

Mat-2.177 Operaatiotutkimuksen projektityöseminaari

Loppuraportti

25.4.2003

Kustannusvaikuttavuusmallin jatkokehitys

Parkinsonin taudin lääkkeelle

Stakes, ryhmä 4:

Matti Heimonen

Keijo Jaakola

Netta Kuri

Robin Gustafsson

Sisällysluettelo

1. Taustat	3
1.1 Parkinsonin tauti.....	3
1.2 Projektityön tavoitteet	4
1.3 Potilasaineisto	5
1.4 Sairauden eri vaiheiden kuvaus.....	5
1.5 Elämänlaadun mittaus.....	6
2. Herkkyysanalyysi terveystaloustieteellisille malleille	6
2.1 Miksi herkkyysanalyysiä, missä tilanteissa?.....	6
2.2 Herkkyysanalyysin tavoitteet.....	7
2.3 Eri herkkyysanalyysit	7
2.3.1 Yhden varianssin herkkyysanalyysi.....	7
2.3.2 Threshold proximity.....	8
2.3.3 Monimuuttuja-herkkyysanalyysi	8
2.3.4 Probabilistiset herkkyysanalyysitekniikat.....	9
2.3.5 Entropiaan perustuvat menetelmät	9
2.3.6 EVPI	9
3. Mallin tulokset	10
3.1 Yleistä datasta	10
3.2 Simuloinnin tuloksia.....	10
3.2.1 Kustannus- ja hyötydatan simulointi	11
3.2.2 Tilasiirtomatriisin simulointi.....	12
3.2.3 Kustannus- ja hyötydatan sekä tilasiirtomatriisin simulointi.....	14
3.3 Johtopäätöksiä käytetystä mallista	17
4. Viimeaikaiset edistysaskeleet epävarmuuden analyysissa ja esittämisessä kustannusvaikuttavuustutkimuksissa	18
4.1 Bayesilainen ajattelutapa	18
4.2 Haasteet kustannusanalyysissa kliinisissä kokeissa	19
5. Yhteenveto.....	20
Lähdeluettelo	21

1. Taustat

1.1 Parkinsonin tauti

Parkinsonin tauti on yleisimpiä degeneratiivisia aivosairauksia. Taudin keskeisiä oireita ovat lepoavapina, liikkeiden hidastuminen ja lihasjäykkyys. Näin ollen tauti aiheuttaa elämänlaadun heikkenemistä potilaille. Parkinsonin tautiin ei ole parannuskeinoa, joten erilaisten hoitojen tarkoitus on lievittää potilaiden oireita ja parantaa heidän elämänlaatuaan.

Lääkehoidossa hallitseva lääke on levodopa. Sen käyttöön liittyy kuitenkin ongelmia, kuten lääkkeen vaikutuksen väheneminen ajan suhteen. Lääkkeen vaikutuksen vahvistamiseksi on kehitetty erilaisia "tukilääkkeitä". Näiden on todettu lisäävän levodopan käytettävyyttä ja siten vaikuttavan positiivisesti Parkinson-potilaiden elämänlaatuun. Lääkehoidolla on myös positiivisia vaikutuksia potilaan lähipiiriin, kuten omaisiin ja potilasta hoitaviin henkilöihin, potilaan laadukkaamman elämän kautta. Sen taloudelliset seuraamukset ovat myös tärkeitä.

Terveystaloudellisiin liittyvien teknologioiden ja menetelmien arviointien kysyntä on lisääntynyt voimakkaasti viime aikoina. Keskeisessä asemassa kyseisessä tutkimustoiminnassa on taloudellinen arviointi. Syynä tähän ovat terveydenhuollon kasvavat kustannukset ja käytettävissä olevien resurssien rajallisuus. Lääkkeiden osalta monissa maissa on otettu käyttöön lakisääteinen velvoite, jonka mukaan uudeen lääkkeen korvattavuus sairausvakuutuksessa edellyttää tutkittua tietoa lääkkeen kustannus-hyödyistä tai kustannus-vaikuttavuudesta

Yhteiskunnallisen päätöksenteon tukemiseksi tarvitaan luotettavia ja kokonaisvaltaisesti kuvaavia terveystaloudellisia selvityksiä lääkehoidon hyödyistä ja kustannuksista. Koska lääkkeen rekisteröintiin vaadittavista kliinisistä tutkimuksista saadaan vain rajallista tai lyhytaikaista tietoa terveystaloudellisia selvityksiä varten, mallintamista käytetään yleisesti terveydenhuollon taloudellisissa arvioinneissa ja

niillä pyritään yhdistämään kustannus- ja vaikuttavuustieto päätöksenteon tueksi.. Tällöin vertaillaan erilaisia kilpailevia hoitomuotoja sekä niiden kustannusten ja terveysvaikutusten eroja.

Malleihin liittyy kuitenkin aina epävarmuuksia. Nykyiset kansalliset ja kansainväliset ohjeistot suosittelevat tämän vuoksi herkkyysanalyysin tekemistä mallintamisen yhteydessä. Herkkyysanalyysiin liittyvät menetelmät eivät kuitenkaan ole vielä vakiintuneet. [1]

1.2 Projektityön tavoitteet

Tämän projektityön tavoitteet olivat kvantifioida Parkinsonin tautiin liittyvän kustannusvaikuttavuusmallin herkkyyttä sekä tunnistaa, mitkä parametrit mallissa ovat kriittisiä ja miten mallia voitaisiin parantaa ja mahdollisesti myös yksinkertaistaa. Tutkimuksen päävaiheiksi tunnistettiin:

- 1) selvitetään mikä olisi paras lähestymistapa mallintamiseen ja rakennetaan malli
- 2) kvantifioidaan mallin herkkyyttä parametrien muutoksille (tai parametreihin liittyvälle epävarmuudelle), jotta tiedettäisiin, mitkä parametrit ovat kriittisiä
 - tutkitaan, voisiko tällaisen laskennan toteuttaa helposti (käyttäjäystävällisesti)
 - selvitetään kätevin tapa etsiä kaikkein päätöksenteon kannalta olennaisimmat parametrit
- 3) mietitään, miten mallia voisi parantaa, kun saadaan lisätietoa esim. potilaiden tilojen muutoksista pidemmältä aikaväliltä
- 4) pyritään samalla pohtimaan, miten tuloksia tulisi tulkita päätöksenteossa, kun tunnetaan malliin liittyvät epävarmuudet
 - odotetun hyödyn maksimointi
 - EVPI-lähestymistapa
 - muut mahdolliset päätöksenteon mallit

1.3 Potilasaineisto

Tutkimuksen potilasaineisto liittyi erään lääkeyrityksen kehittämään Parkinsonin taudin lääkehoidon seurantatutkimukseen. Aineistoa oli tietoturvan vuoksi muokattu ennen sen luovuttamista projektiryhmän käyttöön, joten tämän tutkimuksen tulokset eivät kerro analysoidun lääkkeen todellisista kustannuksista tai vaikutuksista, vaan käytetyn mallin herkkyydestä eri parametrien suhteen.

Aineisto muodostui kahden potilasryhmän kliinisistä kokeista sekä terveystaloustieteellisistä tutkimuksista kerätyistä tiedoista. Näistä ensimmäisessä oli 259 potilaan oireita kuvaava Hoehn & Yahr (H&Y) -tila (1-5), tilan stabiilisuus (stabiili/epästabiili) sekä potilaiden hoitokustannukset, esitettyinä kuuden kuukauden ajanjaksoin. Toisessa potilasaineistossa oli 258 potilaan H&Y-tila, tilan stabiilisuus sekä potilaan elämänlaatu (15D-menetelmän mukaan 0-1), niin ikään kuuden kuukauden ajanjaksoin. Lisäksi oli annettu alkutilojen H&Y-jakaumat ja tilasiirtotodennäköisyysmatriisit sekä tutkimuslääkettä saavilta että placebo-potilailta.

