



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 2/2012

FIMEAN SUOSITUS LÄÄKKEIDEN
HOIDOLLISEN JA TALOUDELLISEN
ARVON ARVIOINNISTA

fimea

FIMEAN SUOSITUS LÄÄKKEIDEN HOIDOLLISEN JA TALOUDELLISEN ARVON ARVIOINNISTA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2012

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2014

2., korjattu painos

Julkaisija

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

Taitto

SEK Promote Oy, Edita Prima Oy

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-39-7

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkajulkaisu)

The logo for Fimea, consisting of the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "i" has a small pink horizontal bar above its dot.

SISÄLLYSLUETTELO

FIMEAN SUOSITUS LÄÄKKEIDEN HOIDOLLISEN JA TALOUDELLISEN ARVON ARVIOINNISTA

PROJEKTIRYHMÄ.....	4	4.2	Arvioitavan lääkehoidon kuvaus	17
TIIVISTELMÄ.....	5	4.2.1	Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	17
RESUMÉ	6	4.3	Kliininen vaikuttavuus	17
ABSTRACT	7	4.3.1	Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	18
LYHENTEET.....	8	4.4	Turvallisuus.....	22
1. JOHDANTO	9	4.4.1	Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	23
1.1 Suosituksen sisältö	10	4.5	Taloudellinen arviointi.....	24
1.2 Suositukseen liittyvät muut arvioinnissa hyödynnettävät dokumentit	10	4.5.1	Katsaus aikaisempiin taloudellisiin arviointeihin.....	24
1.3 Arviointityypit.....	10	4.5.2	Taloudellisen arvioinnin menetelmäsuositukset	25
2. ARVIOINTIPROSESSI.....	11	4.6	Eettinen arviointi	29
2.1 Aiheiden ehdottaminen ja käsittely	11	4.6.1	Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	29
2.2 Aiheiden valinta.....	11	4.7	Organisatoriset tekijät	29
2.3 Arviointi	11	4.7.1	Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	29
2.3.1 Arviointisuunnitelma	11	4.8	Sosiaaliset tekijät	30
2.3.2 Tietopyynnöt.....	12	4.8.1	Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	30
2.3.3 Arvioinnin toteutus ja raportointi.....	13	4.9	Juridiset tekijät	30
2.4 Kannanotto hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta	13	4.9.1	Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	30
2.5 Arvioinnin tuloksista ja kannanotosta tiedottaminen	13	5. RAPORTOINTISUOSITUKSET	31	
2.6 Fimean neuvottelukunta.....	13	5.1	Arvioinnin tavoite.....	31
2.7 Arviointiryhmä	13	5.2	Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne	31
3. ARVIOINNIN TAVOITE JA OSA-ALUEET.....	15	5.3	Arvioitavan lääkehoidon kuvaus	33
3.1 Arviointikohteen määrittely.....	15	5.4	Kliininen vaikuttavuus	34
3.1.1 Väestö.....	15	5.5	Turvallisuus.....	36
3.1.2 Arvioitava lääkehoito.....	15	5.6	Taloudellinen arviointi.....	38
3.1.3 Vertailuhoito/vertailuhoidot.....	15	5.7	Eettinen arviointi	40
3.1.4 Lopputulokset.....	16	5.8	Organisatoriset tekijät	41
3.1.5 Aikahorisontti	16	5.9	Sosiaaliset tekijät	42
3.1.6 Hoitoympäristö.....	16	5.10	Juridiset tekijät	43
3.2 Arvioinnin osa-alueet	16	5.11	Arviointiraportin päivittäminen.....	43
4. MENETELMÄSUOSITUKSET	17	5.12	Arviointiryhmän sidonnaisuudet	43
4.1 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne	17	5.13	Lähteet.....	43
4.1.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	17	5.14	Executive summary.....	43
		5.15	Liitteet	43
		6. LÄHTEET	44	
		7. LIITTEET.....	46	

PROJEKTIRYHMÄ

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

TIIVISTELMÄ

Fimean suositus lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2012. 84 s. ISBN 978-952-5624-23-6.

Tausta

Lääkkeen hoidollisella arvolla tarkoitetaan arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksille ja erityisesti hyöty–haittaseelle annettua merkitystä vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna. Taloudellisella arvolla tarkoitetaan sitä, voidaanko arvioitavan lääkehoidon avulla saavutettuja hyötyjä pitää riittävinä suhteessa lääkehoidosta aiheutuviin kustannuksiin vertailuhoitoon verrattuna.

