



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 7/2016

C-HEPATIITIN UUDET
LÄÄKEHOIDOT JA
HOITOLINJAUSTEN
VAIKUTUSTEN ARVIOINTI
SUOMESSA

fimea

C-HEPATIITIN UUDET LÄÄKEHOIDOT JA HOITOLINJAUSTEN VAIKUTUKSET SUOMESSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2016

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-5624-64-9

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkajulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Tuomas Oravilahti

Proviisori, FM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Johanna Laine

TtM, sh, lääketaloustieteilijä (ma., 31.12.2015 saakka)
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Ulla Härkönen

LL, TtM, tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIININEN ASiantuntija

Martti Färkkilä

Professori, ylilääkäri. Helsingin yliopisto, HUS Vatsakeskus, gastroenterologian klinikka.

Sidonnaisuudet: Tutkimusapuraha (MSD, Gilead Sciences), asiantuntijapalkkio (Abbvie, BMS Finland (Denmark), Cook Ireland, Gilead Sciences, Intercept, Janssen-Cilag, MSD Finland, Medivir, Pfizer, Takeda), luontopalkkio (Cook, MSD, Takeda, Tillots)

Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
1 JOHDANTO	8
2 HCV-INFEKTION HOIDON NYKYTILANNE	9
2.1 Kroonisen hepatiitti C -virusinfektion uudet lääkehoidot	9
2.2 Hoitosuositukset ja hoitostrategiat	10
2.2.1 Hoitosuositukset ja hoitostrategiat Euroopassa	10
3 YHTEENVETO HOIDON KLIINISESTÄ VAIKUTTAVUUDESTA JA TURVALLISUUDESTA	12
3.1 Pysyvän hoitovasteen saavuttaminen	12
3.2 Yhteenveto hoitojen haitoista	13
3.3 Eettiset, organisatoriset, sosiaaliset ja juridiset näkökohdat	13
4 HOITOLINJAUSTEN VAIKUTUSTEN ARVIOINNISSA KÄYTETYT MENETELMÄT	14
4.1 Mallin rakenne	14
4.2 Mallin parametrit, taustatiedot ja keskeiset oletukset	14
4.3 Hoidon lääkekustannukset ja muut kustannukset	17
4.4 Vaikutusten arvioinnissa vertailtavat skenaariot	20
5 HOITOLINJAUSTEN VAIKUTUSTEN ARVIOINTI	22
5.1 Skenaario 1: Arvio potilasmäärien ja kustannusten kehityksestä nykyisillä hoitolinjauksilla ja hoitoasteella	22
5.2 Skenaario 2: Arvio hoitoasteen nostamisen vaikutuksista HCV-kantajilla, joiden fibroosiaste on F3 tai F4	24
5.3 Skenaario 3: Arvio hoitoasteen nostamisen vaikutuksista HCV-kantajilla, joiden fibroosiaste on F2–F4	26
5.4 Skenaario 4: Arvio hoitoasteen nostamisen vaikutuksista HCV-kantajilla, joiden fibroosiaste on F0–F4	28
5.5 Erialaisten hoitolinjausten vaikutusten vertailu	30
5.6 Vaikutusten arvioinnin epävarmuuden lähteistä	32
LÄHTEET	34

Oravilahti T, Kiviniemi V, Laine J, Härkönen U. C-hepatiitin uudet lääkehoidot ja hoitolinjausten vaikutukset Suomessa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi julkaisusarja 7/2016. 35 s. ISBN 978-952-5624-64-9.

Fimea selvitti terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston pyynnöstä laskentamallilla, miten erilaiset hoitolinjaukset vaikuttavat C-hepatiitin kantajien lukumäärään sekä C-hepatiitin aiheuttamiin maksavaurioihin ja kustannuksiin. Mallinnuksessa huomioitiin lääkekustannusten lisäksi maksavaurioiden hoitamisen kustannukset, mukaan lukien maksansiirroista aiheutuvat kustannukset. Lisäksi selvitettiin hoidettavien potilaiden määrän sekä hoidon kohderyhmän laajentamisen seurannaisvaikutuksia.

Tässä raportissa esitetyt arviot perustuvat simulaatiomalliin, jonka rakentamisessa hyödynnettiin kirjallisuutta, rekisteritietoja, suomalaista vaikuttavuustietoa sekä asiantuntija-arvioita. Mallin rakentaminen ja analyysit tehtiin Fimeassa. Mallilla tuotettuihin arvioihin liittyy epävarmuutta, joka on ominaista kaikelle simuloinnille.

Mallinnuksen mukaan vuonna 2016 Suomessa on noin 21 000 kroonista C-hepatiittia sairastavaa henkilöä. Vakavimpia maksavaurioita (kirroosi, maksasolusyöpä tai kirroosiin liittyvä maksan vajaatoiminta) on noin 400:lla kroonisen C-hepatiitin kantajalla. Mallin tuottaman arvioon mukaan vuonna 2016 hoidetaan noin 460:tä potilasta.

Fimean laskennallisten arvioiden perusteella voidaan päätellä seuraavaa:

- Kroonisen C-hepatiitin kantajien lukumäärä ei todennäköisesti tule kasvamaan merkittävästi (ilman ulkoisia muutoksia) eivätkä vuotuiset kokonaiskustannukset kasva oleellisesti nykytasosta, mikäli jatketaan nykyisten hoidon periaatteiden mukaan. Sen sijaan vakavimmat maksavauriot yleistyvät jonkin verran. Kustannustekijänä tämä ei ole kuitenkaan kovin merkittävä.
- Kroonisen C-hepatiitin hoitoa lisäämällä on mahdollista vaikuttaa merkittävästi vakavampien maksavaurioiden ilmaantumiseen ja vähentää niistä aiheutuvaa kuolleisuutta.
- Uudet C-hepatiittilääkkeet mahdollistavat hoidon lisäämisen ja paremmat hoitotulokset, mutta nykyhinnoin hoidon laajentaminen edellyttää merkittävää lisäresursointia. Maksavaurioiden vähenemisestä syntyvä säästö hoidon kustannuksissa ei riitä kattamaan lääkehoidon kustannuksia. Pitkällä aikavälillä hoidon hinnanmuutokset ovat todennäköisiä.
- Taudin epidemiologiaan vaikuttaminen edellyttää valtavia taloudellisia panostuksia. Vakavampien maksavaurioiden jonkinasteiseen ehkäisemiseen tai vähentämiseen riittää hoidon kohdentaminen ja lisääminen potilaille, joilla on kohtalainen tai vakava (kirroosi) C-hepatiittiin liittyvä maksavaurio.

RESUMÉ

Oravilahti T, Kiviniemi V, Laine J, Härkönen U. Nya läkemedelsbehandlingar av hepatit C och effekterna av behandlingsriktlinjerna i Finland. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 7/2016. 35 s. ISBN 978-952-5624-64-9.

Fimea utredde på begäran av tjänsteutbudsrådet för hälso- och sjukvården en kalkylmodell om hur olika behandlingsriktlinjer inverkar på antalet bärare av hepatit C samt på leverskador orsakade av hepatit C och på kostnaderna. I modelleringen beaktades utöver läkemedelskostnaderna även kostnaderna för behandling av leverskador, inklusive kostnader för levertransplantationer. Vidare utreddes följdverkningarna av antalet patienter som behandlas och av en utvidgning av målgruppen för behandlingen.

Utvärderingarna som presenteras i rapporten baserar sig på en simuleringsmodell som byggdes upp med hjälp av litteratur, registeruppgifter, finländska uppgifter om effektivitet samt expertbedömningar. Byggandet av modellen och analyserna utfördes vid Fimea. Utvärderingarna som gjordes med modellen är förenade med en viss osäkerhet som är typisk för all simulering.

Enligt modelleringen finns det i Finland 2016 omkring 21 000 personer som lider av kronisk hepatit C. Ungefär 400 personer med kronisk hepatit C lider av de allvarligaste leverskadorna (cirros, levercellscancer eller leverinsufficiens i samband med cirros). Enligt den utvärdering som modellen ger behandlas cirka 460 patienter år 2016.

Utifrån Fimeas kalkylmässiga utvärderingar kan följande slutsatser dras:

- Antalet personer med kronisk hepatit C kommer sannolikt inte att växa märkbart (utan externa förändringar) och de årliga totalkostnaderna växer inte märkbart från den nuvarande nivån, om man fortsätter enligt de nuvarande behandlingsprinciperna. Däremot kommer allvarligare leverskador att bli något allmänare. Detta är dock inte en särskilt betydande kostnadsfaktor.
- Genom att öka behandlingen av kronisk hepatit C är det möjligt att i avsevärd grad inverka på uppkomsten av allvarligare leverskador och minska dödligheten på grund av dem.
- De nya läkemedlen för hepatit C gör det möjligt att öka behandlingen och få bättre behandlingsresultat, men med nuvarande priser kräver en utvidgning av behandlingen betydande tilläggsresurser. De inbesparingar i behandlingskostnaderna som uppstår till följd av färre leverskador är dock inte tillräckliga för att täcka kostnaderna för läkemedelsbehandlingen. Förändringar i priset för behandlingen är sannolika på lång sikt.
- Det krävs enorma ekonomiska satsningar för att kunna inverka på sjukdomens epidemiologi. För att i viss grad kunna förebygga eller minska allvarligare leverskador räcker det med att inrikta och öka behandlingen av patienter, vars leverskada är måttlig eller allvarlig (cirros)

ABSTRACT

Oravilahti T, Kiviniemi V, Laine J, Härkönen U. New medicinal treatments of hepatitis C and the impacts of treatment policies in Finland. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 7/2016. 35 p. ISBN 978-952-5624-64-9.

Fimea was asked by the Council for Choices in Health Care to provide an analysis of the impacts of different treatment policies on the number of hepatitis C carriers, the liver damage caused by hepatitis C, and the related costs. Analysis was conducted using a simulation model that took into account the costs of medicines and the costs of liver damage treatment, including liver transplant. In addition, the consequential impacts of increasing the number of patients treated and expanding the target group were explored.

The estimates presented in this report are based on a simulation model, which was created on the basis of literature, register data, Finnish real-world data, and expert statements. The model was built and analyses were performed by Fimea. There are several uncertainties related to results, which is typical of simulation modelling.

According to the modelling, there are approximately 21,000 people with chronic hepatitis C in Finland in 2016. Approximately 400 of the chronic hepatitis C carriers have serious liver damage (cirrhosis, hepatocellular cancer or decompensated cirrhosis). According to the results, approximately 460 patients are being treated in 2016.

The results of the analysis performed by Fimea suggest the following:

- The number of people carrying chronic hepatitis C is unlikely to grow significantly (without any external changes), and the annual overall costs are unlikely to increase materially from the present level, provided that treatment is given in line with the current care principles. Meanwhile, the occurrence of severe liver damage will increase somewhat. However, this is not a significant factor from the cost perspective.
- More extensive treatment of chronic hepatitis C can significantly reduce the incidence of serious liver damage later on, and reduce the related mortality.
- The newer hepatitis C medicines enable more extensive treatment and provide better treatment results, but at the current prices additional treatment would require a major increase in resources. Although the decrease in liver damage generates savings, these are not sufficient to cover the costs of additional medicinal treatment. In the long-term, changes in the cost of treatment are likely.
- An enormous financial investment would be required to address the epidemiology of the disease. To prevent more serious liver damage to some degree, more targeted or more extensive treatment is adequate in patients with moderate or severe liver damage (cirrhosis).

LYHENTEET

DAA – Direct acting antiviral eli virusspesifinen lääkeaine

DCC – Decompensated Cirrhosis eli kirroosiin liittyvä maksan vajaatoiminta

F0-F4 - Fibroosiasteet 0-4 METAVIR-luokittelun mukaisesti

GT – Genotyyppi

HCC – Hepatocellular carcinoma eli maksasolusyöpä

HCV – Hepatiitti C -virus

PEG-IFN2a+RBV – Pegyloidun interferonin (2 alpha) ja ribaviiriinin yhdistelmähoito

SVR – Sustainable Viral Response eli pysyvä hoitovaste

SVR12 – 12 viikon kuluttua hoidon päättymisestä määritelty (pysyvä) hoitovaste

1 JOHDANTO

Hepatiitti C on yleisin Suomessa esiintyvistä hepatiiteista, ja se tarttuu pääasiassa veren välityksellä. Suomessa valtaosa hepatiitti C -viruksen (HCV) tartunnoista liittyy suonensisäisten huumeiden käyttöön, vaikkakin 40 %:ssa tapauksista tartuntatapaa ei tiedetä. Suomessa todetaan vuosittain 1000–1200 uutta HCV-tartuntaa. Kirjallisuuden perusteella Hepatiitti-C-viruksen kantajia arvioidaan olevan noin 18 000-20 000.^{1,2}

Suurin osa akuuteista HCV-infektioista on oireettomia ja vain 15–25 % tartunnan saaneista saa oireita, kuten pahoinvointia, vatsakipuja tai keltaisuutta. Akuutti oireeton infektio jää usein hoitamatta. Tutkimusten mukaan 11–45 % tartunnan saaneista paranee spontaanisti 3–6 kuukauden kuluessa tartunnasta. HCV-infektio kroonistuu valtaosalla tartunnan saaneista. Pitkällä aikavälillä krooninen HCV-infektio voi aiheuttaa maksasolusyöpää, maksakirroosia ja sidekudoksen muodostumista maksakudokseen eli maksafibroosia.²

Viimeisen kahden vuoden aikana HCV-infektion hoitomahdollisuudet ovat parantuneet uuden 2. polven virusspesifisten lääkeaineiden markkinoille tulon myötä. Näiden lääkkeiden korkea hinta kuitenkin rajoittaa niiden tarjoamista kaikille kroonista HCV-infektiota sairastaville tai hoidosta mahdollisesti hyötyville potilaille. Suomessa laaditaan parhaillaan (tämän raportin laatimisen ajankohtana) kansallista hepatiitti C -strategiaa, jossa tullaan ottamaan kantaa hoidon kohdentamiseen.

Tämä selvitys on tehty terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston pyynnöstä alkuvuonna 2016. Palveluvalikoimaneuvosto pyysi Fimeaa kokoamaan tietoa nykyisistä hoitolinjauksista ja -käytännöistä sekä arvioimaan C-hepatiitin hoidon vaikuttavuutta, turvallisuutta ja potentiaalisia kustannusvaikutuksia Suomessa. Lisäksi arvioita pyydettiin mahdollisten potilasryhmiä koskevien hoitolinjausten odotettavissa olevista kustannusvaikutuksista.