1.4 Sairauden eri vaiheiden kuvaus

Parkinsonin taudin vakavuusasteet on kuvattu tutkimuksissa erilaisten terveystilojen avulla tai taudin etenemisen kautta. Tässä työssä tarkastelimme Parkinsonin taudin vakavuutta ja fysiologista tilaa Hoehn & Yahrin (H&Y) kehittämän kuusiportaisen luokitukseen mukaan (0-5). Tilan nolla potilaalla ei ole merkkejä taudista, kun taas tila kolme kuvaa, että tauti aiheuttaa jo lihasten vapinaa ja horjuttaa jonkin verran potilaan tasapainoa, mutta potilas kykenee vielä toimimaan itsenäisesti. Arvo viisi kertoo potilaan jo olevan pyörätuolissa tai sänkypotilas. Tutkimuksessa käytettiin kuitenkin jatkettua, kahdeksan portaan H&Y-asteikkoa, jossa on lisäksi kaksi välitilaa 1,5 ja 2,5. Tilat on mallissa kuvattu niin, että potilaiden oletetaan pysyvän yhdessä tilassa tarkastelujakson kuusi kuukautta ajan ja vaihtavan tilaa annetun todennäköisyysjakauman mukaisesti. Nämä tilasiirtotransitiot kuvataan mallissa Markov-ketjuna. [1]

1.5 Elämänlaadun mittaus

Lääkehoidon vaikuttavuutta tässä mallissa on mitattu laatupainotettujen elinvuosien (QALY, Quality-Adjusted Life-Years) muutoksella. Laatupainotetut elinvuodet muodostetaan laskemalla muutokset elämän pituudessa yhdistettynä muutoksiin elämän laadussa. Yksi elämänlaatumittareista on Suomessa kehitetty 15D, jonka perusteella voidaan terveyteen liittyvä elämänlaatu ilmaista yhdellä luvulla (utiliteetti): paras terveyteen liittyvä elämänlaatu = 1, huonoin (kuollut) = 0.

Mittari käsittää kolme hyvinvoinnin peruselementtiä. Nämä ovat ihmisen psykofyysinen tila, koettu terveys ja sosiaalinen toimintakyky. Elementit muodostavat 15 dimensiota, jotka ovat liikuntakyky, näkö, kuulo, hengitys, nukkuminen, syöminen, puhuminen, eritystoiminta, tavanomaiset toiminnot, henkinen toiminta, vaivat ja oireet, masentuneisuus, ahdistuneisuus, energisyys ja sukupuolielämä. [1, 2]

2. Herkkyysanalyysi terveystaloustieteellisille malleille

2.1 Miksi herkkyysanalyysiä, missä tilanteissa?

Terveydenhuollon piirissä tehdään malleja muun muassa lääkkeiden kustannusvaikuttavuudesta. Paineet kustannustehokkuuteen ovat suuret, ja nykyään yhä useammin vaaditaan mallintamisen lisäksi myös herkkyysanalyysia mallista; Päätöksentekijä tarvitsee päätöksentekonsa tueksi tietoa, kuinka malli käyttäytyy lähtöarvojen vaihdellessa. Lähtöarvot ovat terveystaloustieteessä usein epätarkkoja, kirjallisuus ei useinkaan tarjoa tarkkaa tietoa esimerkiksi lääkkeen vaikuttavuudesta, sen tehosta ja kustannuksista. Myöskään rajalliset potilasotokset eivät tarjoa 100 % varmaa tietoa tutkittavan ilmiön luonteesta.

Herkkyysanalyysijä on monenlaisia, joista osa soveltuu terveystaloustieteellisille malleille muita paremmin. On myös huomattava ero mallin herkkyydessä ja päätöksen herkkyydessä. Malli voi olla herkkä joillekin parametreille niin, että päätöksentekijän päätös ei kuitenkaan ole muutokselle herkkä. Seuraavassa

esittelemme erilaisia herkkyysanalyysitapoja, niiden etuja ja huonoja puolia, sekä hahmottelemme tulevaisuuden suuntaviivoja alalla.

2.2 Herkkyysanalyysin tavoitteet

Ennen herkkyysanalyysin tekoa on tärkeää miettiä, mitä tarkoitusta varten analyysi tehdään, ja mitkä ovat sen päätavoitteet. Vain näin osataan valita tapaukseen parhaiten sopiva herkkyysanalyysimetodi. Yleisesti herkkyysanalyysin kolmeksi päätavoitteeksi ymmärretään 1) auttaa päätöksentekijää tekemään epävarmuuden vallitessa paras päätös, 2) tunnistaa epävarmuuden lähteet, ohjata päätöksiä jotka tehdään yksilölle/joukolle joilla on mallituksessa käytetystä perustapauksesta eroavia ominaisuuksia ja 3) asettaa prioriteetit lisäinformaation keräämiselle, tunnistaa kriittiset suureet. [3]

2.3 Eri herkkyysanalyysit

2.3.1 Yhden satunnaismuuttujan herkkyysanalyysi

Vanhin ja käytetyin herkkyysanalyysi on ns. yhden satunnaismuuttujan/parametrin (univariate) herkkyysanalyysi. Siinä laskettua perustapausta muutetaan antamalla yhden parametrin kerrallaan varioida joko tunnettujen arvojensa, tai sovitun luottamusvälin yli. Menetelmän etuina ovat helppo laskettavuus, sekä se että päättäjä näkee yksittäisen parametrin muutoksen vaikutuksen tulokseen suoraan. Yhden satunnaismuuttujan herkkyysanalyysin huonoihin puoliin kuuluvat, että menetelmä ei suoraan kerro mitä parametrin arvoaluetta harkita, ja mitä tehdä kun parametrin arvonn muutos vaihtaisi optimaalista päätöstä.

2.3.2 Threshold proximity

Threshold proximity eli kynnysläheisyys -herkkyysanalyysi kuvaa herkkyyttä etäisyytenä perustapauksesta rajalle, jossa kustannustehokas päätös vaihtuu. Esimerkiksi rokotusohjelman vakavien sivuvaikutusten noustessa yhdestä prosentista 4 %:iin, päätetään ohjelma lakkauttaa. Kynnysläheisyys-herkkyysanalyysi voidaan havainnollistaa kahden muuttujan kuvaajana. Päätöksentekijän on helppo hahmottaa tasosta perustapauksen etäisyys päätösmuuttujan rajalle. Menetelmän ongelmana on hahmotuksen vaikeus kolmiulotteisissa tapauksissa, ja mahdottomuus kun muuttujia on enemmän kuin kolme. Subjektiiivinen arvo '3 prosenttiyksikön kasvu' ei välttämättä kerro päätöksentekijälle onko arvo "suuri" vai "pieni", ja pitäisikö muutoksen johdosta päätöstä muuttaa. [4]

Edellä mainittujen herkkyysanalyysien haittana on myös kykenemättömyys havainnoida monen parametrin yhtäaikaisesta varioinnista johtuvaa muutosta.

2.3.3 Monimuuttuja-herkkyysanalyysi

Monen muuttujan (multivariate) herkkyysanalyysi on parannettu yhden satunnaismuuttujan herkkyysanalyysi. Parametreja varioidaan yhtäaikaisesti, ja näin huomataan myös vaikutukset parametrien yhtäaikaisesta muutoksesta. Menetelmän ongelmana on analyysien määrän eksponentiaalinen kasvu parametrien kasvaessa, sekä parametrien mahdollisten yhteisjakaumien huomioonottaminen.

Stokastiset kustannusvaikuttavuusanalyysit eli populaatiosta satunnaisotannan perusteella tehdyt arviot kustannuksesta ja tehokkuudesta ottavat huomioon myös parametrien yhteisjakauman aiheuttamat vääristymät analyysituloksissa, mutta analyysi ei kerro mitä tehdä, kun kustannukset ja vaikuttavuus eivät ole haluttujen rajojen sisällä.

