lisäelinvuosi. Mooney (2003, 12–13) toteaa, että KVA vastaa teknisen tehokkuuden kysymyksiin, eli miten jokin ennalta sovittu tavoite saavutetaan mahdollisimman pienillä kustannuksilla.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissa verrataan usein kahta vaihtoehtoista toimenpidettä keskenään, esimerkiksi uutta ja vanhaa rokotusohjelmaa. Hyötyvaikutuksia ei pyritä suoraan muuttamaan rahamääräisiksi, vaan niitä mitataan muilla yksilulotteisilla ja luonnollisilla yksiköillä, kuten verenpaineen tai hemoglobiinin muutoksilla. Myös saavutetut lisäelinvuodet tai vältetyt ennenaikaiset kuolemat sopivat hyvin hyödyn indikaattoriksi. Näiden avulla mitattua vaikuttavuutta suhteutetaan käytettyihin rahamääräisiin kustannuksiin. (Salo & Sintonen 2002.)

Aluksi analyysissa selvitetään, dominoiko jompikumpi vaihtoehtoista. Vahvasti dominoiva toimenpide (esimerkiksi uusi rokotusohjelma) on sekä kustannuksiltaan halvempi, että vaikuttavuudeltaan parempi. Mikäli kyseessä on heikosti dominoiva toimenpide, on sen vaikuttavuus parempi mutta kustannukset joko samat tai halvemmat kuin vaihtoehtoisessa. Dominanssitilanteessa valinta vaihtoehtojen välillä on helppo, eli dominoiva toimenpide voittaa.

Mikäli analyysissä nähdään, että toimenpiteen vaikuttavuus on parempi, mutta kustannukset ovat kalliimmat, tarkastellaan inkrementaalista kustannus-vaikuttavuussuhdetta (ICER). (Drummond ym. 2005, 126–133.) Kahden vaihtoehdoisen toimenpiteen inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) lasketaan kustannusten ja vaikuttavuuksien erotusten suhteena seuraavasti:

$$(2) \quad ICER_{BA} = (C_B - C_A) / (E_B - E_A), \text{ missä}$$

C_i = toimenpiteen (i) kustannukset,

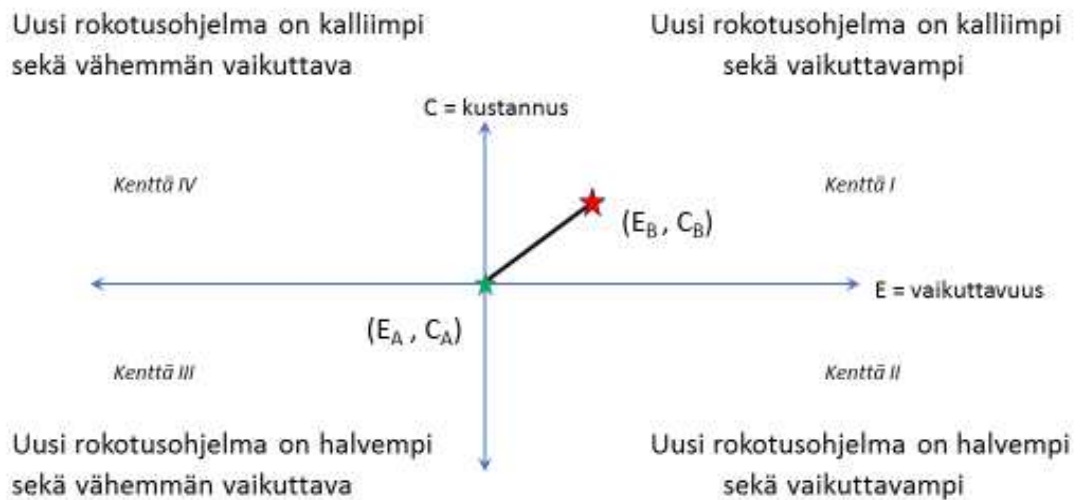
E_i = toimenpiteen (i) vaikuttavuus,

$C_B - C_A$ = Inkrementaalinen kustannus ja

$E_B - E_A$ = Inkrementaalinen vaikuttavuus.

Jos toimenpide B kuvaa uutta ja A vanhaa rokotusohjelmaa, ICER-luku kuvaa kuinka paljon uuden rokotteen aiheuttama yhden lisävaikuttavuusyksikön tuottaminen maksaa verrattuna vanhaan rokotusohjelmaan. Mitä pienempi ICER-luku on, sitä parempi kustannus-vaikuttavuussuhteen sanotaan olevan. Jos vaikuttavuusyksikköä kohden laskettu lisäkustannus on pienempi kuin päätöksentekijän maksuhalukkuus, uusi rokote hyväksytään otettavaksi käyttöön. (Salo & Sintonen 2002). On hyvä huomata, että KVA:n lisäksi ICER-luku voidaan laskea myös kustannushyötyanalyysissä. Tällöin vaikuttavuuden sijasta lasketaankin hyötyjen erotusta ja verrataan kustannuksia saavutettaviin hyötyihin.

Kuvassa 2 oleva punainen tähti, eli piste (E_B , C_B) kuvaa uuden ohjelman vaikuttavuutta ja kustannuksia. Se saattaa siis sijoittua mihin tahansa neljännekseen. Päätöksenteko on helppoa kentässä kaksi, sillä uuden rokotusohjelman kustannukset ovat alhaisemmat ja vaikuttavuus paremmalla tasolla kuin vanhassa rokotusohjelmassa. Myös kentässä neljä päätös on helppo, sillä uuden rokotusohjelman kustannukset sekä vaikuttavuus kääntyvät vanhan rokotusohjelman eduksi. Nelikenttien I ja III tilanteessa päätöksenteko on hankalinta, sillä esimerkiksi kalliimpi mutta vaikuttavampi rokotusohjelma saattaa olla pitkässä juoksussa järkevämpi päätös. Tällöin tarvitsee laskea vaikuttavuuden yksikkökustannukset (ICER) ja verrata tulosta päätöksentekijän maksuhalukkuuteen.



Kuva 2. KVA:n päätöksentekosääntö esitetty nelikenttänä (Drummond ym. 2015, 55)

Kustannusvaikuttavuusanalyysin käytön heikkoutena on indikaattoreiden yksinkertaisuus ja suoraviivaisuus, sillä se huomio ainoastaan esimerkiksi laskeneen verenpaineen tai saavutettujen lisäelinvuosien määrää, muttei lainkaan elämänlaatua. KVA ei myöskään kerro yksittäisen toimenpiteen (esimerkiksi rokotteen) tehosta tai vaikuttavuudesta mitään, vaan vaatii aina vertailun johonkin toiseen vaihtoehtoon. Kahden eri taudin rokotusohjelmien vertailu ei näin ollen tule kysymykseen KVA:n keinoin. (Sintonen & Pekurinen 2006, 253.)

3.4 Kustannus-utiliteettianalyysi eli KUA

Kustannus-utiliteettianalyysi (engl. cost-utility analysis) käyttää KVA:n perusideaa, mutta vie analyysia hiukan pidemmälle. Mooney (2003, 13) toteaa, että tietyin rajoittein myös KUA vastaa allokaatiivisen tehokkuuden kysymyksiin. KUA:ssa käytetään erilaisia elämänlaatumittareita arvioidessa hoidon vaikuttavuutta ja se perustuu terveydenhuollon kahteen tärkeimpään tavoitteeseen: lisätä elinvuosia sekä parantaa jäljellä olevien vuosien elämänlaatua. Ihmiselämän arvottamistutkimuksilla on pyritty selvittämään elinvuosien määrän ja laadun suhdetta, jonka avulla

vaikuttavuutta voidaan mitata laatuainotettujen elinvuosien muutoksella. (Culyer 1991, 18–19; Sintonen & Pekurinen 2006, 253–254.)

Paras terveydenhuollon vaikuttavuuden mittari on tällä hetkellä QALY-mittari (engl. Quality Adjusted Life Years), jossa vaikuttavuutta mitattaessa huomioidaan sekä elämän pituuden että elämänlaadun lisääntyminen. Mittarissa on kaksi osaa: terveydentilojen kuvailu- ja arvostusjärjestelmä. Kuvailuosa on käytännössä kyselykaavake, jonka potilas täyttää. Arvostusosa taas kertoo miten huonoja tai hyviä terveydentilat ovat toistensa suhteen. (Sintonen & Pekurinen 2006, 253–254.) Taloudelliseen arviointiin käytettäviä elämänlaatumittareita on useita ja niiden avulla voidaan laskea kustannus-tiliteettianalyysiin tarvittavat QALY-arvot. Suomessa yleisimmin käytössä on 15D-elämänlaatumittari.

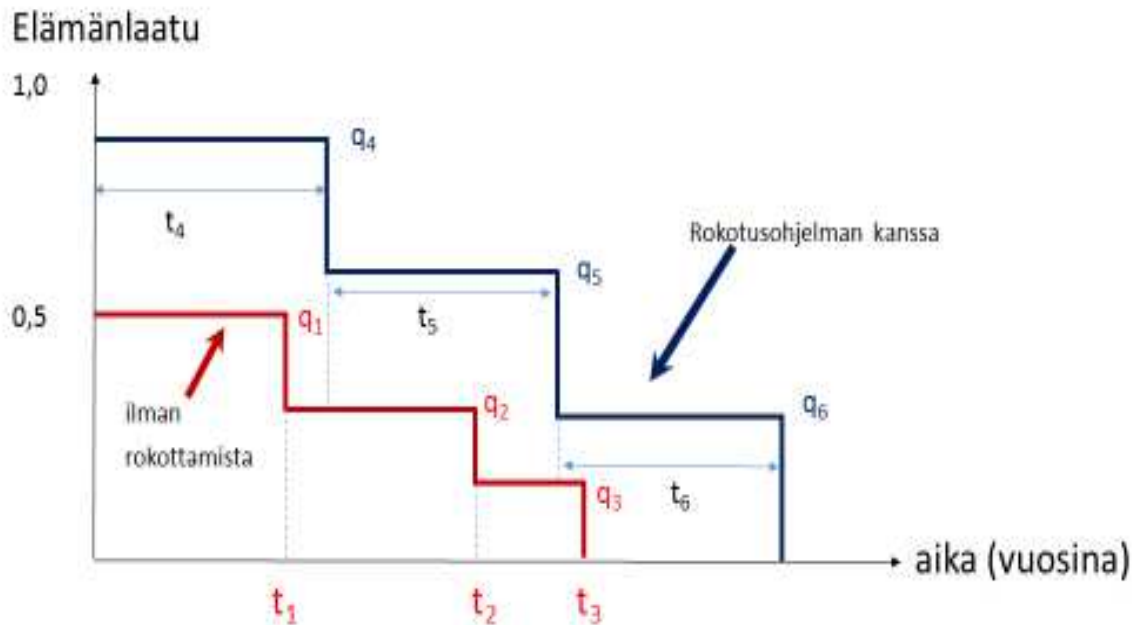
15D-elämänlaatumittarissa mitattavia osa-alueita ovat: näkö, kuulo, puhuminen, liikkuminen, syöminen, erittäminen, nukkuminen, hengitys, vaivat ja oireet, henkinen tila, ahdistuneisuus, masentuneisuus, energisyys sekä sukupuolielämä. Kukin osa-alue arvioidaan asteikolla 1-5 siten, että 1=ei ongelmia ja 5=huonoin mahdollinen tila. Tuloksista voidaan piirtää profiilikuvia, jotka kertovat yksilön tai ryhmän elämänlaadun ulottuvuuksista. Profiilin avulla on helppo hahmottaa, mikä/mitkä osa-alueet huonontavat elämänlaatua. (Sintonen & Pekurinen 2006, 261–262.)

15D-mittarin tuloksista voidaan preferenssikertoimien avulla laskea yhden indeksiluvun QALY-arvo (ns. laatuaino) 0-1 asteikolla (0=kuollut ja 1=ei mitään ongelmia elämänlaadussa). Preferenssikertoimia saadaan määritettyä verrokkiotoksista, joissa vastaajat arvioivat hypoteettisia terveystiloja. Kun elämänlaatua suhteutetaan aikaan, saadaan käsitys jonakin ajanjaksona koetusta elämänlaadusta. Tehtäessä seurantatutkimusta, käytetään samaa 15D-mittaria uudelleen ja verrataan saatuja QALY-arvoja keskenään, jolloin saadaan käsitys elämänlaadun muutoksesta. Kyseisen 15D-mittarin kautta saatujen QALY-indeksi-arvojen avulla voidaan arvioida esimerkiksi uuden hoidon vaikuttavuutta elämänlaatuun eri ajanjaksoina. (Sintonen & Pekurinen 2006, 260.)

Kaavan 3 ja kuvan 3 avulla nähdään esimerkki siitä, miten laatuainotetut elinvuodet voidaan laskennallisesti muodostaa. Kuvan 3 vaaka-akselilla mitataan elämän pituutta vuosissa (t) ja pystyakselilla QALY-arvoa (q), jonka maksimi on 1,0. Kuvasta 3 laskettavat pinta-alat kertovat yksilön kokemuksellisesta elämänlaadusta siten, että $QALY_a$ kuvaa elämänlaatua ilman rokotosohjelmaa (esimerkiksi HPV-infektioista aiheutuvat taudit laskevat elämänlaatua) ja $QALY_b$ kuvaa rokotetun henkilön elämänlaatua. Näiden muutos lasketaan siis kaavan 3 mukaisesti:

- (3) $\Delta QALY = QALY_b - QALY_a$, missä
 $QALY_a = q_1t_1 + q_2t_2 + q_3t_3$,
 $QALY_b = q_4t_4 + q_5t_5 + q_6t_6$,
 $q_x =$ laatuaino ja
 $t_x =$ kuluva ajanjakso.

Kuvassa 3 punaisen ja tummansinisen murtoviivan väliin jäävä alue (QALYjen muutos) kuvaa rokotusohjelman avulla saavutettua laatuainotteisia lisäelinvuosia, jota kustannus-
 utiliteettianalyysissä pyritään mittaamaan rokotusohjelman vaikuttavuusindikaattorina.



Kuva 3. Laatuainotteiset elinvuodet rokotusohjelman toteutuessa ja ilman rokotusohjelmaa (Sintonen & Pekurinen 2005, 261)

Kustannus-utiliteettianalyysi olisi usein teoreettisesti paras ja kuvaavin taloudellisen arvioinnin menetelmistä. Analyysi vaatii kuitenkin hyvin pitkäjänteistä tutkimusta elämänlaadun muutosten esille saamiseksi, joten käytännössä joudutaan usein tyytymään muihin menetelmiin, tavallisimmin kustannus-vaikuttavuusanalyysiin.

3.5 Maksuhalukkuus

Talousteoreettisesti maksuhalukkuus kertoo, kuinka suuren summan kuluttaja on valmis enimmillään maksamaan haluamastaan hyödykkeestä. Maksuhalukkuus (engl. Willingness to pay, kirjallisuudessa käytössä lyhenne WTP) perustuu siis preferensseihin ja hyötyfunktioon. Kun kysymyksessä on yksilön sijasta yhteisö, maksuhalukkuus määritellään yhteisön hyötyfunktion avulla.

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) vastaa kysymykseen lisähyöty-yksikön (QALY) kustannuksesta, mutta vain sen perusteella ei voida tehdä terveystaloudellisia päätöksiä (Drummond ym. 2015). Tarvitaan tietoa maksuhalukkuudesta (willingness to pay) eli siitä, paljonko olemme valmiita maksamaan lisähyödystä. Ensimmäisenä ”maksukynnyksen” käsitettä terveystalouteen ehdottivat Weinstein ja Zeckhauser (1973). Heidän mielestään terveydenhuollon interventioiden kustannus-vaikuttavuus –suhteelle piti saada hyväksyttävissä oleva raja, sillä se helpottaisi terveystaloudellisten optimointia. Monet tutkijatkin ovatkin toivoneet selkeiden kynnyksarvojen asettamista, sillä se helpottaisi kustannusanalyysien teoreettista tarkastelua. Vaikka ”kovan” kynnyksarvon asettaminen lisäisi päätöksenteon johdonmukaisuutta ja läpinäkyvyyttä, ei useimmissa maissa sitä ole pystytty asettamaan. Yhtenä syynä on, että kynnyksarvon asettamisessa jouduttaisiin nojaamaan useisiin oletuksiin, kuten terveydenhuollon tasainen jakautuminen, vakiotuotot ja vakiot marginaaliset vaihtoehtoiskustannukset. Kyse on myös poliittisesti herkästä asiasta ja onkin väitetty, että selkeiden tiukkojen kynnyksarvojen käyttöönotto lisäisi ennestään suuria terveydenhuollon menoja. Tällä hetkellä useassa maassa esitetäänkin ”pehmeitä” kynnyksarvoja, jotka ovat suuntaa antavia ja joustavat budjetin mukaan. (Eichler, Sheldon, Kong, Gerth, Mavros & Jönsson 2004.)

Vaikka useimmat maat eivät ole määritelleet terveystaloudellisten interventioiden maksuhalukkuuden kynnyksarvoa, ”pehmeitä” kynnyksarvoja käytetään etenkin preventiivisten interventioiden kohdalla (Eichler ym. 2004). Harvinaisena poikkeuksena voidaan mainita Englannin ja Walesin kansallinen arviointiviranomainen, NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), joka ilmoittanut oman kynnyksarvonsa: £20 000 – £30 000 yhtä laatuvaikutettua lisäelinvuotta (QALY) kohti. Tämä tarkoittaa siis etukäteen määriteltä rahsummaa, mitä enempää yhteiskunta ei ole valmis maksamaan yhdestä terveenä eletystä lisäelinvuodesta. Maksuhalukkuutta voidaan joskus määritellä myös per DALY, eli sairauden tai vamman vuoksi menetettyjen toimintakykyisten elinvuosien

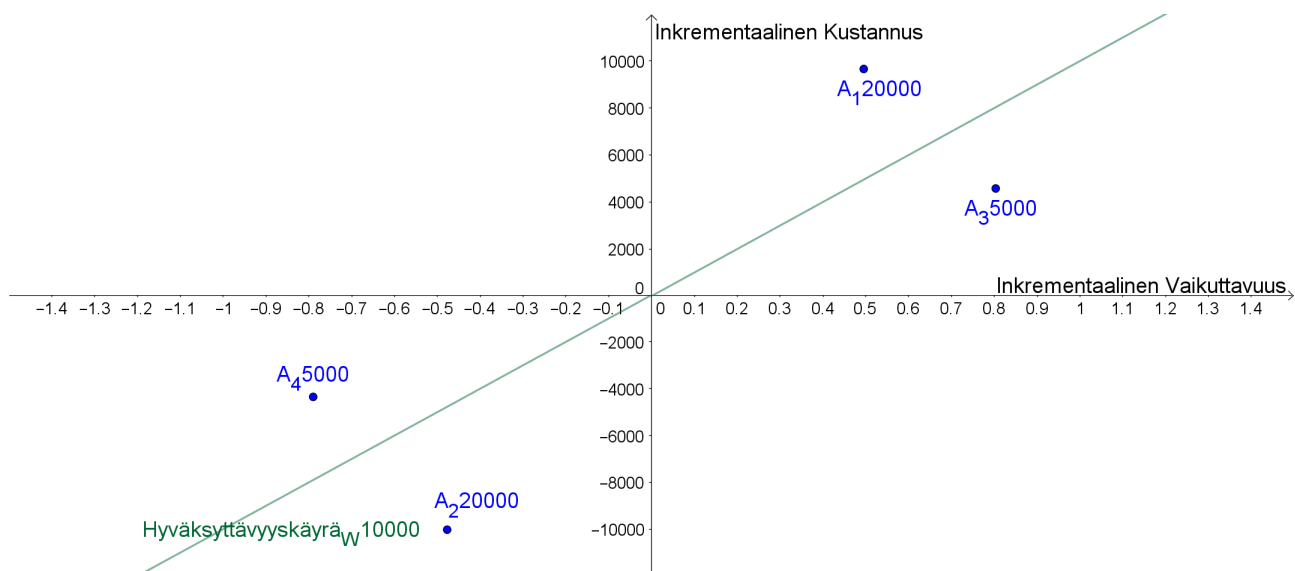
suhteen. (Al 2013; Drummond 2015, 56, 60–61.) Taulukossa 3 on koottuna muutamien maiden taloudellisista arviointitutkimuksissa esitettyjä WTP-arvoja.