Tavoitteet

Tämän suosituksen tarkoituksena on:

1. kuvata ne periaatteet, joita Fimea noudattaa omassa arviointitoiminnassaan
2. tukea ja ohjata eri sidosryhmien tekemää arviointityötä, jotta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa käytetään mahdollisimman yhtenäisiä menettelytapoja Suomessa.

Suositus on tarkoitettu sekä avohoidossa että sairaalassa käytettävien lääkehoitojen arviointiin. Se ei kuitenkaan ole oikeudelliselta luonteeltaan viranomaisia tai toimijoita sitova.

Toteutus

Suosituksessa määritellään lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiprosessi, arvioinnin tavoite ja osa-alueet sekä menetelmä- ja raportointisuositukset. Arviointiprosessi koostuu seuraavista kokonaisuuksista:

- arviointiaiheiden kokoaminen ja valinta
- arviointisuunnitelman laatiminen ja julkistaminen kommentoitavaksi
- arvioinnin toteutus ja kommentointi
- kannanotto lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta
- arvioinnista ja siihen liittyvästä kannanotosta tiedottaminen.

Näyttö lääkkeen terveys- ja talousvaikutuksista kootaan, syntetisoidaan ja arvioidaan kriittisesti käyttäen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin lähestymistapoja. Näitä ovat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, meta-analyysit, kustannusvaikuttavuusanalyysit ja päätösanalyttinen mallintaminen. Näiden menetelmien avulla kootun näytön perusteella otetaan kantaa arvioitavan lääkkeen hoidolliseen ja taloudelliseen arvoon, jonka arvioinnissa huomioidaan myös eettiset, organisatoriset, sosiaaliset ja juridiset näkökulmat.

Suosituksella hyödynnetään sekä lääkekohtaisissa arvioinneissa että laajoissa arvioinneissa, joissa arvioidaan useampaa vaihtoehtoista lääkehoitoa määrättyssä käyttöaiheessa tai yhtä lääkehoitoa useassa käyttöaiheessa. Työhön liittyy myös erillinen suositus potilasnäkökulman huomioimisesta haastattelututkimuksen avulla.

Kannanoton lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta tekee Fimean nimeämä neuvottelukunta.

RESUMÉ

Fimeas rekommendation angående utvärdering av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2012. 84 s. ISBN 978-952-5624-23-6.

Bakgrund

Med det terapeutiska värdet av ett läkemedel förstås det utvärderade hälsovärdet eller nytta/risk-balansen jämfört med alternativ behandling. Med det ekonomiska värdet förstås huruvida nyttan av det utvärderade läkemedlet kan anses vara tillräcklig i förhållande till kostnaderna jämfört med alternativ behandling.

Mål

Avsikten med rekommendationen är att:

1. beskriva de principer, som Fimea följer i sin egen utvärderingsverksamhet
2. stöda och instruera olika aktörers utvärderingsverksamhet för att metoderna och procedurerna för utvärdering av terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel är enhetliga i Finland.

Rekommendationen är inte juridiskt bindande för myndigheter eller andra aktörer. Den är avsedd för utvärdering av läkemedel både i öppen vård och på sjukhus.

Genomförande

Rekommendationen definierar utvärderingsprocessen, målet med och delområden i utvärderingen, samt metodval och rapportering. Utvärderingsprocessen består av följande:

- sammanställning och val av ämne för utvärdering
- sammansättning av utvärderingsplanen samt dess publicering
- genomförande av utvärderingen och allmän kommentering
- slutsatser och ställningstagande om det terapeutiska och ekonomiska värdet
- information om utvärderingen och ställningstagandet.

Evidensen angående läkemedlets terapeutiska och ekonomiska effekter söks systematiskt, sållas, kvalitetsgranskas och vägs samman enligt erkänd metodologi inom området för Health Technology Assessment. Till metoderna hör bland annat systematisk litteraturoversikt, meta-analys, kostnadseffekt- och kostnadsnyttoanalys, modellanalyser. Den sammanvägda evidensen tillsammans med etiska, sociala, organisatoriska och juridiska aspekter står sedan som grund för ställningstagandet angående läkemedlets terapeutiska och ekonomiska värde.