Raporttiin sisällytettiin lyhyt katsaus hoidon nykytilanteesta ja linjauksista sekä yhteenveto EUnetHTA:n C-hepatiittilääkkeiden arvioinnissa vuonna 2015 esitetystä keskeisestä tuloksista kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden osalta. Pääpaino raportissa on luvussa 5, jossa on tarkasteltu erilaisten hoidon tehostamisen skenaarioiden ennustettuja vaikutuksia kantajien lukumääriin, hoidettavien kantajien lukumääriin, vakavampien maksasairauksien ilmaantumiseen sekä kustannuksiin. Ennusteet on tuotettu Fimeassa laaditulla simulaatiomallilla.

¹ Färkkilä 2014.

² Sillanpää ym. 2014.

2 HCV-INFEKTION HOIDON NYKYTILANNE

Kroonisen hepatiitti C -virusinfektion hoito on perinteisesti perustunut pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon. Näiden lääkkeiden rinnalle tulivat vuonna 2011 kliiniseen käyttöön ensimmäiset virusspesifiset lääkkeaineet (direct-acting antivirals, DAA), telapreviiri (Incivo®) ja bosepreviiri (Victrelis®). Näiden uusien lääkkeiden myötä hoidolla saavutetut tulokset ovat parantuneet pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon verrattuna. Vuodesta 2014 lähtien markkinoille on tullut uusia ns. 2. polven virusspesifisiä lääkkeitä. Niiden turvallisuusprofiili on selkeästi parempi kuin telapreviirillä ja bosepreviirillä, jotka ovat jo jääneet pois käytöstä. Tässä selvityksessä keskitytään tarkastelemaan uusia 2. polven virusspesifisiä lääkkeitä ja niiden asemaa potilaan hoitoketjussa.

2.1 Kroonisen hepatiitti C -virusinfektion uudet lääkehoidot

Euroopassa hyväksyttiin käyttöön neljä uutta 2. polven virusspesifiä C-hepatiittilääkettä vuoden 2014 aikana: sofosbuviiri (Sovaldi®, 1/2014), simepreviiri (Olysio®, 5/2014), daklatasviiri (Daklinza®, 8/2014) ja ledipasviiri + sofosbuviiri (Harvoni®, 11/2014). Näitä lääkevalmisteita voidaan käyttää myös yhdessä pegyloidun interferonin ja/tai ribaviriinin kanssa. Tammikuussa 2015 myyntiluvan saivat dasabuviiri (Exviera®) sekä yhdistelmähoito ombitasviiri + paritapreviiri + ritonaviiri (Viekirax®). Uusia lääkevalmisteita kehitetään edelleen, ja Euroopan lääkevirastolle on jätetty myyntilupahakemus ainakin pangenotyypin yhdistelmäsä (sofosbuviiri ja velpatasviiri) sekä genotyyppiin 1 ja 4 suunnatusta yhdistelmävalmisteesta (gratsopreviiri ja elbasviiri).³

Toisen polven virusspesifisten lääkehoitojen kohdentamiseen vaikuttaa mm. hepatiitti C -viruksen genotyyppi (**taulukko 1**). Yleisimmät genotyypit Suomessa ovat genotyyppi 3 (49 %), genotyyppi 1 (25 %) ja genotyyppi 2 (11 %)⁴. Genotyypit 4–6 ovat harvinaisempia. Hoitopäätökseen vaikuttavat myös maksavaurion aste (METAVIR-luokittelu, **taulukko 2**) sekä monet muut potilaskohtaiset ominaisuudet.

Taulukko 1. Interferonittomien lääkevalmisteiden käyttöaiheet ja soveltuvuus hepatiitti C -viruksen eri genotyyppien hoitoon⁵.

Lääkeaine tai -yhdistelmä	Käyttöaihe	Genotyypit
Sofosbuviiri + Ledipasviiri	Kroonisen HCV-infektion hoito aikuispotilailla (ribaviriinin kanssa tai ilman)	1, 3 ja 4
Sofosbuviiri	Kroonisen HCV-infektion hoito aikuispotilailla yhdistettynä muihin lääkevalmisteisiin (Peg-INF ja/tai ribaviriini)	1–6
Ombitasviiri + Paritapreviiri + Ritonaviiri	Kroonisen HCV-infektion hoito aikuispotilailla yhdistettynä muihin lääkevalmisteisiin (dasabuviiri tai ribaviriini tai dasabuviiri + ribaviriini)	1a, 1b ja 4
Dasabuviiri	Kroonisen HCV-infektion hoito aikuispotilailla yhdistettynä muihin lääkevalmisteisiin (ombtasviirin, paritapreviirin ja ritonaviirin yhdistelmä ilman ribaviriinia tai sen kanssa)	1a ja 1b
Simepreviiri	Kroonisen HCV-infektion hoito aikuispotilailla yhdistettynä muihin lääkevalmisteisiin (Peg-INF + ribaviriini tai sofosbuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman)	1 ja 4
Daklatasviiri	Kroonisen HCV-infektion hoito aikuispotilailla yhdistettynä muihin lääkevalmisteisiin (Peg-INF + ribaviriini tai sofosbuviiri ribaviriinin kanssa tai ilman)	1, 3 ja 4

Peg-INF: pegyloitu interferoni alfa-2a

³ EMA 2016.

⁴ Färkkilä 2014, s. 1813.

⁵ EUnetHTA 2015, s. 30-31.

Taulukko 2. Maksavaurion aste METAVIR-luokittelun mukaan⁶.

METAVIR-luokittelu	
F0	Ei fibroosia
F1	Portaalinen fibroosi ilman septamuodostusta
F2	Portaalinen fibroosi, jossa mukana septamuodostusta
F3	Runsas septamuodostus, mutta ei kirroosia
F4	Kirroosi

2.2 Hoitosuositukset ja hoitostrategiat

Toisen polven virusspesifisten lääkkeiden markkinoille tulon jälkeen on HCV-infektion hoidosta julkaistu useita suosituksia sekä kansainvälisesti^{7,8,9} että maakohtaisesti, ja monet maat ovat parhaillaan laatimassa tai päivittämässä omia hoitosuosituksiaan. WHO:n suositus on päivitetty huhtikuussa 2016.⁸

Eri maiden välillä on suurta hajontaa ja eroavaisuuksia HCV-infektion esiintyvyydessä, genotyyppijakaumassa, hoitojen rahoituksessa ja lääkkeiden saatavuudessa. Joissakin Euroopan maissa rahoituksen järjestämiseen liittyen on käytetty esimerkiksi potilasmäärään pohjautuvia sopimusmenettelyjä. Tässä luvussa kuvataan lyhyesti eurooppalaista hoitosuositusta (EASL), joidenkin yksittäisten Euroopan maiden hoitosuosituksia ja -strategioita sekä Suomen ja muiden pohjoismaiden hoitosuosituksia ja -strategioita.

2.2.1 Hoitosuositukset ja hoitostrategiat Euroopassa

Eurooppalainen hoitosuositus

European Association for the Study of the Liver (EASL) on päivittänyt HCV-infektion hoitosuosituksen vuonna 2015.⁹ Uusi päivitys tulee saataville lokakuussa 2016. Suositus sisältää kaikki uudet EU:n alueella myyntiluvan saaneet 2. polven virusspesifiset lääkkeet. Hoidon priorisointi tulisi EASL:n mukaan kohdentaa paitsi fibroosiasteen mukaan, myös potilasiin, joilla tauti on vaarassa edetä tai joilla on todettu myös jokin muu maksan rinnakkaissairaus (esim. HIV, hepatiitti B), sekä suuren tartuntariskin potilasryhmiin taudin leviämisen estämiseksi. EASL:n suositusten mukaan ensisijaisesti tulisi hoitaa:

- fibroosiasteiden F3-F4 potilaat
- interferonihoitoon soveltumattomat potilaat, joilla on kirroosiin liittyvä maksan vajaatoimintaa (dekompensoitu kirroosi, DCC)
- maksansiirtopotilaat (ennen tai jälkeen maksansiirron)
- potilaat, joilla on HCV-infektioon liittyvä maksan ulkoinen tauti-ilmentymä tai fibroosiasteesta riippumaton yleinen voinnin heikentyminen

Fibroosiasteen F2 potilaiden hoitaminen on myös perusteltua, vaikkakaan se ei nykyresursien puitteissa ole prioriteetti. Suosituksia on tarkoitus päivittää sitä mukaan kun uusia valmisteita tulee markkinoille.

Ranska, Saksa, Espanja ja Hollanti

Esimerkiksi Ranska¹⁰, Saksa¹¹ ja Espanja¹² ovat päivittäneet HCV-hoitosuosituksensa vuonna 2015. Hollannin hoitosuositus¹³ on vuodelta 2014 ja eroaa osittain AASLD:n ja EASL:n suosituksista esimerkiksi niin, että simepreviiri ja daklatasviiri eivät sisälly suositeltavien lääkeaineiden listalle toistaiseksi vähäisen tutkimusnäytön takia. Hoitolinjauksia tarkastellaan uudelleen näytön lisääntyessä ja suosituksia päivitettäessä.

⁶ Färkkilä 2014, s. 1814.

⁷ AASLD 2015.

⁸ WHO 2016.

⁹ EASL 2015.

¹⁰ AFEF 2015.

¹¹ Sarrazin ym. 2015.

¹² Crespo-Casal 2015.

¹³ Berden 2014.

Ranskassa ja Hollannissa hoidetaan fibroosiasteet F2–F4. Espanjassa ja Saksassa hoidon priorisointi kohdistuu fibroosiasteisiin F3–F4, mutta myös fibroosiasteen F2 hoito katsotaan perustelluksi.

2.2.2 Hoitosuositukset ja hoitostrategiat muissa Pohjoismaissa

Ruotsin HCV-hoitosuositus¹⁴ on päivitetty joulukuussa 2015. Suosituksen mukaan fibroosiasteet F3–F4 tulisi hoitaa viipymättä ja taudin leviämisen välttämiseksi myös fibroosiasteen F2 pitäisi kuulua ensisijaisesti hoidettavien listalle. Interferonittomien lääkeyhdistelmien käyttöä pääsääntöisesti suositellaan, koska niiden turvallisuusprofiili varsinkin ensilinjan hoidossa on suotuisa interferonipohjaiseen hoitoon verrattuna.

Norja on päivittänyt oman HCV-hoitosuosituksensa¹⁵ vuonna 2014. Hoitosuosituksessa on mukana Norjassa maaliskuussa 2014 myyntiluvan saanut sofosbuviri ja tätä aiemmin markkinoille tulleet valmisteet, mutta ei sen jälkeen markkinoille tulleita uusia interferonittomia valmisteita. Norjan hoitosuositus kattaa myös fibroosiasteen F2 hoidon.

Tanskassa kansallinen HCV-suositus¹⁶ on päivitetty vuonna 2015 ja siinä ovat mukana myös interferonittomat lääkeyhdistelmät. Suosituksen mukaisesti fibroosiasteet F2–F4 hoidetaan.

Islannin hallitus on lokakuussa 2015 tehnyt volyyymiin pohjautuvan kansallisen sopimuksen HCV:n hävittämiseksi. Sopimus käsittää 1200 HCV-potilaan hoitamisen valtion varoin ja mahdollistaa ohjauksen, hoidon sekä hoidon seurannan tarjoamisen ilmaiseksi kaikille niille islantilaisille, joilla HCV-infektio on diagnosoitu.¹⁷

2.2.3 Nykyiset hoitosuositukset Suomessa

Suomessa ei toistaiseksi ole C-hepatiitin Käypä hoito -suositusta tai muuta kansallista ohjetta, ja hoitolinjauksissa sekä hoitoon pääsyssä on alueellisia eroja. Vuonna 2014 julkaistu suomalainen katsaus¹⁸ perustuu pääasiassa eurooppalaiseen hoitosuositukseen ja siinä on esitetty seuraavia näkökulmia kroonisen HCV-infektion hoidosta:

- Hoito tulisi ensisijaisesti suunnata potilaille, joilla on todettu selkeä maksavaurio (fibroosiasteet F3–F4 sekä kirroosiin liittyvä maksan vajaatoiminta). Myös fibroosiasteen F2 hoitaminen on perusteltua, varsinkin jos siihen liittyy selkeä tulehdusmuutos maksan koepalassa.
- Hoidon piiriin kuuluvat myös potilaat, joilla on C-hepatiittiin liittyvä maksan ulkoinen tauti-ilmientymä. Mikäli potilaalla on samanaikainen HIV-infektio, niin hoitoon soveltuvat potilaat tulisi arvioida C-hepatiitin hoitoa ajatellen.
- Hoidon piiriin eivät kuulu potilaat, jotka käyttävät säännöllisesti suonensisäisiä huumeita tai joilla on alkoholi- tai lääkeriippuvuus, vaikea sydämen vajaatoiminta, syöpä tai muu kokonaisennusteeseen oleellisesti vaikuttava yleissairaus.
- HCV-genotyyppien 2 ja 3 hoidossa pegyloidun interferonin (Peg-INF) ja ribaviriinin yhdistelmä on ensisijainen vaihtoehto. Myös HCV genotyyppien 1 ja 4 hoidossa interferonipohjaiset yhdistelmähoidot (Peg-INF + ribaviriini) ovat ensisijainen vaihtoehto aiemmin hoitamattomille kirroosia sairastamattomille potilaille.
- Uusia 2. polven virusspesifisiä lääkkeitä suositellaan käytettäväksi, mikäli HCV-infektio uusiutuu ensilinjan hoidon jälkeen tai ensilinjan hoidolla ei saavuteta riittävää hoitovastetta. Lisäksi interferonittomia hoitomuotoja suositellaan jo ensilinjan hoitovaihtoehtoksi seuraaville potilasryhmille: kirroosiin liittyvää maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat, maksansiirtoa odottavat potilaat sekä maksansiirron jälkeen, mikäli HCV-infektio uusiutuu.

¹⁴ Lagging 2015.

¹⁵ Bjøro ym. 2014.

¹⁶ DSI 2015.

¹⁷ Iceland monitor 2015.

¹⁸ Färkkilä 2014.

3 YHTEENVETO HOIDON KLIINISESTÄ VAIKUTTAVUUDESTA JA TURVALLISUUDESTA

EUnetHTA julkaisi vuonna 2015 uusia C-hepatiitin lääkkeitä käsittelevän raportin. Tässä luvussa on esitetty lyhyesti ja tiivistetysti raportin tuloksista tehtävät keskeiset johtopäätökset, jotka voivat olla kokonaisuutena ajatellen merkityksellisiä Suomen tilanteen kannalta.

