

VATT-KESKUSTELUALOITTEITA  
VATT DISCUSSION PAPERS

461

KUSTANNUSVAIKUTTAVA  
TERVEYDENHUOLTO JA  
LÄÄKEHOIDOT  
TULEVAISUUDESSA

Osmo Kuusi

ISBN 978-951-561-815-3 (nid.)  
ISBN 978-951-561-816-0 (PDF)

ISSN 0788-5016 (nid.)  
ISSN 1795-3359 (PDF)

Valtion taloudellinen tutkimuskeskus

Government Institute for Economic Research

Arkadiankatu 7, 00100 Helsinki, Finland

Email: [etunimi.sukunimi@vatt.fi](mailto:etunimi.sukunimi@vatt.fi)

Oy Nord Print Ab

Helsinki, joulukuu 2008

KUUSI, OSMO: KUSTANNUSVAIKUTTAVA TERVEYDENHUOLTO JA LÄÄKEHOIDOT TULEVAISUUDESSA. Helsinki, VATT, Valtion taloudellinen tutkimuskeskus, Government Institute for Economic Research, 2008 (C, ISSN 0788-5016 (nid.), ISSN 1795-3359 (PDF) No 461). ISBN 978-951-561-815-3 (nid.), ISBN 978-951-561-816-0 (PDF).

**Tiivistelmä:** Tutkielmassa tarkastellaan erityisesti kahta teemaa: mitä merkitsee kustannusvaikuttava julkinen terveydenhuolto ja kuinka voidaan päätyä kustannusvaikuttaviin ratkaisuihin lääkehoidoissa, joille uusi geenitekniikka on avaamassa erityisen lupaavia näkymiä. Uusin luonnontieteellinen tieto korostaa erityisesti solujen jakautumisen telomeerirajoitteen perusteella elämäntapavalintoja kustannusvaikuttavimpana tapana edistää pitkää ja tervettä elämää. Jotta terveydenhuoltoon käytettävät varat kohdistuisivat oikein, on nyt erityisen tärkeää arvioida hoitojen vaikuttavuutta. Erityisen tärkeä haaste on arvioida kehitteillä olevien kalliiden geenitietoon perustuvien lääkehoitojen kustannusvaikuttavuutta ja sitä tapaa, joilla ko. hoidot kansallisesti kannattaa ottaa käyttöön.

Lähtien hoitoon käytettävissä olevista resursseista, voidaan hoidoille määritellä yleinen julkisesti rahoitetun hoidon tarjoamisen kriteeri. Tämä on hoitoyhteisössä yhteisesti sovittu hyötymisen mittari (Suomessa 15D ja QALY) jaettuna hoidon kustannuksilla. Poliittisella päätöksellä voidaan asettaa mittarille hyötyminen/kustannukset vähimmäisarvo (esim. QALY/50000€), jonka kustannusvaikuttavuudessa ylittävät hoidot tulisi toteuttaa julkisella rahoituksella. Kriteeri riippuu budjettirajoitteesta eli siitä, kuinka paljon varoja on julkisrahoitteiseen terveydenhuoltoon varattu ja kuinka kustannustehokkaasti hoito on järjestetty. Lähtien QALY-kriteeristä ja budjettirajoitteesta, tutkielmassa on määritelty terveydenhuoltopalvelujen julkista kysyntää luonnehtiva PMD-funktio (Public Medical Demand -function). PMD-funktiota on käytetty kahden geenitietoon perustuvan lääketyypin ”p53 syöpälääkkeen” ja ”Fabryn tautilääkkeen” optimaalisen kansallisen hankintapolitiikan tarkasteluun.

**Asiasanat:** Kustannusvaikuttavuus, telomeeri, lääke, QALY, 15D, p53, Fabry

**Abstract:** The study discusses mainly two themes: What means cost-effective public health care and how to promote cost-effective choices in the use of future medicines. New gene technology provides promising prospects especially for expensive medicines used in the care of cancers. Recent scientific discoveries related to the importance of telomers are the background in the discussions concerning the cost-effectiveness of new expensive medicines.

Based on all resources available for public health care, one can define a general QALY criterion for public choices in the health care. In Finland, 15D is the commonly accepted criterion that one can use in the evaluation of the QALY impact of a care. One can define the minimum QALY/cost criterion (e.g. QALY/50000€) for a care that public health care should be ready to pay. It depends on the public budget constrain. Based on QALY/cost criterion the study defines the PMD -function (Public Medical Demand -function) for the public demand of medicines. The PMD-function is used for the searching of optimal policies for two types of medicines: “p53 medicine” and “Fabry disease medicine”.

**Key words:** Cost-effectiveness, telomer, medicine, QALY, 15D, p53, Fabry



## Esipuhe

Eduskunnan tulevaisuusvaliokunta toteutti 2003–2006 Terveydenhuollon tulevaisuudet hankkeen (Kuusi ym. 2006), jonka toteuttamiseen ja rahoitukseen myös Sitra ja VATT osallistuivat. Eduskunnan projektissa tunnistettujen keskeisten teemojen jatkoerittelyä varten käynnistettiin vuonna 2006 VATT:n rahoittamana jatkotutkimusprojekti ”Terveyden ennakoiva hallinta ja teknologian kehitys”. Tämä raportti on tämän hankkeen loppuraportti. Loppuraportissa keskitytään kuitenkin vain muutamaankin hankkeessa käsiteltyyn teemaan. Jatkohankkeen muita tuloksia on esitelty hankkeen tuloksena syntyneissä muissa raporteissa ja lehtiartikkeleissa. Hankkeen tuottamien muiden raporttien sisältöä ja keskeisiä tuloksia esitellään tämän keskustelunaloitteen liitteessä 1.

Tutkielmassa tarkastellaan erityisesti kahta teemaa: mitä merkitsee kustannusvaikuttava julkinen terveydenhuolto/lääkehuolto ja kuinka voidaan päätyä kustannusvaikuttaviin ratkaisuihin lääkehoidoissa, joille uusi geenitekniikka on avaamassa erityisen lupaavia näkymiä. Suomalaisessa terveystaloustieteellisessä tutkimuksessa ei ole kovin paljon kiinnitetty huomiota niihin menettelyihin, joilla lääkkeiden hinta eri käyttäjille Suomessa ja yleisemminkin maailmassa muotoutuu. Kuitenkin taloustieteellisellä tarkastelulla olisi käsitykseni mukaan varsin paljon annettavaa pohdittaessa lääkkeiden tulevaa hinnoittelua Suomessa. Erityisen tärkeää tällainen pohdinta olisi käsitykseni mukaan tulevien uuteen geenitekniikkaan perustuvien lääkitysten ja varsinkin syöpälääkitysten kannalta. Tämän tutkielman tarkastelu jää varsin yleisluontoiseksi, mutta mielestäni se kuitenkin avaa joitain kiinnostavia näkökulmia lääkkeiden julkisen hinnoittelun ongelmiin.

Vaikka tutkielma ei juuri lainkaan käsittele terveydenhuollon alueellista järjestämistä, sen sisältämät tarkastelut liittyvät varsin läheisesti tähän teemaan. Eduskunnan arviointihankkeen tuloksena hahmotellun hyvinvointipiirimallin kaksi keskeistä toimintaperiaatetta ovat toiminnan tuloksellisuuden mittaus terveysindikaattoreilla sekä hyvinvointipiirin toimiminen vahvana ja osaavana terveystalvelujen tilaajana. Tämän tutkielman tarkasteluista voidaan tehdä johtopäätös, että toimiminen kustannusvaikuttavasti kalliiden uusien lääkkeiden tilaajana edellyttää erityisen suurta ammattitaitoa ja suuria tilauksia. Mitä suuremmalla väestöpohjalla lääkkeiden hankkija ja niiden käytöstä päättävä toimii, sitä paremmat ovat mahdollisuudet vastata näihin haasteisiin.

Kiitän hyvästä yhteistyöstä työtovereitani Terveydenhuollon tulevaisuudet -hankkeessa professori Olli-Pekka Rynnästä, professori Juha Kinnusta, dosentti Markku Myllykangasta ja FT Johanna Lammintakasta, tulevaisuusvaliokuntaan ja hankkeen ohjausryhmään 2003–2007 kuuluneita kansanedustajia sekä kymmeniä muita sekä eduskunnan hankkeen yhteydessä että tämän jatkohankkeen yhteydessä kuulemiani Suomen terveydenhuollon vaikuttajia ja asiantuntijoita. Tämä raportti ei olisi syntynyt ilman heidän näkemyksiään ja heidän välittämäänsä tietoa. Erityinen kiitos VATT:lle, jonka rahoituksella tämä jatkohanke on toteutettu. Kiitos myös VATT:n tutkimusjohtajille Roope Uusitalolle, Aki Kangasharjulle, Juha Honkatukialle ja ylijohdaja Seija Ilmakunnakselle heiltä saamistani kommentteista.

Osmo Kuusi



# Sisällys

<b>1 Kustannusvaikuttavuus terveydenhuollon kehittämisen keskeisenä haasteena</b>	<b>1</b>
1.1 Kuinka arvioida hoitojen kustannusvaikuttavuutta?	1
1.2 Terveydenhuollon tuottavuus ja kustannusvaikuttavuus	8
1.3 Tulevaisuuden terveydenhuollon vaikuttavuuden biotieteelliset lähtökohdat	10
1.4 Telomeerirajoite ja tulevaisuuden lääkehuollon mahdollisuudet	15
<b>2 Mihin vaivoihin uusilla lääkityksillä voidaan vaikuttaa?</b>	<b>17</b>
2.1 Mitkä taudit tappavat?	17
2.2 Lääkkeiden valmistajien muuttuvia käsityksiä lääkkeiden tuotannon taloudellisista lupauksista	22
2.3 Suomalaisia asiantuntija-arvioita lääkkeiden mahdollisuuksista 2000-luvun alkuvuosilta	25
2.4 Jussi Huttusen arvio lääkehoitojen näkymistä ja tilastoja lääkekustannusten kehityksestä	27
2.5 Miksi syöpien lääkehoitoihin kannattaa nyt kiinnittää erityistä huomiota?	32
<b>3 Terveystaloustieteellistä pohdintaa lääkkeiden hinnoittelusta esimerkkinä tulevaisuuden syöpälääke ja lääke harvinaiseen perinnölliseen tautiin</b>	<b>34</b>
3.1 Lääkkeiden hintojen nykyinen määräytymisprosessi Suomessa	34
3.2 Kuinka syöpään sairastuminen ja syöpäkuolleisuus ovat kehittyneet?	37
3.3 Uudet syöpien lääkehoidot ja niiden kustannukset	38
3.4 Uuteen geenitietoon perustuvien lääkitysten kustannuskehityksen terveystaloustieteellistä analysointia	41
<b>4 Lääkemarkkinoiden kehitykseen ja terveydenhuollon vaikuttavuuteen kohdistuvia johtopäätöksiä</b>	<b>52</b>
<b>Lähteet</b>	<b>56</b>
<b>Liite 1. Yhteenveto hankkeen ”Terveyden ennakoiva hallinta ja teknologian kehitys” aiemmista tuloksista</b>	<b>60</b>
<b>Liite 2. Yleissivistykseen kuuluvan biokemian peruskurssi</b>	<b>63</b>
<b>Liite 3. Miten syöpä syntyy ja miten syövän kasvuun ja leviämiseen voidaan vaikuttaa?</b>	<b>65</b>





# 1 Kustannusvaikuttavuus terveydenhuollon kehittämisen keskeisenä haasteena

## 1.1 Kuinka arvioida hoitojen kustannusvaikuttavuutta?

Terveydenhuollon vaikuttavuuden itsestään selvä pääkriteeri on terveyden edistyminen. Lääkkeet ovat yksi tapa pyrkiä tähän yleiseen tavoitteeseen. Vaikuttavuuden jatkuvan keskustelun kohteena olevia kysymyksiä ovat, mitä terveydellä tarkoitetaan ja kuinka terveydessä edistymistä voidaan mitata. Mittausongelma nousee erityisen tärkeäksi, jos jokin organisaatio arvioi tulostaan suuren väestön (esimerkiksi miljoonan hengen) terveyden edistymisellä. Tällöin ei ole mahdollista perustaa päätöksiä onnistumisiin yksityistapauksissa. Kallis lääke voi helpottaa yhden henkilön elämää, mutta merkitä samalla sitä, ettei ole enää käytettävissä resursseja selvästi yleiseltä kannalta vaikuttavampiin hoitoihin.

Terveysvaikutuksen mittaamiselle on tarjolla kolme periaatteellista vaihtoehtoa.

Yksi lähtökohta on terveyden kytkeminen toimintakykyyn. Tämän funktionaalisen tulkinnan mukaan terveyttä voidaan mitata kyvyllä suoriutua erilaisista tehtävistä kuten liikkumisesta, näkemisestä, kuulemisesta tai suoriutumista tyotehtävistä.

Funktionaalinen tulkinta on kuitenkin selvästi riittämätön. Periaatteessa yleisparempi mittaustapa on, että terveyttä tai sen puuttumista arvioidaan biolääketieteellisellä tilalla. Henkilöllä saattaa olla esimerkiksi pieni pahanlaatuinen kasvain, joka ei vielä mitenkään vaikuta hänen toimintaansa. Kyseessä on selvästi terveyden heikkeneminen.

Kolmannen tulkinnan mukaan terveys on kokemus fyysisestä, psyykkisestä ja sosiaalisesta hyvinvoinnista (esim. kivun puuttuminen). Kipu- ja mielialalääkkeet ovat ratkaisuja, jotka hakevat usein oikeutuksensa nimenomaan tällaisesta koetusta hyvinvoinnista. Kuolevien hoidossa käytetyillä kipulääkkeillä ei enää tavoitella parempaa toimintakuntoa, vaan hyvän olon tunnetta.

Terveyden puuttumisen kiistattomin indikaattori eli kuolemantapausten määrä tulee eri tavoin tulkituksi kolmella eri arviointiperusteella. Biolääketieteelliseltä kannalta kuolema edustaa selkeästi terveydenhuollon epäonnistumista. Myös funktionaaliselta kannalta kyseessä on epäonnistuminen, mutta jos henkilön toimintakyky on täysin menetetty, kuolema ei tarkoita suurta lisämenetystä. Koetun hyvinvoinnin kannalta kuolema voi olla suuri tragedia tai jopa positiiviseksi koettu ratkaisu. Kuolevien kipuhoidoissa kipujen välttäminen asetetaan yleensä selkeästi eliniän pidentämisen edelle.

Terveyden luonnetta pohdittiin tämän kirjan taustalla olevassa 40 suomen keskeisen terveydenhuollon asiantuntijan kuulemisessa Delfoi- menetelmällä (Kuusi ym. 2006, koonnos 1.1.). Pohdinnan lähtökohtana oli funktionaalinen terveystietämys.

Seuraavaan on suomalaisten asiantuntijoiden arvioiden perusteella kiteytetty terveyden piirteitä, jotka yhdistävät kolmea perusnäkökulmaa terveyteen ja joihin terveydenhuollolla voidaan vaikuttaa (vrt. myös Callahan 2002 s. 9–10). Luettelon eri kohdat eivät ole toisiaan poissulkevia. Luettelo on kuitenkin pyritty tekemään sikäli tyhjentäväksi, että jokainen terveydenhuollon mielekäs toimenpide kohdistuu johonkin luettelon kohtaan:

1. Terveys ilmenee nykyisenä tai tulevana toimintakyknä.
2. Terveyttä ei voi irrottaa sen kokemisesta, koska se ilmenee myös kipujen ja kärsimysten puuttumisena. Objektiiivisesti samaksi todettu vaiva voi eri henkilölle aiheuttaa erilaisen koetun kärsimyksen. Terveys on myös kulttuurinen ilmiö, joka liittyy siihen, mitä yhteisössä pidetään normaalina eli mikä pitää esimerkiksi kestää valittamatta.
3. Terveydenhuolto voi edistää terveyttä ennaltaehkäisemällä tauteja ja vajoja ja puuttamalla niihin varhaisvaiheessa. Tämä tarkoittaa, että näin ehkäistään tulevaisuudessa ilmenevää toimintakyvyn puutetta tai kärsimystä.
4. Terveydenhuolto voi edistää terveyttä huolehtimalla vaivoista kärsiviä ja parantamalla heitä. Huolehtiminen koskee myös niitä, joita hoito ei voi parantaa.
5. Terveydenhuolto voi edistää terveyttä välttämällä varhaista kuolemaa, mutta myös luomalla edellytykset rauhalliselle, henkilön itsensä hyväksymälle kuolemalle.

Terveyden luonnehdinnassa on selkeästi otettu kantaa sen puolesta, että terveys liittyy sen kokemiseen. Tämä yhdistää terveyden oppimiseen. Tulkitsemalla tilanteensa toisin ts. oppimalla henkilö voi vaikuttaa terveyteensä. Terveydenhuollon yksi selkeä – ja käsitykseni mukaan yhä keskeisemmäksi nouseva – tehtävä onkin edistää terveyden kannalta edullista oppimista.

Esitettyä terveyden luonnehdintaa voidaan verrata WHO:n tunnettuun lyhyeen terveyden määritelmään: "health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity" ("terveys on täydellisen fyysisen, henkisen ja yhteiskunnallisen hyvinvoinnin tila, eikä vain tautien ja raihnaisuuden puuttumista"). Edellä esitetty luonnehdinta sopii paremmin lääkehuollon tarkasteluun kuin WHO:n väljä määritelmä. Köyhyys, epäoikeudenmukaisuus ja huono hallinto epäilemättä vaikuttavat keskeisesti yhteiskunnalliseen hyvinvointiin. Ne eivät kuitenkaan ole terveydenhuollolla tai lääkkeillä vaikutettavan terveyden ensisijaisia kohteita, vaikka yhteyksiä köyhyyden sietämiseen voidaan tunnistaa esimerkiksi "rauhoitettaessa" dementoituneita vanhuksia ylenmääräisellä lääkityksellä.

Kolme erilaista terveyden tulkintaa johtavat erilaisiin terveydenhuollon vaikuttavuuden mittareihin.

Biolääketieteeseen nojaava mittaus perustuu tunnistettuihin tauteihin ja terveyden kannalta ongelmallisiin tiloihin (esim. niiden osuus, joilla on kohonnut kolesterolitasto). Uusinta tietotekniikkaa hyödyntäen voidaan tehdä yksityiskohtaisia karttoja, joissa eri värit viittaavat haitasta kärsivien osuuksiin eri alueilla. Näin on kuvattu esimerkiksi eri syöpätyyppien yleisyyttä Suomen eri alueilla jopa yksittäisten kuntien tasolla. Alueellisia kuvia voidaan täydentää esimerkiksi ikäryhmittäisillä tai sosiaaliryhmittäisillä jakaumatiedoilla.

### **Koonnos 1.1. Toimintakyky hoitojen vaikuttavuuden mittana**

Tutkimusaloitteen yhden keskeisen lähtökohtamateriaalin muodostaa keväällä 2005 toteutettu Suomen terveydenhuollon 40 keskeisen asiantuntijan kuuleminen kaksivaiheisena Delfoi-prosessina (Kuusi ym. 2006, [www.eduskunta.fi/tulevaisuusvaliokunta](http://www.eduskunta.fi/tulevaisuusvaliokunta)) Kuulemisen toisella kierroksella asiantuntijat arvioivat ja kommentoivat erilaisia tulevaisuutta koskevia väitteitä. Yksi väitteistä koski funktionaalista terveystietä eli toimintakyvyn nostamista terveyden keskeisimmäksi kriteeriksi arvioitaessa hoitojen vaikuttavuutta. Niukka enemmistö vastanneista oli valmis hyväksymään seuraavan väitteen:

Ratkaisu hoitojen vaikuttavuuden käytännön arvioinnille löydetään vuoteen 2015 mennessä lähtien funktionaalista terveystietä, jonka mukaan terveys rinnastetaan toimintakykyyn ja hoitojen vaikuttavuutta voidaan kuvata toimintakyvyn paranemisena.

Yksitoista vastaajaa oli taipuvaisia olemaan samaa mieltä ja kymmenen oli eri mieltä väitteen kanssa. Vastaajien esittämät näkökohdat tuovat hyvin esiin hoitojen tavoittelemien terveyden määrittelyn monet mahdollisuudet ja ongelmat. Väitteen kannalla olleiden perusteluja olivat seuraavat:

- Funktionaalinen vaikuttavuus saattaa olla lääketieteellisen vaikuttavuuden ja kustannusvaikuttavuuden yhteyttä parempi vaihtoehto joskin ongelmaksi helposti muodostuu yksilön subjektiivisen kokemuksen ”objektiivinen” arviointi.
- Funktionaalinen terveystietä on realistinen ja lähtee potilaan subjektiivisesta tuntemuksesta, jota voidaan pitää hoidon tärkeimpänä mittarina. Hoidon tavoitteena on parantaa elämänlaatua, funktionaalinen terveystietä operationalisoitu. WHO:n käyttämä positiivinen terveystietä on ajatukseltaan ”jalo”, mutta se on tietyllä tavalla utopistinen ja liian ”objektiivinen”. Se kuvastaa 1970-luvun maailmankuvaa, jolloin kaikki piti pyrkiä mittaamaan objektiivisesti. Tähän samaan liittyy hoitomyyntyvyyden käsite, joka on myös heitetty romukoppaan, koska sekin käsitteenä esineellistää potilaan ja pitää tätä passiivisena hoidon kohteena (vrt. WHO:n raportti Pitkäaikaisiin hoitoihin sitoutuminen – näyttöä toiminnan tueksi vuodelta 2003, engl. Adherence to long-term therapies – evidence for action).

- Toisaalta samaa, toisaalta eri mieltä. Nykyisin jo 20 prosentilla koululaisista on jokin lääkitys ja suurella osalla näistä jokin krooninen sairaus (ehkä astma, allergia yleisimmät). Meillä tulee olemaan enenevästi vanhuksia, joilla ei välttämättä ole vain yhtä diagnoosia vaan monta. Myös monia sairauksia sairastava voi kokea olevansa terve ja toimintakyvyltään hyvä. Esimerkiksi vammaiset voivat kokea olevansa terveitä, vaikka heillä toimintakyky jollain sektorilla on pysyvästi alentunut. Pitäisin koettua hyvinvointia parempana tulkintana.
- Vaikuttavuuden arvioinnissa tarvitaan kaikenlaisia terveystieteitä. Eri terveystieteiden painoarvot määräytyvät terveystieteen luonteen (sekä sen biologisen taustan että ongelmasta vallitsevan mielikuvan), hoidon aikajänteen ja kulttuuristen seikkojen määräämän hyväksyttävyyden perusteella. Molekyyli- ja genomiikan kehitys tuottaa hoitokeinoja, joilla voidaan vaikuttaa sairauksien syntymekanismiin. Tällöin on perusteltua valita parantava hoito, vaikka empiiristä tietoa vaikutuksesta toimintakykyyn ei pitkäaikaisseurannan puutteesta olekaan (monissa kroonisissa sairauksissa tällaisen tiedon hankkimiseen voi kulua 10–20 vuotta).
- Toimintakykyyn on todennäköisesti kehitettävissä (ja osittain esim. vanhuksille on jo) tasa-arvoisempia ja vertailukelpoisempia mittareita kuin sairausspesifiset ”parantumismittarit”. Toimintakykymittarin mahdollinen heikkous liittyy tulevaisuuden ennustamiseen: miten hyvin annettu hoito estää sairauden pahenemisen/uusiutumisen/komplikaatiot vuosien saatossa? Siksi tarvitaan täydentäviä biologisen sairauden mittareita. Kipumittari ja muut subjektiivisen sairauskokemuksen mittarit voidaan sisällyttää toimintakykymittariin. On vain huolehdittava siitä, että toimintakykymittari on eettisesti hyväksyttävä, toisin sanoen ei painota liikaa esim. työkykyä. Tällainen funktionaalinen mittari voisi olla tuloskorttityyppinen, jolloin eri osien painoarvo voisi vaihdella sairauskohtaisesti, mutta mikään osa ei koskaan saisi jäädä täysin huomiotta.

Eri mieltä väitteen kanssa olleet esittivät seuraavia näkökohtia:

- Kivun hoito on ollut ja on aina hoidon ensimmäinen tehtävä.
- Toivottavaa olisi, että kehitys menisi tähän suuntaan. Käytössä olevia MS-taudin hoitojen mittareita tarkasteltaessa (lääkkeiden teho on todennettavissa vain MRI-kuvissa) en kuitenkaan siihen jaksa uskoa. Toimintakyvyn objektiivinen arviointi lienee myös aika vaikeaa.
- Kun on vuosikymmeniä seurannut mittareiden kehittämistä ja terveystieteiden muuttumista, niin yksittäiseen ratkaisuun on vaikea uskoa. Jokainen aika painottaa terveyttä ja toimintakykyäkin eri tavoin.
- Funktionaalinen terveystieteiden voi yleistyä ja toimintakykyä voidaan enenevässä määrin käyttää terveyden ja hoidon vaikuttavuuden kriteerinä erityisesti vanhemmissa ikäluokissa. Kuitenkin monissa vakavissa sairauksissa toimintakyky ei alkuvaiheessa ole merkittävästi muuttunut (esim. syöpätaudit) eikä hyvä hoitotulos muuta toimintakykyä.

Toimintakykyyn perustuvan ja koetun terveyden tutkimiseksi on kehitetty erilaisia mittareita. Kansainvälisesti käytettyjä mittareita ovat SF-36, EQ-5D, HUI ja 15D. Ne mahdollistavat erikoisalojen keskinäisen vertailun laukupainotteisten elinvuosien (QALY Quality-Adjusted Life Years gained) muodossa. QALY-mitta yhdistää eliniän pituuden terveyteen perustuvaan elämän laatuun (health-related quality of life vrt. Seppälä ym. 2008). Kuten Seppälä ym. (2008) toteavat, QALY on lisääntyvässä määrin otettu käyttöön monissa kehittyneissä maissa terveydenhuollon interventioiden arvioinnissa. Heidän mielestään se on myös hyvä ehdokas terveyden yleiselle mittaamiselle kansallisella tasolla.

Mainitut mittarit painottavat eri tavoin toimintakykyä ja koettua terveydentilaa. EQ-5D on ollut jatkuvan kehittelyn kohteena Euroopan tasolla. Se painottaa mittareista ehkä eniten koettua terveydentilaa. Mittarin käyttöohje EQ-5D User Guide löytyy internetistä sivulta [www.euroqol.org](http://www.euroqol.org). Tässä mittarissa terveyttä arvioidaan viidellä ulottuvuudella, joiden nimet englanniksi ovat mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression. Aalto ym. (1995) ovat sovittaneet mittaria SF-36 Suomen oloihin. Myös tämä mittari painottaa paljon koettua terveyttä. SF-36-mittari tarkastelee elämänlaatua kahdeksalla ulottuvuudella: fyysinen toimintakyky, fyysisen terveydentilan asettamat rajoitukset roolitoiminnalle, kipu, sosiaalinen toimintakyky, yleinen psyykinen hyvinvointi, emotionaalisten ongelmien asettamat rajoitukset roolitoiminnalle, tarmokkuus ja yleinen koettu terveys.

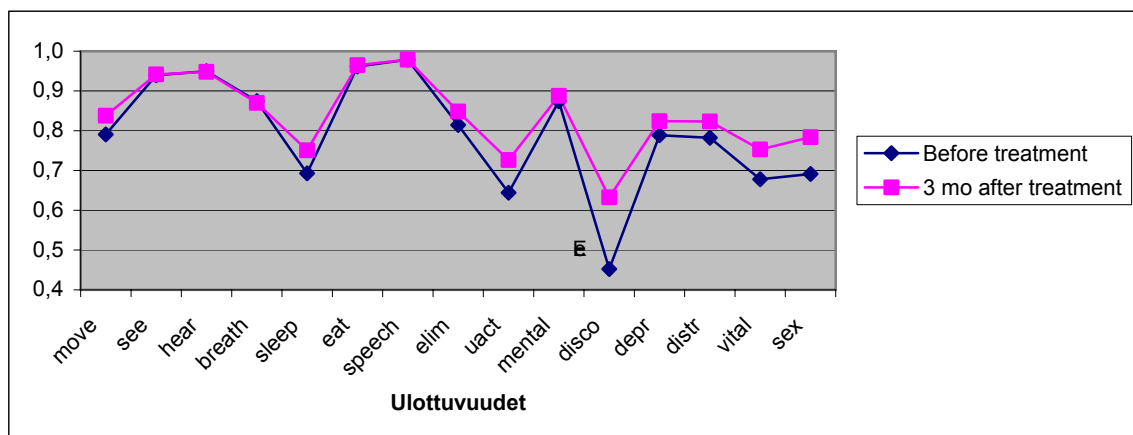
HUI-mittari ja 15D painottavat EQ-5D- ja SF-36 -mittareita enemmän mitattavissa olevaa toimintakykyä, mutta myös koettua terveyttä. HUI (Health Utilities Index) -mittarin ulottuvuudet ovat englanniksi vision, hearing, speech, ambulation, dexterity, emotion, cognition ja pain. Mittareista tunnetuin ja käytetyin Suomessa on 15D. 15D on käytännössä potilaalle täytettäväksi annettava kysymyslomake. Lomakkeessa kysytään potilaan terveydentilaa viidellätoista kysymyksellä, joissa on viisi vastausvaihtoehtoa. Seppälän ym. (2008) mukaan erona 15D:n ja EQ-5D:n välillä on, että 15D kykenee erottelemaan viidellätoista tarkkaan harkitulla ulottuvuudellaan viiteen potenssiin 15 terveydentilaa kun EQ-5D kykenee erottelemaan vain kolmeen potenssiin viisi terveydentilaa.

15D:n ulottuvuudet ovat liikuntakyky, näkö (see), kuulo (hear), hengitys (breath), nukkuminen (sleep), syöminen (eat), puhuminen (speak), eritystoiminta (ellm), tavanomaiset toiminnat (uact), henkinen toiminta (mental), vaivat ja oireet (disco), masentuneisuus (depr), ahdistuneisuus (distr), energisyys (vital) ja sukupuolielämä (sex). Vastaukset eri ulottuvuuksilla varustetaan painokertoimilla, jolloin vastausten summaksi tulee tasan yksi, jos henkilö ilmoittaa olevansa täysin terve. Näin vastaajan H terveydentila voidaan ilmoittaa liittyen tiettyyn ajanjaksoon t (tyypillisesti tiettyyn vuoteen) liittyen sekä profiililla että yhdellä tunnusluvulla. Kaavan muodossa 15D:n indeksiarvo henkilölle H vuonna t voidaan esittää seuraavasti (vrt. Seppälä ym. 2008 s. 8):

$$v_{Ht} = \sum_{ji} I_j w_{ji} x_{jiHt}$$

missä  $I_j$  on keskimääräinen tärkeys, jonka kansalaiset asettavat dimensiolle  $j$  ( $j = 1, 2, \dots, 15$ )  $\sum_j I_j = 1$  ja  $w_{ji}$  on nollan ja yhden välillä oleva hyötyarvo, jonka kansalaiset asettavat keskimäärin kysymyksessä  $j$  valinnalle  $i$  ( $i = 1, 2, \dots, 5$ )  $w_{j1} = 1$  ja  $w_{j5} = 0$ .  $x_{jiHt}$  on muuttuja, joka saa joko arvon 1 tai 0 riippuen siitä, mikä on henkilöä  $H$  kuvaava valinta vuonna  $t$ . Kuvaava valinta  $i$  on 1 ja ei-kuvaava arvo 0. Indeksien maksimiarvo tietyssä vuonna on 1. Jos henkilö on kuollut vuoden  $t$ , kukin  $w_{ji} x_{jiHt} = 0$  ja näin myös indeksi on 0. Kuten Seppälä ym. 2008 toteavat, hyötymisajanjakson ajankohdan  $t$  vaikutusta voidaan haluttaessa vielä tarkentaa diskonttokorolla, joka ottaa huomioon eri vuosien (tai ajan suhteen integroiden) indeksiarvot.

Ohessa on esimerkki siitä, kuinka käytännössä QALY-arvo voidaan laskea 15D mittarilla vertaamalla mittaustuloksia kolme kuukautta hoidon jälkeen tilanteeseen ennen hoitoa tuloksena aivokirurgisesta toimenpiteestä (Kekomäki 2005.). Jos henkilön voidaan arvioida hyötyvän hoidosta esimerkiksi 10 vuoden ajan siten, että hänen kuntonsa nousee 15D-mittarilla 0,6:sta 0,7:ään, hoito tuottaa yhden QALYn ( $10 \times 0,1 = 1$ ).