Rekommendationen tillämpas både vid utvärdering av enskilda läkemedel och bredare utvärderingar angående flera olika alternativa läkemedel vid behandling av ett medicinskt problem eller ett läkemedel vid flera olika indikationer. Som en bilaga till denna rekommendation hör också en rekommendation angående inkluderande av patient perspektivet med hjälp av intervjustudie i utvärderingen.

Fimeas nämnd för utvärdering kommer att ta ställning till läkemedlets terapeutiska och ekonomiska värde.

ABSTRACT

Fimea recommendation for the assessment of the therapeutic and economic value of pharmaceuticals. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 2/2012. 84 p. ISBN 978-952-5624-23-6.

Background

The therapeutic value of a pharmaceutical refers to the utility ascribed to its health effects and to the balance of benefits and harms in particular, compared with an alternative treatment. Economic value relates to whether the health benefits of the pharmaceutical under assessment can be considered adequate or sufficient in relation to the costs incurred, as compared with a reference treatment.

Aims

The aims of this recommendation are:

1. to describe the principles that Fimea follows in its assessment process and
2. to steer the assessments carried out by various stakeholders, in order to promote use of as uniform methods as possible in the assessment of the therapeutic and economic value of pharmaceuticals in Finland.

This recommendation applies to assessment of pharmaceuticals intended for use both in outpatient and hospital settings. It is not, however, legally binding for any authorities or other parties.

Implementation

This recommendation defines the process for the assessment of the therapeutic and economic value of pharmaceuticals, including its objective and domains, as well as preferred practices for methodology and reporting. The assessment process consists of the following steps:

- compilation and selection of assessment topics
- drafting of the assessment plan and public consultation thereof
- carrying out of the assessment and public consultation of the draft assessment report
- position statement on the therapeutic and economic value of the pharmaceutical(s) assessed
- communicating the outcome of the assessment, including the position statement.

The evidence on the therapeutic and economic effects of a pharmaceutical is compiled, synthesized and critically evaluated using methods of health technology assessment. These include systematic reviews, meta-analyses, cost-effectiveness analyses and decision analytic modeling. Based on the evidence thus generated, a position statement on the therapeutic and economic value of the pharmaceutical assessed is issued, taking also into account ethical, organizational, social and legal aspects.

This recommendation is intended to be followed both in the assessment of a single pharmaceutical in a single indication for use and broad assessments involving either a single pharmaceutical in several indications or several pharmaceuticals in one indication. This is complemented by a separate recommendation for integrating the patient perspective through interview study with the assessment.

The position statement on the therapeutic and economic value of a pharmaceutical is issued by an Advisory Board appointed by Fimea.

