Fimean suositus lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin

SISÄLLYSLUETTELO

PROJEKTIRYHMÄ **3**
LYHENTEET **4**
MÄÄRITELMÄT **4**

1. JOHDANTO **5**

2. LÄÄKEHOITOJEN ARVIOINTIPROSESSI **6**

2.1 Aihevalinta **6**
2.2 Arvioinnin esiselvitys **6**
2.3 Arviointisuunnitelma **6**
2.4 Arviointi **6**
2.5 Arviointiraporttien julkaiseminen ja kommentointi **6**
2.6 Kannanotto **6**
2.7 Arviointitiedon hyödyntäminen, levittäminen ja käyttöönotto **6**

3. ARVIOINTIKYSYMYS **7**

3.1 Tavoite **7**
3.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset **7**
3.3 Raportointivaatimukset **9**

4. ARVIOINNIN OSA-ALUEET **11**

4.1 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne **12**
4.1.1 Tavoite 12
4.1.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset... 12
4.1.3 Raportointivaatimukset 13
4.2 **Arvioitavan lääkehoidon kuvaus** **16**
4.2.1 Tavoite 16
4.2.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset... 16
4.2.3 Raportointivaatimukset 16
4.3 Kliininen vaikuttavuus **19**
4.3.1 Tavoite 19
4.3.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset... 19
4.3.3 Raportointivaatimukset 27
4.4 Turvallisuus **33**
4.4.1 Tavoite 33
4.4.2 Tiedon lähteet ja menetelmävaatimukset.. 33
4.4.3 Raportointivaatimukset 36
4.5 Kustannukset ja taloudellinen arviointi **39**
4.5.1 Tavoite 39
4.5.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset... 39
4.5.3 Raportointivaatimukset 51
LÄHTEET **56**
LIITTEET **60**

LUONNOS

PROJEKTIRYHMÄ

Blom Marja	Helsingin yliopisto, sosiaalifarmasian osasto
Bothas Heikki	Rinnakkaislääketeollisuus ry
Enlund Hannes	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Happonen Pertti	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Huupponen Risto	Turun yliopisto, Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito
Ihalainen Risto	Suomen Lääkäriliitto
Kaila Minna	Käypä Hoito
Kastarinen Helena	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Kataja Vesa	Suomen Syöpäyhdistys ry
Kiviniemi Vesa	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Komulainen Jorma	Käypä Hoito
Kiiskinen Urpo (Määttä Petri)	Lääketeollisuus ry
Martikainen Jaana (Koskinen Hanna)	Kansaneläkelaitos, Lääketutkimustiimi
Martikainen Janne	Itä-Suomen yliopisto, Lääketalouden ja -vaikuttavuuden tutkimusyksikkö
Mäkelä Marjukka (Sihvo Sinikka)	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Finohta
Paldan Mareena	Lääkkeiden hintalautakunta
Peura Piia	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Roine Risto	HALO-ohjelmapäällikkö
Ruontimo Tuulariitta	Tehy
Salo Heini	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Rokoteosasto
Tulonen-Tapio Johanna	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Perusterveydenhuollon tiimi

LUONNOS

LYHENTEET

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CENTRAL	Cochrane Central Register for Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
DALY	Toimintakykypainotetut elinvuodet; haittapainotetut elinvuodet (Disability Adjusted Life Years)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
EED	Economic Evaluation Database
EPAR	Euroopan julkinen arviointilausunto
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HILMO	Hoitoilmoitusrekisteri
HTA	Terveydenhuollon menetelmien arviointi (Health Technology Assessment)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OR	Vetosuhde (Odds Ratio)
PICO(T)	Potilasryhmä (patients), arvioitava lääkehoito (intervention), vertailuhoito (comparison), lopputulostapahtumat (outcome), tarkasteltava ajanjakso (time horizon)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis
PSUR	Määräaikainen turvallisuuskatsaus (Periodic Safety Update Report)
QALY	Quality Adjusted Life Year, Laatupainotettu elinvuosi
RR	Riskisuhde (Risk Ratio)
SMD	Vakioitu keskiarvojen erotus (Standardised Mean Difference)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology,

MÄÄRITELMÄT

[täydennetään]

LUONNOS

1. JOHDANTO

Tämän suosituksen tavoitteena on kuvata lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin periaatteet ja menetelmävaatimukset Suomessa. Suosituksessa määritellään

- lääkehoitojen arviointiprosessi
- arvioinnin eri osa-alueiden menetelmävaatimukset
- arvioinnin eri osa-alueiden raportointivaatimukset
- eri käyttäjäryhmille suunnattujen arviointiyhteenvetojen sisältö.

Suositusta voidaan hyödyntää kolmen tyyppisissä lääkehoitojen arvioinneissa:

- **Pika-arviointikooste.** Perustuu ulkomaisessa arviointiyksikössä tehdyn arvioinnin, olemassa olevan systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ja/tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Näytön kokoamisen prosessi noudattaa arvioinnin esiselvityksen prosessia [esiselvityksen prosessi tarkentuu myöhemmin]. Arvioinnin kesto on yleensä päiviä tai viikkoja.

- **Lääkekohtainen arviointi.** Arvioitavaa lääkehoitoa verrataan hoidollisesti tarkoituksenmukaisimpaan yhteen tai muutamaan hoitovaihtoehtoon määrätyssä käyttöaiheessa. Lääkekohtainen arviointi tehdään yleensä uuden lääkkeen tullessa markkinoille. Arvioinnin kesto on yleensä 3–12 kuukautta.

- **Laaja arviointi**. Useamman vaihtoehtoisen hoidon arviointi määrätyssä käyttöaiheessa tai yhden lääkkeen arviointi useammassa käyttöaiheessa. Laaja arviointi tehdään yleensä, kun arvioitavat lääkkeet ovat olleet markkinoilla pidempään, ja arvioinnissa voidaan huomioida suppeaa arviointia kattavammin tosielämän lääkkeen käyttöön liittyvä vaikuttavuusnäyttö. Arvioinnin kesto on yleensä 1–2 vuotta.

Arviointityypin ja arvioinnin kohteena olevien hoitovaihtoehtojen valinta perustuu arvioinnin esiselvitysvaiheessa kerättyihin tietoihin (**luku 2.2**). Arviointityyppi määritetään arviointisuunnitelmassa (**luku 2.3**). Suositus on tarkoitettu sekä avohoidossa että sairaalassa käytettävien lääkehoitojen arviointiin. Arvioitavan lääkkeen erityispiirteiden vuoksi myös muiden kuin tässä suosituksessa esitettyjen menetelmien käyttäminen voi olla välttämätöntä luotettavan arviointituloksen saavuttamiseksi.

Arvioinneissa käytetään ensisijaisesti epidemiologian englanti-suomi-englanti-sanastossa (Läärä ym. 2008) määriteltyjä suomenkielisiä termejä.

LUONNOS

2. LÄÄKEHOITOJEN ARVIOINTIPROSESSI

2.1 Aihevalinta

2.2 Arvioinnin esiselvitys

2.3 Arviointisuunnitelma

2.4 Arviointi

2.5 Arviointiraporttien julkaiseminen ja kommentointi

2.6 Kannanotto

2.7 Arviointitiedon hyödyntäminen, levittäminen ja käyttöönotto

LUONNOS

3. ARVIOINTIKYSYMYS

3.1 Tavoite

Arviointikysymyksen tarkoituksena on rajata koko arvioinnin sisältö. Arvioinnin eri osa-alueiden tavoitteet (**luku 4**) tulee asettaa arviointikysymyksessä tehdyt rajaukset huomioiden.

3.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset

Arviointikysymyksen laadinnassa noudatetaan PICO(T)-periaatetta:

- **P** = potilasryhmä (patients)
- **I** = arvioitava lääkehoito (intervention)
- **C** = vertailuhoito (comparison)
- **O** =lopputulostapahtumat (outcome)
- **(T** = tarkasteltava ajanjakso (time horizon))

Arviointikysymyksen rajaus perustuu ensisijaisesti lääkkeen valmisteyhteenvetoon, hoitosuosituksiin ja arvioinnin esiselvitysvaiheessa kerättyihin tietoihin (ulkomaisissa arviointiyksiköissä tehdyt arvioinnit, olemassa olevat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, asiantuntija-arviot ja myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot). Lisäksi arviointikysymyksen muodostamisessa voidaan hyödyntää suomalaisia rekisteri- ja tilastotietoja.

Potilasryhmä

Arvioinnin kohteena oleva potilasryhmä tulisi määrittää mahdollisimman tarkasti. Arviointi koskee yleensä potilasryhmää siinä käyttöaiheessa, johon lääkettä myyntiluvan ehtojen mukaisesti voidaan käyttää. Arvioinnissa tulisi huomioida myös mahdolliset alaryhmät, joissa lääkkeen kliinisen vaikuttavuuden, turvallisuuden tai kustannusvaikuttavuuden voidaan olettaa eroavan varsinaisesta arvioinnin kohteena olevasta potilasryhmästä.

Arvioitava lääkehoito

Riippuen arvioinnin laajuudesta arvioitava lääkehoito voi olla yksittäinen (uusi) lääke (lääkekohtainen arviointi) tai kokonainen lääkeryhmä (laaja arviointi). Jos kyseessä on kokonaisen lääkeryhmän arviointi, ei arvioitavaa lääke- ja vertailuhoitoa tarvitse määritellä erikseen.

Vertailuhoito/vertailuhoidot

Hoidot, joihin arvioitavaa lääkehoitoa verrataan, määräytyvät arvioitavan lääkkeen käyttöaiheen ja arvioinnin kohteena olevan potilasryhmän perusteella. Vertailuhoito voi olla myös muu kuin lääke. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot tulee kuvata samalla tarkkuudella.

Vertailuhoidon tai hoitojen valinnassa tulee harkita kaikkia mahdollisia vaihtoehtoja mukaan lukien seuranta ilman hoitoa. Jos arvioitavaan käyttöaiheeseen ei ole olemassa hoitovaihtoehtoa, verrataan arvioitavaa lääkettä sairauden luonnolliseen kulkuun. Jos arvioitava lääkehoito on tarkoitettu korvaamaan tietyn lääkkeen käyttöä tai tiettyä hoitoa, on valmistetta verrattava tähän lääkkeeseen tai hoitoon. Lääkekohtaisessa arvioinnissa vertailuhoidon valinnassa tulee huomioida tavanomainen ja hoitosuositusten mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto. Myös lääkekohtaisessa arvioinnissa vertailuhoitoja voi olla useita, koska tavanomaisissa hoitokäytännöissä voi olla alueellisia eroja, eikä tavanomainen hoito aina ole hoitosuositusten mukainen hoitokäytäntö. Lisäksi hoitosuosituksissa ei aina yksiselitteisesti määritellä ensisijaista hoitovaihtoehtoa.

LUONNOS

Vertailuhoitona ei ensisijaisesti tulisi olla sellainen lääke, jolla ei ole myyntilupaa Suomessa tai jonka myyntilupaprosessi arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa on kesken. Poikkeuksena on tilanne, jossa myyntiluvaton lääke on tavanomainen hoitovaihtoehto tai se on hoitosuositusten mukaan ensisijainen hoitokäytäntö arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa. Vertailuhoitojen mukaanotto ja poissulku tulee perustella arviointiraportin liitteessä (**luku 3.3**).

Vertailuhoitojen tulee kuvastaa suomalaista hoitokäytäntöä ja niiden valinnan tulee ensisijaisesti perustua

- suomalaiseen hoitosuositukseen
- suomalaisten asiantuntijoiden konsensukseen tai erikoislääkäriyhdistykseltä pyydettyyn kannanottoon
- suomalaisiin kulutustietoihin (rekisterit ja tilastot).

Jos yllä mainittuja tietolähteitä ei voida perustellusti käyttää, vertailuhoidon valinnassa voidaan käyttää

- kansainvälisiä hoitosuosituksia
- yksittäisten asiantuntijoiden arvioita.

Arviointiin osallistuneiden asiantuntijoiden tulee raportoida sidonnaisuutensa.

Lopputulostapahtumat

Lopputulosmuuttujina tulee huomioida kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset terveyshyödyt ja haitat. Hoidon vaikutuksia voidaan mitata

- päätetapahtumien (esimerkiksi kuolleisuus, tautitapahtuman ilmaantuminen)
- potilaiden raportoimien tulosmuuttujien (esimerkiksi terveyteen liittyvä elämänlaatu, toimintakyky)
- korvikemuuttujien (esimerkiksi laboratorioarvo)
- haittoja kuvaavien muuttujien (esimerkiksi haitta- tai sivuvaikutus) avulla.

Arvioinnissa tulee erityisesti huomioida arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidon tai -hoitojen vaikutus kokonaiskuolleisuuteen ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun sekä haittojen ilmaantumiseen.

Päätetapahtumamuuttujat voivat joissakin lääkkeiden käyttöaiheissa olla perustelluista syistä myös yhdistelmämuuttujia. Kun hoidon vaikutusta mitataan yhdistelmämuuttujalla, asetelman suunnitteluun, tulosten raportointiin ja tulkintaan liittyy erityispiirteitä, jotka on huomioitava. Yhdistelmämuuttujiin liittyvien tulosten sovellettavuuteen liittyy myös joitakin mahdollisia ongelmia ja erityispiirteitä.

Potilaiden raportoimien tulosmuuttujien käyttöön liittyvät valinnat tulee perustella. Terveyteen liittyvää elämänlaatua tulee mitata ensisijaisesti validoidulla geneerisellä elämänlaatumittarilla. Perustellusta syystä voidaan käyttää myös sairausspesifiä elämänlaatumittaria. Kirjallisuudesta kerättyjen elämänlaatutietojen käytössä on kiinnitettävä erityinen huomio niiden sovellettavuuteen analyysissa.

Korvikemuuttujia voidaan joissakin tilanteissa perustelluista syistä käyttää, mikäli korvikemuuttujan yhteys kliinisesti tärkeään päätetapahtumaan on luotettavasti osoitettu. Ensisijaisesti tulosmuuttujan valinnassa tulisi suosia kuitenkin päätetapahtumamuuttujia, erityisesti laajoissa arvioinneissa.

Kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset haitat tulee identifioida ja raportoida. Haittojen raportoinnin kannalta erityisen tärkeitä ovat vakavat haittavaikutukset sekä sellaiset haittavaikutukset, joilla on suuri ilmaantumisosuus tai -tiheys.

Tarkasteltava ajanjakso

Tarkasteluajanjakson tulee olla niin pitkä, että arvioitavan lääkehoidon ja vertailuhoitojen väliset odotetut erot terveyshyötyjen ja haittojen ilmaantuvuudessa sekä kustannuksissa tulevat huomioiduksi. Jos arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetaan vaikuttavan elinajanodotteeseen, tulisi tarkasteltavan ajanjakson olla loppuelämä.

LUONNOS

3.3 Raportointivaatimukset

Arviointikysymyksen määrittelyssä voidaan hyödyntää **taulukkoa 1**.

Taulukko 1. Arviointikysymys.

	Raportoitavat tiedot	Perustelut ja lähdeviitteet
Potilasryhmä	• Lääkkeen käyttöaihe • Potilaiden erityispiirteet (esimerkiksi sairauden vaikeusaste, ikä, sukupuoli) • Mahdolliset alaryhmät • Kliininen viitekehys (esim. avohoito/sairaala)	
Arvioitava lääkehoito	• Lääkevalmisteen nimi • Vaikuttava aine ja määrä • Lääkemuoto • Annostus ja antotapa • Lääkityksen tai hoidon kesto	

Vertailuhoito tai -hoidot	• Lääke
	  o Vaikuttava aine ja määrä
	  o Lääkemuoto
	  o Annostus ja antotapa
	  o Lääkityksen kesto
	• Muu kuin lääkehoito
	  o Mahdollisimman tarkka kuvaus
	  o Hoidon kesto	

Lopputulostapahtumat	• Terveysvaikutukset (ensisijainen) • Terveysvaikutukset (toissijainen) • Haitat • Kustannukset	
(Tarkasteltava aika)	• Esimerkiksi akuutin kohtauksen kesto tai loppuelämä	

Lähteet

Luettelo arviointikysymyksen suunnittelussa ja **taulukossa 1** käytetyistä lähdeviitteistä.

LUONNOS

Liitteet

Liite 1. Esimerkkitaulukko, jonka avulla voidaan perustella vertailuhoitojen valinta. Vertailuhoidon valinta tulee ensisijaisesti perustua suomalaisiin hoitosuosituksiin, suomalaisten asiantuntijoiden konsensukseen tai erikoislääkäriyhdistyksen kannanottoon sekä suomalaisiin kulutustietoihin (rekisterit ja tilastot).

	Hoitovaihtoehdot	**Perustelut ja lähdeviitteet**
Luettelo kaikista mahdollisista hoitovaihtoehdoista	• Lääke o Vaikuttava aine ja määrä o Lääkemuoto o Annostus ja antotapa o Lääkityksen kesto • Muu kuin lääkehoito o Mahdollisimman tarkka kuvaus o Hoidon kesto	
Mukaan otetut hoitovaihtoehdot		
Poissuljetut hoitovaihtoehdot		

LUONNOS

4. ARVIOINNIN OSA-ALUEET

Tässä luvussa määritellään arvioinnin eri osa-alueiden tavoitteet sekä menetelmä- ja raportointivaatimukset. Tämä luku on ensisijaisesti tarkoitettu niille henkilöille ja tahoille, jotka vastaavat arviointinäytön tuottamisesta.

Lääkehoitojen arvioinnin osa-alueet vastaavat EUnetHTA ydinmallin osa-alueita, jotka ovat

- Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne
- Arvioitavan lääkehoidon kuvaus
- Kliininen vaikuttavuus
- Turvallisuus
- Kustannukset ja taloudellinen arviointi
- Eettinen arviointi
- Organisatoriset tekijät
- Sosiaaliset tekijät
- Lainopilliset tekijät.

Näiden osa-alueiden tulokset raportoidaan EUnetHTA-ydinmallissa määriteltyjen arviointielementtien (assessment elements) avulla. Arviointielementit ovat yleisiä tutkimuskysymyksiä, joiden käyttö on kuvattu tarkemmin suosituksen liitteessä [täydennetään].

Malli täysimittaisen arviointiraportin sisällysluettelosta on esitetty suosituksen liitteessä [täydennetään].

LUONNOS

4.1 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne

4.1.1 Tavoite

Tämän osa-alueen tavoitteena on koota taustatietoa arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen käytöstä ja saatavuudesta, hoidon kohteena olevasta sairaudesta ja hoidon kohdeväestöstä Suomessa. Näitä taustatietoja voidaan hyödyntää esimerkiksi arvioitaessa satunnaistettujen kokeiden (**luku 4.3**) sovellettavuutta Suomeen tai taloudelliseen arviointiin liittyvän päätösanalyyttisen mallin suunnittelussa (**luku 4.5**).

4.1.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset

Tässä osa-alueessa ei vaadita järjestelmällistä lähestymistapaa näytön kokoamiseen. **Taulukossa 2** on lueteltu tietolähteitä, joita tässä osa-alueessa voidaan ensisijaisesti käyttää. Näytön kokoamisessa on mahdollista hyödyntää esimerkiksi suomalaisten hoitosuositusten ja ulkomaisissa arviointiyksiköissä tehtyjen arviointiraporttien lähdeviitteitä sekä julkaistuja järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia.

Arviointiraportissa tulee viitata kaikkiin käytettyihin tietolähteisiin. Jos osa-alueen tulokset perustuvat omaan tutkimukseen, tulee käytetyt menetelmät kuvata erikseen kyseisen arviointielementin (**taulukko 2**) kohdalla.