2.3.4 Probabilistiset herkkyysanalyysitekniikat

Probabilistisissa herkkyysanalyysitekniikoissa nojaututaan Bayesilaiseen ajatteluun, ja jokaiselle epävarmalla parametrille määritellään todennäköisyysjakauma. Myös yhteisjakaumat voidaan ottaa huomioon, joskin matemaattiset laskentamenetelmät voivat muodostua melko hankaliksi useiden yhteisjakaumien ollessa kyseessä. Monen muuttajan tapauksessa herkkyysanalyysin teko vaatii tietokonetta, analyysin voi tehdä esimerkiksi Monte Carlo-simulaation avulla. Menetelmän suurin haaste on parametrien jakauman oikea mallintaminen. Jos parametrien todennäköisyysjakaumia on hankala arvioida, voidaan jakaumaa jäljitellä bootstrapping-menetelmän avulla. Probabilististen menetelmien suurin etu on mahdollisuus varioida kaikkia muuttujia yhtä aikaa, sekä päättäjän mahdollisuus tutkia päätösmuuttujien jakaumaa ja niiden muutoksia vaihtoehtoisissa tapauksissa. Ongelmana on useampien muuttujien jakaumien integrointi tapauksissa, joissa päätösmuuttuja ei ole joko-tai -tyyppinen. [4]

2.3.5 Entropiaan perustuvat menetelmät

Entropiaan perustuvissa menetelmissä pyritään kuvaamaan kunkin parametrin sisältämää osuutta päätösmuuttujan kokonaisepävarmuudesta. Kukin parametri saa oman prosenttilukunsa jonka avulla päättäjä voi arvioida parametrin merkittävyyttä päätöksen herkkyydelle. Menetelmän ongelmana on, että se ei kerro, onko esim 20 % selittävyys ”paljon” vai ”vähän”.

2.3.6 EVPI

EVPI (Expected Value of Perfect Information) on metodillisesti luonnollinen jatke probabilistisille herkkyysanalyysimenetelmille. EVPI kuvaa sekä päätöksenteon epävarmuutta että päätöksen muutoksen aiheuttamaa muutosta kustannuksissa. EVPI kuvaa keskimääräistä odotettavissa olevaa kustannussäästöä, jonka päättäjä saa, jos hänellä olisi päätöksenteossa käytössä varma tieto parametrissa a. On huomioitava, että päättäjällä on harvoin mahdollisuutta saada täysin varmaa tietoa terveystaloudellisista muuttujista, mutta EVPI-arvo tarjoaa tiedon etsinnän hyödyille

kattoarvon. Herkkyysanalyysi EVPI-menetelmällä vaatii monimuuttujatapauksessa laskentatehoa (ja simulointiohjelman, esim. Monte Carlo).

Kuten Felli ja Hazen toteavat, perinteiset kynnysläheisyys-herkkyysanalyysi, probabilistinen herkkyysanalyysi ja entropiametodit saattavat yliarvioida tapauksien herkyttä huomattavasti. Heidän mukaansa EVPI ottaa huomioon sekä päätöksen muutoksen todennäköisyyden että päätöksenmuutoksesta aiheutuvan taloudellisten kulujen muutoksen vähentämällä herkkyuden yliarvioinnin riskiä. Tietokoneiden laskentatehon kasvaessa voidaan herkkyysanalyyseissä siirtyä menetelmällisesti vaikeampiin tietokoneavusteisiin analyyseihin. [4]

3. Mallin tulokset

3.1 Yleistä datasta

Kustannus- ja hyötyhavaintoja saatiin eri tiloissa olevilta potilailta. Tilasiirtotodennäköisyysmatriisit saatiin sekä tutkimuslääke- että placebohoidolle. Tiedossa oli myös havaintojen lukumäärät, joista tilasiirtotodennäköisyysmatriisit oli laskettu. Alkutilojen jakauma PD-potilaille oli tiedossa. Havaintojen lukumäärää, josta alkujakauma on laskettu, ei saatu, joten alkujakauman epävarmuutta ei käsitellä.

3.2 Simuloinnin tuloksia

Tutkimme eri parametrien vaikutusta tuloksiin simuloimalla. Simulointi suoritettiin Matlabilla. Käytimme ajanjaksona 3 vuotta ja toistojen lukumääränä 1000:tta. Simuloinnit ajan jaksolla 5 vuotta antoivat samansuuntaisia tuloksia hieman isommalla hajonnalla (vrt. kuvat 2 ja 3). Merkitään tilasiirtotodennäköisyysmatriisia

tutkimuslääkkeelle $P_{enta} = \begin{pmatrix} p_{11} & \cdots & p_{17} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{71} & \cdots & p_{77} \end{pmatrix}$ ja placebolle $P_{plac} = \begin{pmatrix} q_{11} & \cdots & q_{17} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ q_{71} & \cdots & q_{77} \end{pmatrix}$,

luokkien alkujakauma $alkujak = (p_1 \cdots p_7)$, luokkien keskimääräiset kustannukset

$kmkust = (k_1 \dots k_7)^T$ ja tehokkuudet $kmteho = (h_1 \dots h_7)^T$. Tehokkuudella tarkoitetaan tässä hoidon vaikuttavuutta (QALY). Keskimääräinen kustannus ja tehokkuus hoidoille saadaan seuraavasti:

$$kust_{enta} = \sum_{i=1}^n alkujak * (P_{enta})^i * kmkust * korko^i$$

$$kust_{plac} = \sum_{i=1}^n alkujak * (P_{plac})^i * kmkust * korko^i$$

$$teho_{enta} = \sum_{i=1}^n alkujak * (P_{enta})^i * kmteho$$

$$teho_{plac} = \sum_{i=1}^n alkujak * (P_{plac})^i * kmteho$$

missä n on 6 kuukauden jaksojen lukumäärä ja $korko = \sqrt{1/1,02}$ (korkona on käytetty 2 % ja vain kustannuksia diskontattu). Alla oleviin taulukoihin on laskettu keskimääräiset kustannukset ja tehokkuudet eri koroilla ja ajanjaksoilla (liite 6).

Taulukko 1. Keskimääräiset kustannukset ja tehokkuudet, kun ajanjaksona on 3 vuotta

	tutkimuslääke		placebo		ero	
Korko	2 %	4 %	2 %	4 %	2 %	4 %
Kustannus €	161850	156130	202250	194960	-40400	-38830
QALY 15D	4.6392	4.6392	4.6052	4.6052	0.034	0.034

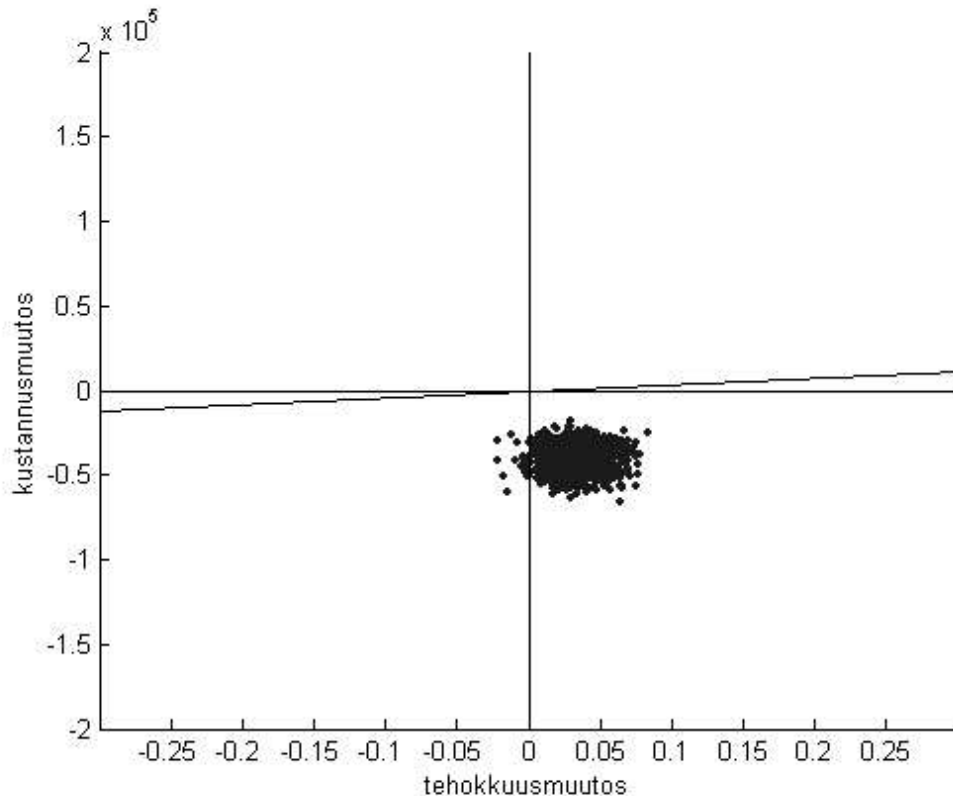
Taulukko 2. Keskimääräiset kustannukset ja tehokkuudet, kun ajanjaksona on 5 vuotta

	tutkimuslääke		placebo		ero	
Korko	2 %	4 %	2 %	4 %	2 %	4 %
kustannus €	304970	287860	390800	368480	-85830	-80620
QALY 15D	7.686	7.686	7.6087	7.6087	0.0773	0.0773