Uusia C-hepatiittilääkkeitä on tutkittu lukuisissa tutkimuksissa eri genotyypeillä ja eri asteisen maksavaurion omaavilla potilailla. Tutkimukset ovat pääasiassa yksiaaraisia (ei vertailuja eri hoitovaihtoehtojen välillä) ja tutkimuspopulaatiot heterogeenisiä, joten meta-analyysin tekeminen näistä ei pääsääntöisesti ole mahdollista.¹⁹ Interferonittomia lääkeyhdistelmiä ei ole verrattu suoraan keskenään. Toistaiseksi ei ole myöskään saatavilla tietoa pitkän aikavälin tulosmuuttujista kuten kuolleisuudesta, taudin uusiutumisesta tai elämänlaadusta.²⁰

Kliinisen vaikuttavuuden mittarina tutkimuksissa on käytetty pysyvän hoitovasteen saavuttamista (sustained virological response, SVR). Tämä viruskuorman eli HCV-RNA-pitoisuuden vähenemistä kuvaava hoitovastemuuttuja on laskettu nykykäytännön mukaisesti 12 viikkoa hoidon päättymisestä. SVR12:n katsotaan ennustavan viruksen pysyvää eradikaatiota yhtä luotettavasti kuin aiemmin käytetty kuuden kuukauden hoitovaste (SVR24).

3.1 Pysyvän hoitovasteen saavuttaminen

3.1.1 Genotyyppi 1

Aiemmin hoitamattomilla kantajilla, joilla ei ole kirroosia, on interferonittomilla yhdistelmähoidoilla mahdollista saavuttaa pysyvä hoitovaste (SVR12) yli 95 %:ssa tapauksista²¹. Tutkimustulosten mukaan kirroosipotilailla hoitovasteet (SVR12) jäävät hieman matalammaksi eikirroottisiin potilaisiin verrattuna, vaikkakaan ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Aiemmin hoidetuilla potilailla tuloksiin sisältyi enemmän tutkimusten välistä vaihtelua.

Aiemmin hoitamattomilla kantajilla interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla voidaan saavuttaa pysyvä hoitovaste (SVR12) 50–66 %:lla (piste-estimaattien vaihteluväli) potilaista hoidon kestäessä 48 viikkoa²². Myös matalampia vasteosuuksia on esitetty. Genotyypin 1 alatyypin välillä sekä kirroosistatuksesta riippuen tulokset voivat vaihdella.

3.1.2 Genotyypit 2 ja 3

Toisen polven virusspesifejä hoitoja sisältävillä yhdistelmähoidoilla on mahdollista saavuttaa pysyvä hoitovaste (SVR12) 86–100 %:ssa tapauksista genotyypissä 2 riippumatta kirroosistatuksesta tai aiemmasta hoidosta.²³ Genotyypin 3 osalta tuloksiin sisältyi enemmän vaihtelua.

¹⁹ EUnetHTA 2015, s. 15.

²⁰ EUnetHTA 2015, s. 28.

²¹ EUnetHTA 2015, s. 26.

²² EUnetHTA 2015, s. 110.

²³ EUnetHTA 2015, s. 17.

Interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla voidaan saavuttaa genotyypeissä 2 ja 3 hoitovaste jopa 80 %:lla potilaista.²⁴ Tuloksiin voi kuitenkin sisältyä vaihtelua, ja on mahdollista että vasteosuudet ovat myös pienempiä.²⁵

3.1.3 Muut genotyypit

Muiden genotyyppien osalta (erityisesti genotyypit 5 ja 6) tietoa on saatavilla vain vähän. Muut genotyypit kuin 1,2 ja 3 ovat Suomessa harvinaisia, ja niitä ei käsitellä tässä yhteydessä tarkemmin.

3.2 Yhteenveto hoitojen haitoista

Interferonittomia lääkeyhdistelmiä ei ole juurikaan verrattu suhteessa interferonia sisältäviin hoitomuotoihin ja näin ollen tutkittua turvallisuustietoa on saatavilla vain rajallisesti.

Yleisimmät interferonittomiin lääkevalmisteihin liittyvät haitat, aiemmasta hoitohistoriasta tai taudin genotyypistä riippumatta, olivat päänsärky, uupumus, unettomuus ja pahoinvointi.²⁶ Vakavat tai hoidon keskeytykseen johtavat haittavaikutukset olivat harvinaisia. Yleisimmät haittavaikutukset interferonipohjaisissa hoitolinjoissa (Peg-INF+ribaviriini) olivat ihottuma, neutropenia ja anemia.

Kuten uusista lääkkeistä yleensä, harvinaisemmista haitoista tiedetään vasta vähän.²⁷ Harvinaisten haittavaikutusten tunnistamiseksi tarvitaan lisää tutkimustietoa pitkältä aikaväliltä. Lisäksi tarvitaan satunnaistettuja suoran vertailuasetelman (head-to-head) tutkimuksia riittävän suurilla potilasmäärillä, jotta voidaan verrata interferonittomien lääkeyhdistelmien turvallisuutta keskenään ja suhteessa muihin (interferonipohjaisiin) hoitoihin. Lisätietoa tarvitaan myös interferonittomien hoitojen turvallisuudesta erityisryhmien hoidossa (mm. munuaisten vajaatoiminta, samanaikainen HIV-infektio, kirroosiin liittyvä maksan vajaatoiminta (DCC), maksansiirtopotilaat).

3.3 Eettiset, organisatoriset, sosiaaliset ja juridiset näkökohdat

EUnetHTA:n raportissa käsiteltiin lyhyesti uusiin C-hepatiitin hoitoon käytettäviin lääkehoitoihin liittyviä eettisiä, organisatorisia, sosiaalisia ja juridisia näkökohtia.

Tällä hetkellä eettiset näkökohdat liittyvät uusien hoitojen saatavuuteen (hintaan) sekä hoitoon soveltumiseen. Hoitoon liittyvät kustannukset ovat olleet niin korkeita, että hoitoon pääsyä eri puolilla Eurooppaa saatetaan joutua rajoittamaan.²⁸ Mahdollisuudella käyttää interferonittomien yhdistelmähoidoja on todennäköisiä organisatorisia vaikutuksia hoidon suunnitteluun ja hoidettavien potilaiden valintaan.²⁹

Sosiaalisissa näkökohdissa tuodaan esiin erityisryhmien hoidon järjestäminen. Interferonittomien hoitojen sosiaaliset vaikutukset eri erityisryhmissä voivat vaihdella.³⁰ Myös säännöllisesti suonensisäisiä huumeita käyttäviä voidaan hoitaa, erityisesti jos hoitoon yhdistetään psykososiaalinen tuki.³¹ EUnetHTA:n raportissa ei todettu erityisiä aiheeseen liittyviä juridisia näkökohtia.³²

²⁴ EUnetHTA 2015, s. 12.

²⁵ EUnetHTA 2015, s. 115-116.

²⁶ EUnetHTA 2015, s. 156.

²⁷ EUnetHTA 2015, s. 157.

²⁸ EUnetHTA 2015, s. 162.

²⁹ EUnetHTA 2015, s. 165.

³⁰ EUnetHTA 2015, s. 168.

³¹ EUnetHTA 2015, s. 167.

³² EUnetHTA 2015, s. 159.

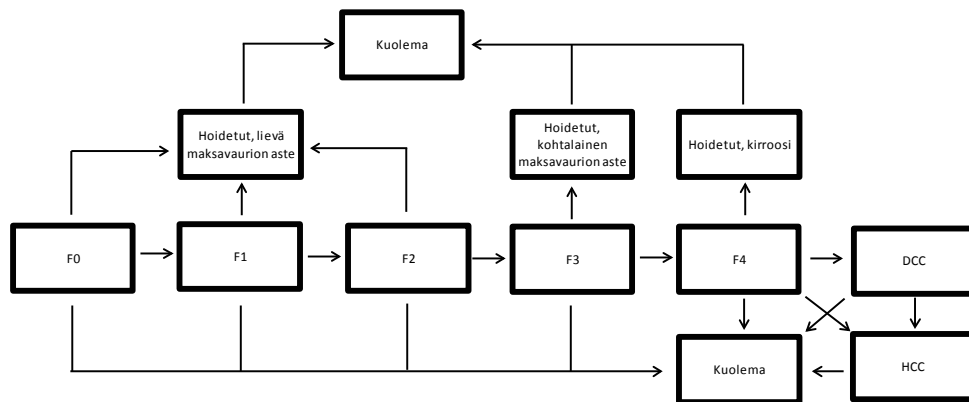
4 HOITOLINJAUSTEN VAIKUTUSTEN ARVIOINNISSA KÄYTETYT MENETELMÄT

Fimeassa rakennettiin simulaatiomalli, jonka avulla arvioitiin erilaisten hoitolinjausten vaikutuksia HCV-kantajien lukumäärään, vakavien maksavaurioiden ja -sairauksien ilmaantuvuuden kehitykseen, hoidettavien potilaiden lukumäärään sekä hoidon kustannuksiin. Simulaatiomalli perustuu kansainvälisesti julkaistuun kirjallisuuteen, tartuntatautirekisterin tietoihin sekä tietoihin suomalaisista hoitokäytännöistä.

Tässä luvussa on kuvattu lyhyesti arvioinnissa käytetyn simulaatiomallin rakenne, parametrit ja oletukset sekä kustannusten laskentatavat. Lisäksi luvussa on esitetty kuvaus skenaarioista, joiden avulla hoitolinjausten ja -strategioiden vaikutuksia arvioitiin.

4.1 Mallin rakenne

Malli on rakenteeltaan ja toiminnaltaan Markov-tyyppinen tilasiirtymämalli, johon syötetään joka vuosi tietty määrä uusia HCV-tartunnan saaneita tapauksia. **Kuviossa 1** on esitetty kuva mallin rakenteesta.



Kuvio 1. Simulaatiomallin rakenne.

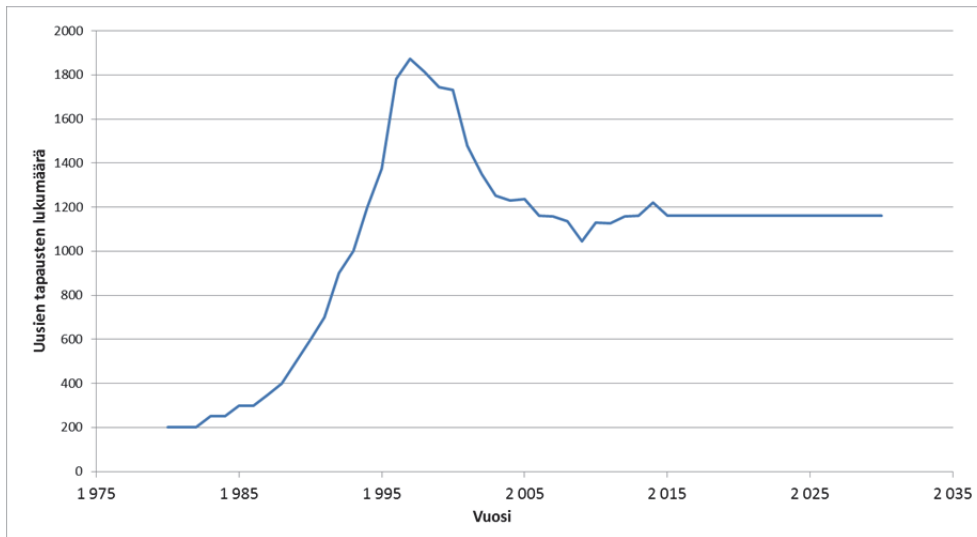
4.2 Mallin parametrit, taustatiedot ja keskeiset oletukset

Uudet tartunnat

Mallissa tarkastellaan kantajien määrän kehitystä vuodesta 1980 eteenpäin. Malliin syötetään vuosittain uusia tartuntatapauksia tietty määrä. Vuosina 1980–1994 vuotuisten uusien tartuntojen määrän on oletettu kasvavan tasaisesti 200 vuosittaisesta tartunnasta kohti vuoden 1995 uusien tartuntojen määrää (1 376 tapausta vuodessa). Vuosien 1995–2014 väliseltä ajalta on käytetty tartuntatautirekisteriin³³ ilmoitettujen uusien tartuntojen määrää. Vuoden 2015 jälkeen uusia tartuntoja on oletettu ilmaantuvan 1160 vuodessa (vuosien 2010–2014 keskiarvo). Uusien HCV-kantajien on oletettu olevan keskimäärin 30-vuotiaita ja näi-

³³ Terveyden ja hyvinvoinnin laitos: Tartuntatautirekisteri, hepatiitti C, 2016.

den maksavaurion asteeksi on oletettu F0. **Kuviossa 2** on esitetty malliin syötettävien uusien tapausten vuotuinen lukumäärä. Mallissa uusista tartunnoista 75 % on oletettu kroonistuvan. Muiden on arvioitu paranevan spontaanisti eli malliin syötettyjen tapausten määrä on 75 % uusien tartuntojen määrästä.



Kuvio 2. Arvioitu uusien tartuntojen ilmaantuminen mallissa vuosina 1980–2030.

Siirtymätodennäköisyydet

Mallin siirtymätodennäköisyydet fibroosiasteiden F0–F4 sekä maksasolusyövän (HCC) välillä ovat iästä riippuvia ja ne noudattavat julkaisussa Razzavi ym. 2014 esitettyjä siirtymätodennäköisyyksiä. Siirtymätodennäköisyyksiä sovellettiin siten, että kantajista 68 % on miehiä.³⁴ Muut siirtymätodennäköisyydet (F4→DCC, DCC→HCC, DCC→kuolema sekä HCC→kuolema) ovat McEvan 2015 julkaisun mukaiset. Siirtymätodennäköisyydet kantajista hoidettuun tilaan riippuvat hoitoasteesta, joihin on vaikutettu eri skenaarioissa. Hoidettujen tapausten maksavaurion asteen ei oletettu enää etenevän. Hoidettujen tapausten oletettiin noudattavan mallin muuta taustakuolleisuutta.

Taustakuolleisuus

Mallissa on käytetty tilastokeskuksen kuolleisuustaulukoita.³⁵ Nämä sukupuoli- ja ikäsidonaiset normaali väestöstä koskevat kuolemanvaaraluvut on HCV-kantajien väestössä oletettu 8,5-kertaisiksi.³⁶ Lisäksi oletettiin, että miesten osuus kantajista on 68 %.³⁴

Hoitoaste

Nykyisten hoitolinjausten mukainen hoitoaste on valittu siten, että mallin tuottama arvio vuosina 1991–2004 hoidettujen potilaiden lukumäärästä ja jakaumasta maksavaurion asteen mukaan vastaavat hyvin kirjallisuudessa esitettyjä tietoja vastaavalta ajanjaksolta Suomessa.³⁷ Vuonna 2011 hoidettujen kroonisten HCV-kantajien kokonaismäärä simulaatiossa oli 338 ja vuonna 2015 yhteensä 436 potilasta. Skenaarioissa hoitoastetta muutettiin. Hoitoasteet on kuvattu yksityiskohtaisemmin luvussa 4.4.