Jos arvioinnissa hyödynnetään terveydenhuollon rekisteritietoja (esimerkiksi arvioitaessa sairauteen liittyvää kuolleisuutta tai lääkkeen käytön yleisyyttä), tulee kiinnittää erityistä huomiota rekisterien ja rekisteristä poimittujen muuttujien soveltuvuuteen arviointikäytössä. Lisäksi rekisteritietoja käytettäessä tulee tuntea kyseisten rekisterien muodostamistapa.

Jos arvioinnissa käytetään rekisteriaineistoja, tulee arviointiraportissa ottaa kantaa vähintään seuraaviin seikkoihin:

- Millainen on rekisterien kattavuus ja laatu arvioinnissa käytettävien muuttujien osalta? Minkälaisista henkilöistä ja tapahtumista ei löydy rekisteritietoja mukaan lukien arvio puuttuvien tietojen määrästä ja kohdentumisesta (esimerkiksi Kelan lääkekorvausrekisteri sisältää tiedot vain sairasvakuutuksen korvaamista lääkkeistä)? Onko potilastietojen kirjaamisessa puutteita tai alueellisia eroja (esimerkiksi lääkehoitoihin liittyvien haittojen kirjaamisessa Hoitoilmoitusrekisteriin on todettu puutteita)? Rekisterien laatuun ja kattavuuteen voidaan ottaa kantaa esimerkiksi vertaamalla rekisteritietoja väestötutkimuksesta saatuihin tietoihin tai viittaamalla kyseisten rekisteritietojen validointia käsitteleviin aiempiin tutkimuksiin. Lisäksi voidaan hyödyntää esimerkiksi rekisterin pitäjän kokemuksia ja tietoja rekisterin laadusta.

- Kuinka tarkasti arviointikysymyksessä (**luku 3**) määritelty potilasryhmä, arvioitavan lääkehoidon tai vertailuhoitojen käyttö ja lopputulostapahtumat voidaan tunnistaa rekisteritiedoista? Esimerkiksi lääkealtistuksen yleisyyden arviointiin vaikuttaa valittu aikaikkuna (esimerkiksi psyykenlääkkeiden käyttäjien määrä riippuu siitä määritelläänkö käyttäjiksi henkilö, jolla on sairasvakuutuksen korvaama psyykenlääkeosto 4, 6 tai 12 kuukauden aikaikkunassa). Lisäksi sairauden vaikeusasteen erottelu rekisteritietojen perusteella on usein mahdotonta.

- Onko kerätty tieto tai muuttujien koodaus muuttunut ajan mittaan? Miten mahdolliset muutokset vaikuttavat tutkimuksen tulokseen?

4.1.3 Raportointivaatimukset

Tavoite

Osa-alueen tavoite voidaan raportoida esimerkiksi seuraavasti: ”*osa-alueen tavoitteena on koota taustatietoa arvioitavan lääkkeen A sekä sen vertailuhoitojen B ja C käytöstä ja saatavuudesta, hoidon kohteena olevasta sairaudesta X ja hoidon kohdeväestöstä Suomessa*”. Tässä yhteydessä voidaan myös viitata arviointikysymykseen (**luku 3**).

Menetelmät

Käytetyt tiedonlähteet ja menetelmät kuvataan erikseen jokaisen arviointielementin kohdalla (**taulukko 2**).

Tulokset (arviointielementit)

Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 2** arviointielementtien avulla. Arviointielementit ovat yleisiä tutkimuskysymyksiä, joiden käyttö on kuvattu tarkemmin liitteessä [täydennetään]. Lääkekohtaisessa arvioinnissa arviointielementit käsittelevät sekä arvioitavaa lääkettä että vertailuhoitoja. Vastaavasti laajassa arvioinnissa arviointielementtien tulisi käsitellä kaikkia arvioinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja.

Lähteet

Lista lähdeviitteistä, joihin tulososiossa (arviointielementeissä) on viitattu.

Liitteet

LUONNOS

Taulukko 2. Arviointielementit, joita käytetään terveysongelman ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanteen kuvauksessa. Kysymykset on suomennettu ja muokattu EUnetHTA:n arvioinnin ydinmallin (HTA Core model) arviointielementeistä (assessment elements). Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit (A0001, A0003, A0004, A0007, A0008, A0009, A0011, A0017, A0022, A0024). Laajassa arvioinnissa huomioidaan kaikki taulukon arviointielementit. Kysymyksiin liittyviä selvennyksiä ja tiedonlähteitä on muokattu alkuperäisestä ydinmallista.

	Aihe	**Kysymys**	**Selvennys**	**Suositus tiedonlähteistä**
A0001 *	Käyttöaihe	Mikä on arvioitavan lääkkeen/lääkeryhmän käyttöaihe?	Mahdollisimman tarkka luokittelu arviointikysymystä vastaavalle lääkkeen käyttötarkoitukselle. Myös käyttöaiheen tautiluokitus (esimerkiksi ICD-10-luokka) tulee raportoida.	Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
A0003 *	Käyttöaihe	Mitkä ovat hoidon kohteena olevan sairauden/terveydentilan tunnetut riskitekijät?	Riskitekijät suomalaisessa kohdeväestössä.	Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset Alkuperäistutkimukset Oppikirjat
A0004 *	Käyttöaihe	Millainen on sairauden/terveydentilan luonnollinen kulku?	Sairauden eteneminen ja sairauden vaikeusaste.	Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset Alkuperäistutkimukset Oppikirjat
A0022 *	Käyttöaihe	Mitkä ovat sairauden/terveydentilan oireet ja seuraukset potilaalle?	Kuvaus sairauden vaikutuksista (esimerkiksi kipu, työkyvyttömyys) yksilön näkökulmasta.	Järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset Alkuperäistutkimukset Oppikirjat
A0007 *	Käyttöaihe	Kuinka moni kuuluu hoidon kohderyhmään?	Sairauden / terveydentilan ilmaantuvuus / vallitsevuus iän ja sukupuolen mukaan Suomessa. Kuinka moni tästä populaatiosta kuuluu hoidon kohderyhmään? Jos suomalaista näyttöä ei ole saatavilla, käytetään kansainvälisten tutkimusten tuloksia.	Alkuperäistutkimukset Rekisterit ja tilastot
A0008 *	Käyttöaihe	Millainen on terveysongelman sairaustaakka?	Esimerkiksi sairaudesta johtuva kuolleisuus, invaliditeetti, menetetyt elinvuodet tai DALY (*disability adjusted life years*) / QALY (*quality adjusted life years*) vaikutukset yhteiskunnan näkökulmasta.	Kirjallisuuskatsaukset Alkuperäistutkimukset Rekisterit ja tilastot Oma rekisteritutkimus
A0009 *	Käyttöaihe	Mihin sairaustaakan osa-alueisiin arvioitava lääke ja sen hoitovaihtoehdot vaikuttavat toivotusti?	Esimerkiksi uusien tautitapahtumien ilmaantumiseen, sairausspesifiin kuolleisuuteen, elinajanodotteeseen, terveyteen liittyvään elämänlaatuun, sairauden uusiutumiseen tai oireiden voimakkuuteen.	Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset
A0011 *	Käyttö	Kuinka paljon arvioitavaa lääkettä ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään?	Arvio käyttäjien lukumäärästä, käytetyistä annoksista ja hoidon keskimääräisestä kestosta.	Suomalaiset lääkkeiden käyttötutkimukset ja hoitokäytäntötutkimukset Rekisterit ja tilastot Asiantuntija-arviot

LUONNOS

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
A0012	Käyttö	Onko arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen käytössä alueellisia eroja?	Eroja alueiden välillä kansallisesti (esimerkiksi sairaanhoitopiirien välillä). Tapauskohtaisesti voidaan käsitellä myös eroja kansainvälisesti.	Lääkkeiden käyttötutkimukset ja hoitokäytäntötutkimukset Rekisterit ja tilastot Asiantuntija-arviot
A0023	Nykyiset hoitokäytännöt	Mitkä ovat sairauden/terveydentilan tämänhetkiset määrityskriteerit hoitosuositusten mukaan ja käytännössä?	Käytössä olevat taudinmääritysmenetelmät ja mahdolliset taudinmäärityskriteerit sekä luettelo merkittävistä hoitosuosituksista.	Suomalaiset hoitosuositukset Asiantuntija-arviot
A0024 *	Nykyiset hoitokäytännöt	Miten sairauden/terveydentilan hoito tällä hetkellä toteutetaan hoitosuositusten mukaan ja käytännössä?	Kuvaus nykyisistä käytännöistä ja arvio siitä muuttaako (uusi) arvioitava lääke nykyistä hoitokäytäntöä sekä luettelo merkittävistä hoitosuosituksista.	Suomalaiset hoitosuositukset Asiantuntija-arviot Alkuperäistutkimukset Rekisterit ja tilastot
A0017 *	Nykyiset hoitokäytännöt	Eroaako hoidon toteutus sairauden eri vaiheissa?	Sairauden edetessä ja sairauden eri vaikeusasteissa.	Suomalaiset hoitosuositukset Alkuperäistutkimukset Asiantuntija-arviot

LUONNOS

4.2 Arvioitavan lääkehoidon kuvaus

4.2.1 Tavoite

Tämän luvun tavoitteena on kuvailla arvioitava lääke ja vertailuhoidot (hoitovaihtoehtojen ominaisuudet sekä hoitovaihtoehtojen käytössä tarvittavat voimavarat, koulutus ja informaatio).

4.2.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset

Tässä osa-alueessa ei vaadita järjestelmällistä lähestymistapaa näytön kokoamiseen. **Taulukossa 3** on lueteltu tietolähteitä, joita tässä osa-alueessa voidaan käyttää ensisijaisesti. Näytön kokoamisessa on mahdollista hyödyntää esimerkiksi suomalaisten hoitosuositusten ja ulkomaisissa arviointiyksiköissä tehtyjen arviointiraporttien lähdeviitteitä sekä julkaistuja järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia.

Arviointiraportissa tulee viitata kaikkiin käytettyihin tietolähteisiin. Jos osa-alueen tulokset perustuvat omaan tutkimukseen, tulee käytetyt menetelmät kuvata erikseen kyseisen arviointielementin (**taulukko 3**) kohdalla.

4.2.3 Raportointivaatimukset

Tavoite

Osa-alueen tavoite voidaan raportoida esimerkiksi seuraavasti: *”Osa-alueen tavoitteena on kuvailla arvioitava lääke A sekä sen vertailuhoidot B ja C (hoitovaihtoehtojen ominaisuudet sekä hoitovaihtoehtojen käytössä tarvittavat voimavarat, koulutus ja informaatio).”* Tässä yhteydessä voidaan myös viitata arviointikysymykseen (**luku 3**).

Menetelmät

Käytetyt tiedonlähteet ja menetelmät kuvataan erikseen jokaisen arviointielementin kohdalla (**taulukko 3**).

Tulokset (arviointikysymykset)

Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 3** arviointielementtien avulla. Arviointielementit ovat yleisiä tutkimuskysymyksiä, joiden käyttö on kuvattu tarkemmin liitteessä [täydennetään].

Lähteet

Lista lähdeviitteistä, joihin tulososiossa (arviointielementeissä) on viitattu.

Liitteet

LUONNOS

Taulukko 3. Arviointielementit, joita käytetään hoitovaihtoehtojen ja niiden ominaisuuksien kuvauksessa. Kysymykset on suomennettu ja muokattu EUnetHTA:n arvioinnin ydinmallin (HTA Core model) arviointielementeistä (assessment elements). Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*****) arviointielementit (B0001, B0002, B0005, B0005, B0007, B0014). Laajassa arvioinnissa huomioidaan kaikki taulukon arviointielementit. Kysymyksiin liittyviä selvennyksiä ja tiedonlähteitä on muokattu alkuperäisestä ydinmallista.

	Aihe	**Kysymys**	**Selvennys**	**Suositus tiedonlähteistä**
B0001 *	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Mitä ovat arvioitava lääke ja vertailuhoidot?	Lääkevalmisteen nimi, vaikuttavat aineet ja niiden määrät, lääkemuoto, sekä annostus ja antotapa. Muiden kuin lääkehoitojen mahdollisimman tarkka määritys.	Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot (erityisesti annostuksessa)
B0002 *	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Miksi arvioitavaa lääkettä käytetään?	Kuvaus siitä, miten arvioitavan lääkkeen odotetaan eroavan vertailuhoidoista (esimerkiksi hoitoon sitoutuminen)?	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Alkuperäistutkimukset Jos arvioitavan lääkkeen tehossa ja turvallisuudessa odotetaan olevan eroja, tulee tämän kysymyksen kohdalla viitata kliinistä vaikuttavuutta ja turvallisuutta käsitteleviin arviointiraportin osa-alueisiin.
B0003	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Milloin arvioitava lääke ja vertailuhoidot on kehitetty tai otettu käyttöön terveydenhuollossa?	Myös muissa käyttöaiheissa.	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Viranomaisen toimittamat tiedot
B0005 *	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Missä arvioitavaa lääkettä ja vertailuhoitoja käytetään?	Itsehoito, perusterveydenhuolto, erikoissairaanhoito.	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Tilastot ja rekisterit
B0007 *	Lisävoimavarat	Tarvitaanko arvioitavan lääkkeen käytössä erillisiä investointeja?	Esimerkiksi lääkkeen antoon tarkoitettu laite.	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot
B0008	Lisävoimavarat	Tarvitaanko arvioitavan lääkkeen käytössä tai käyttöönotossa erityisiä tiloja?	Kuvaus erityistilavaatimuksista.	Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot
B0010	Lisävoimavarat	Millaisia tietoja tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytön valvontaan ja seurantaan?	Esimerkiksi rajoitetut käyttöaiheet, erityiset potilasryhmät, rajoitettu määräysoikeus, laboratoriomittaukset.	Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Viranomaiset
B0011	Lisävoimavarat	Minkälaisia rekistereitä tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytön valvontaan ja seurantaan?	Voidaanko käyttöä seurata jo olemassa olevista rekistereistä? Tarvitaanko uusi rekisteri?	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Viranomaiset

LUONNOS

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
B0012	Hoitovaihtoehtojen käytössä tarvittava koulutus ja informaatio	Millainen pätevyys, koulutus ja laadunvarmistus arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen käytössä tarvitaan?	Hoidon toteuttamisesta vastaavan hoitohenkilökunnan koulutusmateriaali tai henkilökohtainen koulutus (yksityinen vai ryhmäkoulutus, koulutuskertojen määrä ja kesto, kouluttajien määrä ja koulutus). Millainen pätevyys henkilökunnalla (joka valvoo arvioitavan lääkkeen tai vertailuhoitojen käyttöä, annostelee lääkkeen tai valmistaa lääkkeen käyttökuntoon) tulee olla?	Viranomaiset Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
B0014*	Hoitovaihtoehtojen käytössä tarvittava koulutus ja informaatio	Millaista koulutusta ja informaatiota arvioitavaa lääkettä tai vertailuhoitoja käyttävä potilas tai potilaan omaiset tarvitsevat?	Tarvittava koulutusmateriaali tai henkilökohtainen koulutus (yksityinen vai ryhmäkoulutus, koulutuskertojen määrä ja kesto, kouluttajien määrä ja koulutus)	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
B0015	Hoitovaihtoehtojen käytössä tarvittava koulutus ja informaatio	Minkälaista informaatiota hoidon kohderyhmän ulkopuoliset potilaat tai väestö tarvitsevat arvioitavasta lääkkeestä ja vertailuhoidosta?	Tarvittava koulutusmateriaali.	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot

LUONNOS

4.3 Kliininen vaikuttavuus

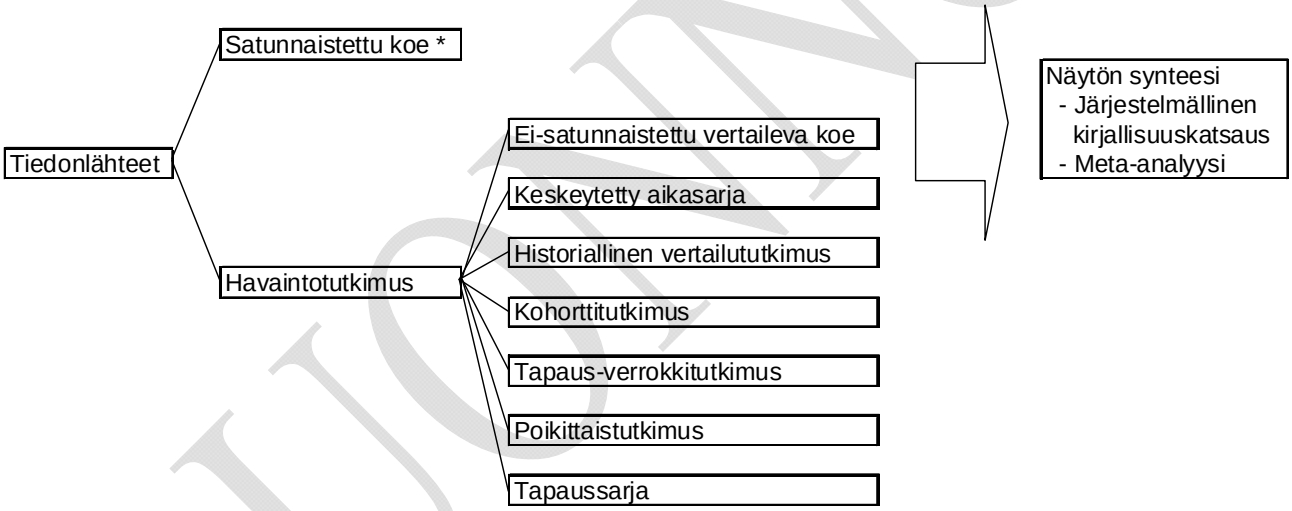
4.3.1 Tavoite

Tämän osa-alueen tavoitteena on estimoida arvioitavan lääkkeen hoidollista vaikutusta suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa. Lisäksi tavoitteena on arvioida vaikutusnäyttöön liittyviä virhelähteitä sekä tutkimusnäytön sovellettavuutta suomalaisessa kohdeväestössä ja hoitoympäristössä.

4.3.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset

Hoidollista vaikutusta koskevien arvioiden tulee perustua tutkimukseen. Arvioinnissa käytettyjen terveysvaikutusten tulee perustua kaikkiin arvioinnin kohteena olevista hoitovaihdoista tehtyihin tutkimuksiin, jotka ovat olennaisia arviointikysymyksen kannalta (**luku 3**).

Kliinisen vaikuttavuuden tiedonlähteinä käytetyt tutkimustyypit voidaan jakaa satunnaistettuihin kokeisiin ja havaintotutkimuksiin (**kuva 1**). Luotettavimpana tutkimustyyppinä pidetään yleisesti sokkoutettua satunnaistettua vertailukoetta, jossa arvioinnin kohteena olevia hoitoja verrataan suoraan toisiinsa. Erityisesti laajassa arvioinnissa tulisi sokkoutettujen satunnaistettujen vertailukokeiden lisäksi huomioida muut satunnaistetut kokeet sekä havaintotutkimukset, joissa arvioinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja on verrattu keskenään.



Kuva 1. Tutkimustyyppejä, joiden avulla hoidon vaikutusta voidaan arvioida (Higgins ja Green 2009).

** Satunnaistetut kokeet voidaan jakaa tutkimusasetelman mukaan esimerkiksi rinnakkaisryhmä- (parallel-group), vaihtovuoro- (crossover), tekijä- (factorial), kehonosa (body part) tai ryväsasetelmiin (cluster design) (EMA 1998, Higgins ja Green 2009). Satunnaistetut kokeet voidaan jakaa myös kokeisiin, joiden tavoitteena on osoittaa lääkkeen teho paremmaksi (superiority), vähintään yhtä hyväksi (non-inferiority) tai yhtä hyväksi (equivalence) kuin vertailuhoito (EMA 1998). Lisäksi satunnaistetut kokeet voidaan jakaa selittäviin (explanatory) tai pragmaattisiin tutkimuksiin (pragmatic study) (Thorpe ym. 2009).*

Arviointiin mukaan otetut alkuperäistutkimukset tunnistetaan järjestelmällisen kirjallisuushaun avulla. Laajassa arvioinnissa voidaan harkita myös erillisen havaintotutkimuksen tekemistä (esimerkiksi rekisteritutkimuksen, jonka tavoitteena on arvioida eri hoitovaihtoehtojen vaikutusta kuolleisuuteen tai sairaalahoitojaksoihin).