3.2.1 Kustannus- ja hyötydatan simulointi

Tässä laskettiin keskimääräinen kustannus ja tehokkuus hoidoille, kun keskimääräisen kustannuksen ja tehokkuuden sijasta kustannustehokkuus arvottiin havainnoista (liite

1). Simuloinnin tulos on esitetty kuvassa 1. Kuvassa kulkeva suoran kulmakerroin on 40000 (=maksuhalukkuus EUR/QALY). Kuvasta nähdään, että kustannuksen ja tehokkuuden arpominen ei aiheuta kovin suurta hajontaa, vaan lähes kaikki pisteet osuvat neljännekseen, jossa tutkimuslääke on sekä tehokkaampi että halvempi.

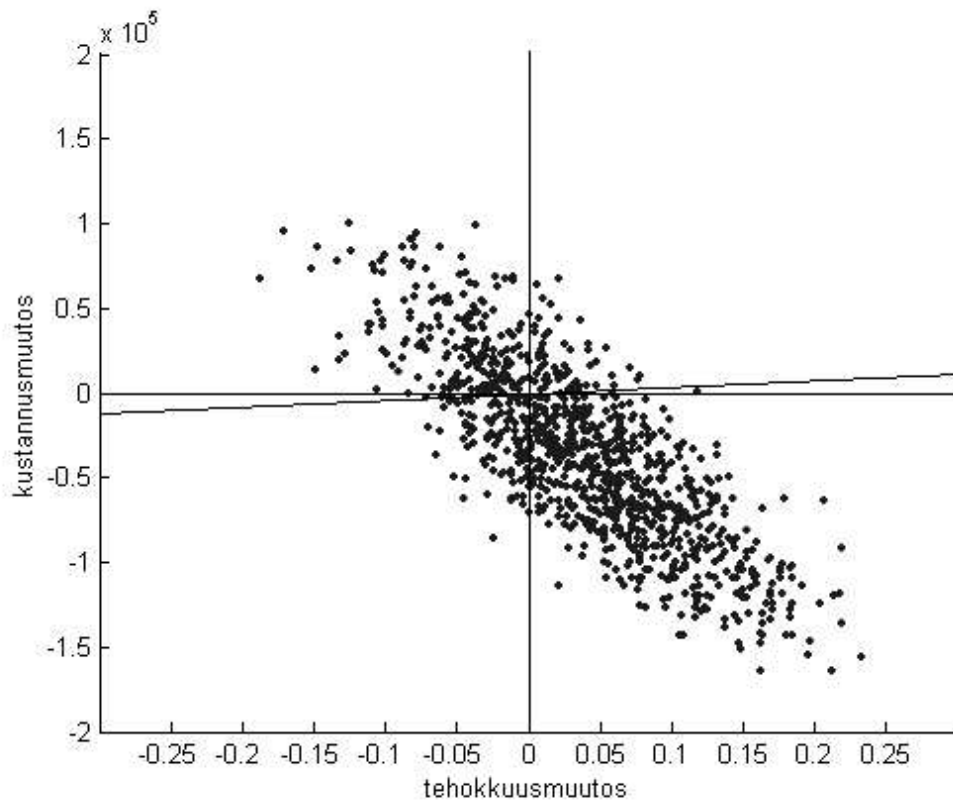


Kuva 1. Tutkimuslääkkeen kustannus- ja tehokkuusero, kun kustannukset ja tehokkuudet simuloitiin datasta.

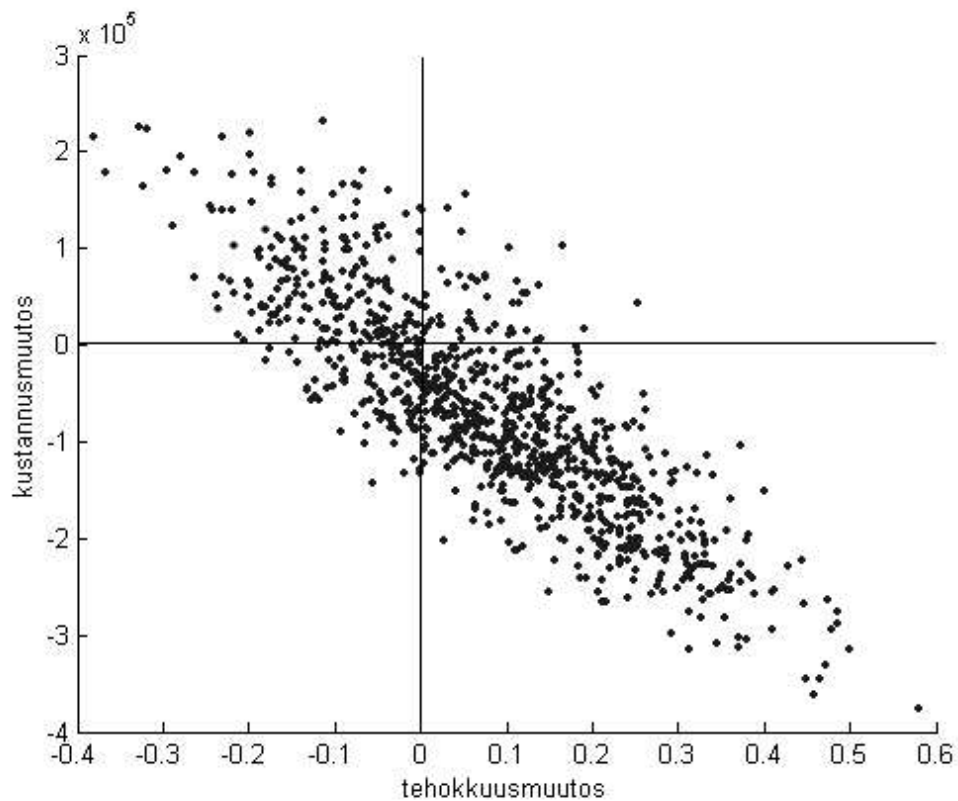
3.2.2 Tilasiirtomatriisin simulointi

Tässä laskettiin keskimääräinen kustannus ja tehokkuus hoidoille, kun uudet tilasiirtomatriisit simuloitiin (liite 2) bootstrap-menetelmällä (arvottiin havaitut siirtymät uudelleen). Simuloinnin tulos on esitetty kuvassa 2 (Kuvassa 3 on käytetty ajanjaksona 5 vuotta). Kuvassa kulkeva suoran kulmakerroin on 40000 (=maksuhalukkuus EUR/QALY). Kuvasta nähdään, että tulos on herkkä tilasiirtotodennäköisyyksille. Jopa 17,7 % pisteistä osuu neljännekseen, jossa

tutkimuslääke on sekä tehottomampi että kalliimpi. 60,3 % osuu neljännekseen, jossa tutkimuslääke on sekä tehokkaampi että halvempi.