Hoidon vaikutukset

Mallin arviot hoidon vaikutuksista perustuvat noin 800 suomalaisen potilaan aineistoon.³⁸ Aineiston perusteella 36 % genotyyppiin 1 potilaista saavuttaa interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla nopean hoitovasteen ja näistä noin 90 % saavuttaa pysyvän hoitovasteen. Vastaavasti genotyypeissä 2 ja 3 interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla nopean hoitovasteen saa noin 74 % potilaista. Näistä pysyvän hoitovasteen saa 94 % potilaista genotyy-

³⁴ Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014, s.40.

³⁵ Tilastokeskus 2015

³⁶ Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014, s.65.

³⁷ Nieminen ym. 2009

³⁸ Färkkilä 2016; suullinen tiedonanto

pissä 2 ja 88 % potilaista genotyypissä 3. Näiden perusteella arvioitiin, että interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla voidaan Suomessa saavuttaa keskimäärin hoitovaste noin 32 %:lla potilaista genotyypissä 1. Genotyypissä 2 vastaava osuus on 70 % ja genotyypissä 3 65 %. Suomalaisella genotyyppijakaumalla painotettuna³⁹ tämä tarkoittaa, että noin 52 %:lla voidaan saavuttaa pysyvä hoitovaste interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla. Mallissa oletettiin, että ennen vuotta 2015 hoidetuista kroonisista HCV-kantajista, hoidon interferonipohjaisen hoidon oletettiin tehoavan (hoitovaste saavutetaan) keskimäärin 52 %:iin kantajista. Vuodesta 2015 eteenpäin oletettiin, että hoitovaste saavutetaan 95 %:lla hoidettavista potilaista käytettävissä olevilla hoitomahdollisuuksilla (vrt. luku 3). Hoitovasteen nousu johtuu uusien 2. polven virusspesifisten hoitojen käyttömahdollisuudesta.

Uusintainfektioiden käsittely

Uusintainfektioita (jatkossa reinfektio) käsiteltiin siten, että hoidetuista potilaista vähennettiin reinfektioon 5-vuotisilmaantuvuusosuuden mukainen osuus. Nykyistä hoitolinjausta käsittelevässä analyysissä tämä osuus oli 0,95 %.⁴⁰

Hoitoasteen nostaminen nykytasolta johtaa todennäköisesti siihen, että reinfektoriski ja resistenssiongelmat kasvavat, koska hoidon piiriin tulee korkeamman reinfektoriskin potilaita, esimerkiksi aktiivisesti suonensisäisiä huumeiden käyttäjiä ja henkilöitä, joilla on miesten välistä seksiä. Tästä syystä hoidon tehostamisen skenaarioissa reinfektoriskin oletettiin olevan 10,67 % nykyisen hoitoasteen ylittävältä osalta.⁴⁰

Maksasolusyöpää tai kirroosiin liittyvää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla reinfektoriski oletettiin nollassa. Näitä tapauksia on suhteellisesti vähän, ja reinfektoriskin suuruuden vaikutus tässä joukossa on vähäinen.

Maksansiirtojen käsittely

Maksansiirtoja tehdään Suomessa vuosittain yli 50.⁴¹ Kliinisen asiantuntijan mukaan vuonna 2015 maksansiirtoja tehtiin 77. Virushepatiittien aiheuttaman kirroosin vuoksi maksansiirtoja on tehty harvoin ja hepatiitti C -infektion aiheuttama maksakirroosi tai maksasolusyöpä on ollut syynä 25 henkilön maksansiirtoon Suomessa.⁴² Tämä on vain noin 3 % kaikista Suomessa tehdyistä maksansiirroista. Tämä tarkoittaa vuositasolla noin 1–2 C-hepatiitin vuoksi tehtävää maksansiirtoa. Norjassa vastaava luku on 4–5 potilasta vuodessa.⁴³

Maksansiirtoa ei sisällytetty malliin erillisenä tilana. Näihin liittyviä kustannuksia ja lukumääriä arvioitiin erikseen siten, että kirroosiin liittyvää maksan vajaatoimintaa sairastavista henkilöistä 3 %:lle arvioitiin tehtävän maksansiirto ja vastaavasti 4 %:lle maksasolusyöpää sairastavista potilaista.⁴⁴ Käytännössä tämä johtaa erittäin pieniin vuotuisiin maksansiirtofrekvensseihin eli tällä hetkellä noin yhteen vuotuiseseen C-hepatiitin vuoksi tehtyyn maksansiirtoon Suomessa. Myös pienempiä osuuksia on esitetty kirjallisuudessa. Maksansiirron kustannukset on käsitelty luvussa 4.3.

Tarkasteltava aikahorisontti

Nykyisten hoitolinjausten sekä erilaisten hoidon tehostamisen linjausten vaikutuksia tarkasteltiin aikavälillä 2016–2030.

Taloudellisten vaikutusten arvioinnin näkökulma ja diskonttaus

Kustannuksia arvioitiin maksajan näkökulmasta huomioiden vain terveydenhuollon suorat kustannukset. Tuottavuuskustannuksia tai muita epäsuoria kustannuksia ei huomioitu. Kustannuksia ei diskontattu. Diskonttauksen vaikutuksia tutkittiin herkkyysoanalyysissä, jossa kustannusten diskonttokorkona käytettiin 3,0 %.

³⁹ Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014, s.54.

⁴⁰ Simmons ym. 2016.

⁴¹ www.hus.fi/maksansiirrot

⁴² Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014, s.33.

⁴³ NOMA 2015.

⁴⁴ McEwan 2015.

4.3 Hoidon lääkekustannukset ja muut kustannukset

Hoidon lääkekustannukset

Hoidon lääkekustannukset arvioitiin HYKS:n viimeisimmän tarjouskilpailun tulosten perusteella. Laskelmissa käytetyt hinnat ovat alennettuja tarjouskilpailuun perustuvia hintoja. Hoidon kustannuksia laskettaessa mukailtiin HYKS:n hoitolinjauksia. Yksinkertaistetusti ajatellen, potilaiden hoito alkaa pääsääntöisesti interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä, jonka jälkeen vasteesta riippuen joko jatketaan interferonipohjaisella hoidolla tai siirrytään interferonittomiin yhdistelmähoitoihin. Osalla potilaista hoito kuitenkin alkaa primääristi interferonittomalla yhdistelmällä. Laskelmien perusteena olevat yksityiskohdat on kuvattu alla.

Kustannusten arvioinnissa 20 %:lla potilaista hoidon oletettiin alkavan interferonittomilla yhdistelmähoidoilla (**kuvio 3**). Tällaisia ovat potilaat, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa, ovat vasta-aiheisia interferonihoidolle tai joilla viruksen genotyyppi on 4, 5 tai 6 tai kyseessä on sekainfektio. Genotyyppien 4–6 osuus on noin 1 % kaikista kantajista ja sekainfektioiden osuus noin 13 %.⁴⁵ Näiden genotyyppien hoito tapahtuu primääristi interferonittomilla hoidoilla. Näiden potilaiden katsottiin sisältyvän genotyyppien 1–3 primääristi interferonittomalla hoidolla hoidettavaan osuuteen eikä niitä erikseen käsitelty. Muiden potilaiden hoidon kustannusten arvioinnissa hoitojen hinnat arvioitiin soveltaen aiemmin hoitamattomien potilaiden hoitoprotokollia (genotyyppit 1, 2 ja 3) käyttäen tarjouskilpailun perusteella valittua tuotevalikoimaa (**kuvio 3**). Näiden potilaiden hoito alkaa interferonin ja ribaviriinin yhdistelmällä, jonka jälkeen vasteesta riippuen joko jatketaan interferonipohjaisella hoidolla tai siirrytään interferonittomiin yhdistelmähoitoihin.

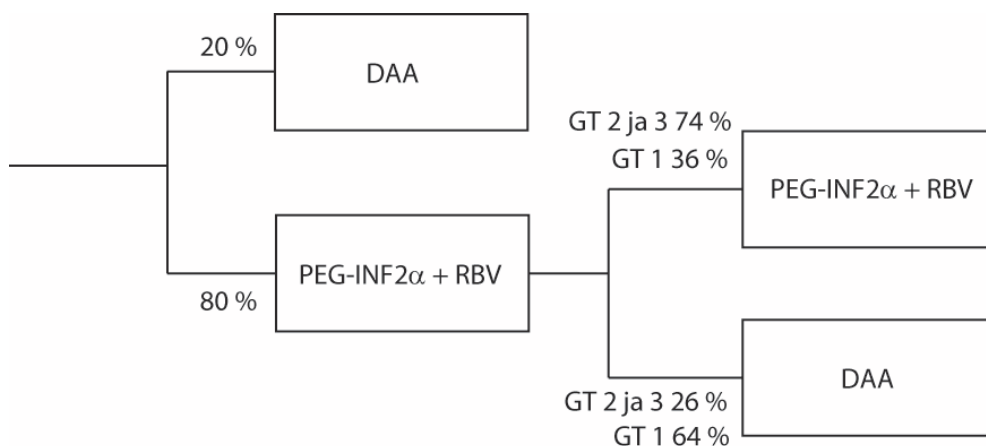
HYKS:n hoitolinjausten mukaan aiemmin hoitamattomilla genotyyppin 1 HCV-kantajilla hoito aloitetaan interferonipohjaisella hoidolla (PEG-IFN2a+RBV), ja mikäli vaste saavutetaan neljän viikon kuluessa, interferonihoidoa jatketaan yhteensä 24 viikkoa. Mikäli vastetta ei saavuteta, neljän viikon jälkeen siirrytään 8 viikkoa kestävään ledipasviiriin ja sofosbuviiriin yhdistelmähoitoon.

Vastaavasti genotyypeissä 2 ja 3 aiemmin hoitamattomilla potilailla hoito toteutetaan muutoin samoin kuin genotyyppissä 1, mutta interferonihoidon kokonaiskesto voi olla lyhyempi ja siihen liitetyn ribaviriinin annos pienempi. Mikäli viikolla 4 ei saavuteta vastetta, neljän viikon kohdalla hoitoa jatketaan sofosbuviiriin ja ribaviriinin yhdistelmällä seuraavat 12 viikkoa (genotyyppissä 2) tai interferonin, sofosbuviiriin ja ribaviriinin yhdistelmällä (genotyyppissä 3).

Kustannukset riippuvat oleellisesti siitä, saavutetaanko hoitovaste interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla, vai joudutaanko hoitoa tehostamaan 2. polven virusspesifisillä hoidoilla.

Genotyyppissä 1 arvioitiin, että 36 % potilaista hoidetaan pelkästään interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon avulla ja 64 %:lle arvioitiin tarvittavan interferonittomia hoitoja. Genotyypeissä 2 ja 3 arvioitiin, että 74 % potilaista hoidetaan pelkästään interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon avulla ja 26 %:lle arvioitiin tarvittavan interferonittomia hoitoja (ks. luku 4.2). Nämä osuudet koskevat niitä potilaita, joiden hoito aloitetaan interferonihoidolla. Primääristi interferonittomilla 2. polven virusspesifisillä hoitovaihtoehtoilla arvioitiin hoidettavan 20 % potilaista. Asia on esitetty **kuviossa 3**. Yksityiskohtaiset laskelmat hoidon potilaskohdasta kustannuksesta on esitetty **taulukoissa 3 ja 4**.

⁴⁵ Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014, s.55.



Kuvio 3. Kuvaus mallissa sovelletusta hoitokaaviosta. DAA = 2. polven virusspesifiset yhdistelmähoidot; PEG-INF2a + RBV = Interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoito; GT=genotyyppi. DAA-hoitoa saa primääristi 20 % potilaista ja ne potilaat, jotka eivät saa vastetta PEG-INF2a+RBV-hoidolla.

Taulukko 3. Hoidon hinta potilasta kohden HYKS:n genotyypin 1 potilaiden hoitolinjauksia ja tarjoushintoja mukaillen.

Hoito GT 1	Kustannus (€)	Osuus potilaista, jotka saavat kyseistä hoitoa (%)
Halvin mahdollinen GT 1:n interferoniton hoito	38 335	20 ¹
PEG-IFN2a+RBV 800mg/vrk (4 vko)	492	80 ²
PEG-IFN2a+RBV 800mg/vrk (24 vko saakka) ⁵	2459	29 ³
Ledipasviiri & sofosbuviiri (8 vko)	26 240	51 ⁴
Keskimääräinen hoidon potilaskohtainen kustannus (€)	22 204	

¹ Primääristi interferonittomia hoitoja saavat potilaat

² Potilaat, joiden hoito aloitetaan interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla

³ Potilaat, jotka vastaavat interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon ja hoito jatkuu tällä hoitomuodolla (36 %:ia niistä, joilla hoito alkaa interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla)

⁴ Potilaat, joiden hoitoa tehostetaan 2. polven virusspesifisillä hoitomuodoilla (64 % niistä potilaista, joilla hoito alkaa interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla)

⁵ Arvioitu 4:n viikon interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hinnasta

Taulukko 4. Hoidon hinta potilasta kohden HYKS:n genotyypin 2 ja 3 potilaiden hoitolinjauksia ja tarjoushintoja mukaillen.

Hoito GT 2 & 3	Kustannus (€)	Osuus potilaista, jotka saavat kyseistä hoitoa (%)
Halvin mahdollinen GT 2 tai 3 interferoniton hoito	38 046	20 ¹
PEG-IFN2a+RBV 800mg/vrk (4 vko)	465	80 ²
PEG-IFN2a+RBV 800mg/vrk (12vko)	1229	59 ³
Sofosbuviiri + RBV (12 vko) ⁵	37 800	21 ⁴
Keskimääräinen hoidon potilaskohtainen kustannus (€)	16 571	

¹ Primääristi interferonittomia hoitoja saavat potilaat

² Potilaat, joiden hoito aloitetaan interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla

³ Potilaat, jotka vastaavat interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon ja hoito jatkuu tällä hoitomuodolla (74 %:ia niistä, joilla hoito alkaa interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla)

⁴ Potilaat, joiden hoitoa tehostetaan 2. polven virusspesifisillä hoitomuodoilla (26 % niistä potilaista, joilla hoito alkaa interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla)

⁵ genotyypissä 3 hoitoon lisätään vielä PEG-INF; tästä aiheutuva lisäkustannus kokonaisuudessaan on pieni ja sitä ei huomioitu erikseen.