Taulukko 3. Esimerkkejä tutkimusraporteissa käytetyistä maksuhalukkuuden rajoista (ks.Luku 4)

<i>Maa</i>	<i>Maksuhalukkuuskynnys</i>
Englanti ja Wales (NICE)	50 000 eur / lisä-QALY
Norja	60 000 eur / lisä-QALY
Itävalta	30 000 eur / lisä-QALY

Usein tutkijat esittävät KVA-raporteissaan kuvaajan, jossa näkyy nk. hyväksyttävyyssäikä (engl. costeffectiveness acceptability curve, CEAC), jonka ajatellaan helpottavan päätöksentekijöiden työtä. Kuvassa 4 on esitettynä hypoteettisia tuloksia CEAC:n avulla. Koordinaatiston x-akselilla näkyy intervention inkrementaalinen vaikuttavuus ja y-akselilla inkrementaaliset kustannukset (eli marginaalikustannukset). Oikealla ylhäällä on tilanne, jossa CEAC:n yläpuolella uutta hoitoa ei ole taloudellisesti kannattavaa ottaa käyttöön (kuvassa A₁). Mutta CEAC:n alapuolella uusi hoito on analyysin mukaan kannattavia (kuvassa A₃). Päätöksentekijän eteen voi kuitenkin tulla myös tilanne, jossa joudutaan valitsemaan vähemmän vaikuttava mutta halvempi intervention muoto, eli päädytään koordinaatiston vasempaan alalohkoon. Tällöin vertailtava hoitomuodosta aiheutuu yhteiskunnalle kustannussäästöjä, joita tulee kuitenkin verrata menetettyihin terveyshyötyihin. (Al 2013, 93–95.)

Kuvan 4 tapauksessa voidaan todeta, että A₄ olisi edullisempi vaihtoehto kuin A₂. Oikealla alhaalla uusi interventio tuo lisää vaikuttavuutta sekä säästöjä, joten se on järkevää ottaa käyttöön. Jos päädytään nelikentän vasempaan ylälohkoon, vanha interventio dominoi uuteen nähden. (Al 2013, 93–95.) Kuvassa A_x esittää KVA:n eri ICER-tuloksia. On hyvä huomioda, ettei ICER-luvun etumerkillä (+/-) ole merkitystä, vaan päätöksentekoon vaikuttaa se, mihin neljänneksen tuloksissa päädytään.



Kuva 4. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä eli CEA-curve (Mukailtu AI 2013, 94)

Päätäjät tekevät sekä korkean että matalan tulotason maissa vaikeita päätöksiä terveysinvestointien suhteen. Siksi on esitetty, että päätöksiä helpottamaan olisi hyvä luoda selkeämpi maksuhalukkuuden kynnyksiarvo. Woods, Revill, Sculpher & Claxton (2016) käyttävät ja määrittelevät tutkimuksessaan kustannus-vaikuttavuus kynnyksiarvon, CETs (*cost-effectiveness thresholds*), joka perustuu vaihtoehtokustannuksiin (empiiriset arviot menetetyistä hyödyistä) ja terveyden kysynnän tulojouktoon. Maailman terveysjärjestö on ehdottanut, että maakohtaisesti määriteltävä maksuhalukkuuden kynnyksiarvo olisi 1-3 kertaa bruttokansantulo asukasta kohti. Kynnyksiarvossa olisi siis huomioitava tulotaso asukasta kohden, jolloin saadaan luonnollisesti hyvin erilaisia raja-arvoja eri maille. Woods kumppaneineen huomauttaa, että heidän tutkimuksensa perusteella useat maat asettavat käytännössä maksuhalukkuuden kynnyksiarvon liian korkealle ja maksavat näin yhdestä lisä-QALY:sta liikaa. Tulosten mukaan myös WHO:n määrittämä kynnyksiarvo on tutkijoiden mukaan liian korkea. (Woods ym. 2016, 929 – 935.)

Glassman, Cañón ja Silverman (2016) toteavat artikkelissaan: ”How to get cost-effectiveness analysis right? The case of vaccine”, että useissa matalan- ja keskitulon maissa staattisen BKT per capita -luvun avulla ei saada selville realistista kynnyksiarvoa esimerkiksi rokotteiden kohdalla. Heidän mukaansa maiden tulisi voida arvioida kustannustehokkuutta ja interventioiden sopivuutta joustavasti maakohtaisiin tilanteisiin sopiviksi, jossa kynnyksiarvo heijastaisi budjetin lisäksi paikallisia sosiaalisia arvoja. Yhdessä maassa tartuntatauti vastaan annettava rokote saattaa olla

epidemian torjumisen kulmakivi ja toisessa maassa rokottamisella ei olla lähelläkään riittävää laumaimmuneettia esimerkiksi paikallisväestön epäilyksien vuoksi. (Glassman ym. 2016.) Myös Richardson, Iezzi & Maxwell (2015) arvioivat, että maksuhalukkuuden kynnyksarvoon vaikuttaa budjetin ohella monet muut tekijät, kuten hoidettava sairaus ja suunniteltu terveydenhuollon interventio. Heidän mukaansa myös potilaan lähtötilanne, eli esimerkiksi hoidettavan potilaan ikä ja sairauden vakavuus (ns. ”vakavuus-hypoteesi”) vaikuttavat merkittävästi kynnyksarvoon.

Päätöksentekohetkellä asetettua maksuhalukkuuden kynnyksarvoa on vaikea noudattaa erityisesti lasten ja nuorten kohdalla. Empiirisesti onkin osoitettu, että NICE:n soveltamaa raja-arvoa (alle £30 000/lisä-QALY eli alle 50 000 euroa/lisä-QALY) ei läheskään aina noudateta Englannissa. Esimerkiksi syöpähoitojen kohdalla maksuhalukkuuden kynnyksarvo saattaa ylittyä reilusti, sillä laatupainotetun elinvuoden hinta voi nousta jopa yli 50 000 punnan. Käytännössä myös muiden hoitojen keskimääräinen kynnyksarvo usein ylittää NICE:n määrittämän ylärajan. (Laine 2014.)

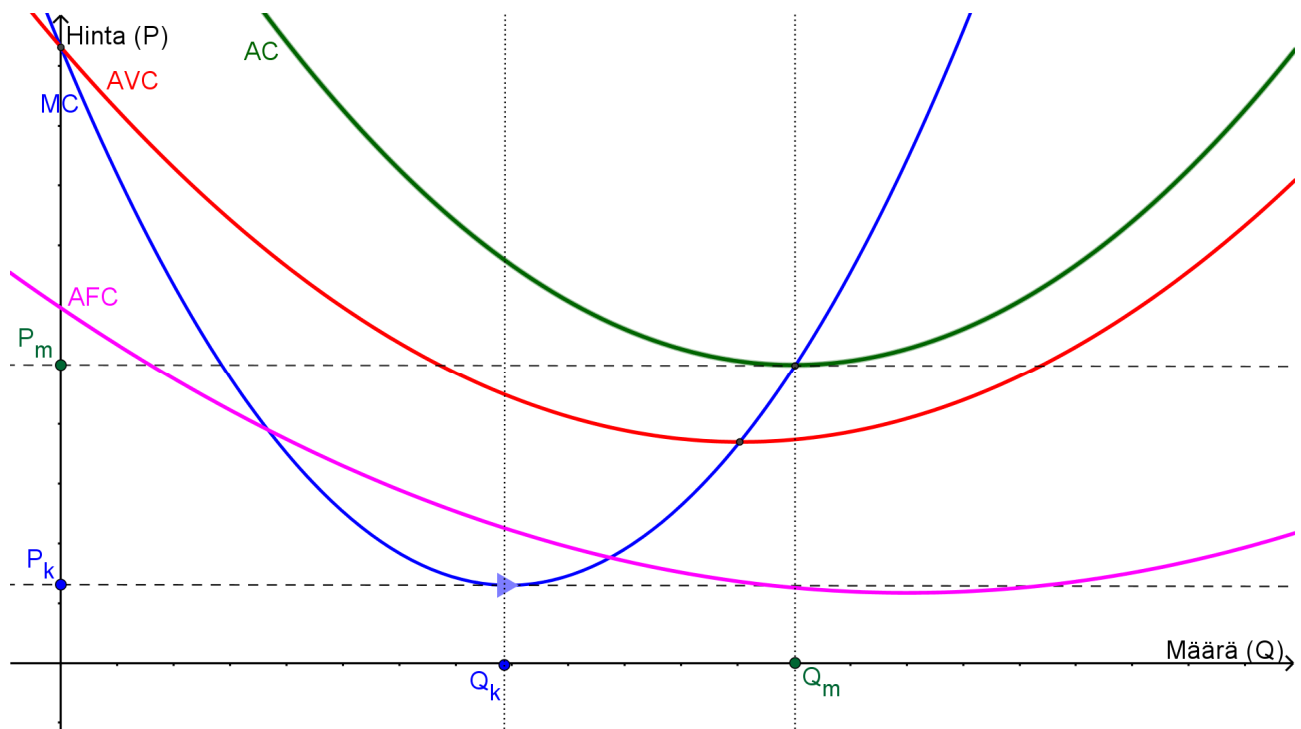
3.6 Lopputulokseen epävarmuutta aiheuttavat tekijät

3.6.1 Kustannukset

Tutkimuksen lopputulokseen vaikuttavat monet tekijät. Käytetty aineisto ja valitut metodologiset lähtökohdat ovat näistä tunnetuimpia. Kustannusvaikuttavuuden tutkimisessa epävarmuuden lähteet voidaan jäljittää joko matemaattiseen malliin tai estimoitaviin parametreihin. Tutkittaessa rokotusohjelmien taloudellisia vaikutuksia, parametreista kustannustekijöillä on suuri merkitys. Jos jokin kustannus jää kokonaan huomiotta, sen vaikutus lopputuloksessa saattaa olla ratkaiseva (Salo 2017; Drummond Chevatb & Lothgrenc 2007). Myös käytetyllä diskonttoteijällä on paljon merkitystä, sillä sen vaikutuksesta tutkimuksen lopputulos saattaa vaihdella huomattavasti (Westra, Parouty, Brouwer, Beutels, Rogoza, Rozenbaum, Daemen, Wilschut, Boersma & Postma 2012). Rokotetutkimuksissa tärkeäksi tekijäksi nousee myös valittu tai muodostettu epidemiologinen tartuntatautimalli, jonka avulla mallinnetaan rokotettavan taudin etenemistä väestössä. (Drummond ym. 2015.)

Kustannuksia voidaan tarkastella keskimääräisinä kustannuksina (AC), joka muodostuu sekä kiinteistä (AFC) että muuttuvista (AVC) keskimääräisistä kustannuksista (kuva 5). Kustannuksia

tarkastellaan myös rajakustannuksina (MC), joka kertoo yhden lisäyksikön aiheuttamaa kokonaiskustannusten muutosta. Yksikkökustannuksilla tarkoitetaan sananmukaisesti yhden yksikön, esimerkiksi rokoteannoksen hintaa. Kilpailullisilla markkinoilla hinnoittelu perustuu aina rajakustannuksiin, kun taas monopolisilla markkinoilla voidaan toteuttaa AC-hinnoittelua. Kustannuskäsitteiden erot on hyvä pitää mielessä, sillä niiden avulla taloudellisen arvioinnin kustannuslaskelman periaatteita voidaan ymmärtää paremmin. Kuvassa 5 vaaka-akselilla on määrä ja pystyakselilla hinta. Kuvasta 5 selviää myös, että monopolihinta (P_m) määräytyy AC-käyrän minimipisteen kautta ja kilpailullinen markkinahinta (P_k) löytyy MC-käyrän minimipisteen avulla.



Kuva 5. Keskimääräiset kustannukset ($AC=AFC+AVC$), marginaalikustannukset sekä hintojen määräytyminen kahdessa eri markkinatilanteessa (Varian 2014)

Kustannusten selvittämiseksi mitataan yksikkökustannuksia (P) sekä käytettyjä määriä (Q). Taloudellisissa arviointitutkimuksissa näitä tietoja voidaan tuottaa mittaamalla, laskemalla tai käyttämällä hyväksi kliinisten kokeiden tuloksia sekä erilaisia rekisteritietoja. (Drummond ym. 2007; Drummond ym. 2005, 57.) Suomessa tehdyissä tutkimuksissa käytetään usein erilaisia THL:n

tilastoja, kuten esimerkiksi hoitoilmoitusrekisteriä (HILMO). Yksikkökustannukset esitetään voimavarojen vaihtoehtoiskustannuksina, vaikka todellisuudessa tutkimuksissa esitetyt kustannukset perustuvat puhtaasti markkinahintoihin (Drummond ym. 2005, 58). Kustannusvaikuttavuustutkimuksissa kustannusten nimitykset saattavat hieman vaihdella. Lukijan kannalta tärkeintä on tietää, mitä kustannuksia tutkimukseen on sisällytetty ja mitä eri käsitteillä tarkoitetaan (Salo 2017).

Drummond ym. (2015) toteaa, että kustannusten huomioinnissa olennaisuus on määräävä tekijä; mitä olennaisempi kustannus, sitä tärkeämpää sen tarkka estimoiminen tulosten kannalta on. Kaikkia tekijöitä ei pystytä, eikä pidäkään ottaa kustannuslaskennassa huomioon. Kun kustannustiedot ovat epävarmoja tai kovin vaihtelevia, ne on syytä jättää kokonaan pois estimoinnista. Tämän vuoksi tutkimuskritiikkiä helposti kohdistetaan kustannustekijöihin ja ne voivatkin olla lopputuloksen kannalta merkittäviä tekijöitä. (Drummond ym 2015, 46-48.) Esimerkiksi Suomessa vesirokkorokotus saatiin mukaan rokotusohjelmaan vasta, kun taloudellisessa arvioinnissa otettiin mukaan myös lasta kotona hoitavan vanhemman tuottavuuskustannukset (Salo 2017). Tätä ennen vesirokkorokotteen lisääminen rokotusohjelmaan ei katsottu olevan taloudellisesti kannattavaa.

Taloustieteessä tarkastellaan aina saavutetun hyödyn ohella myös *vaihtoehtoiskustannuksia*, eli sitä mitä jää saavuttamatta, kun tehdään jokin valinta. Terveystaloustieteessä vaihtoehtoiskustannukset kuvaavat niitä hyötyjä, jotka jäävät saavuttamatta, kun resurssia ei voida käyttää parhaalla mahdollisella tavalla (Drummond ym. 2005, 57).

Kun lasketaan rokotusohjelman taloudellisia vaikutuksia, joudutaan selvittämään laajasti erilaisia kustannustekijöitä sekä ajallisesti että määrällisesti. Tällöin tulee huomioida, että tekemisellä (rokottaminen) ja tekemättä jättämisellä (rokottamattomuus) on omat kustannuksensa. Se, millaisia päätöksiä esimerkiksi rokotusohjelman suhteen tehdään, riippuu euromääräisten kustannusten lisäksi saavuttamatta jääneiden hyötyjen kustannuksista. Näitä joudutaankin usein arvioimaan erilaisten laskennallisten mallien avulla. Ennen rokotusohjelman toteuttamista selvitetään vaihtoehtoiskustannusten ohella suorat kustannukset sekä välilliset- eli tuottavuuskustannukset, joiden avulla voidaan toteuttaa taloudellisen arviointia. (Salo & Sintonen 2002.) Uuden rokotusohjelman toteuttamisen kustannuksia verrataan joko aikaisempaan rokotusohjelmaan tai rokottamattomaan tilaan. (Drummond, Chevatb & Lothgrenc 2007.)

Rokotusohjelmasta koituvat terveystvaikutukset eli terveysthyödyt ovat puolestaan kustannussäästöjä, joita koituu esimerkiksi vältettyinä tautitapauksina tai saavutettuina laatupainotettuina lisäelinvuosina. Kustannustvaikuttavuustutkimusten tuloksina esitetään laatupainotteisten lisäelinvuosien hinta (euroa/lisä-QALY), jolloin päättäjien maksuhalukkuuden mukaan terveydenhuollon interventio joko toteutetaan tai jätetään tekemättä. (Salo & Sintonen 2002.)

Rokotusohjelman *suorilla kustannuksilla* tarkoitetaan niitä euromääriä, jotka käytetään rokotteiden hankintaan, injektioruiskuihin ja neuloihin. Lisäksi suoriin kustannuksiin lasketaan kaikki terveydenhuollossa käytettävät voimavarat, kuten rokottamiseen kuuluva terveydenhoitajan aika ja rokottamisesta aiheutuvat välittömät haittakustannukset (pyörtymisen hoitaminen tai pistoskivun jälkihoito). (Salo & Sintonen 2002.)

Drummond ym. (2015, 222–225) luettelevat huomiotaviin suoriin kustannuksiin em. lisäksi rakennukset ja hoitotilat, mutta huomauttaa, ettei mitään kustannuksia tulisi laskea useaan kertaan. Näin ollen, mikäli hoitotiloihin ei tarvitse investoida erikseen, niitä ei tulisi laskea mukaan esimerkiksi rokottamisen kustannuksiin. Jos taas joudutaan rakentamaan leikkaussali tai erikoistiloja hoitoa varten, ne on aina huomiotava kustannuksiin. Sen sijaan palkkakustannukset voidaan laskea henkilökunnan ajankäytön avulla kustannuksiksi (Drummond ym. 2005, 70–73). Esimerkiksi MPR-rokotteen antamiseen on laskettu kuluvan terveydenhoitajan ajasta noin 5 minuuttia, kun mukaan huomioidaan lääkkeen sekoittaminen, annostelu ja pistäminen (Karppinen 2015, 83). Tämä aika koostuu ainoastaan toimenpiteeseen käytettävästä ajasta, mutta suurimmat aikakustannukset voisi ajatella koostuvan rokotukseen liittyvästä ohjauksesta ja neuvonnasta. Erityisesti nykyään (rokotuskriittiset) vanhemmat kaipaavat entistä enemmän perusteltua tietoa rokotteiden hyödyistä ja haitoista.

Laskelmia tehdessä ja lukiessa on hyvä huomioida, kenen näkökulmasta kustannuksia lasketaan. Esimerkiksi potilaan matkakustannukset eivät ole tavallisesti verorahoista maksettavia ja toisaalta hoitajalle maksettava palkka ei ole suoraan potilaan rahapussista pois. Julkisen sektorin hoitohenkilökunnalle maksetaan sama palkka, vaikka potilas jättäisi kokonaan tulematta vastaanotolle. (Drummond ym. 2005.) Suomessa tehdyissä rokotustyöryhmäraporteissa lasketaan kustannuksia aina yhteiskunnan näkökulmasta, jossa pyritään huomioimaan kaikille osapuolille koituneet kustannukset.

Terveydenhuollon asiakasmaksut ovat vain osa asiakkaan kustannuksista. Sen lisäksi, että potilas maksaa käyntimaksun (esimerkiksi terveyskeskusmaksun), hänelle koituu (rokotus)käynnistä myös matka- ja aikakustannuksia. Kaikki nämä tekijät tulee huomioida, kun lasketaan potilaalle koituvia terveyspalvelukustannuksia. Aikakustannukset tarkoittavat matkaan, odotukseen ja vastaanotolla kulutettua aikaa, joka voitaisiin käyttää terveyspalvelun sijasta jossakin muualla (vaihtoehtoiskustannus), potilaan ajalla on siis jokin arvo. Työssäkävien aikakustannukset ovatkin usein tuottavuuden laskun myötä kalliimpia kuin työelämän ulkopuolella olevien. Toisaalta myös vapaa-ajalle on laskettavissa aikakustannus. Yleisesti voidaan todeta, että aikakustannukset ovat olleet viime vuosina kasvussa. (Drummond ym. 2005.)

Välillisillä eli tuottavuuskustannuksilla tarkoitetaan työstä poissaolon kustannuksia, jotka voidaan laskea joko suoraan potilaalle tai sairasta lastaan kotona hoitavalle vanhemmalle. Tuottavuuskustannuksissa huomioidaan työn arvo, joka jää saavuttamatta työstä poissaolon takia. *Näkymättömistä kustannuksista* puhutaan silloin, kun joudutaan korvaamaan esimerkiksi rokottamisesta (hoitovirhe/lääkityspoikkeama) tai rokotusaineesta⁵ (lääkevahinko) aiheutuvia komplikaatioita. (Drummond ym. 2015; Salo 2017.) Tunnetuin Suomessa tapahtunut näkymättömien kustannusten maksuerä lienee syntynyt sikainfluenssaepidemian aikaan vuosina 2009 – 2010, jolloin H1N1-pandemiarokote (Pandemrix[®]) myötävaikutti useiden lasten ja nuorten kohdalla nukahtamistaudin eli narkolepsian puhkeamiseen. (THL.)

3.6.2 Kustannusten ja terveyshyötyjen diskonttaaminen

Terveydenhuollossa tapahtuvan hoidon kustannukset ja hyöty syntyvät tavallisesti yhtäaikaisesti, jolloin eroja aika-arvostuksen suhteen ei tarvitse miettiä. Taloustieteestä tiedetään, että kuluttaja arvostaa tämänhetkistä kulutusmahdollisuuttaan enemmän kuin tulevaisuudessa tapahtuvaa kulutusta ja siksi esimerkiksi heti maksettavaa kustannusta painotetaan enemmän kuin tulevaa kuluerää. Terveydenhuollon ennaltaehkäisevistä toimenpiteistä (esimerkiksi rokotuksista)

⁵ Rokotteilla, kuten kaikilla muillakin lääkkeillä saattaa olla erilaisia haittavaikutuksia, joista suurin osa on pieniä ja ohimeneviä haittoja. Lääkevahingosta puhutaan vasta silloin, jos lääke on aiheuttanut vamman, fyysisen sairauden tai vakavan psyykkisen sairauden. Rokotteiden aiheuttamista haittavaikutuksista tulee ilmoittaa Fimean ylläpitämään haittavaikutusrekisteriin. Jatkuvan rokoteseurannan kannalta erityisen tärkeää on tehdä ilmoitus ainakin silloin, jos epäillään rokotteen aiheuttamaa vakavaa haittaa. (Potilasvahinkokeskus; THL 2017.)

aiheutuvat kustannukset ja niistä saatavat hyödyt syntyvät yleensä eri ajankohtina. Koska arvostukset eri ajankohtien hyötyjä ja kustannuksia kohtaan ovat erilaisia, ei niitä myöskään voida laskea suoraan yhteen. Tämän vuoksi tulevaisuuden kustannuksia ja terveyshyötyjä (eli terveysvaikutuksia) diskontataan tarkasteluhetkeen eli nykyarvoon sopivaksi. (Folland ym. 2014, 82 – 84.)