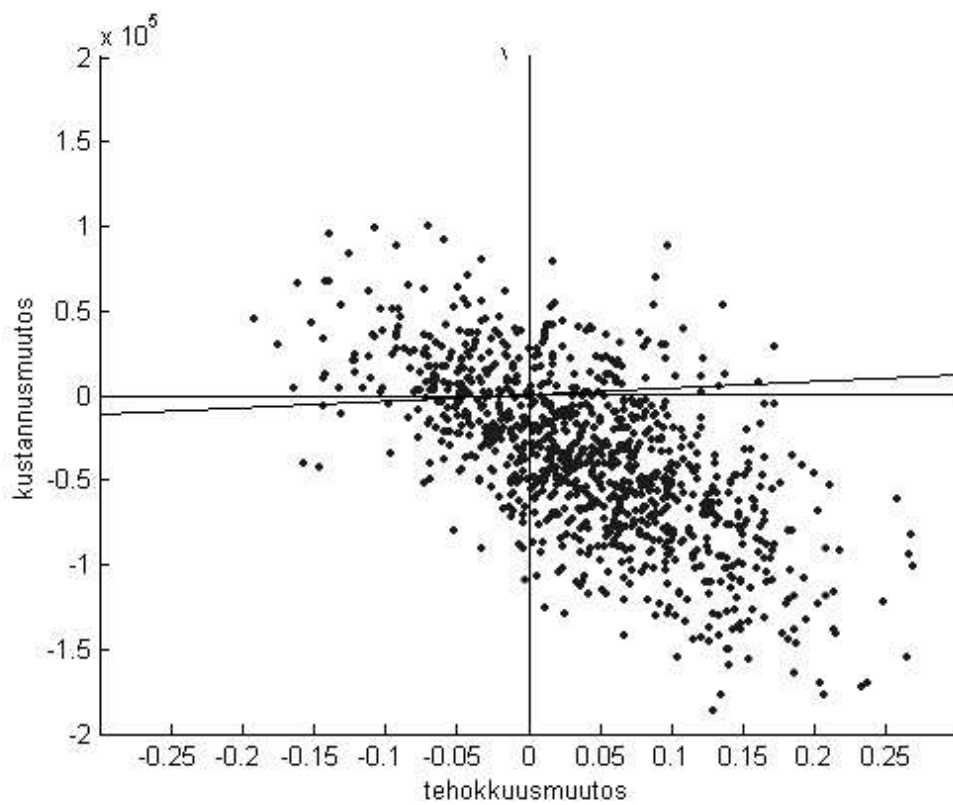
Kuva 2. Tutkimuslääkkeen kustannus- ja tehokkuusero, kun tilasiirtomatriisi simuloitiin datasta. Ajanjaksona 3 vuotta.



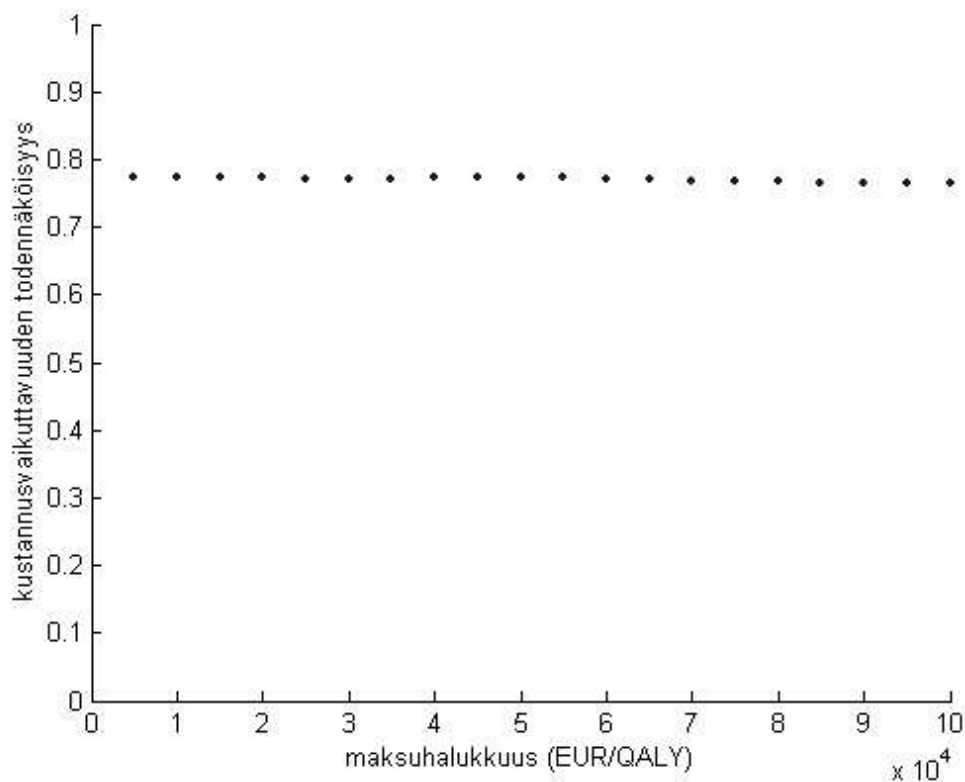
Kuva 3. Tutkimuslääkkeen kustannus- ja tehokkuusero, kun tilasiirtomatriisi simuloitiin datasta. Ajanjaksona 5 vuotta.

3.2.3 Kustannus- ja hyötydatan sekä tilasiirtomatriisin simulointi

Tässä laskettiin keskimääräinen kustannus ja tehokkuus hoidoille, kun kaksi edellistä kohtaa yhdistettiin eli simuloitiin kustannus, tehokkuus ja tilasiirtomatriisi (liite 3). Simuloinnin tulos on esitetty kuvassa 4. 18,0 % pisteistä osuu neljännekseen, jossa tutkimuslääke on sekä tehottomampi että kalliimpi. 61,3 % osuu neljännekseen, jossa tutkimuslääke on sekä tehokkaampi että halvempi. Tulos ei juurikaan eroa siitä, kun simuloitiin vain tilasiirtotodennäköisyyksiä, koska kustannustehokkuusvaihtelut eivät ole suuria. Kuvaan 5 on piirretty kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäilyä kuvan 4 tapaukselle (liite 4).

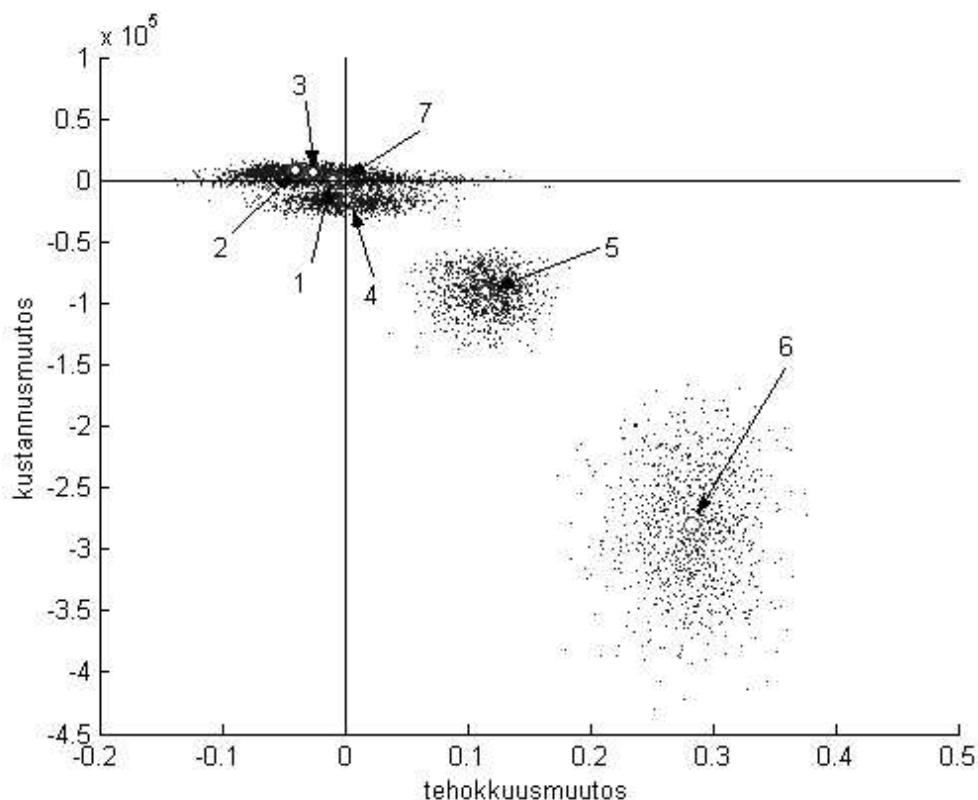


Kuva 4. Tutkimuslääkkeen kustannus- ja tehokkuusero, kun kustannukset, tehokkuudet ja tilasiirtomatriisi simuloitiin datasta.