Tässä selvityksessä kustannuksia arvioidaan 15 vuoden aikajänteellä. On todennäköistä, että kustannukset tulevat tässä ajassa laskemaan. Tässä arvioinnissa lääkekustannukset perustuvat tällä hetkellä halvimpiin mahdollisiin hintoihin HYKS:n nykyisten hoitolinjausten puit-

teissa. Arvioinnissa tehdyt valinnat ja oletukset on lisäksi valittu siten, että yhden potilaan hoito tuotetaan käytännössä halvimmalla mahdollisella kombinaatiolla.

Käytännössä yhden potilaan hoidon hinta **taulukossa 3 ja 4** esitettyjen arvioiden perusteella on keskimäärin 18 813 euroa, kun potilaista 60,2 % on genotyyppejä 2 tai 3 ja muiden genotyyppien sekä sekainfektioiden hoidon keskimääräiset kustannukset vastaavat genotyypin 1 kustannuksia.

Maksavaurion asteeseen ja vakavampiin maksasairauksiin liittyvät vuotuiset kustannukset

Taulukossa 5 on kuvattu mallissa käytetyt terveydenhuollon suorat potilaskohtaiset kustannukset vuodessa. HCV-kantajien vuotuiset kustannukset perustuvat yksittäiseen ruotsalaiseen katsaukseen.⁴⁶ Lievemmissä fibroosiasteissa vuotuiset potilaskohtaiset kustannukset ovat vähäisiä ja koostuvat lähinnä yksittäisestä vuotuisesta lääkärikäynnistä sekä 3–5 vuoden välein tehtävistä taudin etenemisen monitoroinnista ja maksabiopsioista. Vakavammissa maksasairauksissa hoitoon liittyy oleellisesti myös muita hoidon kustannuksia. Tällaisia ovat esimerkiksi liitännäissairauksien ja komplikaatioiden hoidon kustannukset. Näihin kustannuksiin ei sisälly C-hepatiitin hoitoon käytettävien lääkkeiden kustannukset.

Kustannukset hoidetuilla potilailla oletettiin nolaksi maksavaurion asteissa F0–F2. Maksavaurion asteessa F3 vuotuisen kustannuksen oletettiin hoidetuilla potilailla olevan puolet HCV-kantajien kustannuksesta. Muissa maksavaurion asteissa tai maksasairauksissa vuotuinen kustannus oletettiin samaksi kuin HCV-kantajilla.

Hoidettujen potilaiden kohdalle tehdyt valinnat perustuvat siihen, että lievempien maksavaurion asteiden oletettiin korjaantuvan kokonaan silloin kuin C-hepatiitti on hoidettu. Maksavaurion asteessa F3 hoidettujen kustannukset oletettiin olevan vain puolet kantajien kustannuksesta, koska maksavaurion oletettiin korjaantuvan osittain.

Vaikutuksia maksansiirtoihin ja niihin liittyviin kustannuksiin arvioitiin siten, että yhdestä maksansiirrosta kertyy kokonaisuudessaan 300 000 euron kustannus potilasta kohti. Arvio perustuu siihen, että yksi maksansiirto maksaa noin 120 000 euroa, ja kymmenen seuraavan vuoden aikana syntyy 18 000 euron suuruinen vuosikustannus.

Taulukko 5. Mallissa käytetyt terveydentiloihin liittyvät vuotuiset potilaskohtaiset kustannukset.

Maksavaurion aste tai maksasairaus	Kustannus per vuosi (HCV-kantajat), €	Kustannus per vuosi (hoidetut), €
F0	300	0
F1	300	0
F2	300	0
F3	400	200
F4	900	900
DCC	13 000	13 000
HCC	20 000	20 000
Maksansiirto (kertakustannus)	120 000	120 000
Maksansiirto (jatkuva vuosikustannus)*	18 000	18 000

*) Maksan siirron jälkeisiä kustannuksia oletettiin kertyvän keskimäärin kymmenen vuoden ajalta, yhteensä 180 000 euroa potilasta kohti

⁴⁶ Orrskog 2011

4.4 Vaikutusten arvioinnissa vertailtavat skenaariot

Eri hoitolinjausten vaikutuksia arvioitiin neljän eri skenaarion avulla. Skenaariossa 1 oletuksena on, että C-hepatiitin hoitoa jatketaan nykyisten hoitolinjausten ja hoitoasteen (osuus potilaista, jotka käytännössä saavat hoitoa) mukaisesti. Skenaarioissa 2–4 tarkastellaan erilaisten hoidon tehostamiseen liittyvien valintojen vaikutuksia. Eri hoitolinjausten vaikutuksia on arvioitu vertaamalla skenaarioita 2–4 skenaarioon 1. Skenaariot on kuvattu tarkemmin alla.

Skenaario 1: *Nykyiseen hoitolinjaukseen ja hoitoasteeseen ei tehdä muutoksia.*

Skenaarion 1 avulla on kuvattu ja arvioitu nykytilaa sekä todennäköistä kehitystä vuosien 2016–2030 aikana, mikäli hoitolinjauksiin ja hoitoasteeseen ei tehdä muutoksia.

Taulukossa 6 on kuvattu hoitoasteet ja reinfektoriskit nykyhoitolinjausten mukaisessa skenaariossa. Matalan reinfektoriskin populaatiossa reinfektion ilmaantuvuus 5-vuoden aikajaksolla on 0,95 %.⁴⁷ Nykyisiä hoitolinjauksia koskevassa mallissa reinfektion oletettiin ilmaantuvan 0,95 %:lla hoidetuista potilaista vuosittain.

Taulukko 6. *Hoitoasteet ja hoidettujen kantajien reinfektoriskit nykyisten hoitolinjausten mukaan (skenaario 1).*

Maksavaurion aste	Arvioitu hoitoaste (%)	Hoidettujen kantajien reinfektoriski (%)
F0	0,5	0,95
F1	2	0,95
F2	4	0,95
F3	6	0,95
F4	15	0,95
DCC	50	0
HCC	50	0

Skenaario 2: *Kantajilla, joiden fibroosiaste on F3 tai F4, hoitoaste nostetaan kolmannekseseen. Muissa fibroosiasteissa hoitoaste säilytetään nykytason mukaisena.*

Skenaario 2 on muutoin kuten skenaario 1, mutta fibroosiasteiden F3 ja F4 hoitoasteeksi on oletettu 33 %. Skenaariossa maksavaurion asteissa F0–F2 hoitoaste on pidetty nykytasolla.

Tämän hoitolinjauksen toteuttaminen edellyttäisi merkittävää hoidon laajentamista myös säännöllisesti suonensisäisiä huumeita käyttäviin kantajiin, joilla on vakavampi maksavaurio. Tästä seuraa käytännössä kaksi asiaa. Riskiväestöllä reinfektoriski kasvaa ja interferonipohjaiselle hoidolle vasta-aiheisten kantajien osuus kasvaa merkittävästi. Tässä skenaariossa nykyhoitolinjausten hoitoasteen mukainen potilasmäärä käsiteltiin kuten skenaariossa 1. Nykyisen hoitolinjauksen hoitoasteen ylittävältä osalta reinfektoriskin oletettiin olevan 10,95 % (ks. luku 4.2) ja käytetyistä hoidoista 80 % oletettiin olevan primääristi interferonittomia hoitoja vasta-aiheista johtuen. Oletus perustuu siihen, että samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla, joten niiden käyttö tällaisissa tilanteissa tulee olla tarkoin harkittua. Skenaariossa käytetyt hoitoasteet ja reinfektoriskit fibroosiasteittain on esitetty **taulukossa 7**.

⁴⁷ Simmons ym. 2016

Taulukko 7. Hoitoasteet ja hoidettujen kantajien reinfektoriskit skenaariossa 2.

Maksavaurion aste	Oletettu hoitoaste (%)	Hoidettujen kantajien reinfektoriski (%)
F0	0,5	0,95
F1	2	0,95
F2	4	0,95
F3	33	9,1
F4	33	6,4
DCC	50	0
HCC	50	0

Skenaario 3: Kantajilla, joiden fibroosiaste on F2–F4, hoitoaste nostetaan kolmannekseen. Muissa fibroosiasteissa hoitoaste säilytetään nykytason mukaisena.

Skenaariossa 3 käytetyt hoitoasteet ja hoidettujen kantajien reinfektoriskit on esitetty **taulukossa 8**. Tämä skenaario toteutuessaan edellyttäisi merkittävää hoidon laajentamista myös säännöllisesti suonensisäisiä huumeita käyttäviin kantajiin, joilla maksavaurion aste on F2–F4. Fibroosiasteen F0 ja F1 kantajien hoitoaste säilyisi nykytasolla. Nykyisen hoitolinjauksen hoitoasteen ylittävältä osalta reinfektoriskin oletettiin olevan 10,95 % (ks. luku 4.2) ja käytetyistä hoidoista 80 % oletettiin olevan primääristi interferonittomia hoitoja vasta-aiheista johtuen.

Taulukko 8. Hoitoasteet ja hoidettujen kantajien reinfektoriskit skenaariossa 3.

Maksavaurion aste	Oletettu hoitoaste (%)	Hoidettujen kantajien reinfektoriski (%)
F0	0,5	0,95
F1	2	0,95
F2	33	9,7
F3	33	9,1
F4	33	6,4
DCC	50	0
HCC	50	0

Skenaario 4: Hoitoaste on 33 % riippumatta maksavaurion asteesta.

Skenaariossa 4 käytetyt hoitoasteet ja hoidettujen kantajien reinfektoriskit on esitetty **taulukossa 9**. Tämä skenaario toteutuessaan edellyttäisi merkittävää laajentamista myös säännöllisesti suonensisäisiä huumeita käyttäviin kantajiin maksavaurion asteesta riippumatta. Nykyisen hoitolinjauksen hoitoasteen ylittävältä osalta reinfektoriskin oletettiin olevan 10,95 % (ks. luku 4.2) ja käytetyistä hoidoista 80 % oletettiin olevan primääristi interferonittomia hoitoja vasta-aiheista johtuen.

Taulukko 9. Hoitoasteet ja hoidettujen kantajien reinfektoriskit skenaariossa 4.

Maksavaurion aste	Oletettu hoitoaste (%)	Hoidettujen kantajien reinfektoriski (%)
F0	33	10,8
F1	33	10,3
F2	33	9,7
F3	33	9,1
F4	33	6,4
DCC	50	0
HCC	50	0

5 HOITOLINJAUSTEN VAIKUTUSTEN ARVIOINTI

Hoitolinjausten vaikutuksia arvioitiin neljän eri skenaarion avulla:

- Skenaario 1: Nykyinen hoitolinjaus ja hoitoaste säilytetään ennallaan.
- Skenaario 2: Hoitoastetta lisätään merkittävästi fibroosiasteissa F3–F4.
- Skenaario 3: Hoitoastetta lisätään merkittävästi fibroosiasteissa F2–F4.
- Skenaario 4: Hoitodikaatit laajennetaan maksavaurion asteesta riippumatta kaikkiin kantajiin (F0–F4).

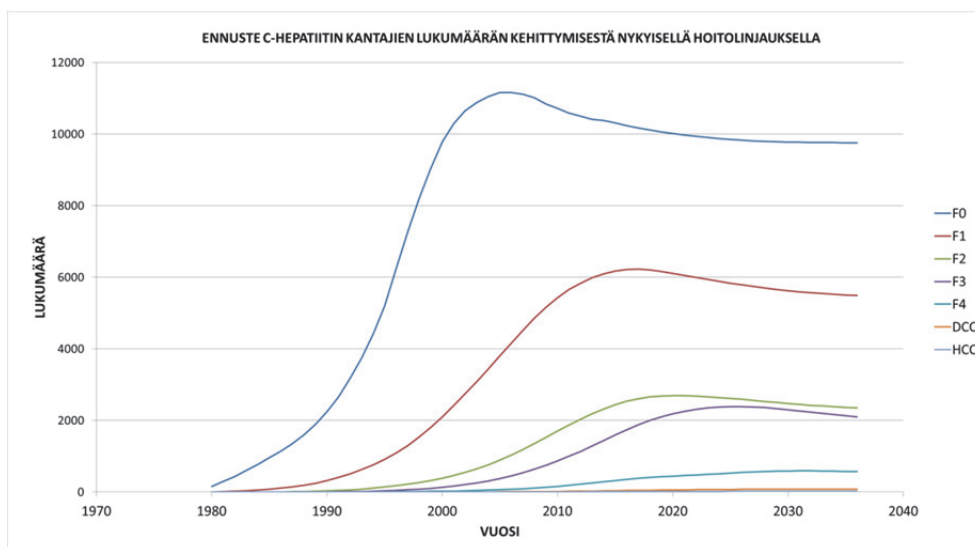
Tässä luvussa on esitetty skenaarioiden avulla erilaisten hoitolinjausten vaikutukset C-hepatiittia sairastavien määrään, hoidettavien potilaiden määrään ja hoidon kustannuksiin seuraavan 15 vuoden aikana. Luvun lopussa on vertailtu skenaarioiden keskeisiä vaikutuksia toisiinsa sekä pohdittu arvioihin liittyviä epävarmuuden lähteitä.

5.1 Skenaario 1: Arvio potilasmäärien ja kustannusten kehityksestä nykyisillä hoitolinjauksilla ja hoitoasteella

Simulaatiomallin avulla arvioitiin nykyisten hoitolinjausten ja hoitoasteen (*skenaario 1*) vaikutuksia C-hepatiittia sairastavien määrään, hoidettavien potilaiden määrään ja hoidon kustannuksiin seuraavan 15 vuoden aikana. C-hepatiittia sairastavat eroteltiin mallissa maksavaurion asteen mukaan. Selvyyden vuoksi todettakoon, että skenaario 1 tarkoittaa tilannetta, jossa hoitolinjauksiin ei tehdä muutoksia eikä hoitoa millään tavoin tehosteta nykyisestä.

Vaikutukset kantajien lukumäärään

Mallinnuksen mukaan vuoteen 2030 mennessä HCV-kantajien kokonaismäärä ei kasva merkittävästi nykytasosta (**kuvio 4; taulukko 10**). Tämä johtuu ensisijaisesti kilpailevista kuolinsyistä ja korkeasta taustakuolleisuudesta. Sen sijaan HCV-kantajien keskuudessa tapahtuu siirtymistä maksavaurion asteesta lievemmästä vakavampaan. Kirroosien (F4) osalta potilasmäärän kasvamisen huippukohta saavutetaan vuosina 2030–2035. C-hepatiitista johtuvia kirrooseja on simulaation mukaan noin 590 HCV-kantajalla vuonna 2030. Määrä on nykytasoon verrattuna lähes kaksinkertaistumaan. Myös DCC- ja HCC-tapausten lukumäärä tulee yli 2-kertaistumaan nykytasosta ja vuonna 2030 näitä tapauksia olisi yhteensä noin 100.