LUONNOS

4.3.2.1 Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen toteutuksessa noudatetaan CRD:n (Centre for Reviews and Dissemination) ja Cochrane-keskuksen ohjeita (Centre for Reviews and Dissemination 2009, Higgins ja Green 2009).

Järjestelmällisen katsauksen kirjallisuushaussa tulee huomioida vähintään seuraavat tietokannat:

- Medline ja Pre-Medline
- Embase tai Scopus
- Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL).

Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa tulee huomioida myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot (**liite**) sekä myyntilupaviranomaisen julkisen arviointiraportin tiedot. Euroopan julkiset arviointiraportit (EPAR) niille valmisteille, joille on haettu myyntilupa keskitetyllä menettelyllä koko EU:n alueelle, on julkaistu Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) verkkosivuilla (www.ema.europa.eu). Myös lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen artikkelien kirjallisuusluettelot tulee käydä läpi. Tietokantahakua voidaan lisäksi täydentää esimerkiksi ottamalla yhteyttä alan asiantuntijoihin ja käymällä läpi kongressijulkaisuja ja -abstrakteja.

Meneillään olevien ja julkaisemattomien tutkimusten tunnistamisessa tulee huomioida vähintään seuraavat tietokannat:

- Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com)
- Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov).

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat artikkelit valitsee erikseen kaksi itsenäistä arvioijaa. Lista artikkeleista, jotka on hylätty kirjallisuuskatsauksesta alkuperäisartikkelin lukemisen jälkeen, tulee raportoida arviointiraportin liitteessä (**luku 4.3.3**).

Kahden toisistaan riippumattoman arvioijan tulee erikseen poimia tarvittavat tiedot katsaukseen mukaanottokriteerit täyttävistä tutkimuksista. Tietojen poiminnan suunnittelussa ja toteutuksessa voidaan hyödyntää olemassa olevia lomakkeita (esimerkiksi Mlika-Cabanne ym. 2011). Tilanteissa, joissa kahden arvioijan mielipide artikkelien valinnasta tai poimittavista tiedoista eroaa, päätös tehdään kolmannen arvioijan mielipiteen tai ryhmän konsensuksen perusteella.

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen alkuperäistutkimusten validiteetti ja sovellettavuus tulee arvioida. Lisäksi alkuperäistutkimuksessa ilmoitetut sidonnaisuudet kolmen viimeksi kuluneen vuoden ajalta tulee raportoida. Sidonnaisuuksien raportoinnissa voidaan käyttää esimerkiksi seuraava jaottelua:

- *Teollisuuden rahoittama tutkimus (yhtiön nimi),* silloin kun teollisuuden on ilmoitettu osallistuneen tutkimuksen rahoitukseen.
- *Kirjoittajia teollisuuden palveluksessa,* kun vähintään yksi kirjoittajista työskentelee teollisuudessa.
- *Muu sidonnaisuus*, silloin kun kirjoittajilla on taloudellisia yhteyksiä arvioinnin kannalta merkittäviin taloudellisiin toimijoihin (kuten myyntiluvan haltijaan) tai muita ilmoitettuja sidonnaisuuksia.
- *Ei sidonnaisuuksia.*
- *Sidonnaisuuksia ei ilmoitettu.*

LUONNOS

Tutkimusten validiteetti

Validiteetin arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virheiden (harhan) lähteiden ja niiden olemassaolon arviointia yksittäisissä tutkimuksissa. Satunnaistettujen kokeiden merkittävimmät harhan lähteet ovat (Higgins ja Green 2009)

- Tutkimusryhmät eivät ole samankaltaisia tutkimuksen alkaessa.
- Tutkimuksen kohteena olevan intervention lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri tavalla.
- Tulostapahtumat mitataan eri tavalla eri tutkimusryhmissä.
- Tutkimuksen aikainen kato on erilainen eri tutkimusryhmissä.
- Tuloksia tai tulosmuuttujia, jotka eivät ole tilastollisesti merkitseviä, jätetään raportoimatta.

Satunnaistettujen kokeiden harhanlähteiden arvioinnissa voidaan käyttää Cochrane-keskuksen Risk of bias -työkalua (Higgins ja Green 2009) tai perustellusti muuta validiteetin arviointiin tarkoitettua tarkistuslistaa. Yksittäisten tutkimusten validiteetin arviointi tulee raportoida arviointiraportin liitteessä (**luku 4.3.3**). Yhteenveto arviointiin mukaan otettujen alkuperäistutkimusten validiteetista tulee raportoida **taulukon 4** avulla.

Taulukko 4. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – yhteenveto satunnaistettujen kokeiden validiteetista (Higgins ja Green 2009).

	Satunnaisjaksojen tuotto	Ryhmiinjaon naamiointi	Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen	Tulosmittauksen sokkouttaminen	Tulostapahtumaa koskeva puuttuva tieto	Valikoiva raportointi	Muu harha
Tutkimus 1	+	+	+	+	+	+	+
Tutkimus 2	+	+	+	?	+	+	-
Tutkimus 3	-	-	+	-	+	+	+
jne..							

+ = 'harha epätodennäköinen'; - = 'harha todennäköinen'; ? = 'harhan todennäköisyys epäselvä'

Havaintotutkimuksissa tulee arvioida harhan sekä sekoittuneisuuden ja sen hallintamenetelmien mahdollisia vaikutuksia tuloksiin. Havaintotutkimusten menetelmällisen laadun ja validiteetin arvioinnissa tulee erityisesti huomioida

- Ovatko vertailtavat hoidot vertailukelpoisia (oheishoidot)?
- Vaikuttivatko potilaan ennusteeseen liittyvät tekijät hoidon valintaan (hoitoaihesekoittuneisuus)?
- Ovatko tutkimuksen potilasryhmät muuten vertailukelpoisia?
- Liittyykö altistumisen luokitteluun tai tulosten mittaamiseen virhettä?

LUONNOS

Havaintotutkimuksissa voidaan käyttää erilaisia tutkimustyyppejä (**kuva 1**). Tästä syystä havaintotutkimusten menetelmällisen laadun tai validiteetin arviointiin ei voi suositella yhtä yleistä tarkistuslistaa vaan havaintotutkimusten arviointiin on kehitetty lukuisia työkaluja (Deeks ym. 2003). Kohortti- ja tapaus-verrokkitutkimusten arvioinnissa voidaan käyttää Newcastle-Ottawa-asteikkoa (Downs ym. 1998, Wells ym. 2011). Muiden havaintotutkimustyyppien arviointiin voidaan valita tarkoituksenmukainen työkalu. Havaintotutkimusten harhan arviointia on käsitelty myös Cochrane-keskuksen käsikirjassa (Higgins ja Green 2009).

Erilaisten tutkimusten raportointiin on useita suosituksia, kuten CONSORT[1]- ja STROBE[2]-ohjeistuksissa (Equator network 2011). Nämä suositukset on ensisijaisesti tarkoitettu edistämään lääketieteellisen tutkimuksen läpinäkyvää ja täsmällistä raportointia. Vaikka niitä ei ole tarkoitettu tutkimusten harhan lähteiden arviointiin, tutkimusten täsmällinen raportointi edesauttaa alkuperäistutkimusten validiteetin arvioimista.

Tutkimusten sovellettavuus

Sovellettavuudella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavasti tutkimuksissa havaitut tulokset kuvaavat odotettuja vaikutuksia, kun hoitoa käytetään arvioinnin kohdeväestölle tyypillisissä kliinisissä olosuhteissa (Atkins ym. 2011). Alkuperäistutkimusten validiteetti on yksi sovellettavuuden välttämätön edellytys.

Alkuperäistutkimusten sovellettavuuden arviointi suomalaiseen kohdeväestöön toteutetaan neljässä vaiheessa (Atkins ym. 2011):

1. **Tunnistetaan arvioitavan lääkkeen vaikutusta muovaavat tekijät, jotka mahdollisesti vaikuttavat tutkimustulosten sovellettavuuteen.** Vaikutusta muovaavalla tekijällä tarkoitetaan tekijää, joka muuttaa hoidon vaikutusmittaa, esimerkiksi riskisuhteen (RR), vetosuhteen (OR) tai vakioidun keskiarvojen erotuksen (SMD) suuruutta. Vaikutusta muovaavien tekijöiden avulla voidaan määritellä potilasryhmiä, jotka hyötyvät hoidosta eri tavalla. Muovaavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi ikä, sukupuoli, sairauden vaikeusaste tai genotyyppi. Lääketutkimuksissa tavallisimpia ovat lääkkeen annos ja voimakkuus (potency). Vaikutusta muovaavien tekijöiden ja sovellettavuuteen vaikuttavien tekijöiden tunnistamisessa ja luokittelussa voidaan hyödyntää **taulukkoa 5**. **Koska sovellettavuuteen vaikuttavia tekijöitä voi olla lukuisia, valitaan tunnistetuista tekijöistä arvioitavaksi oletettavasti merkittävimmät.** Merkittävimpien biologisten, kliinisten ja terveydenhuoltojärjestelmään liittyvien vaikutusta muovaavien tekijöiden tunnistamisessa on syytä konsultoida kliinisiä asiantuntijoita sekä sidosryhmiä. Erityistä huomiota tulisi kiinnittää tekijöihin, joilla on kliinisissä kokeissa todettu kliinisesti merkittäviä interaktioita hoidon kanssa, sekä tilanteisiin, joissa hoidon vaikutuksen suuruus eroaa kohdeväestön alaryhmissä. Vähintään ikä, sukupuoli ja taustariski tulee arvioida.

2. Kun merkittävimmät vaikutusta muovaavat tekijät on tunnistettu, **poimitaan tiedot näistä muuttujista kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista.** Yksittäisistä tutkimuksista poimitut tiedot ryhmitellään PICOS[3] -periaatteen mukaisesti ja raportoidaan arviointiraportin liitteessä (**luku 4.3.3**).

3. **Arvioidaan ja raportoidaan yksittäisten tutkimusten sovellettavuuteen liittyvät merkittävimmät rajoitukset:**
   - Kuinka paljon sovellettavuuteen vaikuttavat tekijät eroavat tutkimuksessa mukana olleiden henkilöiden ja arvioinnin kohdeväestön välillä sekä kliinisten olosuhteiden osalta?
   - Miten nämä tekijät vaikuttavat hoidon vaikutusmitan suuruuteen?
   - Jos yksittäisissä tutkimusten raportoinneissa on puutteita, tulee nämäkin raportoida.

4. **Yhteenveto kaikkien tutkimusten sovellettavuuteen liittyvistä rajoituksista.** Yhteenveto tulee raportoida tulososioissa esimerkiksi **taulukon 6** avulla.

Sovellettavuuden arvioinnissa tulee hyödyntää luvussa terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne (**luku 4.1)** raportoituja tietoja.

Eri tulosmuuttujien sovellettavuus voi olla hyvin erilainen. Tästä syystä sovellettavuus tulisi arvioida erikseen eri tulosmuuttujille. Lisää esimerkkejä yksittäisten tutkimusten ominaispiirteistä, jotka voivat vaikuttaa sovel-

[1] CONsolidated Standards Of Reporting Trials
[2] STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology
[3] Patients–Intervention–Comparison–Outcome–Study design

lettavuuteen, on lueteltu AHRQ[4]:n raportissa (Atkins ym. 2011). Alkuperäistutkimusten sovellettavuus tulisi arvioida aina sekä lääkekohtaisessa että laajassa arvioinnissa.

Taulukko 5. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – yhteenveto alkuperäistutkimusten sovellettavuuteen vaikuttavista tekijöistä (mukaillen Atkins ym. 2011).

	Sovellettavuuteen vaikuttavat tekijät	**Arvio sovellettavuuteen vaikuttavista tekijöistä suomalaisessa kohdeväestössä ja hoitoympäristössä**
Väestö	o Tutkimusväestön ominaispiirteet, jotka saattavat vaikuttaa kirjallisuuskatsauksessa tunnistettujen tutkimusten sovellettavuuteen? o Esimerkiksi ikä, sukupuoli, muut sairaudet, sairauden vaikeusaste, taustariski.	
Arvioitava lääke	o Arvioitavan lääkkeen ominaispiirteet, jotka saattavat vaikuttaa kirjallisuuskatsauksessa tunnistettujen tutkimusten sovellettavuuteen? o Esimerkiksi annostus, lääkityksen kesto, hoitoon sitoutuminen, liitännäishoidot.	
Vertailuhoidot	o Vastaavatko tutkimuksen vertailuhoidot suomalaista hoitokäytäntöä?	o Mikä on tavanomainen ja hoitosuositusten mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto Suomessa?
Lopputulostapahtumat	o Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen merkittävimmät kliiniset hyödyt ja haitat? o Onko mitattu lyhyen vai pitkän aikavälin vaikutuksia? o Onko tulosmuuttujina käytetty korvikemuuttujia vai kliinisiä tapahtumia?	
Olosuhteet	o Vastaako tutkimuksen hoitoympäristö suomalaista hoitoympäristöä?	

Taulukko 6. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – yhteenveto kirjallisuuskatsauksessa tunnistettujen tutkimusten sovellettavuuteen liittyvistä rajoituksista.

	Näytön sovellettavuuden kuvailu
Väestö	
Arvioitava lääke	
Vertailuhoidot	
Lopputulostapahtumat	
Olosuhteet	
Tarkasteltava ajanjakso	

Näytön synteesi

Jos suoraan vertailuun perustuvia samaa aihetta käsitteleviä tutkimuksia on useita, saattaa olla tarkoituksenmukaista yhdistää tutkimusnäyttö tavanomaisen meta-analyysin avulla. Ellei hoitovaihtoehtojen suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ole saatavilla tai näyttö on puutteellista, on tutkimusnäytön yhdistämiseen mahdollista käyttää epäsuoraa vertailua ja/tai verkostometa-analyysiä.

- Tavanomainen meta-analyysi on ensisijainen vaihtoehto näytön synteesiin silloin, kun meta-analyysiin mukaan otetut tutkimukset ovat riittävän homogeenisia ja arvioinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja on verrattu suoraan toisiinsa useammassa kuin yhdessä tutkimuksessa. Jos kaikkia arvioinnin kannalta merkityksellisiä hoitovaihtoehtoja ei ole verrattu keskenään kliinisissä

[4] Agency for Healthcare Research and Quality

tutkimuksissa, tavanomainen meta-analyysi tehdään niille hoitovaihtoehdoille, joita on tutkimuksissa verrattu suoraan toisiinsa.

- Epäsuoraa vertailua harkitaan, kun suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä arvioinnin kohteena olevista hoitovaihtoehdoista ei ole saatavilla. Epäsuora vertailu perustuu tavanomaisen meta-analyysin tapaan oletukseen siitä, että meta-analyysiin mukaan otetut tutkimukset ovat riittävän homogeenisia, jotta niiden tulokset voidaan yhdistää. Lisäksi epäsuoraan vertailuun liittyy oletus siitä, että vaikutusta muovaavat tekijät ovat riittävän samanlaisia epäsuoraan vertailuun mukaan otetuissa tutkimuksissa.

- Epäsuoran ja suoran tutkimusnäytön yhdistämistä verkostometa-analyysin avulla voidaan harkita, jos kaikkia arvioinnin kannalta merkityksellisiä hoitovaihtoehtoja ei ole verrattu keskenään kliinisissä tutkimuksissa. Tällöin suoraan vertailuun perustuvien perusanalyysien lisäksi voidaan esittää epäsuoran vertailun ja verkostometa-analyysin tuloksia. Verkostometa-analyysien tuloksia voidaan esittää silloinkin, kun pelkkään suoraan vertailuun perustuva tutkimusnäyttö todetaan puutteelliseksi. Verkostometa-analyysit ovat aina suoran vertailunäytön lisä, ei korvike. Verkostometa-analyysissä tulee erityistä huomiota kiinnittää homogeenisuusoletuksen lisäksi oletukseen suoran ja epäsuoran vertailun tulosten yhdenmukaisuudesta.

Jos terveysvaikutusten arviointi perustuu meta-analyyseihin, epäsuoriin vertailuihin tai verkostometa-analyyseihin, tulee näiden laatimisessa ja raportoinnissa noudattaa hyviä tieteellisiä käytäntöjä (Higgins ja Green 2009, Equator network 2011, Hoaglin ym. 2011).

Näytön laatu

Tässä yhteydessä näytön laadulla tarkoitetaan sitä, voidaanko järjestelmällisen kirjallisuuskatsaukseen ja näytön synteesin perustuvia arvioita lääkkeen vaikutuksista pitää virheettöminä (Balshem ym. 2011). Näytön laadun arvioinnissa tulee käyttää GRADE[5]-lähestymistapaa (Guyatt ym. 2008). GRADE-työkalun avulla arvioidaan ja raportoidaan näytön laatuun liittyviä tekijöitä, mukaan lukien tutkimusten rajoitukset (validiteetti), tulosten yhteneväisyys, epäsuoran vertailun tarve, näytön sovellettavuus, tulosten tarkkuus ja julkaisuharhan todennäköisyys. GRADE:n avulla näytön laatu voidaan jakaa korkeaan (high), kohtalaiseen (moderate), huonoon (low) ja erittäin huonoon (very low). Näytön laatu tulee arvioida erikseen kaikille arvioinnin kannalta merkityksellisille tulosmuuttujille hyödyntäen **taulukkoa *7***.

Taulukko 7. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – näytön profiili (muokattu Guyatt ym. 2010).

		Tulokset		**Laadun arviointi**					
Tulosmuuttuja (Tutkimusten lkm, potilaiden lkm)	Asetelma	Vaikutus	Laatu	Tutkimusten rajoitukset (validiteetti)	Tulosten yhteneväisyys	Epäsuora vertailu	Sovellettavuus	Tulosten tarkkuus	Julkaisuharha
Esim. kuolleisuus (5 RCT, n = 1201)	1)	2)	3)	4)	4)	5)	4)	4)	6)
Vaikutus 2									
jne.									
Haitta 1									
Haitta 2									
jne.									

1) Satunnaistettu koe, havaintotutkimus
2) Esim. RR (95 % CI), OR (95 % CI), SMD, jne.
3) korkea ++++, kohtalainen +++, huono ++ ja erittäin huono +
4) Ei merkittäviä rajoituksia, merkittäviä rajoituksia (–1), erittäin merkittäviä rajoituksia (–2)
5) Suora vertailu, epäsuora vertailu (–1), verkostometa-analyysi (–1)
6) Ei todennäköinen, todennäköinen (–1), erittäin todennäköinen (–2)

GRADE-lähestymistavassa satunnaistettujen kokeiden laatu luokitellaan lähtökohtaisesti korkeaksi ja havaintotutkimusten laatu huonoksi. Laadun arvioinnin perusteella sekä satunnaistettujen kokeiden että havainto-

[5] Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

tutkimusten laatuluokitusta voidaan laskea. Vastaavasti havaintotutkimusten laatuluokitusta voidaan nostaa, jos havaintotutkimuksissa on havaittu suuri hoitovaikutus, annos-vastesuhde tai kaikkien uskottavien sekoittavien tekijöiden vaikutus on omiaan pienentämään hoitovaikutusta.

Tutkimusten rajoitusten arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virheiden (harhan) lähteiden ja niiden olemassaolon arviointia (validiteetti). Satunnaistettujen kokeiden rajoitusten arvioinnissa voidaan käyttää Cochranen Risk of bias -työkalua. Lähestymistapa tutkimusten rajoitusten arviointiin ja Cochranen Risk of bias -työkalun (**taulukko 4**) hyödyntämiseen arvioinnissa on kuvattu tarkemmin GRADE-työryhmän julkaisussa (Guyatt ym. 2011) ja Cochrane-keskuksen käsikirjassa (Higgins ja Green 2009).