Rahan arvon diskonttaus onkin perinteikästä ja taloustieteellisesti helpommin perusteltavissa, sillä rahan aika-arvoon vaikuttavat esimerkiksi inflaatio, inflaatio-odotukset, vaihtoehtoiskustannukset ja markkinariski. Diskonttaamisen taustalla on siis rationaalinen kuluttaja, jota voidaan matemaattisesti kuvata eksponentiaalisena diskonttaajana. Tässä diskonttaaminen tarkoittaa tulevan kulutuksen arvostamista nykypäivään ja eksponentiaalisuus merkitsee arvojärjestyksen pysymistä muuttumattomana sekä säännönmukaisena. (Poikolainen 2010.)

Diskonttotekijää käytetään kaikissa pitkän aikavälin laskelmissa kuvaamaan arvostuseroja eri ajankohtina. Yleisimmin käytetty diskonttotekijä on $1/(1+r)^t$, jossa r on diskonttokorko ja t on aika vuosina nykyhetkestä laskettuna. (Drummond ym. 2007). Diskonttokorko esittää siis päätöksentekijän tai kuluttajan aikapreferenssiä. Suomessa sosiaali- ja terveysministeriön asetuksessa (201/2009) terveystaloudellisessa tutkimuksessa on suositus 3 % diskonttokoron käytöstä terveysvaikutuksia laskettaessa ja sen rinnalla on esitettävä aina myös diskonttaamaton tulos ($r = 0$ %). Lisäksi asetuksen mukaan tarkastelujakson tulee olla riittävän pitkä, jotta tulevaisuuden terveyshyödyt ja kustannukset voitaisiin arvioida mahdollisimman realistisesti.

Taloudellisen arviointitutkimuksen tulokset vaihtelevat paljon juuri käytetyn diskonttokoron myötä, joka vaikuttaa suuresti myös valittavaan interventioon esimerkiksi hoidon ja ehkäisevän toimenpiteen välillä. Hyvä esimerkki tästä on Westra, Parouty ym. vuonna 2012 tekemä tutkimus, jossa testattiin erilaisia käytössä olevia tai kirjallisuudessa esitettyjä diskonttaustapoja HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuteen. Tuloksena oli rokotusohjelman taloudellisia arvioita, jotka vaihtelivat välillä 7600 – 164 500 euroa/lisä-QALY. (Westra ym. 2012, 562 – 567.) Kansainvälistä tutkimusta lukiessa on hyvä huomioida, että kansalliset normit diskonttauksesta vaihtelevat eri maiden välillä, kuten taulukosta 4 voidaan huomata. Tämä osaltaan vaikuttaa siihen, että terveystaloudellisten arviointitutkimusten tulokset eivät ole suoraan vertailukelpoisia keskenään.

Taulukko 4. Eurooppalaisissa tutkimuksissa käytettyjä diskonttokorkoja (mukailtu Westra ym. 2012)

<i>Maa</i>	<i>Diskonttokorko (%)</i>	
	<i>Kustannukset</i>	<i>Terveysvaikutukset</i>
Belgia	3	1,5
Englanti ja Wales	3,5	3,5
Hollanti	4	1,5
Itävalta	5 tai 3	5 tai 3
Ranska	0 tai 3 tai 5	0 tai 3 tai 5
Saksa	3	3
Sveitsi	2,5 tai 5 tai 10	2,5 tai 5 tai 10
Norja	4	4
Suomi	3	3

Suomen sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen taustalta ei löydy esitettyjä perusteluja kolmen prosentin diskonttokorkosuositukselle (Karppinen 2015). Vielä vuonna 2008 käytettävä korkosuositus oli 5 %, joten todennäköisimmin asetuksen perusteena on käytetty rahassa mitattavien kustannusten diskonttokorkoa. Näin on toimittu useissa valtioissa sekä yleisesti terveystaloudellisessa kirjallisuudessa erityisesti sen jälkeen, kun Limpscon työryhmineen vuonna 1989 esitti argumenttejaan sille, että terveyshyötyjen ja kulujen diskonttaus tulisi tapahtua aina samalla korkokannalla (Gravelle & Smith 2001, 587).

Gravelle ja Smith pohtivat vuoden 2001 artikkelissaan diskonttauksesta käytyä keskustelua. Heidän mukaansa kustannushyötyanalyysien yhteydessä kustannuksien ja terveyshyötyjen diskonttaaminen samalla korolla on ymmärrettävää, sillä KHA-tutkimuksissa terveyshyödytkin ilmaistaan rahana. Sen sijaan kustannusvaikuttavuus- ja kustannus-utiliteettianalyysien kohdalla tilanne ei ole lainkaan yhtä selkeä. Terveystaloudellisessa keskustelussa terveyshyötyjen diskonttaamisessa käytettävä korkokanta on edelleen kiistanalainen. Periaatteessa kustannus-utiliteettitutkimuksissa voidaan ajatella diskonttauksen sisältyvän laatu-painotettuihin elinvuosiin (QALY), erityisesti silloin kun tutkimus on tehty time-trade-off menetelmällä (TTO-method⁶). Tällöin terveysvaikutuksia ei tulisi

⁶ TTO-method huomioi sen, että ihmiset ovat valmiita vaihtamaan elämän pituutta elämän laatuun.

diskontata lainkaan, sillä muuten kyseessä olisi kaksinkertainen diskonttaus, mikä vääristäisi tuloksia. Ratkaisevaksi kysymykseksi nousee terveyden aika-arvo ja ennen kaikkea se, onko terveyden arvo vakio ajan suhteen. Monet terveystaloustieteilijät ovat esittäneet, että terveyden arvo jopa kasvaisi ajan myötä ja siksi terveyshyötyjen diskonttokoron tulisi olla pienempi kuin kustannuksia laskettaessa. (Gravelle & Smith 2001, 587–588).

Terveyshyötyjen diskonttaamista on soviteltu perinteiseen, julkistaloudessa paljon käytettyyn Paul Samuelsonin (1937) esittämään diskontatun hyödyn malliin (DU-malli), joka perustuu edellä esitettyyn eksponentiaaliseen diskonttausfunktioon. Ajatuksena oli, että ”ajanyli menevän” (intertemporaalisen) valinnan taustalla olevat kaikki vaikutukset voitaisiin tiivistää yhteen parametriin eli diskonttokorkoon. DU-mallissa diskonttoaste pysyy muuttumattomana jokaisella periodilla. Tämä aiheutti epäilyksiä siitä, voiko yksilön päätöksenteko perustua ainoastaan diskontatun hyödyn mallin mukaiseen intertemporaaliseen hyötyfunktioon. (Frederick, Loewenstein & O’Donoghue 2002, 355.) Myöhemmin esitetyt dynaamiset mallit ovatkin olleet uskottavampia myös empiirisesti.

Hyperbolisista diskonttausfunktioista ensimmäisiä esimerkkejä saatiin Chungin ja Herrnsteinin (1967) esittelemänä. Heidän mukaansa diskonttausfunktio voitiin eläinkokeisiin perustuen kuvata kaavalla:

$$(4) \quad f(t) = (1 + \alpha t)^{-1}, \text{ missä}$$

α = diskonttausvakio ja
 t = aika diskontattavaan hetkeen nähden.

Funktio on sen jälkeen saanut erilaisia muotoja, joista taloustieteilijät Loewenstein ja Prelec ovat esittäneet oman versionsa. Heidän esittelemänsä diskonttausfunktio on:

$$(5) \quad f(t) = (1 + \alpha t)^{-\beta/\alpha}, \text{ missä}$$

β = diskonttaamisen voimakkuus,
 α = positiivinen parametri ja
 t = aika.

Erityishuomiona tässä voidaan todeta, että kun $\beta = \alpha$, saadaan edellä esitetty Chungin ja Herrnsteinin funktio. Loewenstein ja Prelec (1992) huomauttavat myös, että mikäli funktion α lähestyy nollaa,

päästään takaisin eksponentiaaliseen diskonttausfunktioon $f(t)=e^{-bt}$. Näin voidaan osoittaa yhteys hyperbolisen ja eksponentiaalisen funktiomuodon välillä. (Loewenstein & Prelec 1992, 580.)

Edelliseen perustuen myös terveystalouden tutkijat ovat harkinneet erilaisten diskonttausfunktioiden käyttöä. Tutkimuksissa on käytetty esimerkiksi hyperbolista tai kvasi-hyperbolista funktiomuotoa, joissa diskonttoasteesta tulee ajan myötä ainakin osittain laskeva. Hyperbolisella diskonttausfunktiolla mallinnetaan sitä, että terveyshyötyjen arvojärjestys voi joissakin tapauksissa muuttua ajan mittaan. Vaikka suurempi arvo on hyötyä olisi tulevaisuudessa saatavilla, voi yksilö silti arvostaa korkeammalle pienempiarvoista hyötyä, joka on ajallisesti lähempänä saatavilla. Valinta tehdään lyhytnäköisesti pienemmän hyödyn eduksi, vaikka suuremmassa kuvassa kuluttaja olisikin rationaalinen ja ymmärtäisi suuremman hyödyn olevan aidosti arvokkaampi. Näin käy esimerkiksi piikkikammoiselle, joka kieltäytyy ottamasta rokotusta ja välttyy välittömältä ikävältä kokemukselta. (Akerlof & Shiller 2009, 153–160; Poikolainen 2010.)

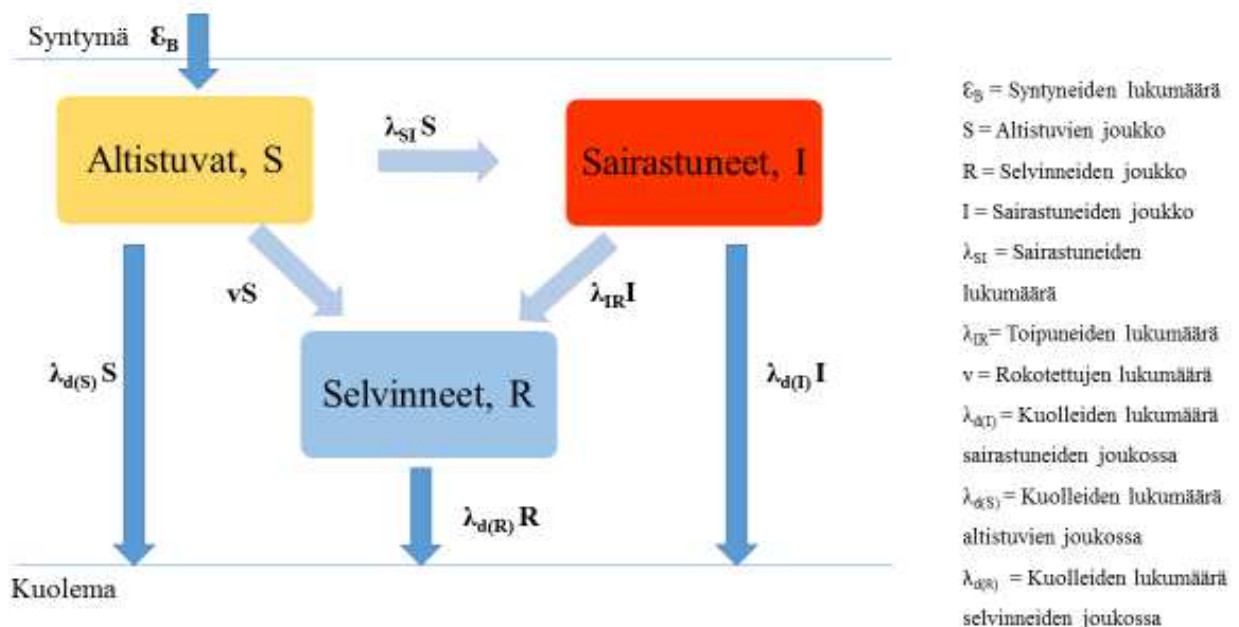
3.6.3 Matemaattiset mallit

Kun toteutetaan rokotusohjelman taloudellista arviointitutkimusta, käytetään rokotusohjelman taloudellista tehokkuutta analysoitaessa erilaisia matemaattisia malleja. Mallintamalla analysoidaan asioita, joita kokeellisesti ei ole mahdollista tutkia (aikataulun tai eettisten kysymysten vuoksi). Mallintamisen avulla voidaan selvittää erilaisia skenaarioita tulevaisuuden näkökulmasta, kuten HPV-viruksen tai kohdunkaulan syövän ilmaantuvuutta väestössä. Tavallisesti rokotusohjelmatutkimuksissa käytetään erilaisia mallinnuksia ihmisten liikkuvuudesta ja tartuntataudin leviämisestä. HPV-rokotusohjelmien kustannustehokkuutta on tutkittu sekä staattisilla Markov-malleilla että dynaamisilla malleilla (Marra, Cloutier, Oteg, Marra & Ogilvie 2009, 128 – 145).

Matemaattiset mallit simuloivat tulevia tapahtumia valikoidussa joukossa. Useimmiten malli joudutaan rakentamaan räätälöidysti profiiloiden tutkittavan maan väestöä ja terveydenhuolto-organisaatiota. Suomessa rokotusohjelmien tutkimusta tehdäänkin moniammatillisissa tutkimusryhmissä, joissa matemaattisten mallinnuksien rakentaminen on tilastotieteilijöiden ja matemaatikkojen työtä. (Salo 2017; Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän raportti 2011.)

Rokotustutkimusten dynaamisten matemaattisten mallien taustalla on lähes poikkeuksetta tartuntatautien leviämistä kuvaava SIR-malli, jossa populaation tilannetta tarkastellaan syntymästä

kuolemaan. SIR-mallissa populaatio jaetaan kolmeen ryhmään, S kuvaa taudille altistuvia (engl. Susceptible), I kuvaa sairastuneita eli infektoituneita (engl. Infected) ja R kuvaa selvinneitä eli toipuneita tai ei sairastuneita (engl. Recovered) henkilöitä. Populaation jäsenet voivat liikkua näiden kolmen ryhmän välillä henkilökohtaisen tautitilanteensa mukaisesti (kuva 6). Osa taudinaiheuttajalle altistuneista sairastuu eli infektoituu (λ_{SI}) ja siirtyy näin S-joukosta I-joukkoon. Osa altistuvista on rokotettuja (v), jolloin he siirtyvät S-joukosta suoraan R-joukkoon. (Bhattacharya ym. 2014, 454.) Kuvasta 6 voidaan nähdä populaatiossa tapahtuvia siirtymiä SIR-mallissa. Tässä esitettyä mallia on yksinkertaistettu poistamalla aikatekijä parametrien alaviitteistä.



Kuva 6. SIR-malli (Bhattacharya ym. 2014, 454 mukaan)

Staattisia Markov-malleja käytetään lyhyiden ja pitkäaikaisten prosessien mallintamiseen todennäköisyyksien avulla. Tämän tyyppisissä malleissa yksi henkilö voi olla vain yhdessä tarkkailujoukossa mukana tietynä ajankohtana, eli staattinen malli ei havainnoi ihmisten liikkuvuutta (joukon ulkopuolelle tai ulkopuolelta). Staattinen Markov-malli ei myöskään huomio joukossa tapahtuvia syntyviä tai kuolemia. Näin ollen malli jäljittelee lähtötilanteessa valitulle otosjoukolle tapahtuvia tartuntoja aina luonnolliseen lopputilanteeseen saakka, eli kunnes kaikki joukon yksilöt ovat kuolleet. Kun staattisella Markov-mallilla tutkitaan papillomaviruksen

aiheuttamaa kohdunkaulan syöpää, ajetaan malli ensin rokottamattoman otosjoukon läpi siten, että saadaan selville kaikki joukossa ilmaantuvat kohdunkaulansyöpätapaukset. Vertailuryhmäksi otetaan sama otosjoukko rokotettuna, ajetaan malli läpi ja selvitetään jälleen kohdunkaulasyöpätapausten määrä. (Westra ym. 2012, 563; Marra ym. 2009, 130.)

Toisin kuin Markov-malli, dynaaminen malli voi olla deterministinen ja epälineaarinen. Sen sijaan, että se seuraisi yhtä valikoitua joukkoa, se mallintaa muutoksia vaihtuvassa väestössä ajan kuluessa ja huomioi joukon sisällä tapahtuvat syntymät ja kuolemat. Koska malli on tältä osin alati muuttuva, sillä ei ole luonnollista päätepidettä. (Westra ym. 2012, 563.) Mallin etuna on, että sen avulla voidaan seurata vaikutuksia sukupolvien yli, esimerkiksi rokotusohjelmien kohdalla laumasuojan vaikutuksia tai tautien haittavaikutuksien vähenemistä. Dynaaminen mallintaminen on Markov-mallia parempi valinta silloin, kun selitetään HPV-rokotusten vaikutuksia infektoita vähentävänä tekijänä tai kun arvioidaan laumaimmunitteettia. Se sallii myös enemmän joustavuutta useiden tekijöiden välisessä vaihtelussa. Dynaaminen malli kuitenkin vaatii enemmän parametreja kuin Markov-malli, mikä lisää dynaamisen mallin epävarmuutta (enemmän estimoitavaa). (Marra ym. 2009, 130.)

Tilastotieteellisten mallien rakentaminen perustuu estimoitaviin parametreihin (muuttujiin). Tutkijat päättävät tutkimuskohteen mukaan, mitä tekijöitä he malliin sisällyttävät. Estimoitavien parametrien epävarmuutta voidaan tutkia tilastollisin menetelmin tai herkkyyssanalyysien avulla.

3.6.4 Herkkyyssanalyysit

Terveydellisissä taloudellisen arvioinnin tutkimuksissa on useita epävarmuustekijöitä, jotka voivat yleisellä tasolla liittyä esimerkiksi aineistoon, analyysimenetelmiin tai yleistämiseen. Rokotustutkimuksissa on havaittu, että usein epävarmuutta aiheuttavat valittu diskonttokorko, rokotteen oletettu vaikutusaika (teho), valitut kustannustekijät ja terveysvaikutusten (utility) arvostaminen (ks. esim. Salo 2017; Drummond ym. 2005).

Epävarmuustekijöiden vuoksi tutkimusten yhteydessä tehdään ja esitetään herkkyyssanalyysi, jonka avulla tutkitaan eri muuttujien vaikutusta saatuun lopputulokseen. Kun tarkastellaan yhden parametrin vaikutusta kerrallaan, kyseessä on yksisuuntainen herkkyyssanalyysi. Jos tulokset ovat

herkkiä kyseisen parametrin arvojen muutokselle, eivät tulokset ole tilastollisesti vakaita (robusteja). Yksisuuntainen herkkyysanalyysi sopii hyvin tilanteeseen, jossa muuttujilla ei ole yhteisvaikutuksia. (Sintonen & Pekurinen 2006, 272; Drummond ym. 2015, 58–59)

Herkkyysanalyysin avulla voidaan esittää myös kynnsarvot, joiden ylittyessä saatu tulos muuttuu. Tällöin puhutaan kynnsarvoanalyysistä, joka usein esitetään kustannusten tai ICER-arvojen avulla. Kynnsarvot ovatkin hyvin kuvaavia, kun joudutaan pohtimaan taloudellisesti optimaalisia valintoja. Kynnsarvoanalyysi sopii tilanteeseen, jossa parametreilla on yhteisvaikutuksia keskenään. (Sintonen & Pekurinen 2006, 272; Drummond ym. 2015, 58–59)

Taloudellisissa arviointitutkimuksissa esitetään usein herkkyysanalyysin tulokset ja kerrotaan, mitkä muuttujat aiheuttavat epävarmuutta saatuihin tuloksiin. Näin lukijan on helpompi saada kokonaisnäkemys taloudellisen analyysin pysyvyydestä.

Seuraavassa luvussa selvitetään muutaman tutkimuksen avulla, miten em. tutkimusmenetelmiä ja malleja käytännössä sovelletaan. Samalla esitellään, minkälaisia parametreja malleihin valitaan HPV-rokotusohjelmien KVA-tutkimuksissa. Lisäksi luvun neljä tavoitteena on analysoida kriittisesti tehtyjä tutkimuksia ja pohtia tuloksiin liittyviä epävarmuustekijöitä.