Kuvio 4. Ennuste HCV-kantajien lukumäärän kehitymisestä nykyisellä hoitolinjauksella maksavaurion asteen mukaan.

Taulukossa 10 on esitetty yksityiskohtaisemmin simulaatiomallin mukaiset HCV-kantajien arvioidut lukumäärät vuosina 2016–2030.

Taulukko 10. *Ennuste HCV-kantajien lukumäärän kehitymisestä nykyisellä hoitolinjauksella vuosina 2016–2030.*

Maksavaurion aste	2016	2020	2025	2030
F0	10 234	10 010	9 847	9 777
F1	6 210	6 110	5 835	5 620
F2	2 531	2 690	2 614	2 470
F3	1 734	2 183	2 387	2 297
F4	353	441	526	586
DCC	38	55	69	78
HCC	8	12	16	20
YHTEENSÄ	21 107	21 500	21 293	20 848

Vaikutukset kustannuksiin ja hoidettavien potilaiden lukumäärään

Vuosien 2016–2030 ajalta arvioidut kokonaiskustannukset ovat yhteensä noin 288 miljoonaa euroa, josta lääkekustannusten osuus on noin 146 miljoonaa euroa. Vuosittaiset lääkekustannukset nousevat kyseisenä aikana 8,6 miljoonasta eurosta noin 10 miljoonaan euroon vuodessa. Kustannuseristä fibroosiasteiden F0–F4 terveyden tiloihin liittyvät muut hoidon kustannukset ovat lääkekustannusten kanssa jokseenkin samaa tasoa. Vakavampien maksasairauksien ja maksansiirtojen kustannukset hieman yli kaksinkertaistuvat vuoteen 2030 mennessä, mutta jäävät edellä mainittuja selvästi pienemmiksi, reiluun kahteen miljoonaan.

Hoidettavien potilaiden kokonaismäärä tulee lisääntymään noin 17 % nykytasosta vuoteen 2030 mennessä. Kasvu johtuu vakavampien maksavaurioiden yleistymisestä HCV-kantajien keskuudessa. Hoidettavien potilaiden määrä vuositasolla kasvaa nykyisestä noin neljästä ja puolesta sadasta potilaasta reiluun viiteen sataan.

Taulukossa 11 on esitetty arvio kustannusten kehityksestä ja hoidettavien potilaiden lukumääräisestä kasvusta nykyhoitolinjausten mukaisessa tilanteessa.

Taulukko 11. *Arvio potilasmäärästä ja hoidon vuosittaisista kustannuksista miljoonina euroina vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030 nykyhoitolinjauksin.*

	2016	2020	2025	2030
F0-F4 terveydentiloihin liittyvät hoidon kustannukset vuodessa (M€)	7,1	7,6	7,8	7,9
DCCn ja HCCn hoidon sekä maksansiirtojen kustannukset vuodessa (M€)	1,1	1,6	2,0	2,3
*Lääkehoidon kustannukset vuodessa (M€)	8,6	9,6	10,1	10,1
Kustannukset yhteensä vuodessa (M€)	16,8	18,7	19,9	20,3
Hoidettavien potilaiden lukumäärä (n)	457	510	535	534

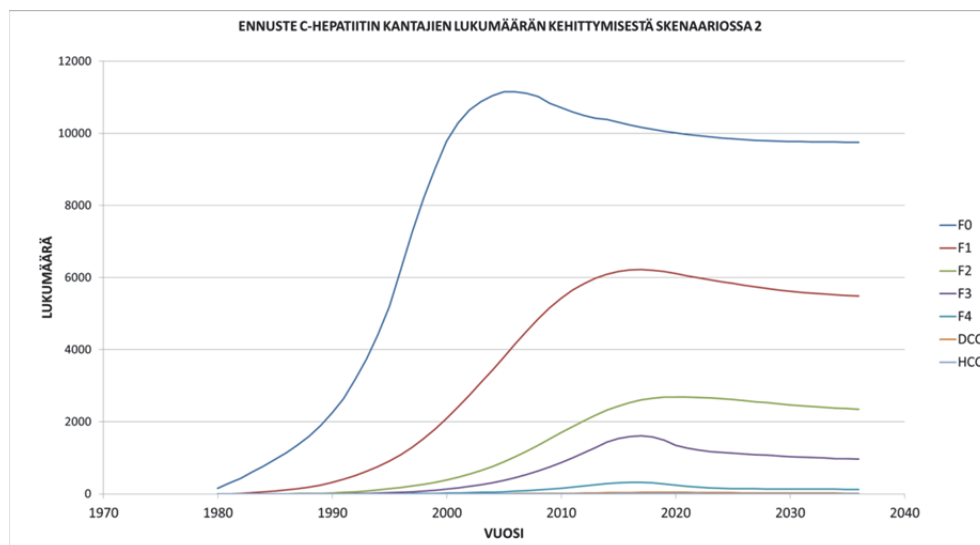
*) Lääkehoidon kustannukset nykyisiin HYKsin tarjoushintoihin perustuvat (ks. luku 4.3).

5.2 Skenaario 2: Arvio hoitoasteen nostamisen vaikutuksista HCV-kantajilla, joiden fibroosiaste on F3 tai F4

Alla on esitetty skenaarion 2 vaikutukset kantajien lukumääriin, hoidettavien potilaiden lukumääriin sekä hoidon kustannuksiin. Skenaariossa 2 fibroosiasteiden F3 ja F4 hoitoaste kasvatetaan kolmannekseen (33 %) kaikista kantajista. Muissa fibroosiasteissa hoitoaste säilytetään arvioidun nykytason mukaisena.

Vaikutukset kantajien lukumäärään

Kuviossa 5 on esitetty arvio HCV-kantajien lukumäärän kehityksestä ajan funktiona skenaariossa 2. Käytännössä kantajien määrä laskee vuodesta 2016 hieman alle kymmenellä prosentilla vuoteen 2030 mennessä. Oleellista kuitenkin on kirroosien (F4) ja vakavampien maksasairauksien (DCC ja HCC) merkittävä vähentyminen.



Kuvio 5. Ennuste HCV-kantajien lukumäärästä maksavaurion asteen mukaisesti skenaariossa 2.

Taulukossa 12 on esitetty simulaatiomallin mukaiset HCV-kantajien arvioidut lukumäärät vuosina 2016–2030 skenaariossa 2. Tässä skenaariossa kirroosien (F4) lukumäärä laskee alle puoleen nykyisestä vuoteen 2030 mennessä. C-hepatiitista johtuvia kirrooseja on simulaation mukaan noin 135 HCV-kantajalla vuonna 2030, joka on yli puolet vähemmän kuin vuonna 2016. DCC- ja HCC-tapausten lukumäärä jokseenkin puolittuu vuoteen 2016 verrattuna (**taulukko 12**).

Taulukko 12. Ennuste HCV-kantajien lukumäärän kehitymisestä skenaariossa 2 vuosina 2016–2030.

Maksavaurion aste	2016	2020	2025	2030
F0	10 234	10 010	9 847	9 777
F1	6 210	6 110	5 835	5 620
F2	2 531	2 690	2 614	2 470
F3	1 593	1 352	1 124	1 036
F4	321	238	147	135
DCC	37	41	29	20
HCC	8	8	5	4
YHTEENSÄ	20 933	20 449	19 599	19 063

Vaikutukset kustannuksiin ja hoidettavien potilaiden lukumäärään

Skenaariossa 2 vuosien 2016–2030 ajalta arvioidut kokonaiskustannukset ovat yhteensä noin 378 miljoonaa euroa, josta lääkekustannusten osuus on noin 255 miljoonaa euroa. Vuosittaiset lääkekustannukset ovat aluksi hieman yli 20 miljoonaa euroa vuodessa, mutta laskevat lähes kymmenellä miljoonalla vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 13**). Lääkekustannusten laskeminen johtuu fibroosiasteiden F3 ja F4 hoidettavien potilaiden lukumääräisestä vähenemisestä.

Kustannuseristä fibroosiasteiden F0-F4 terveyden tiloihin liittyvät muut hoidon kustannukset säilyvät jokseenkin samalla tasolla aikavälillä 2016 - 2030. Vakavampien maksasairauksien ja maksansiirtojen vuotuiset kustannukset laskevat noin miljoonasta noin puoleen miljoonaan 2016–2030 välisenä aikana (**taulukko 13**).

Hoidettavien potilaiden vuotuinen lukumäärä on aluksi noin 930 potilasta, mutta laskee noin 660:en vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 13**). Tämä johtuu fibroosiasteiden F3 ja F4 kantajien määrän vähentymisestä.

Taulukko 13. Arvio vuotuisista hoidettavien määrästä ja hoidon vuosittaisista kustannuksista miljoonina euroina vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030 skenaariossa 2.

	2016	2020	2025	2030
F0-F4 terveydentiloihin liittyvät hoidon kustannukset vuodessa (M€)	7,1	7,3	7,3	7,2
DCCn ja HCCn hoidon sekä maksansiirtojen kustannukset vuodessa (M€)	1,1	1,2	0,8	0,6
*Lääkehoidon kustannukset vuodessa (M€)	22,1	18,7	14,9	13,6
Kustannukset yhteensä vuodessa (M€)	30,2	27,1	23,1	21,4
Hoidettavien potilaiden lukumäärä (n)	930	829	707	659

*) Lääkehoidon kustannukset nykyisiin HYKsin tarjoushintoihin perustuvat (ks. luku 4.3).

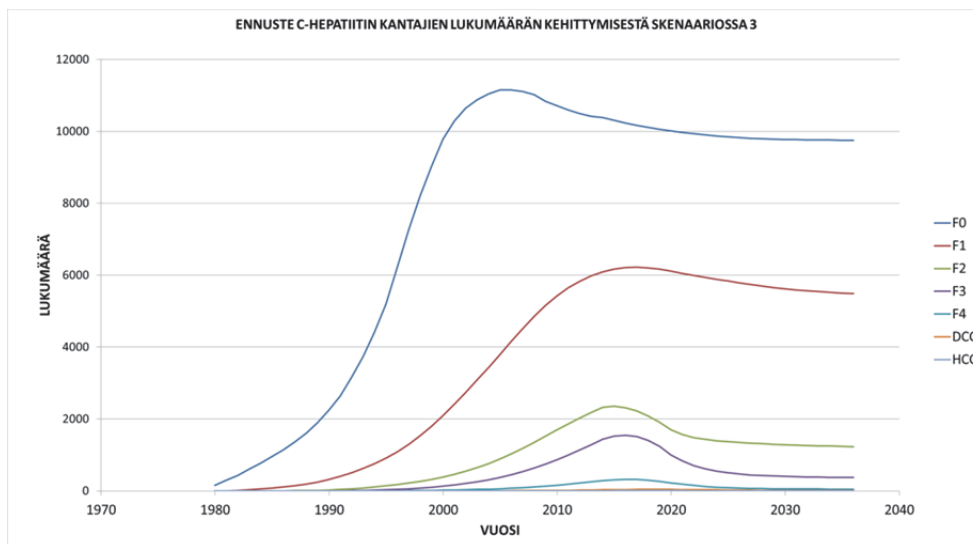
5.3 Skenaario 3: Arvio hoitoasteen nostamisen vaikutuksista HCV-kantajilla, joiden fibroosiaste on F2–F4

Alla on esitetty skenaarion 3 vaikutukset kantajien lukumääriin, hoidettavien potilaiden lukumääriin sekä hoidon kustannuksiin. Skenaariossa 3 fibroosiasteiden F2-F4 hoitoaste kasvatetaan kolmannekseen (33 %) kaikista kantajista. Muissa fibroosiasteissa hoitoaste säilytetään nykytason mukaisena.

Vaikutukset kantajien lukumäärään

Kuviossa 6 on esitetty arvio kantajien lukumäärästä ajan funktiona maksavaurion asteen mukaisesti skenaariossa 3. Käytännössä kantajien määrä laskee kokonaisuudessaan hieman yli 15 prosentilla vuoteen 2030 mennessä.

Tässä skenaariossa fibroosiasteiden F2–F4 kantajien määrä kääntyy voimakkaaseen laskuun. Fibroosiasteen F2 kantajien lukumäärä vähenee vuoteen 2030 mennessä yli 40 prosenttia, fibroosiasteen F3 kantajien määrä yli 70 % ja kirroosien (F4) määrä yli 80 % verrattuna vuoteen 2016 (**taulukko 14**). Voimakkaampi lukumääräinen lasku vakavammassa maksavaurion asteissa johtuu siitä, että potilaita hoidetaan enemmän jo lievemmässä maksavaurion asteissa.



Kuvio 6. Ennuste HCV-kantajien lukumäärästä maksavaurion asteen mukaisesti skenaariossa 3.

Taulukko 14. Ennuste HCV-kantajien lukumäärän kehitymisestä skenaariossa 3 vuosina 2016–2030.

Maksavaurion aste	2016	2020	2025	2030
F0	10 234	10 010	9 847	9 777
F1	6 210	6 110	5 835	5 620
F2	2 317	1 694	1 367	1 282
F3	1 548	1 002	501	402
F4	320	222	89	57
DCC	37	41	26	13
HCC	8	8	4	2
YHTEENSÄ	20 673	19 085	17 668	17 154

Vaikutukset kustannuksiin ja hoidettavien potilaiden lukumäärään

Skenaariossa 3 vuosien 2016–2030 ajalta arvioidut kokonaiskustannukset ovat yhteensä noin 476 miljoonaa euroa, josta lääkekustannusten osuus on noin 366 miljoonaa euroa. Vuosittaiset lääkekustannukset ovat aluksi noin 40 miljoonaa euroa vuodessa, mutta laskevat alle puoleen tästä vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 15**). Lääkekustannusten laskeminen johtuu fibroosiasteiden F2, F3 ja F4 hoidettavien potilaiden lukumääräisestä vähenemisestä.

Kustannuseristä fibroosiasteiden F0-F4 terveyden tiloihin liittyvät muut hoidon kustannukset laskevat hieman. Vakavampien maksasairauksien ja maksansiirtojen vuotuiset kustannukset laskevat noin miljoonasta muutamaan sataan tuhanteen euroon 2016–2030 välisenä aikana (**taulukko 15**).