Tulosten yhteneväisyydellä tarkoitetaan sitä, ovatko järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla tunnistettujen tutkimusten tulokset samankaltaisia (Guyatt ym. 2008). Tutkimustulosten epäyhtenäisyys laskee näytön laatua, jos tutkimusten välisiä eroja ei voida selittää esimerkiksi eroilla tutkimusväestöissä tai tutkimusinterventioissa.

Epäsuora vertailu[6]. Suoraan vertailuun perustuvan tutkimusnäytön puuttuessa on mahdollista arvioida hoitovaihtoehtojen suhteellista vaikutusta epäsuorasti. Epäsuora vertailu kahden hoitovaihtoehdon välillä voidaan tehdä, jos molempia hoitoja on yksittäisissä tutkimuksissa verrattu yhteiseen vertailuhoitoon tai lumeeseen. Epäsuoraan vertailuun perustuvaa näytön laatua on verrattu havaintotutkimuksen näytön laatuun. Tästä syystä näytön laatu laskee, jos hoidon vaikutusta joudutaan arvioimaan epäsuoran vertailun avulla.

Sovellettavuudella[1] tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavasti tutkimuksissa havaitut tulokset kuvaavat odotettuja vaikutuksia, kun hoitoa käytetään arvioinnin kohdeväestölle tyypillisissä kliinisissä olosuhteissa (Atkins ym. 2011). Sovellettavuuden arvioinnissa voidaan hyödyntää edellä kuvattua AHRQ:n lähestymistapaa. Rajoitukset tutkimusten sovellettavuudessa laskevat näytön laatua.

Tulosten tarkkuudella tarkoitetaan vaikutusestimaatteihin liittyvästä satunnaisvaihtelusta johtuvaa epätarkkuutta, jota ilmaistaan esimerkiksi 95 % luottamusvälien avulla. Epätarkkojen tulosten seurauksena on epävarmaa, mikä on hoidon vaikutuksen todellinen suuruus. Tästä syystä tulosten epätarkkuus laskee näytön laatua (Guyatt ym. 2008).

Julkaisuharhalla tarkoitetaan sitä, että positiivisilla tuloksilla on suurempi todennäköisyys tulla julkaistuksi kuin negatiivisilla tuloksilla. Julkaisuharhan seurauksena lääkkeitä koskeva vaikutusnäyttö voi olla vääristynyttä. Epäilyt julkaisuharhasta laskevat näytön laatua etenkin silloin, kun julkaistuja tutkimuksia on vähän ja ne ovat teollisuuden rahoittamia (Guyatt ym. 2008).

Julkaistujen kirjallisuuskatsausten hyödyntäminen

Jos esiselvitysvaiheessa (**luku 2.2**) on tunnistettu aiemmin julkaistuja kirjallisuuskatsauksia tai arviointiraportteja, tulee mahdollisuus näiden arviointien hyödyntämiseen arvioida **taulukon 8** avulla. Riippuen aiemmin toteutettujen kirjallisuuskatsausten tavoitteesta, laadusta ja raportoinnin tarkkuudesta

- kirjallisuuskatsauksen tulokset voidaan hyödyntää sellaisenaan tai
- arvioinnissa voidaan hyödyntää kirjallisuuskatsauksessa tunnistetut tutkimukset, mutta tiedon poiminta, laadun arviointi ja/tai näytön synteesi tehdään uudestaan.

Julkaistut kirjallisuuskatsaukset tulee tarvittaessa päivittää ja tutkimusten sovellettavuus Suomeen tulee aina arvioida erikseen.

[6] Alkuperäisessä GRADE-työkalussa (Guyatt ym. 2008) epäsuorasta vertailusta ja sovellettavuudesta käytetään yhteistä termiä *indirectness*. *Indirectness*-termillä viitataan sekä (1) epäsuoraan vertailuun että (2) eroihin väestössä, interventiossa, vertailuhoidoissa ja tulosmuuttujissa kirjallisuuskatsauksen tavoitteen ja yksittäisten tutkimuksen välillä.

LUONNOS

Taulukko 8. Julkaistujen kirjallisuuskatsausten hyödynnettävyyden arviointi (muokattu Oxman ym. 1994.)

Kysymys	Kyllä	Ei	EOS	Kommentit
1. Vastaako esiselvitysvaiheessa tunnistetun kirjallisuuskatsauksen tavoite meneillään olevan arvioinnin tavoitetta?	☐	☐	☐	
2. Käytettiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteerejä?	☐	☐	☐	
3. Onko todennäköistä, että kaikki arvioinnin kannalta tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa?	☐	☐	☐	
4. Onko yksittäisten tutkimusten ominaisuudet ja tulokset raportoitu meneillään olevan arvioinnin näkökulmasta riittävällä tarkkuudella?	☐	☐	☐	
5. Arvioitiinko mukaan otettujen tutkimusten laatu?	☐	☐	☐	
6. Onko tehty meta-analyysiä?	☐	☐	☐	
7. Ovatko meta-analyysissä käytetyt menetelmät asianmukaiset?	☐	☐	☐	

EOS = en osaa sanoa

4.3.2.2 Oma havaintotutkimus

Etenkin laajassa arvioinnissa tulee selvittää mahdollisuus arvioitavan lääkkeen hoidollisten vaikutusten arviointiin esimerkiksi terveydenhuollon rekisterien avulla. Oman havaintotutkimuksen toteutettavuus tulee selvittää, kun

- vaikuttavuutta koskeva näyttö on vajavaista (esimerkiksi tärkeitä tulosmuuttujia puuttuu) ja/tai
- näyttö on huono- tai erittäin huonolaatuista tai näytön sovellettavuus on heikko.

Lisäksi omaa havaintotutkimusta suunniteltaessa tulee ottaa kantaa siihen, onko puutteellisen tai huonolaatuisen näytön täydentäminen esimerkiksi rekisteritutkimuksen avulla mahdollista. Rekisteritutkimusta suunniteltaessa tulee selvittää muun muassa seuraavat asiat (Martikainen 2008):

- Mitä tietoja rekisterit sisältävät?
- Mitkä ovat rekisteritiedon rajoitukset ja virhelähteet?
- Voidaanko rekistereitä yhdistää muihin rekistereihin tai muihin tutkimusaineistoihin?

Rekisteritutkimuksen toteutuksessa ja raportoinnissa erityistä huomiota tulee kiinnittää valikoitumisharhaan sekä altistumisen ja tulostapahtumien mittaamiseen liittyvään informaatioharhaan. Lisäksi tulee arvioida rekistereistä saatavan tiedon soveltuvuus harhan lähteiden ja sekoittuneisuuden hallintaan. Rekisteritutkimuksen raportoinnissa tulee noudattaa STROBE-listaa (Equator network 2011).

LUONNOS

4.3.3 Raportointivaatimukset

Tavoite

Osa-alueen tavoite raportoidaan noudattaen PICO-periaatetta, esimerkiksi seuraavasti: *"osa-alueen tavoitteena on arvioida lääkkeen A hoidollista vaikutusta suhteessa lääkkeeseen B ja C sairauden X hoidossa.* Tässä yhteydessä voidaan myös viitata arviointikysymykseen (**luku 3**).

Menetelmät

Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa käytetyt menetelmät raportoidaan seuraavien väliotsikoiden avulla:

- Kelpoisuuskriteerit
- Kirjallisuushaku
- Artikkelien valinta ja tiedon poiminta
- Validiteetti
- Sovellettavuus
- Näytön synteesi
- Muut analyysit (esimerkiksi alaryhmäanalyysit, meta-regressio, epäsuora vertailu, verkostometa-analyysi).

Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa käytettyjen menetelmien raportointi noudattaa PRISMA-ohjeistusta (Equator network 2011). Arviointiraporttiin liitetään eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat ja malli tiedon poiminnassa käytetystä lomakkeesta. Jos arviointi perustuu aiemmin julkaistuun systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen, tulee tässä katsauksessa käytetyt menetelmät kuvata lyhyesti.

Jos arviointiin tehdään oma havaintotutkimus, tulee sen menetelmien raportoinnissa noudattaa STROBE-ohjetta (Equator network 2011).

Tulokset (arviointielementit)

Hoidollisia vaikutuksia kuvaavat tulokset raportoidaan **taulukon 9** arviointielementtien avulla. Jokaisen arviointielementin kohdalle tulee kuvata merkityksellisten tutkimusten tulokset sekä niiden synteesi (kuvaileva synteesi tai meta-analyysi).

LUONNOS

Taulukko 9. Arviointielementit, joita käytetään kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa. Kysymykset on suomennettu ja muokattu EUnetHTA:n arvioinnin ydinmallin (HTA Core model) arviointielementeistä (assessment elements). Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit (FIN0001–FIN0007, D0001–D0003, D0005, D0006, D0010–D0013, D0016, D0017, D0033, D0034). Laajassa arvioinnissa huomioidaan kaikki taulukon arviointielementit. Kysymyksiin liittyviä selvennyksiä ja tiedonlähteitä on muokattu alkuperäisestä ydinmallista.

	Aihe	**Kysymys**	**Selvennys**	**Suositus tiedonlähteistä**

FIN0001*	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset	Mitä tutkimuksia otettiin mukaan kliinisen vaikuttavuuden arviointiin?	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset raportoidaan seuraavien väliotsikoiden avulla:
			
			o Tutkimusten valinta (sisältäen vuokaavion)
			o Tutkimusten kuvailu
			  o Järjestelmälliset katsaukset ja menetelmien arviointitutkimukset
			  o Satunnaistetut kokeet
			  o Havaintotutkimukset
			
			Jos arvioinnissa on tehty epäsuora vertailu tai verkostometa-analyysi, tulee aineistosta rakennettu tietoverkosto esittää graafisesti ”tutkimusten kuvailu” -luvussa.
				Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin tulosten raportoinnissa tulee noudattaa PRISMA-ohjeistusta (Equator network 2011).
				
				Epäsuora vertailu ja verkostometa-analyysi (Hoaglin ym. 2011).

FIN0002*	Meneillään olevat tutkimukset	Onko meneillään arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?	Meneillään olevien tutkimusten tulokset saattavat muuttaa arvioinnin tuloksia ja johtopäätöksiä. Arviointia voi olla tarve päivittää meneillään olevien tutkimusten julkaisun jälkeen.	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Myyntiluvan haltijan Internet-sivut www.controlled-trials.com www.clinicaltrials.gov .
FIN0003*	Validiteetti	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?	Validiteetin arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virhelähteiden (harhan lähteiden) ja niiden olemassaolon arviointia yksittäisissä tutkimuksissa.	Satunnaistettujen kokeiden arvioinnissa tulee käyttää esimerkiksi Cochrane-keskuksen Risk of bias -työkalua (Higgins ja Green 2009).
FIN0004*	Sovellettavuus	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuus?	Sovellettavuudella tarkoitetaan sitä, missä määrin tutkimuksissa havaitut tulokset todennäköisesti kuvaavat odotettuja hoidon vaikutuksia, kun hoitoa käytetään arvioinnin kohdeväestölle tyypillisissä kliinisissä olosuhteissa (Atkins ym. 2011).	Sovellettavuden arvioinnissa voidaan hyödyntää edellä kuvattua AHRQ:n lähestymistapaa.

LUONNOS

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
D0001 *	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kokonaiskuolleisuuteen?		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0002 *	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kuolleisuuteen, joka liittyy arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0003 *	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kuolleisuuteen, joka ei liity arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0005 *	Sairastavuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan oireiden ja löydösten voimakkuuteen ja esiintyvyyteen?		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0006 *	Sairastavuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan etenemiseen ja kliinisesti merkittävien seurannaistapahtumien ilmaantumiseen.		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0010 *	Vaikutus hoidon toteutukseen	Miten arvioitava lääke vaikuttaa sairaalahoidon tarpeeseen?	Arvioitavaan sairauteen tai terveydentilaan liittyvät sairaalahoitojaksot tai hoitojaksojen pituus (esimerkiksi oireiden paheneminen, tautitapahtuma jne.). Ei koske lääkitykseen liittyvää sairaalahoidon tarvetta (kuten lääkkeen annostelu tai lääkitykseen liittyvät laboratoriokokeet).	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0011 *	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus yleiseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

LUONNOS

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
D0034 *	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus fyysiseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0033 *	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus sosiaaliseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
FIN0005*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus psyykkiseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
FIN0006*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kognitiiviseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0016 *	Toimintakyky	Mikä on lääkkeen vaikutus päivittäisiin toimintoihin?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0012 *	Terveyteen liittyvä elämänlaatu	Mikä on lääkkeen vaikutus yleiseen terveyteen liittyvään elämänlaatuun?	Mitattu geneerisen mittarin avulla (esimerkiksi EQ–5D, 15D)	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0013 *	Terveyteen liittyvä elämänlaatu	Mikä on lääkkeen vaikutus sairauskohtaiseen elämänlaatuun?	Mitattu sairauskohtaisen mittarin avulla (esimerkiksi astma, reuma, syöpä)	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0014	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus työkykyyn ja/tai työhönpaluuseen?		Kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0015	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus aiempiin elinoloihin paluuseen?		Kirjallisuuskatsaus
D0017 *	Potilastyytyväisyys	Kokevatko potilaat hyötyvänsä arvioitavan lääkkeen käytöstä?	Potilaiden omiin arvioihin perustuva näkemys yleisestä tyytyväisyydestä hoitoon.	Kirjallisuuskatsaus
FIN0007*	Näytön laatu	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten näytön laatu?	Näytön laadulla tarkoitetaan sitä, voidaanko järjestelmällisen kirjallisuuskatsaukseen ja näytön synteesin perustuvia arvioita lääkkeen vaikutuksista pitää virheettöminä (Balshem 2011).	Näytön laadun arvioinnissa tulee käyttää GRADE-lähestymistapaa (Guyatt 2008).

LUONNOS

Lähteet

Lista lähdeviitteistä, joihin menetelmä- ja tulososiossa on viitattu.

Liitteet

Liite 1. Eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat.

Liite 2. Malli tiedon poiminnassa käytetystä lomakkeesta.

Liite 3. Esimerkkitaulukko – katsauksesta alkuperäisartikkelien lukemisen jälkeen hylätyt tutkimukset.

Lähdeviite	**Hylkäämisen syy**

Liite 4. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – Cochrane-keskuksen Risk of bias -työkalu (Higgins ja Green 2009). Arvio sarakkeessa harhan riski *voidaan luokitella seuraavasti: 'harha epätodennäköinen' ('low risk'), 'harha todennäköinen' ('high risk') ja 'harhan todennäköisyys epäselvä'' ('Unclear risk'). Arvioinnissa tulee käyttää Cochrane-keskuksen ohjeistusta "*Criteria for judging risk of bias in the 'Risk of bias' assessment tool*" (Higgins ja Green 2009).*

Lähdeviite:		
	Arvio:	**Arvion perustelut:**
Random sequence generation (selection bias)	Low risk.	Quote: "patients were randomly allocated." Comment: Probably done, since earlier reports from the same investigators clearly describe use of random sequences (Cartwright 1980).
Allocation concealment (selection bias)	High risk.	Quote: "...using a table of random numbers." Comment: Probably not done.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk.	Quote: "double blind, double dummy"; "High and low dose tablets or capsules were indistinguishable in all aspects of their outward appearance. For each drug an identically matched placebo was available (the success of blinding was evaluated by examining the drugs before distribution)." Comment: Probably done.
Blinding of outcome assessment (detection bias) (patient-reported outcomes)	Low risk.	Quote: "double blind". Comment: Probably done.
Blinding of outcome assessment (detection bias) (Mortality)	Low risk.	Obtained from medical records; review authors do not believe this will introduce bias.
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Short-term outcomes (2–6 weeks))	High risk.	4 weeks: 17/110 missing from intervention group (9 due to 'lack of efficacy'); 7/113 missing from control group (2 due to 'lack of efficacy').
Incomplete outcome data addressed (attrition bias) (Longer-term outcomes (> 6 weeks))	High risk.	12 weeks: 31/110 missing from intervention group; 18/113 missing from control group. Reasons differ across groups.
Selective reporting (reporting bias)	High risk.	Three rating scales for cognition listed in Methods, but only one (with statistically significant results) is reported.

KUONNOS

Liite 5. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – yksittäisten tutkimusten sovellettavuuden arviointi.

Lähdeviite:	
	Näytön sovellettavuuden kuvailu
Väestö	
Arvioitava lääke	
Vertailuhoidot	
Lopputulostapahtumat	
Olosuhteet	

LUONNOS

4.4 Turvallisuus

4.4.1 Tavoite

Tämän osa-alueen tavoitteena on

- tunnistaa arvioitavan lääkkeen käyttöön liittyvät haitat
- määrittää näiden haittojen vakavuus (vakava, ei-vakava)
- määrittää näiden haittojen vaikeusaste (lievä, kohtalainen, vaikea)
- määrittää näiden haittojen esiintyvyys
- verrata arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen turvallisuutta.

Arvioitava lääke voi aiheuttaa lukuisia erilaisia haittavaikutuksia ja lääkkeen käyttöön liittyy monenlaisten haittatapahtumien riski. Kaikkien näiden haittojen järjestelmällinen arvioiminen on aikaa vievää tai voi olla jopa mahdotonta. Tästä syystä arvioinnissa tulee keskittyä yleisiin tai vakaviin haittoihin, joilla on merkittäviä taloudellisia vaikutuksia tai vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun.

4.4.2 Tiedon lähteet ja menetelmävaatimukset

Haittojen raportointiin liittyvässä terminologiassa tulisi olla täsmällinen sekaannusten välttämiseksi. Terminologiassa kehotetaan noudattamaan potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanastoa (Stakes 2006).

Arvioitavan lääkehoidon turvallisuutta koskevan näytön kokoamisessa voidaan hyödyntää useita eri tietolähteitä. Arviointi voidaan aloittaa kokoamalla arvioitavaan lääkkeeseen liittyvä turvallisuusnäyttö seuraavista lähteistä:

- valmisteyhteenveto ja julkinen arviointiraportti (EPAR)

- myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot

- esiselvitysvaiheessa tunnistetut aiemmin julkaistut kirjallisuuskatsaukset tai arviointiraportit

- myyntiluvanhaltijan myyntilupaviranomaiselle toimittamat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (Periodic Safety Update Reports (PSUR)), jotka viranomainen arvioi. Koska arviointilausunto ei ole julkinen, Fimea hyödyntää turvallisuusnäytön kokoamisessa ainoastaan turvallisuuskatsauksessa tunnistetut kirjallisuusviitteet.

Yllä mainituista lähteistä koottuja tietoja voidaan täydentää satunnaistetuista kokeista ja haittoja käsittelevistä havaintotutkimuksista poimituilla tiedoilla.

- Satunnaistetuissa kokeissa voidaan periaatteessa tutkia hoidon ei-toivottuja vaikutuksia samalla tavoin kuin hoidon toivottujakin vaikutuksia. Satunnaistettujen kokeiden haittoihin liittyvän näytön sovellettavuutta kuitenkin rajoittavat muun muassa seuraavat tekijät:
  - Kokeista on yleensä poissuljettu potilaat, jotka ovat kaikkein alteimpia tietyille haitoille.
  - Satunnaistettujen kokeiden otoskoko ja seuranta-aika eivät yleensä ole riittäviä harvinaisten tai pitkällä aikavälillä ilmaantuvien haittojen havaitsemiseksi.