4 HPV-ROKOTUSOHJELMAN TALOUDELLINEN ARVIOINTITUTKIMUS

4.1 Suomalaista HPV-rokotusohjelman taloudellista arviointitutkimusta

Terveystaloudellisissa arviointitutkimuksissa hoitomenetelmiä ja ohjelmia analysoidaan ennen interventiota tai sen päättymisen jälkeen. Jälkimmäisessä empiirinen tutkimusaineisto saadaan kliinisen vaiheen toiminnoista, joiden avulla eri vaihtoehtojen hyödyt ja kustannukset voidaan arvioida. Rokotusohjelmien taloudellista arviointitutkimusta tehdään lähes aina ennen uuden rokotteen käyttöönottoa. Tautitaakatarkastelun jälkeen kliinisestä ja epidemiologisesta aineistosta mallinnetaan eri vaihtoehdot seurauksineen, esimerkiksi em. matemaattisten tartuntatautimallien avulla. Rokotusohjelmaa verrataan siis tilanteeseen, jossa rokotetta ei käytetä. (Salo & Sintonen 2002; Drummond ym. 2015.)

Terveydenhuollossa tehtyjä taloudellisia tutkimuksia on vaikea yleistää maasta toiseen, sillä terveydenhuoltojärjestelmät, hoitokäytännöt ja panosten suhteelliset hinnat vaihtelevat maittain (Salo & Sintonen 2002). Siksi taloudellinen vaikuttavuus on tutkittava räätälöidysti maakohtaisesti. Tulokset esitetään tavallisesti kustannuksina per lisä-QALY, joka tarkoittaa yhden laadukkaan lisäelinvuoden hintaa (ks. luku 3.4). Kun Suomessa kansallinen rokotusasiantuntijaryhmä (KRAR) kokoontuu ja aloittaa rokotusohjelman taloudellisen arvioinnin, se kerää maailmalla tehdyistä rokotetutkimuksista pohjatiedot ja sovittaa niiden tuloksia oman tutkimuksensa lähtökohdaksi. (Salo 2017.)

Suomessa asetettiin vuonna 2008 Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, jonka tehtävänä oli arvioida HPV:n tautitaakkaa ja parasta mahdollista interventiotapaa vähentää papilloomaviruksen aiheuttamaa tautitaakkaa sekä kohdunkaulan syövän esiintymistä. Työryhmältä odotettiin ennen muuta kannanottoa HPV-rokotteen ottamisesta rokotusohjelmaan. Tutkimuksessa toteutettiin sekä seulonta- että rokotusohjelman kustannusvaikuttavuusanalyysi (KVA), joka perustui papilloomaviruksen dynaamiseen epidemiologiseen tartuntatautimalliin (SIR-malli). Dynaaminen malli muodostettiin kahden mallin kombinaationa transmissiomallista ja progressiomallista.

Ensimmäinen kuvaa HPV-infektion leviämistä väestön keskuudessa ja jälkimmäinen kuvaa mahdollista kohdunkaulan syövän kehittymistä HPV-infektio tartunnan saaneissa naisissa. Dynaamisella tartuntatautimallilla papilloomavirukseen liittyvät tautitapaukset arvioitiin sekä ilman rokotusohjelmaa että 100 vuoden ex ante tutkimusotteella rokotusohjelman kanssa. (Vänskä, Auranen, Leino, Salo, Nieminen, Kilpi, Tiihonen, Apter & Lehtinen 2013)

Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä tutkimuksessa arvioitiin HPV-tautitapausten kustannuksia huomioiden seulontamielessä otetut papa-näytteet ja kondyloomatapausten sekä syövän esiasteiden hoidot ja seurannat. Lisäksi kustannuksina huomioitiin tautitapausten menetetyt elinvuodet ja menetetyt laatupainotetut elinvuodet. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuutta arvioitiin elinvuosien ja laatupainotettujen elinvuosien (QALY) muutoksilla. Tutkimuksen kustannukset esitettiin vuoden 2009 hintatasossa ja terveyshyötyjä diskontattiin 3 % korolla. (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän raportti 2011.)

HPV-tautitapahtumat eli infekti-, kondylooma-, syövän esiaste- ja kohdunkaulan syöpätapaukset jaoteltiin ikäryhmittäin, ja keskimääräistä terveyspalvelujen käyttöä sekä kustannusmuuttujia saatiin näin arvioitua kahdella ulottuvuudella: tauti ja ikäluokka. Tutkimuksessa yhdisteltiin useita erilaisia valtakunnallisia rekistereitä vuosien 2000 – 2008 ajalta. Tautitapausten terveyspalvelujen käyttöä (diagnostiikka, hoito ja seuranta) seurattiin hoitovuosittain (vuosi ennen ja vuosi jälkeen diagnoosin) rekisteritietojen avulla ja hoidon yksikkökustannuksina käytettiin vuonna 2008 laskettuja kustannustietoja. Keskimääräinen tautitapausten kustannus saatiin kertomalla keskimääräinen terveyspalvelujen käytön määrä yksikkökustannuksella. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin rokotesarjan hankintahinta ja rokottamisen antokustannukset. (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän raportti 2011.)

Heini Salo on vuoden 2017 väitöskirjassaan esitellyt kahta tekemäänsä tutkimusta, joiden tuloksia käytettiin em. suomalaisen papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän raportissa 28/2011. Toinen tutkimuksista kuvasi HPV:n tautitaakkaa Suomessa ja toisessa Salo, Nieminen ym. (2014) tutkivat Suomessa otettujen papa-näytteiden määrää ja kustannuksia. Tutkimus tarjosi ensimmäistä kertaa väestötasosta tietoa paitsi julkisesti tarjottavien seulontojen myös opiskelijaterveydenhuollossa, sairaalahoidossa sekä yksityisellä sektorilla toteutettavien papa-näytteiden määrästä. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää irtosolunäytteiden todellisia kokonaiskustannuksia HPV-rokotusten taloudellinen arviointitutkimusta varten. Terveydenhuollon käyntien ja papa-näytteiden yksikkökustannukset saatiin 2006 vuoden raportista (Stakes).

Salon ym. tutkimuksessa todettiin, että vuosien 2004 – 2008 välisenä aikana Suomessa otettiin yhteensä 530 000 papa-näytettä yli 15-vuotiailta naisilta ja tytöiltä. Irtosolunäytteiden kokonaiskustannukset olivat 22,4 miljoonaa euroa, josta vain 5 miljoonaa euroa aiheutui kansallisesta seulontaohjelmasta. Tämän lisäksi seurantakokeista (jos aikaisemmissa todettu poikkeavia solumuutoksia) aiheutuneet kokonaiskustannukset olivat 8,3 miljoonaa euroa. Tutkimuksen mukaan useat päällekkäiset papa-kokeet aiheuttavat turhia lisäkustannuksia, lisäksi väärät positiiviset testitulokset johtavat turhiin ja kalliisiin jatkotutkimuksiin erityisesti nuorten naisten kohdalla. Siksi todettiin, että kohdunkaulan syövän seulontaa tulee optimoida erityisesti ylimääräisten (opportunistic) papa-näytteiden osalta. (Salo ym. 2013, 206 – 213)

Salon ym. tutkimuksen lisäksi rokotetyöryhmä arvioi poikkeavien papa-löydösten kustannuksia. Papa-kokeessa todetun poikkeavan löydöksen eli syövän esiasteen, kohdunkaulan syövän ja kondylooman aiheuttamia elämänlaatumuutoksia arvioitiin aikaisempien tutkimusten ja julkaisujen avulla. (Papa-kokeen poikkeavan löydös ja syövän esiaste: Sintonen 2011, Kohdunkaulan syöpä: Gold ym. 1998; Goldie ym. 2004; Saarni ym. 2006 ja kondylooma: Woodhall ym. 2008). Kohdunkaulan syövän ja sen esiasteiden diagnostiikan, hoidon ja seurannan kustannusten arvioitiin olevan 9,3 miljoonaa euroa. Myös lievät solumuutokset papa-näytteessä johtivat tavallisesti jatkoseurantoihin tai -tutkimuksiin, ja näiden kustannusten arvioitiin olevan 7,7 miljoonaa euroa. Naisten kondyloomatapausten vuosittaiset kustannukset olivat tämän tutkimuksen mukaan 0,8 miljoonan euron paikkeilla. (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän raportti 2011, 77 – 79.)

Kohdunkaulan syöpään laskettiin seuranta-aikana menehtyvän 56 henkilöä vuosittain, joten sen mukaan menetettyjä elinvuosia kertyi 993 vuotta. Tutkimuksen mukaan HPV-rokotusohjelman vaikutukset näkyisivät vasta kymmenen vuoden kuluessa rokotusten aloittamisesta ja siksi rokotusohjelman alkuvuosina rokotuskustannukset ylittivät estetyistä tautitapauksista saadut säästöt. Näin ollen rokotusohjelma aiheuttaisi aluksi lisäkustannuksia, mutta 10 – 30 vuoden aikana rokotusohjelman arvioitiin kääntyvän kustannuksia säästäväksi toimenpiteeksi. Tutkimuksessa arvioitiin rokotusohjelman vaikutuksia varsin pitkällä, 100 vuoden aikajänteellä ja 3 % diskonttorolla. Tuloksena oli arvio, että HPV-rokotusohjelma olisi terveydenhuollon kustannuksia säästävä aina 125 euron rokotesarjan kustannuksiin saakka ja vielä 125 – 300 euron hintaisena rokottamisen katsottiin olevan kustannusvaikuttavaa. Tutkimuksen valossa tämä tarkoittaisi yhteiskunnalle 2500 – 20 000 euron laskua per lisä-QALY. (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän raportti 2011, 86.)

Raportissa todettiin, että nuorten tyttöjen rokotusohjelma olisi pelkästään kondylooman ja kohdunkaulan syövän näkökulmasta kustannuksia säästävää, jos Suomi saisi hankittua rokotteen samalla hinnalla kuin Ruotsi (noin 65 euroa/rokotesarja). Sen mukaisesti arvioitiin, että tyttöjen rokottaminen tulisi maksamaan suomalaisille vuosittain noin 2-3 miljoonaa euroa. Vuonna 2011 THL:n papilloomatyöryhmä suositteli HPV-rokotteen ottamista mukaan kansalliseen rokotusohjelmaan. Nuorten tyttöjen rokotukset aloitettiin Suomessa vuonna 2013 ns. catch-up-ohjelmalla, jolla pyrittiin saavuttamaan myös yläkouluikäiset rokotuksen piiriin. Valmisteeksi valikoitui kaksivalenttinen rokote, Cervarix®. (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän raportti 2011, 101.)

4.2 Muualla Euroopassa

4.2.1 Systemaattisen haun tulokset

Tähän tutkielmaan vertailevaa tutkimusta varten haettiin tutkimusartikkeleita Medline (Ovid) tietokannasta. Hakusanoilla Cost-Benefit Analysis/ or Quality-Adjusted Life Years/ or cost-effective analysis. mp. /AND/ Papillomavirus Vaccines/ saatiin tulokseksi 344 artikkelia. Artikkelit päätettiin rajata siten, että ne kohdistuvat Eurooppaan ja niiden julkaisuajan tuli olla vuoden 2011 jälkeen. Asetetuilla rajoituksilla tutkimusartikkeleita jäi hakutuloksiin kaikkiaan 21, joista 16 oli maakohtaisia tutkimusraportteja ja loput olivat kokoavia katsausartikkeleita. Tutkielman tarkempaan analyysiin valikoitui satunnaisotannalla (suomalaisen tutkimuksen lisäksi) yhteensä kolme eri tutkimusraporttia, jotka olivat tehty Norjassa, Saksassa ja Itävallassa. Kaikki analysoitavat tutkimukset käsittelevät HPV-rokotusohjelman taloudellista arviointia.

Tutkielman analyysiosuus rakentuu siten, että aluksi esitellään tutkimusartikkelien lähtökohdat, metodit ja tulokset. Norjalaisen tutkimuksen kohdalla kuvataan myös Norjan kansanterveysinstituutille tehtyä tutkimusraporttia, sillä se auttaa ymmärtämään varsinaiseen analyysiin valitun tutkimuksen alkuoletuksia. Tämän jälkeen analysoitavat tutkimukset käydään läpi kriittisen tarkastuslistan avulla vastaten listan kysymyksiin perustelluin kannanotoin. Lopuksi yhteenvedossa kootaan ja kommentoidaan kriittisen analyysin havaintoja.

4.2.2 Norjassa

Norjan terveystietokeskus (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services) teki vuonna 2014 taloudellisen arviointitutkimuksen raportin Norjan kansanterveysinstituutille, joka koski HPV-rokotusten catch-up rokotusohjelmaa. Tutkimuksen tekijät Jiménez, Wisløff ja Klemp julkaisivat pääosan raportin sisällöstä jo vuonna 2012 artikkelissaan ”Cost-effectiveness of a HPV-vaccination catch-up program for females aged 26 years or younger in a Norwegian setting”. Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida, onko taloudellisesti kannattavaa ottaa rokotusohjelmaan catch-up –systeemillä mukaan myös kaikki alle 27-vuotiaat tytöt/naiset. Sen hetkinen HPV-rokotuskäytäntö oli, että vain 12-vuotiaat tytöt saivat rokotuksen. Norjassa on käytössä sekä kaksivalenttinen että nelivalenttinen HPV-rokote, joista asiakas saa valita haluamansa. Rokoteaineesta riippumatta toteutetaan kolmen pistoksen rokotusohjelmaa. Vaikka tutkimuksessa selvitettiin pääosin nelivalenttisen rokotteen taloudellista vaikutusta, siinä saatiin tuloksia molempien rokotteiden kannattavuudesta. Tutkimuksen matemaattinen malli oli dynaaminen transmissiomalli, joka pienin muutoksin siirrettiin yhdysvaltalaisesta (Chesson, Ekwueme ym. 2011) HPV-tutkimuksesta norjalaiseen. (NKCH report 2014; Jiménez, Wisløff & Klemp 2012.)

Tutkimuksen kustannuksina huomioitiin: annetut kohdunkaulan syöpähoidot, naisille toteutetut kondyloomahoidot, keskenmenot, ennenaikaiset synnytykset sekä HPV-rokotusten haittavaikutukset (vakavia haittavaikutuksia 9/100 000). Yksikkökustannukset syöpähoidoille laskettiin lääketieteellisen arvioinnin, ensisijaisen hoito, toissijaisen hoito ja jatkohoidon yksikkökustannusten avulla. Aikakustannukset huomioitiin sekä hoitohenkilökunnan että potilaiden osalta. Esimerkiksi syöpädiagnoosin varmistamiseksi potilaalta arvioitiin kuluvan keskimäärin kolme tuntia aikaa, jonka rahallinen arvo oli 364 NOK eli noin 44 euroa⁷. Diagnoosi- ja hoitokustannuksia arvioitiin kansainvälisen DRG-taulukon (Diagnose Related Group⁸) avulla. Myös tuottavuuskustannuksia laskettiin yhteiskunnan kannalta. Tutkimuksessa laskettiin, että esimerkiksi jokainen kohdunkaulan syöpätapaus johtaa noin 4,255 vuoden menetykseen työvoimassa. Ottaen huomioon keskimääräinen vuositulo Norjassa vuonna 2012, tämä edustaisi suunnilleen yhden miljoonan Norjan kruunun (120 000 euron) tappiota työmarkkinoilla yhtä kohdunkaulan syöpätapausta kohti. (Jiménez, Wisløff & Klemp 2012.)

⁷ kaikki kustannukset on laskettu vuoden 2012 keskimääräistä vuotuista vaihtokurssia käyttäen 1 euro = 0,12 NOK

⁸ DRG-potilasryhmittelyjärjestelmässä potilaat luokitellaan ryhmään lääketieteellisten diagnoosien (pää- ja sivu-diagnoosit), tehtyjen toimenpiteiden sekä iän ja sukupuolen mukaan (Kapiainen, Peltola, Häkkinen & Rättö 2012).

Tutkimuksen kustannuksina huomioitiin myös hyvinvointi- ja terveystappioita. Analyysia tehtiin aiemmin kerätyn datan sekä kirjallisuuskatsauksen avulla. Norjalaisten naisten kuolleisuusluvut ja Norjan tilastokeskuksen (Statistics Norway) kokoamat tilastot odotetusta eliniästä auttoivat arvioimaan hyvinvointitappioita. Terveysteen liittyvää elämänlaatumittarina käytettiin EQ-5D-3L –mittaria, joka on melko samanlainen kuin suomalainen 15D-mittari. Elämänlaadun muutoksia arvioitiin hyvin samalla tavalla kuin suomalaisessa tutkimuksessa, sillä kirjallisuuden avulla arvioitiin eri sairauksien (syöpä, CIN3, CIN2, CIN1 ja kondylooma) vaikutuksia elämänlaatuun ja näitä tietoja yhdistettiin olemassa oleviin tilastotietoihin. Sekä kustannuksia että terveystappioita diskontattiin tässä tutkimuksessa 4 %:lla. (Jiménez, Wisløff & Klemp 2012; NKCH report 2014.)

Kansanterveysbudjetin perusteella laskettu yhteiskunnan maksuhalukkuus (WTP) todettiin tässä tutkimuksessa olevan 578 391 NOK/lisä-QALY eli noin 69 400 Eur/lisä-QALY. Raja on hieman korkeampi kuin useissa muissa lähteissä mainittu Norjan yleinen WTP-raja, joka on 500 000 NOK/QALY eli 60 000 euroa/lisä-QALY (Norwegian Knowledge Centre for the Health Services). Tulosten perusteella yhteiskunnallisesta perspektiivistä katsoen catch-up -rokotusohjelmalla oli laskettua alempi ICER, sillä tulokseksi saatiin 553 691 NOK/lisä-QALY. Annetun WTP:n perusteella kaksivalenttinen rokote olisi enimmillään saanut maksaa noin 780 NOK/annos (eli noin 94 Eur/annos). Tuloksena oli, että nelivalenttista catch-up –rokotetta on taloudellisesti kannattavaa tarjota 26-vuotiaille ja sitä nuoremmille tytöille 1010 NOK:n annoshinnalla. Selkeänä epävarmuustekijänä nähtiin kuitenkin matemaattisesta mallista puuttuva seksuaalisen käyttäytymisen mallintaminen. Lisäksi toivottiin jatkotutkimusta HPV-rokotusten taloudellisesta arvioinnista. (Jiménez, Wisløff & Klemp 2012; NKCH report 2014.)

Norjan catch-up –ohjelman taloudellisen arvioinnin jatkotutkimusta ovat tehneet Burger, Sy, Kristianssen ja Kim (2014), jotka käsittelivät teemaa hieman erilaisella tutkimusasetelmalla ja laajemmalla mallintamisella. Tutkimusartikkelissaan: ”Too late to vaccine? The incremental benefits and cost-effectiveness of delayed catch-up program using the 4-valent human papillomavirus vaccine in Norway”, he raportoivat arvioineensa naisten/tyttöjen rokottamisen kustannusvaikuttavuutta vaihdellen rokotusohjelman yläikärajaa 20, 22, 24 tai 26 vuotta. Burger ym. (2014) käyttivät tutkimuksessaan dynaamista mallia, jossa mallinnetaan myös seksuaalista käyttäytymistä sekä HPV:n leviämistä naisten ja miesten kesken. Lisäksi he käyttivät mikrosimulointimallia poimimaan kohdunkaulan syöpätapauksia, seulontanäytteitä ja sairaushistoriaa. Mikrosimulaatiomallin tulokset he yhdistivät dynaamiseen malliin, jonka avulla he saivat mallinnettua laumaimmuneettia sekä selvitettyä rokotusten ja seulontojen yhteisvaikutukset.

Erityistä tässä tutkimuksessa oli, että myös luonnollinen immuniteetti huomioitiin. Tämä tarkoittaa kehon muodostamaa vastustuskykyä, joka kehittyy määrääjäksi, jos keho torjuu HPV-infektion luontaisesti. Näiden jälkeen tutkijat rakensivat Markov-mallit mallintaakseen muiden HPV:n aiheuttamia sairauksia (ts. emättimen, ulkosynnyttimien, peräsuolen, suun/nielun alueen sekä siittimen syöpiä). (Burger, Sy, Kristianssen & Kim 2014; 2015.)

Kustannukset käsittivät suoria terveydenhuollon kustannuksia (hoitomenetelmät, lääkärivastaanotot, sairaalahoito) sekä epäsuoria terveydenhuollon kustannuksia (kuljetukset, potilaan aikakustannukset). Eniten hyvinvointia eli elämänlaatua vähensi kohdunkaulan syöpä (hyötypaino 0,48) ja anaalisyöpä molempien sukupuolten kohdalla (hyötypaino 0,57). Vähiten hyvinvointia laski kondylooma ja genitaalialueen syyvät, molemmilla hyötypaino 0,93. Kaikkia kustannuksia ja terveyshyötyjä diskontattiin 4 %:lla. (Burger, Sy, Kristianssen & Kim 2014; 2015.)