Hoidettavien potilaiden vuotuinen lukumäärä on aluksi lähes 1 600 potilasta, mutta laskee noin puoleen tästä vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 15**). Tämä johtuu fibroosiasteiden F2, F3 ja F4 kantajien määrän vähentymisestä.

Taulukko 15. Arvio potilasmäärästä ja hoidon vuosittaisista kustannuksista miljoonina euroina vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030 nykyhoitolinjauksin.

	2016	2020	2025	2030
F0-F4 terveydentiloihin liittyvät hoidon kustannukset vuodessa (M€)	7,0	6,7	6,3	6,1
DCCn ja HCCn hoidon sekä maksansiirtojen kustannukset vuodessa (M€)	1,1	1,1	0,7	0,4
*Lääkehoidon kustannukset vuodessa (M€)	40,5	28,0	18,4	16,0
Kustannukset yhteensä vuodessa (M€)	48,5	35,9	25,4	22,4
Hoidettavien potilaiden lukumäärä (n)	1 579	1 159	826	744

*) Lääkehoidon kustannukset nykyisiin HYKSin tarjoushintoihin perustuvat (ks. luku 4.3).

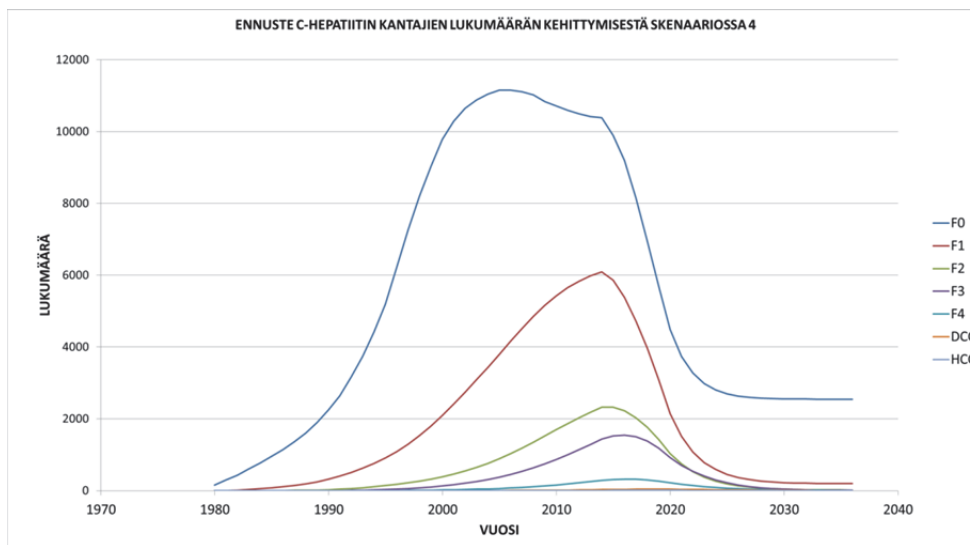
5.4 Skenaario 4: Arvio hoitoasteen nostamisen vaikutuksista HCV-kantajilla, joiden fibroosiaste on F0–F4

Alla on esitetty skenaarion 4 vaikutukset kantajien lukumääriin, hoidettavien potilaiden lukumääriin sekä hoidon kustannuksiin. Skenaariossa 4 hoitoaste kasvatetaan kolmannekseen (33%) kaikista kantajista maksavaurion asteesta riippumatta.

Vaikutukset kantajien lukumäärään

Kuviossa 7 on esitetty arvio kantajien lukumäärästä ajan funktiona maksavaurion asteen mukaisesti skenaariossa 4. Käytännössä kantajien määrä laskee kokonaisuudessaan jyrkästi, noin muutamaan tuhanteen kantajaan vuoteen 2030 mennessä. Mikäli uusien tapausten ilmaantuminen laskee oleellisesti tämän hoitolinjauksen myötä, niin kantajien kokonaismäärä laskisi vielä tätäkin alemmaksi.

Tässä skenaariossa kaikkien fibroosiasteiden kantajien määrä kääntyy voimakkaaseen laskuun (**kuvio 7; taulukko 16**).



Kuvio 7. Ennuste HCV-kantajien lukumäärästä maksavaurion asteen mukaisesti skenaariossa 4.

Taulukko 16. Ennuste HCV-kantajien lukumäärän kehittämisestä skenaariossa 4 vuosina 2016–2030.

Maksavaurion aste	2016	2020	2025	2030
F0	9 197	4 488	2 695	2 555
F1	5 378	2 153	454	223
F2	2 226	1 035	190	39
F3	1 545	916	220	42
F4	320	219	67	17
DCC	37	41	24	10
HCC	8	8	3	1
YHTEENSÄ	18 711	8 859	3 654	2 888

Vaikutukset kustannuksiin ja hoidettavien potilaiden lukumäärään

Skenaariossa 4 vuosien 2016–2030 ajalta arvioidut kokonaiskustannukset ovat yhteensä noin 1,2 miljardia euroa, josta lääkekustannusten osuus on yli 1,1 miljardia. Vuosittaiset lääkekustannukset ovat aluksi noin 200 miljoonaa euroa vuodessa, mutta laskevat pariin kym-

meneen miljoonaan vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 17**). Muutkin kustannukset laskevat oleellisesti ajan myötä.

Hoidettavien potilaiden vuotuinen lukumäärä on aluksi noin 6 000 potilasta, mutta laskee oleellisesti vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 17**). Tämä johtuu suoraan kantajien lukumäärän vähenemisestä. Mikäli uusien tapausten määrä vähenee, niin vuosittainen hoidettavien määrä ja kustannukset vähenevät tätäkin enemmän. Näin suurten potilasmäärien hoitaminen edellyttää hoidon siirtämistä erikoissairaanhoidosta perusterveydenhuoltoon, huumevierotusyksiköihin ja AA-klinikoille.

Taulukko 17. Arvio potilasmäärästä ja hoidon vuosittaisista kustannuksista miljoonina euroina vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030 skenaariossa 4

	2016	2020	2025	2030
F0-F4 terveydentiloihin liittyvät hoidon kustannukset vuodessa (M€)	6,4	3,6	1,9	1,4
DCCn ja HCCn hoidon sekä maksansiirtojen kustannukset vuodessa (M€)	1,1	1,1	0,6	0,3
*Lääkehoidon kustannukset vuodessa (M€)	204,4	92,4	33,2	24,4
Kustannukset yhteensä vuodessa (M€)	211,9	97,1	35,7	26,1
Hoidettavien potilaiden lukumäärä (n)	6 182	2 932	1 211	955

*) Lääkehoidon kustannukset nykyisiin HYKSin tarjoushintoihin perustuvat (ks. luku 4.3).

5.5 Erilaisten hoitolinjausten vaikutusten vertailu

Seuraavassa on esitetty yhteenvetona simuloitujen skenaarioiden keskeiset tulokset ja vertailtu skenaarioita.

Vaikutukset kantajien lukumäärään

Nykyisillä hoitolinjauksilla kantajien kokonaismäärä ei muutu oleellisesti vuosien 2016–2030 aikana (**taulukko 18**). Skenaarioissa 2 ja 3 kantajien lukumäärä lähtee pieneen laskuun. Oleellisesti kantajien lukumäärään vaikuttaa vain skenaario 4, jossa kantajien lukumäärä putoaa dramaattisesti.

Taulukko 18. Kantajien lukumäärä eri skenaariossa vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030.

	2016	2020	2025	2030
Skenaario 1: Nykyinen hoitolinjaus	21 107	21 500	21 293	20 848
Skenaario 2: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F3-F4	20 933	20 449	19 599	19 063
Skenaario 3: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F2-F4	20 673	19 085	17 668	17 154
Skenaario 4: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F0-F4	18 711	8 859	3 654	2 888

*) Hoitoasteen lisäyksellä tarkoitetaan, että potilaista, joilla on kyseinen maksavaurio hoidetaan kolmannes (33 %)

Vaikutukset hoidettavien potilaiden lukumäärään

Nykyisellä hoitolinjauksella hoidettavien potilaiden lukumäärä kasvaa vuoteen 2030 mennessä hieman alle 20 % (**taulukko 19**). Skenaarioissa 2–4 hoidettavien potilaiden lukumäärä pienenee ajan kuluessa. Kaikissa skenaarioissa 2–4 hoidettavien potilaiden lukumäärät ovat suurempia kuin nykyisellä hoitolinjauksella. Hoitoasteen nostaminen matalammissa fibroosiasteissa (skenaariot 3–4) lisää voimakkaasti hoidettavien potilaiden lukumäärää, koska C-hepatiitin kantajien lukumäärä on suurempi matalammissa fibroosiasteissa. Erityisesti skenaariossa 4 hoidettavien lukumääräinen kasvu on huomattava.

Taulukko 19. Vuosittain hoidettavien potilaiden lukumäärä eri skenaariossa vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030.

	2016	2020	2025	2030
Skenaario 1: Nykyinen hoitolinjaus	457	510	535	534
Skenaario 2: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F3-F4	930	829	707	659
Skenaario 3: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F2-F4	1 579	1 159	826	744
Skenaario 4: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F0-F4	6 182	2 932	1 211	955

*) Hoitoasteen lisäyksellä tarkoitetaan, että potilaista, joilla on kyseinen maksavaurio hoidetaan kolmannes (33 %)

Vaikutukset kokonaiskustannuksiin

Nykyisellä hoitolinjauksella vuotuiset kokonaiskustannukset ovat vuonna 2016 noin 17 miljoonaa euroa ja kasvavat tasaisesti noin 20 miljoonaan euroon vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 20**). Muissa skenaarioissa trendi on päinvastainen, koska hoidettavia potilaita on aluksi enemmän ja kustannukset muodostuvat pääosin hoidon lääkekustannuksista. Vuosina 2025–2030 hoidon kokonaiskustannukset skenaarioissa 1-3 ovat suurin piirtein samaa tasoa, vuositasolla noin 20 miljoonan suuruusluokkaa. Kustannusten rakenne näissä on kuitenkin erilainen. Nykyisellä hoitolinjauksella suurempi osa kustannuksista muodostuu vakavampien maksavaurioiden hoidon kustannuksista, kun taas skenaarioissa 2 ja 3 kustannukset painottuvat enemmän lääkehoidon kustannuksiin (ks. luvut 5.2 ja 5.3). Skenaario 4 poikkeaa selvästi muista skenaarioista ja kokonaiskustannukset erityisesti alkuvaiheessa ovat huomattavan suuret, yli 200 miljoonaa euroa vuodessa. Nämä kustannukset ovat lähes kokonaisuudessaan lääkekustannuksia.

Taulukko 20. Vuosittaiset kokonaiskustannukset eri skenaarioissa vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030 sekä kokonaiskustannus aikaväliltä 2016–2030 miljoonina euroina.

	2016	2020	2025	2030	2016-2030
Skenaario 1: Nykyinen hoitolinjaus	16,8	18,7	19,9	20,3	288
Skenaario 2: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F3-F4	30,2	27,1	23,1	21,4	378
Skenaario 3: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F2-F4	48,5	35,9	25,4	22,4	476
Skenaario 4: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F0-F4	211,9	97,1	35,7	26,1	1 191

*) Hoitoasteen lisäyksellä tarkoitetaan, että potilasta, joilla on kyseinen maksavaurio hoidetaan kolmannes (33%)

Vaikutukset vakavampiin maksavaurioiden ilmaantumiseen

Nykyisellä hoitolinjauksella vakavampien maksavaurioiden lukumäärä kasvaa noin 400:sta hieman alle 700:an vuoteen 2030 mennessä (**taulukko 21**). Muissa skenaarioissa maksavaurioiden lukumäärä lähtee melko tasaisesti laskemaan. Skenaariossa 2 maksavaurioita on yli puolet vähemmän vuonna 2030 kuin vuonna 2016 ja skenaariossa 3 noin 80 % vähemmän. Skenaariossa 4 vakavampien maksavaurioiden lukumäärä pienenee alle kymmenesosaan vuodesta 2016 vuoteen 2030 mennessä.

Taulukko 21. Ennuste vakavampien maksavaurioiden (F4, DCC ja HCC yhteismäärä) lukumääräiseen kehitykseen eri skenaarioissa vuosina 2016, 2020, 2025 ja 2030.

	2016	2020	2025	2030
Skenaario 1: Nykyinen hoitolinjaus	399	508	611	683
Skenaario 2: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F3-F4	365	287	181	159
Skenaario 3: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F2-F4	364	270	118	72
Skenaario 4: Hoitoasteen lisäys* fibroosiasteissa F0-F4	364	267	95	28

*) Hoitoasteen lisäyksellä tarkoitetaan, että potilasta, joilla on kyseinen maksavaurio hoidetaan kolmannes (33%)

Vaikutukset vakavista maksavaurioista johtuvaan kuolleisuuteen

Mallilla ennustettiin vakavista maksavaurioista johtuvaa kuolleisuutta aikavälillä 2016–2030 eri skenaarioissa. Pelkästään C-hepatiitin aiheuttamista vakavammista maksavaurioista johtuva kuolleisuus oli 70–80 tapausta vähemmän skenaarioissa 2–4 verrattuna nykyhoitoon (skenaario 1). Mikäli ennustetta vietäisiin pidemmälle, niin skenaarioiden 2–4 väliset erot vakavista maksavaurioista johtuvassa kuolleisuudessa kasvaisivat. Mallissa kyseinen pelkästään C-hepatiitin aiheuttamista maksavaurioista johtuva kuolleisuuden vähenemä johtuu vähäisemmästä DCC- ja HCC-potilaiden lukumäärästä skenaarioissa 2–4 tarkastelujaksolla.

Hoitoasteen kasvattaminen ja mahdolliset kustannussäästöt

Hoitoasteen kasvattaminen lisää lääkekustannuksia, mutta laskee vakavampien maksasairauksien muusta hoidosta syntyviä kustannuksia. Kustannussäästöjä syntyy esimerkiksi maksansolusyvän ja kirroosiin liittyvän maksan vajaatoiminnan vähenemisestä sekä maksansiirtojen välttämistä. Ainoastaan kustannusnäkökulmasta tarkasteltuna nykyisillä hinnoilla tämä kustannussäästö ei kuitenkaan riitä kattamaan lisääntyneitä lääkekustannuksia, mikäli hoitoastetta nostetaan.

Simulaatioiden avulla selvitettiin myös sitä, mikä 2. polven virusspesifisten lääkeyhdistelmien hintojen tulisi olla, jotta hoitoastetta nostamalla voitaisiin saavuttaa kustannussäästöjä. Käytännössä tämä on rinnastettavissa siihen tilanteeseen, että hoitoastetta ja siten hoidettavien potilaiden lukumäärää nostetaan nykyisestä, mutta budjettivaikutusta ei kasvateta olenkaan nykyiseen hoitolinjaukseen verrattuna.