Suomessa on tehty arvioita suomalaisten yleisen terveydentilan eli QALY-arvojen kehityksestä toisaalta tehden survey-tutkimuksia 15D-mittarilla ja toisaalta arvioiden kuolleisuuden perusteella odotettavissa olevan eliniän kehitystä. Seppälä ym. (2008) ovat myös arvioineet diskonttotekijän vaikutusta tutkimustulokseen. Suomessa yleisesti käytetyillä painoilla normaaliväestön keskimääräinen tulos survey-tutkimuksissa on ollut noin 0,93, sairaalapotilaat saavat usein arvoja 0,7–0,9. Jos tulos on 0,3–0,5, on henkilö jatkuvan avun tarpeessa.

Vuosina 1995/96 ( $n = 3579$ ), 2000 ( $n = 6166$ ) ja 2004 ( $n = 2787$ ) tehtyjen 15D survey-tutkimusten mukaan positiivista kehitystä on ollut enemmän naisten kuin

miesten ryhmissä. Naisten osalta tilastollisesti merkitsevää positiivista kehitystä 1996–2004 on tapahtunut 50–69-vuotiaiden ja varsinkin 70–79-vuotiaiden ryhmässä. Miesten osalta merkitseviä parannuksia on tapahtunut 50–59- ja 70–79-vuotiaiden ryhmissä. Alle 40-vuotiaiden ryhmässä oli havaittavissa jopa hienoista 15D-arvojen laskua. Koska miesten odotettavissa oleva elinikä on kuitenkin pidentynyt enemmän kuin naisten, Seppälä ym. (2008) päätyivät siihen, että kehitys QALY-arvoissa on ollut selvästi positiivista molemmissa sukupuoliryhmissä 1996–2004.

Asiantuntijat saivat eduskunnan tulevaisuusvaliokunnan vuoden 2005 Delfoitutkimuksessa arvioitavakseen seuraavan tulevaisuusväitteen (Kuusi ym. 2006 s. 191).

Vuonna 2015 on nykyisen 15D-mittarin tai vastaavan mittarin pohjalta kehitetty yleispätevästi hoitojen vaikuttavuuden arviointiin soveltuva mittari, jolla asiantunteva viranomais (FINOHTA) pystyy arvioimaan riittävän yksiselitteisesti tietyn jo käytössä olleen/uuden hoidon vaikuttavuutta QALYina.

Asiantuntijoiden käsitykset jakautuivat suunnilleen tasan niihin, jotka olivat taipuvaisia hyväksymään väitteen ja toisiin, jotka eivät hyväksyneet. Onnistutaanpa tässä tavoitteessa tai ei, voidaan olettaa, että hoitoyhteisö voi muodostaa vähitellen yhä yhtenäisemmän käsityksen siitä, kuinka potilas hyötyy tietystä hoidosta. Tältä pohjalta voidaan vetää seuraava tärkeä johtopäätös lääkkeiden kustannusvaikuttavuuden arvioinnin kannalta:

**Lähtien hoitoon käytettävissä olevista resursseista, voidaan hoidoille ja erityisesti lääkehoidoille määritellä yleinen julkisesti rahoitetun hoidon tarjoamisen kriteeri. Lähtökohtana on hoitoyhteisössä yhteisesti sovittu hyötymisen mittari (Suomessa 15D ja QALY) jaettuna hoidon kustannuksilla. Poliittisella päätöksellä voidaan asettaa mittarille hyötyminen/kustannukset vähimmäisarvo (esim. QALY/50000€), jonka kustannusvaikuttavuudessa ylittävät hoidot toteutetaan. Kriteeri riippuu budjettirajoitteesta eli siitä, kuinka paljon varoja on julkisrahoitteiseen terveydenhuoltoon varattu. Varojen lisäys terveydenhuoltoon tai terveyspalvelujen tuotantokustannusten aleneminen merkitsee kriteerin arvon alentamista (esim. QALY/55000€). Toisaalta uuden teknologian tarjoamat mahdollisuudet tuottaa uusia kriteerit täyttäviä palveluja merkitsee ilman lisärahoitusta tarvetta tiukentaa kriteeriä (esim. QALY/45000€)**

Johtopäätöksen suuntaista arviointityötä tehdään lääkkeiden osalta jo laajalti maailmassa. Uuden lääkkeen tehoa, turvallisuutta ja laatua arvioidaan systemaattisesti myyntilupapäätöksen yhteydessä. Suomen osalta tämä tapahtuu keskitetysti joko Euroopan lääkevirastossa, EU:n jäsenvaltioiden viranomaisten välisissä hyväksymismenettelyissä tai kansallisesti Lääkelaitoksen toimittaman aineiston

perusteella lääkeyrityksen tehosta, turvallisuudesta ja laadusta. Stakesin Finohta tuottaa, tukee ja koordinoi terveydenhuollon menetelmien arviointia Suomessa. Lääkkeiden arviointia Finohta on tehnyt vain niissä tapauksissa, joissa lääkehoitoa on verrattu muuhun menetelmään. Finohta kuitenkin julkaisee säännöllisesti suomenkielisiä tiivistelmiä ulkomaisista lääkkeiden arviointiraporteista. (Huttunen 2008). Vaikka lääkkeen yleisestä hyödyllisyydestä voidaan muodostaa yllä mainituilla menettelyillä suhteellisen hyvä kuva, vaikeuden muodostaa siitä hyötymisen arviointi kunkin erityisen potilaan kohdalta. Tähänkin tarkoitukseen on kuitenkin kehitetty viime aikoina systemaattisia menetelmiä bayesilaista päättelyä käyttäen lähtien potilaan ominaisuuksista ja havaituista oireista (Ryynänen ym. 2008).

Tilanne on vielä paljon ongelmallisempi mittarissa tiettyä hyötymistä kohti sallitun kustannuksen määrittelyn osalta. Sitä on vaikeaa – ellei suorastaan mahdotonta – sopia yksiselitteisesti Suomen nykyisessä päätöksenteoltaan hajanaisessa ja ristiriitaisissa pyrkimyksiä edustavassa julkisessa terveydenhuollossa. Esimerkiksi nykyiset keskitetyt eri tautien hoitosuosituksiset johtaisivat ilmeisesti budjettirajoitteiden jatkuvaan ylittämiseen. Tähän johtaa se, että Kansallisten Käypä hoito -suositusten laatijat alan spesialisteina ovat taipuvaisia korostamaan oman alansa hoitoja ja myös se, että nykyisissä suosituksissa ei yleensä oteta kantaa kustannuksiin (Huttunen 2008). Todellisuus monien kalliiden hoitojen osalta on, että niitä annetaan niistä eri tavoin hyötyville niin kauan kuin hoitobudjetissa riittää tähän tarkoitukseen varattua rahaa. Budjettikauden lopulla ei rahaa usein löydy hoidon tarjoamiseen edes siitä todella paljon hyötyvälle.

Tummennettuna esitettyä johtopäätöstä voi kuitenkin pitää julkiselle terveydenhuollolle yleisesti hyväksytyin tasavertaisen kohtelun arvon mukaisena. Terveyspalvelujen julkisen kysynnän kannalta se antaa mielekkään perusteen julkissektorin tietyn hoidon tai lääkkeen kysyntäfunktiolle. Eri tavoin hoidosta hyötyville voidaan kriteerin perusteella ainakin periaatteessa määrittellä se hinta, jonka hoito saa enintään maksaa, jotta julkisen sektorin tulisi hankkia hoito hyötyjälle. Jos hoito saadaan halvemmalla kuin siitä ollaan enintään valmiit maksamaan, syntyy julkisen kuluttajan ylijäämää. Sen maksimointi tarjoaa yleisen taloudellisen kriteerin julkisessa terveydenhuollossa tehtäville valinnoille. Käytän näin tulkitusta terveystalouden kysyntäfunktiosta nimeä **PMD-funktio (Public Medical Demand -function)**.

## 1.2 Terveydenhuollon tuottavuus ja kustannusvaikuttavuus

Kun yhdistetään kustannusvaikuttavuuteen palvelujen tuottamisen tapa, kohdataan kysymys tuottavuudesta. Kysymys tuottavuudesta nousee kustannusvaikuttavuuden rinnalle tärkeäksi kysymykseksi varsinkin kun pohditaan sitä, onko mielekäästä jättää lääkkeiden hankinta yksittäisen kuluttajan ja lääkkeiden myyjän väliseksi asiaksi. Periaatteessa tuottavuus tarkoittaa voimavarojen tehokasta käyt-



töä. Investoijille suunnatussa web-sanakirjassa tuottavuus määritellään seuraavasti ([www.investorwords.com](http://www.investorwords.com)):

The amount of output per unit of input (labor, equipment, and capital). There are many different ways of measuring productivity. For example, in a factory productivity might be measured based on the number of hours it takes to produce a good, while in the service sector productivity might be measured based on the revenue generated by an employee divided by his/her salary.

Periaatteessa voidaan ajatella, että tuottavuuden paraneminen on yhtä lailla positiivista tuottajan ja kuluttajan kannalta. Periaatteessahan tuottavuuden paraneminen merkitsee sitä, että tuotetaan enemmän samoilla resursseilla tai saman verran vähemmällä resursseilla. Kuten yllä esitetyn määritelmän loppuosa osoittaa, käytännössä tuottavuuden lisääntyminen liittyy kuitenkin yrityksen näkökulmasta sen taloudellisen tuloksen paranemiseen.

Julkistuotannon kuten yksityisenkin tuotannon tuottavuuden arvioinnin lähtökoh-ta on suorite. Jotta tuottavuus voitaisiin arvioida yksiselitteisesti, suoritteelle tulee voida määritellä hinta tai rahallinen arvo ja suoritteen valmistuskustannukset tulee voida laskea. On käsitykseni mukaan mielekästä tehdä selvä ero tuottavuuden ja kustannusvaikuttavuuden välillä, vaikka joskus käsitettä tuottavuus näkee käytettävän suunnilleen samassa merkityksessä kuin edellä kustannusvaikuttavuus. Tuottavuus on selkeintä määritellä tuotannon rahallisen arvon ja kustannusten suhteena. Näin määritellen tuottavuus kuvaa toiminnan tuloksellisuutta suoritteiden valmistajien kannalta. Näin ei ole kuitenkaan välttämättä suoritteen ostajan kannalta. Esimerkiksi Saharassa beduiinisheikille saattoi olla aikoinaan erittäin tuottavaa pitää hallussaan keidasta ja myydä kalliilla hinnalla karavaaneille vettä. Investorwords.com -määritelmää soveltaen hän tarjosi erittäin tuottavia turvallisuuspalveluja. Hänen sotilaansa olivat erittäin tuottavia, koska ilman heitä karavaanit olisivat voineet väkisin ottaa veden ilmaiseksi.

Yksityisessä tuotantotoiminnassa tuottavuuden edistämisen ainoa tai lähes ainoa kannuste on yrityksen tuloksen parantaminen eli kannattavuus. Julkisten palvelujen tuottavuuden mittaaminen toiminnan taloudellisella tuloksella on sen sijaan ongelmallista, koska julkinen valta toimii sekä palvelujen tuottajana että kansalaistensa kautta niiden käyttäjänä. Erona yksityiseen tuotantoon, onnistuneen julkisen tuotannon ei tarvitse olla taloudellisesti tuottavaa, jos se palvelee paremmin kansalaisia kuin voitollinen yksityinen tuotanto.

Ydinasia sen henkilön kannalta, joka käyttää lääkkeisiin liittyvän suoritteen – eli syö lääkeannoksen – on lääkkeen vaikutus hänen hyvinvointiinsa. Hyvinvointivaikutuksen rahallista arvoa ei voida lääkkeen tapauksessa harhattomasti arvioida ostohalukkuudella. Käytännössä varsinkin uusien lääkkeiden tapauksessa edes useimmat lääkärit eivät pysty tällaista arviota tekemään. Vain harvoilla lääkäreil-

lä on kyky realistisesti arvioida uuden lääkkeen hyvinvointivaikutuksia. Myyntiä edistävällä lääkäriellä on hyvät mahdollisuudet uskotella potilaalleen, että hän tarvitsee kalliin lääkkeen, vaikka tämä vain marginaalisesti hyötyy siitä.

Julkisen toiminnan ja varsinkin terveydenhuollon arvioinnin luonnollinen kriteeri on kustannusvaikuttavuus, ei taloudellisena tuloksena ilmenevä tuottavuus. Yleiset vaikuttavuuden indikaattorit, kuten kansalaisten toimintakyky ja pitkä odotettavissa oleva elinikä eivät saa kuitenkaan johtaa herkkyyden menettämiseen terveydenhuollon asiakkaiden toiveille. Ne voivat välittyä poliittisen päätöksen teon kautta ja osin myös maksullisten palvelujen kysynnän kautta.

Selkeä todistus siitä, kuinka ongelmallinen terveydenhuollossa toimivien yritysten taloudellisella tuloksella määritelty tuottavuus on terveydenhuollon kustannusvaikuttavuuden kannalta, ovat maiden väliset kuolleisuuden tai odotettavissa olevan eliniän erot sekä niiden liittyminen terveydenhuollon kustannuksiin. Yhdysvallat panosti 2000-luvun alussa dollareissa henkeä kohti noin 22 kertaa enemmän kuin Kuuba terveydenhuoltoon, mutta odotettavissa oleva elinikä Yhdysvalloissa ja Kuubassa oli suunnilleen yhtä pitkä (Kuusi 2007). Yhdysvalloissa terveydenhuolto perustuu kansalaisten yksityisesti hankkimiin vakuutuksiin ja Kuubassa julkisesti organisoituun terveydenhuoltoon. Terveydenhuollossa toimivat yritykset ovat olleet Yhdysvalloissa taloudellisesti varsin tuottavia. Selityksiä terveydenhuollon vaikuttavuuden eroihin näissä kahdessa maassa löytyy toki monia muitakin kuin palvelujen järjestämisen tapa. Mm. kalaravinnon runsas käyttö selittää kuubalaisten terveydenhuoltoon käytettyihin resursseihin nähden pitkää elinikää.

### **1.3 Tulevaisuuden terveydenhuollon vaikuttavuuden biotieteelliset lähtökohdat**

Terveys on arvo, jonka eteen ollaan valmiit panostamaan paljon. Kiintoisaa on, että maksuhalukkuus paranevasta terveydestä näyttää Yhdysvalloissa olevan edelleen erittäin suurta suurista kustannuksista huolimatta. Kuvaava on tunnetun ekonomistin Paul Krugmanin kommentti (Krugman 1999 s. 174):

Usein on väitetty, ettei terveystoimintoihin käyttämämme osuus kansantulosta voi kasvaa tulevina vuosina samaa vauhtia kuin viime aikoina. Miksi muka ei? Vanha mainoslause vakuutti: ”kun sinulla on terveytesi, sinulla on melkein kaikki.” Sterlingin romaanin päähenkilö käy läpi mielikuvituksen (vaikka todella käynnissä olevan lääketieteellisen tutkimuksen tavoitteista johdetun) toimenpiteiden sarjan, joka palauttaa hänen nuoruutensa. Kukapa ei antaisi melkein mitä tahansa sellaisesta tuloksesta? Vaikka tuollaisia lääketieteen ihmeitä ei odotettaisikaan, voidaan helposti kuvitella, että olemme jonakin päivänä valmiita maksa-

maan vaikkapa 30 % tuloistamme saadaksemme elämäämme pidentäviä ja sen laatua parantavia hoitoja.

Nyt näyttää kuitenkin siltä, että Krugmanin visio suurella rahalla hankittavasta pitkästä eliniästä ei toteudu lähivuosisikymmeninä. On varsin todennäköistä, että vaikka henkilö sijoittaisi vielä vuonna 2020 miljoonia euroja parhaimpaan mahdolliseen henkilökohtaiseen hoitoon, hänen elinikänsä ei siitä merkittävästi lisääntyisi. Ilman radikaalia edistymistä varsinkin kantasolujen hyödyntämisessä elämän pituudella näyttäisi olevan ”luonnollinen” yläraja. Pohtiessaan syöpäseulontojen mahdollisuuksia eliniän pidentämisessä Matti Hakama (2006) esittää seuraavan johtopäätöksen:

Elämän pituutta on mahdollista pidentää vain hyvin rajallisesti maassa, jossa ihmisten elinikä on jo noin 80 vuotta. Eliniän yläraja ei nimittäin ole muuttunut noin 85–95 vuodesta, vaikka kuoliniän keskiarvo on kasvanut huomattavasti. Näyttää siltä, että ihmisellä on maksimaalinen elämän pituuden yläraja, jota ei kyetä juuri muuttamaan

Biologisen vanhenemisen syitä on tutkittu hyvin paljon (katso esimerkiksi [www.garnet.fi](http://www.garnet.fi)). Vanhenemisen keskeisistä syistä on ollut erilaisia näkemyksiä, kuten myös mahdollisuuksista vaikuttaa vanhenemiseen. Liitteessä 1 on esitetty sivun mittainen ”biokemian peruskurssi”, joka helpottaa tässä ja seuraavissa jaksoissa esitettävien luonnontieteellisten tarkastelujen ymmärtämistä.

Ulkoisten tekijöiden vaikutuksesta vanhenemiseen on esitetty lukuisia teorioita. On mm. esitetty, että aikojen kuluessa elimistöön – sen kaikkiin soluihin – kertyy aineenvaihduntatuotteita, jotka ovat toiminnan kannalta haitallisia (ns. akkumulaatioteoria). Koko ajan elimistössä syntyy lisäksi aineenvaihdunnan välituotteita, joiden haitalliset vaikutukset ovat teoriassa ilmeisiä (esim. vapaat radikaalit).

Akkumulaatioteorioiden yksi erityinen versio, joita monet tutkijat pitävät tärkeänä vanhenemisen selittäjänä, on mitokondriaalisen DNA:n vaurioitumisteoria. Mitokondrio on solujen energiantuotannosta vastaava solunosa ja teoria korostaa solujen energiatuotannon heikentymisen merkitystä. Sen mukaan äidin munasoluista periytyvä mitokondrioiden DNA huolehtii osittain solujen energiantuotantoa säätelevien entsyymien tuotannosta ja toiminnasta. Tätä järjestelmää voivat vaurioittaa solujen hengityksessä monet välituotteet, kuten ns. vapaat radikaalit ja hapettuneet välituotteet. Kun mitokondrioiden DNA vaurioituu eikä se korjaannu kaikissa uusiutumattomissa soluissa, solujen energian tuotto loppuu vähitellen. Tämän teorian kannalta on kuitenkin ongelmallista, että mitokondrioiden toiminnassa ei ole havaittu suuria eroja eri solujen välillä. Mitokondrioiden toimintakyky näyttää heikkenevän varsin tasaisesti kaikkialla kehossa.

Nyt näyttää siltä, että vanhenemisen eteneminen liittyy ennen muuta kolmeen solujen sisällä tapahtuvaan prosessiin: solun sisäiseen tai ulkoiseen säätelyyn,

joka johtaa a) korjaamaan solun sisällä ilmenevät varsinkin sen DNA:han liittyvät vauriot tai b) solun itsetuhoon viime kädessä lopettamalla mitokondrioiden energian tuotanto. Kolmas ratkaisevasti ikääntymiseen vaikuttava tekijä on solun telomeereihin liittyvä rajallinen mahdollisuus jakautua. Nämä prosessit tai piirteet ovat geenien säätelemiä ja säätely joiltain osin poikkeaa eri ihmisillä. Geneettisten tekijöiden vaikutuksesta ihmisen elinikään on olemassa paljon todistusaineistoa. Pitkäikäisyyden tiedetään olevan tyypillistä joillekin suvuille. Tiettyihin kromosomihäiriöihin, kuten Downin oireyhtymään (21-trisomia), liittyy nopea vanheneminen.

Yksi mahdollisuus on, että solujen ulkoisella erityisesti hormonien avulla tapahtuvalla säätelyllä on keskeinen merkitys vanhenemisessä. Jotkut ovat esittäneet, että keholla on eräänlainen sisäänrakennettu vanhettumisen suunnitelma, jota mm. hormonit säätelevät. Käytännössä on kuitenkin todettu, että vaikuttamalla hormonisäätelyyn elinikään ja vanhenemisreaktioihin ei ole voitu kovin paljon vaikuttaa. National Institute on Aging (NIA), joka on Yhdysvaltojen National Institute for Healthin (NIH) yksikkö, on itse tehnyt ja rahoittanut lukuisia tutkimuksia siitä, kuinka hormoneilla voitaisiin vaikuttaa vanhenemisprosessiin. Tutkimusta on kohdistettu joihinkin erityisen lupaavilta vaikuttaviin hormoneihin. Tutkimuslaitos kehottaa kuitenkin suhtautumaan ainakin toistaiseksi hyvin varovaisesti uutisiin läpimurroista ([www.niapublications.org/tipsheets/pills.asp](http://www.niapublications.org/tipsheets/pills.asp)).

Until more is known about DHEA, melatonin, and hGH consumers should view them with a good deal of caution -- and doubt. Despite what advertisements or stories in the media may claim, hormone supplements have not been proven to prevent aging. Some harmful side effects already have been discovered, and further research may uncover others.

Selvästi lupaavimpina eliniän pidentämisen ja merkittävien kansansairauksien ehkäisyn ja hoidon kannalta pidetään tällä hetkellä selityksiä, jotka liittyvät tapoihin, joilla solut reagoivat tunnistamiinsa vikoihin erityisesti DNA:ssa.

Vuonna 2007 maailmaa kohahdutti uutinen mahdollisuudesta lisätä merkittävästi elinikää SIRT1 geeniin perustuvalla lääkkeellä. Harvard Medical Schoolissa työskentelevä prof. David Sinclairin johdolla työskentelevä ryhmä ilmoitti tekevästään havainnosta, että hän tutkijaryhmineen oli onnistunut pidentämään hiiren elinikää 24 % ja karpästen ja kalojen ikää jopa 59 % yhdisteellä nimeltään resveratrol. Yhdistettä on punaviinissä ja muissa kasvituotteissa (Oberdoerffer and Sinclair 2007). Sinclairin ja Christoph Westphalin yritys Sirtris on kehittänyt synteettisen vastineen resveratrolille nimeltään SRT501, jolla mainitut koetulokset on saavutettu. Eläinkokeissa on saatu jo positiivista näyttöä lääkkeen mahdollisuuksista diabeteksen, sydäntautien ja Alzheimerin taudin hoidossa. Fortune-lehden artikkelissa helmikuussa 2007 verrattiin SRT- lääkkeen mahdollisuuksia jopa antibioottien keksimisen läpimurtoon.

Ongelmana löydöksessä on näytön puute lääkkeen toimivuudesta ihmisellä ja varsinkin suuret riskit sen käytön haitallisista sivuvaikutuksista. Hiirillä tehdyt kokeet ovat jo osoittaneet, että pienehköinä annoksina lääkkeellä oli positiivinen vaikutus sydämen ikääntymiselle tyypillisiin muutoksiin, mutta suuret annokset johtivat päinvastoin solujen nopeamman kuoleamisen kautta lisääntyviin sydänvaivoihin (Alcendor ym. 2007).

Ennen kuin lähtee välittämään sanomaa uudesta pitkän elämän eliksiiristä, on tärkeä ymmärtää mistä lääkkeessä on biologisesti kysymys ja mihin sen vaikutus perustuu. Tieto vaikutustavasta on edelleen alustavaa, mutta vaikutustavan keskeisiä piirteitä voi jo melko hyvin hahmottaa. SIRT1 geeni yhdessä muiden SIRT-perheen geenien kanssa vaikuttaa erityisesti siihen, että solu käynnistää korjaustoimia elinikänsä pidentämiseksi, kun se on tunnistanut erityisesti DNA:nsa liittyviä virheitä. Toinen vaihtoehto, joka on erityisen keskeinen syövän synnyn estämisen kannalta, on käynnistää solun itsetuho, atoptosis. Atoptosis tapahtuu ennen kaikkea lopettamalla solulle energiaa tuottavien mitokondrioiden toiminta. Atoptosista säätelee kaksi geneettistä reittiä. Toista niistä hallitsee jatkossa paljon esimerkkinä käytettävä geeni p53. SIRT-perheen geneilla näyttää olevan jokin vaikutus p53-perheen geneihin, mutta sitä ei vielä tarkasti tunneta. Sen sijaan on jo varsin vakuuttavaa näyttöä siitä, että SIRT-geenit vaikuttavat erityisesti paitsi suoraan edistämällä DNA:n korjauksia myös estämällä toista itsetuhoa käynnistävää geeniperhettä toimimasta. Tässä reitissä vaikuttavia genejä ovat mm. BRp (retino blastoma) ja bax (ks. lähemmin liite 3).

Voi ennakoida, että uuden ihmelääkkeen yhdeksi kompastuskiveksi muodostuu syöpäriskin lisääntyminen. Solujen itsetuho tapahtuu nimittäin olennaisesti syöpien välttämiseksi. Syöpien välttämiseen liittyy myös toinen keskeisesti ikääntymiseen vaikuttava biologinen prosessi: salujen rajallinen mahdollisuus jakautua.

Ihmisellä muiden nisäkäslajien tapaan on eräänlainen solun sisällä toimiva ikäkello. Sen keskeisen biologisen toimintatavan selvitti skotlantilainen Howard Cooke vuonna 1986.

Solun jakautumisen yhteydessä kahdentuvien kromosomien päässä on DNA:sta muodostunut telomeeriketju. Tässä ketjussa on toistuvasti samanlaisia jaksoja. Tämä ketju lyhenee solun jakautuessa niin, että syntyvien solujen telomeeri on yhtä jaksoa lyhyempi kuin jakautuneen solun. Telomeerirajoitteen vuoksi ihmisen keskeiset solutyypit, kuten veren valkosolut, voivat jakautua vain noin viisikymmentä kertaa (ns. Hayflickin raja)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Hayflickin rajaa ei voida uusimman tiedon perusteella määritellä yksiselitteisesti. Se vaihtelee solutyypeittäin ja lisäksi riippuu telomeeriketjua uusivan telomeraasientsyymien aktiivisuudesta. Telomeraasientsyymi uusii joidenkin valkosolutyypien telomeereja. Joillain kantasoluilla on poikkeuksellisen pitkä telomeeri sen ohella, että telomeraasientsyymi uusii sen ketjua.

Jokainen telomeerirajoitteisen solun jakautuminen merkitsee ikäkellon sykäystä. Viimeisiä kertoja jakautuvat solut ovat henkilön iästä riippumatta kunnoltaan ”vanhuksen soluja”. Kun solu on jakautunut noin viisikymmentä kertaa, se kuolee.

Cooken löydöksen jälkeen käynnistyi ikäkellon toimintatavan systemaattinen tutkimus. Tutkimuksen tuloksia alkaa nyt olla varsin paljon käytettävissä. Tilanne ei ole aivan niin yksinkertainen kuin Hayflick ja Cooke olettivat. Sitä mutkistaa erityisesti se, että telomeeria korjaava telameraasientsyymi näyttää olevan vaihtelevasti aktiivinen hyvin monissa solutyypeissä. Eri nisäkäslajien tyypillisen eliniän on kuitenkin todettu voimakkaasti korreloivan niiden solujen tyypillisten telomeeripituuksien kanssa. Mikä tärkeintä, on pystytty osoittamaan telomeerien lyhenemisen yhteyksiä keskeisiin kansantauteihin. Diabeteksen aiheuttaman jatkuvan tulehduksen (ns. inflammaation) on todettu ilmenevän valkosolujen telomeerien nopeampana lyhenemisenä (Fitzpatrick et al. 2007). Tämä on telomeerien kannalta loogista, koska keho joutuu käyttämään paljon valkosoluja tulehduksen hoidossa.

Alkoholin runsas käyttö, tupakka ja tuntuva ylipaino saavat valkosolujen ikäkellon sykkimään nopeaan tahtiin. Tutkimuksissa on jo havaittu, että kehoa tulehduksilta suojelevien valkosolujen telomeerit ovat lyhyemmät tupakoivien ja ylipainoisten ryhmissä. Eroksi on havaittu jopa noin 10 vuoden aikana normaalisti tapahtuvaa lyhenemistä vastaava kokoero. Erityisen nopeaa valkosolujen telomeerien lyheneminen on HIV -potilailla. Tuoreiden tutkimusten perusteella myös Alzheimerin tauti näyttäisi olevan vahvasti sidoksissa edellä mainittuun ”kytevään tulehdukseen”. Tutkija Miia Kivipelto (2002) ryhmineen on selvittänyt laajassa väestöpohjaisessa tutkimuksessa keski-ikäisen lihavuuden vaikutusta myöhäisikäisen dementiaan.<sup>2</sup>

Kivipellon tutkimus kohdistui 1449:än iältään 65–79-vuotiaaseen. Se osoitti, että henkilöt, jotka keski-ikässä olivat lihavia (painoindeksi >30 kg/m<sup>2</sup>), olivat yli kaksi kertaa suuremmassa vaarassa sairastua dementiaan, kun heitä verrattiin normaalipainoisiin henkilöihin. Lisäksi niillä henkilöillä, joilla oli ylipainon ohella myös kohonnut systolinen verenpaine (>140 mmHg) sekä kohonnut seerumin kolesteroli (>6.5 mmol/l), oli jopa kuusi kertaa suurempi riski sairastua dementiaan verrattuna niihin henkilöihin, joilla painoindeksi, verenpaine ja kolesteroli olivat normaalitasolla.

Kantasolut ovat solutyyppejä, jolla yleisesti ottaen ei ole telomeerirajoitetta. Ne voivat tuottaa uusia soluja koko ihmisen eliniän ajan. Rajatta lisääntyviä kan-

---

<sup>2</sup> Kivipelto sai tutkimuksistaan vuoden 2007 arvostetun palkinnon ”The European Bristol-Myers Squibb Prevention Award in Psychiatry”.

tasoluja ovat mm. verta tuottavat hematopoeettiset kantasolut ja ihon kantasolut. Osalla kantasoluja on kuitenkin havaittu muita soluja pidempi telomeeri.

Mistä syystä evoluutio on johtanut solujen jakautumisrajoitteeseen? Selityksen tarjoaa toinen solutyyppejä, jolla ei ole telomeerirajoitetta: pahanlaatuisen kasvaimen solut. On päätelty, että evoluutio on johtanut Hayflickin rajaan juuri syövän ehkäisemiseksi. Jakautumalla 52 kertaa yksi solu voi periaatteessa tuottaa noin 4600 biljoonaa solua. Oletetaan että solu, jota Hayflickin raja edelleen säätelee, on syöpäsoluksi muuntuessaan jo jakautunut viisi kertaa. Tällöin se pystyy ennen tuhoutumistaan tuottamaan vain gramman kymmenesosan suuruusluokkaa olevan kudossmassan. Tällaiseen päätelmään päästään olettamalla, että syntyneet noin 200 biljoonaa syöpäsolua ovat kooltaan keskimäärin yhtä suuria kuin kehon noin 100 triljoonaa muuta solua. Tällöin ne muodostavat noin 1/500000 osan ihmisen solujen painosta eli noin 0,1g.

On esitetty, että telomeerirajan omaavasta solusta ei voi ylipäätään tulla pahanlaatuista syöpäsolua. Pahanlaatuiseksi syöpäsoluksi voisi vaurioitua muodostua ainoastaan kantasolu, jonka jakautumiselle ei ole rajoitetta. Tämä näyttäisi kuitenkin olevan todellisuutta yksinkertaistava johtopäätös.

#### **1.4 Telomeerirajoite ja tulevaisuuden lääkehuollon mahdollisuudet**

Tällä hetkellä erittäin uskottavalta vaikuttava skenaario on, että ”telomeerinsa hukannutta” ei voida suurinkaan hoidollisin ponnistuksin auttaa elämään pitkään. SIRT-geeneihin perustuvista lääkkeistä tuskin on ennakoitavissa olevien vakavien sivuvaikutusten vuoksi tämän kehityksen merkittäväksi kääntäjiksi. Toki voi olla, että arvioni osoittautuu vääräksi, ja ihmisten elinikää voidaan uusilla SIRT-lääkkeillä tuntuvalta tavalla lisätä. Tähän en kuitenkaan vielä nykytiedon pohjalta henkilökohtaisesti usko. Todennäköisempää on, että yhä useamman kohdalla toteutuu skenaario kehon rappeutumisesta viimeistään noin 90 vuoden iässä. Jos yksi tauti saadaan hallintaan, niin pian kuitenkin toinen tappaa. Tämän tulevaisuuspolun toteutuessa joudutaan erityisesti pohtimaan, kuinka paljon telomeerinsa hukanneiden elämän pitkittämiseen kannattaa panostaa. Heidän elinikäänsä toivottoman pitkittämisen asemasta resurssit on ehkä mielekkäämpää suunnata paraneviin mahdollisuudet lykätä kuolemaa niiden ryhmässä, jotka ovat säilyttäneet telomeerinsä.

Uudet geenitekniikan avulla kehitetyt lääkkeet ovat pääasiassa proteiinivalmistetta tai niiden kaltaisia tuotteita, jotka biokatalyytteina ohjaavat kehon toimintoja. Kun tiedetään, että sukujen välillä on suuria eroja tyypillisessä odotettavissa olevassa eliniässä, voidaan olettaa, että korvaamalla ”huonojen geenien” tuottamia proteiineja toisilta ihmisiltä saaduilla proteiineilla, voidaan luoda lääkityksin edellytyksiä pidempään elinikään. Tällainen mahdollisuus liittyy ilmeisesti biokemiallisesti proteiineihin, jotka tavalla tai toisella vaikuttavat solujen telomeeri-

en pituuksiin. Myös proteiiniohjauksen jouduttua epäkuntoon, kuten tapahtuu solun ”villiintyessä” syöpäsoluksi, voidaan jo nyt uusilla entsyymilääkityksillä saada aikaan hyviä tuloksia. Näihin mahdollisuuksiin palataan lähemmin myöhemmin.

Saattaa olla, että kaukaisemmassa tulevaisuudessa biolääketiede voi vaikuttaa ikäkellon telomeerikoneistoon vieläkin radikaalimmilla tavoilla. Koska telomeeriketjujen pituudet vaihtelevat eri nisäkäslajien välillä, voidaan ehkä tulevaisuudessa kehittää telomeerejä pidentäviä geenihoidoja. Syntyvien lasten soluihin tai ehkä jopa aikuisten soluihin voitaisiin liittää pidempiä telomeeriketjuja. On myös mahdollista, että ihmistä pyrittäisiin vapauttamaan telomeerirajoitteesta kantasolujen avulla. Tällaisista hoidoista saattaisi kuitenkin seurata paitsi suuria eettisiä ongelmia ja korkeita hoitokustannuksia, myös syöpien nopea yleistyminen.

Suuren – ehkä ylipääsemättömän – ongelman muodostavat aivojen hermosolut. Voi olla, että muiden kehon osien osalta pystytään kehittämään kantasoluhoidoja, jotka pystyvät ylläpitämään kehon kohtuullista toimintakykyä. Aivojen osalta tämä voi osoittautua hyvin vaikeaksi. Voi vain toivoa, että nimenomaan aivojen hoidossa uudet SIRT-geeneihin liittyvät löydökset tulevat avuksi. Tosin myös aivoissa on kantasoluja ja siellä on havaittu solukuolemaa korvaavaa uusien hermosolujen muodostumista.

Taistelu telomeerirajoitetta vastaan lääkitysten ohella kantasoluja voimaperäisesti hyödyntävällä lääketieteellä voi johtaa ”sankariterveydenhuollon skenaarioon”. Ottaen huomioon aivojen uusimiseen liittyvät erityiset vaikeudet, vähemmän houkutteleva seuraus kantasoluhoidoista saattaa olla, että vuoden 2050 vaiheilla pääasiallinen kuolinsyy on hiipuminen Alzheimerin taudin kaltaiseen dementiaan. Tässä skenaariossa saattaisi myös toteutua Krugmanin (1999) visioima kehitys, jos terveydenhuoltoon sijoitetaan 30 % kansantuotteesta. ”Sankariterveydenhuollon skenaariossa” yhteiskunta tuskin voi taata kaikille jäsenilleen elämää olennaisesti pitkittävästä hoidosta. Vain itsensä kalliisti vakuuttaneet saivat parhaan mahdollisen hoidon.



## 2 Mihin vaivoihin uusilla lääkityksillä voidaan vaikuttaa?

### 2.1 Mitkä taudit tappavat?

Valtaosa suomalaisista kuolee nykyisin vasta 70 vuotta täytettyään. WHO:n tilastojen mukaan nykyisellä kuolleisuudella vastasyntyneistä noin 80 % voi ennakoida olevansa hengissä 70 vuoden iässä. Miesten ja naisten ryhmissä on kuitenkin edelleen suuri ero tässä suhteessa. Miehistä on laskennallisesti hengissä noin kaksi kolmesta, naisista viisi kuudesta.

Jos terveydenhuolto ottaa selkeäksi päätavoitteekseen väestönsä terveiden elinvuosien lisäämisen, varhaisten kuolemien välttäminen korostuu tavoitteena. Käytännössä on kuitenkin pohdittava, miten voidaan esimerkiksi rinnastaa alkoholistien hoidon ja syöpähoitojen vaikuttavuutta. Yhteenlaskettujen terveiden elinvuosien kannalta yksi normaaliin elämään pelastettu 30 vuoden ikäinen alkoholisti, jolle elämänmuutos tuottaa 20 elinvuotta lisää, on tuloksena yhtä arvokas kuin kahdenkymmenen syöpäpotilaan saama yksi lisäelinvuosi. Jos suomalainen terveydenhuolto todella toimisi tällä periaatteella, alkoholismin hoitoon olisi aivan toisella tavalla kohdistettu voimavaroja.

Miehillä lähes kaksi kolmannesta varhaisista kuolemista selittyy viidellä kuolinsyillä: alkoholilla, tupakalla, metaboliseen oireyhtymään liittyvillä taudeilla, tapaturmilla ja itsemurhilla. Keski-ikäisyyden, korkean kolesterolitason ja korkean verenpaineen muodostaman metabolisen oireyhtymän aiheuttamat kuolemat näkyvät nykyisin pääasiassa vasta 65 ikävuoden jälkeen. Oireyhtymän keskeinen ilmenemismuoto nuoremmalla iällä on aikuistyyppin diabetes, jonka vaikutus ei näy suoraan kuolleisuustilastoissa. Erityisen epäsuotuisat perintötekijät ja/tai poikkeuksellisen epäterveelliset elämäntavat voivat johtaa kuitenkin kuolemaan jo nuoremmalla iällä. Tästä kertoo ennen muuta se, että sepelvaltimotauti on edelleen alle 64-vuotiaiden toiseksi tärkein kuolinsyy alkoholisyiden jälkeen.

Varhaisena kuolleisuutena ilmenevät terveysriskit kohdistuvat erityisesti miehiin. Naisten ryhmässä nuorena kuoli vuonna 2005 vain alle puolet siitä, mitä miehiä. Varhaisten kuolemien taulukosta näkyy kaksi pääkohdetta tulevaisuuden syöpähoidoille: rintasyöpä ja keuhkasyöpä. Myöhemmin esitettävien ikävakioitujen kuolleisuuslukujen valossa huomion kiinnittäminen vain näihin kahteen syöpätyyppiin voi antaa kuitenkin väärän kuvan syöpien asettamista haasteista. Ajatellen mm. tulevaisuuden lääkehoitoja, keuhkasyöpä on joka tapauksessa keskeinen maailmanlaajuinen haaste, vaikka sen merkitystä vähentää tupakoinnin väheneminen.

Taulukko 2.1. Työikäisten (15–64-vuotiaiden) yleisimmät kuolemansyyt sukupuolen mukaan 2005

Miehet				Naiset			
Sija	Kuolemansyy	Kuolleiden määrä	%	Sija	Kuolemansyy	Kuolleiden määrä	%
1.	Alkoholisyyt	1 309	17,1	1.	Rintasyöpä	355	10,7
2.	Sepelvaltimotauti	1 268	16,6	2.	Alkoholisyyt	354	10,6
3.	Tapaturmat	980	12,8	3.	Tapaturmat	250	7,5
4.	Itsemurhat	592	7,7	4.	Itsemurhat	224	6,7
5.	Keuhkosityöpä	405	5,3	5.	Sepelvaltimotauti	190	5,7
6.	Aivoverenkierron sairaus	299	3,9	6.	Aivoverenkierron sairaus	169	5,1
	Muut kuolemansyyt	2 791	36,5		Muut kuolemansyyt	1 788	53,7
<b>Työikäisenä kuolleita miehiä yhteensä</b>		<b>7 644</b>	<b>100,0</b>	<b>Työikäisenä kuolleita naisia yhteensä</b>		<b>3 330</b>	<b>100,0</b>

Lähde: Kuolemansyyt 2005. Tilastokeskus

Taulukko 2.2. Ikääntyneiden (70 vuotta täyttäneiden) yleisimmät kuolemansyyt vuonna 2003

Miehet				Naiset			
Sija	Kuolemansyy	Kuolleiden määrä	%	Sija	Kuolemansyy	Kuolleiden määrä	%
1.	Sydäntaudit	4 551	32,1	1.	Sydäntaudit	6 574	31,7
2.	Aivoverenkierron sairaus	1 387	9,8	2.	Dementia, Alzheimerin tauti	2 864	13,8
3.	Dementia, Alzheimerin tauti	1 068	7,5	3.	Aivoverenkierron sairaus	2 697	13,0
4.	Keuhkosityöpä	845	6,0	4.	Keuhkokuume	1 148	5,5
5.	Keuhkokuume	806	5,7	5.	Muut verenkiertoelinten sairaudet	919	4,4
	Muut kuolemansyyt	5 538	39,0		Muut kuolemansyyt	6 554	31,6
<b>70+ -ikäisenä kuolleita miehiä yhteensä</b>		<b>14 195</b>	<b>100,0</b>	<b>70+ -ikäisenä kuolleita naisia yhteensä</b>		<b>20 756</b>	<b>100,0</b>

Lähde: Kuolemansyyt 2003. Tilastokeskus

Vaikka voitettuna elinvuosina mitaten varhaisten kuolemien estäminen on erittäin vaikuttavaa, enimmät ikävuodet ovat ehkä tulevaisuudessa kuitenkin voitettavissa 65–90-vuotiaiden kuoleman lykkäytymisestä. Kuten toisessa luvussa viitattiin, noin 95 vuoden vaiheilla vastaan näyttäisi tulevan telomeerirajoitteen asettama ”luonnollinen elinikä”, jota millään lähitulevaisuudessa mahdollisilla hoidoilla ei voitane olennaisesti pidentää. On toki kuitenkin niitä, jotka poikkeuksellisen hyvien perinnöllisten ominaisuuksien vuoksi voivat jatkaa elämää yli 95-vuotiaana jopa suhteellisen hyväkuntoisina.

Viime vuosikymmeninä eliniän pitenemisen kannalta olennaisinta on ollut menestyminen sydäntautikuolemien vähentämisessä. Kehitys on tässä suhteessa jatkunut hyvin myönteisenä aina viime vuosiin asti, kuten oheinen taulukko osoittaa. Taulukon tulos voidaan yleistää siten, että verenkiertoelimien vaivoihin kuoleminen on lykkäätynyt noin viidellä vuodella viimeisen kymmenen vuoden aikana.

*Taulukko 2.3. Kuolleisuus verenkiertoelinten sairauksiin sataatuhatta henkeä kohti 1998 ja 2005*

	Miehet			Naiset		
	1998	2005	Muutos %	1998	2005	Muutos %
55-59	389	325	- 16,5	93	76	- 18,3
60-64	674	495	- 26,6	180	111	- 38,4
65-69	1259	829	-34,2	398	264	- 33,7
70-74	1943	1315	- 32,5	898	566	- 37
75-79	3290	2291	-31,4	1812	1164	- 35,7
80-84	5424	4033	-26,6	3743	2801	- 25,2
85-89	8420	6842	- 18,8	6732	5840	- 13,3
90-	12390	13344	+ 7,6	12213	11938	- 2,5

Lähde: Tilastokeskuksen terveystilastot 2007

Myönteiseen kehitykseen ovat mitä ilmeisimmin vaikuttaneet sekä elämäntapojen muutos että kehitys hoidoissa. Huttusen (2006) mukaan 1970–1980-luvuilla tapahtunut kehitys johtui elintapojen muutoksesta, ennen muuta tupakoinnin vähentämisestä ja terveellisemmästä ravinnosta. Viime vuosien kehityksessä hoidoilla on ilmeisesti ollut varsin suuri merkitys elämäntapojen ohella. Stakesin tuoreessa raportissa kehityksen syitä eritellään seuraavasti (Häkkinen ym. 2007).

Sepelvaltimotauti on edelleen keski-ikäisten ja vanhimpien tärkein kuolinsyy. Vuonna 2005 sepelvaltimotautiin kuoli 11 728 henkeä. Sepelvaltimotautiin kuolleiden yleisin kuolinsyy on sydäninfarkti (5 666 kuolemaa vuonna 2005). Sydäninfarktin hoito on viime vuosina kehittynyt nopeasti. Trombolyysihoito ja muu lääkehoito sekä varhaiset kajoavat

toimenpiteet ovat parantaneet oleellisesti sairaalaan saapuneiden ennustetta. Suomessa tehtiin vielä 1990-luvun loppuvuosina sydäninfarktipotilaille pallolaajennuksia huomattavasti harvemmin kuin muissa maissa. Viime vuosina onkin tämän korjaamiseksi panostettu erityisesti pallolaajennuksiin.

Tässä tutkielmassa lähdetään siitä, että tulevaisuudessa hoidon kannalta kaikkein lupaavimmat mahdollisuudet liittyvät lääkehoitoihin. Näin ainakin ennen mahdollista kantasolujen laajamittaista hyödyntämistä esimerkiksi elinsiirtoihin. Tutkielman linjaus perustuu siihen, että biolääketieteen kärki etenee soveltaen uutta geeni- ja kantasolutietoa. Geenien vaikutustavan pohjalta on ymmärrettävää, että mahdollisuuksia nähdään ennen muuta lääkehoidoissa. Kuten jo edellä viitattiin ”väärä” geeniohjaus voi ilmetä vääränlaisen proteiinin tuotantona. Se voi myös ilmetä taipumuksena tuottaa liian vähän tai paljon tarpeellista proteiinia. Korjaavalla lääkeproteiinilla tai muulla geeniohjaukseen vaikuttavalla lääkeaineella voidaan tilannetta parantaa.

On toki mahdollista, että geenitietoon perustuvia lääkehoidon läpimurtoja saadaan odottaa vielä kauan. Viime vuosikymmenen lähes euforisen geeninnostuksen jälkeen usko nopeaan etenemiseen on viime vuosina hiipunut. Huolimatta vaikeasti ylitettävistä esteistä, joista telomeerirajoite ei ole vähäisin, on käsitykseni mukaan kuitenkin ilmeinen virhearvio vähätellä uusien lääkehoitojen tarjoamia mahdollisuuksia terveydenhuollolle.

Mihin haasteisiin uudet lääkitykset voisivat vastata? Terve tai hyvä elämä ei ole vain kuoleman välttämistä. On kuitenkin hyvä tunnistaa ne tappavina tauteina ilmenevät keskeiset haasteet, joihin bioteknologialla ja elämäntavoilla voidaan vastata. Tähän tarkoitukseen on koottu seuraava taulukko.

Taulukko 2.4. Ikävakioitu kuolleisuus 100 000 henkeä kohti ja nuorena (15–64-vuotiaina) kuolleiden lukumäärä erilaisiin tauteihin vuosina 1998 ja 2005

	Ikävakioitu kuolleisuus 1998	Nuorena kuolleet 1998	Ikävakioitu kuolleisuus 2005	Nuorena kuolleet 2005	Muutos %	
					Ikävakioitu kuolleisuus	Nuorena kuolleet
Verenkiertoelinten sairaudet	379	2857	299	2557	-24,7	-10,5
Syövät, niistä	183	2739	166	2980	-9,3	+ 10,9
Keuhko yms.	35	532	31	561	-11,4	+5,6
Leukemia yms.	18	266	17	215	- 5,6	- 19,2
Rinta	14	350	13	355	-7,2	+1,4
Eturauhanen	14	80	12	82	-14,3	+2,5
Haima	14	191	13	253	-7,2	+ 32,4
Hengityselinten sairaudet	72	363	38	288	-47,3	- 20,7
Tapaturmat ja väkivalta, niistä	72	2332	64	2216	-11,1	- 5,0
Itsemurhat	23	1025	18	816	-21,8	- 20,4
Dementia	57	43	62	31	+ 8,7	- 27,9
Muut hermostotaudit	14	219	16	254	+14	+ 16
Alkoholiperäiset	26	1290	33	1663	+26,9	+28,9

Taulukon kuolemansyistä vain harvat kuuluvat nykytiedon perusteella taudin havaitsemisen jälkeen kokonaan parannettaviin. Sellaisia saattavat olla jotkut mainituista tappavimmista syöpätyypeistä. Keuhko-, rinta- ja haimasyövät tappavat paljon työikäisiä. Paljon työtä tehdään nyt niiden voittamiseksi lääkehoidoilla. Myös niiden tapauksessa taudin välttäminen elämäntapavalinnoilla on mielekäs valinta myös tulevaisuudessa. Tämä koskee tietysti erityisesti keuhkosityöpää.

Alkoholiperäiset taudit, tapaturmat ja väkivaltaiset kuolemat liittyvät mielenterveyteen. Ne ovat jossain määrin autettavissa lääkityksillä, mutta vielä tehokkaammin muilla yhteiskunnallisilla ratkaisuilla, kuten alkoholin hintaa ja saatavuutta säätelemällä. Varsinkin alkoholiperäisiin tauteihin mutta myös itsemurhiin vaikuttaminen on erittäin perusteltua voitetuilla terveillä elinvuosilla mitaten.

Hengityselinten tauteihin ja muihin hermostotauteihin kuin dementiaan kuolleista yli kaksi kolmasosaa oli vuonna 2005 yli 75-vuotiaita. Eli ne ovat vaarallisia lähinnä vain yleiskunnoltaan heikoille kuten niille, jotka ovat ”vanhettaneet” solunsa. Ensimmäisen luvun lopussa viitattu skenaario dementiaan tai yleisemmin

aivotauteihin hiipumisesta saa lievää tukea kuolleisuusaineistosta. Kun sydäntautikuolemia ja kuolemia hengityselinten tauteihin on onnistuttu vähentämään, dementia ja muut hermostotaudit ovat tulleet kasvavassa määrin tärkeiksi kuolinsyiksi.

## **2.2 Lääkkeiden valmistajien muuttuvia käsityksiä lääkkeiden tuotannon taloudellisista lupauksista**

Vuonna 1997 julkaistiin Alexandra Wyken kirja ”21st Century Miracle Medicine – RoboSurgery, Wonder Cures and the Quest for Immortality”. Kirja sai myönteisen vastaanoton Yhdysvalloissa. Harvard Medical Schoolin professori T.L. Delbanco arvioi kirjan ”työksi, joka stimuloi sekä terveydenhuollon ammattilaisia että potilaita näkemään lääketieteen sekä kiinnostavat mahdollisuudet että näiden mahdollisuuksien aiheuttaman turbulenssin”. MIT:n johtava tutkija Kenneth Kaplan katsoi ”Wyken kirjan olevan tärkeimmän ja selkeimmän analyysin lääketieteen tulevaisuudesta, joka on käytettävissä”.

Wyken kirja perustui laajan kansainvälisen asiantuntijajoukon haastatteluihin. Hän käy kirjassa läpi monipuolisesti terveydenhuollon haasteita. Wyke pohtii laajasti sitä, miksi Yhdysvaltojen terveydenhuollon kustannukset olivat kasvaneet nopeasti ilman, että tämä oli juurikaan nostanut odotettavissa olevaa elinikää. Hän pohtii varsin oivaltavasti sähköisten potilaskertomusten, telelääketieteen, robotiikan ja kuvantamisen suuria edistysaskeleita ja niiden avaamia mahdollisuuksia. Wyken ei tarvitse vuonna 2008 hävetä näistä teknologioista kymmenen vuotta aiemmin esittämiään johtopäätöksiä.

Tarkastelen Wyken kirjaa niiltä osin kuin hän viittaa lääkkeiden tuottajien uskoon taloudellisiin mahdollisuuksiinsa. Wyke kirjoitti kirjansa vaiheessa, jossa odotukset uuden biotekniikan mahdollisuuksiin terveydenhuollossa olivat korkealla. Tarkasteltuaan ensin laajasti tietotekniikan, kuvantamisen, telelääketieteen ja robotiikan mahdollisuuksia Wyke siirtyi tarkastelemaan uutta biotekniikkaa. Hän totesi seuraavaa:

Biologia on se, joka tarjoaa lääketieteelle mahdollisuuden edetä vielä valloittamattomalle alueelle. Biologia on siirtymässä elämän tutkimisen vaiheesta vaiheeseen, jossa se voi suunnata ja muuttaa elämää tahdotulla tavalla. Tutkimalla ja käsittelemällä genejä biotieteilijät uskovat, että tie on heille auki käsitellä ja ilmeisesti eliminoida useimmat taudit, jotka vaivaavat maailmaa – mukaan lukien ne, jotka eivät ole vielä edes ilmentyneet.

Uuteen biotekniikkaan liittyvän optimismin yksi ilmenemismuoto 1990-luvun puolivälissä oli, että suuret lääkeyritykset ostivat korkeaan hintaan pieniä innovatiivisia alan yrityksiä. Tämän suuntauksen edelläkävijä oli Roche-yhtiö, joka

vuonna 1990 osti 2,1 miljardilla dollarin kaupallisesti menestyneimmän geenitekniikan yrityksen Genentechin. Wyke analysoi muiden suurten lääkeyritysten vastaavia toimia seuraavasti (Wyke 1997, 202–203):

Kaupallisella rintamalla yritykset ovat päätyneet siihen, että ne eivät voi jättää huomiotta lääketieteen futurologien vakuuttavia ennakoiteja. Yritykset pelkäävät, että ne ovat liian hitaasti uudistamassa toimintaansa ja ovat valmistautumattomia odotettavissa oleviin teknologisiin muutoksiin. Yritysjohtajien mieliin on hiipinyt epämiellyttävä tietoisuus siitä, että ne, jotka eivät ota tieteen edistysaskelia tosissaan, uhkaavat fossiloitua huomisen teolliseksi dinosauruksiksi. Esimerkiksi vuonna 1994 sveitsiläinen lääkevalmistaja Ciba osti 49,9 % osuuden kalifornialaisesta biotekniikkayrityksestä Chironista 2,1 miljardilla dollarilla. Vuonna 1995 Glaxo ilmoitti 533 miljoonaa dollaria maksaneesta Affymax-yrityksen valtauksista. Kyseessä oli pieni amerikkalainen yritys, joka kerskui nopealla lääkemolekyylien tutkimusmenetelmällä.

Biotekniikan nopean menestyksen toiveet romahtivat 2000-luvun alussa. Näin kävi pian ihmisen koko geenikartan julkaisemisen jälkeen, joka tapahtui vuonna 2001. Osoittautui, ettei kertyneellä geenitiedolla ollutkaan monia nopeasti tuottavia sovelluksia. Affymax ei osoittautunut kultakaivokseksi Glaxo yhtiölle. Glaxo luopui sen omistuksesta kesällä 2001 luovuttaen sen liiketoiminnan Patricof riskisijoitusyhtiölle 51 miljoonalla dollarilla. Vuoden 2006 tilinpäätöksessä anemia-lääkkeiden kehittelyyn keskittynyt Affymax ilmoitti, että sen tulosvajeeksi oli viidessä vuodessa muodostunut 169 miljoonaa dollaria.

Uuden biolääketieteen mahdollisuuksiin liittyvän pessimismin voi ennakoida taas jossain vaiheessa kääntyvän optimismiksi. Riittääkö tähän menestyminen geenitiedon soveltamisessa lääkityksiin vai vaaditaanko myös kantasoluihin perustuvaa menestystä, jää nähtäväksi.

Tulevaisuudentutkimuksen ja innovaatiotutkimuksen yksi perustulos on, että tärkeät muutokset ja menestyvät innovaatiot etenevät tyypillisesti kolmessa vaiheessa. Ensimmäisessä vaiheessa ensimmäiset lupaavat merkit tai heikot signaalit nostavat odotukset korkealle. Näin on käynyt geenitekniikassa kahdessa vaiheessa. Näistä jälkimmäinen oli Wyken (1997) kuvaama innostus 1990-luvun puolivälin vaiheilla. Ensimmäisen kerran Yhdysvalloissa innostuttiin geenitekniikkaan 1980-luvun alussa. Kun Genentech-yhtiö tarjosi 1980 osakkeitaan merkittäviksi, niiden hinnat kohosivat tunnissa 35 dollarista 89 dollariin.

Toisessa vaiheessa käytännön vaikeudet estävät lupaavien mahdollisuuksien toteutumisen ja yleinen ilmapiiri kääntyy innovaation suhteen pessimistiseksi. Ensimmäinen geeni-innostus loppui jo parissa vuodessa merkiten riskisijoittajien rahahanojen sulkeutumista. Uusien geeniyhtiöiden pörssikurssien pohja saavutettiin 1987. Rahoittajille voitiin Yhdysvalloissa osoittaa 1980-luvun puolivälissä

vain harvoja myyntiin tulleita tuotteita. Genentech ja Chiron- yhtiöt kuuluivat harvoin kohtuullisesti menestyneisiin. Valtaosa muista uusista bioyhtiöistä kirjasi tappioita.

Kolmannessa vaiheessa vaikeudet voitetaan ja sisukkaasti innovaatioonsa usko- neet tai sen mahdollisuudet oikealla hetkellä tunnistaneet alkavat todella hyötyä innovaatiosta. Vähitellen viriää uusi innostus, joka monesti kääntää näkymät jäl- leen ylioptimistisiksi. Vahvoilla ovat kuitenkin yritykset, jotka ovat jo kestäneet ainakin yhden mielialojen vaihtelun. Tällainen on ollut Genentech ja myös Ciban vuoden 1994 hankinta Chiron. Jo 1980-luvulla Chiron tuli tunnetuksi HIV- viruksen geneettisen koodin selvittämisestä. Noin 2500 työntekijällään Chiron on Genentechin jälkeen nyt toiseksi työllistävin biolääketieteen yritys Kalifornian Piilaaksossa.

Vielä ei ole näkyvissä merkkejä siitä, että vuonna 2001 alkanut pessimismin kau- si olisi kääntymässä jälleen optimismiksi. Suomessa uusien lääkkeiden valmista- jien kehitysnäkymät ovat ehkä vielä synkempiä kuin uuden biotekniikan mahtimaissa. Suurin toivein Suomessa vuonna 1997 aloittanut Juvantia Pharma lopetti toimintansa vuonna 2006 ja muutkin suomalaiset pienet biolääketieteen yritykset kamppailevat taloudellisissa vaikeuksissa.

Lääkkeiden kehittäminen ei todennäköisesti tule olemaan lähivuosina kultakaivos pienille suomalaisille yrityksille. Lääkemarkkinoita hallitsevat toistaiseksi suuret kansainväliset tuottajat harvoilla todella kannattavilla tuotteillaan. Vuonna 2005 markkinoille tuli ainoastaan 30 uutta lääketta, vaikka ihmisillä testattavana on ollut 2 300 kokeellista lääketta (Aitken 2006b), Murray Aitken, Matthew Herpe- rin ja Peter Kangin artikkelissa World's 10 Best-Selling Drugs Wired lehteen 28.3.2006)

Yhdysvalloissa hyväksytyillä patenteilla on lääkkeiden kansainvälisillä markki- noilla keskeisen tärkeä merkitys. Suuret yhtiöt ja varsinkin suuret amerikkalaiset yhtiöt ovat kyenneet suojelemaan asemiaan markkinoilla. Esimerkiksi yksi maa- ilman tuottavimmista lääkeyhtiöistä – Amgen-yhtymä – on kyennyt eriaikaisilla patenteilla suojelemaan monopoliaan anemian Epo-proteiinilääkkeiden valmista- jana paljon ensimmäisten patenttien laukeamisen jälkeen. Amgenin tapauksessa voi vahvasti epäillä amerikkalaista oikeuslaitosta omien suosimisesta.

Hieman ironisesti voi todeta, että Yhdysvalloissa on täysi syy suosia omaa lääke- teollisuutta. Yhdysvalloissa käytetään rahaa lääkkeisiin henkeä kohti moninker- taisesti muihin kehittyneisiin maihin verrattuna – ilman näkyvää vaikutusta terveissä elinvuosissa. Vuonna 2005 lääkkeiden vuotuinen myynti oli 602 miljar- dia dollaria. Tästä myynti Yhdysvalloissa oli 252 miljardia dollaria eli 42 % maa- ilman lääkkeiden kokonaisymyynnistä (Aitken 2006b). Suomalaisista yhtiöistä vain Orion-yhtymällä on todellisia edellytyksiä ilman vahvaa kumppania selvitä nykyisillä maailman lääkemarkkinoilla.



### **2.3 Suomalaisia asiantuntija-arvioita lääkkeiden mahdollisuuksista 2000-luvun alkuvuosilta**

Vuosina 2002–2003 toteutettiin eduskunnassa Delfoi-tutkimuksena teknologian arviointi, jossa selvitettiin ihmisen perimän ja kantasolujen tutkimuksen haasteita päätöksenteolle (Kuusi ja Parvinen 2003). Asiantuntijoina arvioinnissa kuultiin noin 30 geenitekniikan ja kantasolutekniikan keskeistä suomalaista asiantuntijaa. Osana Delfoi-prosessia asiantuntijat ennakoivat, mitkä geenitekniikan ja kantasolututkimuksen sovellukset ovat tärkeimpiä ajanjaksona 2010–2015. Ennakointikysymykseen vastanneiden panelistien ryhmään kuului suunnilleen yhtä monta geenitekniikan ja kantasolutekniikoiden tuntijaa. Vastanneiden yleinen arvio oli, että geenitekniikan sovellutukset tarjoavat paljon mahdollisuuksia jo lähitulevaisuudessa. Sen sijaan kantasolujen kansanterveyden tai talouden kannalta merkittävät sovellukset ajoittuvat paneelin mukaan vasta vuoden 2015 jälkeiseen aikaan.

Taulukossa 2.4. on esitetty ne sovellutukset, jotka panelistit ennakoivat kolmeksi tärkeimmäksi (I, II ja III tärkein) kansanterveyden ja kansantalouden kannalta vuosina 2010–2015. Vastaukset on esitetty sovellutusalueittain osuuksina kaikista ko. tärkeyssijalle asetetuista. Eli jos esimerkiksi tietty sovellutus sai neljä mainintaa I sijalle kansanterveyden kannalta ja kaikkiaan mainintoja ko. sijalle oli 20, osuudeksi muodostui 20 %. Lähtökohtana taulukossa ovat alan suomalaisen osaamisen kautta aukeavat mahdollisuudet, vaikka kehitys lienee maailmanlaajuisestikin pääasiassa samansuuntaista kuin Suomessa. Lääkkeiden valmistusta pidettiin tärkeänä mahdollisuutena Suomelle, tosin ei aivan yhtä suurena kuin diagnostisten tuotteiden tarjoamia mahdollisuuksia. Todellisuudessa diagnostiikka kuitenkin liittyy kiinteästi lääkityksiin. Uudet lääkitykset määrätään geenitietoa hyväksikäyttävän diagnostiikan avulla.

Taulukko 2.5. Uuden biolääketieteen tarjoamia mahdollisuuksia

Sovelluskohteet I sijojen perusteella kansanterveyden kannalta järjestettyinä poikkeuksena kaikki kantasoluhoidot	Kansanterveyden kannalta tärkeimmät sovellukset 2010–2015, sijat %			Kansantalouden kannalta tärkeimmät sovellukset 2010–2015, sijat %		
	I	II	III	I	II	III
1. Geenitestien kehittäminen ja myyminen tautien tai niihin altistumisen toteamiseksi, lääkkeiden ja hoitojen tehokkuuden arvioimiseksi, ravintoaineiden sopivuuden toteamiseksi tms. ottaen huomioon yksilön geneettinen profiili (pharmacogenetics)	47	18	11	38	17	9
2. Lääkkeiden valmistus maailmanmarkkinoille	18	12	11	31	25	18
3. Rokotteiden ym. ennaltaehkäisyn muotojen valmistaminen maailmanmarkkinoille	12	12	0	0	0	0
4. Testauksissa tarvittavien instrumenttien ja reagenssien valmistus ja myynti (mm. biosirut)	6	29	5	8	50	9
5. Funktionaalisten elintarvikkeiden valmistaminen, jotka ottavat huomioon niiden geneettisen sopivuuden asiakkaalle (vrt. laktoosi-intoleranssigeeni)	6	6	26	16	0	9
6. Sekvensointi-informaation kokoaminen ja myynti ihmisen perimästä, vaihtelusta ihmisten välillä ja vertailut alempien organismien sekvensseihin	6	6	11	0	0	0
7. Sopivien tuotantoalustojen kehittäminen lääkkeiden ja funktionaalisten elintarvikkeiden valmistukseen	0	6	11	8	8	27
8. Kaikki kantasolusovellukset	5	11	27	0	0	28
YHTEENSÄ	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Myös vuonna 2005 Delfoi-menetelmällä toteutettuun ennakointiin osallistuneet biosektorin asiantuntijat näkivät lääkityksillä olevan suuria mahdollisuuksia vuoteen 2015 mennessä (Kuusi ym. 2006).