LYHENTEET

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality; Yhdysvaltain liittovaltion virasto, joka tukee terveydenhuollon vaikuttavuuden ja laadun parantamista koskevaa tutkimusta	ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio; inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; kanadalainen julkishallinnon rahoittama virasto, joka tuottaa päätöksentekijöiden käyttöön näyttöä, arviointitietoa, neuvoja ja suosituksia	ICD-10	International Classification of Diseases, tenth revision; ICD-10-tautiluokitus
CENTRAL	Cochrane Central Register for Controlled Trials; Cochrane-keskuksen ylläpitämä rekisteri kliinisistä tutkimuksista	Kela	Kansaneläkelaitos
CI	Confidence Interval; luottamusväli	LY	Life Year; elinvuosi
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials; ohjeistus satunnaistettujen vertailukokeiden tulosten raportointiin	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence; Ison-Britannian erityisterveysviranomaisen, terveysministeriön rahoittama virasto, joka tuottaa näyttöön ja sen arviointiin perustuvaa ohjausta
CRD	Centre for Reviews and Dissemination; Yorkin yliopiston yksikkö (osa Englannin National Institute for Health Research -virastoa), joka tuottaa tutkimukseen perustuvaa informaatiota terveydenhoidon ja sosiaalihuollon interventioista	NHS EED	NHS Economic Evaluation Database; Englannin National Health Service-viraston tietokanta, joka sisältää bibliografista tietoa ja suhteellista vaikutusta ja kustannusvaikuttavuutta selvittäneiden taloudellisten arviointien kannanottoja
DALY	Disability Adjusted Life Year; toimintakykyinen elinvuosi	NOKC	Norwegian Knowledge Center for the Health Services; Norjan terveysministeriön alainen mutta riippumaton virasto, joka tukee terveydenhuollon laatua mm. koostamalla ja edistämällä tutkimusnäyttöä ja sen käyttöönottoa sekä mittaamalla terveydenhuollon laatua
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; Bradfordin yliopiston tietokanta, joka keskittyy lääketieteellisissä lehdissä ja bibliografisissa tietokannoissa julkaistuihin laatuarvioituihin katsauksiin.	OR	Odds Ratio; vetosuhte (ristitulosuhte)
EMA	European Medicines Agency; Euroopan lääkevirasto	PICO(TS)	Population–Intervention–Comparison–Outcomes (–Time horizon–Setting); väestö, arvioitava lääkehoito, vertailuhoito, lopputulokset, aikahorisontti, hoitoympäristö
EPAR	European Public Assessment Report; EMA:n verkkosivuilla (www.ema.europa.eu) julkaistavia arviointiraportteja niille valmistajille, joille on haettu myyntilupa keskitetyllä menettelyllä koko EU:n alueelle	PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses; järjestelmällisten katsausten ja meta-analyyysien raportointisohje
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment; eurooppalainen terveydenhuollon menetelmien arviointiverkosto	PSUR	Periodic Safety Update Report; määräaikainen turvallisuuskatsaus
Erva	Erityisvastuualue	QALY	Quality-Adjusted Life Year; laatupainotettu elinvuosi
Fimea	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus	SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment; Ruotsin arviointiviranomainen
Finohta	Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen menetelmien ja käytäntöjen arviointiyksikön Terveydenhuollon menetelmien arviointitiimi; Finnish Office for Health Technology Assessment	SFINX	Swedish, Finnish, Interaction X-referencing; lääkeinteraktiotietokanta, joka on syntynyt suomalais-ruotsalaisena yhteistyönä
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ohjeistus, jonka mukaan näytön laatua ja suositusten voimakkuutta voidaan arvioida	SLD	Suomen LääkeData Oy
Hila	Lääkkeiden hintalautakunta	SMD	Standardised Mean Difference; vakioitu keskiarvojen erotus
HILMO	Hoitoilmoitusrekisteri	STM	Sosiaali- ja terveysministeriö
HTA	Health Technology Assessment; terveydenhuollon menetelmien arviointi	STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; havaintotutkimusten raportointiin liittyvä tarkistuslista
		THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

1. JOHDANTO

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (jäljempänä Fimea) tehtävä on sitä koskevan lain (593/2009) mukaisesti tuottaa ja koota lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä. Arvioinnin tavoitteena on selvittää arvioinnin kohteena olevan lääkkeen tai lääkkeiden hoidollista ja taloudellista arvoa määritellyssä terveysongelmassa vertailuhoitoon tai vertailuhoitoin verrattuna. Fimean tuottamaa ja kokoamaa näyttöä lääkkeiden hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta voivat hyödyntää esimerkiksi lääkärin hoitopäätösten tukena, sairaaloiden lääkeneuvottelukunnat ja hankintarenkaat hankintapäätöksissään tai lääkkeiden hintalautakunta vahvistaessaan lääkevalmistelle korvattavuuden ja kohtuullisen tukkuhinnan.

Tämän kansallisen suosituksen tarkoituksena on

- kuvata ne periaatteet, joita Fimea noudattaa omassa arviointitoiminnassaan
- tukea ja ohjata eri sidosryhmien tekemää arviointityötä, jotta lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa käytetään Suomessa mahdollisimman yhtenäisiä menettelytapoja.

Suositus on tarkoitettu sekä avohoidossa että sairaalassa käytettävien lääkehoitojen arviointiin.