Simulaation mukaan nykyisellä hoitolinjauksella arvioidut kokonaiskustannukset aikavälillä 2016–2030 ovat 288 miljoonaa euroa. Simulaatiomallilla testattiin, millaisia 2. polven virusspesifisten yhdistelmähoitojen hintojen tulisi olla, jotta hoitoastetta voitaisiin nostaa eri skenaarioiden mukaisesti kokonaiskustannuksia kasvattamatta.

Skenaariossa 2 toisen polven virusspesifisten lääkeyhdistelmien hintojen tulisi olla 37 % nykyisiä kilpailutettuja hintoja edullisemmat, jotta skenaariossa 2 hoidon kokonaiskustannukset

olisivat nykyhoitolinjauksen (skenaario 1) mukaiset eli 288 miljoonaa aikavälillä 2016–2030. Skenaarion 2 mukainen hoitoasteen kasvattaminen olisi myös kustannuksia säästävää, mikäli hoitojen hintoja laskettaisiin nykyisestä vielä yli 37 %. Skenaariossa 3, vastaava prosentuaalinen hintojen lasku nykyisestä kilpailutetusta hinnasta tulisi olla 58 % ja skenaariossa 4 vastaavasti 81 %. Edellä mainittuja hinnanlaskuja soveltaen skenaariossa 2 lääkehoidon keskimääräinen kokonaishinta potilasta kohti tulisi olla 12 259 euroa, skenaariossa 3 vastaavasti 8 539 euroa ja skenaariossa 4 puolestaan 4 466 euroa. Nykyisessä tilanteessa arvioitu lääkehoidon keskimääräinen kokonaishinta potilasta kohti (skenaario 1) on 18 883 euroa. Pitkällä aikavälillä hoidon hinnanmuutokset ovat todennäköisiä, ja tälläkin hetkellä merkittävästi nykytasosta edullisemmasta hinnoittelusta on Eurooppalaisia esimerkkejä.

Mikäli näitä sovellettaisiin käytännössä, niin budjettivaikutus olisi kaikissa skenaarioissa sama. Lopputulos olisi kuitenkin huomattavan erilainen HCV-kantajien lukumäärän, vältettyjen vakavien maksavaurioiden sekä vakavista maksavaurioista johtuvien kuolemien osalta. Tarkemmin eri skenaarioiden vaikutuksista edellä mainittuihin asioihin on esitetty skenaarioiden 1–4 tulosten yhteydessä.

5.6 Vaikutusten arvioinnin epävarmuuden lähteistä

Tässä luvussa esitetty HCV-kantajien ja mahdollisesti hoidettavien potilaiden lukumäärien sekä kustannusten arviointi pohjautui simulointiin. Eri skenaariot hoitoasteen kasvattamisesta ovat luonteeltaan havainnollistavia. Niiden ensisijainen tavoite on trendien ja vaikutusten suunnan sekä suuruusluokan arvioiminen, ei niinkään absoluuttisten lukumäärien ennustaminen. Skenaarioita tarkasteltaessa kannattaa absoluuttisten lukumäärien sijaan kiinnittää huomiota erityisesti skenaarioiden välisiin eroihin (esimerkiksi hoidettavien potilaiden lukumäärän lisääntyminen verrattuna nykyisen hoitolinjauksen mukaiseen tilanteeseen).

Mallinnukseen sisältyy runsaasti oletuksia ja valintoja, jotka itsessään ovat mahdollisia virhelähteitä. Tässä mallinnuksessa tuloksiin vaikuttavia tekijöitä ovat erityisesti:

1. toisen polven virusspesifisten lääkkeiden käyttöosuus
2. lääkehoidon hinta potilasta kohti
3. kilpailevien kuolinsyiden todellinen suuruusluokka (taustakuolleisuus)
4. uusien HCV-kantajien ikä
5. diskonttokorko

Edellä mainittujen tekijöiden vaikutusta lopputuloksiin selvitettiin yksisuuntaisten herkkyyksianalyyseillä nykyistä hoitolinjausta vastaavassa skenaariossa (skenaario 1). Herkkyyksianalyyseissä selvitettiin valintojen vaikutuksia kokonaiskustannuksiin ja lääkekustannuksiin aikavälillä 2016–2030.

Herkkyyksianalyysi 1: Perusanalyyseissä arvioitiin, että primääristi toisen polven virusspesifisiä yhdistelmähoitoja saa 20 % potilaista ja keskimääräinen potilaskohtainen kustannus on 18 813 euroa. Herkkyyksianalyyseissä 1 selvitettiin, millainen vaikutus kokonaiskustannuksiin ja lääkekustannuksiin aikavälillä 2016 - 2030 on, mikäli osuus on 0 tai 40 %. Tällöin keskimääräiset potilaskohtaiset kustannukset ovat 13 976 euroa ja 23 650 euroa.

Herkkyyksianalyysi 2: Keskimääräinen hoidon lääkekustannus oli perusanalyyseissä 18 813 euroa potilasta kohti. Herkkyyksianalyyseissä 2 selvitettiin, millainen vaikutus kokonaiskustannuksiin ja lääkekustannuksiin aikavälillä 2016–2030 on, mikäli potilaskohtaista hoidon kustannusta lisätään tai vähennetään 20 %.

Herkkyyksianalyysi 3: Perusanalyyseissä oletettiin, että HCV-kantajien väestössä taustakuolleisuus on 8,5-kertainen muuhun väestöön verrattuna. Herkkyyksianalyyseissä 3 selvitettiin, millainen vaikutus kokonaiskustannuksiin ja lääkekustannuksiin aikavälillä 2016–2030 on, mikäli taustakuolleisuus arvioidaan 4,25-kertaiseksi tai 12,75-kertaiseksi (-/+ 50% perusanalyyseissä pienempi tai suurempi).

Herkkyyksianalyysi 4: Perusanalyyseissä uusien HCV-kantajien keskimääräiseksi iäksi arvioitiin 30 vuotta. Herkkyyksianalyyseissä 4 selvitettiin millainen vaikutus kokonaiskustannuksiin ja lääkekustannuksiin aikavälillä 2016–2030 on, mikäli uusien tapausten keskimääräinen ikä on 25 vuotta tai 35 vuotta.

Herkkyyksianalyysi 5: Perusanalyyseissä kustannuksia ei diskontattu eli diskonttokorko oli 0 %. Herkkyyksianalyyseissä 5 selvitettiin, millainen vaikutus kokonaiskustannuksiin ja lääkekustannuksiin aikavälillä 2016–2030 on, mikäli diskonttokorko on 3,0 %.

Taulukko 22. Yksisuuntaisten herkkyysanalyysien tulokset.

	Lääkekustannukset yhteensä 2016 – 2030, miljoonaa euroa	Kokonaiskustannukset yhteensä 2016 – 2030, miljoonaa euroa
Perusanalyysi: Nykyinen hoitolinjaus (skenaario 1)	146	288
Herkkyysanalyysi 1: Primääristi interferonittomia hoitoja saavien osuus 0 - 40 %	108 - 183	250 – 325
Herkkyysanalyysi 2: Hoidon keskimääräinen lääkekustannus +/- 20 %	117 - 175	259 – 317
Herkkyysanalyysi 3: Taustakuolleisuus 4,25 – 12,75 kertainen normaaliväestöön verrattuna	194 - 111	366 – 232
Herkkyysanalyysi 4: Uusien tapausten keskimääräinen ikä 25 - 35 vuotta	137 - 151	279 – 290
Herkkyysanalyysi 5: Diskonttokorko 3,0%	118	233

Edellä esitettyjen herkkyysanalyysien perusteella (**taulukko 22**) merkittävimmät tekijät, jotka vaikuttavat kokonaiskustannusten ja lääkekustannusten näkökulmasta ovat HCV-kantajien taustakuolleisuus sekä hoidon hinta. Myös primääristi interferonittomia hoitoja saavien osuus vaikuttaa potilaskohtaiseen kustannukseen. Taustakuolleisuus vaikuttaa erityisesti HCV-kantajien lukumäärään ja syntyviin maksavaurioihin, ja vaikutukset kustannuksiin syntyvät tätä kautta. Mitä suurempi taustakuolleisuus on, sitä vähemmän maksavaurioita ja hoidon kustannuksia ehtii syntyä. Taustakuolleisuus heijastelee kilpailevien kuolinsyiden roolia, joka on HCV-kantajilla merkittävä.

Kustannusten diskonttaus alentaa kokonaiskustannuksia ja lääkekustannuksia merkittävästi. Diskonttauksen vaikutus on todennäköisesti pienempi skenaariossa 2–4 sillä näissä lääkkeitöiden kustannukset syntyvät enemmän etupainotteisesti, kun taas lääkkeitöiden hyödyt eli säästöt C-hepatiitista aiheutuvien maksasairauksien hoidossa syntyvät viiveellä.

Uusien tartuntojen saaneiden iällä ei vaikuttaisi olevan kovin suurta merkitystä kustannusten näkökulmasta nykyisessä hoitolinjauksessa. Tällä on kuitenkin merkittävä vaikutus kantajien määrään ja syntyviin maksavaurioihin. Koska mallin siirtymätodennäköisyydet ovat ikäriippuvaisia, tämä herkkyysanalyysi antaa viitteitä joiltakin osin myös siirtymätodennäköisyyksiin liittyvästä epävarmuudesta.

Edellä esitettyjen herkkyysanalyysien vaikutukset ovat osin erilaisia, mikäli niitä testattaisiin skenaarioissa 2–4. Lisäksi mallissa tuloksiin vaikuttaa reinfektioiden ja resistenssiongelmien merkitys tulevaisuudessa ja hoitoa laajennettaessa, mahdolliset oleelliset muutokset genotyypijakaumassa tai uusien HCV-kantajien vuotuisessa ilmaantuvuudessa. Näiden vaikutukset riippuvat oleellisesti skenaariosta ja ne vaihtelevat sen mukaan, kuinka hoitoa tehostetaan.

- AFEF guidelines (2015). Management of hepatitis C virus infection. http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150629-190435-489/src/nws_fullText/fr/French%20HCV%20guidelines%20June%202015.pdf [viitattu 10.12.2015]
- American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD/IDSA HCV Guidance Panel (2015). Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. Hepatology, September 2015.
- Berden ym. (2014) Dutch guidance for the treatment of chronic hepatitis C virus infection in a new therapeutic era. <http://www.internisten.nl/uploads/KS/Mw/KSMwkU46edWclqWmBscI RA/NJM-nummer-8-2014---richtsnoer-Hepatitis-C---FAC-Berden.pdf> [viitattu 10.12.2015]
- Bjøro ym. (2014). Faglig veileder for oppfølging og behandling av hepatitt C. Norsk Forening for Injeksjonsmedisin og Norsk Gastroenterologisk Forening i Den norske Legeforening, Mars 2014. <http://legeforeningen.no/PageFiles/176546/Veileder%20mars%202014.pdf> [viitattu 10.12.2015]
- Crespo-Casal (2015). Treatment guidelines for Hepatitis C in Spain. http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v17n2/02_revision.pdf [viitattu 10.12.2015]
- DSI, Dansk Selskab for Infektionsmedicin (2015). Behandling af hepatitis B virus (HBV) og hepatitis C virus (HCV) infection, en guideline. http://www.infm.dk/guidelines#hepatitis_b_og_c_2015.pdf [viitattu 10.12.2015]
- European Association for the Study of the Liver, EASL (2015). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology 2015 vol. 63;199-236. Tekstiviite (EASL 2015).
- European Medicines Agency. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use, January 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/01/WC500199649.pdf [viitattu 4.2.2016]. Tekstiviite (EMA 2016).
- European Network for Health Technology Assessment. Rapid relative effectiveness assessment of new pharmaceuticals for the treatment of chronic hepatitis C. Final version, December 2015. <http://eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SA6%20Final%20Version%20of%20Assessment%20Complete%20Update%20January%202016.pdf> [viitattu 4.2.2016]. Tekstiviite (EUnetHTA 2015).
- Färkkilä (2014). C-hepatiitin uudet lääkkeet – milloin ja kenelle? Duodecim 2014;130:1813-22.
- Iceland Monitor (2015). http://icelandmonitor.mbl.is/news/politics_and_society/2015/10/07/free_medication_for_hepatitis_c/ [viitattu 14.12.2015]
- Lagging ym. (2015). Treatment of hepatitis C virus infection for adults and children: Updated Swedish consensus recommendations, Infectious Diseases. <http://dx.doi.org/10.3109/23744235.2015.1113438> [viitattu 14.12.2015]
- McEwan ym. (2015). Estimating the Clinical and Economic Benefit Associated with Incremental Improvements in Sustained Virologic Response in Chronic Hepatitis C. PLoS ONE 10(1):e0117334.
- NHS Health Scotland (2014). <http://www.healthscotland.com/drugs/hepatitis%20C.aspx> [viitattu 8.12.2015]
- Nieminen ym. (2009). Effect of steatosis and inflammation on liver fibrosis in chronic hepatitis C. Liver International, s.153-158.
- Orrskog ym. (2011). The Cost of Managing Chronic Hepatitis C in Sweden-Medical Resource Utilisation in Different Stages of the Disease. Value in Health 14 (2011): A272.
- Razavi ym. (2014). The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. Journal of viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 34-59.
- Sarrazin C ym. (2015). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/021_D_Ges_fuer_Verdauungs-und_Stoffwechselkrankheiten/021-012a_S3_Hepatitis-C-Addendum_2015-02.pdf [viitattu 10.12.2015]
- Sillanpää ym. (2014). Hepatiitti C-virusinfektioiden seuranta Suomessa vuosina 1995–2013. THL -raportti 29/2014.
- Simmons ym. (2016). Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases, p.civ948.
- Statens legemiddelverk (2015) . Nye legemidler til behandling av kronisk hepatitt C. Refusjonsrapport 27.03.2015 (tekstiviite: NOMA 2015)
- The Economist Intelligence Unit (2014). French efforts to address the hepatitis C challenge. http://www.economistinsights.com/sites/default/files/France%20and%20HCV_designed.pdf [viitattu 10.12.2015]
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos: Hepatiitti C –virusinfektioiden seuranta Suomessa vuosina 1995–2013. Raportti 29/2014. Tampere 2014.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, tartuntatautirekisteri, Hepatiitti C. Päivitetty 23.2.2016. <https://www.thl.fi/tr/gen/rpt/tilastot.html> > Hepatiitti C. [viitattu 11.12.2015]
- World Health Organization, WHO (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection, Updated version April 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1 [viitattu 20.6.2016]



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio