21.12.2011

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea julkaisi syksyllä kommentoitavaksi luonnoksen valmisteilla olevasta suosituksesta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin.

(http://www.fimea.fi/ajankohtaista/uutiset/1/0/kommentoi_suositusta_laakkeiden_hoidollisen_ja_taloudellisen_arvon_arviointimalliksi)

Alla kooste saamistamme kommenteista. Suositusta muokataan saatujen kommenttien perusteella.

YLEISET KOMMENTIT

	Kommentti	**Vastaus**
1	Ohjeistus on erittäin perusteellinen ja kokoaa yhteen hyvin sekä jo voimassa olevan kotimaisen ohjeistuksen (HILA) että myös kansainväliset suositukset. Erityisesti laaja lähdeluettelo ja täten mahdollisuus katsoa yksityiskohtia tarkemmin on sinänsä jo arvokas tuotos. Paikoin suositus/ohjeistus on kuitenkin melko raskas ja pitkä. Voisiko joitain asioita siirtää vaikka liitteisiin ja siten keventää itse tekstiä? Toisaalta voi toimia hyvänä ”oppikirjana” aiheeseen. (**Vastaus 1.1**) Itse arviointiprosessiin liittyvistä asioista, kuten julkaisemista ja kommentointimahdollisuuksista tullee lisää tekstiä myöhemmin. HTA prosessin kannalta nämä ovat myös erittäin merkittäviä kohtia. Erityisesti FIMEAn (STA/MTA-versiot) arvioinnin asemaa ja aikataulutusta kannattaa avata lisää.(Liikesalaisuudet vs. mahdollisimman avoin prosessi; ajoitus myyntiluvan vai korvattavuuden jälkeen; hinta-asiat; arvioitavien tuotteiden valintakriteerit etc.) (**Vastaus 1.2)**	**1.1** Tekstin laajuus ja liitteet tarkistetaan ennen lopullisen suosituksen julkaisua. Suosituksen sisältöön vaikuttaa myös Lääkepolitiikka 2020 -asiakirjan tavoite: ”hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointia on lisättävä ja työssä on käytettävä mahdollisimman yhtenäisiä, samoihin kriteereihin ja näyttöön perustuvia menettelytapoja.” **1.2** Arviointiprosessiin otetaan kantaa myöhemmin ja kommentit huomioidaan suositusta luonnosteltaessa.
2	Selkeä luonnos ja hyvä kuvaus aihepiiristä.	
3	Hyvä ja kattava tietopaketti! Tässä ihan vaan jotain pilkunviilausta. Aikataulusyistä keskityn tässä nyt vain hyvin suppeaan näkökulmaan.	**3.1** Termit tarkistetaan ja niiden käyttö yhtenäistetään ennen lopullisen suosituksen julkaisua.

Microkatu 1, Kuopio | PL 55, 00301 Helsinki | Puh. (09) 473 341 | Faksi (09) 4733 4339
kirjaamo@fimea.fi | www.fimea.fi | Y-tunnus 0921536-6