HPV:n aiheuttamia genitaal- ja anaalialueen syöpiä arvioitiin tässä tutkimuksessa sekä miesten että naisten osalta. Syövän ennustettiin aikaisempien tutkimusten valossa vähentävän potilaan hyvinvointia (utility) viiden vuoden ajan, jonka jälkeen hoitojen onnistuttua hyvinvointi palaa takaisin samalle tasolle ikätovereitten kanssa. Syöpätapauksien kohdalla hyvinvointitappion arvioitiin olevan rahassa mitattuna välillä 25 800–59 600 USD (eli 18 600–42 900 euroa). Genitaalialueiden syylien kohdalla hyvinvointitappion laskettiin olevan 400 USD (eli noin 290 euroa). Suurin hyvinvointitappion kustannus (133 800 USD eli noin 96 300 euroa) nähtiin olevan respiratorisella papillomatoosilla (recurrent respiratory papillomatosis, RRP), jolla tarkoitetaan HPV:n aiheuttamia hengityselinten uusiutuvia kasvaimia (papilloomia) nielussa, äänihuulissa, henkitorvessa, keuhkoputkissa tai jopa keuhkoissa. (Burger, Sy, Kristianssen & Kim 2014; 2015.)

Burger ym. (2014) tulokset olivat samansuuntaisia Jiménez ym. (2012) tutkimuksen kanssa, sillä HPV-rokotuksen kustannussäästöt ja kustannusvaikuttavuus vähentyivät yläikärajan kasvaessa. Maksuhalukkuuden rajana käytettiin 500 000 NOK eli 83 000 USD (noin 60 000 euroa). Näin ollen ikärajan ollessa 20 vuotta, yksi rokotusannos saisi maksaa 150 USD (eli noin 110 euroa), jolloin kustannusvaikuttavuus jäisi selvästi alle 50 000 US dollaria/lisä-QALY. Rokottamisen yläikärajan ollessa 22 vuotta rokotuskustannus saisi olla enää vain 50–75 US dollaria/annos (eli 36–54 euroa/annos), jotta WTP-raja ei ylittyisi. Kun rokottamisen kustannusvaikuttavuutta laskettiin vanhempien ikäryhmien (24 ja 26 vuotta) kohdalla, saatiin tulokseksi 95 000 US dollaria/lisä-QALY. Tutkimuksen mukaan ainoastaan HPV:lle altistumattomien 26-vuotiaiden rokottaminen olisi taloudellisesti kannattavaa em. maksuhalukkuus-rajalla, mutta seksuaalielämänsä aloittaneille

tai HPV-infektion sairastaneille rokotus ei ollut kustannusvaikuttavaa. (Burger, Sy, Kristianssen & Kim 2014; 2015.)

4.2.3 Saksassa

Schobert, Remy ja Schoeffski (2012) julkaisivat artikkelinsa “Cost-effectiveness of vaccination with a quadrivalent HPV vaccine in Germany using a dynamic transmission model” Health Economics Review -lehdessä. Tutkimus otti kantaa nelivalenttisen HPV-rokotteen kustannusvaikuttavuudesta kolmannen osapuolen eli maksajan näkökulmasta. Vuodesta 2007 lähtien Saksassa on suositeltu ja julkisesti rahoitettu 12–17 -vuotiaiden tyttöjen HPV-rokotuksia. Aikaisemmat taloudelliset arviointitutkimukset oli toteutettu käyttämällä staattista mallinnusta, joka ei huomionnut HPV-infektion muutosta ajan kuluessa eikä näin ollen tarjonnut riittäviä perusteluja nykyiselle rokotussuositukselle. Siksi haluttiin selvittää terveysvaikutuksia ja taloudellisia vaikutuksia dynaamisella mallilla, jotta saataisiin evidenssiä HPV-rokotuksen kustannusvaikuttavuudesta koko ikäluokassa 12 – 17 -vuotiailla. Tutkimuksessa sovellettiin valmista matemaattista mallia, jota oli aikaisemmin käytetty jo Yhdysvalloissa, Iso-Britanniassa, Meksikossa sekä Norjassa. (Schobert, Remy & Schoeffski 2012.)

Tutkijoiden mukaan dynaaminen malli kuvaa paremmin HPV-infektion leviämistä ja syövän esiintymistä väestössä. Matemaattisen malliin parametreiksi otettiin: väestötilastollista dataa (Saksan liittovaltion tilastoista), sukupuolikäyttäytymistä kuvaavaa dataa, kohdunkaulan syöpäseulonnat, luontainen immunitaetti sekä HPV:n aiheuttamien sairauksien hoitomenetelmät. Saksalaisen datan puuttuessa sukupuolikäyttäytymistä mallinnettiin Iso-Britannian tilastotietojen avulla. Mielenkiintoisena yksityiskohtana tutkijat raportoivat, ettei Saksassa ollut julkisesti saatavilla rekisteröityä tietoa kohdunkaulan syöpään menehtyneiden naisten määrästä syövän levinneisyyden ja iän mukaan luokiteltuna. Tämä tieto on rokotustutkimuksen kannalta olennainen, sillä taloudellinen rokotetutkimus perustuu iän mukaiseen sairastumistodennäköisyyteen. (Schobert ym. 2012.)

Kustannuksia huomioitiin nyt vain maksajan kannalta, jonka perusteella tuottavuuskustannukset ja potilaan aikakustannukset jätettiin huomiotta. Kustannusarviot perustuivat Saksassa aiemmin tehtyihin kustannustutkimuksiin sekä saksalaiseen terveyden ja teknologian arviointiraporttiin.

Tutkimuksessa huomioitavia suoria kustannuksia laskettiin kertyvän seulonnoista, kohdunkaulan diagnostisista hoidoista, kohdunkaulan syöpähoidoista ja kondylooman sekä genitaalisten syylien hoidoista. Erityistä tässä tutkimuksessa oli, että kondylooman ja genitaalisten syylien hoitokustannukset huomioitiin sekä naisilla että miehillä. Kolmen HPV-rokoteannoksen kustannukseksi arvioitiin 451,2 euroa (150,4 euroa/annos). Terveysyötyjen arvot perustuivat Yhdysvalloissa kerättyyn olemassa olevaan dataan, joten vaikuttavuutta ei tässä tutkimuksessa erikseen selvitetty. Alin hyötypaino estimoitiin tässä tutkimuksessa laajan kohdunkaulan syövän tapauksille, joka oli 0,48. Vähiten elämänlaatuun vaikutti lievin kohdunkaulan solumuutos sekä genitaaliset syyllät molempien sukupuolten kohdalla, joissa laatupaino oli 0,91. Terveysvaikutuksia ja kustannuksia diskontattiin molempia 3 %:lla. (Schobert ym. 2012.)

Terveysdenhuollon maksuhalukkuutta ei ole Saksassa määritelty ja siksi tässä tutkimuksessa käytettiin NICE:n määrittelemää rajaa 50 000 euroa/lisä-QALY. Herkkyysanalyysissä todettiin, että tulokset olivat erittäin herkkiä diskonttokorolle, määritellylle rokotesuojalle sekä lasketuille terveysvaikutuksille (utility). Tästä huolimatta kustannukset jäivät alle 50 000 euroa/lisä-QALY, joten HPV-rokotusten todettiin olevan taloudellisesti kannattavia 12-17 ikäryhmän tytöille. Ainoastaan HPV-tyyppien 16 ja 11 sairauksien rokotevaikutukset olivat kalliimpia kuin niiden aiheuttamien sairauksien hoitokustannukset, eli ICER:n mukaan laskettua arvo näiden kohdalla kääntyi hoitokustannusten voitoksi. Mutta koska kokonaistulos jäi alle WTP:n, todettiin että rokottaminen olisi kannattavaa. Mallin ennusteen mukaan rokote ehkäisisi kohdunkaulan syöpätapauksista 65 % ja kondylooma/syyllätapauksista naisilla 70 % ja miehillä 48 %. (Schobert ym. 2012.)

4.2.4 Itävallassa

Itävalta on Euroopan edistyneimpiä maita HPV-rokotusten suhteen. Syksyllä 2014 se otti ensimmäisten joukossa käytännöksi myös poikien rokottamisen nelivalenttisella rokotteella. Bresse, Goergen, Prager & Joura (2014) julkaisivat artikkelin “Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis”, jossa selvitetään universaalien HPV-rokotuksen kustannusvaikuttavuutta maksajan eli yhteiskunnan näkökulmasta. Ydinajatuksena oli, että vaikka tyttöjen rokottaminen suojaa myös poikia, niin laumasuoja on huomattavasti parempi, mikäli rokote tarjotaan universaalisti. Näin saadaan

parhaiten katkaistua papilloomaviruskierre, joka nykyisen tutkimustiedon valossa aiheuttaa laajasti erilaisia syöpäkasvaimia molemmille sukupuolille.

Bresse ym. (2014) käyttivät aikaisemmin kehitettyä matemaattista mallia estimoidakseen universaalin HPV-rokotuksen vaikutuksia yhdessä kohortissa. Tutkimuksessa verrattiin rokottamista rokottamattomaan tilanteeseen. Matemaattisena mallina käytettiin dynaamista transmissiomallia, johon estimoitiin kliinistä dataa aikaisemmista tutkimuksista sekä väestötilastollista informaatiota (mm. kuolleisuuslukuja). Itävaltalaisten sukupuolikäyttäytymisestä oli tietoa saatavilla hyvin niukasti, joten malliin lisättiin brittitutkijoiden dataa seksuaalikäyttäytymisestä. Mallissa huomioitiin myös kohdunkaulan seulontamääriä, syöpätapausten määrää, genitaalisyylätapausten määrää sekä rokotteen tehokkuustietoja.

Tutkimuksessa keskityttiin vain suoriin kustannuksiin, vaikka tutkijat kommentoivat epäsuorien kustannusten (eli tuottavuuskustannusten) olevan tärkeässä asemassa syövän taloudellisissa arvioinneissa. Rokotuskustannuksiksi laskettiin 120 euroa/annos. Kohdunkaulan syöpähoitojen yksikkökustannukset saatiin selville, mutta muiden syöpien osalta (anaali-, siitin-, vulva- ja emätinsyöpä) kustannuksia jouduttiin arvioimaan ja suhteuttamaan kohdunkaulan syöpähoidon kustannuksiin. Kondylooman ja genitaalialueiden syylien hoitokustannukset estimoitiin saksalaisesta tutkimuksesta. QALY:jen laskemiseksi hyötyjä arvioitiin niin ikään saksalaisen tutkimuksen avulla, joiden painokertoimet noudattivat kansainvälistä kirjallisuutta. Esimerkiksi kohdunkaulan syövästä selvinneet saivat QALY-kertoimen 0,76, kun vakavan genitaalialueen syövän kanssa elävät miehet ja naiset saivat alimmillaan kertoimen 0,48. Tutkimuksessa käytettiin 3 % diskonttokorkoa sekä kustannuksiin että hyötyihin. Vaikutuksia arvioitiin 100 vuoden aikajänteellä. (Bresse ym. 2014.)

Tuloksina esitettiin, että universaalilla rokottamisella voitaisiin estää vuosittain 121 syöpätapausta miesten ja 310 syöpätapausta naisten keskuudessa. Syöpätaakka vähenisi näin ollen miehillä 71 % ja naisilla 75 %. Taloudellisesti arvioiden yhden kohortin rokottaminen maksaisi 10 033 euroa/lisä-QALY vaihteluvälin ollessa 2530 – 21 075 euroa/lisä-QALY. Näin ollen molempien sukupuolten rokottaminen on kustannusvaikuttavuudeltaan erittäin kannattavaa, sillä WTP-raja Itävallassa asetetaan 30 000 euroon/lisä-QALY. Taulukko 5 näyttää selvästi, miten rokotuksen ICER laskee, kun huomioitiin kondyloomatapaukset ja tavallisimmat syöpäkasvaintyyppit, joita HPV-tyypit 6/11/16/18 aiheuttavat.

Taulukko 5. Kustannus-vaikuttavuusanalyysi tyttöjen ja poikien rokottamisesta verrattuna rokottamattomaan tilanteeseen (Bresse ym. 2014)

<i>HPV-tyyppien 6 / 11 / 16 / 18 aiheuttamat sairaudet</i>	<i>Kumulatiivinen ICER, ilmaistuna euroa/QALY</i>
Kohdunkaulan syöpä	26 701
Emättimen syöpä	26 279
Ulkosynnyttimien syöpä	25 567
Genitaaliset syylät (kondylooma)	15 820
Anaalialueen syöpä	13 850
OSCC (Kaulan ja suun alueen syöpäkasvaimet)	10 136
Siittimen syöpä	10 033

Herkkyysanalyysissä havaittiin, että tuloksien epävarmuutta eniten lisäsivät: käytetty diskonttokorko, sairauksien estimoidut kustannukset, rokotesuojan kesto, rokotteen hinta ja QALY:jen muutos. Tutkijat totesivat, että tulokset olivat hyvin linjassa aikaisempiin tuloksiin, kuten esimerkiksi Tanskassa, Australiassa, Kanadassa ja Yhdysvalloissa tehtyihin analyyseihin. (Bresse ym. 2014.)

4.3 Tutkimusraporttien kriittistä tarkastelua

Julkaistujen taloudellisten arviointien tulokset eivät aina ole pysyviä, sillä teknologian ja lääketieteen kehitys saattaa muuttaa saatuja tuloksia ajan saatossa. Myös taloustilanteet, markkinahinnat ja arvostukset ovat ajassa muuttuvia. Terveystieteiden päätöksentekijöiden pitää varmistua siitä, että tutkimustulokset ovat luotettavia ja niitä voidaan soveltaa päätöksentekohetkellä oleviin tilanteisiin. Tutkimusten kriittinen tarkastelu lisää tulosten luotettavuutta ja yleistettävyyttä. (Drummond ym. 2015.)

Tässä tutkielmassa käytetään tutkimusten analysointiin Drummond ym. (2015) tarkastuslistaa, jonka avulla taloudellisten arviointitutkimusten kriittinen tarkastelu on helpompaa ja luotettavampaa. Drummond ym. (2015) esittämä tarkastuslista valikoitui tämän tutkielman käyttöön, sillä siinä huomioidaan sekä diskonttaaminen että kustannusten esittäminen. Tavoitteena on kyetä perustellusti vastaamaan tarkastuslistan jokaiseen kohtaan KYLLÄ, EI tai EI OSAA SANOA. (Drummond ym. 2015, 41 – 64.)

Drummond ym. (2015, 42 – 43) esittämä kriittisen analyysin tarkastuslista:

1. Esitettiinkö tutkimuskysymys hyvin määriteltynä ja sellaisessa muodossa, johon valitulla metodilla voidaan vastata?
2. Oliko kilpailevia vaihtoehtoja kuvattu riittävän kattavasti?
3. Oliko intervention (tässä tapauksessa rokotusohjelman) tehokkuus/vaikuttavuus vakiintunut?
4. Olivatko kaikki tärkeät ja olennaiset kustannukset sekä vaikuttavuudet tunnistettu?
5. Mitattiinko kustannuksia ja vaikuttavuuksia asianmukaisissa yksiköissä (esimerkiksi hoitoon kuluva aika tunteina, menetetty työaika päivinä, saavutetut lisäelinvuodet)?
6. Olivatko kustannukset ja vaikuttavuudet arvioitu uskottavasti?
7. Sopeutettiinkö kustannukset ja terveysvaikutukset aikaan (diskonttaus)?
8. Olivatko inkrementaaliset kustannukset ja vaikuttavuudet esitetty vaihtoehtoisella tavalla?
9. Oliko kustannusten ja vaikutusten estimaattien epävarmuus selvitetty asianmukaisesti?
10. Selvisikö esityksestä ja tutkimustulosten keskustelusta kaikki olennaiset asiat lukijalle?

Tarkempaan kriittiseen analyysiin valikoitui neljä tutkimusta (suomalainen tutkimus mukaan lukien), jotka kaikki ovat eri maista. Analyysiin valikoituneet tutkimukset on esitelty luvussa 4.1 ja 4.2. Tarkoituksena on pyrkiä löytämään esitellyistä tutkimuksista mahdolliset vahvuudet ja

heikkoudet, mutta ei tarttua ylikriittisesti yksityiskohtaisuuksiin. Taulukossa 6 nähdään, miten tarkastuslistan kysymyksiin on vastattu. Jäljempänä tekstissä perustellaan tarkemmin annettuja vastauksia siten, että esitetyn kysymyksen jälkeen seuraa vastaukset jokaisesta tutkimuksesta erikseen, jonka jälkeen siirrytään seuraavaan kysymykseen.

Taulukko 6. Tutkimusanalyysissa annetut vastaukset tarkastuslistan kysymyksiin

<i>ANALYSOITAVA TUTKIMUS</i>	<i>Suomi (KRAR, perusanalyysi 2011)</i>	<i>Norja (Burger ym. 2014)</i>	<i>Saksa (Schobert ym. 2012)</i>	<i>Itävalta (Bresse ym. 2014)</i>
TARKASTUSLISTAN KYSYMYS				
1. Esitettiinkö tutkimuskysymys hyvin määriteltynä ja sellaisessa muodossa, johon valitulla metodilla voidaan vastata?	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
2. Oliko kilpailevia vaihtoehtoja kuvattu riittävän kattavasti?	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ / EI
3. Oliko rokotusohjelman tehokkuus/vaikuttavuus vakiintunut?	KYLLÄ	EI OSAA SANOA	KYLLÄ	EI OSAA SANOA
4. Olivatko kaikki tärkeät ja olennaiset kustannukset sekä vaikuttavuudet tunnistettu?	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
5. Mitattiinko kustannuksia ja vaikuttavuuksia asianmukaisissa yksiköissä?	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
6. Olivatko kustannukset ja vaikuttavuudet arvioitu uskottavasti?	KYLLÄ	KYLLÄ	EI OSAA SANOA	EI OSAA SANOA
7. Sopeutettiinkö kustannukset ja terveysvaikutukset aikaan (diskonttaus)?	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
8. Olivatko inkrementaaliset kustannukset ja vaikuttavuudet esitetty vaihtoehtoisella tavalla?	EI	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
9. Oliko kustannusten ja vaikutusten estimaattien epävarmuus selvitetty asianmukaisesti?	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ
10. Selvisikö esityksestä ja tutkimustulosten keskustelusta kaikki olennaiset asiat lukijalle?	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ	KYLLÄ

1. Esitettiinkö tutkimuskysymys hyvin määriteltynä ja sellaisessa muodossa, johon valitulla metodilla voidaan vastata?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

KRAR-raportissa tutkimuskysymyksiä alkuoletuksineen oli kaikkiaan 10, mutta perusanalyysi keskittyi tyttöjen HPV-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuteen, joten tutkielman kriittinen analyysi koskee perusanalyysin osuutta. Perusanalyysissa tutkimuskysymyksenä oli: Mikä on tyttöjen rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus kohdunkaulan syövän ja kondylooman näkökulmasta? Metodina käytettiin KVA:ta, joka tehtiin erikseen kaksivalenttiselle rokotteelle ja nelivalenttiselle rokotteelle. Tutkimuksessa käytettiin tutkimusryhmän konstruoimaa matemaattista mallia, joka oli dynaaminen kombinaatiomalli. Tutkimusraportissa selvitettiin mallin rakentaminen ja siihen valitut parametrit. Alkuoletuksena oli 80 % rokotuskattavuus ja rokotussuojaksi arvioitiin 20+20 vuotta. Tutkimus tehtiin yhteiskunnan näkökulmasta ja avuksi julkisen sektorin päätöksentekijöille.

Norja (Burger ym. 2014): KYLLÄ

Tutkimuskysymys oli kaksiosainen. Ensimmäisenä tavoitteena oli arvioida inkrementaalisia kustannuksia ja hyötyjä catch-up –rokotusohjelmassa toteutettuna vuoden viiveillä aina 26 ikävuoteen asti, samalla huomioiden HPV:n aiheuttamat sairaudet naisissa sekä laumaimmunitteetin vaikutukset molemmissa sukupuolissa. Toissijainen tavoite oli tutkia vaihtelevan rokotussuojan kustannusvaikuttavuutta sellaisten naisten osalta, joilla oli papilloomaviruksiin liittyvää sairaushistoriaa. Voidaankin todeta, että tutkimuskysymys on melko laaja ja vaatii useamman mallin käyttöä sekä monien parametrien estimointia. Metodeiksi tutkijat valitsivat dynaamisen transmissiomallin, saadakseen esiin kumulatiivisen suorien ja epäsuorien hyötyjen vähenemisen eri kohorttien kohdalla. Toisena mallina käytettiin mikrosimulaatiomallia, jonka avulla saatiin esiin HPV:n aiheuttamat kohdunkaulan syöpätapaukset. Markov-mallin avulla saatiin mallinnettua muiden syöpien esiintymistiheyttä. Tutkimuksen näkökulma oli yhteiskunnallinen.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Tutkimuskysymystä ei suoranaudessa kysymysmuodossa raportista löydy. Tutkimuksen tarkoitus kuitenkin selviää heti alkuriveillä. Saksassa on aikaisemmat kustannusvaikuttavuustutkimukset toteutettu staattisella mallilla, joka ei osoita riittävää vaikuttavuutta yli 12-vuotiaiden tyttöjen rokottamiselle. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli dynaamisen transmissiomallin avulla esittää kustannusvaikuttavuus koko rokotusikäryhmän eli 12–17 –vuotiaiden tyttöjen osalta. Tämän lisäksi herkkyysanalyysissä selvitettiin rokotuskattavuuden merkitystä sairastuvuuteen ja tautikuolemiin.

Tutkimuksessa käytettiin valmista dynaamista mallia, joka sovitettiin saksalaiseen kontekstiin. Mallin sovitusprosessi oli selkeästi ja perustellusti kuvattu. Tutkimus suoritettiin kolmannen osapuolen, eli maksajan (yhteiskunnan) näkökulmasta.

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ

Tutkimuskysymyksenä esitettiin: ”Kuinka paljon HPV-tyyppien 16/18 aiheuttamia sairauksia voidaan estää, mikäli nelivalenttinen rokote tarjotaan yhdessä kohortissa kaikille 9-vuotiaille lapsille?” Tutkimus tehtiin maksajan, eli yhteiskunnan kannalta. Matemaattisena mallina käytettiin valmista dynaamista transmissiomallia, joka kalibroitiin itävaltalaiseen tutkimusasetelmaan sopivaksi. Tutkijat selvittivät, mitkä muuttujat malliin estimoitiin ja perustelivat valintansa. Hyötyjen arviointiin käytettiin saksalaisia ikäkohtaisia hyötyarvioita, joille annettiin painoarvot itävaltalaisen KUA-analyysin perusteella. Alkueletuksena oli 80 % rokotuskattavuus, mutta tuloksia esitettiin myös 50 % rokotuskattavuudella.

2. Oliko kilpailevia vaihtoehtoja kuvattu riittävän kattavasti?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

Tutkimus selvitti kustannusvaikuttavuutta sekä rokottamattomassa tilanteessa (eli sen hetkinen todellisuus) että rokotusohjelman toteutuessa tyttöjen kohdalla. Perusanalyysi kuvasi hyvin, miten eri sairauksien hoitokustannuksien lasku ajan mittaan muuttaa rokotusohjelman kustannuksia säästäväksi. Huomiota kiinnitettiin myös siihen, että aluksi rokotusohjelman kustannukset ylittävät vältettyjen tautitapausten hoitokustannukset.

Norja (Burger ym. 2014): KYLLÄ

Tutkimuksessa verrattiin tutkimushetkellä käytössä olevaa 12-vuotiaiden tyttöjen kolmen annoksen rokotusohjelmaa erilaisiin catch-up –skenaarioihin. Tutkimusraportissa esitettiin selkeästi kaikki strategiat vaihdellen catch-up –rokotuskohortteja: 18 – 20 ikävuotta, 18 – 22 ikävuotta, 18 – 24 ikävuotta ja 18 – 26 ikävuotta.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Tutkimuksessa verrattiin kahta tilannetta: nykyisillä seulontakäytännöillä rokotusten puuttuessa ja nykyisillä seulontakäytännöillä rokotusten kanssa. Rokotetussa tilanteessa malli ennusti, että 80 vuoden kuluttua rokottamisen aloittamisesta lukien kohdunkaulan syöpätapauksia olisi 65 % vähemmän (1500 tapausta/vuosi). Myös syöpäkuolleisuus vähenisi 64 % (380 kuolemantapausta

vähemmän/vuosi). Lisäksi raportissa kuvattiin sairastuvuutta tämänhetkisen rokotuskattavuuden tilanteessa ja esitettiin herkkyysanalyysin avulla rokotuskattavuuden kasvun vaikutuksia syöpäkuolleisuuteen sekä sairastavuuteen.

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ/EI

Tutkimuksessa verrattiin matemaattisen mallin avulla koko kohortin rokottamista rokottamattomaan tilanteeseen. Valitut skenaariot oli kuvattu asianmukaisesti ja tulosten valossa molempien tilojen seuraukset tulivat hyvin esiin. Rokotteen vaikuttavuudesta kertoi se, että yli 70 % syöpätapauksista voitaisiin kokonaan välttää. Tuloksia lukiessa olisi ollut mielenkiintoista nähdä universaalisti tarjotun rokotuksen vertailu myös sen hetkiseen rokotustilanteeseen Itävallassa, jossa vain kohortin tytöt rokotettiin HPV:tä vastaan. Tämän hetkisen rokotusohjelman mukaista sairastavuustilannetta ei tutkimuksessa kuvattu lainkaan.

3. Oliko rokotusohjelman tehokkuus/vaikuttavuus vakiintunut?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

HPV-rokotuksia on tarjottu Euroopassa jo vuodesta 2006 saakka, ja rokotusohjelmien vaikuttavuutta on arvioitu matemaattisten mallien avulla jo 1990-luvulta asti. HPV-rokotusohjelmien vaikuttavuudesta oli vuoteen 2011 mennessä saatu tilastollista näyttöä Australiasta, Yhdysvalloista ja useista Euroopan maista. Näiden tietojen perusteella oli odotettavissa, että myös suomalaiset tulokset olisivat kustannusvaikuttavia ja tulokset tämän perusteella vakiintuneita.

Norja (Burger ym. 2014): EI OSAA SANOA

Tutkijoiden mukaan tämä tutkimus oli ensimmäisiä, joka arvioi viivästettyä väliaikaista rokotusohjelmaa siirtomallin avulla (s.211). Vaikka useammassa maassa on käytössä catch-up – rokotusohjelma ja rokotettavien yläikärajaa on tutkittu erilaisten mallien avulla, ei rokotusiän kynnsarvosta ole edelleenkään yksimielisyyttä (Harrell, Chesson & Markowicz 2015). Tanskassa ja Australiassa rokotetaan catch-up –tyylillä 19-vuotiaat ja sitä nuoremmat. Vaikka samansuuntaisia tuloksia on saatu myös muista catch-up –ohjelmien kustannusvaikuttavuuden tutkimuksista, ei voida sanoa rokottamisen yläikärajan 22 vuoteen olevan vakiintunut tulos.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Useissa tutkimuksissa on todettu, että 9-15 -vuotiaiden tyttöjen HPV-rokotukset ovat kustannusvaikuttavia sekä kaksivalenttisella että nelivalenttisella rokotteella. Tässä tutkimuksessa haluttiin osoittaa, että 12–17 -vuotiaiden tyttöjen rokottaminen on niin ikään kannattavaa ja tulokset olivat linjassa aikaisempiin. Raportissa arvioitiin, että rokottamisen kustannus olisi ainoastaan 5525 euroa/lisä-QALY ja 10 205 eroa/lisäelinvuosi. Perusteena esitettiin, että nämä molemmat luvut asettuvat selvästi alle NICE:n kynnsarvon.

Itävalta (Bresse ym. 2014): EI OSAA SANOA

Nelivalenttisen HPV-rokotusohjelman vaikuttavuutta on tutkittu paljon ja tulokset ovat vakiintuneita tyttöjen rokottamisen näkökulmasta, sillä pääosassa tutkimuksia todetaan tyttöjen rokottamisen olevan kustannusvaikuttavaa. Vuodesta 2006 tarjotun rokotteen teho on vahvistettu väestötasolla sekä pitkäaikaisten sairauksien (kohdunkaulan syöpä, papillomatoosi) että lyhytaikaisien sairauksien (HPV-infektiot, kondylooma, genitaalialueen syyliät) osalta. Tämän tutkimuksen lähtökohtana on Yhdysvalloissa (vuonna 2011), Kanadassa (vuonna 2012) ja Australiassa (vuonna 2013) annetut suositukset poikien rokottamisesta nelivalenttisella HPV-rokotteella. Poikien rokottamisen vaikuttavuutta tutkitaan parhaillaan ympäri maailmaa ja vaikka tulokset ovat olleet universaalien rokotusohjelman kannalla, ei varmuudella voida sanoa tulosten olevan vakiintuneita. Uusimman tutkimuksen pääpaino näyttää olevan nonavalenttisessa (9-valenttinen), uuden sukupolven rokotteessa (Salo 2017).

4. Olivatko kaikki tärkeät ja olennaiset kustannukset sekä vaikuttavuudet tunnistettu?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

Rokotusohjelman kustannuksia arvioitaessa huomioitiin seulontanäytteiden (papa-koe) kustannukset. Myös kondyloomien, syövän ja syövän esiasteiden hoitokustannukset estimoitiin yksikkökustannusten avulla. Kustannuksina huomioitiin myös tautitapausten kohdalla menetetyt elinvuodet ja menetetyt laadukkaat elinvuodet. Rokotusohjelman oletettiin siis tuovan lisäelinvuosia ja laatupainotettuja elinvuosia. Menetettyjä elinvuosia ja menetettyä elämänlaatua estimoitiin aikaisemmin tehtyjen tutkimusten, kyselyjen ja rekisteritietojen avulla. Erityistä tutkimuksessa oli, että menetetyt terveyshyödyt ilmoitettiin muutoksina laatupainossa eri tautitapausten kohdalla ja syövän levinneisyysasteen mukaan.

Norja (Burger ym. 2014): KYLLÄ

Tutkimuksessa huomioitiin suoria terveydenhuollon kustannuksia kaikkien kahdeksan sairauden osalta. Kustannukset hoitomenetelmien, lääkärivastaanottojen ja sairaalahoidon osalta estimoitiin erikseen. Lisäksi oli laskettu myös kuljetusten kustannukset sekä potilaan aikakustannukset. Kustannuksia oli arvioitu laajasti monesta näkökulmasta, mutta tuottavuuskustannukset jätettiin huomiotta. Menetettyjen elinvuosien määrää estimoitiin rekisteritietojen avulla. Menetettyjä hyötyjä elämänlaadussa estimoitiin muodostamalla laatuainot eri tautitapauksille.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Kustannuksia arvioitiin saksalaisten tilastojen sekä aikaisempien tutkimusten valossa. Kustannuksissa ei huomioitu tuottavuuskustannuksia eikä potilaan aikakustannuksia. Mikäli nämä olisi analyysissa estimoitu, olisivat tulokset saattaneet muuttua. Vaikuttavuutta arvioitiin kirjallisuuden perusteella ja laatuainot olivat alimmillaan 0,48 ja korkeimmillaan 0,91.

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ

Tutkimuksessa selvitetään rahoittajan näkökulmaa, mikä näkyy vain suorien kustannusten huomioinnissa. Tutkijat kuitenkin mainitsevat, että tuottavuuskustannukset ovat merkittävässä asemassa syövän taloudellisessa arvioinnissa. Useita kustannustekijöitä oli jouduttu arvioimaan joko muiden tutkimusten tai sairauksien hoidon kautta. Tämä oli melko yllättävää, sillä hoidon yksikkökustannukset ovat ainakin Pohjoismaissa tilastoitu tarkasti NordDRG-taulukoiden avulla. QALY-arvojen painokertoimet oli esitetty selkeästi ja niiden käyttö perusteltiin raportissa hyvin.

5. Mitattiinko kustannuksia ja vaikuttavuuksia asianmukaisissa yksiköissä?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

Kaikki kustannukset ilmoitettiin euroissa. Hoidon yksikkökustannuksina käytettiin vuoden 2008 kustannustietoja ja aikakustannukset sisältyivät hoidon yksikkökustannuksiin. Saavutetut lisäelinvuodet ilmaistiin yksikössä euroa/lisä-QALY. Tuottavuuskustannuksia ei tutkimuksessa huomioitu lainkaan.

Norja (Burger ym. 2014; 2015): KYLLÄ

Kaikki kustannukset ilmoitettiin Norjan kruunuina (NOK) vuoden 2010 hintatasossa. Näin ollen muunnoksen US dollareiksi tehtiin vuoden 2010 vaihtokurssia käyttäen (1 dollari = 6,05 NOK). Saavutetut lisäelinvuodet oli ilmoitettu NOK/lisä-QALY (US dollaria/lisäQALY). Tarkemmat

tiedot tämän tutkimuksen kustannuksista oli julkaistu jo aikaisemmissa tutkimusraporteissa (ks. Burger, Sy, Nygård, Kristiansen & Kim 2014; Burger, Ortendahl, Sy, Kristiansen & Kim 2012)

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Tutkimuksessa kustannukset esitettiin euroina, mutta vuotuinen hintataso ei tutkimusraportista selviä. Saavutetut laadukkaat lisäelinvuodet ilmoitettiin euroa/lisä-QALY ja saavutetut lisäelinvuodet euroa/LYG (LYG tarkoittaa lisäelinvuotta, jonka laadulla ei ole merkitystä).

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ

Tutkimusraportissa selvitettiin QALY-arvojen taustat ja mitatut yksiköt olivat asianmukaiset. Kustannukset ilmoitettiin euroina, ja ICER esitettiin yksikössä euroa/lisä-QALY. Hoitokustannusten hintoina käytettiin vuoden 2012 hintatasoa, jota korjattiin OECD:n määrittämällä deflaatiokertoimella. Koska hoitokustannuksia arvioitiin muiden tutkimusten avulla, ei aikakustannuksia raportoitu lainkaan.

6. Olivatko kustannukset ja vaikuttavuudet arvioitu uskottavasti?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

Hoidon kustannukset saatiin yksikkökustannusten avulla kerrottuna käytön määrällä. Hoidon yksikkökustannukset saatiin Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin kustannustiedoista sekä Stakesin ”Terveystieteiden yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006” -julkaisusta. Vaikuttavuuden arviointi on kuvattu raportissa hyvin, vaikka pääosin tutkimuksessa turvauduttiin aikaisempiin tuloksiin. QALY-arvojen estimointi perustui kuitenkin osittain myös suomalaiseseen tutkimukseen.

Norja (Burger ym. 2014; 2015): KYLLÄ

Aikaisempien tutkimusten perusteella tehdyt kustannusarviot olivat uskottavia. Hoitojen kustannuksia on arvioitu DRG-taulukoiden ja Norjan rekisteritietojen perusteella. Hoidon yksikkökustannuksiin on laskettu hoitotarvikkeet, -menetelmät ja hoitohenkilökunnan käyttämä aika. Myös potilaan aikakustannukset on estimoitu. Vaikuttavuuksien laskemisessa on käytetty aikaisempia tutkimustietoja sekä Norjan rekisteritietoihin perustuvia QALY-arvoja, joten ne voidaan todeta uskottavasti arvioituiksi.

Saksa (Schobert ym. 2012): EI OSAA SANOA

Koska kustannustiedot olivat maakohtaisia, ne on todettava uskottaviksi. ”Lainatun” matemaattisen mallin kalibrointi perusteltiin hyvin, mutta seksuaalikäyttäytymisen siirtäminen Iso-Britanniasta oli hieman hämmentävää. Dynaaminen transmissio mallintaa seksuaalikäyttäytymisen kautta HPV-infektion leviämistä ja mahdollisen laumasuojan vaikutuksia. Ovatko maat todella tässä suhteessa vertailtavissa? QALY:jen painokertoimet myötäilevät melko hyvin aikaisempia tutkimuksia, joten elämänlaadun väheneminen eri sairauksien myötä näyttää uskottavalta arviolta.

Itävalta (Bresse ym. 2014): EI OSAA SANOA

Kustannukset oli arvioitu pääosin saksalaiseen HPV-rokotustutkimukseen vedoten ja vain joitakin kustannustekijöitä saatiin suoraan itävaltalaisista rekistereistä. On ymmärrettävää, että naapurimaassa tehtyä tutkimusta käytetään hyväksi, mutta lukiessa tutkimusraporttia jää lukija helposti miettimään, olisivatko kustannukset olleet Itävallassa ainakin joitakin osin erilaisia. QALY-laatupainot perusteltiin muiden tutkimusten avulla. Uskottavuuden voidaan todeta olevan hiukan epävarmalla pohjalla.

7. Sopeutettiinkö kustannukset ja terveysvaikutukset aikaan (diskonttaus)?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

KRAR käytti diskonttauskorkona 3 %:a sekä kustannuksien että terveysvaikutusten kohdalla. Rokotusohjelman esitettiin tuovan säästöjä 100 vuoden aikajänteellä. Raportissa todettiin, että aluksi rokotuskustannukset olisivat suuremmat kuin sairauksien hoitokustannukset, mutta 10 – 30 vuoden aikana rokotusohjelma kääntyisi säästäväksi toimenpiteeksi yhteiskunnan näkökulmasta.

Norja (Burger ym. 2014; 2015): KYLLÄ

Diskonttauskorkona käytettiin 4 % sekä kustannuksille että terveyshyödyille. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuden todettiin laskevan rokotusiän noustessa. Mahdollisia säästöjä arvioitiin jokaisen ikärajan kohdalla aina vuoteen 2050 asti.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Tutkimuksessa käytettiin 3 % diskonttokorkoa sekä terveyshyödyille että kustannuksille. Rokotusohjelman kustannusvaikuttavuuden todettiin nousevan rokotuskattavuuden myötä ja taloudellinen kannattavuus säilyi korkealla, vaikka rokotusikä nousi 17 ikävuoteen. Skenaarioita kuvattiin 100 vuoden aikajänteellä ja tuloksissa esitettiin seuraavaa: 10 vuoden jälkeen rokotuksien

aloittamisesta genitaalisten syylien kustannusvaikuttavuus nousisi huippuunsa, 30 vuoden jälkeen rokotuksien aloittamisesta kohdunkaulan solumuutosten kustannusvaikuttavuus nousisi huippuunsa ja 40 vuoden jälkeen rokotusten aloittamisesta kohdunkaulan syövän kohdalla kustannusvaikuttavuus nousisi korkeimmalle tasolle.

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ

Diskonntauskorkona käytettiin 3 %:a sekä kustannuksille että hyötyvaikutuksille. Rokotusohjelman tuomia säästöjä esitettiin 100 vuoden aikaikkunassa, jolloin kustannusten todettiin laskevan jopa 54 %. Rokotesuojan ajateltiin olevan elinikäinen.

8. *Olivatko inkrementaaliset kustannukset ja vaikuttavuudet esitetty myös vaihtoehtoisella tavalla?*

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): EI

Tutkimusraportissa esitettiin, että rokotteen maksaessa 125-300 euroa sen kustannusvaikuttavuus olisi 2500 – 20 000 euroa/lisä-QALY. Raportissa ei esitetty ICER-arvoista tehtyä taulukkoa tai kuvaajaa. Myöskään maksuhalukkuuteen ei otettu tarkemmin kantaa. Koska KRAR kuitenkin päätyi suosittelemaan HPV-rokotusohjelman käyttöönottoa, voidaan ajatella, että Suomessa maksuhalukkuus olisi 20 000 euroa/lisä-QALY yläpuolella.

Norja (Burger ym. 2014; 2015): KYLLÄ

Tutkimusraportissa on esitetty selkeästi ICER-arvot eri ikäryhmien rokottamiselle. Selventävänä esitysmuotona on tehty taulukko, johon on määritelty myös WTP-rajat. ICER-arvoja esitettiin lisäksi eri parametrien suhteen ylemmissä ikäryhmissä, jolloin selvästi nähtiin, mitkä kustannustekijät lisäsivät ja mitkä vähensivät kannattavuutta.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Raportissa selvitetään ICER-arvoja melko maltillisesti. Sen sijaan käytetään useampia kuvaajia ja taulukoita selvittämään sairauden vähenemistä rokotusohjelman edetessä. WTP-rajana käytetään NICE:n määrittelemää £30 000/QALY, jonka alittuessa perustellaan rokotusohjelman kannattavuutta.

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ

Tuloksien esityksessä ICER-kustannukset esitettiin hyvin selvästi kumuloidussa taulukossa, jossa eri sairauksien ehkäisyn vaikuttavuus näkyy kustannusten laskuna.

9. *Oliko kustannusten ja vaikutusten estimaattien epävarmuus selvitetty asianmukaisesti?*

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

Yksisuuntaisessa herkkyyssanalyysissa todettiin, etteivät tulokset olleet herkkiä rokotuskattavuudelle. Myös rokottamisen kustannuksia vaihdeltiin 75 eurosta ylöspäin ja todettiin tulosten olevan herkkiä rokottamisen kustannukselle sekä diskonttokorolle. Herkkyyssanalyysissa testattiin myös rokotesuojan pituutta, mutta tulokset eivät olleet herkkiä suojan pituudelle. Raportissa todettiin, että HPV-rokote on kustannusvaikuttava myös 10+10 vuoden suoja-ajalla.

Norja (Burger ym. 2014; 2015): KYLLÄ

Herkkyyssanalyysi raportoitiin yksisuuntaisena, jossa testattiin rokotuskattavuutta, rokoteannoksen hintaa sekä rokotesuojan aikaa. Tulokset olivat jonkin verran herkkiä rokoteannoksen hinnalle. Lisäksi todettiin tulosten olevan herkkiä diskonttokorolle, vain 0 %:n diskonttokorolla oli kannattavaa rokottaa yli 22-vuotiaita naisia. Mikäli rokoteannoksen hinta olisi ollut 50 US dollaria (noin 36 euroa), herkkyyssanalyysin mukaan myös 24-vuotiaiden rokottaminen olisi ollut juuri ja juuri kannattavaa. Rokotuskattavuudella ja rokotesuojalla ei sen sijaan ollut merkittävää vaikutusta tuloksiin.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Tulosten epävarmuutta testattiin yksisuuntaisella herkkyyssanalyysilla, ja todettiin tulosten olevan erittäin herkkiä diskonttokorolle (testaus 0 %:n ja 5 %:n koroilla). Raportissa todettiin, että siitä huolimatta tulokset pysyivät alle valitun WTP-rajan. Sen sijaan muutokset rokotuskattavuudessa tai hoitokustannuksissa eivät aiheuttaneet saatuihin tuloksiin merkittäviä vääristymiä.