- Haittavaikutuksia käsittelevien havaintotutkimusten (esimerkiksi kohortti- ja tapausverrokkitutkimukset, potilassarjat, tapausraportit) avulla on mahdollista tunnistaa sellaisia lääkkeen käyttöön liittyviä haittoja, joita ei satunnaistetuissa kokeissa ole mahdollista havaita. Lisäksi havaintotutkimuksista voidaan saada tarkempaa tietoa haittojen yleisyydestä ja vakavuudesta tai vaikeusasteesta. Haittavaikutustutkimuksen luotettavuuden ja tulosten merkityksen kannalta tärkeitä asioita ovat
  - altistuksen ja tulosten mittaaminen sekä niiden syy–seuraussuhteen selvyys
  - altistuneiden ja altistumattomien ryhmien samankaltaisuus tai vertailukelpoisuus mikäli tällaista vertailua tehdään
  - riittävä seuranta-aika.

LUONNOS

Viranomaisten ylläpitämät rekisterit, kuten Fimean haittavaikutusrekisteri, on suunniteltu toimimaan varoitusjärjestelminä, joista saadut tiedot voivat aiheuttaa lääkeinformaation muuttumisen lisäksi myös hallinnollisia toimenpiteitä. Koska rekisteriin ei ilmoiteta kaikkia Suomessa havaittuja lääkkeiden haittoja, rekisteriä ei voida käyttää haittojen yleisyyden arviointiin tai lääkkeiden vertailuun.

4.4.2.1 Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Arvioitavalla lääkkeellä ja sen vertailuhoidoilla voi olla lukuisia erilaisia haittoja. Tästä syystä arvioinnissa tulee ensin saada yleiskuva potentiaalisista haitoista, jonka jälkeen järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla voidaan ottaa tarkemmin kantaa arvioinnin kannalta tärkeimpiin turvallisuuteen liittyviin kysymyksiin. Tarvittaessa kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltavien haittojen määrää voidaan rajata kattamaan esimerkiksi viidestä kymmeneen lääkkeen yleisintä haittavaikutusta sekä kaikki vakavat haitat.

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoite voi olla erilainen riippuen siitä, onko kyseessä lääkekohtainen vai laaja arviointi.

- Lääkekohtaisessa arvioinnissa katsauksen ensisijainen tavoite on tunnistaa ne tutkimukset, joissa verrataan arvioitavan lääkkeen turvallisuutta vertailuhoitoihin. Lääkekohtaisessa arvioinnissa keskitytään ensisijaisesti satunnaistettuihin kokeisiin, ja kirjallisuuskatsaus voidaan toteuttaa kahdella tavalla:
    - tunnistetaan sekä kliinistä vaikuttavuutta että turvallisuutta käsittelevät kokeet samassa kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3.2.1**) tai
    - tilanteissa, joissa kliinistä vaikuttavuutta käsittelevä kirjallisuuskatsaus ei kata kaikkia arvioitavan lääkkeen käyttöaiheita, voidaan tehdä uusi katsaus, jossa turvallisuutta käsittelevien kokeiden valintaa ei rajoiteta tiettyyn käyttöaiheeseen tai potilasryhmään.

- Laajassa arvioinnissa kirjallisuuskatsauksen tavoitteena voi hoitovaihtoehtojen turvallisuuden vertailun lisäksi olla lisänäytön kerääminen haittojen vakavuudesta ja yleisyydestä. Laajassa arvioinnissa tulee yleensä huomioida sekä satunnaistetut kokeet että haittoja käsittelevät havaintotutkimukset.

Haittoja käsittelevän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen toteutuksessa noudatetaan samoja kirjallisuushakuun, artikkelien valintaan ja tiedon poimintaan liittyviä perusperiaatteita kuin kliinisen vaikuttavuuden kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3.2.1**). Lisäksi katsauksessa tulee noudattaa CRD:n (Centre for Reviews and Dissemination) ja Cochrane-keskuksen ohjeistuksia (Centre for Reviews and Dissemination 2009, Higgins ja Green 2009) liittyen haittavaikutuksia käsitteleviin kirjallisuuskatsauksiin.

Näytön synteesi

Koska turvallisuutta käsittelevät tutkimukset todennäköisesti eroavat toisistaan muun muassa tutkimusväestöjen, tutkimustyypin ja tutkimuksen toteutuksen suhteen, ei niiden tuloksia tulisi tyypillisesti yhdistää kvantitatiivisesti meta-analyysin avulla. Verrattaessa arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen turvallisuutta voidaan hyödyntää esimerkiksi **taulukkoa 10**.

Taulukko 10. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – tutkimuksissa raportoidut haitat.

Haitta	**Lähdeviite**	**Esiintyvyys / ilmaantuvuussuure**	**Tutkimustyyppi[1]**	**Kuinka tieto haitoista kerättiin?[2]**
haitta 1	ref 1	lääke A: lääke B:		
haitta 1	ref 2	lääke A: lääke C:		
haitta 2	ref 3	lääke A: lääke B:		

[1]esimerkiksi satunnaistettu koe, kohortti- tai tapaus-verrokkitutkimus, potilassarja, tapausraportti
[2]esimerkiksi kyselylomake, päiväkirja, haastattelu. Kuka raportoi haitat (potilas / lääkäri / muu taho)? Oliko haittojen raportointi spontaania vai kysyttiinkö haitoista erikseen? Käytettiinkö avoimia vai suljettuja kysymyksiä?

LUONNOS

Turvallisuusnäytön laadun arviointi

Haittoja käsittelevien tutkimusten laadun arvioinnissa tulisi huomioida sekä tutkimusten validiteetti (**luku 4.3.2.1**) että haittavaikutusten raportoinnin laatu. Haittoja käsittelevän tutkimuksen laatua voidaan arvioida esimerkiksi seuraavien kysymysten avulla (Levine ym. 1994):

- Oliko tutkimuksessa selkeästi määritellyt vertailuryhmät, jotka olivat samanlaiset suhteessa muihin lopputulosta määrääviin tekijöihin kuin siihen, jonka vaikutusta arvioidaan?
- Mitattiinko altistus ja lopputulokset asianmukaisesti?
- Olivatko kaikki merkittävät haitat mukana tutkimuksessa?
- Olivatko kaikki tutkimukseen otetut potilaat mukana tulosarvioinnissa?
- Oliko seuranta riittävän pitkä ja kattava kaikkien merkityksellisten haittojen havaitsemiseksi?

LUONNOS

4.4.3 Raportointivaatimukset

Tavoite

Osa-alueen tavoite raportoidaan noudattaen PICO-periaatetta esimerkiksi seuraavasti: *”osa-alueen tavoitteena on arvioida lääkkeen A turvallisuutta suhteessa lääkkeeseen B ja C sairauden X hoidossa.”* Tässä yhteydessä voidaan myös viitata arviointikysymykseen (**luku 3**).

Menetelmät

Käytetyt tiedonlähteet ja menetelmät kuvataan erikseen jokaisen arviointielementin kohdalla (**taulukko 11**).

Tulokset

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulosten raportoinnissa noudatetaan samoja perusperiaatteita kuin kliinisen vaikuttavuuden kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3.3**).

Haittoja kuvaavat tulokset raportoidaan **taulukon 11** arviointielementtien avulla. Jokaisen arviointielementin kohdalla tulee kuvata yksittäisten merkityksellisten tutkimusten tulokset sekä niiden kvalitatiivinen synteesi.

Lähteet

Lista lähdeviitteistä, joihin tulososiossa (arviointielementeissä) on viitattu.

Liitteet

LUONNOS

Taulukko 11. Arviointielementit, joita käytetään turvallisuuden kuvauksessa. Kysymykset on muokattu ja suomennettu EUnetHTA:n arvioinnin ydinmallin (HTA Core model) arviointielementeistä (assessment elements). Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit (C0001–C0003, C0005, C0007, C0008, Cxx1, C0060, C0061). Laajassa arvioinnissa huomioidaan kaikki taulukon arviointielementit. Kysymyksiin liittyviä selvennyksiä ja tiedonlähteitä on muokattu alkuperäisestä ydinmallista.

	Aihe	**Kysymys**	**Selvennys**	**Suositus tiedonlähteistä**
C0001 *	Potilasturvallisuus	Minkälaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaille? Mikä on haittojen ilmaantuvuus, vakavuus ja kesto?	Haitalla tarkoitetaan potilaalle aiheutuvaa tilapäistä tai pysyvää ei-toivottua vaikutusta.	Julkinen arviointiraportti (EPAR) Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset
C0002 *	Potilasturvallisuus	Onko haitta riippuvainen käytetystä annoksesta?	Haittojen ilmaantuvuus eri annoksilla (mukaan lukien tavanomaisesti käytetty annos) ja pitkäaikaisessa käytössä.	Kts. edellä
C0003 *	Potilasturvallisuus	Mikä on haitan alkamisen ajankohta?	Lääkkeen käytön aikana ilmaantuvat haitat (välittömästi, pian tai myöhään lääkkeen aloituksen jälkeen) Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen ilmaantuvat haitat (esimerkiksi vieroitusoireet).	Kts. edellä
C0005 *	Potilasturvallisuus	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haitoille?	Esimerkiksi iäkkäät, lapset, raskaana olevat, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat tai potilaat, joilla on muita sairauksia tai alkoholiongelma. Tarvitaanko potilasvalintaa ennen käyttöä esimerkiksi geneettisillä tms. testeillä?	Kts. edellä
C0007 *	Potilasturvallisuus	Liittyykö arvioitavan lääkkeen käyttöön erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen?	Lääkkeiden käyttöön liittyvä turvallisuus (lääkitysturvallisuus). Esimerkiksi vaativa antotapa kuten intratekaalinen annostelu. Liittyykö turvalliseen lääkkeen käyttöön erityinen seurantatarve?	Kts. edellä
C0008 *	Potilasturvallisuus	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	Mukaan lukien lääke- ja lääkitysturvallisuus yksilön, hoidon kohderyhmän ja väestön näkökulmasta.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
Cxx 1 *	Potilasturvallisuus	Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	Erityistä huomiota tulee kiinnittää monilääkittyihin iäkkäisiin. Onko todettu yhteisvaikutus suhteellinen vai ehdoton kontraindikaatio lääkkeen käytölle?	Julkinen arviointiraportti (EPAR) Valmisteyhteenveto SFINX-lääkeinteraktiotietokanta Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset

LUONNOS

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
C0040	Ympärstöturvallisuus	Mitä ympäristöriskejä arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa?	Lääkkeen tai sen metaboliittien aiheuttamat ympäristöriskit. Päästöt ympäristöön, arvio ympäristöriskeistä.	Alkuperäistutkimukset Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
C0060 *	Turvallisuusriskien hallinta	Riippuuko arvioitavan lääkkeen turvallisuus lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta?	Esimerkiksi enterotabletti, depotabletti, infuusio.	Alkuperäistutkimukset Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Valmisteyhteenveto Haittavaikutusrekisterit
C0061 *	Turvallisuusriskien hallinta	Onko näyttöä eroista haittojen ilmaantumisessa erilaisilla terveydenhuollon organisaatiotasoilla?	Joitain lääkkeitä voivat esimerkiksi määrätä vain erikoislääkärit tai niitä voidaan antaa vain tietyillä terveydenhuollon toimintatasoilla (esimerkiksi yliopistosairaalat). Joidenkin lääkkeiden annosteluun tarvitaan erillinen koulutus.	Alkuperäistutkimukset Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Valmisteyhteenveto Asiantuntija-arviot
C0062	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla potilasturvallisuutta voidaan parantaa?	Terveydenhuollossa toimivien yksilöiden ja organisaatioiden periaatteet ja toiminnot, joiden tarkoituksena on varmistaa lääke- ja lääkitysturvallisuus. Tarvitseeko potilaan huomioida turvallisuuteen liittyviä asioita (esimerkiksi auringonvalolle altistuminen)?	Valmisteyhteenveto Hoitosuositukset Alkuperäistutkimukset Asiantuntija-arviot Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
C0063	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla lääkityksen parissa työskentelevien terveydenhuollon ammattilaisten työturvallisuutta voidaan parantaa?	Terveydenhuollossa toimivien yksilöiden ja organisaatioiden periaatteet ja toiminnot, joiden tarkoituksena on varmistaa lääkkeiden käsittelyyn ja annosteluun liittyvä turvallisuus ammattilaisten näkökulmasta (esimerkiksi radioaktiiviset tai sytotoksiset lääkkeet).	Valmisteyhteenveto Hoitosuositukset Työturvallisuustutkimukset Alkuperäistutkimukset Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
C0064	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla ympäristöön kohdentuvia terveysriskejä voidaan vähentää (mukaan lukien lääkkeeseen ja lääkkeen käyttöön liittyvät tekijät)?	Esimerkiksi päästöt ympäristöön ja ympäristön suojeluun liittyvä informaatio potilaille ja käyttäjille. Aiheuttaako lääkitys potilaan läheisille turvallisuusriskejä (esimerkiksi potilaan psykoottiset oireet)?	Alkuperäistutkimukset Valmisteyhteenveto Asiantuntija-arviot

LUONNOS

4.5 Kustannukset ja taloudellinen arviointi

4.5.1 Tavoite

Tämän osa-alueen tavoitteena on verrata arvioinnin kohteena olevan lääkkeen kustannusvaikuttavuutta vertailuhoitoihin siinä potilasryhmässä ja käyttöaiheessa, joka on arvioinnin kohteena. Lisäksi tavoitteena on arvioida kustannusvaikuttavuusnäyttöön liittyvää epävarmuutta.

Kustannusvaikuttavuusanalyysin avulla voidaan vastata seuraaviin kysymyksiin (Claxton 1999):

- Onko arvioitava lääke kustannusvaikuttava vertailuhoitoihin verrattuna olemassa olevan näytön perusteella?
- Missä potilasryhmissä arvioitava lääke on kustannusvaikuttava?

Lisäksi kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksia hyödyntävien informaatioanalyysien avulla voidaan arvioida

- Tarvitaanko lisänäyttöä?
- Millaista lisänäyttöä tarvitaan päätöksenteon tueksi?

4.5.2 Tiedonlähteet ja menetelmävaatimukset

4.5.2.1 Katsaus aikaisempiin taloudellisiin arviointeihin

Ennen oman taloudellisen arvioinnin aloitusta tulee selvittää

- Onko arvioinnin kohteena olevan lääkkeen kustannusvaikuttavuutta arvioitu aikaisemmin?
- Onko esimerkiksi myyntiluvan haltijalla, kansainvälisellä arviointiviranomaisella tai muulla taholla käytössä päätösanalyyttinen malli, jota olisi mahdollista hyödyntää käynnissä olevan taloudellisessa arvioinnin toteutuksessa?

Tunnistamalla aikaisemmin tehdyt taloudelliset arvioinnit voidaan (Anderson 2010)

- Varmistua siitä, ettei Suomessa tai muualla ole jo tehty menetelmällisesti pätevää taloudellista arviointia, joka vastaa käynnissä olevan taloudellisen arvioinnin tavoitetta ja jonka tulokset ovat sovellettavissa Suomeen.
- Selvittää, voidaanko aikaisemmin tehtyjä taloudellisia arviointeja hyödyntää oman taloudellisen arvioinnin suunnittelussa tai voidaanko aiemmin tehty taloudellinen arviointi kotoistaa. Kotoistus tarkoittaa aiemman päätösanalyyttisen mallin mukauttamista arvioinnin kohdeväestön hoitoympäristöön soveltuvaksi. Kotoistuksessa voidaan käyttää aiemman päätösanalyyttisen mallin rakennetta, mutta esimerkiksi muuttaa mallin taustariskiin, siirtymätodennäköisyyksiin, terveydenhuollon voimavarojen käyttöön tai yksikkökustannuksiin liittyviä parametreja.

Samaa aihetta käsittelevissä taloudellisissa arvioinneissa on yleensä maakohtaisia eroja muun muassa arvioinnin kohdeväestössä, vertailuhoidoissa ja käytetyissä arviointimenetelmissä. Nämä erot aiheuttavat vaihtelua arviointien tuloksiin, eivätkä samaa aihetta käsittelevät taloudelliset arvioinnit ole yleensä keskenään riittävän samankaltaisia, jotta niiden tuloksista olisi mielekästä tehdä yhteenvetoa (esimerkiksi meta-analyysiä) päätöksenteon tueksi (Anderson 2010). Lisäksi kansainvälisten taloudellisten arviointien tulosten sovellettavuus Suomeen on yleensä huono, sillä useat maakohtaiset tekijät vaikuttavat taloudellisten arviointien tuloksiin ja niistä tehtyihin johtopäätöksiin.

Aiemmin julkaistujen taloudellisten arviointien tunnistamisessa voidaan hyödyntää esimerkiksi seuraavia tietokantoja:

- PubMed tai Medline ja Pre-Medline
- NHS Economic Evaluation Database (www.york.ac.uk/inst/crd/crddatabases.htm), joka sisältyy myös Cochrane kirjastoon.

Koska taloudellisia arviointeja koskevan katsauksen tavoitteet eroavat esimerkiksi kliinistä vaikuttavuutta käsitelevän katsauksen tavoitteista (**luku 4.3.2.1**), ei aikaisempien taloudellisten arviointien tunnistamisessa ja näiden synteesissä tarvitse käyttää järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen menetelmiä. Vaikka taloudelli-

LUONNOS

sessa arviointien tunnistamisessa käytettyjä menetelmiä ei tarvitse erikseen kuvata, tulee arvioinnin kannalta merkityksellisten taloudellisten arviointien tavoitteet, menetelmät ja perustulokset kuvata lyhyesti tulososiossa (**taulukko 12**).

Taulukko 12. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – aiempien taloudellisten arviointien kuvailu.

	Tutkimus-väestö	**Maa**	**Näkökulma**	**Tarkasteltava ajanjakso**	**Mukaan otetut kustannukset**	**Terveys-vaikutukset**	**Tulokset**
Viite 1							
Viite 2							
Viite 3							

Jossain tilanteissa oman taloudellisen arvioinnin tekeminen esimerkiksi aika- tai resurssirajoitteista johtuen ei ole mahdollista. Tällöin on yleensä järkevää tunnistaa laadukkaimmat ja merkityksellisimmät julkaistut taloudelliset arvioinnit ja tehdä yhteenveto näissä käytetyistä menetelmistä ja tuloksista. Julkaistujen arviointien laadun arvioinnissa tulee huomioida sekä raportoinnin tarkkuus ja käytettyjen menetelmien tarkoituksenmukaisuus että taloudellisen arvioinnin tulosten sovellettavuus Suomeen.

Raportoinnin tarkkuus ja käytettyjen menetelmien tarkoituksenmukaisuus

Tarve arvioida muiden tekemien taloudellisten arviointien raportoinnin tarkkuutta ja menetelmien tarkoituksenmukaisuutta riippuu siitä, miten muiden tekemiä taloudellisia arviointeja aiotaan käynnissä olevassa arvioinnissa hyödyntää.

- Jos muiden tekemiä taloudellisia arviointeja hyödynnetään oman taloudellisen arvioinnin suunnittelussa tai olemassa oleva päätösanalyyttinen malli kotoistetaan, ei muiden tekemien taloudellisten arviointien raportoinnin tarkkuutta ja käytettyjen menetelmien tarkoituksenmukaisuutta tarvitse erikseen arvioida. Tällöin tulee kuitenkin varmistua siitä, että omassa taloudellisessa arvioinnissa käytetään tarkoituksenmukaisia menetelmiä ja analyysin menetelmät sekä tulokset raportoidaan riittävällä tarkkuudella.
- Jos ei tehdä omaa taloudellista arviointia, vaan taloudellisen arvon arviointi rajoittuu arviointikysymyksen kannalta merkityksellisemmän yhden tai muutaman aiemmin julkaistun analyysin menetelmien ja tulosten kuvailuun, tulee näiden analyysien raportoinnin tarkkuus ja käytettyjen menetelmien tarkoituksenmukaisuus arvioida.