	Kautta linjan voisi määritellä, selkeyttää ja yhtenäistää hoitovastetta kuvaavien termien käyttöä: teho, vaikuttavuus, kliininen vaikuttavuus, hoidollinen vaikutus jne. Esim. sivulla 19 puhutaan aluksi vaikutuksesta ja sitten kliinisestä vaikuttavuudesta. Samalla sivulla vasta kuvatekstissä puhutaan mielestäni oikein tehosta, koska kyse oli RCT-asetelmasta. (**Vastaus 3.1**) Tosielämän vaikuttavuustiedon (vrt. tehotieto) puute on ongelma. Fimean linjaus (joka poikkeaa muusta Euroopasta) määritellä elämänlaatukyselyt kliinisiksi kokeiksi estää ongelman ratkaisemisen. Tässä suosituksessa pitäisi kannustaa lääketeollisuutta keräämään tietoa eri hoitojen vaikuttavuudesta arkielämässä käyttäen non-interventioasetelmia. Tätä Fimea voisi edesauttaa linjaamalla, että kyseessä ei ole kliininen tutkimus, jos tutkija ei vaikuta hoidon valintaan eikä kajoa henkilöön, vaan ainoastaan ojentaa kyselylomakkeen täytettäväksi. (**Vastaus 3.2**) Olin 21.9. Tekesin järjestämässä kliinisen tutkimuksen työpajassa. Siellä oli ”kentän” näkemys, että Fimean liian tiukka suhtautumien non-interventiotutkimuksiin on jo vähentänyt kansainvälisen lääketeollisuuden halukkuutta tehdä tutkimusta Suomessa. (**Vastaus 3.2**)	**3.2** Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen. Kommentissa mainittu Fimean linjaus viittaa Fimean tulkintaan lääketutkimusdirektiivistä (2001/20/EY). Direktiiviä sovelletaan interventiotutkimuksiin. Direktiivissä muulla kuin interventiotutkimuksella tarkoitetaan ”tutkimusta, jossa lääke tai lääkkeet määrätään tavanomaiseen tapaan markkinoille saattamista koskevassa luvassa määriteltyjen edellytysten mukaisesti. Tutkimussuunnitelmassa ei etukäteen määrätä potilaan erityisestä hoitostrategiasta, joka on tavanomaisen lääketieteellisen käytännön mukainen, ja päätös lääkkeen määräämisestä tehdään selvästi erillään potilaan tutkimukseen mukaan ottamista koskevasta päätöksestä. Potilaisiin ei saa soveltaa ylimääräisiä diagnostisia tai seurantamenetelmiä, ja koottujen tietojen analysoimisessa käytetään epidemiologisia menetelmiä”. Silloin kun potilastutkimuksessa sovelletaan tavanomaiseen potilashoitoon nähden ylimääräisiä seurantamenetelmiä (esimerkiksi elämänlaatukysely) lääkkeen vaikutusten selvittämiseksi, kyseessä on Fimean tulkinnan mukaan interventiotutkimus, jonka toteuttaminen edellyttää lääketutkimusdirektiivin (2001/20/EY) määräysten noudattamista. Joskus rajanveto interventio ja non-interventiotutkimuksen välillä on vaikeaa ja ratkaisu usein tehtävä tutkimuskohtaisesti ja tutkimusmenetelmiin tarkoin perehtyen. Fimean suosituksen kliininen vaikuttavuus osa -alueessa keskitytään tutkimustyyppeihin, joiden avulla hoidon vaikutusta voidaan arvioida. Tutkimustyypit on jaettu satunnaistettuihin kokeisiin ja havaintotutkimuksiin. Suosituksen tavoitteena ei ole ottaa kantaa siihen, onko kyseessä interventiotutkimus jos potilaalle annetaan tutkimusmielessä kyselylomake lääkehoidon vaikutuksen seuraamiseksi tai pyrkiä vaikuttamaan tutkimusten luokitteluun siihen soveltuvien säädösten osalta.
4	Kattavalta vaikuttaa ja läpinäkyvyyden esiintuontiin on panostettu. Siinä voikin olla jonkinlainen kompastuskivi tämän ohjeistuksen käyttöönotossa käytännön työssä. Epäilen, että monessakaan paikassa ei ole resursseja laatia systemaattisia kirjallisuuskatsauksia usean henkilön toimesta raportointivaatimuksineen tuolla tasolla. Tämä koski etenkin alkuosan kappaleita (esim vaikuttavuus/turvallisuus) hoidollisen arvon arvioinista. (**Vastaus 4.1**) Sisäisenä suosituksena Fimean osalta varmasti ihan ok. Kpl 4.5. oli tarpeeksi lyhyt ja selkeä. Liite Y vaikuttaa hyvältä ja varmaan voi olla toimiva työkalu tietojen keräämisessä.	**4.1** Suosituksessa kuvataan Fimean noudattamat arviointimenetelmät. Tämän lisäksi suosituksella pyritään tukemaan sidosryhmien tekemää arviointityötä.

5	Käsityksemme mukaan suositusluonnos on laadittu hyvin asiantuntevasti ja se noudattelee EUnetHTA:n valmistelussa olevaa ohjeistusta. HTA-prosessin nimi on käännetty luonnoksessa muotoon "hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointi". Termi on lähellä kustannusvaikuttavuuden arviointia ja siten suppeampi kuin "terveydenhuollon teknologian arviointi". Arviointiprosessista ei kuitenkaan saisi poistaa "terveydenhuollon teknologian arvioinnin" muita osa-alueita, kuten eettisiä, sosiaalisia, organisatorisia tai lainopillisia näkökohtia. Kannatamme lääkehoitojen arvioinnissa EUnetHTA-ydinmallin mukaista laajaa arviointia. (**Vastaus 5.1**) Yksityiskohtien kommentointia vaikeuttaa se, että tässä vaiheessa ei ole vielä käytettävissä tietoa arviointiprosessin toteuttamisesta, joka käsitellään vasta luvussa 2. Jos arviointiprosessia koskeva osuus olisi mukana, tiedettäisiin mm. o ketä varten suositus on laadittu, o miten arvioinnin kohteet valitaan, o millaiset ovat aihevalinnalle asetettavat kriteerit, o miten käytännössä toteutetaan avohoito- ja sairaalalääkkeiden erilaiset arvioinnit, o kattaako suositus myös myöhemmät jatkoarvioinnit, o kuka tuloksia käyttää ja o mikä on lääkeyrityksen rooli tiedontuottajina ja arviointiraportin kommentoijina. (**Vastaus 5.2**) Koska luvun 2 "aihevalinta" puuttuu, luonnoksesta ei myöskään suoraan voi päätellä tullaanko HTA-arviointi rajaamaan myyntiluvallisiin valmisteisiin ja käyttötarkoituksiin. Luonnoksen viittaus myyntiluvassa hyväksyttyjen / ”validoitujen” tietojen käyttämiseen arvioinnin pohjana viittaisi tähän suuntaan. Pidämme tärkeänä, että rajalliset HTA-arviointiresurssit kohdennettaisiin myyntilupaviranomaisen hyväksymiin valmisteisiin ja käyttötarkoituksiin. (**Vastaus 5.3**) Johdantoa tulee täydentää sen jälkeen kun luvun 2 arviointiprosessi on valmistunut. Johdantoon tulisi lisätä tieto siitä kenelle HTA-suositus on tarkoitettu. Luonnoksen perusteella ei voi vielä arvioida, onko se tarkoitettu kaikille arvioitsijoille arviointilausunnon kokoamista varten, kaikille arvioitsijoille arvioinnin tekemistä varten vai pelkästään Fimealle. Lisäksi on epäselvää, missä määrin se koskisi lääkeyrityksiä arvioinnin tekemisessä tai Hilalle jätettävän terveystaloudellisen selvityksen tekemisessä. Lisäksi johdantoon tulisi myös lisätä kol-	**5.1** Näyttö arvioitavan lääkkeen tai lääkeaineryhmän hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista kootaan, syntetisoidaan ja arvioidaan kriittisesti käyttäen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin lähestymistapoja (HTA, Health Technology Assessment). HTA-menetelmien avulla kootun näytön perusteella otetaan kantaa arvioidun lääkkeen hoidolliseen ja taloudelliseen arvoon. Suositusta muokataan kommentin perusteella. **5.2 - 5.7** Arviointiprosessiin otetaan kantaa myöhemmin ja kommentit huomioidaan suositusta luonnosteltaessa.