Delfoi-prosessin pohjalta muodostettiin seuraava yhteenvetotaulukko siitä, millaisiin hoitoihin asiantuntijat päättelivät resursseja suunnattavan enenevästi tai vähenevästi vuonna 2015 vuoteen 2005 verrattuna.

*Taulukko 2.6. Asiantuntijoiden ennakointia hoitojen resurssikehityksestä vuosina 2005–2015*

	Resurssien voimakas lisäys	Resurssien lisäys	Resurssien vähentyminen
Syöpähoitojen lääkitys	x		
Rappeuttavien hermostotautien lääkitys kotona selviävillä	x		
Harvinaisten perinnöllisten tautien lääkitys	x		
Metabolisen oireyhtymän hoito ennaltaehkäisten	x		
Diabeteksen lääkitys	x		
Tuki- ja liikuntaelinten hoidot		x	
Sydän- ja verisuonitautien lääkitys		x	
Mielisairauksien lääkitys		x	
Allergisten tautien ja astman lääkitys		x	
Tautien muu hoito kuin lääkitys (poikkeus: tuki- ja liikuntaelimet)			x

## 2.4 Jussi Huttusen arvio lääkehoitojen näkymistä ja tilastoja lääkekustannusten kehityksestä

Suomen lääketeollisuus ry tilasi emeritusprofessori Jussi Huttuselta arvion lääketeollisuuden tulevaisuuden näkymistä. Lähtökohtana tilaukselle oli julkisten terveyspalvelujen ostajien huoli kasvavista lääkekustannuksista. Vaikka Huttunen ei muutamaa lyhyttä kappaletta lukuun ottamatta käsitellyt erityisesti uuteen geeni-tietoon perustuvia lääkityksiä, hänen johtopäätöksensä lääkitysten merkityksestä terveydenhuollolle ansaitsevat tulla lainatuksi laajahkosti. Huttusen näkökohdat vetävät varsin hyvin yhteen vuonna 2006 lääkesektoriin yleisesti kohdistettuja odotuksia. Tarkasteltuaan yleisesti lääketieteen vaikutuksia Huttunen toteaa lääkitysten merkityksestä keskeisten kansantautien hoidossa seuraavaa (Huttunen 2006 s. 8–9):

Ikävakioitu sepelvaltimotautikuolleisuus on viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana pienentynyt yli 70 %. 1970–1980-luvuilla tapahtunut kehitys johtui elintapojen muutoksesta, ennen muuta tupakoinnin vähenemisestä ja terveellisemmästä ravinnosta. Lääkehoidon merkitys on

kasvanut lähestyttäessä nykypäivää. Hypertonian ja hyperkolesterolemi-an lääkehoito ja tromboosin estolääkitys ehkäisevät infarkteja ja sydänkuolemia. Aivoverenkierron häiriöiden väheneminen johtui ensin suolan käytön vähenemisestä, mutta viimeisen kahdenkymmenen vuoden aikana myös verenpaine- ja tromboosinestolääkkeistä.

Lääkehoidolla on ollut avainasema psykiatristen sairauksien hoidon kehittymisessä. Skitsofrenian, masennushäiriöiden ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkehoito on muuttanut radikaalisti näiden sairauksien taudinkuvaa ja ennustetta. Modernit depressiolääkkeet ovat yksi tärkeä syy itsemurhakuolleisuuden nopeaan pienenemiseen viimeisen kymmenen vuoden aikana.

Syövän lääkehoito on kehittynyt nopeasti ja siksi ikävakioitu syöpäkuolleisuus vähenee koko syöpäsairastuvuuden kasvusta huolimatta. Tehokkaiden lääkkeiden ansiosta astmakuolleisuus on kahdessa vuosikymmenessä vähentynyt murto-osaan, vaikka astma ja allergiat ovat samana aikana voimakkaasti lisääntyneet. Lääkehoidon ansiosta ulkustauti pystytään useimmiten parantamaan ja nivelreuman ennuste on uusien reumalääkkeiden ansiosta muuttunut täydellisesti. Lääkkeiden ansiosta suuri osa epileptikoista elää tänään normaalia elämää. Kroonisen kivun lääkehoito kehittyy jatkuvasti.

Huttusen mukaan tehokas lääkehoito tuottaa usein merkittäviä kustannussäästöjä. Huttunen toteaa lääketieteellisuuden olevan kuitenkin nyt kustannuskriisissä sen ”jymymenestyslääkkeiden” menettäessä patenttisuojansa (Huttunen 2006 s. 13–14):

Tutkiva lääketieteellisyys on murroksen kynnyksellä. Sen taloudellinen menestys on viime vuosina perustunut ”jymymenestyslääkkeisiin” (blockbuster drugs). Tällaisia ovat mm. statiinit, angiotensiinireseptorin salpaajat, ACE:n estäjät ja selektiivisesti serotoniinin takaisinottoa estävät depressiolääkkeet. Kaikille näille lääkkeille on ominaista, että niillä voidaan tehokkaasti hoitaa yleisiä sairauksia ja ne tehoavat suuriin potilasryhmiin. Jymymenestyslääkkeiden merkitystä lääketieteellisyydelle kuvaa se, että yksin atorvastatiinia myytiin 12 miljardilla dollarilla vuonna 2005.

Uusia lääkkeitä on tullut markkinoille vuosi vuodelta vähemmän ja menestyslääkkeitä vielä vähemmän. Vuonna 2005 myyntiin hyväksytyistä paristakymmenestä uudesta valmisteesta yhdenkään ei ennusteta yltävän miljardisarjaan. Kuusi myyntimenestyslääkettä menettää tuotepatenttisuojan vuoden 2006 aikana, ja näistä jokainen tapaus vähentää voimakkaasti kyseisen yrityksen kansainvälistä myyntiä. Yleislääkäreiden määräämien lääkkeiden markkinat geneeristyvät lähivuosina voimakkaasti

myyntimenestyslääkkeiden patenttien päättymisen takia, mikä vähentää yhteiskunnan kustannuksia. Valtaosa uusista lääkkeistä on erikoislääkkeiden määräämiä valmisteita, joiden kohderyhmät ovat pieniä.

Suunta on Huttusen mukaan selvästi geenitekniiikan mahdollisuuksia hyödyntävään lääkkeiden valmistukseen:

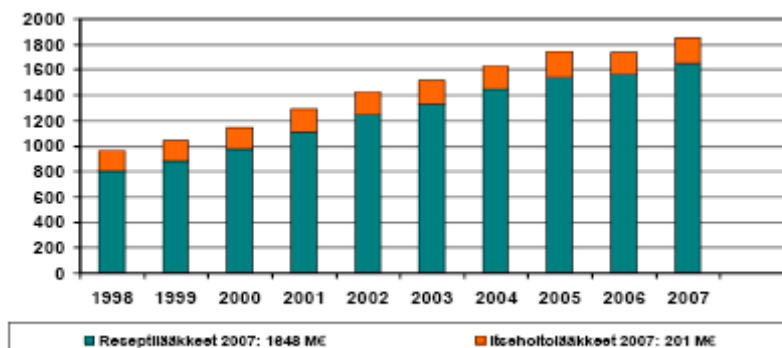
Uudet menetelmät (mm. genomiikka, proteomiikka, lipidomiikka) auttavat ymmärtämään kehitettävien lääkkeiden vaikutuksia suhteessa taudin patogeneesiin, jolloin lääkekehityshankkeisiin ryhdytään aiempaa paremman tiedon pohjalta. Uudet välineet vähentävät epäonnistumisia sekä varhaisen että myöhäisen vaiheen tutkimuksissa.

Farmakogenetiikan avulla on mahdollista määrittää entistä tarkemmin hoidosta hyötyvät potilasryhmät. Kehitys kohdistaa lääkehoidon siitä hyötyviin potilaisiin, mutta vaatii uusia diagnostisia menetelmiä ja lisäksi siten epäsuorasti lääkehoidon kustannuksia. Useimmat lähivuosien ja vuosikymmenen uudet tuotteet eivät enää ole suurille potilasryhmille tarkoitettuja ”yleislääkkeitä”, vaan sairauksien alamuotoihin ja yhä pienemmille potilasryhmille räätälöityjä lääkkeitä. Kehitys merkitsee entistä tehokkaampaa ja tarkoituksenmukaisempaa hoitoa, mutta vähentää tutkivan lääketeollisuuden tuottoja.

Huttusen arvio siitä, että tutkivan lääketeollisuuden tuotot ovat vähenemässä, on vähintäänkin kiistanalainen. Kysymys, johon tässä keskustelunaloitteessa seuravassa erityisesti paneudutaan, on uusien lääkitysten hinta.

Oheinen taulukko osoittaa, että lääkkeiden myynti on Suomessa kasvanut tasaisesti ilman inflaatiokorjausta noin kahdeksan prosenttia vuodessa aikavälillä 1998–2007. Inflaatiokorjattuna tämä tarkoittaa noin viiden prosentin vuotuista reaalikasvua. Vuonna 2006 kasvu pysähtyi, joka voidaan kuitenkin tulkita väliaikaiseksi notkahdukseksi. Notkahdus selittyy poikkeuksellisen voimakkailla toimenpiteillä, joilla lääkekustannusten kasvua pyrittiin hillitsemään sekä Suomessa että muualla maailmassa.

Kuvio 2.1. *Lääkevalmisteiden tukkuhintainen myynti apteekkeille, päivittäistavara-kaupoille ja sairaaloille 1998–2007 (Lähde: Suomen Lääke-data Oy 2008)*



Suomessa sosiaali- ja terveysministeriö toteutti vuonna 2005 lääkkeiden yleisen noin viiden prosentin tukkuhintojen alennuksen. Vastaavalla tavalla Englanti otti käyttöön vuoden 2005 alusta voimaan tulleen seitsemän prosentin leikkauksen National Health Servicen (NHS) lääkelistasta ja jäädetti hinnat vuoteen 2006 saakka. Kiinassa kohdistettiin lokakuussa 2005 keskimäärin 40 prosentin hintaleikkaukset yhteensä 22 lääkeryhmään. Leikkaus koski noin 400 lääkettä ja odotettavissa on uusia, terapiaryhmäkohtaisia leikkauksia. Myös maailman ylivoimaisesti suurin lääkkeiden ostaja Yhdysvallat on ryhtynyt lääkkeiden hintojen säännöstelyyn. Yhdysvaltojen hallitus on säännöstellyt lääkkeiden hintoja rahoittamissaan Medicare ja Medicaid-ohjelmissa. Myös Saksa jatkoi jo aikaisemmin alkamaansa lääkkeiden tukkuhintojen säännöstelyä. (Aitken 2006)

Lääkkeiden osuus Suomen julkisen terveydenhuollon menoista kasvoi nopeasti 2000-luvun alkuvuosina. Kelan korvaustilaston mukaan Kelan lääkekustannukset kasvoivat vuodesta 2000 vuoteen 2004 677 miljoonasta eurosta eli M€:sta 1 015 M€:oon eli vuotuinen kasvu oli noin 12 %. Ottaen huomioon hintatason yleisen keskimäärin noin kahden prosentin vuotuisen nousun tänä aikana, kustannusten reaalin kasvu oli noin 10 % vuodessa. Suurista tautiryhmistä syöpälääkitysten kustannukset kasvoivat nopeiten: 54 M€:sta 128 M€:oon eli vuotuinen kasvu oli noin 25 %. Toinen nopeasti kustannuksiaan kasvattanut tautiryhmä olivat hermoston taudit. Kulut näiden tautien lääkinnästä kasvoivat 170 M€:sta 278 M€:oon eli vuotuinen kasvu oli noin 15 %. Tässä ryhmässä kasvu Alzheimerin taudin lääkinnässä oli suorastaan huima: 5 M€:sta vuonna 2000 25 M€:oon vuonna 2004. Suurimman kustannuserän eli sydäntautilääkitysten kasvu oli sen sijaan maltillista eli 280 M€:sta 368 M€:on eli vuotuinen kasvu oli kuutisen prosenttia. Infektioitautien lääkkeiden kasvu oli vielä maltillisempaa eli 114 M€:sta 139 M€:oon. Tämä kasvu ylitti vain hieman rahan arvon alenemisen ko. ajanjaksona.

Vuosina 2005 ja 2006 Kelan maksamien lääkekorvausten kasvu selvästi hidastui, kuten Huttunen yllä ennakoi. Kelan tilastollisen vuosikirjan mukaan (www.kela.fi) vuonna 2005 Kelan lääkekorvauksia maksettiin vain kuusi prosentti enemmän kuin edellisellä vuonna. Vuonna 2006 korvauksia maksettiin 1 100 M€, mikä oli vain noin kaksi prosenttia enemmän kuin edellisellä vuonna. Perustuen taulukon 2.7. tietoihin lääkekustannusten yleisestä kasvusta Suomessa, Kelan kustannukset kuitenkin kasvoivat jälleen tuntuvammin vuonna 2007.

*Taulukko 2.7. Lääkkeiden terapiaryhmittäinen myynti vuosina 2006 ja 2007  
(Lähde: Suomen lääke Oy, www.laaketeollisuus.fi)*

	milj. euroa		muutos %		osuus %	
	2006	2007	2005-6	2006-7	2006	2007
Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	343	373	2,4	9,5	19,7	20,3
Syöpälääkkeet ja syövän biologinen hoito	241	271	19,8	13,4	13,9	14,7
Sydän- ja verisuonisairauksien lääkkeet	236	231	-10,6	-2,3	13,6	11,3
Ruuansulatuselinten sairauksien ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	196	209	-5,0	6,2	11,3	9,0
Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet	152	167	3,9	9,7	8,8	9,0
Hengityselinten sairauksien lääkkeet	131	137	-1,3	5,2	7,5	7,4
Muut lääkkeet	437	457	-1,0	4,6	25,2	24,8
<b>Yhteensä lääkkeet</b>	<b>1737</b>	<b>1848</b>	<b>-0,3</b>	<b>6,3</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Kustannusten nousun väliaikaisesti tulkittavissa olevaan taittumiseen voi tunnistaa kaksi perussyytä. Ensinnäkin lääkekulujen julkiset rahoittajat ovat havahtuneet nopeasti nouseviin lääkekustannuksiin, kuten yllä todettiin. Toinen pääsyy, joka edistää lääkkeiden hintojen alenemista lähivuosina, on alkuperäislääkkeitä korvaavien geneeristen tuotteiden virta markkinoille, johon myös Huttunen (2006) viittaa. Aitken (2006) arvion mukaan patenteja raukeaa yli 74 miljardin dollarin myynnin edestä vuosina 2006–2011. Aitken arvioi, että yksin vuoden 2006 aikana yli 19 miljardin dollarin arvoiset tuotteet menetti patenttisuojojansa. Tähän on kuitenkin todettava, että suurilla lääkeyrityksillä on monia tapoja puo-

lustaa patenttien laukeamisen uhkaamia asemiaan. Tästä edellä viitattu Amgen-yhtymä on erinomainen esimerkki.

Vuosi 2005 oli monille alkuperäislääkkeiden valmistajille vaikea. Maailman kymmenen suurimman yrityksen yhteenlaskettu liikevaihdon kasvu jäi alle kolmeen prosenttiin ja neljälle tämän kymmenikön jäsenelle kasvu jäi alle yhden prosentin. Geneerisiä tuotteita myyvillä yrityksillä markkinat sen sijaan kasvoivat 13 %. Tärkeää on kuitenkin panna merkille, että suuriin molekyyliin perustuvien biologisten tuotteiden (kuten entsyymipohjaisten lääkkeiden) kasvu jatkui voimakkaana. Tämä viittaa edellä ennakoituun merkittävään muutokseen lääke-markkinoilla: proteiineihin ja erityisesti entsyymeihin perustuvien pienille potilasryhmille geenitestien perusteella sopivien lääkkeiden tulon markkinoille.

Erityisesti alan kärkiyritykset Amgen, Roche ja Johnson & Johnson hyötyivät suuriin molekyyliin perustuvien biologisten tuotteiden 17,1 prosentin vuotuisesta kasvusta. Pienten molekyylien maailmanlaajuinen markkinakasvu oli vuonna 2005 keskimäärin vain 5,9 % (Aitken 2006). Siitä, että ollaan vasta tämän kehityksen alussa, kertoo, että mainituista kärkiyrityksistä vain Roche ylsi sijalle yhdeksän tukkumyynniltään suurimpien Suomessa toimivien yritysten joukossa. Tosin kymmenen Suomessa eniten myydyin lääkkeen joukossa vuonna 2007 oli jo kaksi näiden yritysten lääkettä: Johnson & Johnsonin psykoosilääke Risperdal ja Amgenin reumalääke Enbrel. Pidemmällä aikavälillä lupausten pitäisi kuitenkin olla erityisesti pienille ryhmille sopiviksi räätälöidyissä lääkkeissä.

## **2.5 Miksi syöpien lääkehoitoihin kannattaa nyt kiinnittää erityistä huomiota?**

Uuteen geenitietoon perustuvat hoidot on tehnyt ongelmalliseksi uusien lääkitysten erittäin korkea hinta. Perussyitä korkeille hinnoille ovat lääkkeiden kehittämisen korkeat kustannukset ja kehitystyön vaatima pitkä aika. Uuden lääkkeen kehittämiskustannukset nousevat nykyisin monesti jopa miljardin euron tuntumaan käytön turvallisuuden vaatimien laajojen väestötutkimusten vuoksi. Kustannusvaikuttavuuden näkökulmasta yhteiskunnan on kuitenkin usein mielekästä ottaa käyttöön myös suhteellisen kalliit lääkkeet. Kuten lääketeollisuus on viimeaikaisissa kannanotoissaan korostanut, lääkitykset ovat usein kustannusvaikuttavia, kun niitä verrataan hoitoihin, joita ne korvaavat.

Riskinä lääkkeiden kehittämisessä ovat olleet myös kalliit epäonnistumiset, joihin on pakko entistä huolellisemmin varautua. Viime vuosien epäonnistumisista lamaannuttavin oli kipulääke Bextran vetäminen pois markkinoilta. Pfizer-yhtiö veti 7.4.2005 markkinoilta pois tämän suurin kustannuksin kehitellyn lääkkeen, koska sen harvinaisina sivuvaikutuksina esiintyi sydänkohtauksia ja kuolemaan johtaneita ihoreaktioita. Bextran kohtalo on pakottanut lääkkeiden valmistajat entistä tarkemmin tutkimaan lääkkeiden hyvin harvinaisiakin sivuvaikutuksia.



Tähän on ollut ajamassa sekä keskeisen lääkkeitä käyttöön hyväksyvän viranomaisen Yhdysvaltojen ruoka- ja lääkeviraston FDA:n (Food and Drug administration) tiukentunut linja sivuvaikutusten suhteen että varsinkin lääkeyhtiöiden pelko, että ne joutuvat poistamaan Bextran tavoin markkinoilta jo luvan saaneita lääkkeitä.

Harvinaisten sivuvaikutusten tunnistaminen edellyttää hyvin laajoilla väestöryhmillä tehtäviä testejä. Lääkkeiden kehitystyöstä on näin tullut entistäkin kalliimpaa ja enemmän aikaa vievää. Analyttikot ovat selittäneet tapaus Beaxtralla sitä, että FDA hyväksyi lääkekäyttöön vuonna 2006 ainoastaan 18 uutta molekyyliä, kun vuonna 2004 molekyyliä hyväksyttiin 31.

Tappavat syövät muodostavat sivuvaikutusten testauksen erikoistapauksen, koska niiden lääkityksessä voidaan hyväksyä muita lääkkeitä suuremmat riskit. Yhdysvaltojen valvontaviranomainen FDA voi ihmishenkien pelastamiseksi myöntää niille nopeutetun käsittelyn. Niinpä viisi vuonna 2006 hyväksytyistä molekyyleistä liittyi syöpien hoitoon. Uusien lääkkeiden tarkastelussa keskitynkään erityisesti syöpien hoidon mahdollisuuksiin. Jotta voisi perustellusti pohtia tulevan kehityksen mahdollisuuksia, on yleisellä tasolla myös ymmärrettävä, miksi ja miten erityiset lääkkeet vaikuttavat.

Syöpien hoidossa on jo käytössä monia kalliita lääkkeitä, joita tarkastellaan taloudelliselta kannalta luvussa 3. Esimerkkinä mahdollisesta uudesta laajavaikutteisesta hoidosta ja hoidon onnistumisen edellytyksistä tarkastellaan luvussa 3 taloudelliselta ja liitteessä 3 luonnontieteellisestä näkökulmasta estäjägeeni p53:een vaikuttamiseen perustuvia lääkehoitoja. Jotta tarkastelu kuvaisi mahdollisimman hyvin viimeaikaisinta alan teknistä kehitystä, päälähteinä liitteessä 3 ovat alan tuoreet suomalaiset väitöskirjat sekä internetistä löytyvä lupaavia geenejä ja niiden tuottamia proteiineja koskeva tieto.

”p53-tyyppisen” syöpälääkkeen hinnoittelua ja neuvotteluprosessien kautta muodostuneita käyttömääriä vertaillaan harvinaisen perinnöllisen taudin lääkkeiden hinnoitteluun ja käyttömääriin. Suomessa keskustelua kalliista uuteen geeniteknikkaan perustuvista lääkityksistä on käynnistänyt erityisesti perinnöllisen Fabryn-taudin hoito. Tämän harvinaisen taudin entsyymikorvaushoito on maksanut noin 200 000–250 000 € vuodessa. Eduskunnan oikeusasiamiehen päätöksellä julkinen terveydenhuolto maksaa Fabryn-taudin jatkuvan hoidon noin 50:lle tätä vaikeaa tautia sairastavalle.

Luvun 3 tarkastelut liittyen neuvotteluprosesseihin lääkkeiden hinnoista ja hankittavista määristä ovat yleispäteviä, vaikka ne näyttäisivät konkretisoituvan lähitulevaisuudessa erityisesti syöpälääkkeisiin ja perinnöllisiin tauteihin.

### **3 Terveystaloustieteellistä pohdintaa lääkkeiden hinnoittelusta esimerkkeinä tulevaisuuden syöpälääke ja lääke harvinaiseen perinnölliseen tautiin**

#### **3.1 Lääkkeiden hintojen nykyinen määräytymisprosessi Suomessa**

Suomalaisessa terveystaloustieteellisessä tutkimuksessa ei ole kovin paljon kiinnitetty huomiota niihin menettelyihin, joilla lääkkeiden hinta eri käyttäjille Suomessa ja yleisemminkin maailmassa muotoutuu. Kun tarkastellaan Suomen johtavan terveystaloustieteellisen tutkimuslaitoksen Stakesin CHESS:n tuottamia julkaisuja vuosina 2006–2008, missään niissä ei puututa yleisellä tasolla lääkkeiden hinnoittelun kysymyksiin. Myöskään esimerkiksi Helsingin Yliopiston Farmasian tiedekunnassa ei kysymystä ole juuri systemaattisesti käsitelty. Erityisesti uuteen geenitietoon perustuvat kalliit lääkkeet tekevät kuitenkin mielestäni tärkeäksi pohtia terveystaloustieteellisesti lääkkeiden tulevaa hinnoittelua Suomessa.

Lääkepolitiikassa painopiste on ollut perinteisesti ja viime vuosinakin lääkkeiden vaikuttavuuden ja turvallisuuden arvioinnissa. Tämä linjaus on ollut kustannusvaikuttavuuden kannalta hyvin perusteltu. On ollut tärkeää erottaa todella vaikuttavat lääkkeet niistä, jotka tarjoavat marginaalista tai suorastaan olematonta parannusta olemassa oleviin hoitoihin verrattuna. Uusista lääkkeistä ollaan valmiit maksamaan enemmän sen mielikuvan perusteella, että uudet lääkkeet edustavat kehittyneempää lääketiedettä. Näin ollen on todella tärkeää arvioida, onko valmistajan väittämässä todella perää.

Käytännöksi EU-alueella on muodostunut, että vaikuttavuus- ja riskittömyysarvioita tehdään Euroopan Lääkeviraston (EMEA:n) johdolla. Suomen Lääkelaitos, kuten myös muiden jäsenvaltioiden lääkeviranomaiset toimivat EMEA:n kumppaneina ottaen osaa hakemusten arviointiin sekä lääkevalmistajien neuvontaan ja ohjeistukseen. Vaikka todella aikaisempiin hoitoihin nähden radikaalisti vaikuttavammat lääkkeet ovat varsin harvinaisia, Lääkelaitos joutuu kuukausittain käsittelemään noin 2 000 erilaista lääkevalmisteita koskevaa hakemusta. Ne ovat pääosin uusia myyntilupahakemuksia ja markkinoilla olevien lääkkeiden muutoshakemuksia (Salmikangas 2008).

Lääkkeiden hinnan määrittelyssä EMEA:n koordinoimassa toiminnassa ratkaisevassa asemassa on lääkkeen vaikuttavuus suhteessa jo markkinoilla oleviin lääkkeisiin. Käytännössä lääkkeen hinta julkisesti rahoitetulle loppukäyttäjälle määräytyy Suomessa kuitenkin monivaiheisen menettelyn tuloksena (Huttunen 2008, Sosiaali- ja terveysministeriö 2007). Keskeinen lääkkeen hintaan vaikutta-

va taho on EMEA:n kanssa yhteistoiminnassa työskentelevä Lääkkeiden hintalautakunta (Hila).

Lääkkeiden hintalautakuntaan kuuluu seitsemän jäsentä varajäsenineen, jotka sosiaali- ja terveysministeriö nimittää kolmeksi vuodeksi kerrallaan. Varsinaisten jäsenten ja varajäsenten tulee olla korkeakoulututkinnon suorittaneita. Vähintään yhden jäsenen on edustettava lääketieteellistä, yhden farmaseuttista, yhden oikeustieteellistä ja yhden taloudellista asiantuntemusta. Lautakuntaan kuuluu kaksi jäsentä sosiaali- ja terveysministeriöstä ja Kansaneläkelaitoksesta sekä yksi jäsen Lääkelaitoksesta, valtiovarainministeriöstä ja sosiaali- ja terveysalan tutkimus- ja kehittämiskeskuksesta (STAKES).

Lääkkeen kustannuksista annetaan sairausvakuutuslain mukainen korvaus vain, jos Hila on vahvistanut korvattavuuden ja kohtuullisen tukkuhinnan. Tukkuhinta ja korvattavuus ratkaistaan kansallisesti ja erillään myyntiluvasta. Kyseessä on käytännössä enimmäistukkuhinta, josta sairaanhoitopiirit mm. syöpälääkkeiden tapauksessa tyypillisesti etsivät alennuksia (Rajaniemi 2008).

Lääkkeen korvattavuutta ja kohtuullista tukkuhintaa koskevat päätökset tehdään lautakunnan kokouksissa sihteeristön esittelystä myyntiluvan haltijan toimittamaan kirjalliseen aineistoon perustuen. Päätös tukkuhinnasta perustuu lähinnä uusien vaikuttavia aineita sisältävien valmisteiden osalta lautakunnan proviisoreiden ja muilta osin farmaseuttien arvioihin. EMEA:n taustarooli näiden arvioiden teossa on keskeinen.

Hilan tekemän hintapäätöksen lähtökohtana on hakijan tekemä terveystalousselvitys. Käytännössä hinnoittelun perusteet ovat kuitenkin hyvin harkinnanvaraisia. Vertailua lääkkeiden kesken vaikeuttaa se, että yritysten terveystalousselvitykset perustuvat yleensä vertailuun plasebo-valmisteeseen ja uuden valmisteeseen kesken eikä niinkään vertailuihin markkinoilla oleviin lääkkeisiin. Kalleimpia yksikköhintoja on hyväksytty harvinaislääke-statusaan saaneille lääkkeille (Rajaniemi 2008). Niihin kuuluu mm. edellä mainittu Fabryn-tauti. Harvinaislääkkeen kallista hintaa on voitu perustella toisaalta korvaavan lääkkeen puutteella, mutta ilmeisesti myös lääkkeen kehittämiskustannukset suhteessa markkinoiden kokoon on otettu huomioon.

Hinnoitteluprosessin mielivaltaisuudesta kertovat eri maissa toteutetut lääkehintojen yleiset laskut, joihin viitattiin jaksossa 2.4. Tietävästi lähes kaikki lääkkeiden toimittajat hyväksyivät nämä lääkekustannusten jatkuvan lisääntymisen vuoksi toteutetut säästötoimet.

Hilan hinnan määrittelyyn vaikuttavat Suomessa myös Kela ja STM:n Terveys- ja toimeentuloturvaosasto. Kela antaa hintahakemuksista ja niihin liittyvistä selvityksistä lausunnon Hilalle. Kela osallistuu valmisteiden hoidollisen arvon ja kustannusvaikuttavuuden arviointiin myös käsiteltäessä hinnan tai korvattavuuden

muutoksia. Myös STM:n Terveys- ja toimeentuloturvaosasto antaa lausuntoja lääkkeiden hintahakemuksista ja osallistuu erityiskorvattavuutta koskevaan valmistelutyöhön.

Keskeinen käyttämiensä lääkkeiden hintaan vaikuttava taho ovat sairaanhoitopiirien lääkeneuvottelukunnat. Ne laativat peruslääkevalikoimia erikseen tai yhteistyössä. Niillä on keskeinen vaikutus sairaaloissa käytettävien lääkkeiden hintoihin, joita syöpälääkkeet pääasiassa ovat. Toisilleen vaihtoehtoisten valmisteiden valintaan vaikuttaa lääkeyrityksen myyntitarjous. Sairanhoitopiirien on noudatettava lakia julkisista hankinnoista ja sen mukaisesti niiden on valittava kunakin hankintakautena edullisin, pääsääntöisesti halvin tarjottu valmiste. Laki julkisista hankinnoista tekee käytännössä lähes mahdottomaksi poikkeamisen halvimmasta tarjotusta valmisteesta. Eli jos täysin korvaavan geneerisen tuotteen hankinta on sallittua, hintatasoa määrittelevät sen valmistuskustannukset. Poikkeaminen on mahdollista vain hyvin perustelluista syistä ja aina asiantuntijan kirjalliseen lausuntoon perustuen.

Hilan, Kelan ja sairaanhoitopiirien ohella neljäs olennainen julkisiin lääkehankintoihin vaikuttava taho on Lääkehoidon kehittämiskeskus Rohto. Rohto tuottaa pääasiassa julkaistuun tietoon perustuvia lääkkeiden arviointeja, jotka on suunnattu käytännön lääkäreille. Rohdolla on lääkkeiden arvon arvioinnin osaamista ja laaja asiantuntijaverkosto.

Suomalaisessa järjestelmässä keskeisen tehokkuutta ja oikeudenmukaisuutta vähentävä ongelma on ollut lääkkeiden hankinnan monikanavaisuus. Syntyvää vajetta tarkastellaan taloustieteellisesti jaksossa 3.4. Kunnallinen terveydenhuolto voi hankkia ja kustantaa yhdelle henkilölle lääkkeen, jonka toinen joutuu hankkimaan itse. Lääkkeen itse hankkiva voi saada siitä Kela-korvauksen tai vapautua täysin maksuista siltä osin, kuin lääkekustannukset ylittävät säädetyt enimmäistason. Apteekeille on varattu vakio 15 prosentin osuus myyntihinnasta. Erityisesti kalliiden lääkkeiden tapauksessa tämä menettely on tiedostettu varsin ongelmalliseksi (Rajaniemi 2008).