Raportoinnin tarkkuuden ja käytettyjen menetelmien tarkoituksenmukaisuuden arvioinnissa käytetään tähän tarkoitettuja tarkistuslistoja (esimerkiksi Drummond ja Jefferson 1996 tai Philips ym. 2004). Arvioinnin tulokset tulee raportoida arviointiraportin liitteessä (**luku 4.5.3**).

Sovellettavuus

Taulukkoon 13 on koottu tärkeimmät tekijät, jotka tulee huomioida arvioitaessa taloudellisten arviointien sovellettavuutta Suomeen. Jos **taulukon 8** perusteella voidaan olettaa, etteivät oman kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset ja johtopäätökset merkittävästi eroaisi julkaistun kansainvälisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksista, ei omaa kustannusvaikuttavuusanalyysiä tarvitse tehdä. Tällöin riittää, että jo julkaistun kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmät ja tulokset referoidaan lyhyesti.

LUONNOS

Taulukko 13. Keskeisimmät kysymykset harkittaessa toisessa maassa tehdyn kustannusvaikuttavuusanalyysin hyödyntämistä Suomessa (muokattu Peura ym. 2008).

Kysymys	Kyllä	Ei	EOS	Kommentit
Onko analyysissä käytetty asianmukaisia menetelmiä ja ovatko analyysin menetelmät ja tulokset raportoitu riittävän yksityiskohtaisesti?	☐	☐	☐	
o erillinen tarkistuslista (esimerkiksi Drummond ja Jefferson 1996 tai Philips ym. 2004)				
Vastaako analyysissä käytetty populaatio hoidon kohdepopulaatiota Suomessa?				
o ikä- ja sukupuolijakauma	☐	☐	☐	
o sairauden riskitekijät	☐	☐	☐	
o geeniperimä ja väestön etninen tausta	☐	☐	☐	
o elinolot ja -tavat	☐	☐	☐	
o kuolleisuus, elinajanodote	☐	☐	☐	
o hoitoon sitoutuminen	☐	☐	☐	
o elämänlaatu	☐	☐	☐	
Liittyykö tutkittavaan sairauteen erityispiirteitä, joissa voi olla maakohtaisia eroja?				
o esiintyvyys	☐	☐	☐	
o vaikeusaste	☐	☐	☐	
o sairaudesta johtuva kuolleisuus	☐	☐	☐	
Vastaako analyysin terveydenhuoltojärjestelmä suomalaista järjestelmää?				
o hoitokäytännöt ja -suositukset	☐	☐	☐	
o terveyspalvelujen resurssien käyttö	☐	☐	☐	
o hoitojaksojen pituus	☐	☐	☐	
o lääkehoitojen ja muiden terveyspalvelujen yksikkökustannukset	☐	☐	☐	
Vastaavatko analyysimenetelmät tässä ohjeistuksessa määriteltyjä menetelmiä?				
o näkökulma	☐	☐	☐	
o diskonttokorko	☐	☐	☐	
o suorat kustannukset ja tuottavuuskustannukset	☐	☐	☐	
o tarkasteluajanjakso	☐	☐	☐	

EOS = en osaa sanoa

4.5.2.2 Oma taloudellinen arviointi

Taloudellisen arvioinnin tulee noudattaa **taulukossa 14** määriteltyjä suosituksia. Lisäanalyysien tuloksia voidaan raportoida tai suosituksista poiketa, jos se on taloudellisen arvioinnin tavoitteiden kannalta olennaista. Nämä analyysit tulee perustella. Taloudellisen arvioinnin laadinnassa tulee noudattaa lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoituksesta annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen liitteenä olevan ohjeen [linkki] ja tähän liittyvän hakemusohjeen [linkki] vaatimuksia.

LUONNOS

Taulukko 14. Suositus taloudellisen arvioinnin toteuttamisesta.

Taloudellisen arvioinnin perusosat	***Suositus***	***Tarkempi kuvaus***
Analyysin tavoite	Vastaa koko arvioinnin tavoitetta	Luku 3. Arviointikysymys
Vertailuhoidot	Tavanomainen ja hoitosuositusten mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto (lääkekohtainen arviointi) tai kokonainen lääkeryhmä (laaja arviointi)	Luku 3. Arviointikysymys
Näkökulma – kustannusten arviointi	Yhteiskunta	Lääkkeiden hintalautakunnan ohje terveystaloudellisen selvityksen laatimiseksi
Näkökulma – terveysvaikutusten arviointi	Yhteiskunta	Luku 4.5.2.2 Oma taloudellinen arviointi
Analyysimenetelmä	Kustannusutiliteettianalyysi, kustannusvaikuttavuusanalyysi	Luku 4.5.2.2 Oma taloudellinen arviointi
Näytön synteesi – terveysvaikutukset	Perustuu järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen	Luku 4.3 Kliininen vaikuttavuus Luku 4.4 Turvallisuus
Terveysvaikutusten mittaaminen	LY, QALY	Luku 4.5.2.2 Oma taloudellinen arviointi
Kustannusvaikuttavuuden mittaaminen	ICER (€/QALY, €/LYG)	Luku 4.5.2.2 Oma taloudellinen arviointi
Diskonttaus	3 % sekä kustannuksille että terveysvaikutuksille	Lääkkeiden hintalautakunnan ohje terveystaloudellisen selvityksen laatimiseksi.
Tarkasteltava ajanjakso	Tarkasteluajanjakson tulee olla niin pitkä, että kaikki olennaiset kustannukset ja terveysvaikutukset tulevat huomioiduksi.	Lääkkeiden hintalautakunnan ohje terveystaloudellisen selvityksen laatimiseksi. Luku 4.5.2.2 Oma taloudellinen arviointi
Epävarmuuden arviointi ja herkkyysanalyysit	Probabilistinen herkkyysanalyysi, deterministiset herkkyysanalyysit	Luku 4.5.2.2 Oma taloudellinen arviointi

ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio), LY = elinvuosi (life year); LYG = elinvuosien erotus (Life Years Gained), QALY = laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

Analyysin näkökulma

Kustannuslaskentaan otetaan maksajasta riippumatta mukaan kaikki suorat terveydenhuollon ja näihin rinnastettavat sosiaalihuollon kustannukset sekä tuottavuuskustannukset, jotka liittyvät vertailtaviin hoitoihin. Herkkyysanalyyseissä tulokset on esitettävä ilman tuottavuuskustannusten huomioimista.

Terveysvaikutusten arvioinnissa tulee huomioida kaikki merkitykselliset toivotut ja ei-toivotut terveysvaikutukset riippumatta siitä kenelle ne kohdistuvat[7]. Jos perusanalyysissä terveysvaikutuksia on tarkasteltu potilaan näkökulmaa laajemmin, tulee herkkyysanalyysi tehdä potilaan näkökulmasta.

Taloudellisen arvioinnin menetelmä

Taloudellisen arvioinnin menetelmä voi olla kustannusutiliteettianalyysi tai kustannusvaikuttavuusanalyysi. Useimmiten kustannusutiliteettianalyysin tulokset tukevat parhaiten päätöksentekoa.

Kustannustenminimointianalyysi voi olla tarkoituksenmukainen analyysimenetelmä siinä tapauksessa, että hoitovaihtoehtojen taloudellisen arvioinnin näkökulmasta merkityksellisten terveysvaikutusten yhtäläisyys on osoitettu ekvivalenssikoeasetelmassa (non-inferiority tai equivalence trial) (Briggs ja O'Brien 2001). Jos selvityksessä käytetty näyttö hoitovaihtoehtojen terveysvaikutuksista on peräisin tutkimusasetelmasta, jonka tavoitteena on osoittaa hakemusvalmiste paremmaksi kuin vertailuhoito (superiority trial), ei kustannustenminimointianalyysiä tule käyttää. Se, että hoitovaihtoehdot eivät eroa tilastollisesti toisistaan, ei tarkoita, että hoitovaihtoehdot olisivat terveysvaikutuksiltaan yhtäläiset.

[2] Hoidolla voi olla vaikutus esimerkiksi omaishoitajan terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

Taloudellisen arvioinnin menetelmien valinta on aina perusteltava.

Päätösanalyyttiseen mallinnukseen perustuva taloudellinen arviointi

Taloudellinen arviointi tulee toteuttaa mallintamisen avulla, jos kaikkien olennaisten terveyshyötyjen ja -haittojen huomioiminen ei muuten ole mahdollista. Mallintamiseen joudutaan todennäköisesti turvautumaan silloin, kun (Nice 2008)

- Kaikkea taloudellisessa arvioinnissa tarvittavaa tietoa ei ole kerätty yhdessä tutkimuksessa.
- Kliinisten kokeiden sovellettavuus on heikko.
- Tutkimuksissa on mitattu korvikemuuttujia kuolleisuuden ja terveyteen liittyvän elämänlaadun sijaan.
- Tutkimuksiin ei ole otettu mukaan arvioinnin kannalta merkityksellisiä vertailuhoitoja.
- Tutkimuksissa ei ole tehty arvioinnin kannalta merkityksellisiä alaryhmäanalyysejä.
- Kaikki olennaiset kustannukset tai terveysvaikutukset eivät ilmene tai tule huomioiduksi tutkimuksen aikana.

Päätösanalyyttisessä mallinnuksessa voidaan käyttää esimerkiksi päätöksentekopuuta, Markov-mallia, näiden yhdistelmää, potilastason simulaatioita (patient level simulations), tapahtumapohjaista simulointia (discrete event simulations) tai dynaamisia malleja (dynamic models) (Petrou ja Gray 2011). Taloudellisessa arvioinnissa käytetyn mallin valinta tulee perustella.

Mallissa käytettyjen terveydentilojen ja siirtymien tulee kuvata arvioinnin kohteena olevan sairauden tai terveydentilan luonnollista kulkua. Malliin mukaan otettujen terveydentilojen ja siirtymien valinta tulee perustua luvussa ”Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne” (**luku 4.1**) raportoituun näyttöön. Mallin rakenne tulee esittää kuvana. Merkittävien terveydentilojen pois jättäminen mallista tulee perustella. Pois jättämisen perusteena voi olla esimerkiksi oletus siitä, ettei terveydentilaan liittyvissä siirtymätodennäköisyyksissä, kustannuksissa ja/tai vaikutuksissa terveyteen liittyvään elämänlaatuun ole eroa arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen välillä, erityisesti sellaisissa tilanteissa, joissa näyttöä ei ole saatavilla.

Päätösanalyyttisessä mallintamisessa käytettävien parametrien arvojen, parametrien tarkkuutta kuvaavien estimaattien ja jakaumaoletuksien tulee perustua joko julkaistuun tietoon tai tarkoituksenmukaisen tutkimusnäytön puuttuessa asiantuntija-arvioihin. Taloudellisessa arvioinnissa tulee hyödyntää arvioinnin muissa osa-alueissa raportoituja tietoja. Lisäksi muiden osa-alueiden näytön kokoaminen tulee suunnitella niin, että se tukee taloudellista arviointia mahdollisimman hyvin. Kaikkien päätösanalyyttisessä mallissa käytettyjen lähtökohtalukujen valinta tulee perustella. Näin pyritään välttämään malliparametreihin liittyvää valintaharhaa, jolla tarkoitetaan todellisuudesta poikkeavien lähtökohtalukujen tarkoitushakuista valintaa.

Raportista on käytävä yksityiskohtaisesti ilmi käytetyn mallin rakenne sekä mallissa käytetyt yhtälöt. Myös mallin rakenteeseen liittyvät oletukset tulee perustella. Tarvittaessa vaihtoehtoisten mallirakenteiden, tilastomenetelmien ja lähtökohtalukujen vaikutusta taloudellisen arvioinnin tuloksiin ja johtopäätöksiin voidaan testata herkkyysanalyysien avulla.

(Yksittäiseen) kokeeseen perustuva taloudellinen arviointi (trial-based economic evaluation)

Kliinisissä kokeissa on mahdollista kerätä terveyshyötyjä ja haittoja kuvaavien lopputulostapahtumien lisäksi näyttöä tutkimusväestön terveydenhuollon voimavarojen käytöstä ja kustannuksista. Jos näyttö taloudellisen arvioinnin kannalta oleellisista kustannuksista ja terveysvaikutuksista on kerätty yksittäisessä kokeessa, voi joissakin tapauksissa olla perusteltua että taloudellinen arviointi perustuu tähän tutkimukseen sen sijaan, että päätösanalyyttisen mallinnuksen avulla yhdistettäisiin näyttöä useista eri lähteistä.

Mikäli taloudellinen arviointi perustuu yksittäisessä kokeessa kerättyyn aineistoon, niin koeryhmien tulee vastata kaikkia PICOT-periaatteen mukaisessa arviointikysymyksen laadinnassa ilmenneitä hoitovaihtoehtoja ja kokeen seuranta-ajan tulee ilmentää arviointikysymyksessä määriteltyä merkityksellistä tarkasteltavaa aikaa. Yleensä myös kokeen tulosten tulee edustaa kaikkea merkityksellistä arvioitavaan kysymykseen liittyvää tutkimusnäyttöä, jotta sen valinta taloudellisen arvioinnin ensisijaiseksi tiedonlähteeksi on perusteltua.

Kokeeseen perustuvassa taloudellisessa arvioinnissa kokeen yksityiskohdat kuvata riittävällä tarkkuudella ja sen validiteetti ja sovellettavuus arvioida. Lisäksi tulee vastata seuraaviin kysymyksiin:

- Perustuiko myös taloudellinen arviointi potilastason dataan?

- Kuinka päätetapahtumiin, utiliteettiin, resurssien käyttöön ja kustannuksiin liittyvää puuttuvaa tietoa on käsitelty?
- Kerättiinkö kaikki taloudelliseen arviointiin tarvittavat tiedot koko tutkimusväestöltä? Jos osa tiedoista kerättiin vain tutkimuksen alaryhmältä, miten tiedot yleistettiin koko tutkimusväestöön?

Tarkasteltava ajanjakso

Hoitojen terveysvaikutukset ja kustannukset tulee esittää yhtä pitkältä ajanjaksolta. Mallin tarkasteluajanjakson tulee olla niin pitkä, että kaikki arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen olennaiset kustannukset ja terveysvaikutukset tulevat huomioiduksi.

Tarkasteltavaksi ajanjaksoksi on tarkoituksenmukaista valita elinikä ainakin seuraavissa tilanteissa:

- Tavoitteena on arvioida, onko hoitojen välillä eroa kuolleisuudessa.
- Arvioidaan kroonisten sairauksien hoidon kustannusvaikuttavuutta.

Tarkasteltava ajanjakso voi olla lyhyempi kuin elinikä silloin, kun hoitovaihtoehtojen välillä ei ole eroa kuolleisuudessa sekä hoitoon liittyvät kustannukset ja terveysvaikutukset toteutuvat lyhyen ajanjakson kuluessa (esimerkiksi antibiootit, kipulääkkeet, refluksitaudin lääkehoito).

Kun tarkasteltava ajanjakso on elinikä, on yleensä tarpeen ekstrapoloida arvioitavaa lääkettä ja vertailuhoitoja koskevaa näyttöä päätösanalyyttisen mallinnuksen avulla. Tällöin herkkyysanalyyseissä tulee esittää myös lyhemmän aikavälin analyysit. Tarkasteltavat ajanjaksot voivat olla esimerkiksi yksi, viisi ja kymmenen vuotta sekä ajanjakso, joka vastaa niiden tutkimusten kestoa joihin näyttö arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista perustuu.

Menetelmien raportissa on tärkeää erottaa tarkasteltavan ajanjakson pituus, hoidon kesto (esimerkiksi loppuelämä tai taudin etenemiseen asti) ja oletus hoidon vaikutuksen kestosta (Philips ym. 2004).

Kustannusten arviointi

Kustannusten arvioinnissa tulee noudattaa lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoituksesta annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen liitteenä olevaa ohjetta terveystaloudellisen selvityksen laatimiseksi sekä ohjeeseen liittyvän lääkkeiden hintalautakunnan hakemusohjeen vaatimuksia.

Menetelmistä on käytävä ilmi sekä päätösanalyyttisessä mallissa käytettyjen voimavarojen määrä että yksikkökustannukset lähdeviitteineen. Nämä voidaan raportoida esimerkiksi **taulukon 15** ja/tai **taulukon 16** avulla. Se miten yksityiskohtaisesti voimavarojen käyttö ja kustannukset voidaan raportoida, riippuu siitä millä tarkkuudella voimavarojen käytön mittaus ja kustannuslaskenta on lähdekirjallisuudessa toteutettu. Arviointiraportin liitteenä tulee raportoida resurssien käyttöön ja yksikkökustannuksiin liittyvät jakaumaoletukset ja jakauman parametrit. Taloudellisen arvioinnin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetuista kustannuksista voidaan raportoida esimerkiksi **taulukon 17** avulla.

LUONNOS

Taulukko 15. Esimerkkitaulukko menetelmien raportointiin – arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen käyttöön liittyvien voimavarojen käytön määrä ja yksikkökustannukset.

		Voimavarojen käytön määrä	***Yksikkökustannus, €***	***Lähteet***
Arvioitava lääke	Lääkevalmiste			
	Annostelu			
	Hoidon seuranta			
	Matkakustannukset			
	yms.			
Vertailuhoito 1	Lääkevalmiste			
	Annostelu			
	Hoidon monitorointi			
	Matkakustannukset			
	yms.			
Vertailuhoito 2	Lääkevalmiste			
	Annostelu			
	Hoidon monitorointi			
	Matkakustannukset			
	yms.			
Jne.				

Taulukko 16. Esimerkkitaulukko menetelmien raportointiin – mallissa huomioituihin terveydentiloihin ja haittoihin liittyvien voimavarojen käytön määrä ja yksikkökustannukset.

		Voimavarojen käytön määrä	***Yksikkökustannus, €***	***Lähteet***
Terveydentila 1	Sairaalahoitojaksot/sairaalapäivät			
	Avoterveydenhuollon käynnit			
	Poliklinikkakäynnit			
	Laboratorio- ja röntgentutkimukset			
	Yms.[1]			
Terveydentila 2				
jne.				
Haitta 1				
Haitta 2				
jne.				

[1]Esimerkiksi muut lääkkeet, annostelu, kotisairaanhoidon käynnit, puhelinkonsultaatiot, matkakustannukset, sosiaalipalvelut, ateriapalvelut, työkyvyttömyys tai alentunut työkyky ja omaishoitajan aika.

Taulukko 17. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut kustannukset.

	Arvioitava lääke, € (95 % CI/PI)	**Vertailuhoito 1, € (95 % CI/PI)**	**Vertailuhoito 2, € (95 % CI/PI)**
Suorat terveydenhuollon kustannukset			
Suoria muita kuin terveydenhuollon kustannuksia			
Tuottavuuskustannukset			
Kokonaiskustannukset			

CI = frekventistinen luottamusväli (confidence interval). Se on laskettu tehtyihin mallioletuksiin nojautuen kaavalla, jonka tuottamista väleistä 95 % peittäisi pitkän ajan kuluessa parametrin todellisen arvon, mikäli tutkimus hypoteettisesti toistettaisiin samoin menetelmin samansuuruisilla ryhmillä riittävän monta kertaa.
PI = bayesilainen posterioriväli (posterior interval). Se on laskettu estimaatin posteriorijakaumasta ja sisältää havaintoihin sekä tehtyihin priori- ja muihin mallioletuksiin nojautuen parametrin todellisen arvon 95 %:n todennäköisyydellä.

LUONNOS

Taloudellisen arvioinnin kohteena oleva potilasryhmä

Taloudellisen arvioinnin kohteena olevan potilasryhmän tulee vastata **luvun 3** arviointikysymyksessä määriteltyä potilasryhmää. Potilasryhmän taustariskin, sairauden etenemistä tai terveydentilassa tapahtuvia muutoksia kuvaavien siirtymätodennäköisyyksien, iän, elinajanodotteen, utiliteettien ja muiden potilasryhmän ominaispiirteitä kuvaavien malliparametrien tulee mahdollisimman hyvin kuvata suomalaista kohdeväestöä. Näiden malliparametrien määrittelyssä tulee hyödyntää **luvussa 4.1** ”Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne” koottuja tietoja.