Kuva 5. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäikäyriä kuvan 4. kustannus-
tehokkuus pisteillä

Kuvassa 6 on simuloinnin tulokset eri alkutiloille (liite 5). Kuvasta näkee, että potilaan alkutilalla on suuri vaikutus tutkimuslääkkeen kustannusvaikuttavuuteen. Alkutiloilla 5 ja 6 tutkimuslääke on selkeästi sekä tehokas että kustannuksia säästävä, muilla alkutiloilla tutkimuslääkkeellä ei näyttäisi olevan juurikaan vaikutusta.



Kuva 6. Keskimääräiset kustannukset eri alkutiloille (ympyrät), kun kustannukset, tehokkuudet ja tilasiirtomatriisi simuloitiin datasta (pisteet).

3.3 Johtopäätöksiä käytetystä mallista

Alkutilalla näyttäisi olevan suuri mallin tulosten kannalta. Erityisesti tiloissa 5 ja 6 tutkimuslääke on merkittävästi kustannustehokkaampi. Tiloissa 1, 2, 3 ja 7 hoidon käyttöönottoa ei voida pitää perusteltuna, koska huomattava osa havainnoista sijoittuu yksiselitteisesti kannattamattomaan II kvadranttiin. Päätös on herkempi tilasiirtotodennäköisyyksille kuin kustannustehokkuuden vaihtelulle, eikä se ole herkkä maksuhalukkuuden vaihtelulle. Ajanjakson pituus ei ole kannattavuuspäätöksen kannalta merkittävä; havaintopisteet ajoittuvat pidemmällä ajanjaksolla enemmän, mutta sama trendi on nähtävissä. Myöskään diskonttauksessa käytetyllä korkoprosentilla ei mallissamme ollut merkittävää vaikutusta.

4. Viimeaikaiset edistysaskeleet epävarmuuden analyysissa ja esittämisessä kustannusvaikuttavuustutkimuksissa

Viime vuosikymmenenä kliiniset kokeet ovat toimineet yhä tärkeämpänä välineenä taloudellisen tiedon keräämiseksi hoidon kustannusvaikuttavuuden (KV) arvioimista varten. Potilastason hinta- ja vaikuttavuustietojen saatavuus on luonut kiinnostusta tilastotieteellisille menetelmille KV-analyysissa, erityisesti epävarmuuden mittaamiselle ja esittämiselle. [5]

4.1 Bayesilainen ajattelutapa

Tilastotieteelliset menetelmät yhdessä kliinisten kokeiden avaavat uusia kehitysnäkymiä alalle. Ehkä kiinnostavin tutkimuksen kohde on bayesilainen ajattelu päätöksenteossa. Vaikka KV:n hyväksyttävyysskäyrien frekventistinen tulkinta nettohyödyn p-arvona on mahdollista, luonnollinen tapa tulkita näitä käyriä on hoidon kannattavuuden todennäköisyytenä, kuten viimeaikaiset julkaisut ovatkin tehneet. Laajalle levinnyt p-arvojen perinteinen, väärä tulkinta nollahypoteesin virheellisyyden todennäköisyytenä voi johtua siitä, että tutkijat haluavat tehdä todennäköisyydväittämiä nollahypoteesista. On painotettu, että sellainen näkökanta KV-analyysissa on mahdollista vain bayesilaisessa ajatusmallissa.

Bayesilaisen lähestymistavan perusidea on oppimisprosessi, jossa oletukset havaittavien parametrien priori-jakaumasta päivitetään posteriori-jakaumiksi Bayesin teoreeman mukaisesti. Tieteen historiassa frekventistit pitivät bayesilaisia menetelmiä subjektiivisiksi ja riippuvaiseksi alkuoletuksista, siinä missä frekventistiset menetelmät olivat objektiivisiä ja robusteja. Tällainen ajattelutapa sulkisi kuitenkin pois joukon tehokkaita menetelmiä, jotka voivat olla frekventisteillekin hyödyksi. Empiiriset bayesilaiset menetelmät ja epäinformatiivisiin priori-jakaumiin perustuva analyysi eivät ole subjektiivisiä ja tarjoavat paljon frekventistiselle analyysille. Havaittuun dataan perustuvat hyväksyttävyysskäyrät voidaan tulkita bayesilaisesti, olettaen, että priori-jakauma on epäinformatiivinen. Jos hoidon kustannusvaikuttavuudesta voidaan

tehdä ennakko-oletuksia, analyytit saattavat haluta käyttää näitä bayesilaisen priorijakauman muodostamiseksi.

Nykyään, ja todennäköisesti lähitulevaisuudessakin, taloudellisia analyyseja kliinisten kokeiden ohella tekevien tutkijoiden täytyy työskennellä annettujen otoskokojen rajoissa. Tämä luonee tilanteita, joissa tärkeitä taloudellisia eroja ei voida havaita tarpeeksi tehokkaasti. On ehdotettu, että taloustutkijat voisivat työskennellä sellaisten virhesuhdelukujen kanssa, jotka ovat korkeampia kuin kliinisten arviointien kanssa käytetyt. Tämä heijastaa tutkijoiden halua punnita arvioitavan hoidon kustannusvaikuttavuutta tukevia todisteita, eikä tyytyä näyttämään merkittävyys normaalilla tasolla. Tähän päästään helpoiten käyttämällä KV:n hyväksyttävyyssävyriä, jotka mittavat hoidon kannattavuutta kaikilla mahdollisilla maksuhalukkuuden (WTP, Willingness To Pay) arvoilla. Lisäksi bayesilainen todennäköisyysnäkökulma avaa tutkijoille pääsyn ydinkysymykseen: Kuinka todennäköisesti hoito on kannattava? Tutkimustyötä tehdään parhaillaan KV-analyysin uudelleenarvioimiseksi bayesilaisessa ajatusmaailmassa. [5]

4.2 Haasteet kustannusanalyysissa kliinisissä kokeissa

Kustannustietoja on usein käsitelty täydellisinä ja normaalijakaumaa noudattavina. Käytännössä ne luovat tiettyjä tilastotieteellisiä haasteita niin rakenteensa kuin täydellisyytensäkin puolesta.

Päätöksentekijöiden kiinnostuksen kohde on potilasryhmän keskimääräinen kokonaiskustannus. Se lasketaan havaitsemalla resurssien käyttökerrat (esim. lääkärikäynnit, reseptilääkkeet, toimenpiteet, sairaalassa vietetyt päivät), painottamalla niitä resurssikohtaisella yksikkökustannuksella ja laskemalla yhteen. Kun kustannus ajatellaan stokastiseksi kliinisessä kokeessa, resurssien käyttö on lähes aina stokastista, mutta yksikkökustannukset ovat deterministisiä vakioita. Kokonaiskustannuksen jakauma on siis eri jakaumien painotettu sekoitus. Se on tyypillisesti vino, koska muutamat kalliit potilaat ovat harvinaisia ja monista potilaista ei aiheudu juuri lainkaan kuluja. Kun jakauma on tällä tavalla vino, tarvitaan hyvin

suuri määrä potilaita, ennen kuin keskeisen raja-arvolauseen mukainen normaalisuusoletus voidaan tehdä.

Toinen ongelma liittyy tietojen täydellisyyteen. Päätöksentekijöitä kiinnostaa potilaan keskimääräiskustannus hänen loppuelämäkseen. Kliiniset kokeet kuitenkin harvoin seuraavat potilasta hänen kuolemaansa saakka, vaan on määritelty ajanhetki, johon tietojen kerääminen loppuu ja niiden analyysi alkaa. Kun potilaita rekrytoidaan tutkimukseen pitkänä ajanjaksona, ongelmaksi muodostuu potilaiden epäyhtenäinen seuranta-aika: jotkut saavuttavat kiinnostavuusajan päätepisteen ja jotkut sensuroidaan. [5]

5. Yhteenveto

Tässä projektityössä luotiin malli Parkinsonin taudin lääkkeen kustannusvaikuttavuusanalyysille ja analysoitiin sen herkkyyttä eri parametrien suhteen. Markov-ketjuihin perustuva malli havaittiin kaikkein selkeimmäksi tavaksi kuvata sairauden tiloja. Tämä malli oli myös helppo toteuttaa simuloimalla taudin kulkua.