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ

Yksisuuntainen herkkyyssanalyysi oli huolella tehty ja raportissa selvitettiin tarkasti, mitkä tekijät aiheuttavat eniten epävarmuutta. Näitä olivat: käytetty diskonttokorko, sairauksien estimoidut kustannukset, rokotesuojan kesto, rokotteen hinta ja QALY:jen muutos. Tuloksia esitettiin myös 50 % rokotuskattavuudella, sillä tulokset eivät olleet herkkiä rokotuskattavuudelle.

10. Selvisikö esityksestä ja tutkimustulosten keskustelusta kaikki olennaiset asiat lukijalle?

Suomi (Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011): KYLLÄ

Tuloksena esitettiin, että HPV-rokotusohjelman toteuttaminen tytöille on kustannusvaikuttavaa kohdunkaulan syövän ja kondyloomatapausten perusteella. KRAR-raportti poikkeaa tavallisesta tutkimusraportista, sillä sen sisältöön kätkeytyy useita tutkimuksia. Tämä teki myös kriittisestä analyysistä normaalia haastavamman. Näin ollen keskusteluosuudessa otetaan kantaa enemmän kuin perusanalyysi antaisi olettaa. Keskustelua käydään hyvin laajasti rokotuksen kustannusvaikuttavuuteen liittyen ja lopussa on selkeä kannanotto, miten HPV-rokotukset tulisi järjestää Suomessa. Rokotusta suositellaan 11-12 –vuotiaille tytöille ja catch-up –rokotusohjelmaa aina 13-15 –vuotiaille tytöille. Esille tulee siis kattavasti kaikki olennaiset asiat.

Norja (Burger ym. 2014; 2015): KYLLÄ

Raportissa esitetty tutkimustulos oli, että catch-up rokotusohjelma alle 27-vuotiaille naisille on taloudellisesti kannattavaa, mikäli rokotettavat eivät ole altistuneet vielä HPV:lle. Mikäli rokote tarjottaisiin taustasta huolimatta kaikille, se olisi kustannusvaikuttavaa 22 ikävuoteen saakka. Keskustelussa tuotiin selvästi ilmi, että kyseessä oli aikaisempaa erikoisempi analyysimalli. Raportin keskusteluosiossa otetaan kantaa myös tutkimuksen rajoituksiin, joita kirjoittajien mukaan olivat seksuaalisen käyttäytymisen mallintaminen ja infektion leviäminen sekä luonnollisen immunitetin arvioinnin haastavuus. Tutkimukseen ei sisällytetty rokotuksen ansiosta tapahtuvaa HPV-infektioiden vähenemistä, mikä saattaisi vahvistaa saatuja tutkimustuloksia tai jopa nostaa catch-up –ohjelman ikärajaa. Keskustelussa otetaan selkeästi kantaa siihen, että norjalaista HPV-rokotusohjelmaa voitaisiin hyvin laajentaa koskemaan nykyistä vanhempia ikäluokkia.

Saksa (Schobert ym. 2012): KYLLÄ

Tutkimuksen tuloksena oli, että nelivalenttinen HPV-rokote on yhteiskunnan kannalta kannattavaa tarjota kaikille 12-17 –vuotiaille tytöille. Keskusteluosuudessa otetaan kantaa tulosten samansuuntaisuuteen staattisella mallilla tehtyihin aikaisempiin saksalaisiin tutkimuksiin verrattuna. Raportissa todetaan myös sairauksien melko nopeaa vähenemistä heti rokotusten aloittamisen jälkeen, ja tutkijat toteavat olevansa tältä osin samalla linjalla Australiassa, Uudessa-Seelannissa sekä Kaliforniassa tehtyyn tutkimukseen. Keskustelussa huomioidaan myös tutkimuksen rajoitteita. Seksuaalikäyttäytymisen siirtäminen suoraan Iso-Britannian mallista oli tutkijoidenkin mielestä epävarmuutta lisäävä tekijä. Samoin mallin kalibrointiprosessin todettiin olevan tutkimuksen

kriittisiä hetkiä, jossa helposti saattaa tapahtua epäjohtonmukaisuuksia. Kustannusten osalta tutkijat toteavat, että tulokset saattaisivat muuttua, mikäli tuottavuuskustannukset huomioitaisiin tutkimuksessa. Tutkimuksessa ei myöskään huomioitu mitään rokotteen haittavaikutuksia, joita joka tapauksessa todellisuudessa esiintyy.

Itävalta (Bresse ym. 2014): KYLLÄ

Raportin keskusteluosuus oli laaja ja käsitteli kattavasti vertailutietoja aikaisempaan tutkimukseen. Tutkijat päättelivät, että universaali HPV-rokotusohjelma aiheuttaisi ylimääräisiä rokotuskustannuksia, mutta säästäisi hoitokustannuksia ja lisäisi sekä elämänlaatua että elinvuosia. Raportin keskustelussa vedetään hyvin yhteen tutkimuksen tulokset ja todetaan universaalien HPV-rokotuksen olevan kansanterveydellisesti ja –taloudellisesti kannattava interventio.

4.4 Yhteenvetoa ja huomioita

Tutkimuksissa esitetyt tutkimuskysymykset olivat pääosin erittäin selkeitä. Ainoastaan Schobert ym. (2012) eivät esittäneet tutkimuskysymystä raportissaan kysymyslauseen muodossa, mutta tutkimuksen tarkoitus tuli kuitenkin hyvin selville. Matemaattisen mallin valinnassa oltiin liikuttavan yksimielisiä, sillä kaikissa tutkimuksissa käytettiin dynaamisen transmission mallia. Kahdessa tutkimuksessa jopa laajennettiin yksinkertaisinta mallia. Norjalaista tutkimusta tehneet Burger ym. rakensivat erittäin laajan, monimutkaisen ja vertaisarvioinninkin mukaan (Harrell ym. 2015) validin mittariston. Suomalaisessa tutkimuksessa huomioitiin transmissiomallin lisäksi progressiomalli, jonka avulla saatiin mallinnettua kohdunkaulan syövän kehittymistä HPV-infektio tartunnan saaneissa naisissa (Vänskä ym. 2013). Nämä kaksi tutkimusta vakuuttivat matemaattisten malliensa osalta, sillä ne oli rakennettu huolellisesti maakohtaiseen käyttöön. Kahdessa muussa tutkimuksessa (Schobert ym. 2012 ja Bresse ym. 2012) matemaattinen malli ”lainattiin” ja kalibroitiin tutkimuskohteeseen sopivaksi. Kuten on edellä todettu, tämä saattaa jo itsessään aiheuttaa epävarmuutta, joten tulosten tulkinnassa on oltava erityisen varovainen sekä saksalaisen että itävaltalaisen tutkimuksen kohdalla. Taulukossa 7 on esitetty tutkielmaan valittujen tutkimusten yhteenvetoa, josta näkee mm. matemaattisten mallien käytön ja tutkimuksista saadut tulokset.

Taulukko 7. Kriittiseen analyysiin valittujen tutkimusten yhteenvedo

	<i>Suomi</i> (<i>Papilloomavirus- tautien torjuntatyöryhmä, perusanalyysi 2011</i>)	<i>Norja</i> (<i>Burger, Sy, Kristianssen & Kim 2014</i>)	<i>Saksa</i> (<i>Schobert, Remy & Schoeffski 2012</i>)	<i>Itävalta</i> (<i>Bresse, Goergen, Prager & Joura 2014</i>)
Matemaattinen malli	Dynaaminen transmissio- ja progressiomalli	Dynaaminen transmissiomalli, mikrosimulaatiomalli, Markov-malli	Kalibroitu dynaaminen transmissiomalli	Kalibroitu dynaaminen transmissiomalli
Erityishuomioita kustannus-tekijöissä	Ei tuottavuus- eikä aikakustannuksia. Yksikkökustannukset saatu maakohtaisista rekistereistä.	Kaikki aikakustannukset huomioitu, tuottavuuskustannuksia ei estimoitu	Ei tuottavuus- eikä potilaan aikakustannuksia. Kustannustiedot maakohtaisesta rekisteristä.	Ei tuottavuus- eikä aikakustannuksia. Kaikki kustannukset estimoitu kirjallisuuden avulla.
Diskonttokorko (%) Terveysyödyt/kustannukset	Molemmat 3 % Tulokset esitetty myös diskonttaamattomina.	Molemmat 4 %	Molemmat 3 %	Molemmat 3 %
Taloudellinen arviointimenetelmä	KVA	KUA	KUA	KUA
Näkökulma	Yhteiskunnan kannalta	Yhteiskunnan kannalta	Yhteiskunnan kannalta	Yhteiskunnan kannalta
Keskeinen tulos	Rokotusohjelman toteuttaminen 11-12 –vuotiaille työille on kustannusvaikuttavaa.	Catch-up rokotusohjelma alle 27-vuotiaille naisille on taloudellisesti kannattavaa, mikäli rokotettavat eivät ole altistuneet vielä HPV:lle.	Nelivalenttinen HPV-rokote on kannattavaa tarjota 12-17 –vuotiaille työille.	Nelivalenttinen universaali rokote on kansanterveydellisesti ja taloudellisesti kannattavaa.

Kaikissa raporteissa selvitettiin hyvin, millaisia eri rokotustilanteita ollaan vertailemassa. Norjalaisessa Burger ym. (2014) tutkimuksessa eri skenaarioita oli jopa neljä, mutta kaikissa muissa tutkimuksissa verrattiin kahden eri rokotustilanteen kustannusvaikuttavuutta. Norjalaisessa Burger ym. (2014) sekä suomalaisessa papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän tutkimuksissa verrattiin

todellista (sen hetkistä) tilannetta uuteen skenaarioon. Kahdessa muussa tutkimuksessa tiloja verrattiin ”epäaitoon” eli rokottamattomaan tilanteeseen, sillä rokotusohjelmahan oli näissä maissa tyttöjen osalta jo käynnissä. Niinpä itävaltalaisen Bresse ym. (2014) ja saksalaisten Schobert ym. (2012) tutkimuksissa olisi voinut odottaa vertailua sen hetkiseen rokotustilanteeseen rokottamattoman sijasta.

Drummond ym. (2015) kysymys kustannusvaikuttavuustulosten vakiintumisesta oli sikäli hankala, että HPV-KVA –tutkimus on suhteellisen tuoretta, eikä täysin vakiintunutta konsensusta ole vielä syntynyt. Analyysissa on kuitenkin verrattu saatuja tuloksia muiden maiden vastaaviin tutkimuksiin ja todettu sen perusteella kahden maan (Suomi ja Saksa) tulokset vakiintuneiksi. Norjalainen catch-up –tutkimus oli sen verran uutta HPV-tutkimuksessa, ettei sitä voinut julistaa sitä vakiintuneeksi. Myös itävaltalaisen tutkimustulos poikien kustannusvaikuttavasta rokottamisesta arvioitiin vakiintumattomaksi.

Kysymykseen tärkeimmistä ja olennaisista kustannuksista jouduttiin tekemään oletuksia, jolloin todettiin kaikkien ottavan asianmukaiset kustannukset sekä vaikuttavuudet analyyseissään huomioon. Ainoastaan tuottavuuskustannusten puuttuminen aiheutti hieman ihmetystä (ks. jäljempänä oleva pohdiskelu). Mitatut yksiköt olivat jokaisessa tutkimuksessa asianmukaiset. Kustannusten ja vaikuttavuuksien uskottavuus sen sijaan jätti lukijan hieman miettelemään. Suomalainen papilloomavirustyöryhmä ja norjalainen Burger ym. (2014) perustivat kustannukset asianmukaisesti maakohtaisiin tilastoihin ja rekistereihin. Sen sijaan saksalaisten Schobert ym. (2012) vaikuttavuuden arvioinnissa ja itävaltalaisen Bresse ym. (2014) kustannusarvioinnissa olisi voinut olla parannettavaa. Itävaltalaiset Bresse ym. (2014) nappasivat tutkimukseensa useimpien hoitojen yksikkökustannuksia Saksasta, joka oli maakohtaisessa tutkimuksessa hieman kyseenalaista. Schobert ym. (2012) tutkimuksessa epäilystä aiheutti matemaattiseen malliin mukaan otettu seksuaalikäyttäytyminen, joka siirrettiin suoraan Iso-Britanniasta.

QALY-arvojen osalta huomioitavaa on, että kaikissa tutkimuksissa hyötyarvot ovat ainakin osittain peräisin kirjallisuudesta ja aikaisemmin tehdyistä tutkimuksista. Onko todella niin, että kokemuksellinen elämänlaatu on verrattain pysyvää ikäluokasta toiseen? Kun terveyden hyötyarvoja kierrätetään tutkimuksesta toiseen, saattaa käydä niin, että käytetyt laaturapainot perustuvat eri kohortin kokemukselliseen hyötyyn kuin mihin tutkimus kohdistetaan. Esimerkiksi HPV-rokotusohjelmien taloudellista arviointitutkimusta on tehty jo tämän vuosituhannen vaihteesta asti, jolloin tämän hetken rokotettavat eivät vielä olleet edes syntyneet.

Kustannuksia ja terveyshyötyjä sopeutettiin ”yli ajan” diskonttaamalla. Vain Burger ym. (2014) käyttivät diskonttokorkona 4 %, kun muilla se oli 3 %. Suomalaisessa tutkimuksessa tyttöjen rokottaminen oli kustannusvaikuttavaa myös nollakorolla. Huomioitavaa tässä on se, että kaikki diskonttasivat kustannuksia ja hyötyjä samalla korolla, kuten Limpscon ym. aikanaan ehdottivat. Saattaisi olla kiinnostavaa tietää, miten tuloksiin olisi vaikuttanut erisuuruiset diskonttokorot terveysvaikutusten ja kustannusten arvioinnissa. ICER-arvoja selvitettiin kaikissa tutkimuksissa. Ainoastaan suomalaisten tutkimuksessa ICER-funktiota tai oletettua WTP-kynnysarvoa ei ole esitetty.

Lukiessa HPV-rokotusohjelmien kustannusvaikuttavuustutkimuksia, huomio helposti kiinnittyy vain saatuihin tuloksiin. Kun tarkemmin lukee herkkyysanalyysseja ja malliin estimoitavia parametreja, huomaa, että tuloksiin voidaan vaikuttaa tahallisesti ja tahattomasti jo mallin kalibrointivaiheessa. Herkkyysanalyysien raporteista nähdään, että monet tulokset ovat erittäin herkkiä käytetylle diskonttokorolle (Bresse ym. 2014; Schobert ym. 2012; Burger ym. 2015). Analysoitavista tutkimusraporteista huomataan, että diskonttokorko on yhtä poikkeusta lukuun ottamatta 3 %, mikä on myös STM:n suosittelema diskonttauskorko. Kustannusten ja terveyshyötyjen diskonttaamisesta käydäänkin jatkuvasti vilkasta keskustelua tutkijoiden joukossa (ks. esim. Westra ym. 2012; Gravelle & Smith 2001; Jit & Mibe 2015).

Diskonttokorkojen ohella myös kustannustekijöiden valinnassa ja estimoinnissa tapahtuvat poikkeamat saattavat vaikuttaa tuloksiin. Näin valituissa tutkimuksissa kävi esimerkiksi rokottamisen tai rokotteen hinnan kohdalla (Schobert ym. 2012; Papilloomavirustautien torjuntatyöryhmä 2011; Burger ym. 2015). Tuottavuuskustannuksia ei huomioitu analysoitavissa tutkimuksissa lainkaan, mikä on melko yllättävää. Yhteiskunnallisesti ajatellen tuottavuuskustannusten luulisi olevan mielenkiintoinen tieto. Drummond ym. (2015) toteavat, ettei epäoleellisia tai epävarmoja kustannustietoja tule sisällyttää analyysiin. Tämän perusteella voisi ajatella, että tuottavuuskustannukset ovat hankalia estimoitavia tai niiden kohdalla saattaa tulla suuria virheitä. Suomessa olevat kattavat rekisteritiedot (esimerkiksi THL, Kela, Stakes, VATT) saattaisivat kuitenkin mahdollistaa luotettavan estimoinnin.

Rokotteiden haittavaikutuksia ei analysoitavissa tutkimuksissa huomioitu lainkaan. Joskus haittavaikutukset sisällytetään tuottavuuskustannuksiin, jolloin huomioidaan esimerkiksi vammautumisesta tai pitkäaikaisesta haitasta aiheutuva tuottavuuden lasku (Luce ym. 1999).

Toisaalta haittavaikutuksia voitaisiin mallintaa myös elämänlaadun kautta (Gold ym. 1996). Kaiken kaikkiaan on yllättävää, ettei Pandemrix-kohun jälkeen tehdyissä tutkimuksissa (Burger ym. 2014; Bresse ym. 2014) ole haittavaikutuksista mitään mainintaa. Kyseisiä narkolepsiatapauksia kuitenkin ilmeni Suomen lisäksi myös muualla Euroopassa.

Analysoitujen tutkimusten mukaan tutkijat joutuvat melko usein turvautumaan aikaisempaan tietoon tai kirjallisuudessa esitettyihin ”totuuksiin”. Erityisesti elämänlaadun parametreja arvioidaan helposti olemassa olevan tiedon valossa, mutta myös kokonaisia matemaattisia malleja ”lainataan” sovitellen niitä tapauskohtaisiin muotteihin. Vaikka tulokset esitetään asiallisesti ”epävarmuuden vallitessa”, niiden luotettavuutta kannattaa lukijana arvioida esimerkiksi tarkastuslistan avulla, jotta mitään olennaista ei jäisi huomaamatta. Tämän rajatun katsauksen perusteella voisi (ironisesti) todeta, että ainakin osa HPV-rokotusohjelmien taloudellisista arviointitutkimuksista noudattaa tutulta kuulostavaa kaavaa: ”jotain uutta, jotain vanhaa, jotain lainattua...”

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Terveystaloustieteessä keskitytään analysoimaan terveysalan markkinoita, sekä erilaisia toimintoja terveyspalvelujen ja -järjestelmien sisällä. Suomessa terveydenhuolto nojaa varsin voimakkaasti julkiseen sektoriin ja yhteiskunnan varojen käyttöä pyritäänkin taloudellisin laskelmin optimoimaan mahdollisimman tehokkaasti. Useimmissa maissa ei haluta määritellä terveydenhuollon maksuhalukkuuskynnystä, vaikka taloustieteellisesti se olisi kustannusten optimoinnin kannalta järkevää. Päätäjille suunnatussa tutkimuksissa esitetään usein ICER-arvoja ja CEA-käyriä, mutta päätöksentekohetkellä periaatteellisetkin raja-arvot joustavat (poliittisen?) tilanteen mukaan.

Kansallisen rokotusohjelman rokotteet ovat yksi oikeudenmukaisimmista terveydenhuollon interventioista. Rokotukset ovat epäpuhtaita julkishyödykkeitä, joiden maksuttomuus perustuu positiivisille ulkoisvaikutuksille. Rokotusten yhteydessä tällä tarkoitetaan laumaimmunitteettia. Hintasubventio onkin helposti perusteltavissa, sillä yhteisössä tarvitaan riittävää rokotuskattavuutta, jotta vaarallisilta tartuntataudeilta voidaan välttyä. Laumasuoja antaa turvaa myös heille, joita ei esimerkiksi perussairaudeen vuoksi voida rokottaa.

Rokotusohjelmien kustannusvaikuttavuutta on tutkittu viime vuosina ahkerasti. Syynä tähän on yhtäältä se, että OECD-maiden yhteisenä tavoitteena on lisätä kustannusvaikuttavuustutkimusta terveydenhuollon eri osa-alueilla. Toisaalta tutkimusten lisääntymistä on vauhdittanut myös se, että rokotteiden tehoa ja tartuntatautien leviämistä pystytään nykyään mallintamaan melko tarkasti matemaattisin ja tilastollisin menetelmin. Taloudellisen tutkimuksen yhtenä tarkoituksena on tarjota päätöksentekijöille työvälineitä ja perusteita päätöksenteon tueksi.

Tutkielman aihe HPV-rokotusohjelman taloudellisesta arvioinnista oli ajankohtainen, mutta melko haastava. Papilloomavirus on kiistatta kohdunkaulan syövän aiheuttaja, mutta myös muut genitaalialueen, peräaukon ja pään alueen syövät ovat ainakin osittain HPV:n syytä. Lisäksi tiedetään, että papilloomavirus leviää herkästi ja tartunnat ovat erittäin yleisiä, eli epidemiologiset perusteet rokottamiselle ovat olemassa. HPV-rokotusohjelmien kustannusvaikuttavuutta on tutkittu maakohtaisesti erilaisilla tutkimusasetelmilla, malleilla ja datalla, joten siksi tieto vaikuttaa olevan hajanaista. Erilaisten tutkimuskatsausten ja -raporttien kautta HPV-rokotusohjelmien ydin-

kysymyksiin pääsee kuitenkin melko hyvin käsiksi. Vakiintunutta tietoa HPV-rokotusohjelmista on rajallisesti ja sen vuoksi tieteellinen keskustelu on vilkasta.