Potilasryhmien kuvailu voidaan raportoida esimerkiksi **taulukon 18** avulla.

Terveysvaikutukset

Terveysvaikutuksia koskevan näytön kokoaminen, laadun arviointi ja synteesi tulee toteuttaa järjestelmällisesti ja tarkoituksenmukaisia menetelmiä käyttäen. Terveysvaikutuksia koskevien parametrien arvojen, parametrien tarkkuutta kuvaavien estimaattien sekä jakaumaoletusten tulee perustua ”Kliininen vaikuttavuus-” ja ”Turvallisuus” -osa-alueissa (**luku 4.3 ja 4.4**) koottuun näyttöön. Parametrien lähteenä tulee ensisijaisesti käyttää tutkimuksia, joissa arvioinnin kohteena olevia hoitoja on verrattu suoraan toisiinsa. Jos hoitojen terveysvaikutuksia koskevan näytön synteesissä on käytetty erilaisia lähestymistapoja (kuten tavanomainen meta-analyysi, epäsuora vertailu tai verkostometa-analyysi), tulee eri lähestymistavoilla johdettujen estimaattien vaikutusta taloudellisen arvioinnin tuloksiin testata herkkyysanalyyseissä. Lisäksi arviointiraportista tulee ilmetä, miten mallinnuksessa käytetyt siirtymätodennäköisyydet on laskettu ”Kliininen vaikuttavuus-” ja ’”Turvallisuus” -osa-alueissa raportoidun näytön perusteella. Tarkoituksenmukaisen tutkimusnäytön puuttuessa (esimerkiksi elämänlaatuun liittyen) terveysvaikutusten arvioinnissa voidaan käyttää asiantuntija-arviota. Arviointiin osallistuneiden asiantuntijoiden tulee raportoida sidonnaisuutensa.

Jos arvioitavan lääkkeen tai vertailuhoitojen terveysvaikutuksia kuvaavien estimaattien laatua voidaan pitää huonona tai erittäin huonona (arvioituna esimerkiksi GRADEN avulla), tulee tämä huomioida päätösanalyyttistä mallia rakennettaessa tai herkkyysanalyysien yhteydessä kynnysarvoanalyysien avulla. Mikäli tämä ei ole mahdollista, voidaan epävarmuutta näytön virheettömyydestä pitää riittävänä syynä jättää hoidon kustannusvaikuttavuus arvioimatta päätösanalyyttisen mallin avulla.

Kun arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista olemassa oleva näyttö on lyhyemmältä aikaväliltä kuin taloudellisessa arvioinnissa tarkasteltava ajanjakso, tulee arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen terveysvaikutukset mallintaa vastaamaan arvioinnissa tarkasteltavaa ajanjaksoa. Vastaavasti näytön ollessa puutteellista, päätetapahtumia voidaan joutua johtamaan korvikemuuttujien avulla. Terveysvaikutusten ekstrapoloinnissa käytetyt oletukset ja lähestymistavat tulee raportoida ja perustella. Lisäksi vaihtoehtoisten oletusten ja lähestymistapojen vaikutusta arvioinnin tuloksiin ja johtopäätöksiin tulee testata herkkyysanalyysin avulla. Joko perusanalyysin tai herkkyysanalyysin tuloksena tulee esittää sellainen skenaario, jossa arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen välillä ei ole eroa terveysvaikutuksissa sen ajanjakson jälkeen, joka vastaa niiden tutkimusten kestoa joihin näyttö arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista perustuu.

Taloudellisen arvioinnin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetuista terveysvaikutuksista voidaan raportoida esimerkiksi **taulukon 19** avulla.

Taulukko 18. Esimerkkitaulukko menetelmien raportointiin – mallissa käytetyn potilasryhmän ominaispiirteet ja hoitojen terveysvaikutukset.

Muuttuja	**Arvo (tarkkuus)**	**Jakaumaoletus [1]**	**Viittaus arviointiraportin osa-alueeseen [2]**
Ikä (SD)			
Sukupuoli			
Kokonaiselinaika (95 % CI)			
Utiliteetti (terveydentila 1)			
Utiliteetti (terveydentila 2)			
Jne.			

[1] Esimerkkejä mahdollisista jakaumista: normaalijakauma (esim. log RR tai keskiarvo jatkuvissa muuttujissa), lognormaali (esim. voimavarojen käyttö), gamma-jakauma (esim. kustannusparametrit, utiliteetin vähentyminen), beta-jakauma (esim. todennäköisyydet).

[2] Osa-alueeseen ”Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne”, ”kliininen vaikuttavuus” tai ”turvallisuus”.

Taulukko 19. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut terveysvaikutukset.

	Elinaika, LY (95 % CI/PI)	**Laatupainotettu elinaika, QALY (95 % CI/PI)**
Arvioitava lääke		
Aika taudin etenemiseen		
Elinaika taudin etenemisen jälkeen		
Kokonaiselinaika		
Vertailuhoito 1		
Aika taudin etenemiseen		
Elinaika taudin etenemisen jälkeen		
Kokonaiselinaika		
Vertailuhoito 2, jne.		

LY = elinvuosi (life years); QALY: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year);
CI = frekventistinen luottamusväli (confidence interval). Se on laskettu tehtyihin mallioletuksiin nojautuen kaavalla, jonka tuottamista väleistä 95 % peittäisi pitkän ajan kuluessa parametrin todellisen arvon, mikäli tutkimus hypoteettisesti toistettaisiin samoin menetelmin samansuuruisilla ryhmillä riittävän monta kertaa.
PI = bayesilainen posterioriväli (posterior interval). Se on laskettu estimaatin posteriorijakaumasta ja sisältää havaintoihin sekä tehtyihin priori- ja muihin mallioletuksiin nojautuen parametrin todellisen arvon 95 %:n todennäköisyydellä.

Diskonttaus

Yli vuoden kuluttua toteutuvat terveysvaikutukset ja kustannukset on esitettävä perusanalyysissä diskontattuina käyttäen kolmen prosentin vuosittaista diskonttokorkoa. Lisäksi tulokset tulee esittää herkkyysanalyysissä ilman diskonttausta (sosiaali- ja terveysministeriön asetus 201/2009).

Analyysin keskeisimmät oletukset

Kaikki taloudellisessa arvioinnissa käytetyt oletukset on raportoitava ja perusteltava (**taulukko 20**). Lisäksi herkkyysanalyysien avulla tulee ottaa kantaa siihen, miten oletus vaikuttaa arvioinnin lopputulokseen ja johtopäätöksiin. Toisin sanoen onko oletus arvioitavan lääkkeen näkökulmasta konservatiivinen vai ei, ja onko oletus lopputulosten ja johtopäätösten kannalta merkittävä vai ei.

Taulukko 20. Esimerkkitaulukko menetelmien raportointiin – analyysin keskeisimmät oletukset.

Oletus	**Perustelu**	**Oletuksen vaikutus analyysin tuloksiin ja johtopäätöksiin**

Perusanalyysin tulokset

Taloudellisen arvioinnin tulokset esitetään yleensä inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER) avulla. Perusanalyysin tulokset voidaan raportoida esimerkiksi **taulukon 21** avulla. Herkkyysanalyysit ja alaryhmäanalyysit raportoidaan erikseen.

LUONNOS

Taulukko 21. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – perusanalyysin tulokset.

Hoito-vaihtoehdot	Kokonais-kustannukset (€)	Elinaika (LY)	Laatupainotettu elinaika, (QALY)	Kokonais-kustannusten erotus (€)	Elinajan erotus, (LYG)	Laatupainotetun elinajan erotus, (QALY)	ICER (€/LYG)	ICER (€/QALY)

ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); LY = elinvuosi (life year); LYG = elinvuosien erotus; QALY: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

Epävarmuuden arviointi ja herkkyysanalyysit

Epävarmuuden arvioinnin tavoitteena on estimoida, kuinka herkkä taloudellisen arvioinnin tulos on mallissa tehtyjen oletusten ja menetelmäratkaisujen muutoksille. Lisäksi tavoitteena on arvioida miten mallissa käytettyjen parametrien tarkkuus vaikuttaa arvioinnin tuloksiin ja johtopäätöksiin. Herkkyysanalyyseissä tulee huomioida menetelmäepävarmuus, rakenteellinen epävarmuus ja parametriepävarmuus. Herkkyysanalyyseissä huomioidut epävarmuuden lähteet voidaan raportoida **taulukon 22** avulla.

Taulukko 22. Esimerkkitaulukko menetelmien raportointiin – herkkyysanalyyseissa huomioitujen epävarmuuden lähteiden erittely ja arvottaminen.

Epävarmuuden lähde	Mahdolliset vaihtoehdot[1]
Menetelmä epävarmuus	
Diskonttokorko	3 %, 0 %
Näkökulma	Yhteiskunta, potilas, sairaala
Tarkasteltava ajanjakso	elinaika, 5 v, 10 v
jne.	
Rakenteellinen epävarmuus	
Elinajan ekstrapolointiin käytetty malli	Eksponentti-malli, Weibull-malli
Malissa huomioidut terveydentilat	Tilat A, B, C, D ja E tai tilat A, B, C, D, E ja F
jne.	
Parametriepävarmuus	
p_1 (todennäköisyys)	beta-jakauma
p_2 (voimavarojen käyttö)	log-normaali jakauma
p_3 (kustannusparametri)	gamma-jakauma
p_4	
jne.	

[1] Vaihtoehdot vaihtelevat arviointikohtaisesti. Taulukossa esimerkkejä vaihtoehdoista.

Menetelmäepävarmuus

Menetelmäepävarmuus liittyy kustannusvaikuttavuusanalyysissä tehtäviin menetelmällisiin ratkaisuihin; esimerkiksi siihen, mikä on analyysin näkökulma, diskonttokorko, aikahorisontti tai valittu analyysimenetelmä (kustannusvaikuttavuus- tai kustannusutiliteettianalyysi). Perusanalyysissä tulee yleensä noudattaa **taulukon 14** suosituksia. Eri valintojen vaikutusta analyysin tuloksiin ja johtopäätöksiin voidaan testata erilaisten determinististen herkkyysanalyysien avulla.

Rakenteellinen epävarmuus

Rakenteellinen epävarmuus liittyy siihen tosiasiaan, että päätösanalyyttistä mallia rakennettaessa joudutaan tekemään erilaisia oletuksia ja yksinkertaistuksia. Rakenteellisen epävarmuuden lähteet voivat liittyä esimerkiksi päätösanalyyttisen mallin rakenteisiin, käytettyihin tilastomenetelmiin tai puuttuvan tai epävarman tiedon hallintaan. Tosin rakenteelliseksi epävarmuudeksi kutsutaan usein kaikkia epävarmuuden lähteitä, joita ei voida luokitella parametri- eikä menetelmäepävarmuudeksi. Eri mallirakenteiden ja oletusten vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin voidaan testata herkkyysanalyyseillä. Tällaisia herkkyysanalyysejä

LUONNOS

kutsutaan myös skenaarioanalyyseiksi. Jossain tilanteissa rakenteellisen epävarmuuden lähteitä voidaan myös parametrisoida.

On muistettava, ettei malli koskaan täydellisesti kuvaa todellisuutta ja rakenteellisen epävarmuuden vaikutusten arviointi voi olla työlästä. Vaikka kaikkia rakenteellisen epävarmuuden lähteitä ei aina voida huomioida herkkyysanalyyseissä, merkittävimmät rakenteellisen epävarmuuden lähteet tulee aina vähintään raportoida (**taulukko 19**).

Parametriepävarmuus

Parametriepävarmuudella tarkoitetaan kustannusvaikuttavuusanalyysin muuttujiin (esimerkiksi keskimääräiset kustannukset tai arvioitavan lääkkeen terveysvaikutukset) liittyvästä satunnaisvaihtelusta johtuvaa epätarkkuutta, jota ilmaistaan esimerkiksi 95 % luottamusvälien avulla. Parametriepävarmuutta tulee hallita probabilistisen herkkyysanalyysin avulla (Briggs ym. 2008). Nykykäsityksen mukaan niin sanottu deterministinen herkkyysanalyysi (esimerkiksi yksisuuntainen herkkyysanalyysi, optimistinen tai pessimistinen skenaarioanalyysi) on yleensä riittämätön tapa käsitellä parametriepävarmuutta. Ääriskenaariot tuottavat erittäin epätodennäköisistä vaihtoehdoista tai kombinaatioista syntyviä piste-estimaatteja esimerkiksi inkrementaaliselle kustannusvaikuttavuussuhteelle (ICER). Ne antavat jonkinlaisen kuvan mahdollisesta (tai ehkä pikemminkin teoreettisesta) vaihteluvälistä, mutta eivät auta juurikaan päätöksentekoon liittyvän epävarmuuden arvioinnissa.

Yksittäisten muuttujien välisiin korrelaatioihin liittyvä tutkimusnäyttö tulee mahdollisuuksien mukaan huomioida probabilistisessa analyysissä. Myös korrelaatioihin liittyvät oletukset tulee raportoida.

Käytännön ohjeita parametri-, menetelmä ja malliepävarmuuden hallintaan on julkaistu muuan muassa Bilcken ja kumppaneiden (2011) artikkelissa. Determinististen herkkyysanalyysien tuloksia voidaan raportoida esimerkiksi taulukoiden tai tornadokuvioiden avulla. Probabilistisen herkkyysnalyysin tulokset voidaan esittää hajontakuviona kustannusvaikuttavuustasolla sekä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyskäyrän ja hyväksyttävyysrintaman avulla.

Alaryhmäanalyysit

Erilaiset potilasryhmät voivat hyötyä hoidosta eri tavalla tai hoidon kustannuksissa voi olla eroja ryhmien välillä. Erot hoidollisessa vaikutuksessa voivat johtua potilasryhmien erilaisesta taustariskistä tai hoidon vaikutuksen muovautumisesta. Taloudellisen arviointi tulee tehdä erikseen niille alaryhmille, joissa arvioitavan lääkkeen kustannusvaikuttavuuden voidaan olettaa eroavan varsinaisesta arvioinnin kohteena olevasta potilasryhmästä. Arvioinnissa huomioitavat alaryhmät tulisi ensisijaisesti määrittää jo arviointikysymyksessä (**luku 3**). Muiden kuin arviointikysymyksessä määriteltyjen alaryhmäanalyysien tekeminen tulee perustella. Lisäksi alaryhmäanalyysien kohteena olevien potilasryhmien ominaisuudet tulee raportoida mahdollisimman tarkasti.

Lisänäytön tarve

Taloudellisessa arvioinnissa koostetaan olemassa oleva näyttö arvioitavien hoitojen odotetuista kustannuksista, terveysvaikutuksista ja kustannusvaikuttavuudesta ja näihin liittyvästä epävarmuudesta. Lisänäytön tarvetta ei tarvitse lähtökohtaisesti sisällyttää lääkekohtaiseen tai laajaan arviointiin. Mikäli kuitenkin taloudellisen arvioinnin probabilistista herkkyysanalyysiä halutaan käyttää jatkotutkimusten suunnittelun ja mitoituksen tukena, on tässä mahdollista hyödyntää niin sanottuja Value of Information -analyysejä (Claxton 1999, Briggs ym. 2008). Analyysejä voidaan hyödyntää myös parametriepävarmuuden ja rakenteellisen epävarmuuden tunnistamisessa sekä havainnollistamisessa.

Mallin paikkansapitävyyden arvioiminen

Mallin paikkansapitävyyden arvioimisessa tulee huomioida sekä mallin sisäinen johdonmukaisuus että mallin sovellettavuus (Philips ym. 2004).

Sisäisellä johdonmukaisuudella tarkoitetaan tässä asiayhteydessä mallin sisältämien yhtälöiden matemaattista virheettömyyttä sekä mallin laskennallista ja teknistä toimivuutta (Eddy ym. 2011). Mallin sovellettavuu-

della tarkoitetaan puolestaan sitä, missä määrin mallin avulla tuotetut arviot odotetuista kustannuksista ja terveysvaikutuksista kuvaavat todellisuutta.

Käytännössä sisäisen johdonmukaisuuden arvioinnin avulla pyritään varmistumaan siitä, että malli toimii teknisessä ja laskennallisessa mielessä oikein. Sovellettavuuden arvioinnin tavoitteena on puolestaan pyrkiä arvioimaan sitä, kuinka hyvin todellisuutta vastaavia ja käyttökelpoisia mallin antamat tulokset päätöksenteon kannalta todennäköisesti ovat. Mallin sisäisen paikkansapitävyyden ja sovellettavuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja tulokset tulee raportoida. Mallin paikkansapitävyyden arvioinnissa käytettävät menetelmät on kuvattu tarkemmin Eddyn ja kumppaneiden (2011) päätösanalyyttisen mallin validointia käsittelevässä raportissa.

LUONNOS

4.5.3 Raportointivaatimukset

Tavoite

Osa-alueen tavoite raportoidaan noudattaen PICO-periaatetta esimerkiksi seuraavasti: *"osa-alueen tavoitteena on arvioida lääkkeen A kustannusvaikuttavuutta suhteessa lääkkeeseen B ja C sairauden X hoidossa."* Tässä yhteydessä voidaan myös viitata arviointikysymykseen (**luku 3**).

Menetelmät

Taloudellisessa arvioinnissa käytetyt menetelmät raportoidaan seuraavien väliotsikoiden avulla:

- Näkökulma
- Tarkasteltava ajanjakso
- Päätösanalyyttinen malli
- Kustannukset
- Terveysvaikutukset
- Analyysin keskeisimmät oletukset
- Epävarmuuden arviointi ja herkkyysanalyysit
- Alaryhmäanalyysit
- (Value of information -analyysit)
- Mallin paikkansapitävyyden arvioiminen.

Tulokset

Taloudellisen arvioinnin tulokset raportoidaan **taulukon 23** arviointielementtien avulla.

LUONNOS

Taulukko 23. Arviointielementit, joita käytetään taloudellisen arvioinnin tulosten raportoinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit (FIN001–FIN011, E0006). Laajassa arvioinnissa huomioidaan kaikki taulukon arviointielementit.