	men eri arviointityypin osalta, kuka ja miten voi kyseessä olevaa arviointia hyödyntää tai pyytää arvioinnin tekemistä. (**Vastaus 5.4)** Luonnoksesta ei vielä tässä vaiheessa näy käytetäänkö yhteiskunnallista näkökulmaa, joka olisi suositeltavampi kuin esimeriksi NICE:n käyttämä maksajanäkökulma. (**Vastaus 5.5)** Luonnoksesta ei tässä vaiheessa näy tullaanko puolueettomuuden varmistamiseksi laatimaan ohjeistus asiantuntijoiden valinnasta. Mielestämme pitäisi. (**Vastaus 5.6**) Lisaksi suosituksessa tulisi ottaa huomioon tiedon julkisuuteen liittyvät aspektit, esimerkiksi myyntiluvan haltijan toimittamien julkaisemattomien analyysien ja terveystaloudellisten selvitysten osalta. (**Vastaus 5.7**)	
6	Alan sidosryhmien yhdessä työstämässä Lääkepolitiikka 2020 -asiakirjassa painotetaan lääkehoidon roolia osana terveydenhuoltoa sekä kustannusvaikuttavuuden arvioinnin tärkeyttä. Lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin suosituksen luonti jo itsessään täyttää Lääkepolitiikka 2020 –asiakirjan linjanvetoja. Tulee kuitenkin varmistua, että suositus ja sen elementit ovat muutenkin linjassa Lääkepolitiikka 2020 –asiakirjaan nähden. Asiakirjassa todetaan mm. ”Rahoitusjärjestelmien on tuettava sellaisia lääkehoitoja tai palveluita, jotka edistävät väestön työ- ja toimintakyvyn säilyttämistä ja omatoimista selviytymistä.” Asiakirjassa otetaan siis kantaa väestön työ- ja toimintakyvyn säilyttämisen tärkeydestä. Tämä on hyvä ottaa huomioon myös tämän suosituksen kehittämisessä (**Vastaus 6.1**)	**6.1** Suositusta luonnosteleva projektiryhmä on ehdottanut suositukseen lisättäväksi liitettä, jossa käsitellään se mitä Lääkepolitiikka 2020-linjauksia suosituksessa on erityisesti painotettu.
7	Fimean suositus lääkkeiden hoidon ja taloudellisen arvon arviointiin on kokonaisuutena hyvin kirjoitettu, mutta varsin tekninen dokumentti. Emme puutu tässä kommentissa niinkään suosituksen yksityiskohtiin, vaan pikemminkin suosituksen käyttöön liittyviin ongelmiin sekä Fimean rooliin. Suositus kartoittaa perusteellisesti taloudellisen arvon arviointiin liittyviä epävarmuustekijöitä ja ongelmia. Suositus ei kuitenkaan ota mitään kantaa tiettyihin lainsäädännöllisiin kohtiin, jotka nähdäksemme olennaisesti liittyvät Fimean suunnittelemaan tapaan toteuttaa taloudellisia arviointeja lääkkeistä. Lain (kts. Laki viranomaisten toiminnan julkisuudesta 21.5.1999/621, LVTJ) mukaan viranomaisten asiakirjojen tulee olla lähtökohtaisesti julkisia. Mielestämme tämä on tulkittavissa niin, että arvioinneissa käytettyjen mallien ym. dokumentaation pitäisi olla vapaasti saatavilla ja tarkastettavissa, erityisesti	**7.1** Arviointiprosessiin otetaan kantaa myöhemmin ja kommentit huomioidaan suositusta luonnosteltaessa.