Lääkekustannusten jatkuvasti kasvaessa paineet kehittää lääkkeiden hyväksymis- ja varsinkin hinnoittelumekanismia ovat jatkuvasti lisääntyneet. STM asetti Suomessa tätä tarkoitusta varten selvitysmieheksi professori Jussi Huttusen. Huttunen jätti sosiaali- terveysministeriölle selvityshenkilön lausuntonsa keväällä 2008 (Huttunen 2008).

En lähde varsinaisesti kommentoimaan Huttusen ehdotuksia. Tartun sen sijaan astetta yleisemmällä tasolla kysymykseen siitä, millaisista lähtökohdista voitaisiin päästä sekä lääkkeiden toimittajien että hankkijoiden kannalta edullisempiin ratkaisuihin. Kuinka sopia sekä hintoja että hankittuja määriä siten, että ratkaisut tuottaisivat sekä tuottajien voittojen että 1.1. jaksossa määritellyn PMD-funktion mielessä nykyistä edullisempia hankintaratkaisuja? Pohdin jaksossa 3.4. tällaista

hintojen määräytymisprosessia ottaen lähtökohdaksi uuteen geeniteknikkaan perustuvat tulevaisuuden lääkehoidot. Pohjustan tätä tarkastelemalla ensin lyhyesti eri syöpien nykyistä levinneisyyttä ja merkitystä kuolleisuuden kannalta. Vielä ennen hinnoitteluongelmiin tarttumista teen lyhyen katsauksen uusimpiin syövän lääkehoidon muotoihin ja mahdollisiin uusiin geenitietoon perustuviin lääkkeisiin.

### **3.2 Kuinka syöpään sairastuminen ja syöpäkuolleisuus ovat kehittyneet?**

Suomessa eli vuonna 2004 runsaat 200 000 henkeä, joilla elämän varrella oli todettu syöpä. Uusia syöpätapauksia todettiin noin 26 000 ja syöpään kuoli vuonna 2004 noin 10 000 henkeä. Miehillä havaittiin syöpiä noin 30 % enemmän kuin naisilla. Syöpä oli peruskuolemansyynä noin joka viidennessä kuolemantapauksessa. Niiden henkilöiden, joiden syöpä diagnosoitiin 1995–1999, keskimääräinen elossa olo oli viiden vuoden kuluttua 10 % korkeampi kuin niiden, joilta se analysoitiin 1985–1989. Miesten osalta ko. suhteellinen elossa olo ryhmässä 1995–1999 oli 56 % ja naisten 65 %. (Pukkala ym. 2006).

Syövät eroavat vaarallisuudessa huomattavasti toisistaan. Keuhkosyöpään 1995–1999 sairastuneista miehistä oli viiden vuoden kuluttua hengissä seitsemän prosenttia, kun taas rintasyöpään samana aikana sairastuneista naisista osuus oli 88 %. Rintasyöpä oli naisten selvästi yleisin syöpätyyppi, kun taas yli kaksi kertaa enemmän miehiä kuin naisia sairastui keuhkosyöpään. Tämä ero paljolti selittää erilaisen elinaikaodotteen syövän toteamisen jälkeen miesten ja naisten ryhmässä.

Miesten osalta myönteistä kehitystä eloonjäännissä liioittelee dramaattinen muutos eturauhassyövän varhaisessa havaitsemisessa. Vuonna 2004 eturauhassyöpiä havaittiin noin 4 500 hengellä kun vuonna 1994 niitä havaittiin alle 2 000 hengellä. Vuonna 2004 havaituista miesten syöivistä noin kolmannes oli eturauhassyöpiä. Kuolleisuus tähän ikääntyneiden syöpään kuitenkin laski 1994–2004 kymmenkunta prosenttia (Pukkala ym. 2006).

Suurimmat muutokset syöpäkuolleisuudessa lähimenneisyydessä selittyvät elintavoilla ja syöpäseulonnoilla ja vähemmän hoidoilla. Miesten kuolleisuus keuhkosyöpään väheni yli puolella vuodesta 1985 vuoteen 2003 lähinnä tupakoinnin vähenemisen vuoksi. Naisten kuolleisuuden selvä väheneminen kohdunkaulan syöpään selittyy tehokkaalla syövän varhaisasteiden seulonnalla. Mahasyöpään kuolleisuuden huomattava vähenemistä selittää ilmeisesti pääasiassa terveellisempi ravinto. Vitamiinien puute ja suolatut ja savustetut ruuat lisäävät mahasyöpävaaraa.

Ennaltaehkäisy on ollut halpa tapa vähentää syöpäkuolleisuutta. Uuden biotekniikan kehityksen myötä syöpäkuolleisuuden vähentämiseen on kehittymässä kuitenkin uusi tehokas, mutta mahdollisesti erittäin kallis tapa: geenitietoon perustuvat lääkehoidot.

### 3.3 Uudet syöpien lääkehoidot ja niiden kustannukset

Jotta osaisi riittävän pätevästi arvioida syövän lääkehoitojen uusia mahdollisuuksia ja kustannuksia, on tärkeää ymmärtää syövän syntymekanismeja ja lääkkeiden mahdollisuuksia vaikuttaa niihin. Koska tällainen tarkastelu vaatii melko yksityiskohtaista syventymistä syövän synnyn geneettisiin perusteisiin, tarkastelu esitetään raportin liitteessä 3 ja siihen vain viitataan päätekstissä sopivissa kohdin.

Yli sadan vuoden ajan syövän diagnostiikan kulmakivenä on ollut kudoksenäytteen mikroskooppinen tutkimus. Diagnoosi on perustunut leikkauksessa otettujen kudoksenäytteiden tutkimiseen. Ennen leikkausta kirurgin käytössä on ollut vain melko epätarkkojen kuvantamismenetelmien perusteella tehty arvio kasvaimen luonteesta (Carpen 2006).

Uuden hoitokäytännön lähtökohtana ovat uudet entistä tarkemmat tavat tehdä diagnooseja. Modernien kuvantamismenetelmien avulla näytteenottoneula pystytään ohjaamaan tarkasti pieneenkin kasvaimen kudoksenäytettä varten. Tämä tekee mahdolliseksi tutkia tarkasti kasvainta luonnehtivia geneettisiä muutoksia. Neulaa voidaan myös käyttää suoraan hoidoissa. Science Daily raportoi 22.3.2008 radioaaltoihin perustuvasta hoitotekniikasta (RFA-tekniikka), jolla ei-leikattavissa olevaa keuhkosityövän kasvainta voidaan pienentää neulan kautta annetuilla radioaalloilla niin, että potilaan odotettavissa olevaa elinikää voidaan pidentää jopa kahdella vuodella ([www.sciencedaily.com](http://www.sciencedaily.com)).

Mihin hoitoon päädytään, perustuu ilmeisesti tulevaisuudessa keskeisesti syövän aiheuttaneiden geenivirheiden tarkkaan selvittämiseen (vrt. Abbott 2002). Biosirut ovat työväline, jolla tällaista analyysia voidaan tehdä. Niillä voidaan pienestä kudoksenäytteestä tehdä tarkka analyysi näytteessä aktivoituneista geeneistä. Biosirut tunnistavat näytteessä esiintyvän viestejä välittävän RNA:n. Kirjastovertausta käyttäen biosiruilla saadaan yksityiskohtainen kuva siitä, mitkä geenikirjaston kirjat ovat parhaillaan luettavina kudoksenäytteessä. Tämä riittää jo nyt antamaan hyvän kuvan ja mitä ilmeisimmin vuonna 2015 hyvin monessa yhteydessä yksityiskohtaisen käsityksen siitä, mitkä geenit ovat vaurioituneet. Esimerkiksi eräässä 300 rintasyöpäpotilaan tutkimuksessa tunnistettiin 70 geeniä, joiden yhteinen aktivoitumisprofiili ennusti luotettavasti kasvaimen kykyä lähettää etäpesäkkeitä (Carpen 2006).

Syöpien hoidon tärkein väline on tulevaisuudessa ilmeisesti proteiinit ja muut hoitavat yhdisteet, jotka vaikuttavat suoraan solun vaurioituneeseen geneettiseen säätelyyn. New York Times julkaisi 11.7.2005 ([www.nytimes.com](http://www.nytimes.com)) artikkelin syöpähoitoihin käytetyistä uusista lääkkeistä ja niihin perustuvien hoitojen vuotuisista kustannuksista. Valmistajien patenttien suojaamalla yksinoikeuksilla antamien lääkitysten hinta on artikkelin mukaan toistaiseksi ollut pikemminkin nouseva kuin laskeva. Ensimmäinen tähän ryhmään kuuluva lääkitys oli Bristol-Myers-Squibb:in Taxol, joka sai USA:ssa FDA:n hyväksynnän vuonna 1992. Tähän lääkkeeseen perustuvan hoidon kustannuksiksi New York Timesin artikkeli esitti \$4,000 vuodessa. Vuoden 1998 jälkeen hyväksytyjen lääkkeiden, joista ensimmäisten patenttisuojat loppuu vasta vuoden 2015 vaiheilla, vuotuisiksi hoitokustannuksiksi artikkeli esitti seuraavat

- \$20.000 vuodessa Herceptin, valmistaja Genentech /de Roche
- \$54.000 vuodessa Avastatin (Suomessa bevasitsumabihoito), valmistajana Genentech/ de Roche
- \$31.000 vuodessa Terceva (Suomessa tuotenimi Tarceva), valmistajana Genentech/ de Roche
- \$25.000 vuodessa Thalidomiini, valmistajana Celgene
- \$100.000 vuodessa Erbitux, valmistajina Bristol ja ImClone Systems.

Räätälöityjen hoitojen hinnoittelun kannalta varsin kiinnostava on 1960-luvun alun kohulääke Thalidomiini. Tämä lääke vedettiin aikoinaan pois markkinoilta, koska sen todettiin aiheuttavien vaikeita epämuodostumia sikiöissä. Syöpähoitojen kannalta edullinen verisuonten kehityksen estyminen oli epämuodostumien keskeisenä syynä. Kun nyt ymmärretään varsin hyvin, mistä Thalidomiinin haitalliset sivuvaikutukset johtuivat, lääke on voitu ottaa uudelleen käyttöön erityisryhmälle sopivana syöpälääkkeenä – kalliilla hinnalla.

Herceptin on ollut ilmeisesti yllä mainituista lääkkeistä toistaiseksi taloudellisesti tuottavin. Vuoden 2006 viimeisellä neljänneksellä se tuotti de Rochelle 3,16 miljardia dollaria New York Timesin (16.3.2007) mukaan. Herceptinin vuoden 2006 lähes 12 miljardin dollarin myyntiä voidaan rinnastaa Atkinsin arvioon vuonna 2006 patenttisuojansa menettäneistä lääkkeistä (19 miljardia dollaria).

Herceptin vaikuttaa kasvutekijöitä vastaanottavaan Her2-geeniin (lähemmin liite 3). Viime vuosina on markkinoille tullut toisia samaan kohteeseen vaikuttavia lääkkeitä. New York Timesin (16.3.2007) mukaan Herceptinin kilpailijaksi/ täydentäjäksi on tullut uusi FDA:n viime vuonna hyväksymä Glaxo-yhtiön lääke Tykerb. FDA on hyväksynyt lääkkeen käytettäväksi yhdessä toisen de Rochen uuden lääkkeen, Xelodan kanssa niillä Her2-geenin vauriosta kärsivillä rintasyöpää sairastavilla potilailla, joihin Herceptin ei ole tehonnut. Kokeissa on osoi-

tettu, että tämä hoito hidastaa taudin etenemistä loppuvaiheeseen keskimäärin noin 8,4 kk kun pelkkä Xelodan-hoito pidentää siirtymävaihetta keskimäärin 4,4 kuukautta. Yhden analytikkoarvion mukaan Tykerb tuottaisi Yhdysvaltojen markkinoilta Glaxolle vuonna 2010 noin 250 miljoonan dollarin ja vuonna 2015 1,1 miljardin dollarin tulot eli tuntuvasti vähemmän kuin mitä Herceptin nyt tuottaa. On pääteltävissä, että vaikean rintasyövän käsittelyssä on odotettavissa vielä uusia Tycerbin kaltaisia edistysaskelia, jotka edelleen lykkäävät kuolemaa.

Yhteinen piirre kasvutekijöiden vastaanottoon vaikuttavan Herceptinin ja sitä täydentävien lääkkeiden sekä kasvutekijöiden lähettämistä estävän (lähemmin liite 3) Avastinin välillä on, että menestyksellinen hoito edellyttää yleensä lääkkeen jatkuvaa käyttöä. Jos solumyrkyt eivät onnistu pysäyttämään syöpäsolukon kasvua tai ei olla varmoja siitä, että kaikki lisääntymiskykyiset syöpäsolut ovat kuolleet (kuten yleensä ei voida olla varmoja), lääkehoitoa on mielekästä jatkaa.

Yksin käytettynä nyt käytössä olevat geenitietoon perustuvat syöpälääkkeet yleensä vain lykkäävät kuolemaa. Jotta voitaisiin puhua syövän etenemisen pysyvistä pysäyttämistä, tarvitaan ilmeisesti monien lääkkeiden ja muiden hoitojen yhdistelmiä. Syöpien kasvun pysäyttämässä onnistuvat hoidot voivat pitkän päälle perustua moniin tapoihin vaikuttaa syöpien kasvun kannalta avainasemassa olevien p53:n ja pRB-geenien säätelmiin reitteihin (lähemmin liite 3). Erittäin tärkeää on myös löytää sellaisia vaikuttavia proteiineja tai geenien toimintaan vaikuttavia aineita, joilla on mahdollisimman vähän haitallisia sivuvaikutuksia. Yhdestä erittäin lupaavasta p53-geenin toimintaa vähäisin sivuvaikutuksin edistävistä pienehköistä molekyylisistä – MI-219 – raportoi Yhdysvaltojen National Academy of Sciences verkkosivuillaan 3.3.2008 ([www.sciencedaily.com](http://www.sciencedaily.com)).

Periaatteessa voitaisiin ajatella, että jos tunnistetaan kaikki ensimmäisessä syöpäsolussa esiintyvät geenivirheet, voitaisiin täsmällisesti päätellä millaisesta syövästä on kyse, ja ottaa käyttöön ko. syöpätyyppiin parhaiten sopiva lääkitys tai muu hoito. Tämä olisi mahdollista, jos kaikki yhden syöpäsolun ”perilliset” olisivat täydellisesti toistensa kaltaisia eli klooneja, Varsinkin levinneiden syöpien tapauksessa tilanne on kuitenkin monimutkaisempi. Syöpäkasvain tyypillisesti vaurioittaa mekanismeja, joka solussa jatkuvasti korjaa siinä syntyviä mutaatioita eli solun DNA:n vaurioitumisia (Isola 2007). Niinpä syöpäsolut muuntuvat jatkuvasti. Täsmälääkityksen ongelma on, että parhaiten menestyvät ne muuntuneet solut, joihin lääkitys ei pure. Tämä lienee yksi syy siihen, että määrättyä geneettistä vauriota hoitavat lääkitykset tai muut hoidot antavat yleensä vain väliaikaisen avun.

Tunnettujen geenivirheiden perusteella WHO jo nyt jaottelee rintasyövän yli kymmeneen alatyyppeihin. Mahdollisesti jopa satoihin erilaisiin tyypeihin luokiteltavien syöpien hoito monien patenteilla suojattujen lääkkeiden ”koktaileilla”, ei mitä todennäköisimmin tule olemaan halpaa. Toki kustannuksia vähentää se,



että tulevaisuudessa ei ehkä tarvita nykyisessä määrin muita hoitomuotoja kuten säteilytystä ja leikkauksia.

### **3.4 Uuteen geenitietoon perustuvien lääkitysten kustannuskehityksen terveystaloustieteellistä analysointia**

Yleisesti ottaen lääkkeestä tulevaisuudessa maksettava hinta riippuu ainakin seuraavista tekijöistä:

- 1) Perustuuko kuolemaan johtavien tai vaikeasti vammauttavien kansantautien lääkehoito tulevaisuudessa moniin pienille hoidettavien ryhmille geenitietojen perusteella räätälöityihin hoitoihin vai harvoihin suuriin potilasryhmiin vaikuttaviin hoitoihin?
- 2) Onko lääkkeen käyttäjät sitoutettu tai totutettu lääkkeen käyttöön sen testausvaiheessa?
- 3) Tehoavatko hoidot lähes samalla tavalla kaikkiin niistä hyötyviin vai hyötyvätkö potilaat hoidosta eri tavoin?
- 4) Missä määrin lääkkeiden valmistajien kilpailu voi alentaa hoitojen hintaa? Miten yritykset voivat suojata hoitojaan patenteilla ja ovatko hoidot toisiaan täydentäviä vai korvaavia?
- 5) Ovatko kyseessä parantavat tai kuolemaa väliaikaisesti lykkäävät hoidot vai pitkäaikainen lääkintä/hoito?
- 6) Perustuuko lääkkeen hinnoittelu potilaan maksuvalmiuteen vai neuvotteleeko jokin taho potilaiden puolesta lääkkeiden hankinnan rahoittaen sen esimerkiksi verovaroin?

Hoitojen kustannuskehityksen kannalta ensimmäinen kysymys, jota myös toinen ja kolmas kysymys sivuavat, vaikuttaa nyt olennaisimmalta. On ymmärrettävää, että tehoavista, pienien käyttäjäryhmien patenteilla suojatuista lääkkeistä, joista edellä mainittiin lääkekustannuksista keskustelun Suomessa avannut Fabryntaudin lääkitys, peritään erityisen korkeita maksuja. Ne eivät houkuttele kilpailevien tuotteiden kehittämiseen. Voittojensa turvaamiseksi lääkeyritysten kannattaa ainakin lyhyellä tähtäimellä vastavuoroisesti välttää ”toistensa tonteille menemistä”. Miksi ryhtyä jopa joskus kymmenen vuotta vaatimaan kalliiseen kehitys- ja testausprosessiin riittävän erilaisen tuotteen kehittämiseksi, jos tarjolla on toisia vähän kilpailtuja kohderyhmiä lääkkeiden kehittelylle? Lupaavimpia mahdollisuudet saada katetta ovat, jos pieniä – mutta ei liian pieniä – tehokkaasti hoidettavia erityisryhmiä löytyy seuraavia ominaisuuksia omaavasta tautityypistä:

- taudista kärsivät myös lapset ja työikäiset
- taudin menestyksellisestä hoidosta riippuu jääminen henkiin ja
- tautia sairastavalle erityisryhmälle ei ole aikaisemmin ollut käytettävissä tehokkaita hoitoja.

Esimerkkejä tällaisista taudista ovat kuolemaan ilman hoitoa johtavat perinnölliset taudit. Harvinaisimmassa niistä (mm. erityiseen suomalaiseen tautiperintöön kuuluvissa) kuitenkin hyötyjäryhmät ovat niin pieniä, etteivät ehkä edes Fabryn tautiakin korkeammat lääkitysten hinnat riitä taloudellisesti kannattavaan valmistukseen. Taloudellisesti lupaavimman kohteen näyttäisivät tarjoavan hallitsemattomiksi riistäytyneet syövätkä. Erityisen haastavia kohteita muodostavat keuhkasyöpä, maksasyöpä ja haimasyöpä, joista on nykyisin taudin toteamisesta viiden vuoden jälkeen hengissä alle kymmenen prosenttia. Pieniä edistysaskeleita onkin jo saavutettu keuhko- ja haimasyövän lääkityksessä (Bevasitsumabihoito tai Avastin ja Tarceva). Uusin lupaus on edellä viitattu geeniin p53 vähäisin sivuvaikutuksin vaikuttava MI-219.

Voittoa tavoittelevia yrityksiä kiinnostavia pieniä hoidettavien ryhmiä on ilmeisesti vaikeampi tulevaisuudessakaan tunnistaa Suomen ”pahimman tappajan” sepelvaltimotaudin osalta. Tosin on tunnistettu geenejä, jotka erityisesti vaikuttavat plakkien muodostukseen verisuonten seinämiin. On myös tunnistettu geenejä, joihin kohdistuvilla toimilla voitaisiin ainakin periaatteessa vaikuttaa diabetekseen, Alzheimerin tautiin ja Parkinsonin tautiin.

Verrattuna lääkkeeseen, josta vain pieni käyttäjäryhmä voi hyötyä, tilanne on aivan toinen, jos löytyy suureen käyttäjäryhmään tai moneen tautiin tehoava lääke, joka on vaihtelevassa määrin hyödyllinen eri potilaille. Sellainen saattaisi olla geeni p53:en perustuva hoito, jonka mahdollisuuksia on käsitelty laajahkosti liitteessä 3. Esimerkiksi varsin lupaavalta vaikuttava MI-219 saattaisi olla peruslääke, joka kuuluu useimpiin ”lääkekoktaileihin”. ”Lääkekoktailit” voitaisiin räätälöidä parhaiten sopiviksi tietystä biosirulla yksilöidystä geenivirheestä kärsivälle. Lääkkeelle muodostuu melko loiva kysyntäkäyrä perustuen siihen, miten kustannusvaikuttavuuden kynnsarvon ylittävät hyötyvät siitä.

Seuraavassa tarkastelen yleistä lääkkeiden hankinnan ja hinnoittelun ongelmaa kahdella esimerkillä, joista käytän nimiä ”Fabryn-tautilääke” ja ”p53-lääke”. Nykyisin markkinoilla olevat ja ilmeisesti myös tulevat uuteen geenitietoon perustuvat lääkkeet muistuttavat näitä kahta perustyyppiä tai asettuvat niiden väliin.

”Fabryn tautilääkkeen” peruspiirteet:

- Pieni käyttäjäryhmä.
- Vain tämä ryhmä hyötyy.
- Väestöttestaukset tarjoavat vaikuttavan lääkkeen tapauksessa suurelle osalle tautia sairastavista testausvaiheessa hyvin edullisen hoidon. Kun lääke hyväksytään käyttöön, sen hinta nousee erittäin korkeaksi. Hinta laskee, mutta ei usein paljon, kun tuote vapautuu sen valmistuksen kannalta keskeisistä patenteista.

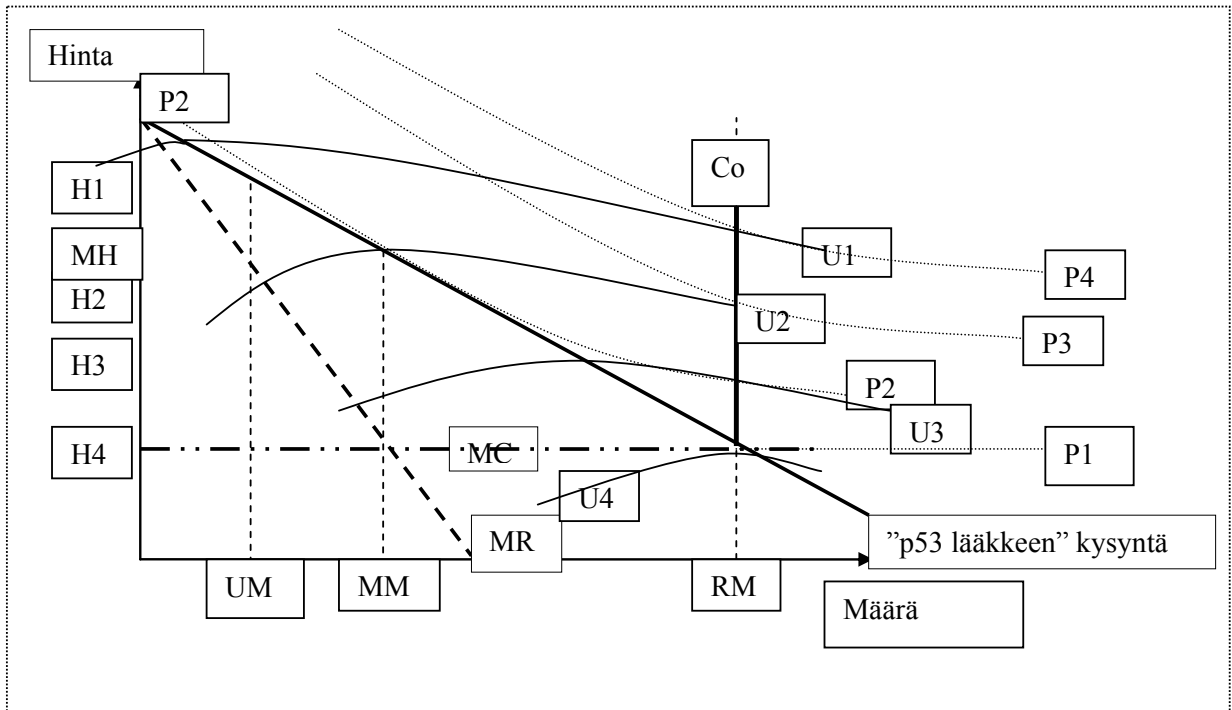
- Valmistavalla yrityksellä on täydellinen monopoli niin kauan kuin tuotteen valmistuksen kannalta keskeiset patentit ovat voimassa. Perustuen erityiseen tietotaitoon monopolivoima säilyy osittaisena myös patenttien voimassaolon loppuessa.
- Kyseessä on lääke, joka on potilaan hengissä säilymisen kannalta keskeisen tärkeä.

”p53-lääkettä” luonnehtivat seuraavat piirteet:

- Suuri käyttäjäryhmä.
- Käyttäjät hyötyvät kustannusvaikuttavuuden mielessä hyvin eri tavoin.
- Väestöttestaukset eivät sitouta edullisina lääkkeen käyttöön, vaikka valmistaja voi markkinointimielessä tarjota mahdollisuuksia vaikuttavuuden toteamisen kannalta vähemmän olennaiseen edulliseen kokeiluun.
- Ensimmäisellä valmistajalla on lyhytaikainen täysi monopoli. Sitä kuitenkin uhkaavat kilpailijoiden kehittämät täydentävät ja osittain korvaavat tuotteet. (vrt. Herceptin edellä).
- Liittyen siihen oletukseen, että hoidosta voidaan hyötyä hyvin eri tavoin, hoito voi sopia myös niille, joihin perinteiset edulliset hoidot tehoavat.

Aloitin hinnoittelun kannalta varsin kiintoisasta ”p53-lääkkeestä”. Jaksossa 2.1. (s.10) määrittelin 15D-menetelmään nojaavan PMD-funktion, jolla lääkkeen kysyntä voidaan esittää yksiselitteisesti liittäen sen kysynnän yleiseksi kriteeriksi määriteltyyn kustannusvaikuttavuussuhteeseen. Kuviossa 3.1 on esitetty ”p53-lääkkeen” julkinen kysyntä suorana, missä kysynnän hintajousto on korkea eli kysytty määrä riippuu voimakkaasti hinnasta.

Kuvio 3.1 Monikäyttöisen ”p53 lääkkeen” hankinnan kysytyn määrän suhteen rationaalinen *ex post* sopimussuora (Co) ja erilaiset neuvottelujen lähtökohtahinnat (H1, H2, H3 ja H4)



Kuvioon on piirretty katkoviivana toimittajan kysyntäsuoralta toimittaman määrän rajatuottosuora MR. Kuviossa vaakasuora tummennettu toisenlainen katkoviiva kuvaa lääkkeen valmistuksen vakioksi oletettua yksikkökustannusta. Tämä on samalla tuottajan MC:llä merkitty marginaalikustannusten suora. Alkuperäislääkkeiden MC on tyypillisesti huomattavasti alhaisempi kuin lääkkeestä perittävä hinta, jonka pitää kannattavan tuotannon tapauksessa peittää myös kehittämissuoraukset. Itse asiassa tuottojen pitää riittää kattamaan myös yrityksen epäonnistuneisiin hankkeisiin upottamat varat. Yrityksen kannattaa kuitenkin periaatteessa myydä kaikki lääkkeet, joista se saa vähintään ”pillereiden valmistuskustannuksensa” takaisin, jos tämä ei vaikuta korkeammalla hinnalla tapahtuvaan myyntiin.

Kun valmistukseen liittyvät patentit umpeutuvat tai jos julkinen ostaja hyväksyy patenttien kiertämisen esimerkiksi hyväksymällä lääkevalmisteen toisella, vain vähän poikkeavalla tavalla tapahtuvan valmistuksen, päädytään markkinoihin, jossa alkuperäistuotteet ja generiset lääkkeet kilpailevat. Tällaisilla markkinoilla alkuperäisvalmisteen kysyntäkäyrä (tai havainnollistavassa esimerkissä suora) asettuu selvästi lähemmäs alkuperäistä MC-käyrää (suoraa), mutta ei yleensä yhdy siihen. Lievän monopolivoiman säilymistä voidaan perustella sillä, että alkuperäislääkkeen valmistaja tuntee paremmin valmistustekniikan ja voi hyödyntää vakiintuneita asiakassuhteita ja alkuperäislääkkeen tunnettua brandia. Joskus

tosin käy niin, että geneerisen tuotteen valmistaja on kehittänyt alkuperäisvalmistajaa taloudellisemman tuotantotavan.

Kuviossa 3.1. lähdetään tilanteesta, missä yksi p53-tyyppisen lääkkeen toimittaja neuvottelee toimitettavasta määrästä ja hinnasta yhden julkisen ostajan kanssa. Oletetaan lisäksi, että lääkkeen toimittajalla on täydellinen monopoli lääkkeen toimittamisessa. Tietyn tuotemerkki-lääkkeen osalta tämä on tyypillinen tilanne, vaikka toki usein esiintyy paljon rinnakkaisia tai samoin vaikuttavia lääkkeitä. p53-lääkkeen tapauksessa vaihtoehtoja ovat myös muut syövän käsittelytavat, kuten sädehoito. Hyötymisen asteet vaihtelevat suuresti, mutta hyötyjiä on paljon eli loivasti laskeva kysyntäsuora on perusteltu.

Oletetaan, että sekä ostaja että myyjä hyväksyvät neuvottelujen lähtökohdaksi toimittavan määrän  $RM$ . Kutsun tätä määrää yhteiskunnallisesti rationaaliseksi, koska oikeille henkilöille toimitettuna, lääkkeen saavat tässä tapauksessa kaikki ne henkilöt, jotka hyötyvät siitä vähintään tuottajan rajakustannuksen verran. Koska lähtökohtana on PMD-kysyntä, terveydenhuollon hankinnoilta edellytettävä QALY/kustannus -ehto täyttyy myös vähiten hyötyvän osalta. Kirjallisuudessa tällaista pareto-optimaalisiin hankintoihin johtavaa määrätarkaisua on kutsuttu myös nimellä vahvasti tehokas (strongly efficient). Kyseessä on pelkästään neuvottelujen lähtökohta, josta kumpikin osapuoli voi neuvottelujen kulussa ilmoittautua vetäytyvänsä, jos lääkkeen yksikköhinnasta ei päästä yksimielisyyteen.

Käytävää hintaneuvottelua rajaavat viisi hintatasoa, jotka luonnehtivat yhteiskunnallisesti rationaalista sopimussuoraa  $Co$ . Näihin hintatasoihin päästään tarkastelemalla ostajan samahyötykäyriä ja myyjän samatuottokäyriä. Kuviossa on esitetty lääkkeen ostajan samahyötykäyrät  $U_1$ ,  $U_2$ ,  $U_3$  ja  $U_4$ . Hyödyt kasvavat järjestysnumeroiden kasvaessa ja hyötykäyrien maksimit ovat kysyntäsuoralla. Kuviossa 3.1. ovat myös lääkkeen toimittajan samatuottokäyrät  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$  ja  $P_4$ . Tuotot myös kasvavat järjestysnumeroiden suuntaan. Kaikki samatuottokäyrät ovat määrän suhteen laskevia lukuun ottamatta alinta  $P_1$ :stä joka kulkee kysyntäsuoran ja rajakustannussuoran leikkauspisteen kautta. Tällä hintatasolla tuotto on kaikilla määrillä nolla, eli  $P_1$  yhtyy marginaalikustannusten suoraan.

Voidaan luontevasti olettaa, että hintaneuvottelujen yksi lähtökohta on kysyntäsuoralla toimittajan voitot kysyntäsuoralla maksimoiva monopolihinta  $MH$ , johon liittyy toimittu määrä  $MM$ . Myöhemmin Suomen lääkemarkkinoita tarkastellen voidaan kuitenkin päätellä, että lähtökohtahinta neuvotteluille saattaa olla vieläkin korkeampi. Näin on, jos toimittaja voi toivoa, että neuvottelujen kariutumisen monien ostajien lukuun toimivan hankkijan kanssa antaa hänelle mahdollisuuden neuvotella erikseen pienten ostajien kanssa, esimerkiksi lähtökohtana alennukset valtakunnallisen hintalautakunnan asettamaan lääkkeen listahintaan. Jos tuottaja voi jakaa p53-tyyppisen tuotteensa markkinat tuotteesta eri tavoin hyötyviin ostajiin, hänen kannattaa tavoitella listahinnaksi  $MH$ :ta korkeampaa

hintaa. Tätä hintaa merkitään kuviossa H1:llä. Myyjän tiukka pitäminen kiinni monopolihintaa korkeammasta listahinnasta tarkoittanee käytännössä kuitenkin yleensä neuvottelujen katkeamista. Näin erityisesti, jos ostaja on vakuuttunut siitä, että myyjän voitot kysyntäsuoralla maksimoiva hintaratkaisu on MH.

Yhteiskunnallisesti rationaalisen toimitusmäärän RM sopimussuoralla on monia, Pareto-mielessä parempia monopoliratkaisua, eli ratkaisuja, jotka ovat sekä toimittajan että ostajan kannalta edullisempia kuin määrän MM toimittaminen hintaan MH. Nämä ratkaisut asettuvat hintatasojen H2 ja H3 väliin. H2 on hintataso, jolla julkinen ostaja hyötyy määrällä RM yhtä paljon eli U2 kuin hankkiessaan monopolihinnalla MH määrän MM. Tuottaja hyötyisi tässä tapauksessa enemmän eli P3:n verran. H3 puolestaan on hintataso, jolla toimittaja hyötyy toimituksesta RM yhtä paljon toimituksesta MM hinnalla MH. Ostaja hyötyy tässä tapauksessa enemmän eli U3:n verran.

Vain hyvin heikon neuvotteluaseman tai väärät tiedot tuotteen vaikuttavuudesta omaava ostaja voi suostua monopolihintaa korkeampaan hintaan yhteiskunnallisesti rationaaliselle toimitusmäärälle RM. Oletetaan, että oikeat tiedot lääkkeen vaikuttavuudesta omaava ostaja saa ne, jotka PMD-funktion mielessä hyötyvät tuotteesta yli hinnan MH sille kannalle, että hinta ei saa ylittää MH:ta. Tällöin ostajalla ei ole syytä suostua tätä korkeampaan hintapyyntöön. Päinvastoin ostaja voi uhata lähellä H4:ää olevalla hinnalla, varsinkin, jos lääke voidaan helposti korvata jollain toisella/toisilla muilta, toimittajilta hankittavilta valmisteilla. Matalin hinta, johon tuottaja voi edes periaatteessa suostua on H4, joka juuri ja juuri peittää toimituskustannukset, mutta ei lainkaan lääkkeen kehittelyyn käytettyjä kustannuksia.

Edellä on jo alustavasti viitattu lääkkeiden hinnoittelumenettelyihin Suomessa. Seuraavassa tarkastellaan astetta systemaattisemmin suomalaista lääkkeiden hinnoittelu- ja hankintamenettelyä kuvion 3.1. lähtökohdista. Kuten tämän luvun alussa todettiin, keskeinen piirre suomalaisessa järjestelmässä on, että hinnoista neuvotellaan monessa vaiheessa. Valtakunnallinen hintalautakunta määrittelee enimmäishinnan, jota suurempaa hintaa myyjä ei voi vaatia asiakkaalta. Kuvion merkinnöillä voidaan olettaa, että tämä hintataso on lähellä monopolihintaa MH. Se lienee vain harvoin monopolihintaa alempi, koska markkinoiden differentiointiin ja myöhemmin esitettävillä Kela-korvaukseen liittyvillä perusteilla lääkkeen toimittajan kannattaa tavoitella korkeampaa enimmäishintaa.

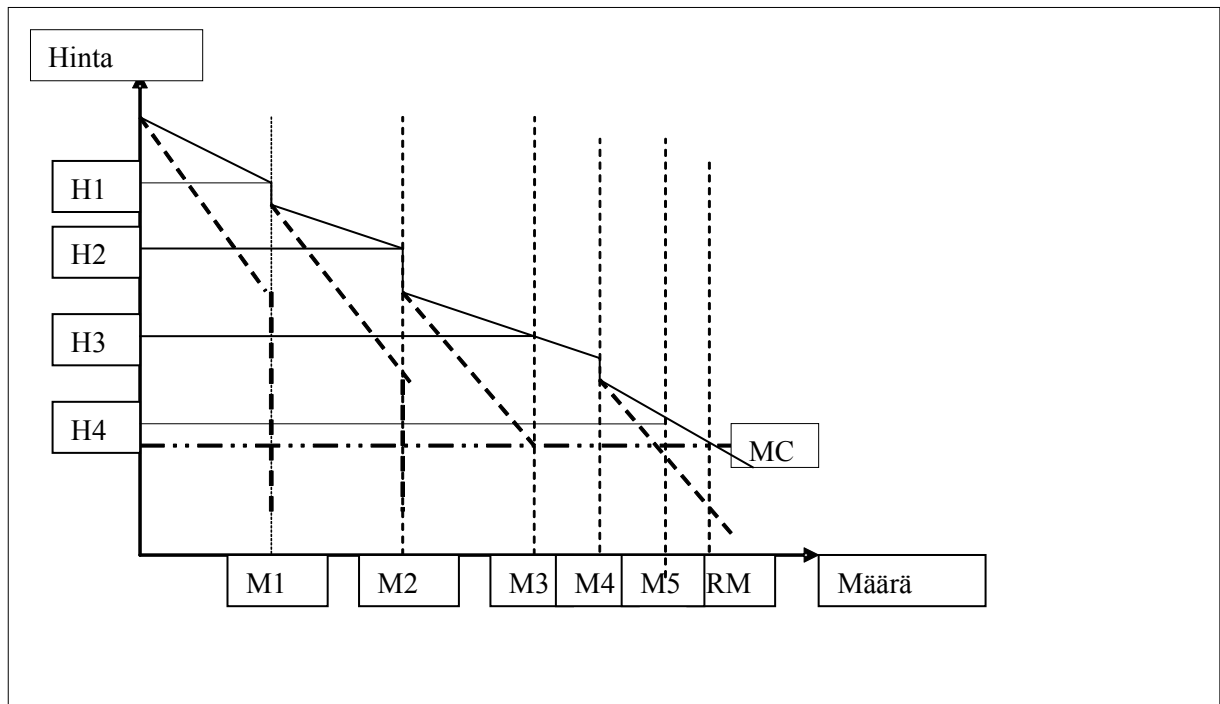
Markkinoiden eriytyminen osamarkkinoihin, joilla lääkettä myydään eri hintoihin, voi toteutua käytännössä esimerkiksi siten, että ostajat voivat neuvotella alennuksista listahintaan liittyen erilaisiin hyötymisiinsä lääkkeistä tai ehdolla, että he eivät kerro muille saamistaan alennuksista. Myyjä voi näin päästä siihen, että lääkkeistä enemmän hyötyvät tai neuvotteluvoimaltaan heikommat maksavat siitä enemmän.

Tarkastellaan tapausta, missä toimittaja neuvottelee neljän, lääkkeistä eri tavoin hyötyvän ryhmän edustajien kanssa. Oletetaan, että markkinat ovat aidosti erilliset siten, että lääkkeen toimittaja voi neuvotella lääkkeen hinnasta kunkin ryhmän kanssa ilman, että toisen ryhmän kanssa neuvoteltu tulos vaikuttaa tulokseen.

Tilannetta on havainnollistettu kuviolla 3.2. Kuvion tummennetut katkoviivat viittaavat monopolitoimittajan rajatuloihin neljällä erillisellä markkinalla. Kuviossa on yksinkertaisuuden vuoksi oletettu, että kaikki korkeamman hyötymisen ryhmään kuuluvat hyötyvät enemmän lääkkeestä kuin seuraavaan hyötöjäryhmään kuuluvat. Perusargumentointi ei kärsi tästä yksinkertaistavasta oletuksesta, kuten ei myöskään siitä, että hyötyminen ryhmän sisällä alenee lineaarisesti.

Kuviossa ”p53-lääkkeen” toimittaja perii eniten hyötöyvältä ryhmältä hyväksytyt maksimitukkuhinnan tai tarjoaa vain vähäisen alennuksen. Hintatasolla H1 julkisen ostajan kannattaa hankkia lääkitys kaikille eniten hyötöyvään ryhmään, esimerkiksi haimasyöpää sairastavien ryhmään kuuluville. Julkisen ostajan kannattaa myös ostaa kaikille toisiksi eniten hyötöyville – sanokaamme keuhkosityöpää sairastaville – lääke hinnalla H2. Sen sijaan monopolihinnoittelu rajoittaa hankintoja kolmannessa – sanokaamme paksusuolen syöpää sairastavien – ryhmässä. Tälle toimittaja tarjoaa lääkettä hinnalla H3 eli hinnalla, jossa rajatulot ja kustannukset tällä markkinalla ovat yhtä suuret. M3:n ja M4:n välillä hyötöyville ei tässä tapauksessa lääkettä hankita. Selvästi kollektiivisesti epärationaalisesti lääke hankitaan sen sijaan edellisiä vähemmän hyötöyville eli välille M4-M5 hyötöymisessä asettuville, koska he saavat lääkkeensä toisilta – sanokaamme rintasyöpää sairastavien – markkinoilta. Kollektiivisesti epärationaalista tai tehokkuutta alentavaa on myös, että välillä M5-RM hyötöyvät eivät saa lääkettä.

Kuvio 3.2 Monikäyttöisen ”p53 -lääkkeen” hinnoittelu markkinoilla, jossa lääkettä myydään eri käyttöihin tai eri ostajille eri hintoihin



Kuvio osoittaa selkeästi, että erillisten markkinoiden malli yhdistettynä monopolihinnoitteluun ei johda yhteiskunnallisesti rationaaliseen (vahvasti tehokkasaan) ratkaisuun. Häviävä osapuoli verrattuna yhden toimittajan ja yhden julkisen hankkijan malliin on ennen muuta julkinen hankkija, mutta myös toimittaja voisi lisätä voittojaan. Toimittajan kannalta edullisin ratkaisu olisi käydä vielä erityiset neuvottelut lisähankinnoista kahdella vähiten lääkkeestä hyötyvällä markkinalla. Julkisen hankkijan kannattaa sen sijaan pyrkiä käymään neuvottelut samaan aikaan kaikista toimituksista. Olettaen, että hinta H2 on yhdistettyjen markkinoiden monopolihintataso, julkisella toimijalla on hyvät edellytykset vähentää hankintahintaa eniten hyötyvien ryhmässä samalla, kun se voi taivuttaa toimittajan antamaan lääkkeen kaikille siitä enemmän kuin rajakustannuksen hyötyville eli määrälle RM.

Käytännössä toimitettavien määrien suhteen täydellistä yhteiskunnallista rationaalisuutta on mahdotonta saavuttaa Suomen nykyisessä lääkkeiden hankintajärjestelmässä ja ilmeisen vaikeasti myös maailman laajuisesti. Tätä indikoivat varsin hyvin läpi menneet yleiset lääkkeiden hintojen laskut eri puolilla maailmaa, joita tarkasteltiin jaksossa 2.4.

Suomessa erityinen peruste toimitusten yhteiskunnalliseen epärationaalisuuteen on lääkkeiden toimittamisen monikanavaisuus. Kuntien rahoittamat lääkehankinnat tarjoavat tulevaisuudessa parhaat mahdollisuudet yhteiskunnallisesti rationaa-



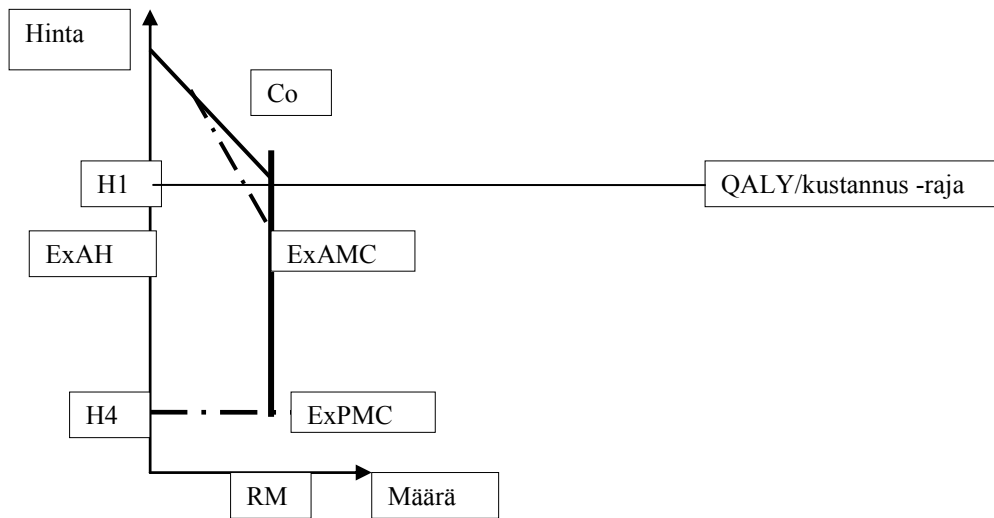
lisiin ratkaisuihin. Kuntien lääkehankinnat ovat kerättävissä yhteen esimerkiksi yliopistollisten sairaanhoitopiireittäin tai erikoissairaanhoidon erityisvastuualueittain (erva-alueiden). Lääkkeiden hankinnan vastuut voidaan jakaa erva-alueiden kesken. Tietty erva-alue voi ottaa tietyn lääkkeen hinta/määrä -neuvottelut vastuulleen toisten erva-alueiden puolesta. Tämän suuntaista kehitystä on myös ollut jo havaittavissa.

Yhteiskunnallista rationaalisuutta tai ratkaisujen vahvassa mielessä tehokkuutta on sen sijaan lähes mahdotonta saavuttaa, kun kansalaiset itse hankkivat Kelan tuella lääkkeitä apteekkeista. Yhteiskunnallista tehottomuutta p53-tyyppisten kalliiden lääkkeiden tapauksessa lisää vielä erityisesti se, että kansalaisten lääkehankinnoille on määritelty omavastuun katto. Sekä lääkkeen toimittajalle ja apteekille on erittäin edullista myydä lääke asiakkaalle korkeimmalla sallitulla tukkuhinnalla lisättynä sallitulla apteekin 15 prosentin osuudella. Asiakas on valmis ostamaan kalliit lääkkeensä, vaikka hän hyötyisi niistä vain melko vähän, koska kulut menevät omavastuun katon jälkeen julkisen ostajan piikkiin. Hoitoprosessissa henkilö, jonka etuihin ei kuulu kalliilla hinnalla toimittaminen, on asiakasta hoitava lääkäri. Hippokrateen periaatteita noudattavalle lääkärille kuitenkin yleensä riittää, että potilas ylipäättään hyötyy lääkkeestä. Hänellä on harvoin selkärankaa ilmoittaa potilaalle, että julkisen sektorin QALY/kustannus-kriteerillä tämä ei ole oikeutettu lääkkeen hankintaan. Joka tapauksessa sinnikäs potilas varmasti lopulta löytää tarvittavan reseptin kirjoittajan.

Se, että julkista kokonaisrahoitusta vastaavaa QALY/kustannus -kriteeriä rikotaan tai että hoidettavien yhteiskunnallisesti rationaalista määrää RM ei saavuteta, tarkoittaa PMD-funktiossa tarvetta nostaa QALY/kustannus -kriteeriä verrattuna rationaaliseen ratkaisuun. Olettaen, että nousevat Kela-korvaukset rahoitetaan vähentämällä kuntien valtionapuja, moni lääkkeestä Kela-korvauksen saajaa enemmän hyötyvä voi jäädä ilman sitä. Tosin potilaansa etua ajava kunnallinen lääkäri voi ohjata todella hyötyvän potilaan Kela-korvausten käyttäjäksi. Asiakas maksaa tästä kuitenkin varsin suuret vuotuiset ”lunnasrahat”. Pienituloiselle, lääkkeestä todella hyötyvälle, tämä voi olla riittävä syy olla hankkimatta lääke.

Seuraavaksi siirryn tarkastelemaan ”Fabryn tauti” -tyyppistä lääkettä, josta hyötyy vain pieni käyttäjäkunta. Toisin kuin moniin tarkoituksiin sopivan ”p53-lääkkeen” tapauksessa, tällaisten lääkkeiden osalta lääkkeen hankintaa on mielenkiintoista tarkastella myös ex ante, eli ennen kuin lääke on markkinoilla. Suomen oloissa uuteen geenitietoon perustuvien lääkkeiden ex-ante tyyppinen tarkastelu on erityisen tärkeää. Suomalaiset altistuvat monille suomalaiseseen geeniperintöön perustuviin harvinaisiin tauteihin, joihin voitaisiin kehittää entsyymikorvaushoitoon perustuva lääkitys. Koska lääkeyhtiöillä ei ehkä ole riittävä taloudellista intressiä kehittää tällaisia hoitoja, voidaan pohtia, kuinka julkinen taho voisi edistää valmistusta joko rahoittajana tai muilla tavoin.

Kuva 3.3. ”Fabryn tautilääkkeen” kysyntään ja tarjontaan vaikuttavia tekijöitä



Kuvion 3.3. ”Fabryn tautilääkkeen” neuvottelutilanne muistuttaa paljon kuvion 3.2. eniten ”p53-lääkkeestä” hyötyvien tilannetta. Erona ”p53-lääkkeeseen” on kuitenkin pieni hyötyjäjoukko. Mikäli harvinaislääke on jo kehitetty, on sekä toimittajan että julkisen tilaajan etujen mukaista päästä sopimukseen siitä, millä hinnalla kaikki lääkkeestä hyötyvät saavat sen. Kuvion 3.3. mukaisesti rationaalinen sopimussuora on poikkeuksellisen pitkä, kuviossa hintatasojen H1 ja H4 välinen käyttäen kuvion 3.1. kanssa analogisia merkintöjä.

Tärkeäksi kriteeriksi ratkaisussa nousee hyväksyttävissä oleva QALY/kustannus-suhde. Kuviossa H1 on enimmäishintataso, jolla kaikki lääkkeestä hyötyvät täyttävät ehdon. Korkeampi hintataso johtaisi siihen, että osa ei täyttäisi sitä eli tiukasti kriteeriä soveltaen heille ei hankittaisi lääkitystä. Mikäli hyötymissuhde alittaa hyväksyttävän tason, ollaan käytännössä kuitenkin usein vaikean eettisen valinnan edessä. Näin on varsinkin, jos nuorelle henkilölle on Fabryn taudin tapaan osoitettavissa erittäin kallis, mutta muihin hoitoihin verrattuna tehokas jatkuva lääkitys, jolla hän pysyy toimintakuntoisena. Eduskunnan oikeusasiamiehen Fabryn tautia koskevan ratkaisun perusteella voisi tulkita niin, että tällainen ”harvinaislääke” on nyt hankittava pienelle hyötyjäjoukolle. Tällä perusteella sopimussuora on pidennetty QALY-kriteerin yläpuolelle.

Yksi tapa ratkaista vaikeaa hinnoittelukysymystä on sopia tietyt kriteerit täyttävän lääkkeen hinnasta ja tilattavista määristä jo siinä vaiheessa, kun se on kehitteillä. Tällainen ex ante -sopiminen antaisi positiivisen signaalin harvinaislääkkeen kehittelyä rahoittaville. Suomen olosuhteissa tällainen sopimus voitaisiin tehdä erityisesti suomalaiseseen tautiperintöön kuuluviin tauteihin liittyen, mutta ehkä myös pyrkien muissakin lääkkeissä vähentämään kotimaisen

lääketeollisuuden riskiä. Tehtäessä sopimus ulkomaisen yrityksen kanssa voitaisiin esimerkiksi edellyttää, että kehitystyössä käytetään 50 % suomalaista työvoimaa.

Työllisyyden edistämisen ohella tällaisesta menettelystä olisi vielä yksi etu. Usein uusien lääkkeiden valmistajat pyrkivät jo laajojen väestötestausten vaiheessa sitouttamaan potentiaalisia asiakkaita lääkkeen käyttäjiksi. Tämän menettelyn seurauksena testihenkilöt tottuvat lääkkeen käyttöön ja siitä luopuminen ei ole helppoa, jos lääkkeen toimittaja pyytää lääkkeestään myöhemmin kohtuuttoman suurta korvausta.

Ex ante -sopiminen lyhentäisi merkittävästi sopimussuoraa. Oletetaan, että kuviossa 3.3. ExAMC viittaa rajakustannussuoraan ja ExAH hintaan, jolla tilaaja on valmis lunastamaan lääkkeen kaikille hyötyville, mikäli kumppani lähtee kehittämään lääkettä. Tällöin sopimussuora rajoittuu välille H1 ja ExAH.

## **4 Lääkemarkkinoiden kehitykseen ja terveydenhuollon vaikuttavuuteen kohdistuvia johtopäätöksiä**

Uudella geeniteknikalla voi olla dramaattisia vaikutuksia lääkekustannusten kehitykseen parin seuraavan vuosikymmenen aikana. Lähtien potilaan tai hänen syöpänsä erityisestä geeniprofiilista, on mahdollista kehittää juuri tätä profiilia hyvin vastaavaa lääkehoitoa. Uusille lääkeshoidoille ovat ominaisia korkeat kehittämiskustannukset. Ne selittävät hoitojen korkeita hintoja ennen patenttisuojan purkautumista. Patenttisuojan purkautuessa tai sitä kierrettäessä menetelmäpatenteilla hinnat alenevat, koska lääkkeiden valmistuskustannukset ovat matalia. Alkuperäistuotteiden valmistajilla on kuitenkin monia tapoja suojella monopoliasemiaan alkuperäisen patenttisuojan poistuessa. Erityisesti on mahdollista, ettei kilpailevia geneerisiä lääkityksiä kehitetä pienten erityisryhmien hoitoon. Kustannuksia kasvattaa myös se, että monista lääkeshoidoista tulee todennäköisesti pitkäaikaisia. Monista syöpätyypeistä tulee ilmeisesti kroonisia, pitkäaikaista avohoitoa vaativia tauteja.

Vain tiettyä pientä ryhmää hyödyttävien ”Fabryn tauti -lääkkeiden” ohella tulee ilmeisesti olemaan ”p53-lääkkeitä”, jotka eri tavoin hyödyttävät erilaisista taudeista, kuten eri syöpätyypeistä kärsiviä. Hinnoittelun ja tilattavista määristä neuvottelun haasteet ovat näissä tapauksissa erilaisia. Edellisessä luvussa tarkastelin esimerkkien kautta, miten lääkkeiden hinnat ja ostetut määrät määräytyvät tuottajien erilaisilla myyntistrategioilla ja suurien käyttäjäryhmien puolesta PMD-periaatteella toimivien julkisten ostajien erilaisilla ostostrategioilla kahdessa uusien lääkkeiden päätyypissä.

Kustannuksilla mitaten lääkekustannusten kasvu pysähtyi Suomessa ja monessa muussakin maassa vuonna 2006. Vuonna 2006 tehdyn kaltaisilla yleisillä hinnan alennuksilla ei voida kuitenkaan pysyvästi ratkaista julkiseen lääkkeiden hankintaan liittyviä ongelmia. Tästä yksi todistus oli lääkekustannusten kääntyminen jälleen kasvuun vuonna 2007. Sekä lääkkeistä saatavan hyödyn maksimointi että lääkkeiden kustannusten hallinta edellyttävät käsitykseni mukaan ennen kaikkea tilaamisen menettelytapojen kehittämistä. Näin voidaan sekä tilaajan että toimitajan kannalta vaikuttaa edullisesti lääkkeiden hintoihin ja tilattaviin määriin.

Jo yksi uusi lääke saattaa radikaalisti kasvattaa lääkekustannuksia maassamme. Liitteessä 3 on tarkasteltu erilaisia lääkeshoiin perustuvia tapoja vaikuttaa estäjägeeni p53:en. Niistä tällä hetkellä lupaavimmalta vaikuttaa yhdisteeseen MI-219 perustuva hoito, mutta monia muitakin mahdollisuuksia tutkitaan jatkuvasti. Olettakaamme, että lopulta onnistutaan kehittämään estäjägeeni p53:n vauriota tehokkaasti ja ilman pahoja sivuvaikutuksia hoitava lääke.

Otetaan lääkkeen vaikutuksen arvioinnin lähtökohdaksi Ahrendtin ym. (2003) tekemä tutkimus koskien 188 ei-pienisoluista varhaisvaiheen keuhkosityöpää sairastavaa. Ei-pienisoluista tyyppiä on noin 80 % keuhkosityöpätapauksista. Tutkimuksessa havaittiin, että sairastavista 55 prosentilla oli mutaatio p53 geenissä. Seurantatutkimuksessa havaittiin, että 48 % geenimuunnoksen omaavista kuoli neljän vuoden kuluessa. Niistä, joilla ei ollut mutaatiota, kuoli vain 22 %.

Oletetaan Ahrendtin ym. (2003) tutkimusta mukailleen, että puolet keuhkosityöpäpotilaista hyötyy geenivirhettä p53:ssa kompensoivasta lääkityksestä. Geenivirheen olemassaolo voidaan tunnistaa ja kohdistaa hoito vain siitä hyötyviin. Suomessa havaitaan vuosittain noin 2000 uutta keuhkosityöpätapausta. Heistä on nykyhoidoilla viiden vuoden kuluttua hengissä 5–10 % (Pukkala ym. 2006). Oletetaan, että tuhannen lääkityksestä hyötyvän keskimääräinen elinikäodote voitaisiin lisätä uudella lääkinnällä viiteen vuoteen, vastaten kuolleisuuseroa geenivirheen omaavien ja muiden välillä Ahrendtin tutkimuksessa. Näin lääkityksen saajia olisi siirtymäkauden jälkeen noin 5 000.

Olettakaamme, että hoito maksaisi ennen patenttisuojaan purkautumista 100 000 € henkeä kohti vuodessa, mikä hyvin voitaisiin olla valmis maksamaan näin tehokkaasta hoidosta. Samantyyppinen entsyymihoito maksaa nykyisin harvinaisen Fabryn taudin tapauksessa 200 000–250 000 € vuodessa eli hinta ei ole täysin tuulesta temmattu. Eduskunnan oikeusasiamiehen päätöksellä julkinen terveydenhuolto maksaa nykyisin Fabryn taudin jatkuvan entsyymihoidon. Esimerkissä pelkästään lääkekulut hoidosta maksaisivat 500 miljoonaa euroa, eli lisäys nykyisiin terveydenhuollon kokonaismenoihin olisi tästä yhdestä lääkityksestä lähes viisi prosenttia. Lisäksi tulisivat vielä muut lisääntyneiden keuhkosityöpäpotilaiden aiheuttamat kustannukset.

Sekä Terveystieteiden tutkimuskeskus -arvioinnissa (Kuusi ym. 2006) että Syöpäjärjestöjen tilaamassa arvioinnissa (Mäklin ja Rissanen 2006) kuullut asiantuntijat ennakoivat syöpälääkitysten kustannusten tuntuva nousua vuoteen 2015 mennessä. Tutkimusten arvioiden mukaan reaalihintaiset kustannukset nousisivat kymmenessä vuodessa kaksin- tai kolminkertaisiksi. Kuten havainnollistava esimerkki osoittaa, kehitys voi kuitenkin olla vielä paljon dramaattisempaa. Jo pelkästään mainittu yksi mahdollinen lääkitys perustelee niiden kysymysten vakavan pohdinnan, joita tässä tutkielmassa on käsitelty.

Vaikka tutkielman tarkastelu on varsin yleisluontoista ja havainnollistaviin esimerkkeihin pitäytyvää, joitain suuntaa antavia johtopäätöksiä voidaan tehdä. Lääkemarkkinoihin vaikuttamisen osalta voidaan tehdä seuraavia johtopäätöksiä:

- 1) Suomalaisen lääkkeiden hankintajärjestelmän perusheikkous on sen monikanavaisuus. Jos vakavien tautien ja varsinkin syöprien hoidossa käytettävien lääkkeiden hankinnasta neuvoteltaisiin keskitetysti jakaen neuvotteluvastuu eri yliopistollisten sairaanhoitopiirien (erva-alueiden tai tulevaisuu-

dessa mahdollisesti hyvinvointipiirien) kesken, olisi mahdollista päästä sekä lääkkeiden hintojen että tilattavien määrien osalta rationaalisempiin ratkaisuihin. Kela-rahoitus yhdistettynä apteekkien vakioiseen 15 prosentin provisioon ja erityisesti hoidettavien omavastuun maksukattoihin, vääristävät lääkkeiden hankintaa olennaisesti. Samalla kun kunnallisesti rahoitettu hoito säästää vaikuttavissa hoidoissa, Kelan rahoituksella moni saa vaikuttavuuteen verrattuna kallista hoitoa.

- 2) Kehitteillä on lääkkeitä – esimerkkinä estäjägeeni p53 perustuvat hoidot – joita voidaan vaihtelevin hyötymisin käyttää eri tarkoituksiin. Tulisi kehittää menettelyjä, joilla hyöty tällaisesta lääkkeestä voitaisiin maksimoida niin, että kaikki lääkkeestä enemmän kuin sen valmistuskustannukset hyötyvät, voisivat käyttää sitä. Yhteishankintojen (ks. kohta 1) rinnalla voitaisiin lääkkeitä ehkä muokata siten, että eri käytöissä lääkkeestä perittäisiin eri hinta.
- 3) Läkkeitä räätälöidään tulevaisuudessa vastaamaan potilaan tai terveysongelman – kuten perinnöllisen taudin tai syövän – erityisiä geneettisiä piirteitä. Geneettinen profilointi lisää pienelle hyötyjäryhmille suurin kustannuksin kehitettyjen ”harvinaislääkkeiden” osuutta. Harvinaisläkkeitä varten tulisi kehittää erityinen hyväksymismenettely, jossa QALY/kustannus -kriteerin ohella pohdittaisiin niitä erityisiä olosuhteita, joissa sallitaan kriteerin ylittyminen.
- 4) Suomalaiseen tautiperintöön kuuluu tauteja, joille ei kaupallisin perustein olla valmiita kehittämään lääkityksiä johtuen suurista epävarmuuksista, jotka liittyvät sekä kehitystyöhön että kehitettävistä tuotteista maksettaviin hintoihin. Pitäisi kehittää menettelyjä, missä julkinen valta sitoutuu hankkimaan tietyt vaikuttavuuskriteerit täyttävän lääkkeen tiettyyn ennalta sovitettavaan hintaan. Muiden rahoitusmuotojen, kuten tieteellisen perustutkimuksen TEKES:n tuotekehitysrahoituksen ja riskisijoitusten ohella tämä voisi edistää suomalaisen tai suomalaisella työvoimalla toteutettavan lääkkeiden tuotannon käynnistymistä.

Tutkielman alussa pohdittiin terveydenhuollon vaikuttavuuden kysymyksiä. Tähän tarkasteluun liittyen voidaan tehdä muutama yleinen johtopäätös:

- 5) Terveydenhuollon vaikuttavuuden edistämisen kannalta on keskeisen tärkeää, että voidaan sopia tavasta, jolla kustannusvaikuttavuutta mitataan. Viime vuosina on otettu käyttöön erilaisia toimintakykyyn (funktionaaliseen terveystilanteeseen) ja koettuun terveyteen perustuvia mittareita. Niistä tärkein Suomessa käytetty on ollut 15D. Vaikka tämän mittarin validisuutta voidaan arvostella, se tarjoaa kuitenkin hyvän lähtökohdan erilaisten hoito- ja elämäntaparatkaisujen vertailulle terveyden näkökulmasta.
- 6) 15D-mittarin pohjalta voidaan määritellä yleisluontoinen QALY/kustannus -mittari sille, millainen hoito on julkisen rahoituksen kannalta perusteltu. Hyväksyttävän QALY/kustannussuhteen tulisi vaih-

della reagoiden käytettävissä oleviin resursseihin ja teknologian tarjoamiin uusiin mahdollisuuksiin. Tulisi ainakin karkealla tasolla voida muodostaa erilaisiin hoitoihin liittyvä PMD (Public Medical Demand) -funktio.

- 7) Terveysthuollon vaikuttavuuden kannalta on erittäin tärkeä tunnistaa solujen telomeerien merkitys terveyden ja eliniän kannalta. Viime vuosina on pystytty osoittamaan telomeerien lyhenemisen yhteydet keskeisiin kansantauteihin. Mm. diabeteksen aiheuttaman jatkuvan tulehduksen (ns. inflammatioon) on todettu ilmenevän valkosolujen telomeerien nopeampana lyhenemisenä.

## Lähteet

- Aalto, A.-M. – Aro, S. – Aro, A.R. – Mähönen, M: "RAND 36-item health survey 1.0". Suomenkielinen versio terveyteen liittyvän elämänlaadun kyselystä. STAKESin Aiheita-sarja 2/1995.
- Abbott, Alison (2002): Cancer research: On the offensive, *Nature* 416, 470–474 (04 Apr 2002).
- Ahrendt, S.U. – Yingchuan Hu – Martin Buta – Michael P. McDermott – Nicole Benoit – Stephen C. Yang – Li Wu – David Sidransky (2003): p53 Mutations and Survival in Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Results of a Prospective Study, *JNCI Journal of National Cancer Institute*, Oxford.
- Aitken, Murray (2006): Kansainväliset lääkemarkkinat 2005, Yhteenveto artikkelista "Maailman lääkemarkkinoiden dynamiikka – 2005" [www.laaketeollisuus.fi](http://www.laaketeollisuus.fi)
- Aitken, Murray – Matthew Herper – Peter Kang (2006b): World's 10 Best-Selling Drugs, *Wired Magazine* 28.3.2006.
- Alber J. – Köhler, U. (2004): Health and Care in an enlarged Europe. European foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, Dublin.
- Alcendor, Ralph R. – Shumin Gao – Peiyong Zhai – Daniela Zablocki – Eric Holle – Xianzhong Yu – Bin Tian – Thomas Wagner – Stephen F. Vatner – Junichi Sadoshima (2007): Sirt1 Regulates Aging and Resistance to Oxidative Stress in the Heart, *Circulation Research*. 100:1512.
- Anti-VEFG Therapy (2007): Roche-yhtymän sisäinen raportti.
- Callahan, D. (2002): Ends and Means: The Goals of Health Care, kirjassa M. Danis – C. Clancy – L.R. Churchill (ed.): *Ethical Dimensions of Health Policy*, New York.
- Carpen, O. (2006): Patologia ja genetiikka, kirjassa *Syöpä 2015*, Syöpäsäätiö.
- Epel, S. E. – E. H. Blackburn – J. Lin – F. S. Dhabhar – N. E. Adler – J. D. Morrow – R. M. Cawthon (2004): Accelerated telomere shortening in response to life stress, *Proceedings of National Academy of Science PNAS* ([www.pnas.org](http://www.pnas.org)).
- Everts, Sarah (2007): Leveraging Disorder The prevalence of unstructured regions in proteins suggests that absence of form has its perks, *Chemical and Engineering News*, April 2, 2007, <http://pubs.acs.org/cen/covertory/science/85/8514sci1.html>
- Fitzpatrick, Annette L. – Richard A. Kronmal – Jeffrey P. Gardner – Bruce M. Psaty – Nancy S. Jenny – Russell P. Tracy – Jeremy Walston – Masyuki Kimura – Abraham Aviv (2007): Leukocyte Telomere Length and Cardiovascular Disease in the Cardiovascular Health Study, *American Journal of Epidemiology* 2007 165(1):14–21; doi:10.1093/aje/kwj346
- Hakama, M. (2006): Syöpien seulonnat, kirjassa *Syöpä 2015*, Hakama, T. ym. (toim.) *Syöpä 2015, Syöpäjärjestöjen julkaisu*, Helsinki.



- Hujanen, T. – Mikkola, H. – Pekurinen, M. – Häkkinen, U. – Teitto, E. (2004): Terveystenhuollon menot ikä- ja sosiaaliryhmittäin vuonna 2002, Stakes Aiheita 24/2004, Helsinki.
- Huttunen, Jussi (2006): Lääkehoidon ja lääkehuollon tulevaisuuden näkymät, asiantuntijaraportti Lääketeollisuus ry:lle, Helsinki.
- Huttunen, Jussi (2008): Lääkehuollon keskushallinnon kehittäminen, STM:n selvityksiä 2008:30.
- Häkkinen, U. – Idänpään-Heikkilä, U. – Keskimäki I. – Klaukka, T. – Peltola, M. – Rauhala, A. – Rosenqvist, G. (2007): Sydäninfarktin hoito, kustannukset ja vaikuttavuus. Stakes, Työpapereita 15/2007.
- Isola, Jorma (2007): Syövän synty, kasvu ja leviäminen, kirjassa Joensuu H. ym. Syöpätaudit, Duodecim.
- Junttila, Teemu (2005): Signaling Mechanisms and Prognostic Significance of ErbB4 Isoforms in Cancer, Turun yliopiston julkaisuja D 677.
- Junttila, M.R. – Pietri Puustinen – Minna Niemelä – Raija Ahola – Hugh Arnold – Trine Böttzauw – Risto Ala-aho – Christina Nielsen – Johanna Ivaska – Yoichi Taya – Shi-Long Lu – Shujun Lin – Edward K.L. Chan – Xiao-Jing Wang – Reidar Grønman – Juergen Kast – Tuula Kallunki – Rosalie Sears – Veli-Matti Kähäri – Jukka Westermarck (2007): CIP2A Inhibits PP2A in Human Malignancies Cell 2007 130: 51–62.
- Kautto M. – Häkkinen, U. – Laine, V. – Parkkinen, P. – Parpo, A. – Tuukkanen, J. – Vaarama, M. – Vihriälä, V. – Volk, R. (2006): Hoivan ja hoidon taloudellinen kestävyys, Stakes, Helsinki.
- Kekomäki, Martti (2005): Terveystenhoito ja hoidon vaikuttavuuden vaatimus, To be or wellbe-seminaari, Oulu 21.1.2005.
- Kivipelto, Miia (2002): Vascular risk factors in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. A longitudinal, population-based study, Kuopion Yliopisto.
- Krugman, P. (1999): Satunnainen teoreetikko, WSOY, Juva.
- Kuusi, O. (1987): Palvelusta itsepalveluun, kotien tietorekisteriyhteydet 2010, Taloudellinen suunnittelukeskus, Helsinki.
- Kuusi, Osmo – Martti Parvinen (2003): Ihmisen perimän ja kantasolujen tutkimuksen haasteet päätöksenteolle, Eduskunnan kanslian julkaisu 4/2003.
- Kuusi, Osmo (2004): Geenitieto kuuluu kaikille, Edita, Helsinki.
- Kuusi, O. – J. Kinnunen – O.-P. Ryyänen – M. Myllykangas – J. Lammintakanen (2006): Suomen Terveystenhuollon tulevaisuudet, kirjassa Terveystenhuollon tulevaisuus, Eduskunnan kanslian julkaisu 3/2006 2006.
- Kuusi, Osmo (2007): Hyvinvointivaltio ja terveystenhuollon muuttuvat haasteet, Futura 1/2007.
- Ming Jiang – Jo Milner (2003): Bcl-2 constitutively suppresses p53-dependent apoptosis in colorectal cancer cells, Genes and Development Vol. 17, No. 7, pp. 832-837, April 1, 2003.

- Märklin, Suvi – Rissanen, Pekka (2006): Syöpien aiheuttamat kustannukset, Syöpäsäätiö.
- Oberdoerffer, P. – D.A Sinclair (2007): The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing, *Nat Rev Mol Cell Biol* 8, pp. 692-702.
- OECD (2006): Projecting OECD health and long-term care expenditures: What are the main drivers, Economic Department Working Papers No. 477, Paris.
- Ogami, M.I. – Ikura, Y. – Ohsawa, M. – Matsuo, T. – Kayo, S. – Yoshimi, N. – Hai, E. – Shirai, N. – Ehara, S. – Komatsu, R. – Naruko, T. – Ueda, M. (2004): Telomere Shortening in Human Coronary Artery Diseases, *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*. 24(3):546–550, March 2004.
- Oikeus ja kohtuus (2006): Arvioita ja ehdotuksia yksityisestä ja julkisesta hyvinvointivastuusta, Stakes, Helsinki.
- Owens, Joanna (2007): 2006 drug approvals: finding the niche, *Nature Reviews Drug Discovery* 6, 99-101 February 2007.
- Perfettini, Jan-Luc – Maria Castedo – Roberta Nardacci – Fabiola Ciccocanti – Patricia Boya – Thomas Roumier – Nathanael Larochette – Mauro Piacentini – Guido Kroemer (2005): Essential role of p53 phosphorylation by p38 MAPK in apoptosis induction by the HIV-1 envelope, *Journal of Experimental Medicine* Volume 201, Number 2, 279–289.
- Pukkala, E. – Tadeusz, D. – Hakulinen, T. – Sankila, R. (2006): Syövän ilmaantuvuus, syöpäpotilaiden ennuste ja syöpäkuolleisuus, kirjassa *Syöpä 2015*, Syöpäsäätiö.
- Rajaniemi, Sinikka (2008): STM:n Lääkkeiden hintalautakunnan Hilan pääsihteeri Sinikka Rajaniemen haastattelu 25.9.2008.
- Ruutu, Merja (2005): Expression of Cancer Related Genes in Human Papillomavirus Positive and Negative Cell Lines and Carcinomas, *Turun yliopiston julkaisuja D 681*.
- Ryynänen, O.-P. – Soini, E. – Mönttinen, A. (2008): Predicting treatment effectiveness in spinal pain – Application of a Bayesian Predicting Model. In: Lindgren K.-A. (ed): 8th Psychiatric Summer School. L B P, Controversies in Clinical Practice and Research 27.6. –29.6.2007. Rehabilitation ORTON Invalid Foundation, Vammala.
- Salmikangas, Paula (2008): Lääkelaitoksen alueellistaminen vaarantaa lääketurvallisuuden, *Uutispäivä Demari* 26.9.2008.
- Seppälä, Timo – Unto Häkkinen – Markku Pekurinen (2008): Changes in QALYs in Finland, *Stakes Discussion Papers 2/2008*, Helsinki.
- Sosiaali- ja terveysministeriö (2007): Sosiaali- ja terveysministeriön selvityksiä 2007: 68.
- Wyke, Alexandra (1997): 21st Century Miracle Medicine – RoboSurgery, Wonder Cures and the Quest for Immortality, New York.

**Verkkolähteet:**

[http:// en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org), (24.1.2007) Hayflick limit

<http://epp.eurostat.ec.europa.eu>

[www.garnet.fi](http://www.garnet.fi)

[www.investorwords.com](http://www.investorwords.com)

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

[www.nasonline.org](http://www.nasonline.org)

[www.niapublications.org/tipsheets/pills.asp](http://www.niapublications.org/tipsheets/pills.asp)

[www.nytimes.com](http://www.nytimes.com)

<http://p53.free.fr>

[www.sciencedaily.com](http://www.sciencedaily.com)

[www.tilastokeskus.fi](http://www.tilastokeskus.fi), Kuolemanasyyt

[www.turkusciencepark.com](http://www.turkusciencepark.com)

[www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)

## Liite 1

**Yhteenveto hankkeen ”Terveyden ennakoiva hallinta ja teknologian kehitys” aiemmista tuloksista**

Hankkeen kysymyksenasettelut ovat hahmottuneet pääasiassa Eduskunnan tulevaisuusvaliokunnan vuosina 2003–2006 toteuttaman Terveydenhuollon tulevaisuudet -ennakoinnin pohjalta (Kuusi ym. 2006). Ennakoinnissa tunnistettiin ikääntymisen ohella Suomen terveydenhuollolle kolme muuta suurta tulevaisuushaastetta:

- ◆ Terveydenhuollon alueellinen järjestäminen yhdentäen tasapainoisesti perusterveydenhuolto, vanhustenhuolto ja erikoissairaanhoido.
- ◆ Miten otetaan käyttöön uudet yhä kalliimmat hoidot erikoissairaanhoidossa ja luovutaan vanhoista hoidoista? Kuinka hallitaan erikoissairaanhoidon kustannuksia ja erityisesti lääkekustannuksia?
- ◆ Kuinka kansalaiset ottavat vastuun sekä terveydestään että elämänsä rajallisuudesta?

Eduskunnan arviointihankkeen yhden keskeisen tuloksen voi kiteyttää seuraavasti: ikääntymisongelma on tiedostettu varsin hyvin Suomen terveydenhuollossa, mutta elämäntapojen muutosten ja teknologian kehityksen haasteet varsin huonosti. Erityisesti teknologian kehityksen vaikutukset ovat terveystaloustieteellisessä tutkimuksessa saaneet osakseen varsin vähän huomiota. Tässä tutkimusraportissa on keskitytty erityisesti tähän teemaan lääkkeiden kehittelyn ja käytön kannalta. Jatkohankkeen muita tuloksia Osmo Kuusi on esitellyt muissa artikkeleissaan ja raporteissaan. Muissa raporteissa esitettyjä tutkimustuloksia ja johtopäätöksiä voidaan vetää yhteen seuraavasti:

*Osmo Kuusi: Hyvinvointivaltio ja terveydenhuollon muuttuvat haasteet, Futura 1/2007 s. 84–96.*

Artikkelissa tarkastelen aluksi terveyden edistämiseksi ja terveydenhuollolle kirjallisuudessa annettuja erilaisia luonnehdintoja (mm. WHO:n määritelmä, Callahan 2002, Stakesin Oikeus ja kohtuus -raportti 2006). Tämän jälkeen tarkastelen WHO:n tilastojen pohjalta laajahkosti eri mittareilla terveyden edistymistä eri maissa sekä eri maiden panostuksia terveydenhuoltoon. Totean mm. että Yhdysvallat panosti 2000-luvun alussa dollareissa henkeä kohti noin 22 kertaa enemmän kuin Kuuba terveydenhuoltoon, mutta että odotettavissa oleva elinikä Yhdysvalloissa ja Kuubassa oli suunnilleen yhtä pitkä. Tutkimuksessa esitetään arvio, että Suomen panostus verrattuna Länsi-Euroopan keskimääräiseen panostukseen oli noin 80 % 2000-luvun alkuvuosina. Kun otetaan huomioon, että pääasiassa omaiset hoitavat vanhukset kotona Etelä-Euroopan maissa, saatoinkin artikkelissa yhtyä siihen Stakesin vuonna

2006 julkaistun raportin OECD:n tutkimuksesta lainaamaan arvioon (Kautto ym. 2006), että panostukset terveydenhuoltoon olivat 2000-luvun alkuvuosina Suomessa ehkä jopa Länsi-Euroopan alhaisimpia. Vuonna 2002 Suomi jäi keskimääräisessä elinikäodotteessa noin puoli vuotta muuta Länsi-Eurooppaa jälkeen.

*Osmo Kuusi: Kansalaiset, potilaat ja terveysyhteisöt vuonna 2030, Signaaleja – Stakesin tulevaisuusraportti 2008, Stakesin työpapereita 12/2008 s. 9–18.*

Artikkelin keskeinen lähtökohta on erittäin vakuuttavasti sekä kansanterveystieteessä tilastollisesti että tuoreen lääketieteellisen – erityisesti solujen telomeereihin liittyvän – tutkimuksen perusteella tehtävissä oleva johtopäätös. Sen mukaan keskimääräistä elinikää voidaan merkittävästi lisätä vain, jos kansalaiset noudattavat terveyttään tukevia elintapoja. Lääketiede voi auttaa vain vähän iästä kuntonsa rapauttanutta.

Terveydenhuollon vaikuttavuuden riippuessa ratkaisevasti kansalaisten käyttäytymisvalinnoista on välttämätöntä määritellä uudelleen kansalaisten ja terveydenhuollon ammattilaisten suhdetta. Historiallisesti lääkäreiden ja kansalaisten suhdetta on määritellyt lääkärin rooli vaivojen osaavana korjaajana ja niiden syiden ylivertaisena tuntijana. Internet on muuttanut tilanteen. Huonoa oloa potevalla tai hänen läheisellään on jo nyt mahdollisuus ”googlaamalla” löytää ainakin diagnoosia tekevää yleislääkärinä monipuolisemmat selitysmahdollisuudet havaitsemalleen vaivalle. Vuonna 2030 lääkärin tekeville arviolle on mitä todennäköisimmin vieläkin kovempi haastaja: mahdollisia hoitoja oireiden perusteella monipuolisesti erittelevä tietokone.

Artikkelissa pohditaan, kuinka vuoden 2030 keskeiset asiakasryhmät – globaalikansalaiset; suomalaiset sinnittelijät; seniorit ja muut ”itselliset”; sekä jatkuvaa hoitoa vaativat – toimivat keskinäisessä vuorovaikutuksessa ja suhteessa terveydenhuoltoon. Tulevaisuutta on hahmoteltu kolmella skenaariolla: Julkisen vastuun eli nykytilanteen jatkumisen skenaario; Yhteisövastuun skenaario; sekä Yksilövastuun skenaario. Toivottavimmaksi tulevaisuudeksi nostetaan yhteisövastuun skenaario, jossa erilaiset yhteisöt – aviopuolisot, ystäväparit, vanhus ja hänen tukihenkilönsä, työpaikat, koulut, sukuyhteisöt, lähigeeniyhdistykset, harrastusjärjestöt, internetissä toimivat harrastajaryhmät ja asuinyhteisöt – ottavat julkisen vallan tukemina vastuun jäsentensä terveyden edistämisestä.

*Osmo Kuusi ja Olli-Pekka Ryytänen: Hyvinvointipiirit ja kustannusvaikuttava terveydenhuolto, VATT-muistioita 79, 2008*

Hyvinvointipiirimallia voi pitää laajakantoisimpana tuloksena eduskunnan tulevaisuusvaliokunnan vuosien 2003–2006 Terveydenhuollon tulevaisuudet-hankkeesta. Hyvinvointipiirimalli merkitsee toisaalta terveyteen vaikuttami-

sen nostamista todelliseksi päätöksentekoa ohjaavaksi toimintaperiaatteeksi ja toisaalta tilaaja-tuottaja -mallin määrätietoista ja harkittua käyttöönottoa. Myös rahoituksen monikanavaisuuden ongelmaan hyvinvointipiirimalli tarjoaa todellisia lääkkeitä.

Muistiossa perustellaan välttämättömyyttä ottaa ennaltaehkäisy ja terveyden edistäminen terveydenhuollon hallinnon kokoaviksi ohjenuoriksi viitaten kansanterveystieteellisiin tutkimuksiin ja tuoreisiin biolääketieteellisiin tutkimuksiin. Muistio esittää, että terveydenhuollon tärkeimpiin kuuluville toimijoille on luotava riittävät kiihokkeet ottaa kustannusvaikuttava terveyden edistäminen toimintansa keskeiseksi ohjenuoraksi. Koska parannuksia keskeisissä terveysindikaattoreissa voidaan luotettavasti havaita vain suurissa, vähintään noin 700 000 hengen yksiköissä, myös vastuuta on perusteltua siirtää tälle miljoonapiiritasolle. Muistion tulevaisuuden visiossa Suomi jakautuu 5–7 hyvinvointipiiriin, jotka kilpailevat niiden 10x10km tai 20x20km alueruutujen määrässä, joissa terveys eri indikaattorein on kehittynyt positiiviseen suuntaan.

Muistiossa tarkastellaan eri yliopistollisten sairaanhoitopiirien kokemusten pohjalta mahdollisuutta edetä erikoissairaanhoidon erikoisvastuualueista kohti hyvinvointipiirejä. Hyvinvointipiiriin lähin vastine on Ruotsissa kehitteillä oleva ”storlandsting” eli suurmaakäräjäratkaisu. Arvovaltainen Ansvarskomitee’ on esittänyt sitä ratkaisuksi Ruotsin terveydenhuoltoon Länsi-Göötanmaalla ja Skånessa jo kokeiltujen suurmaakäräjien pohjalta. Raportin kirjoittajien mielestä hyvinvointipiiriin kehittäminen soveltuu hyvin myös jatkossille, mitä 9.2.2007 vahvistetussa laissa (HE 169/2007) kunta- ja palvelurakennemuutoksesta päätettiin.

Edellytykset edetä kohti hyvinvointipiiriä näyttävät olevan parhaat Oulun yliopistollisen sairaalan miljoonapiirissä. Muistio sisältää melko yksityiskohtaisen ehdotuksen Pohjoisen hyvinvointipiiriin pilotiksi. Ehdotus valmisteltiin yhteistyössä pohjoisen terveydenhuollon asiantuntijoiden kanssa. Se perustuu monelta osin niihin linjauksiin, joita on esitetty vuonna 2006 julkaistussa Oulun yliopistollisen keskussairaalan (OYS) erityisvastuualueen raportissa ”Erikoissairaanhoidon yhteistyö ja työnjako Pohjois-Suomessa”.

## Liite 2

### **Yleissivistykseen kuuluvan biokemian peruskurssi**

Yleissivistykseen kuuluu tietää, milloin kristinusko tuli Suomeen tai mitä tarkoittaa inflaatio. Sen sijaan monen mielestä biokemian alkeistiedot eivät kuulu yleissivistykseen. Toki päätöksentekijä nolaa itsensä, jos hän ei tunne DNA:ta. Kuitenkin terveydenhuollon ja muiden ihmisen biologiaan liittyvien alojen tulevia kustannuksia on mahdoton realistisesti arvioida ilman luonnontieteen perustietoa.

Perustiedot ihmisen biologiasta voidaan kiteyttää seuraavaksi tietoiskuksi (vrt. Kuusi 2004), joka riittää tässä kirjassa esitettyjen luonnontieteellisten tarkastelujen ymmärtämiseksi. Tietoiskua täydentää vielä myöhemmin esitettävä solun aineenvaihduntaprosessin lyhyt kuvaus:

1) Ihminen koostuu soluista. Kehossamme on ainakin 230 eri solutyyppeä ja yli sata triljoonaa solua. Elämän alussa, kasvun aikana, kaikki normaalit solut jakautuvat nopeasti. Kasvun päätyttyä useimmat solut jakautuvat vain silloin, kun ne korjaavat syntyneitä vaurioita. Osa elimistön soluista jatkaa kuitenkin jakautumistaan. Niitä ovat ihon ja limakalvojen solut. Näiden elinten solut ovat jatkuvasti alttiina tuhoutumiselle, ja siksi niiden uudistuminen on nopeaa. Erittäin tärkeä jatkuvasti jakautuva solutyyppeä on kantasolu.

2) Erikoistuneet solut lisääntyvät säännelysti aiheuttaen kehon kasvua ja korva-ten vaurioituneita soluja. Terveen aikuisen solujen määrä pysyy jokseenkin samana. Solujen jakautuminen on elimistön monimutkaisten säätelymekanismien alainen. Niiden tärkein määrääjä on solun tumissa sijaitseva DNA.

3) Muut kuin kantasolut (ja syöpäsolut ks. alla) voivat jakautua vain rajallisen monta kertaa. Raja vaihtelee solutyypeittäin mutta on tyypillisesti 52 tuntumassa (ns. Hayflickin raja).

4) Kantasolut tuottavat itsensä kaltaisia erikoistumattomia soluja ja erikoistuneita soluja. Niillä ei ole jakautumisrajoitetta tai raja on selvästi korkeampi kuin 52.

5) Ihmisen jokaisessa solussa on tuma paitsi veren punasoluissa. Tumassa on kahden kaksoiskierteisten DNA-rihman muodostamia kromosomeja. Jokaisessa ihmisen tumassa on 46 kromosomia, jotka ovat järjestyneet kahden rihman pariiksi. Toinen parien DNA-rihmoista on peräisin äidiltä ja toinen isältä.

6) Ihmisen DNA:n välittämä informaatio perustuu sen noin 3,2 miljardiin emäspariin. Valtaosalla emäspareista ei näyttäisi olevan ohjaavaa merkitystä. Ohjaavaa merkitystä on geeneiksi kutsutuilla osilla DNA:ta. Ne ovat DNA:n eri pituisia pätkiä.

7) Geenit sisältävät ohjeet, joilla elimistö valmistaa soluille valkuaisaineita eli proteiineja. Uusimman arvion mukaan ihmisellä arvioidaan olevan noin 20 000–25 000 geeniä, joista kukin määrää jonkin proteiinin valmistusta. Uusimman tiedon valossa ne voivat eräänlaisina ”legopalikkoina” määrätä usean proteiinin valmistusta. Geenit muodostavat kuitenkin vain kirjaston, josta rakennusohjeet löytyvät. Jotta proteiinia todella valmistuisi, geenin informaatio on ”noudettava DNA:sta”. Tämä on ribonukleiinihapon eli RNA:n keskeinen tehtävä. RNA:n muodossa informaatiota lähettävä geeni on aktivoitunut. Juuri geenien aktivoituminen eli ekspressio on ratkaisevaa monien tautien kannalta.

8) Geenien ekspressoitumisen käynnistävät yleensä solun ympäristöstä tulevat molekyylit, jotka solu ottaa vastaan sen solukalvolla sijaitsevilla reseptoreilla. Nämä molekyylit voivat olla toisten solujen lähettämiä viestimolekyylejä kuten hormoonikasvutekijöitä, jotka määräävät solun jakautumaan. Ne voivat myös määrätä solun tuottamaan jotain proteiinia toisten solujen käyttöön.

9) Proteiinit jakautuvat sidekudos eli kollageeni- ja entsyymivalkuaisaineisiin. Kollageeni- eli sidekudokset ylläpitävät ihmisen rakenteita kuten luustoa ja ihoa. Ne muodostavat olennaisen osan lihaksia. Sydänlihasten osina ne ylläpitävät verenkiertoa ja hengityslihaksissa hengitystä.

10) Entsyymit toimivat katalyytteina, jotka ohjaavat kaikkia kehon prosesseja ja kehon muiden yhdisteiden valmistusta. Entsyymit säätelevät keskeisesti kehon aineenvaihduntaa.

11) Geenitekniikan lääketieteellisissä sovelluksissa ei vielä yleensä siirretä perintöainesta ihmisestä toiseen. Poikkeuksen muodostavat hoidot, joissa viallisia kantasoluja – esimerkiksi syöpäsoluiksi muuttuneita – korvataan toisilta saaduilla terveillä (mm. leukemian kantasoluhoido). Toinen tuore mahdollisuus on kapseloida tietty geeni niin, että se pystytään siirtämään solun sisään tuottamaan haluttua proteiinia. Kapselista tulee proteiiniin rinnastuva lääke. Vaikuttamisen kohteena on useimmiten viallisten geenien ekspression estäminen ja puuttuvien, oikein toimivien entsyymien korvaaminen lääkkeinä annetuilla entsyymeillä tai niitä korvaavilla yhdisteillä.



## Liite 3

### **Miten syöpä syntyy ja miten syövän kasvuun ja leviämiseen voidaan vaikuttaa?**

Liitteen tarkoituksena on välittää sellainen perustieto erilaisten syöpien taustalla olevista solutason prosesseista, joka auttaa geenitekniikan alkeistiedot omaavaa hahmottamaan tarjolle tulevien uusien hoitojen mahdollisuuksia.

Syövän synty eli karsinogeneesi on tapahtuma, jossa solun perimäaineen vaurioituminen aiheuttaa solun muuttumisen hallitsemattomasti lisääntyväksi. Lähes poikkeuksetta kaikki kasvaimet saavat alkunsa yhdestä solusta (esim. Isola 2007). Perimäaineen vaurioita syntyy jatkuvasti useissa ihmisen soluissa, mutta solujen entsyymit korjaavat niistä suurimman osan. Nykyisen käsityksen mukaan syöpä syntyy, kun mutaatioita sattuu useissa sellaisissa geeneissä, joilla on tärkeä asema solujen kasvun ja erilaistumisen säätelyssä. Syövän synnyn kannalta tärkeitä geenejä kutsutaan proto-onkogeeneiksi, jotka pienelläkin muutoksella voivat muuttua syöväälle altistaviksi onkogeeneiksi. Kun solu on kerran läpikäynyt syöpään johtavan muutosprosessin, se jakautuu ja tuottaa suuren joukon pahanlaatuisia soluja (kloonien eli perintöainekseltaan samanlaisten solujen joukko).

Kaikki syöpiä aiheuttavat onkogeenit tavalla tai toisella edistävät syöpäsolujen lisääntymistä. Solujen lisääntymistä edistävät geenit voidaan jakaa kolmeen ryhmään sillä perusteella, kuinka ne liittyvät solun kolmeen keskeiseen toimintamuotoon (vrt. kuva 1).

- 1) Solu ottaa solukalvon läpi reseptoreillaan vastaan viestejä tai ravinto/rakennusaineita.
- 2) Solu ylläpitää sisäisillä mekanismeillaan omaa toimintakykyään ja kykyään lisääntyä hallitusti.
- 3) Solu valmistaa ja lähettää solukalvonsa ulkopuolelle viestejä tai yhdisteitä toisten solujen käyttöön.

Kuvassa 1 on havainnollistettu näitä kolmea solun perustehtävää. Solun normaali perustoiminnat voidaan nähdä vaiheistettuna kehämäisenä viestintäprosessina solu ympäristön ja solun kesken. Kehämäistä prosessia voidaan luonnehtia seitsemällä vaiheella. Niistä neljää ensimmäistä ja viimeistä (solua viestien lähettäjä) on havainnollistettu kuvalla 1 (Kuusi 2004):

1. Viesti, toimintakäsky tai ravintoaine saapuu solun pinnalle tai vaihtoehtoisesti solun sisäisen elimen pinnalle silloin, kun kyseessä on solun sisäinen viestintä- tai tuotantotapahtuma. Viestillä tarkoitetaan

esimerkiksi hormonin, aivojen välittäjäaineen tai solukuoleman käynnistävän aineen saapumista.

2. Solupinnan vastaanottajat eli reseptorit tai soluelimen pintarakenteet vastaanottavat viestin tai ravintoaineen. Reseptori tulkitsee viestin tai tunnistaa ravintoaineen ja käynnistää toimenpiteet. Toimenpide voi olla solun sisäisten työkalujen, kuten entsyymiproteiinien saattaminen toimintaan. Toimenpide on kuitenkin hyvin usein myös käsky hakea solun tuman DNA:sta rakennusohjeet uusien proteiinien valmistamiseksi. Proto-onkogeneenien tapauksessa haettavat ohjeet liittyvät solun monistumiseen jakautumalla.

3. Viesti siirtyy solutumaan. Jos viesti onnistuu aukaisemaan erilaiset DNA:ta suojelevat lukot, se käynnistää DNA:n luennan viestiä eteenpäin vieväksi RNA:ksi. Monet mekanismit pyrkivät estämään haitallisten lukukäskyjen tai väärinlukemisen välittymisen seuraavaan vaiheeseen.

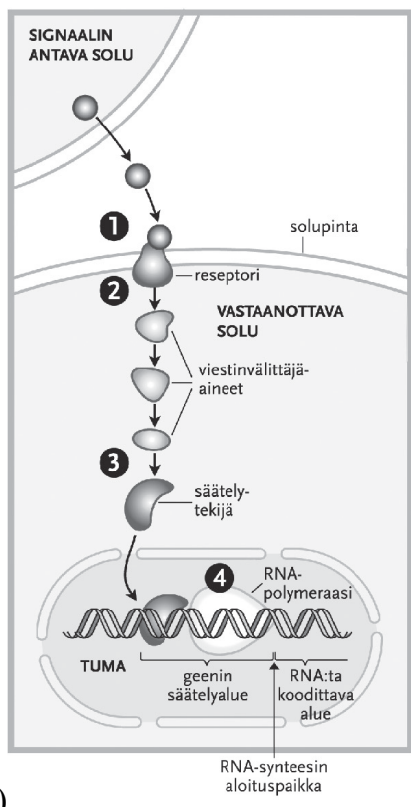
4. RNA-polymeraasientsyymi muuntaa DNA:n sisältämän proteiinin eli valkuaisaineen valmistusohjeen lähetti-RNA:ksi. Lähetti-RNA kuljettaa valmistusviestin proteiinin valmistuspaikkaan eli ribosomiin.

5. Proteiinin valmistus ribosomissa. RNA:n sisältämien, toisiaan seuraavien ”kolmikirjaimisten” käskyjen perusteella siirtäjä-RNA:t liittyvät yksi toisensa jälkeen yhden kahdestakymmenestä aminohaposta pitenevään aminohappoketjuun. Tyypilliseen muotoonsa hakeutuvaa proteiinia eli koko viestin luennan seurauksena muodostuvaa aminohappoketjua voi havainnollistaa karvaisesta langasta muodostuneeksi sykkyräksi. Kaukana toisistaan ketjussa olevien aminohappojen välillä on siltoja eli toisiinsa takertuneita karvoja. Nämä sillat pitkälti määrittelevät proteiinin muotoa. Proteiinien muokkaus jatkuu solun sisällä tyypillisesti niin sanotussa Golgin-laitteessa. ”Lankavyyhtiä” muun muassa laskostetaan uusin tavoin.

6. Proteiinit kuljetetaan paikkoihin, joissa niiden on tarkoitus toimia. Ne toimivat muun muassa solun erilaisten molekyylien muokkaajina, viestien tai ympäristöstä välittyvien aineiden, kuten veden vastaanottajina solupinnoilla ja viestimolekyyleinä. Ne voivat myös muodostaa rakenteellisia osia soluun tai solun ympäristöön.

7. Solun pinnalta välitetyt proteiiniviestit, kuten kasvutekijät (mm. verisuonien kasvua edistävät VEGF kasvutekijät) tai muut viestit saavat aikaan tyypillisesti solun toimintaa edistäviä muutoksia muualla kehossa.

Kuva 1. Solujen välisen viestinnän neljä ensimmäistä vaihetta (Kuusi 2004)



2004)

Syöpien synnyn estämisessä ja syöpien hoidossa on kolme keskeistä vaikuttamisen kohdetta.

1. Vaikuttaminen (proto-)onkogeneihin, jotka liittyvät solun reseptoreilla vastaanottamiin viesteihin

Syöpäsolujen tyypillinen piirre on, että ne eivät ota vastaan normaalien solujen tapaan ohjaavia viestejä solun ulkopuolelta. Solun hallitsemattomaan jakautumiseen johtanut virhe voi johtua solun viestejä ympäristöstä ottavien reseptoreiden vaurioitumisesta. Yhden tällaisen reseptoreiden ryhmän muodostavat neljä erilaista ErbB-reseptoria. On havaittu, että jakautumissignaaleja (kasvutekijöitä) vastaanottavien ErbB1 (tai Her1) ja ErbB2 (Her2) -reseptoreiden toiminta on yliaktiivista useissa ihmisen pahanlaatuisissa kasvaimissa, kuten rinta- ja keuhkosyövässä. Näiden syöpätyyppien hoidossa voidaankin käyttää ErbB-reseptoreita salpaavia täsmälääkkeitä.

Toistaiseksi menestyksekkäin lääke, jolla on voitu vaikuttaa syöpäsolujen reseptoreihin, on pääasiassa vaikean rintasyövän hoitoon käytetty Herceptin. Tällä lääkkeellä salvataan Her1 ja Her2 reseptoreita. Sen valmistaja on de Roche-yhtiön omistama Genentech. Tuoreessa suomalaisen väitöskirjatutkimuksessa on todettu, että yliaktiivisuus pätee myös ErbB4 (Her4):n erityiseen muotoon (Junt-

tila 2005 ). Suomalaisillakin näyttäisi siis olevan tuntumaa reseptoreihin perustuvien syöpähoitojen kehittelyyn.

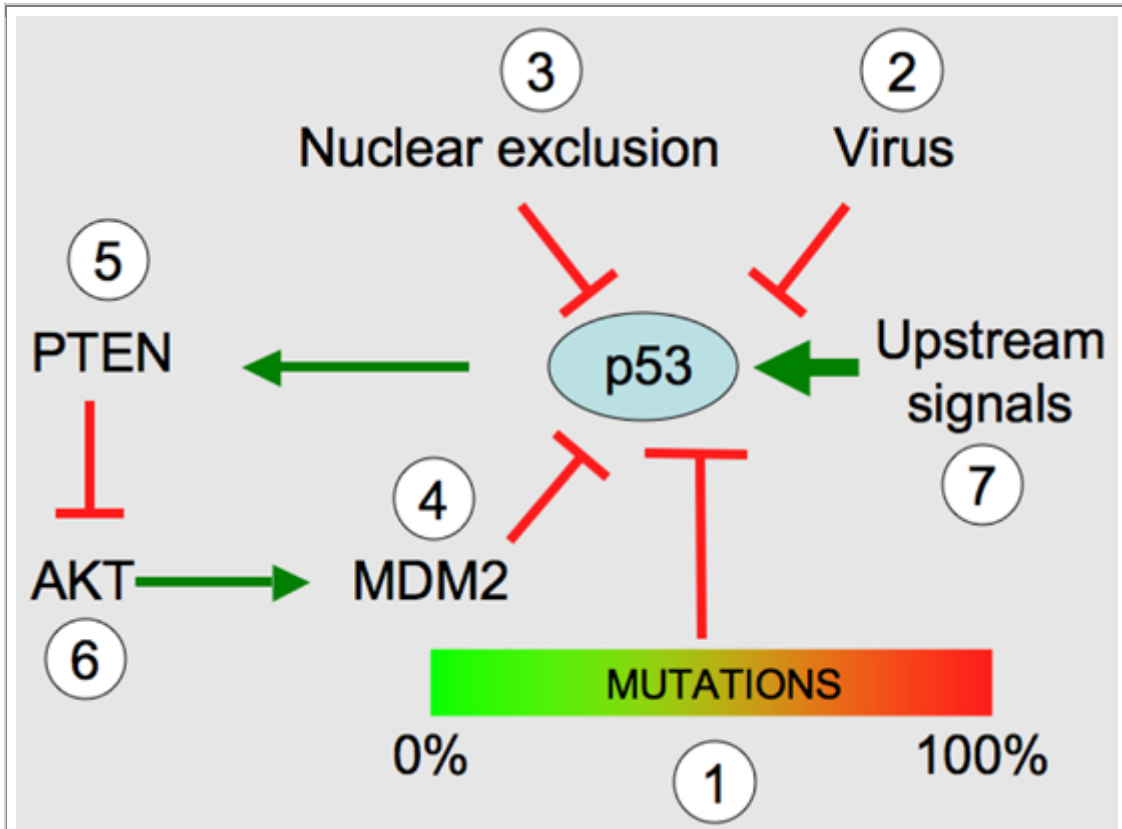
## 2. Vaikuttaminen (proto-)onkogeeneihin, jotka liittyvät solun toiminnan sisäiseen säätelyyn

Toisena kohteena nykyisille ja tuleville syöpähoidoille ovat solun sisäistä toimintaa säätelevät geenit. Ne liittyvät solun DNA:n kunnan tarkistamiseen, mahdolliseen korjaamiseen ja solun itsemurhaan (apoptosis), jos korjaus ei onnistu.

Tällaisista geeneistä tärkeimpänä pidetään geeniä p53 (tai TP53). Geenistä on käytetty nimiä ”genomin vartija”, ”kuolemantähti” ja ”hyvä ja paha poliisi”. Vuonna 1993 Science-lehti nimesi p53:n tuottaman proteiinin vuoden molekyyliksi. p53:n merkityksestä kertoo, että vuonna 1994 professori Thierry Soussi käynnisti erityisen p53 kotisivun (<http://p53.free.fr>). Heinäkuuhun 2007 mennessä sivuilla oli vierailut 323 000 kävijää. Eksponentiaalisesti kasvavasta kiinnostuksesta p53 kohtaan kertoo, että käyneiden määrä oli 10.7.2008 jo 883 000.

Vuonna 1979 ensi kertaa havaitun p53-proteiinin on päätelty olevan eräänlainen ”viimeinen vartio” solun ja erityisesti sen DNA:n vaurioitumista vastaan. Yleensä se hajoaa nopeasti muiden proteiinien vaikutuksesta. Kudoksesta ei yleensä voida tästä syystä havaita sitä. DNA:n vaurioitumisen asteesta riippuen p53 joko pysäyttää solutoiminnot DNA:n korjausta varten tai käynnistää solun itsemurhan, apoptosiksen. p53:n kuuluu biotieteen uusimpiin löydöksiin kuuluvien heikosti strukturoituneiden proteiinien ryhmään. Tähän ryhmään kuuluvilla proteiineilla on poikkeuksellinen kyky yhdistyä toisiin proteiineihin. p53:n on havaittu voivan liittyä solussa jopa 1 900 erilaiseen proteiiniin. (Everts 2007).

Oheisessa kotisivulta <http://p53.free.fr> lainatussa kuviossa on esitetty seitsemän erilaista tapaa, jolla geeni p53 voi osittain tai kokonaan hiljentyä.



Monet syyt, jotka voivat johtaa p53 geenin hiljenemiseen ihmisen syövässä ([www.p53.free.fr/p53 information](http://www.p53.free.fr/p53%20information/)):

- (1) p53 geenin mutaatioita voidaan havaita 50 prosentissa ihmisen syövästä, mutta mutaatioiden vaikutus voi vaihdella geenin 100 prosentin hiljenemisestä 0 prosentin hiljenemiseen.
- (2) Erilaiset DNA-virukset kuten papilloomavirus, adenovirukset ja SV40 vaikuttavat proteiineihin, joiden vaikutus kohdistuu p53:een.
- (3) Inflammatoitulehdukseen perustuvassa rintasyövässä havaitaan virheellistä p53 proteiinia, joka estää oikeantyyppisen p53:n toiminnan.
- (4) MDM2 on proteiini, joka estää p53:n toimintaa. Sitä on havaittu paljon monissa syövässä, kuten sarkoomissa ja rintasyövässä.
- (5) PTEN on geeni, joka estää solun jakautumiseen liittyvän AKT-geenin toimintaa. Sen vaurioituminen johtaa solun hallitsemattomaan kasvuun ja jakautumiseen.
- (6) Kasvua säätelevällä AKT geenin vaurioitumisella ei ole havaittu yhteyttä syöpään. Tämän geenin kautta sen sijaan välittyvät solun reseptoreiden (mm. Her1-Her4) välittämät kasvukäskyt.
- (7) Käsitteellä ”upstream signals” viitataan solun ulkopuolelta tai reseptoreista välittyneisiin kasvukäskyihin.

Tavalla tai toisella syövän synty näyttäisi aina liittyvän p53:n säätelemän reitin vaurioitumiseen. Esimerkiksi rintasyövän yhdeksi syyksi tunnistettu vaurioitunut bcl-2 geeni estää p53 toimimasta. p53 geeniin liittyvän reitin ohella ihmisen soluissa vaikuttaa kuitenkin myös toinen pRB (retinoblastoma) -geeniin liittyvä solujen kasvun ja jakautumisen säätelyn reitti. Eri reittien yhteyksistä toisiinsa on esitetty erilaisia käsityksiä. Yhden tulkinnan mukaan solun kehittyminen syöpäsoluksi edellyttää ensin pRB reitin vaurioitumista. Lopullinen muutos tapahtuu, kun myös p53 säätelemä reitti vaurioituu. Varsin painava todistus p53:n ja pRB:n keskeisyydestä solun hallitsemattoman jakautumisen estämisessä on, että syöpää aiheuttavassa papilloomaviruksessa on erityiset geneettiset koneistot p53:n ja pRB:n vaikutusten estämiseksi (Ruutu 2005).

On havaittu, että p53 geenin variaatiot seitsenkertaistavat riskin sairastua tiettyihin syöpiin (Carpen 2006). p53:n vaikutusreittien hallinnasta on jo pitkään odotettu apua syöpähoitoihin, toistaiseksi kuitenkin laihoihin tuloksiin. Siihen, että hoidoilla on toivoa onnistua, viittaa mm. vuoden 2007 alussa Nature-lehden verkkojulkaisussa julkaistut geenin p53 sammuttamiseen ja uudelleen käynnistämiseen hiirellä perustuvat tutkimustulokset. Tulokset viittaavat siihen, että uudelleen käynnistäminen tehoi hyvin muodostuneisiin syöpäsoluihin ilman vakavia sivuvaikutuksia (www.medicalnewstoday.com, helmikuu 2007).

Vasta aivan viime aikoina on näkynyt merkkejä p53:en perustuvista tehoavista hoidoista. Professori Jack Rothin ja Lin Jin tutkijaryhmä on raportoinut geenin p53 uudelleenkäynnistämistä vastaavasta entsyymipohjaisesta lääkkeestä, joka korjaa tehokkaasti puutteellisesti toimivan p53 geenin toimintaa. Toisen ehkä vielä lupaavamman mahdollisuuden näyttäisi tarjoavan maaliskuussa 2008 raportoitu MI-219 molekyyli.

### **Uutisia edistymisestä keuhkosyövän lääkehoidossa<sup>3</sup>**

Ainakin kahta p53 säätelyyn perustuvaa ratkaisua voi pitää erittäin lupaavina siltä kannalta, että syntyy keuhkosyövän hoitoon hyvin soveltuva lääkehoito.

Professori Jack Rothin ja Lin Jin tutkijaryhmä raportoi Cancer Research lehdessä 15.1.2007 yhdistelmägeenitekniikkaan perustuvasta hoidosta, joka käyttää hyväkseen lipideistä muodostettuja nanopartikkeleita.

Kaksi kasvainta estävää geeniä annettuna hiirille laskimonsisäisesti vähensivät syöpäsoluja erikseen mutta tuottivat parhaan tuloksen yhdessä käytettyinä. Ne vähensivät kasvaimia hiirtä kohti 75 % ja kasvainten painoa 80 %. ”Syövän hoidossa on käytössä solumyrkkyjen

<sup>3</sup> Dual Gene Therapy Suppresses Lung Cancer In Preclinical Test, artikkeli 17.1.2007, www.medicalnewstoday.com,

käyttö eli kemoterapia ja myös leikkausten, kemoterapian ja säteilytyksen yhdistelmä. Nyt on käynyt mahdolliseksi yhdistää tähän geeniterapia,” sanoi professori Jack Roth, joka työskentelee hankkeessa Texasin yliopistossa.

Nanopartikkeleihin sijoitettiin p53 geeniä ja FUS1 geeniä. Tutkimuksen toisen tekijän apulaisprofessori Lin Jin mukaan lisäanalyysi osoitti, että tuloksena oli solujen tehokkaampi tuhoaminen, koska FUS1 estää toimimasta toista geeniä. Tämä geeni tuottaa proteiinia, jonka tiedetään nopeasti hajottavan p53:a. FUS1/p53 yhdistelmä käynnistää myös solun itsemurhareitin, joka perustuu solun energiaa tuottavaan mitokondrioon.

Toisesta lupaavasta edistymisestä raportoi Yhdysvaltojen National Academy of Sciences verkkosivuillaan 3.3.2008 ([www.nasonline.org](http://www.nasonline.org)). Michiganin yliopiston syöpätutkimuskeskuksen tutkijat ovat tietokoneella luoneet pienen molekyylin MI-219, joka pystyy erittäin tehokkaasti ehkäisemään MDM2:n p53 molekyylin toimintaa estävää vaikutusta. Eläinkokeissa MI-219 pystyi täydellisesti estämään syöpäkasvaimen kasvun ilman vaarallisia sivuvaikutuksia koe-eläimille. Erityisesti vähäiset sivuvaikutukset tekevät MI-219 erittäin lupaavan, kun se vielä voidaan antaa potilaalle syötävien tablettien muodossa. Tulokseen johtanutta tutkimusta johti Sanjeev Shangary. Michiganin yliopisto on jättänyt patenttihakemuksen MI-219:sta ja sen sitä muistuttavista molekyyleistä. Teknologia on lisensoitu Ascenta-yhtiölle, jonka omistavat Michiganin yliopisto ja professori Shaomeng Wang.

Kuten edellä todettiin, geenin p53 toimintaa solutuhon käynnistäjänä kontrolloi suuremmin tai epäsuoremmin suuri joukko muita proteiineja. Osa niistä näyttäisi voivan johtaa solukuolemaan myös p53 geenistä riippumatta. Jokainen mainituista proteiineista voi olla potentiaalisesti syövän olennaisena syynä tai syövän parannustoimien kohteena. Periaatteessa kaikkia näitä monia vaikuttajia voidaan myös käyttää lääkehoitojen kehittelyn pohjana.

Myös suomalaiset tutkijat ovat tehneet potentiaalisesti arvokkaita löytöjä liittyen p53:n reitin proto-onkogeeneihin. Yksi suomalaisten tutkima säätelyn reitti on ollut “mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway”. Sen on todettu vaikuttavan p53:n solun atoptosikseen johtavaan fosforoitumiseen (Perfettini et al. 2005). Tärkeä välittävä geeni on c-Myc, jonka joidenkin tutkimustulosten mukaan on todettu voivan ilman p53:n myötävaikutustakin vaikuttaa solukuolemiin, jos solujen ravinnonsaanti on häiriintynyt. Suomalaiset tutkijat akatemiaprofessori Jukka Westermarckin johdolla ovat tunnistaneet geenin, jonka tuottama proteiini CIP2A säätelee c-Myc:n toimintaa (Junttila, M. et al. 2007). Tuloksen tekee lupaavaksi syöpähoitojen kannalta se, että CIP2A:ta esiintyy monissa syöpäku-

doksissa, mutta sitä ei esiinny normaaleissa soluissa. Tutkimuksen tulokset julkaistiin kesällä 2007 Cell-lehdessä, jota pidetään tutkimusalan arvostetuimpana julkaisufoorumina. Ainoastaan viisi Suomessa tehtyä alkuperäistyötä on aikaisemmin julkaistu Cell-lehdessä. On hyvin mahdollista, että löydöksen perusteella kehitetään pidemmällä tähtäimellä lääkeaine, jota käytetään syöpien räätälöityyn hoitoon yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

### 3. Vaikuttaminen syöpäsolujen mahdollisuuksiin muodostaa yhteyksiä toisten solujen kanssa ja levitä

Kolmas tapa estää syövän eteneminen on vaikuttaa syöpäsolujen ympäristöihin tai leviämisen edellytyksiin. Kolmesta vaikuttamisen tavasta tämä on se, jolla suomalainen osaaminen on nyt ehkä lähimpänä maailman kärkeä.

Soluissa on erityisiä reseptoreita, jotka välittävät solun toiminnan kannalta tärkeitä käskyjä toisille soluille solukalvon läpi. Yksi tärkeä muoto tällaisia käskyjä on verisuonten rakentaminen tukemaan solujen kasvua ja jakaantumista. Vuonna 1989 Genentech-yhtiön tutkija Napoleone Ferrara ryhmineen onnistui eristämään VEGF (vascular endothelial growth factor) proteiinin, joka välittää käskyn verisuonen haarautuman rakentamiseen soluryhmään ja erityisesti syöpäsolujen muodostamaan ryhmään. On havaittu, että syöpäsoluryhmä ei voi kasvaa läpimitaltaan 1–2 mm suuremmaksi ilman tällaista verisuonten muodostusta (Anti-VEGF Therapy 2006). Mikä on tärkeää VEGF-proteiiniin perustuvan hoidon kannalta, ko. proteiinia ilmeisesti tarvitaan ainoastaan uusien verisuonien kasvatamiseksi eikä jo olemassa olevien huoltamiseksi, lukuun ottamatta vastikään muodostuneita verisuonia.

Roche-yhtiössä kehitettiin 2000-luvun alussa VEGF:n erityiseen vaikutustapaan perustuen syöpälääke Avastin, joka estää VEGF:n toimintaa. Avastinilla on havaittu kasvaimeen kolmenlainen vaikutus: se vähentää jo muodostuneiden verisuonten määrää, se normalisoi muodostuneiden verisuonten joukon ja se estää uusien verisuonten muodostumisen (Anti-VEGF Therapy 2006). Syöpäkasvaimen kasvun estäminen edellyttää kuitenkin lääkkeen jatkuvaa käyttöä, koska verisuonten muodostus alkaa uudelleen heti lääkityksen loputtua. Yhdistettynä solumyrkkyjen käyttöön se voi kuitenkin johtaa varsin hyvään hoitotulokseen. Ongelmaksi jää kuitenkin se, että uusien verisuonten muodostus kehossa yleisesti häiriintyy Avastinia käytettäessä. Niinpä Avastinia ei voida käyttää esimerkiksi raskauden aikana, kun sikiölle muodostuu runsaasti verisuonia.

Suomalaisen Kari Alitalon ja Seppo Ylä-Herttulan tutkijaryhmät ovat olleet vahvasti mukana kehittelemässä VEGF kasvutekijöihin perustuvia hoitoja. Kehittelyn kohteena ovat olleet paitsi syöpäsovellukset myös sydän- ja verisuonitaudit, joihin verisuonten muodostukseen vaikuttavat geenit luonnollisesti vaikuttavat.



VEGF-proteiinit luokitellaan nykyisin neljään ryhmään: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C ja VEGF-D. Avastin-lääke pohjautuu muunnoksiin A ja B. Alitalolla ja Ylä-Herttualalla on puolestaan vahva asema patenttiansa kautta vaikutustavaltaan erilaisiin muunnoksiin C ja D.

**Syöpätutkimuksen huippuosaaminen suomalais-australialaiseen yritykseen**  
(Lähde: [www.turkusciencepark.com](http://www.turkusciencepark.com) 04.05.2006)

Toukokuussa 2006 raportoitiin Vegenics-yhtiön perustamisesta suomalais-australialaisena yhteisyrityksenä. Suomalainen Licentia Oy ja Circadian Technologies Ltd. toimivat tieteellisten yksiköiden partnereina ja auttavat niitä hyödyntämään tutkimuksiin liittyviä immateriaalioikeuksia ja etenemään tutkimustulosten kaupallisiin sovelluksiin. Tämä yhteistyömalli on osoittautunut tehokkaaksi ja tulokselliseksi.

Circadian Technologies Ltd. on pörssiyhtiö. Se osallistuu aktiivisesti kohdeyritystensä käytännön johtamisen kehittämiseen, jolloin sijoitusten tuotto-odotukset ja tutkimusyriyten listautumismahdollisuudet ovat paremmat. Australiassa bioalan pääomamarkkinat toimivat paremmin kuin Euroopassa ja etenkin Suomessa.

Aikaisemmin LICR ja Licentia ovat perustaneet yhdessä Lymphatix Oy:n, joka toimii Helsingissä ja Kuopiossa. Lymphatix hyödyntää samoja patenttioikeuksia ja kehittää verisuonten uudismuodostukseen tähtääviä lääkkeitä. Lupaavia sovellusalueita ovat mm. uuden suonituksen kasvattaminen infarktissa vaurioituneeseen sydänlihakseen ja mm. diabetekseen liittyvien haavojen paranemisen nopeuttaminen. Lymphatix on pääsemässä hyvään vauhtiin yhtiöön viime syksynä tehdyn alkuinvestoinnin ansiosta.

Vegenics Ltd. erikoistuu verisuontien kasvutekijöiden tutkimukseen. Verisuontien kasvutekijät (Vascular Endothelial Growth Factors, lyh. VEGF) ovat valkuaisaineita, joilla on merkittävä osuus uusien verisuontien kasvattajina ja olemassa olevien ylläpitäjinä. Kasvutekijöitä inhiboimalla voidaan estää verisuontien kasvua syöpäsolukkoon ja vaikeuttaa niiden veren- ja ravinnonsaantia.

Vegenics keskittää tutkimuksensa VEGF-C ja VEGF-D -yhdisteisiin sekä niiden vasta-aineisiin ja antagonisteihin, jotka voivat rajoittaa kasvainten kehittymistä. Kymmenessä vuodessa LICR ja Licentia ovat kehittäneet laajan VEGF-C ja VEGF-D -tutkimuksiin liittyvän

patenttikannan, jonka muodostamisessa ovat olleet avainasemassa LICR:n tutkijat, apulaisprofessorit Steven Stacker ja Marc Achen Melbournesta sekä akatemiaprofessori Kari Alitalo Helsingin yliopistosta.

Patenttiportfolioon kuuluu yli 50 USA:ssa, Euroopassa, Japanissa ja Australiassa hyväksyttyä patenttia ja 400 maailmanlaajuista patenttihakemusta. Nämä patenttioikeudet siirtyvät uudelle yhtiölle, jonka tavoitteena on myös kerätä pääomaa.

**VATT-KESKUSTELUALOITTEITA / DISCUSSION PAPERS ISSN 0788-5016  
-SARJASSA ILMESTYNEITÄ**

406. Kyyrä Tomi – Maliranta Mika: The Micro-Level Dynamics of Declining Labour Share: Lessons from the Finnish Great Leap. Helsinki 2006.
407. Korkeamäki Ossi – Uusitalo Roope: Employment Effects of a Payroll-Tax Cut: Evidence from a Regional Tax Exemption Experiment. Helsinki 2006.
408. Kari Seppo – Kiander Jaakko – Ulvinen Hanna: Vapaaehtoinen eläkevakuutus ja verotus. Katsaus kirjallisuuteen ja empiirinen kuva vapaaehtoisen eläkesäästämisen kehityksestä. Helsinki 2006.
409. Jalava Jukka – Kavonius Ilja Kristian: Durable Goods and Household Saving Ratios in the Euro Area. Helsinki 2006.
410. Sulamaa Pekka – Widgrén Mika: Turkish EU Membership: A Simulation Study on Economic Effects. Helsinki 2007.
411. Kohonen Anssi: Perintö- ja lahjaverotus – Näkökulmia talousteoriasta, maailmalta ja Suomesta. Helsinki 2007.
412. Perrels Adriaan: Economic Implications of Differences in Member State Regulations for the European Union Emission Trade System. Helsinki 2007.
413. Lehtonen Sanna – Moisio Antti: Kuntien valtionosuusjärjestelmä Suomessa ja Ruotsissa. Helsinki 2007.
414. Seppä Elina: Innovation Performance of Firms in Manufacturing Industry: Evidence from Belgium, Finland and Germany in 1998-2000. Helsinki 2007.
415. Kannianen Vesa – Kari Seppo – Ylä-Liedenpohja Jouko: Nordic Dual Income Taxation of Entrepreneurs. Helsinki 2007.
416. Kari Seppo – Karikallio Hanna: Tax Treatment of Dividends and Capital Gains and the Dividend Decision under Dual Income Tax. Helsinki 2007.
417. Perrels Adriaan – Kangas Elina: Vapaa-ajan asuntojen omistus ja käyttö – Esiselvitys ekotehokkuuden kartoitusta varten. Helsinki 2007.
418. Riihelä Marja – Sullström Risto – Tuomala Matti: Economic Poverty in Finland 1971–2004. Helsinki 2007.
419. Lyytikäinen Teemu: The Effect of Three-Rate Property Taxation on Housing Construction. Helsinki 2007.
420. Korkeamäki Ossi: Laskelmia miesten ja naisten välisen palkkaeron kaventamisesta julkisella sektorilla. Helsinki 2007.
421. Kosonen Tuomas: The Increased Revenue from Finnish Corporate Income Tax in the 1990s. Helsinki 2007.
422. Appelqvist, Jukka: Wage and Earnings Losses of Displaced Workers in Finland. Helsinki 2007.
423. Honkatukia Juha – Rajala Arto: Energia, päästökauppa ja kilpailukyky – Suomalaisen energiaintensiivisen teollisuuden näkemyksiä EU:n päästökaupasta ja pohjoismaisista energiainmarkkinoista. Helsinki 2007.

424. Kari Seppo – Kosonen Tuomas – Kröger Outi: Vakuutusturvan vaje perheenhuoltajan kuoleman kohdatessa. Julkisen turvan taso ja yksityinen henkivakuutusturva. Helsinki 2007.
425. Luoma Kalevi – Moisio Antti – Aaltonen Juho: Secessions of Municipal Health Centre Federations: Expenditure and Productivity Effects. Helsinki 2007.
426. Kari Seppo – Karikallio Hanna – Pirttilä Jukka: Anticipating Tax Changes: Evidence from the Finnish Corporate Income Tax Reform of 2005. Helsinki 2007.
427. Honkatukia Juha – Marttila Kimmo – Sulamaa Pekka: Budjetin aluevaikutukset – Valtion alueellistamis- ja tuottavuusohjelman vaikutukset maakunnissa. Helsinki 2007.
428. Kirjavainen Tanja: Efficiency of Finnish Upper Secondary Schools: An Application of Stochastic Frontier Analysis with Panel Data. Helsinki 2007.
429. Aaltonen Juho: Determinants of Health Care Expenditures in Finnish Hospital Districts 1993-2005. Helsinki 2007.
430. Haataja Anita: Soviteltu työttömyysetuus: Taustaa ja nykytilanne. Helsinki 2007.
431. Haataja Anita – Korkeamäki Ossi: Soviteltu työttömyysetuus: Kohdentuminen ja toimeentulo. Helsinki 2007.
432. Hämäläinen Kari – Tuomala Juha: Vocational Labour Market Training in Promoting Youth Employment. Helsinki 2007.
433. Parkkinen Pekka: Riittääkö työvoima terveydenhuolto- ja sosiaalipalveluihin? Helsinki 2007.
434. Kohonen Anssi: Yritysverotuksen koordinointi ja verokilpailu Euroopan unionissa. Helsinki 2007.
435. Berghäll Elina: Revealing Agglomeration Economies with Stochastic Frontier Modelling in the Finnish ICT Industry. Helsinki 2008.
436. Uimonen Sakari: Suomen infrastruktuuripääoma: Tiet. Helsinki 2007.
437. Lehtonen Sanna: Suomalaisten lukioden tehokkuus – DEA yksilötason aineistolla. Helsinki 2007.
438. Hämäläinen Kari – Uusitalo Roope – Vuori Jukka: Varying Biases in the Matching Estimates: Evidence from two Randomized Job Search Training Experiments. Helsinki 2008.
439. Uimonen Sakari: Suomen infrastruktuuripääoma: Rautatiet. Helsinki 2008.
440. Kyyrä Tomi: Partial Unemployment Insurance Benefits and the Transition Rate to Regular Work. Helsinki 2008.
441. Aaltonen Juho: Terveyskeskusten tehokkuuseroja selittävät tekijät. Helsinki 2008.
442. Harju Jarkko: Vapaaehtoiset eläkevakuutukset ja vuoden 2005 verouudistus. Helsinki 2008.
443. Korkeamäki Ossi – Uusitalo Roope: Employment and Wage Effects of a Payroll-Tax Cut-Evidence from a Regional Experiment. Helsinki 2008.
444. Dahlberg Matz – Mörk Eva: Is There an Election Cycle in Public Employment? Separating Time Effects from Election Year Effects. Helsinki 2008.

445. Kostiainen Juho: Julkisen talouden pitkän aikavälin laskentamallit. Katsaus kirjallisuuteen. Helsinki 2008.
446. Saarimaa Tuukka: Imputed Rental Income, Taxation and Income Distribution in Finland. Helsinki 2008.
447. Kari Seppo – Karikallio Hanna – Pirttilä Jukka: Anticipating Tax Changes: Evidence from the Finnish Corporate Income Tax Reform of 2005. Helsinki 2008.
448. Rätty Tarmo – Bondas Micke: A Publication Activity Model for Finnish Universities. Helsinki 2008.
449. Molarius Riitta – Perrels Adriaan – Porthin Markus – Rosqvist Tony: Testing a Flood Protection Case by Means of a Group Decision Support System. Helsinki 2008.
450. Kirjavainen Tanja: Understanding Efficiency Differences of Schools: Practitioners' View on Students, Staff Relations, School Management and the Curriculum. Helsinki 2008.
451. Lehtonen Sanna – Lyytikäinen Teemu – Moisio Antti: Kuntien valtionosuuskriteerit tarkastelussa: Esi- ja perusopetus, päivähoito, kirjastot ja kulttuuritoimi. Helsinki 2008.
452. Aaltonen Juho: Terveyskeskusten meno- ja tehokkuuserot: Hoidon vaativuuden ja tuotantorakenteiden vaikutukset. Helsinki 2008.
453. Räisänen Heikki – Hori Haruhiko: Employment Policies in Two Ageing Societies: Japan and Finland Compared. Helsinki 2008.
454. Sarvimäki Matti: Assimilation to a Welfare State: Labor Market Performance and Use of Social Benefits by Immigrants to Finland. Helsinki 2008.
455. Berghäll Elina – Perrels Adriaan Sahari Anna: Mökkikannan kehityspolku vuoteen 2025 asti. Helsinki 2008.
456. Karvinen Anni-Mari – Sarvimäki Matti: Maahanmuuttajien työttömyyden ja työllistymisen kustannusvaikutukset Helsingin kaupungille. Helsinki 2008.
457. Ruskoaho Juho: Terveyskeskuslääkäreiden palkkaeroja vuosina 1998–2004 selittävät tekijät Suomessa. Helsinki 2008.
458. Kangasharju Aki: Housing Allowance and the Rent of Low-income Households. Helsinki 2008.
459. Bertrand Olivier – Nilsson Hakkala Katariina – Norbäck Pehr-Johan – Persson Lars: Should R&D Champions be Protected from Foreign Takeovers? Helsinki 2008.
460. Riihelä Marja – Sullström Risto – Suoniemi Ippo: Tax Progressivity and Recent Evolution of the Finnish Income Inequality. Helsinki 2008.