	Aihe	**Kysymys**	**Selvennys**	**Suositus tiedonlähteistä**
FIN001*	Aiemmat taloudelliset arvioinnit	Onko arvioitavan lääkkeen taloudellista arvoa arvioitu aiemmin?	Kuvaile lyhyesti aiempien kustannusvaikuttavuusanalyysien tavoitteet, menetelmät ja perustulokset.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
FIN002*	Kustannukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut kustannukset?	Perusanalyysin tulokset. Kustannukset tulee esittää taulukkona, joka sisältää kokonaiskustannukset sekä kustannukset jaoteltuna selvityksen kannalta merkittäviin kokonaisuuksiin (esimerkiksi vertailtavien valmisteiden lääkekustannukset, muut lääkekustannukset, sairaalahoidon kustannukset ja avohoidon kustannukset).	Oma taloudellinen arviointi
FIN003*	Terveysvaikutukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut terveysvaikutukset?	Perusanalyysin tulokset. Terveysvaikutukset tulee esittää taulukkona, joka sisältää tulokset jaoteltuna selvityksen kannalta merkittäviin kokonaisuuksiin.	Oma taloudellinen arviointi
E0006*	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus	Mikä on arvioitavan lääkkeen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin?	Perusanalyysin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen terveysvaikutuksista ja kustannuksista tulee esittää sekä keskimääräisinä odotettuina hyötyinä ja -kustannuksina että lisähyötyinä ja -kustannuksina taulukkomuodossa.	Oma taloudellinen arviointi
FIN004*	Parametriepävarmuus	Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Kustannus- ja vaikuttavuusestimaattien yhteisvaihtelun hajontapilvet tulee esittää kustannusvaikuttavuustasolla. Lisäksi tulee esittää kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyskäyrät ja/tai kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysrintama.	Probabilistinen herkkyysanalyysi
FIN005*	Parametriepävarmuus	Miten muutokset päätösanalyyttisen mallin muuttujien arvoissa, tiedonlähteissä tai jakaumaoletuksissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Esitä parametriepävarmuutta käsittelevien herkkyysanalyysien tulokset.	Probabilistinen tai deterministinen herkkyysanalyysi
FIN006*	Rakenteellinen epävarmuus	Miten muutokset päätösanalyyttisen mallin rakenteessa tai käytetyissä tilastomenetelmissä vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Esitä rakenteellista epävarmuutta käsittelevien herkkyysanalyysien tulokset.	Deterministinen tai probabilistinen herkkyysanalyysi

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
FIN007*	Menetelmä epävarmuus	Miten muutokset analyysin menetelmällisissä ratkaisuissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Esitä menetelmäepävarmuutta käsittelevien herkkyysanalyysien tulokset. Tällaisia voivat olla esimerkiksi muutokset analyysin näkökulmassa, diskonttokorossa tai tarkasteltavassa ajanjaksossa.	Deterministinen herkkyysanalyysi
FIN009*	Alaryhmäanalyysi	Onko arvioitavan lääkkeen kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?	Alaryhmien määrittelyssä voidaan hyödyntää luvussa ”Kliininen vaikuttavuus” tunnistettuja vaikutusta muovaavia tekijöitä. Vaikutusta muovaavien tekijöiden avulla voidaan määritellä potilasryhmiä, jotka hyötyvät hoidosta eri tavalla. Muovaavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi ikä, sukupuoli, sairauden vaikeusaste tai genotyyppi.	Päätösanalyyttinen mallinnus
FIN010*	Mallin paikkansapitävyys	Millä tavoin mallin sisäinen johdonmukaisuus on varmistettu?	Sisäisellä johdonmukaisuudella tarkoitetaan tässä asiayhteydessä mallin sisältämien yhtälöiden matemaattista virheettömyyttä sekä mallin laskennallista ja teknistä toimivuutta.	
FIN011*	Mallin paikkansapitävyys	Kuinka hyvin mallin tuottamat arvioit vastaavat todellisuutta?	Mallin sovellettavuudella tarkoitetaan sitä, missä määrin mallin avulla tuotetut arviot odotetuista kustannuksista ja terveysvaikutuksista todennäköisesti vastaavat todellisuutta.	
FIN012	Tutkimusnäytön tarve	Onko lisänäytön keräämiselle merkittävää tarvetta?	Jos näyttö on epätarkkaa, voidaan lisätutkimuksen tarpeen arvioinnissa hyödyntää niin sanottuja Value of information -analyysejä.	Value of information -analyysit
FIN013	Tutkimusnäytön tarve	Millaista lisänäyttöä tarvittaisiin päätöksenteon tueksi?	Mistä päätösanalyyttiseen malliin mukaan otetuista muuttujista ja muuttujaryhmistä tarvitaan lisää näyttöä?	Value of information -analyysit

LUONNOS

Lähdeviitteet

Lista lähdeviitteistä, joihin tulososiossa (arviointielementeissä) on viitattu.

Liitteet

Liite 1. Tarkistuslista kustannusvaikuttavuusanalyysien laadun arviointiin (Mukaillen Drummond ja Jefferson 1996 ja CRD 2008).

	Lähdeviite:	
Kysymys	**Arvio (kyllä/ei/epäselvä?)**	**Kommentit**
Tutkimusasetelma		
1. Esitettiinkö taloudellisen arvioinnin tutkimuskysymys?		
2. Onko tutkimuskysymyksen taloudellinen merkitys raportoitu?		
3. Onko analyysin näkökulma selkeästi ilmaistu ja perusteltu?		
4. Onko vertailuhoitojen valinta perusteltu?		
5. Onko vertailuhoidot kuvattu riittävällä tarkkuudella?		
6. Onko taloudellisessa arvioinnissa käytetty menetelmä raportoitu?		
7. Onko taloudellisen arvioinnin menetelmävalinta perusteltu tutkimuskysymykseen nähden?		
Näytön kokoaminen		
8. Onko terveysvaikutuksia koskevien parametrien lähde tai lähteet raportoitu?		
9. Onko terveysvaikutusten lähteenä olevan tutkimuksen menetelmät kuvattu ja tulokset raportoitu yksityiskohtaisesti (jos näyttö terveysvaikutuksista perustuu vain yhteen lähteeseen)?		
10. Onko näytön synteesimenetelmät kuvattu (jos näyttö terveysvaikutuksista perustuu useampaan tutkimukseen)?		
11. Onko taloudellisen arvioinnin ensisijainen tulosmuuttuja selkeästi määritelty?		
12. Onko terveydentilojen ja muiden terveysvaikutusten (utiliteettien) arvottamisessa käytetyt menetelmät kuvattu?		
13. Onko terveydentilojen ja muiden terveysvaikutusten (utiliteettien) arvottamisessa käytetty väestö kuvattu?		
14. Jos tuottavuuskustannukset on huomioitu, onko ne raportoitu erikseen?		
15. Onko tuottavuuskustannusten merkitystä tutkimuskysymyksessä arvioitu?		
16. Onko käytetyistä voimavaroista raportoitu sekä määrät että yksikkökustannukset?		

LUONNOS

17. Onko voimavarojen käytön määrien arvioinnissa ja yksikkökustannusten määrittelyssä käytetyt menetelmät kuvattu?		
18. Onko valuutta- ja hintatiedot raportoitu?		
19. Onko hintojen nykyarvoon laskemisessa ja valuuttamuunnoksissa käytetyt menetelmät kuvattu?		
20. Onko analyysissä käytetyn päätösanalyyttisen mallin yksityiskohdat kuvattu?		
21. Onko päätösanalyyttisen mallin ja siinä käytettyjen parametrien valinnat perusteltu?		
Analyysi ja tulosten tulkinta		
22. Onko kustannusten ja terveysvaikutusten arvioinnissa käytetty tarkasteluajanjakso raportoitu?		
23. Onko analyysissä käytetty diskonttauskorko raportoitu?		
24. Onko koron valinta perusteltu?		
25. Jos kustannuksia tai terveysvaikutuksia ei ole diskontattu, onko syy mainittu?		
26. Onko stokastisen aineiston luottamusvälit ja tilastollisten testien yksityiskohdat kuvattu?		
27. Onko herkkyysanalyyseissä käytetyt menetelmät kuvattu?		
28. Onko herkkyysanalyysissä käytettyjen muuttujien valinta perusteltu?		
29. Onko herkkyysanalyysissä käytettyjen parametrien vaihteluvälit kuvattu?		
30. Onko inkrementaalisessa analyysissä verrattu asiaankuuluvia hoitovaihtoehtoja?		
31. Onko inkrementaalinen analyysi raportoitu?		
32. Onko analyysin merkittävimmät tulokset esitetty sekä kokonaishyötyinä ja -kustannuksina että lisähyötyinä ja -kustannuksina?		
33. Vastattiinko tutkimuskysymykseen?		
34. Perustuvatko johtopäätökset analyysin tuloksiin?		
35. Onko johtopäätöksissä huomioitu analyysin rajoitukset?		
36. Onko tulosten yleistettävyyttä käsitelty?		

LUONNOS

LÄHTEET

1. JOHDANTO

Läärä E, Luostarinen T, Hakulinen T, Lyytikäinen O, Sarna S, Virtala AM, ym. Epidemiologian englanti-suomi-englanti-sanasto. Suomen Epidemiologian Seura ja Duodecim 2008. [Päivitetty marraskuussa 2008]. www.finepi.org/files/englantisuomi.pdf.

Mäkelä M. Johdanto. Kirjassa: Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, toim. Menetelmien arviointi terveydenhuollossa. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2007, s. 10–21.

Mäkelä M, Lampe K. Arvioinnin suunnittelu. Kirjassa: Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, toim. Menetelmien arviointi terveydenhuollossa. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2007, s. 34–44.

2. LÄÄKEHOITOJEN ARVIOINTIPROSESSI

3. ARVIOINTIKYSYMYS

Mäkelä M, Lampe K. Arvioinnin suunnittelu. Kirjassa: Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, toim. Menetelmien arviointi terveydenhuollossa. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 34–44.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoituksesta (201/2009). [Siteerattu 1.3.2011]. www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2009/20090201

EUnetHTA. First Draft Guideline. Outcomes: Clinical Outcomes. (Julkaisematon tieto)

EUnetHTA: First Draft Guideline. Surrogate Markers. (Julkaisematon tieto)

EUnetHTA: First Draft Guideline. Composite endpoints. (Julkaisematon tieto)

EUnetHTA: First Draft Guideline. Outcomes: Safety. (Julkaisematon tieto)

4. ARVIOINNIN OSA-ALUEET

EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu 21.02.2011]. www.eunethta.net.

EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model handbook [Siteerattu 02.03.2011]. https://fio.stakes.fi/htacore/handbook.html.

4.1 TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE

EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu 21.02.1011]. www.eunethta.net

Luoto R. Taustatiedon kokoaminen: tilastot ja väestötutkimukset. Kirjassa: Mäkelä M, Kaila M, Lampe K, Teikari M, toim. Menetelmien arviointi terveydenhuollossa. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim; 2007, s. 82–89.

Martikainen J. Rekisteritutkimus lääke-epidemiologiassa. Kirjassa: Hämeen-Anttila K, Katajavuori N, toim. Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. 1. painos. Tampere: Helsinki University Press / Palmenia; 2008, s. 98–112.

Motheral B, Brooks J, Clark MA ym. A checklist for retrospective database studies – Report of the ISPOR task force on retrospective databases. Value Health. 2003;6:90–96.

LUONNOS

Rekisteritutkimuksen tukikeskus ReTki. http://retki.stakes.fi/FI/index.htm

4.2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON KUVAUS

EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu 21.02.1011]. www.eunethta.net.

4.3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

Atkins D, Chang S, Gartlehner G, Buckley DI, Whitlock EP, Berliner E, ym. Assessing the Applicability of Studies When Comparing Medical Interventions. Agency for Healthcare Research and Quality. [Päivitetty tammikuussa 2011]. Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 11-EHC019-EF. http://effectivehealthcare.ahrq.gov/.

Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. [Päivitetty tammikuussa 2009]. Centre for reviews and Dissemination 2009. www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.html.

Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, ym. Evaluating non-randomised intervention studies. Health Technology Assessment 2003;7(27):1–192.

Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. Journal of Epidemiology and Community Health. 1998;52:377–384.

Balshem H, Helfand M, Holger JS, Oxman A, Kunz R, Brozek J, ym. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. 2011;64:401–406.

Equator network. Library for health research reporting. [Päivitetty heinäkuussa 2011]. Equator network 2011. www.equator-network.org/resource-centre/library-of-health-research-reporting/.

European medicines agency. European public assessment reports. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

European medicines agency. Statistical Principles for Clinical Trials. [Päivitetty syyskuussa 1998]. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, ym. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations**.** BMJ 2008;336:924–926.

Guyatt G, Oxman AD, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, ym. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2010;64:383–394.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, ym. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. J Clin Epidemiol. 2011;64:407–415.

Higgins JPT, Green S, toim. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2. [Päivitetty syyskuussa 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. www.cochrane-handbook.org.

Hoaglin D, Hawkins N, Jansen J, Scott D, Itzler R, Cappelleri J, Boersma C, ym. Conducting Indirect Treatment Comparison and Network Meta-analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons—Part 2. Value Health. 2011;14:429–437.

Martikainen J. Rekisteritutkimus lääke-epidemiologiassa. Kirjassa: Hämeen-Anttila K, Katajavuori N, toim. Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. 1. painos. Tampere: Helsinki University Press / Palmenia; 2008, s.98–112.

Mlika-Cabanne N, Harbour R, de Beer H, Laurence M, Cook R, Twaddle S. Sharing hard labour: developing a standard template for data summaries in guideline development. BMJ Qual Saf. 2011;20:141–145.

Oxman A, Cook J, Guyatt GH. User's guide to the medical literature VI. How to use an overview. JAMA. 1994;272:1367–71.

Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, ym. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. J Clin Epidemiol. 2009;62:464–475.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Siteerattu 18.7.2011]. Ottawa Hospital Research Insitute 2011. www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.

4.4 TURVALLISUUS

Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. [Päivitetty tammikuussa 2009]. Centre for reviews and Dissemination 2009. www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.html.

European medicines agency. European public assessment reports. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Higgins JPT, Green S, toim. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2. [Päivitetty syyskuussa 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. www.cochrane-handbook.org.

Levine M, Walter S, Leeh H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. User's guides to the medical literature IV. How to use an article about harm. JAMA 1994;217:1615–9.

Stakes, Lääkehoidon kehittämiskeskus ROHTO. Potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanasto. Stakes, Työpapereita. 2006;28:1–11. www.stakes.fi/FI/Julkaisut/verkkojulkaisut/tyopapereita06/Vt28_2006.htm

4.5 TALOUDELLINEN ARVIOINTI

Anderson R. Systematic Reviews of Economic Evaluations: Utility or Futility? Health Econ. 2010:19:350–364.

Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for Methodological, Structural, and Parameter Uncertainty in Decision-Analytic Models: A Practical Guide. Med Decis Making. 2011;31:675–692.

Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2008.

Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? Health Econ. 2001;10:179–84.

Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. [Päivitetty tammikuussa 2009]. Centre for reviews and Dissemination 2009. www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.html

Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health care technologies. Journal of Health Economics. 1999;18:341–6.

Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3. painos. Oxford Univeristy Press.

Eddy DM. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices. Task Force WG – part 4. (DRAFT)

LUONNOS

Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ. 2006:313(7052):275–83.

Lääkkeiden hintalautakunnan hakemusohje terveystaloudellisesta selvityksestä. Terveystaloudellisen selvityksen laatiminen lääkevalmisteen korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen. www.stm.fi/stm/neuvottelukunnat/hila/yritykset.

National Insitute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal [Päivitetty kesäkuussa 2008]. National Insitute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk.

Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. BMJ 2011;342:d1766 doi: 10.1136/bmj.d1766.

Peura P, Purmonen T, Turunen J, Martikainen J. Voiko ulkomaisia lääkkeiden kustannusvaikuttavuusanalyysejä hyödyntää Suomessa? Suomen lääkärilehti 2008;38:3116–3117.

Philips Z, Ginelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Woolacott N, Glanville J. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. Health Technology Assessment 2004;8(36):89–93.

Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoituksesta annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen liitteen muuttamisesta (360/2011). www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2011/20110360.

LUONNOS

LIITTEET

Liite Y. Myyntiluvan haltijalta pyydettävät tiedot

Ennen varsinaisen arvioinnin aloitusta, arvioinnin esiselvitysvaiheessa, Fimea kartoittaa aiheesta kiinnostuneiden sidosryhmien näkemyksiä ja tarpeita liittyen suunnitteilla olevaan arviointiin. Lisäksi sidosryhmiä pyydetään nimeämään arvioinnin kannalta merkityksellinen tutkimusnäyttö. Näin varmistetaan, että arvioinnissa huomioidaan eri tahojen näkökulmasta merkitykselliset seikat.

Sidosryhmien toimittamia tietoja hyödynnetään sekä lopullisen arviointikysymyksen muodostamisessa että varsinaisen arvioinnin kuluessa. Toivomme, että lisäätte vastauksiinne lähdeviitteet.

Arvioitava lääkehoito / lääkeryhmä:

Arvioitava käyttöaihe:

1. Lomakkeen täyttäjän tiedot

1.1. Nimi

1.2. Asema/titteli

1.3. Organisaatio

2. Potilaat ja arvioitavan lääkkeen käyttöaihe

2.1. Kenelle arvioitavaa lääkitystä tulisi harkita? Kuvaile hoidon kohderyhmä mahdollisimman tarkasti.

2.2 Liittyykö arvioitavan lääkkeen kohderyhmään Suomessa erityispiirteitä, joilla voi olla vaikutusta lääkkeen hoidolliseen tai taloudelliseen arvoon?

2.3 Onko kohderyhmässä alaryhmiä, jotka tulisi huomioida arvioitaessa lääkkeen hoidollista ja taloudellista arvoa (esimerkiksi sairauden vaikeusaste)?

3. Hoitovaihtoehdot

3.1. Mitä muita hoitovaihtoehtoja kyseiseen käyttöaiheeseen on olemassa?

3.2 Mikä on hoitosuositusten mukainen ensisijainen hoitovaihtoehto kyseiseen käyttöaiheeseen?

3.3. Mitkä hoitovaihtoehdoista ovat tavanomaisessa käytössä Suomessa?

3.4. Onko arvioitavan lääkkeen ja hoitovaihtoehtojen käytössä eroja? (esimerkiksi annostelussa tai hoitoon sitoutumisessa)?

4. Lääkityksen hoidollinen arvo

4.1. Millä tulosmuuttujilla lääkkeen ja hoitovaihtoehtojen terveysvaikutukset tulisi ensisijaisesti arvioida (esimerkiksi kuolleisuus, muutokset tautitapahtumien ilmaantumisessa, terveyteen liittyvä elämänlaatu)?

4.2. Millä tulosmuuttujilla lääkkeen ja hoitovaihtoehtojen terveysvaikutukset tulisi toissijaisesti arvioida (esimerkiksi kuolleisuus, muutokset tautitapahtumien ilmaantumisessa, terveyteen liittyvä elämänlaatu)?

LUONNOS

4.3. Mitä haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaille? Eroavatko arvioitavan lääkkeen odotetut haitat merkittävästi muiden hoitovaihtoehtojen odotetuista haitoista?

5. Kustannukset

5.1. Liittyykö lääkkeen käyttöön muita kustannuksia kuin lääkekustannuksia (esimerkiksi annosteluun tai hoidon seurantaan liittyviä kustannuksia)?

5.2. Onko teillä käytössänne kustannusvaikuttavuusanalyyseihin tarkoitettu päätösanalyyttinen malli? Onko malliin perustuvan analyysin tuloksia julkaistu tai tullaanko niitä julkaisemaan?

6. Tutkimusnäyttö

6.1. Mitkä ovat mielestänne arvioinnin kannalta oleelliset julkaisut. Julkaisut voivat liittyä esimerkiksi seuraaviin arvioinnin osa-alueisiin:

- Hoidon kohteena olevan sairauden/terveyteen liittyvän tilan tai tapahtuman esiintyvyys Suomessa
- Hoidon nykykäytännöt Suomessa
- Teho/vaikuttavuus
- Turvallisuus
- Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus
- Muu, mikä?

Halutessanne voitte lyhyesti kommentoida tutkimusten laatua ja tutkimustulosten yleistettävyyttä ja siirrettävyyttä Suomeen.

6.2. Onko teillä tiedossa meneillään olevia ja/tai julkaisematta jääneitä tutkimuksia liittyen arvioitavaan lääkkeeseen tai sen hoitovaihtoehtoihin tässä käyttöaiheessa? Näyttö voi liittyä esimerkiksi seuraaviin arvioinnin osa-alueisiin:

- Hoidon kohteena olevan sairauden/terveyteen liittyvän tilan tai tapahtuman esiintyvyys Suomessa
- Hoidon nykykäytännöt Suomessa
- Teho/vaikuttavuus
- Turvallisuus
- Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus
- Muu, mikä?

7. Muuta

7.1. Liittyykö lääkityksen käyttöön eettisiä, sosiaalisia, organisatorisia tai lainopillisia näkökohtia, joita haluaisitte painottaa?

7.2. Avoimet kommentit

Lomakkeen suunnittelussa on hyödynnetty seuraavia dokumentteja:

1. Finohta. MiniHTA-lomake. [Päivitetty 16.2.2010]. http://finohta.staks.fi/FI/halo/minihta/index.htm.

2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. [Päivitetty 06/2008]. www.nice.org.uk.

LUONNOS