	siksi, että arviointeihin liittyy huomattavaa epävarmuutta ja arvioinneilla voi olla huomattavia vaikutuksia Suomessa toimivien yritysten liiketoimintaan. Fimea suunnittelee arviointien toteuttamista mm. siten, että lääkeyritysten omistamia malleja lokalisoitaisiin Suomeen. On epäselvää, kuinka Fimea pystyy takaamaan arvioinnin puoluettomuuden tilanteessa, jossa malli on peräisin yritykseltä X ja ollaan vertaamassa yrityksen Y ja yrityksen X tuotteita. Miten tasapainotetaan yrityksen X oikeus pitää salassa liikesalaisuuksiksi luokiteltuja tietoja/julkaisemattomia tietoja (joita malleissa usein hyödynnetään) ja yrityksen Y oikeus saada tietoonsa asiat, jotka koskevat heidän etuaan (LVTJ 11§)? Yleisemmällä tasolla tämän toimintatavan voidaan nähdä vaarantavan Fimean puolueettomuuden: kyseessä on kymmenien tuhansien eurojen arvoinen lahjoitus yritykseltä, jonka tuotteita arvioidaan. Esimerkiksi kansainvälisten julkaisujen yhteydessä tästä tulisi olla ”Conflict of interest”-maininta arvioinnin toteuttaneiden kirjoittajien kohdalla. Fimean arvioinnit rinnastettaisiin siis teollisuuden sponsoroimiksi tutkimuksiksi. Kuriositeettina: Miten taloudellisten arviointien kohdalla tulisi ylipäänsä tulkita LVTJ 24§ mom. 20? Laki vaikuttaisi määrittävän salassapidettäviksi asiakirjat, jotka koskevat elinkeinonharjoittajan liiketoimintaa ja jotka voisivat aiheuttaa elinkeinonharjoittajalle taloudellista haittaa. Lienee itsestään selvää, että negatiivinen tulos viranomaisen toteuttamasta tutkimuksesta voisi hyvinkin aiheuttaa tällaista haittaa. Vastaavasti Fimean toiminta ei myöskään saisi vaarantaa esim. mallin laatijoiden mahdollisuutta hyödyntää kehittämistyötään (LVTJ 24§ mom. 21). Mallin julkaiseminen kokonaisuudessaan tai tarkkojen yhtälöiden raportointi voi kuitenkin estää mallin tai mallintamistavan kaupallisen hyödyntämisen sekä tieteelliset julkaisut. Lisäksi julkaiseminen suurella todennäköisyydellä rikkoo mallin laatijan tekijänoikeuksia (esim. lääkeyritysten hallussa olevien mallien tai HILAlle/Kelalle toimitettujen terveystalousselvitysten kaikki tekijänoikeudet eivät välttämättä ole lääkeyrityksellä itsellään eivätkä tekijänoikeudet muutenkaan siirry Fimealle ilman erityistä sopimusta). Lisäksi toteuttamistapoja mietittäessä on kyettävä varmistamaan se, ettei esimerkiksi Fimean ulkopuolisina terveystaloustieteen asiantuntijoina toimivat yritykset/henkilöt (vrt. esim. dabigatran-projekti, jossa mainitaan ulkopuolinen taho ilman tarkempaa yksilöintiä) saa Fimean kautta tietoonsa kilpailevien konsulttiyritysten liikesalaisuuksia (esim. selvitysraportit tai mallit). Ottaen huomioon, että Fimean suosituksessa tuodaan ansiokkaasti esiin ne monet epävarmuustekijät, joita taloudellisiin arviointeihin liittyy, yritysten oike-	

	usturvaan liittyvät asiat tulisi olla perusteellisesti mietittyjä ja avoimesti julkituotuja. Mikäli Fimea esimerkiksi tekee itse malleja (tai muutoksia olemassa oleviin malleihin), Fimea lienee julkista valtaa käyttävänä viranomaisena myös vastuussa siitä, että mallit ovat täysin virheettömiä. Onko Fimea tällöin vahingonkorvausvastuussa, jos Fimean julkaisema virheellinen tieto aiheuttaa esim. taloudellista haittaa yritykselle, jonka tuotetta tieto koskee? Vastaavasti, miten taataan Fimean toteuttamien arviointien puolueettomuus erityisesti uusien lääkkeiden kohdalla, kun Fimean strategisena tavoitteena mainitaan lääkekustannusten nousun rajoittaminen (Fimean strategia 2011-2020)? Puolueettomuus nähdäksemme edellyttäisi etukäteen määriteltyjen eksplisiittisten raja-arvojen julkaisemista. Näiden raja-arvojen alittuessa yhteiskunnallinen lääkkeiden korvattavuus tulisi taata riippumatta siitä, mikä kyseisen päätöksen vaikutus on Kelan lääkebudjettiin (ts. esim. ennalta määritetty maksuhalukkuus per QALY pätee riippumatta siitä aiheuttaako päätös lääkekustannusten nousua). Mikäli Kelan lääkebudjetin rajallisuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuuden tulkintaan, selvitykset eivät lähtökohtaisesti ole puolueettomia. Fimean toimintatapa voisi olla myös NICEn tyylinen arviointiprosessi, jolloin edellä mainituilta ongelmilta vältyttäisiin. Tällöin Fimea arvioisi/kommentoisi ja ehdottaisi muutoksia lääkeyritysten itsensä laatimiin (esim. Hilalle toimitettuihin), erityisesti uusia lääkkeitä koskeviin terveystaloudellisiin selvityksiin/malleihin. Vastuu mahdollisten muutosten toteutuksesta ja mahdollisista virheistä ei olisi tällöin viranomaisella vaan lääkeyrityksellä. Mikäli Fimea kuitenkin toimii aktiivisena toimijana lääkkeiden arvioinnissa (ts. päättää itsenäisesti arviointikohteet ja toteuttaa arvioinnit), sen tulisi kyetä tuottamaan mallit itse. On vaikea kuvitella tilannetta (poislukien lume-vertailut), jossa kaikkien asianosaisten yritysten oikeusturva tulisi asianmukaisesti turvattua, jos osa arvioinnin taustalla olevista asiakirjoista ei olisi julkisia (ml. tietolähteet ja mallit).	

YKSITYISKOHTAISET KOMMENTIT JA KORJAUSEHDOTUKSET

	Sivu-numero	Rivi-numerot	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus	Vastaus
1	43	24–31	Eri terveydentilojen mallintamisen kriteerejä voisi ehkä vielä vähän avata. Onko jotain guidancea siitä, että miten periaatteessa kliinisesti merkittäviä, mutta tilastollisesti ei-merkitseviä tiloja (numeerisesti eroja kuitenkin on) voi kohdella. Monilla terapia-alueilla tilat saattavat olla ”overlapping” ja kausaliteetti myös epäselvä		Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa. Mahdolliset viittaukset: Joint Modelling Good Research Practice Task Force, ISPOR (International Society for Pharmaceoeconomics and Outcomes Reseaech) http://www.ispor.org/TaskForces/GRPModelingTf.asp
1	49	33–42	Alaryhmäanalyysien tilastolliseen tulkintaan liittyvistä ongelmista voisi olla jokin viite ja ehkä muutama selventävä lause. Ohjeistuksessa sanotaan kyllä, että alaryhmäanalyysin tarpeen pitää nousta jo arviointikysymyksen määrittelystä eli ts. sillä pitää olla kliinistä merkitystä, mutta alaryhmäanalyysien asemaa osana koko tutkimusta ja erityisesti tilastolliseen metodologiaan liittyviä sudenkuoppia voisi olla hyvä vielä avata (otoskoko, voima, interaktiot etc.) Ks. esim. Yusuf et al 1991 JAMA, vol 266, 1.	Myös luvussa 3, arviointikysymyksen määrittely	Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa. Mahdolliset viittaukset: Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH**.** Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. BMJ. 2010 Mar 30;340;c117. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation 12 of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266:93-8.
2	45 ja 47	19-20 9-10	”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.” Yllä oleva on sekoitus frekventististä ja	”PI = bayesilainen posterioriväli (posterior interval, credible interval). Väli kuvastaa arvioitavaan parametriin liittyvää epävarmuutta. Esimerkiksi 95%:n posterioriväli kattaa tehtyjen priori- ja muiden mallioletusten sekä havaintojen pohjalta muodostetusta parametrin posteriorijakaumasta 95%.”	Suositusta korjataan kommentin perusteella seuraavasti: "PI = bayesilainen posterioriväli (posterior interval). Priori- ja muiden mallioletamusten sekä aineiston avulla estimoidusta parametrin posteriorijakaumasta määritelty väli, joka kuvastaa parametriin liittyvää epätarkkuutta. Esi-

			Bayesiläistä ajattelua ja se olisi hyvä muuttaa. Bayesiläisessä ajattelussa ei parametrilla oleteta olevan yksittäistä kiinteää arvoa.	Väli voi olla posteriorijakauman 2,5% ja 97,5% pisteiden väli. Voidaan myös käyttää *highest posterior density* (HPD) väliä, jolla on seuraavat ominaisuudet (esim. 95% väli) • Posterioritodennäköisyys välille on 95% • Välin minimi tiheysfunktion arvo on yhtäsuuri tai suurempi kuin välin ulkopuolella. • HPD on kapein väli, jonka sisällä on esim. 95% posteriorijakaumasta.	merkiksi 95%:n posterioriväli kattaa tehtyjen priori- ja muiden mallioletusten sekä aineiston pohjalta muodostetusta parametrin posteriorijakaumasta 95% (vrt. frekeventistinen 95%-luottamusväli)."
2	49	28	”Probabilistisen herkkyysnalyysin tulokset voidaan ”	”Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset voidaan ”	Suositusta korjataan kommentin perusteella.
3	17	Taulukossa rivi B0011	Ehdotan että kohta ”Minkälaisia rekistereitä tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytön valvontaan ja seurantaan?”	Muutetaan muotoon: ”Minkälaisia rekistereitä tai millainen prospektiivinen ei-kajoava seurantatutkimus tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytön valvontaan ja seurantaan?”	Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen Lääkkeen käytön valvonta tai seuranta ("monitorointi") ei sinällään vaadi tutkimusta -- tutkimusta tarvitaan vasta, jos on jokin tarve saada lisätietoa (esim. lääkkeen käytön vaikutuksista) eli tutkimuskysymys johon halutaan vastaus. Rekisteri mahdollistaa tämän, jos sellaiseen ilmenee tarvetta.
3	17	Taulukossa rivi B0011	Ehdotan että kohta ”Voidaanko käyttöä seurata jo olemassa olevista rekistereistä? Tarvitaanko uusi rekisteri?”	Muutetaan muotoon: ”Voidaanko käyttöä seurata jo olemassa olevista rekistereistä? Tarvitaanko uusi rekisteri vai aloitetaanko uusi prospektiivinen ei-kajoava seurantatutkimus?”	Kts. edellinen kommentti
3	17	Taulukossa rivi B0011	Ehdotan että kohta: Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Viranomaiset	Muutetaan muotoon: Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Viranomaiset Alkuperäiset havaintotutkimukset	Kts. edellinen kommentti

3	21	taulukko	Kahden ensimmäisen sarakkeen otsikot on suomennettu hieman oudosti ja epäinformatiivisesti.	En löytänyt alkuperäistaulukkoa, sillä lähdeluettelossa mainittua käsikirjan 5.0.2 versiota ei ole enää luettavissa lähdeluettelon linkissä, vaan käsikirja olisi pitänyt ostaa kirjakaupasta. Uudesta ilmaisversiosta 5.1.0 en kyseistä taulukkoa pikaisella hakemisella löytänyt. Ahaa, kun luin eteenpäin, alkuperäisen taulukon termit löytyivätkin liitteestä sivulta 31. Kannattaisiko tekstissä sivulla 21 viitata liitteeseenkin?	Termit tarkistetaan ja niiden käyttö yhtenäistetään ennen lopullisen suosituksen julkaisua. Lähdeluettelo päivitetään kommentin perusteella ja tekstiin lisätään viittaus.
3	21	taulukko	Tehdäänkö taulukossa tarkoituksella vivahde-ero sokkoutukselle ja naamioimiselle? Monestihan näitä käytetään synonyymeina.	Jos naamioimisella tarkoitetaan eri asiaa kuin sokkouttamisella, selvennettävä. Muussa tapauksessa yhtenäistettävä. Nyt kun luin eteenpäin, alkuperäiset termit selvisivätkin liitteestä. Mielestäni naamiointi on harhaanjohtava tässä. Olisiko salaaminen tai salassapito tms parempi?	Suosituksessa käytetään ensisijaisesti epidemiologian englanti-suomi-englanti-sanastossa (Läärä ym. 2008) määriteltyjä suomenkielisiä termejä. Allocation concealment = ryhmiinjaon naamiointi
3	23	taulukko 5	Sisältääkö käsite ”kliiniset hyödyt ja haitat” myös terveyteen liittyvän elämänlaadun ja muut PRO-mittareilla kerättävät tiedot?	Jos käsite viittaa vain ”koviin” kliinisiin tuloksiin, sitä voisi väljentää: ”merkittävimmät hyödyt ja haitat”.	Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa.
3	26	7	Ehdotan että lause: ”Etenkin laajassa arvioinnissa tulee selvittää mahdollisuus arvioitavan lääkkeen hoidollisten vaikutusten arviointiin esimerkiksi terveydenhuollon rekisterien avulla.”	Täydennetään muotoon: ”Etenkin laajassa arvioinnissa tulee selvittää mahdollisuus arvioitavan lääkkeen hoidollisten vaikutusten arviointiin esimerkiksi terveydenhuollon rekisterien tai prospektiivisen ei-kajoavan tutkimuksen avulla.”	Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen. Ns. prospektiivisen ei-kajoavan tutkimuksen tekeminen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin (HTA) kontekstissa lienee aikataulullisesti haastavaa.
3	26	14	Ehdotan että lause: ”Lisäksi omaa havaintotutkimusta suunniteltaessa tulee ottaa kantaa siihen, onko puutteellisen tai huonolaatuisen näytön täydentäminen esimerkiksi rekisteritutkimuksen avulla mahdollista.”	Täydennetään muotoon: ”Lisäksi omaa havaintotutkimusta suunniteltaessa tulee ottaa kantaa siihen, onko puutteellisen tai huonolaatuisen näytön täydentäminen esimerkiksi rekisteritutkimuksen avulla mahdollista, vai olisiko hyödylli-	Kts. edellinen kommentti

				sempää tehdä prospektiivinen ei-kajoava tutkimus.”	
3	26	27	Tältä riviltä 27 (sivu 26) voisi sitten alkaa lyhyt kappale, jossa kuvataan että mihin tulee kiinnittää huomiota jos päättää aloittaa uuden ei-kajoavan tutkimuksen. Ja Fimean tulisi ottaa kantaa, millä ehdoilla tutkimuksen voisi toteuttaa ilman että se luokitellaan kliiniseksi kokeeksi. Jos esimerkiksi rutiinihoidon osana kerätään vain elämänlaatutietoja, pitäisi eettisen toimikunnan lupa, potilaan tietoinen suostumus ja ilmoitus tietosuojavaltuutetulle riittää.		Suosituksen tavoitteena ei ole ottaa kantaa siihen, onko kyseessä interventiotutkimus jos potilaalle annetaan tutkimusmielessä kyselylomake lääkehoidon vaikutuksen seuraamiseksi tai pyrkiä vaikuttamaan tutkimusten luokitteluun siihen soveltuvien säädösten osalta.
3	34	4	Ehdotan että lauseen: ”Koska rekisteriin ei ilmoiteta kaikkia Suomessa havaittuja lääkkeiden haittoja, rekisteriä ei voida käyttää haittojen yleisyyden arviointiin tai lääkkeiden vertailuun. ”	perään lisätään lause: ”Haittavaikutusten ilmaantuvuutta voidaankin tutkia myös prospektiivisilla ei-kajoavilla seurantakyselyillä.”	Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen. Ns. prospektiivisen ei-kajoavan tutkimuksen tekeminen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin (HTA) kontekstissa lienee aikataulullisesti haastavaa.
4	39		katso lähteeksi myös: https://research.tufts-nemc.org/cear4/		Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa.
4	45		Kokonaiskustannukset ilman tuottavuuskustannuksia myös taulukkoon?		Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa.
4	61		Finohta. MiniHTA-lomake. [Päivitetty 16.2.2010]. >http://finohta.staks.fi/FI/halo/minihta/index.htm. >-linkissä virhe: staks -> stakes.		Suositus korjataan kommentin perusteella
5	5	23	Tulisi määritellä, mitä tarkoitetaan termillä ”suppea arviointi”?		Termi ”suppea arviointi” korjataan termiksi ”lääkekohtainen arviointi”
5	7	19	Termi "myyntiluvan haltija"	Tässä pitäisi käyttää termiä "myyntiluvan haltija tai tämän edustaja" tai ainakin kuvata termin sisältö alussa.	Suosituksessa käytetään termiä "myyntiluvan haltija tai tämän edustaja".

				Näin varmistetaan, että käytännössä otetaan yhteyttä suoraan paikalliseen edustajaan, eikä mahdollisesti toisessa EU-maassa sijaitsevaan myyntiluvan haltijaan.	
5	7	19	"Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot"	Tämän tulisi kattaa myös lääkeyrityksen tuottaman HTA-selvityksen	Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamiin tietoihin otetaan kantaa toisaalla ja kommentti huomioidaan suositusta luonnosteltaessa.
5	8	32-33	Kohta ”Päätetapahtumamuuttujat voivat joissain lääkkeiden käyttöaiheissa olla perustelluista syistä myös yhdistelmämuuttujia. Kun hoidon vaikutusta …”.	Termiä ”yhdistelmämuuttuja” ei ole määritelty. Kappaleen loppuun riville 35, voitaisiin lisätä myös muutama esimerkki.	Suositusta muokataan kommentin mukaisesti.
5	8	42	Kohta ”Korvikemuuttujia voidaan joissain tilanteissa perustelluista syistä käyttää, mikäli korvikemuuttujan yhteys kliinisesti tärkeään päätetapahtumaan on luotettavasti osoitettu.”	Lause on melko jyrkkä, sillä korvikemuuttujat ovat laajassa käytössä, esimerkiksi verensokeriarvo diabeteksessa.	Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen. Muuttujan tulee olla kliinisesti merkittävä, sen laaja käyttö ei riitä perusteluksi.
5	9	taulukko	Kohdassa lopputulostapahtumat puhutaan ensi- ja toissijaisista terveysvaikutuksista.	Tässä ei ole selvää, onko esimerkiksi korvikemuuttuja ensi- vai toissijainen.	Suosituksesta poistetaan jaottelu ensi- ja toissijaisiin terveysvaikutuksiin.
5	12	11-45	Kohta "rekisteritutkimus".	Jos mainitut tiedot ovat viranomaisten käytössä, ne pitäisi olla myös yritysten käytössä.	Reksiteritutkimuksen tulokset julkaistaan arviointiraportissa.
5	13	6	Mitä tässä tarkoitetaan lääkkeen saatavuudella?	Otetaanko tässä huomioon mahdollisesti erilainen korvattavuusstatus ja asema hoitosuosituksissa? Vertailuvalmisteiden potilasryhmät/käyttö voivat poiketa toisistaan näiden seikkojen osalta.	Saatavuus viittaa arviointielemnttiin A0012: “Onko arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen käytössä alueellisia eroja?”
5	19	21-22 "Näytön synteesi" -	Vastaako meta-analyysi kysymyksenasetteluun esim. annoksen ja potilasryhmän osalta? Harvoin on saatavilla		Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen

		laatikko	suoria vertailevia tutkimuksia tai edes riittävän homogeenisia tutkimuksia epäsuoraa vertailua varten. Miten arvio tehdään, jos edellytykset vertailulle eivät täyty?		Jos tavanomainen meta-analyysi tai epäsuora vertailu ei ole mahdollista, ei arviointikysymykseen voida vastata näytön puutteellisuuden takia. Tämä on arvioinnin tulos.
5	24	4	Kohta ”Epäsuoraa vertailua harkitaan, kun suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä arvioinnin kohteena olevista vaihtoehdoista ei ole saatavilla”..	Esimerkiksi triptaanitutkimuksen ISPOR:n Value in Health –julkaisussa todettiin, että epäsuoraa vertailua voidaan käyttää hyvin tehtynä.	Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen. Edellytykset epäsuoran vertailutiedon käytölle on mainittu ohjeistuksessa.
5	26	5-27	Oma havaintotutkimus	Rekisteritutkimuksen lisäksi kohtaan tulisi lisätä ns. non-interventiotutkimus.	Kommentti ei aiheuta muutoksia suositukseen. Non-interventiotutkimus tekeminen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin (HTA) kontekstissa lienee aikataulullisesti haastavaa.
5	33	12-15	Haittavaikutuksista ja niiden esiintyvyydestä tulisi saada tarkemmat ohjeet siitä, minkä tasoiset otetaan huomioon. Otetaanko huomioon valmisteyhteenvedossa esiintyvät rajoitukset tai miten haittoja voidaan ehkäistä tai millaisia toimia haitat tai niiden seuranta aiheuttavat?		Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa
5	39	35	Termi ”Kotoistus” tuntuu kovin oudolta.		Termit tarkistetaan ja niiden käyttö yhtenäistetään ennen lopullisen suosituksen julkaisua.
5	49	45-53	Kohta "Lisänäytön tarve".	Luvussa 2 pitäisi määritellä myös mihin todettu lisänäytön tarve johtaa?	Mikäli taloudellisen arvioinnin probabilistista herkkyysanalyysiä halutaan käyttää jatkotutkimusten suunnittelun ja mitoituksen tukena, on tässä mahdollista hyödyntää niin sanottuja Value of Information –analyysejä
5	60	40-49	Miten huomioidaan vertailuvalmisteiden mahdollisesti erilainen markkinoilletulon		Hoitovaihtoehtojen markkinoille tulon ajankohtaa hyödynnetään etenkin arvi-

			ajankohta ja erot olemassa olevan tiedon määrässä ja laadussa?		ointikysymyksen muodostamisessa. Nykykäsityksen mukaan näyttöön perustuvissa päätöksissä tulisi hyödyntää kaikki arviointikysymyksen kannalta relevantti tutkimusnäyttö. Näytön määrä ja laatu käsitellään esim. kliininen vaikuttavuus osa-alueessa (tutkimusten validiteetti ja näytön laatu). Näytön synteesiin liittyy sen sijaan tiettyjä rajoitteita, joita on käsitelty suosituksessa.
5	60 61	8 16-39	Kattaako ”merkityksellinen tutkimusnäyttö” yrityksen tekemän terveystaloudellisen selvityksen? Esim. 6.1. luettelossa. Miten hyödynnetään Hilalle toimitettava terveystaloudellinen selvitys? Pitääkö analyysin olla julkaistu ?		Kommenttiin otetaan kantaa toisaalla ja kommentti huomioidaan suositusta luonnosteltaessa.
6	30	n/a, kohta D00014	Tämä arviointielementti tulisi ottaa huomioon myös lääkekohtaisessa arvioinnissa (kts. Yleises kommentit edellä).	Lisätään arviointielementti D00014 myös lääkekohtaiseen arviointiin.	Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa
7	43	5-	Oletukset tulee perustella, kuten tekstistä käy selvästi ilmi. Olisi paikallaan täsmentää, että yksinkertaistavia oletuksia ei saa tehdä ominaisuuksista/lopputulemista, mikäli nämä eroavat/eroaisivat vertailtavien valmisteiden välillä.		Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa
7	43	40	Laajimmissa malleissa on yhtälöitä tavanomaisesti niin suuret määrät, että kaikkien yhtälöiden raportointi on tuskin hallittavissa oleva vaihtoehto. Vaikka yhtälöt raportoitaisiin kirjallisessa selvityksessä, pitää olla myös mahdollisuus tarkastaa, että yhtälöt ovat esitetyssä muodossa mallissa. Tekijänoikeudet rajoittavat julkaisemista muiden kuin Fimean itsensä laatimien mallien osalta.	Ainoa tapa, jolla Fimea voi varmistaa läpinäkyvyyden arvioinneilleen, on tehdä mallit julkisiksi.	Kommenttiin otetaan kantaa toisaalla ja kommentti huomioidaan suositusta luonnosteltaessa.

7			Yleisesti todettakoon että dokumentissa on toisaalta ”suomennettu” sanoja, joilla ei ole ”virallista” suomennosta. Toisaalta dokumentissa esiintyy aika paljon englanninkielisiä termejä (mm. tilastotieteen osuus), joille on vakioituneet suomenkieliset ilmaisut	Kielenhuolto	Termit tarkistetaan ja niiden käyttö yhtenäistetään ennen lopullisen suosituksen julkaisua.
7	23-24	17-25, 1-22	Lähtökohtaisesti kaikki relevantti evidenssi tulisi huomioida näytön synteesissä. Ei esimerkiksi pelkästään suoria tutkimuksia edes silloin, kun niitä on saatavilla. Myös epäsuorat tutkimukset tulisi huomioida silloin, kun ne ovat relevantteja (esim. sama indikaatio, sama lääke). Jos relevantit epäsuorat tutkimukset jätetään synteesin ulkopuolelle, voi tulla ongelmia esim. siitä, että pieni tutkimuksien määrä heikentää tulosten ”toistettavuutta” (ns. unreproducible results). Kts. esim. Katso esim. Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. Value Health. 2009 Sep;12(6):996-1003.		Kommentti huomioidaan suositusta muokattaessa. Todettakoon, että epäsuoran vertailun ja verkostometa-analyysissä tehtävät oletukset rajoittavat sitä mitä voidaan pitää arvioinnin kannalta relevanttina datana. Verkostometa-analyysin riskinä on, että estimaatit tarkentuvat validiteetin kustannuksella. Lähtökohtaisesti suosituksessa halutaan tukea uusien menetelmien käyttöön ottoa ja hyödyntämistä, mutta samalla suhtautua näihin menetelmiin kriittisesti.