Kriittisimmiksi parametreiksi havaittiin tilasiirtomatriisi ja alkujakauma, kun taas diskonttauksessa käytettävä korkoprosentti ja maksuhalukkuus olivat vähemmän merkittäviä. Saadun aineiston perusteella näytti selkeästi siltä, että tiloissa 5 ja 6 oleville potilaille kannattaa antaa tutkimuslääkettä. Tämä tieto on kuitenkin merkityksetön, koska tulokset on saatu tekaistuista potilastiedoista.

Suuria metodologisia havaintoja päätöksenteon tukemiseksi ei saatu aikaiseksi. Luotiin kuitenkin katsaus nykyaikaisiin menetelmiin herkkyyden analysoimiseksi ja esittämiseksi. Sen perusteella kehitys on johtamassa bayesilaisten menetelmien käyttöönottoon KV-analyysissa.

Lähdeluettelo

- [1] Linna et.al, "Probabilistic sensitivity analysis for evaluating cost-utility of entacapone for Parkinson's disease", *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2(2), **2002**, ss. 91-97
- [2] Sintonen, H., Pekurinen, M., "A generic 15 dimensional measure of health-related quality of life (15D)", *Journal of Social Medicine* 26, **1989**, ss. 85-96
- [3] Meltzer, D., "Addressing uncertainty on medical cost-effectiveness analysis Implications of expected utility maximization for methods to perform sensitivity analysis and the use of cost-effectiveness analysis to set priorities for medical research", *J. of Health Economics* 20(1), **2001**, ss. 109-129
- [4] J.C. Felli, G.B. Hazen, "Sensitivity Analysis and the Expected Value of Perfect Information", *Med. Decision Making* 18, **1998**, ss. 95-109
- [5] Briggs, A.H. et.al, "Thinking Outside the Box: Recent Advances in the Analysis and Presentation of Uncertainty in Cost-Effectiveness Studies", *Annual Rev. Public Health* 23, **2002**, ss. 377-401

Liitteet

- 1 MATLAB-koodi keskimääräisten kustannusutiliteettien laskemiseksi
- 2 MATLAB-koodi uusien tilasiirtomatriisien simuloimiseksi
- 3 MATLAB-koodi, joka yhdistää kustannusutiliteettien laskemisen ja tilasiirtomatriisien simuloinnin
- 4 MATLAB-koodi maksuhalukkuussuoran (WTP, willingness to pay) laskemiseksi
- 5 MATLAB-koodi keskimääräisten kustannusutiliteettien laskemiseksi kullekin alkutilalle, kun arvotaan sekä uusi tilasiirtotodennäköisyysmatriisi että kustannusutiliteetit
- 6 MATLAB-koodi keskimääräisten kustannusutiliteettien laskemiseksi keskiarvoista
- 7 Itsearvio projektin toteutuksesta

Liite 1

```
% lasketaan keskimääräiset kustannuksetutiliteetit arpomalla kunkin luokan
% kustannusutiliteettihavainnoista keskiarvon sijasta

load transprob.mat; % alkujakauma ja tilasiirtodennäköisyysmatriisit
load luokat.mat; % eri luokkien kustannus- ja utiliteettidata
rand('state',sum(100*clock));
korko=sqrt(1/1.02);
aikajakso=6;
n=1000;
kokkustenta=zeros(1,n);
kokutilenta=zeros(1,n);
kokkustplac=zeros(1,n);
kokutilplac=zeros(1,n);
figure;
hold on;
for i=1:n
    for j=1:aikajakso
        dc(1)=luokka1c(ceil(rand*length(luokka1c)));
        du(1)=luokka1u(ceil(rand*length(luokka1u)));
        dc(2)=luokka15c(ceil(rand*length(luokka15c)));
        du(2)=luokka15u(ceil(rand*length(luokka15u)));
        dc(3)=luokka2c(ceil(rand*length(luokka2c)));
        du(3)=luokka2u(ceil(rand*length(luokka2u)));
        dc(4)=luokka25c(ceil(rand*length(luokka25c)));
        du(4)=luokka25u(ceil(rand*length(luokka25u)));
        dc(5)=luokka3c(ceil(rand*length(luokka3c)));
        du(5)=luokka3u(ceil(rand*length(luokka3u)));
        dc(6)=luokka4c(ceil(rand*length(luokka4c)));
        du(6)=luokka4u(ceil(rand*length(luokka4u)));
        dc(7)=luokka5c(ceil(rand*length(luokka5c)));
        du(7)=luokka5u(ceil(rand*length(luokka5u)));
        kokkustenta(i)=kokkustenta(i)+(transpose(alkujak)*(trenta^j)*transpose(dc))*(korko^j);
        kokutilenta(i)=kokutilenta(i)+transpose(alkujak)*(trenta^j)*transpose(du);
        kokkustplac(i)=kokkustplac(i)+(transpose(alkujak)*(trplac^j)*transpose(dc))*(korko^j);
        kokutilplac(i)=kokutilplac(i)+transpose(alkujak)*(trplac^j)*transpose(du);
    end
    plot(kokutilenta(i)-kokutilplac(i),kokkustenta(i)-kokkustplac(i),'b');
end
end
```

Liite 2

%simuloidaan uudet tilasiirtomatriisit ja lasketaan keskimääräiset kustannusutiliteetit

```
load luokatmean.mat; %keskimääräiset kustannusutiliteetit luokille
korko=sqrt(1/1.02);
aikajakso=6;
alkujak=[0.12 0.11 0.33 0.14 0.19 0.09 0.02];
n=1000;
m=0;
kokkustenta=zeros(1,n);
kokutilenta=zeros(1,n);
kokkustplac=zeros(1,n);
kokutilplac=zeros(1,n);
figure;
hold on;
for i=1:n
    enta=tilatransenta;
    plac=tilatransplac;
    for j=1:aikajakso
        kokkustenta(i)=kokkustenta(i)+(alkujak*(enta^j)*luokkac)*(korko^j);
        kokutilenta(i)=kokutilenta(i)+alkujak*(enta^j)*luokkau;
        kokkustplac(i)=kokkustplac(i)+(alkujak*(plac^j)*luokkac)*(korko^j);
        kokutilplac(i)=kokutilplac(i)+alkujak*(plac^j)*luokkau;
    end
    plot(kokutilenta(i)-kokutilplac(i),kokkustenta(i)-kokkustplac(i),'.b');
    if (kokutilenta(i)-kokutilplac(i))>0 & (kokkustenta(i)-kokkustplac(i))<0
        m=m+1; %m=oikeassa alaneljänneksessä olevien pisteiden lkm
    end
end
end
m
```

%simuloidaan uusi tilasiirtomatriisi arpomalla havaitut tilasiirtymät uudelleen

```
function uusitrenta=tilatransenta;
rand('state',sum(100*clock));
load teorjak.mat; %tilasiirtotodennäköisyys ja havaintojen lkm
uusitrenta=zeros(7);
for i=1:7
    for n=1:hav_enta(i)
        m=1;
        p=0;
        r=rand;
        for j=1:7
            p=p+trenta(i,j);
            if r>p
                m=m+1;
            end
        end
        uusitrenta(i,m)=uusitrenta(i,m)+1;
    end
    uusitrenta(i,:)=uusitrenta(i,+)/hav_enta(i);
end
```


(Liite 2 jatkuu)

%simuloidaan uusi tilasiirtomatriisi arpomalla havaitut tilasiirtymät uudelleen

```
function uusitrplac=tilatransplac;
rand('state',sum(100*clock));
load teorjak.mat; %tilasiirtotodennäköisyys ja havaintojen lkm
uusitrplac=zeros(7);
for i=1:7
    for n=1:hav_plac(i)
        m=1;
        p=0;
        r=rand;
        for j=1:7
            p=p+trplac(i,j);
            if r>p
                m=m+1;
            end
        end
        uusitrplac(i,m)=uusitrplac(i,m)+1;
    end
    uusitrplac(i,:)=uusitrplac(i,+)/hav_plac(i);
end
```

Liite 3

% arvotaan sekä uusi tilasiirtomatriisi että kustannusutiliteetit (1 ja 2 yhdistettynä)

```
load transprob.mat; % alkujakauma ja tilasiirtotodennäköisyysmatriisit
load luokat.mat; % eri luokkien kustannus- ja utiliteettidata
rand('state',sum(100*clock));
korko=sqrt(1/1.02);
aikajakso=6;
n=1000;
m=0;
kokkustenta=zeros(1,n);
kokutilenta=zeros(1,n);
kokkustplac=zeros(1,n);
kokutilplac=zeros(1,n);
figure;
hold on;
for i=1:n
    enta=tilatransenta; % liite2
    plac=tilatransplac;
    for j=1:aikajakso
        dc(1)=luokka1c(ceil(rand*length(luokka1c)));
        du(1)=luokka1u(ceil(rand*length(luokka1u)));
        dc(2)=luokka15c(ceil(rand*length(luokka15c)));
        du(2)=luokka15u(ceil(rand*length(luokka15u)));
        dc(3)=luokka2c(ceil(rand*length(luokka2c)));
        du(3)=luokka2u(ceil(rand*length(luokka2u)));
        dc(4)=luokka25c(ceil(rand*length(luokka25c)));
        du(4)=luokka25u(ceil(rand*length(luokka25u)));
        dc(5)=luokka3c(ceil(rand*length(luokka3c)));
        du(5)=luokka3u(ceil(rand*length(luokka3u)));
        dc(6)=luokka4c(ceil(rand*length(luokka4c)));
        du(6)=luokka4u(ceil(rand*length(luokka4u)));
        dc(7)=luokka5c(ceil(rand*length(luokka5c)));
        du(7)=luokka5u(ceil(rand*length(luokka5u)));
        kokkustenta(i)=kokkustenta(i)+(transpose(alkujak)*(enta^j)*transpose(dc))*(korko^j);
        kokutilenta(i)=kokutilenta(i)+transpose(alkujak)*(enta^j)*transpose(du);
        kokkustplac(i)=kokkustplac(i)+(transpose(alkujak)*(plac^j)*transpose(dc))*(korko^j);
        kokutilplac(i)=kokutilplac(i)+transpose(alkujak)*(plac^j)*transpose(du);
    end
    plot(kokutilenta(i)-kokutilplac(i),kokkustenta(i)-kokkustplac(i),'b');
    if (kokutilenta(i)-kokutilplac(i))>0 & (kokkustenta(i)-kokkustplac(i))<0
        m=m+1; % m=oikeassa alaneljänneksessä olevien pisteiden lkm
    end
end
end
m
```

Liite 4

%lasketaan maksuhalukkuussuora

```
k=20;
p=zeros(1,k);
rajahinta=zeros(1,k);
figure;
hold on;
for j=1:k
    rajahinta(j)=j*5000;
    m=0;
    for i=1:n
        if (kokkustenta(i)-kokkustplac(i))>(rajahinta(j)*(kokutilenta(i)-kokutilplac(i)))
            m=m+1;
        end
    end
    p(j)=1-(m/n);
end
plot(rajahinta,p,'.b');
```

Liite 5

% lasketaan keskimääräiset kustannusutiliteetit kullekin alkutilalle, kun arvotaan sekä uusi
% tilasiirtotodennäköisyysmatriisi että kustannusutiliteetit

```
load transprob.mat; % alkujakauma ja tilasiirtotodennäköisyysmatriisit
load luokat.mat; % eri luokkien kustannus- ja utiliteettidata
rand('state',sum(100*clock));
aikajakso=6;
n=1000;
figure;
hold on;
for k=1:7
kokkustenta=zeros(1,n);
kokutilenta=zeros(1,n);
kokkustplac=zeros(1,n);
kokutilplac=zeros(1,n);
alkutila=k;
for i=1:n
for j=1:aikajakso
uusitrenta=trenta^j;
uusitrplac=trplac^j;
dc(1)=luokka1c(ceil(rand*length(luokka1c)));
du(1)=luokka1u(ceil(rand*length(luokka1u)));
dc(2)=luokka15c(ceil(rand*length(luokka15c)));
du(2)=luokka15u(ceil(rand*length(luokka15u)));
dc(3)=luokka2c(ceil(rand*length(luokka2c)));
du(3)=luokka2u(ceil(rand*length(luokka2u)));
dc(4)=luokka25c(ceil(rand*length(luokka25c)));
du(4)=luokka25u(ceil(rand*length(luokka25u)));
dc(5)=luokka3c(ceil(rand*length(luokka3c)));
du(5)=luokka3u(ceil(rand*length(luokka3u)));
dc(6)=luokka4c(ceil(rand*length(luokka4c)));
du(6)=luokka4u(ceil(rand*length(luokka4u)));
dc(7)=luokka5c(ceil(rand*length(luokka5c)));
du(7)=luokka5u(ceil(rand*length(luokka5u)));
kokkustenta(i)=kokkustenta(i)+uusitrenta(alkutila,)*transpose(dc);
kokutilenta(i)=kokutilenta(i)+uusitrenta(alkutila,)*transpose(du);
kokkustplac(i)=kokkustplac(i)+uusitrplac(alkutila,)*transpose(dc);
kokutilplac(i)=kokutilplac(i)+uusitrplac(alkutila,)*transpose(du);
end
plot(kokutilenta(i)-kokutilplac(i),kokkustenta(i)-kokkustplac(i),'b');
end
end
```

Liite 6

% lasketaan keskimääräiset kustannusutiliteetit

```
load luokatmean.mat; % keskimääräiset kustannusutiliteetit luokille
load transprob.mat; % alkujakauma ja tilasiirtotodennäköisyysmatriisit
aikajakso=10;
korko=sqrt(1/1.04);
kokkustenta=0;
kokutilenta=0;
kokkustplac=0;
kokutilplac=0;
for j=1:aikajakso
    kokkustenta=kokkustenta+transpose(alkujak)*trenta^j*luokkac*(korko^j);
    kokutilenta=kokutilenta+transpose(alkujak)*trenta^j*luokkau;
    kokkustplac=kokkustplac+transpose(alkujak)*trplac^j*luokkac*(korko^j);
    kokutilplac=kokutilplac+transpose(alkujak)*trplac^j*luokkau;
end
end
kokkustenta
kokutilenta
kokkustplac
kokutilplac
```

Itsearvio projektin toteutuksesta

Projekti sujui melko tarkasti suunnitelman mukaan. Ryhmä kokoontui noin 10 kertaa, jonka lisäksi jokainen teki itsenäisesti projektin osatehtäviä. Mallin rakentamiseen keskittyivät Keijo Jaakola ja Netta Kuri. Alan viimeaikaista kehitystä tutkivat Matti Heimonen ja Netta Kuri, ja Parkinsonin taudin taustoihin perehtyi Robin Gustafsson. Kurssin työmäärä vastasi melko hyvin sen suoritusarvoa (3 ov), ja projektipäällikön lisäopintoviikko tuntuu oikeutetulta käytännön järjestelyjen ja raporttien viimeistelyn vuoksi.

Erityisen hyvin projektiryhmä onnistui löytämään kustannusvaikuttavuusanalyysin kehityksen uusimmat suuntaukset. Onnistuttiin myös luomaan potilasdataa hyvin havainnollistava malli herkkyysanalyysiin, mutta tulosten merkitystä alentaa se seikka, että dataa oli tietoturvan vuoksi muuteltu. Mallintamisen tulokset kuitenkin puoltavat Markovin ketjujen käyttöä parhaana tapana simuloida sairauden etenemistä. Varsinaiset menetelmälliset löydökset päätöksenteon tukemiseksi jäivät tekemättä, mihin olisi voitu panostaa enemmän, jos aikaa olisi riittänyt.