Kuten tutkielman analyysiosuudesta huomataan, rokotusohjelmien taloudellinen arviointi vaatii tekijöiltään laajaa tietämystä kliinisistä tutkimuksista, vaikuttavuuden mittaamisesta, taloudesta, tilastotieteestä ja epidemiologiasta. Tutkimuksen tekeminen vaikuttaa olevan haastavaa erityisesti intertemporaalisten hyötyjen ja kustannusten arvioinnin osalta. Tutkimustulosten epävarmuutta aiheuttavien tekijöiden vuoksi tutkimustuloksia pitää lukea kriittisellä otteella.

Kustannusvaikuttavuustutkimuksen lopputulokseen epävarmuutta tuovat tekijät liittyvät usein joko malliin itsessään tai estimoitaviin parametreihin. Näin kävi myös analyysin kohteena olevien tutkimusten kohdalla, sillä parametreista sekä kustannuksilla että diskonttorolla oli verrattain suuri merkitys lopputuloksen kannalta. Analysoitavista tutkimuksista voi helposti huomata, että kustannustekijöiden valintaa on jouduttu pohtimaan hyvinkin tarkkaan. Kovin vaihteluherkkiä tai muuten epävarmoja kustannustekijöitä ei pidäkään lähteä estimoimaan, vaan ne on syytä jättää mallin ulkopuolelle.

Herkkyysanalyysit auttavat selvittämään, mitkä parametrit saattavat aiheuttaa epävarmuutta tuloksissa. Niiden raportointi ja huomioiminen tulosten esittämisen yhteydessä on erittäin tärkeää. Myös lukijan olisi hyvä tietää, mitä herkkyysanalyysit kertovat ja miksi niitä on käytetty. Tutkimuksenlukutaito onkin toivottavaa etenkin niiden kohdalla, jotka käyttävät tuloksia päätöksenteossaan.

Matemaattisen mallin rakentaminen vaatii paljon dataa ja tilastotieteellistä osaamista. Hyvän mallin rakentamisen sijaan joissakin tutkimuksissa on käytetty valmiita, muissa tutkimuksissa hyväksi todettuja malleja. Tällöin tutkijat joutuvat kalibroimaan matemaattista mallia oman kohdeväestön mukaiseksi, jolloin virheen mahdollisuudet kasvavat. Tämä sudenkuoppa tulisi osata kiertää, sillä nykyään tieto leviää nopeasti niin hyvässä kuin pahassa. Yhtäältä uudet oivallukset ja validit tulokset ovat välittömästi käytettävissä ympäri maailmaa. Toisaalta yksittäiset erehdykset estimoinnissa tai mallin rakennusvaiheessa saattavat muodostua systemaattisiksi virheiksi, jos niitä toistetaan tutkimuksesta toiseen. Näin ollen taloudellisten arviointitutkimusten kriittinen analysointi on todella tarpeellista.

Tutkielmassa on käytetty hyväksi valmista tarkastuslistaa, jonka avulla eri maissa tehtyjä tutkimuksia on analysoitu. Tarkastuslista on asianmukainen keino selvittää tutkimusten vahvuuksia ja heikkouksia, erityisesti silloin kun tutkimuskysymykset ja –asetelmat vaihtelevat keskenään. Tämän tutkielman tarkoituksena oli löytää vastauksia, mitkä tekijät aiheuttavat tuloksissa epävarmuutta ja miten ne on huomioitu eri tutkimuksissa. Siksi tutkielmaan valikoitui Drummond ym. (2015) laatima tarkastuslista, joka keskittyi täysin taloudelliseen arviointiin eikä niinkään teknisiin yksityiskohtiin.

Tarkastuslista on hyvä apukeino, sillä sen avulla voi varmistua siitä, että kaikki olennainen tulee analyysissa huomioitua. Toisaalta tarkastuslista saattaa olla myös liian hallitseva silloin, jos huomio kiinnittyy ainoastaan listan kysymyksiin. Siksi analyysia tehdessä on hyvä välillä irtaantua strukturoidusta mallista ja antaa omille ajatuksille tilaa. Tämä ei ole kovin helppoa etenkin aloittelevalla analyysoijalle.

Tutkielmassa suoritetun kriittisen analyysin perusteella voidaan todeta, että epävarmuuksista huolimatta tutkimustulokset antavat uskoa tulevaan. Kaikki tutkimustulokset esittivät HPV-rokotteen yhteiskunnan näkökulmasta kannattavana investointina. HPV-rokote on maailman ensimmäisiä syöpärokotteita ja uusi 9-valenttinen rokote tekeekin jo tuloaan markkinoille. Samaan aikaan poikien liittämistä HPV-rokotusohjelman piiriin harkitaan myös meillä Suomessa.

Taloustieteen näkökulmasta terveydenhuollossa ja terveystaloudessa tehdään liian helposti osaoptimointia, jolloin kokonaisuus hämärtyy eikä allokatiivisesta tehokkuudesta ole tietoa. Terveyden edistäminen kilpailee niukoista resursseista muiden terveydenhuoltomenojen kanssa ja useimmiten voiton vie olemassa olevien sairauksien hoitaminen kuin niiden ennaltaehkäisy. Jos esimerkiksi rokotuskustannuksista säästetään jättämällä jokin kohortti rokottamatta, tämä kostautuu varmasti kustannusten nousulla muualla terveydenhuollossa. Samoin voi ajatella käyvän, mikäli HPV-rokotusohjelmaa ei tulevaisuudessa päästä laajentamaan universaaliksi. Pelkkien tyttöjen rokottamisella laumasuojan vaikutus jää alhaiseksi ja esimerkiksi homoseksuaalit pojat jäävät kokonaan ilman HPV-suojaa.

Tutkimusten mukaan on kiistatonta näyttöä siitä, että HPV-infektiot aiheuttavat kohdunkaulan syövän lisäksi useita muita syöpiä. Siksi osaoptimoinnin ansaa on vältettävä harkittaessa universaalista HPV-rokotusohjelmaa. Australia, Itävalta, Kanada ja Yhdysvallat ovat jo aloittaneet molempien sukupuolien rokottamisen (WHO). Suomessa taloudellinen arviointi tästä on pian

tekeillä ja tuloksia saadaan ehkä jo ensi vuoden (2018) aikana. Päätöksiä tehdessä on hyvä muistaa, että kustannusvaikuttavuuden valossa rokotusohjelma saattaa alussa näyttää olevan kannattamatonta, mutta kääntyy ajan kuluessa säästäväksi interventioksi. On siis huomioitava rokottamisen vaikutus tuleviin kustannussäästöihin ja ymmärrettävä tulevaisuuden sukupolvien terveyden edistämisen merkitys. Kustannusvaikuttavuustutkimus antaa suuntaviivoja päätöksenteolle, mutta se ei saa yksinomaan vaikuttaa politiikkapäätöksiin. Kyse on myös arvovalinnoista, haluammeko suojella lapsiamme syöpäkasvaimilta, vai käytämmekö rahat mieluummin johonkin muuhun.

Yhtenä jatkotutkimusaiheena haluaisin esittää laajemman tutkimuskatsauksen tekemistä HPV-rokotusohjelmien kustannusvaikuttavuustutkimuksista, joiden kriittinen analyysi saattaisi edelleen auttaa tulosten ymmärtämisessä. Toinen ehdotukseni jatkotutkimukselle liittyy elämänlaadun eli QALY-arvojen mittaamiseen ja sen epävarmuuksien tarkasteluun. Vaikka tällä hetkellä QALYa pidetään parhaana elämänlaadun mittana, onko se sittenkään täysin arvovapaa mittayksikkö? Voiko elämänlaatua ja hyötyä edes mitata täysin objektiivisesti ilman arvovalintoja? Yhteen lukuarvoon puristettu hyöty vaikuttaa taloustieteen näkökulmasta erikoiselta, kun tavallisesti hyötyä kuvataan mitä monimutkaisimmilla funktioilla.

Lähdeluettelo

- Akerlof, G. (1970). The Market for 'Lemons': Quality Uncertainty and the Market Mechanism. *The Quarterly Journal of Economics* 84(3): 488-500.
- Akerlof, G. & Shiller, Robert J. (2009). *Vaiston varassa: Miten ihmismieli ohjaa maailmanlaajuista kapitalismia*. Suom. T. Soukola. Helsinki: Gaudeamus.
- Al M. J. (2013). Cost-Effectiveness Acceptability Curves Revisited. *Pharmacoeconomics* 31(2): 93–100.
- Arrow, K. (1963). Uncertainty and the welfare economics of medical care. *The American Economic Review* 53(5): 941–973.
- Bhattacharya, J. Hyde, T. & Tu, P. (2014). *Health Economics*. United Kingdom, Houndmills: Palgrave Macmillan.
- Burger, E. Sy, S. Nygard, M. Kristiansen, I. & Kim, J. (2015). Too late to vaccine? The incremental benefits and cost-effectiveness of delayed catch-up program using the 4-valent human papillomavirus vaccine in Norway. *Journal of Infectious Diseases* 211(2): 206–215.
- Bresse, X. Goergen, C. Prager, B. & Joura, E. (2014). Universal vaccination with the quadrivalent HPV vaccine in Austria: impact on virus circulation, public health and cost-effectiveness analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 14(2): 269–281.
- Chesson, H.W. & Markowitz L.E. (2015) The Cost-effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine Catch-up Programs for Women. Editorial commentary of Burger ym. reseach. *Journal of Infectious Diseases* 211(2): 172-174.
- Chesson, H. Ekwueme, D. Saraiya, M. Dunne, E. & Markowitz L. (2011). The cost-effectiveness of male HPV vaccination in the United States. *Vaccine* 29(46): 8443-8450.
- Clifford, G. Smith, J. Plummer, M. Muñoz N. & Francesch, S. (2003). Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *British Journal of Cancer* 88: 63–73.
- Culyer, A.J. 1991. *The Economics of Health, Volume 1*. Great Britain: Galliard (Printers) Ltd.
- Drummond, M.F. Chevatb, C. & Lothgrenc, M. (2006). Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine* 25 (2007): 5945–5957.
- Drummond, M.F. O'Brien, B. Sculpher, M. Stoddart, G. & Torrance, G. (2005) *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd edition. Oxford University Press.
- Drummond, M.F. O'Brien, B. Sculpher, M. Stoddart G. & Torrance G. (2015) *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th edition. Oxford University Press.

- Eichler, H-G. Kong, SX. Gerth, WC. Mavros, P. & Jönsson, B. (2004). 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.
- Elonsalo, U. (2016) *Lääkärikirja Duodecim*: Rokotteiden koostumus. Saatavilla: http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00799. Luettu 16.1.2017.
- Erkkilä, A. Kauhanen, J. Korhonen, M. Myllykangas, M. & Pekkanen, J. (2003). *Kansanterveystiede*. Helsinki: Sanoma Pro Oy.
- Eskola, J. (2007). Rokotusten etiikka: Hyvää, mutta millä hinnalla? *Sosiaali- ja terveysministeriö. Terveyden edistämisen eettiset haasteet*. ETENE-julkaisuja 19 (2008). Helsinki: Yliopistopaino.
- Folland S., Goodman A.G. & Stano M. (2014). *The Economics of Health and Health Care*. 7th edition. United States of America: Pearson Education Limited.
- Frederick S., Loewenstein G. & O'Donoghue, H. (2001) Time Discounting and Time Preference: A Critical Review. *Journal of economic literature* (2002), 40(2): 351– 401.
- Glassman A., Cañón O. & Silverman R. (2016). How to get cost-effectiveness analysis right? The case of vaccine. *Value in Health* 19: 913 – 920.
- Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI). The value of vaccination. Saatavilla: <http://www.gavi.org/about/value/>. Luettu 26.1.2017
- Gold, M. Patrick, D. Torrance, G. Fryback, D. Hadorn, D. Kamlet, M. Daniels, N. & Weinstein, M. (1996): Identifying and valuing outcomes. Teoksessa M. Gold, J. Siegel, L. Russel & M. Weinstein (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press.
- Gravelle, H. & Smith, D. (2001). Discounting for health effects in cost-Benefit and cost-effectiveness Analysis. *Health Economics* 10: 587–599.
- Hokayem C. & Ziliak J.P. (2014). Health, Human Capital, and Life Cycle Labor Supply. *American Economic Review: Papers & Proceedings* 104(5): 127–131.
- Izadi, R. Kuhalainen, S. Moio, A. Nurminen, M. Pursiainen, H. Saastamoinen, A. Suhonen, T. & Tervonen, L. (2016). Kuntien tehtävien ja velvoitteiden vaikutusten arviointi. Valtion taloudellinen tutkimuskeskus VATT. Valtioneuvoston selvitys- ja tutkimustoiminnan julkaisusarja 1/2016.
- Jiménez, E. Wisløff, T. & Klemp, M. (2012). Cost-effectiveness of a HPV-vaccination catch-up program for females aged 26 years or younger in a Norwegian setting. *Kunnskapssenteret* no. 5–2012. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC).
- Jit, M. & Mibei, W. (2015). Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review. *Vaccine* 33: 3788–3794
- Järvinen, T. & Roine, R.P. (2015). Terveydenhuollon säästöt vaativat priorisointia. *Suomen lääkirilehti - Finlands läkartidning* 70(6): 294–295.

- Kapiainen, Peltola, Häkkinen & Rättö (2012). *DRG:n käyttö ja toimivuus Euroopassa*. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 43/2012.
- Karppinen, T. (2015). *Terveyshyötyjen diskonttaaminen terveydenhuollon taloudellisissa arvioinneissa ja MPR-rokotusohjelman kustannusvaikuttavuus vuosina 1995-2015*. Aalto-yliopisto, Helsinki. Taloustieteen laitos. Pro Gradu.
- Kero, K. (2014). *Outcome of human papillomavirus infection among men in the Finnish Family HPV Study*. Turun yliopisto. Lääketieteen laitos. Väitöskirja.
- Kilpi, T. Salo, H. Salminen, M. Kuusi, M. Lyytikäinen, O. Siitonen, A. Huovinen, P. & Eskola, J. (2007) Tarttuvien tautien torjunnan kustannusvaikuttavuus. Teoksessa: M. Pekurinen & P. Puska (toim.) *Terveydenhuollon menojen hillintä: rahoitusjärjestelmän ja ennaltaehkäisy merkitys*. Valtioneuvoston kanslian julkaisusarja 4/2007. s. 98 – 110.
- Laine, J. (2014). Kustannusvaikuttavuus ei yksin riitä priorisoinnin perustaksi. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 130(20): 2094 – 2098.
- Lehtinen, M. Eriksson, T. Apter, D. & Paavonen J. (2009). Papilloomaviruksen ja klamydian torjunnan vaikuttavuus. *Lääketieteellinen aikakausikirja Duodecim* 125(13): 1377–1384.
- Léonard, C. Stordeur, S. & Roberfoid, D. (2009). Association between physician density and health care consumption: A systematic review of the evidence. *Health Policy* 91(2): 121–134.
- Loewenstein G. & Prelec D. (1992). Anomalies in intertemporal choice: evidence and an interpretation. *The Quarterly Journal of Economics* 107(2): 573–597.
- Luce, B. Manning, W. Siegel, J. & Lipscomb, J. (1996): Estimating costs in cost-effectiveness analysis. Teoksessa M. Gold, J. Siegel L. Russel & M. Weinstein (toim.): *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press.
- Luttjeboer, J. Setiawan, D. Cao, Q. Daemen, T. & Postmaa, M.J. (2016). Threshold cost-effectiveness analysis for a therapeutic vaccine against HPV-16/18-positive cervical intraepithelial neoplasia in the Netherlands. *Vaccine* 34: 6381–6387.
- Mooney, G. (2003). *Economics, Medicine and Health Care*. 3rd edition. England: Pearson Education Limited.
- Pekurinen, M. (2014). Mitä ei mitata, siitä ei piitata. Teoksessa E. Ahola, H. Parviainen, P. Rouvinen-Wilenius, A. Siltaniemi & R. Särkelä (toim.) *Hyvinvointitalous*. SOSTE Suomen sosiaali ja terveystyö ry. s.159–161.
- Richardson, J. Iezzi, A. & Maxwell, A. (2016). How important is severity for the evaluation of health services: new evidence using the relative social willingness to pay instrument. *The European Journal of Health Economics* (2017)18(6): 671–683
- Rissanen, P. (2016). *Terveys politiikassa, taloudessa ja järjestelmissä* –kurssin videoluento 1. Tampereen yliopisto.

- Rotko, T. & Manderbacka, K. (2015). Sosioekonomiset erot terveydessä ja terveystalouden käytössä. Teoksessa M. Niemelä, L. Kokkinen, J. Pulkki, A. Saarinen & L-K. Tynkkynen (toim.) *Terveydenhuollon muutokset*. Tampere: Tampereen yliopistopaino Oy. s.115 – 129.
- Saarni S. (2010). *Vaikuttavuuden huomiointi terveydenhuollon päätöksenteossa: eettinen analyysi*. Turun yliopisto. Lääketieteellinen tiedekunta. Väitöskirja.
- Salo, H. & Sintonen H. (2002). Rokotusohjelman taloudellinen arviointi. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 118(1): 93–97.
- Salo, H. Leino, T. Kilpi, T. Auranen, K. Tiihonen, P. Lehtinen, M. Vänskä, S. Linna, M. Nieminen, P. (2013). The burden and costs of prevention and management of genital disease caused by HPV in women: a population-based registry study in Finland. *Int J Cancer* 133(6): 1459–1469.
- Salo, H. Nieminen, P. Kilpi, T. Auranen, K. Leino, T. Vänskä, S. Tiihonen, P. Lehtinen, M. & Anttila, A. (2014). Divergent coverage, frequency and costs of organised and opportunistic Pap testing in Finland. *Int J Cancer* 1(135): 204 – 213.
- Salo, H. (2017). *Economic evaluations in adopting new vaccines in the Finnish national vaccination programme*. Helsingin yliopisto. Lääketieteellinen tiedekunta, Hjelt-instituutti. Väitöskirja.
- Saksela K. (2008). Nobelin palkinto virustutkijoille. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*, 124(22): 2596–2598.
- Schobert, D. Remy, V. & Schoeffski, O. (2012). Cost-effectiveness of vaccination with a quadrivalent HPV vaccine in Germany using a dynamic transmission model. *Health Economics Review* 2(1)19.
Saataavilla: <http://healtheconomicsreview.com/content/2/1/19>, Luettu kesäkuu 2017.
- Sintonen, H. & Pekurinen, M. (2006). *Terveydenhuolto*. Porvoo: WSOY Oppimateriaalit Oy.
- Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoituksesta 201/2009, Liite: Ohje terveydenhuollon selvityksen laatimiseksi.
Saataavilla: <http://www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2009/20090201>, Luettu 7.3.2017.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen asettaman papilloomavirustautien torjuntatyöryhmän selvitys (2011). Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL): Raportti 28/2011.
- Terveyden ja hyvinvoinninlaitos (THL). Rokottaminen Suomessa.
Saataavilla: <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen>. Luettu 13.5.2017.
- Terveyden ja hyvinvoinninlaitos (THL). Rokottamisen vaikuttavuuden tutkiminen.
Saataavilla: <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/hyodyt-ja-haitat/rokotetutkimus>. Luettu tammikuu, 2017.
- Terveyden ja hyvinvoinninlaitos (THL). Suomen kansallinen rokotusohjelma.
Saataavilla: <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/kansallinen-rokotusohjelma>. Luettu tammikuu, 2017.

Terveyden ja hyvinvoinnin Laitos (THL). Miten rokote tulee rokotusohjelmaan?

Viimeisin päivitys, 2012/ Salo H.

Saatavilla: <https://www.thl.fi/fi/web/rokottaminen/kansallinen-rokotusohjelma/miten-rokote-tuleerokotusohjelmaan>. Luettu tammikuu, 2017.

Varian, Hal R. (2014). *Intermediate Microeconomics. A Modern Approach*. 8th edition. New York: W.W. Norton & Company.

Vuento M. (2016). *Virukset – Näkymättömät viholliset*. Tallinna: Gaudeamus Oy.

Vänskä, S. Auranen, K. Leino, T. Salo, H. Nieminen, P. Kilpi, T. Tiihonen, P. Apter, D. & Lehtinen, M. (2013). Impact of vaccination on 14 high-risk HPV type infections: a mathematical modelling approach. *PLoS One* 8(8): e72088.

Walker D. & Fox-Rushby J.A. (2000). Economic Evaluation of communicable disease interventions in developing countries: A Critical review of the published literature. *Health Economics* 9: 681–698.

Westra, T. Parouty, M. Brouwer, W., Beutels, P. Rogoza, R. Rozenbaum, M. Daeman, T. Wilschut, J. Boersma & C. Postma, M. (2012) On Discounting of Health Gains from Human Papillomavirus Vaccination: Effects of Different Approaches. *Value in Health* 15: 562-567.

Woods, B. Revill, P. Sculpher, M. & Claxton, K. (2016). *Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research*. Centre for Health Economics, University of York, UK.

World Health Organization, WHO. Terveyden määritelmä.

Saatavilla: <http://who.int/about/definition/en/print.html>. Luettu 16.2.2017.

World Health Organization, WHO. Rokotuskattavuus.

Saatavilla: http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2016_EN.pdf?ua=1. Luettu 2.2.2017.