Kansallisen arviointitoiminnan kehittämisen lisäksi suosituksen tavoitteena on edesauttaa Suomen osallistumista kansainväliseen arviointitoimintaan ja muissa maissa tehtyjen arviointien hyödyntämistä. Suositusta kirjoitettaessa on hyödynnetty eurooppalaisen terveydenhuollonmenetelmien arviointiverkoston (EUnetHTA¹) kehittämää arvioinnin ydinmallia (HTA Core Model, EUnetHTA 2008), jota on muokattu vastaamaan kansallisia tarpeita. Lisäksi arvioinnissa käytettyjen toimintatapojen ja menetelmien suunnittelussa on hyödynnetty sekä kansallisten² että kansainvälisten³ arviointiviranomaisten suosituksia ja käytäntöjä sekä lukuisia arvioinnissa käytettäviin menetelmiin liittyviä ohjeita, suosituksia ja oppikirjoja (esimerkiksi Drummond ym. 2005, Guyatt ym. 2008, Higgins ja Green 2011).

Lain Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukselta 2. § 3 momentin mukaan Fimean on toimittava tehtävissään yhteistyössä muiden alan toimijoiden kanssa. Näin ollen tämä suositus on laadittu yhteistyössä keskeisten sidosryhmien kanssa. Arvioinnissa käytettyjen toimintatapojen suunnittelussa ja suositusta valmisteltaessa on erityisesti painotettu seuraavia Fimean arvoja:

- **Luotettavuus.** Tuotettu ja koottu näyttö lääkkeiden terveys- ja talousvaikutuksista on tutkimustuloksiin perustuvaa ja puolueetonta. Lisäksi arvioinneissa käytetään tarkoituksenmukaisia menetelmiä ja arviointinäytöön perustuvat kannanotot lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta ovat ennakoitavia ja perusteltuja.
- **Yhteistyö.** Arviointitoiminta perustuu laajaan verkostoitumiseen, joka mahdollistaa sidosryhmien asiantuntijuuden ja kokemuksen hyödyntämisen arvioinneissa. Lisäksi sidosryhmillä on mahdollisuus osallistua arvioinnissa käytettyjen toimintatapojen suunnitteluun ja vaikuttaa yksittäisten arviointien toteutukseen.
- **Vaikuttavuus.** Arviointien tavoitteena on tunnistaa ne hoitovaihtoehdot, jotka tuottavat mahdollisimman paljon terveyshyötyä. Arviointinäytön levittäminen toteutetaan yhdessä sidosryhmien kanssa käyttäjien tarpeet huomioiden.

Tämä suositus ei ole oikeudelliselta luonteeltaan viranomaisia tai toimijoita sitova. Suosituksen sisältämät tulokset ovat Fimean näkemyksiä siitä, miten lääkkeiden hoidollista ja taloudellista arvoa pitäisi Suomessa arvioida, sekä perusta tähän liittyvälle Fimean arviointityölle.

Suosituksen valmisteluvaiheessa suositusluonnos on ollut julkisesti saatavilla ja kommentoitavissa Fimean verkkosivuilla. Fimea kiittää saamistaan arvokkaista kommentteista, jotka ovat osaltaan ohjanneet suosituksen viimeistelyä. Lisäksi Fimea kiittää suosituksen valmisteluun osallistuneita keskeisiä sidosryhmiä (sivu 4) saamistaan merkittävästä asiantuntemuksellisesta tuesta projektin kuluessa.

Suositus on suunniteltu päivitettäväksi vuonna 2015.

¹ European Network for Health Technology Assessment

² Fimohta (Finnish Office for Health Technology Assessment), lääkkeiden hintalautakunta

³ Englannin ja Walesin NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), Kanadan CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Ruotsin SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) ja Norjan NOKC (The Norwegian Knowledge Centre for the Health Services)

1.1 Suosituksen sisältö

Tässä suosituksessa määritellään:

- lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiprosessi (**luku 2**),
- arvioinnin tavoite ja osa-alueet (**luku 3**) sekä
- arvioinnin eri osa-alueiden menetelmä- (**luku 4**) ja raportointisuositukset (**luku 5**).

Arviointiprosessilla tarkoitetaan seuraavaa kokonaisuutta:

- arvioinnin kohteiden valinta
- terveys- ja talousvaikutusten arviointi
- kannanoton tekeminen lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta
- arviointitiedon ja siihen liittyvän kannanoton levittäminen.

Näyttö arvioitavan lääkkeen terveys- ja talousvaikutuksista kootaan, syntetisoidaan ja arvioidaan kriittisesti terveydenhuollon menetelmien arvioinnin (HTA⁴) lähestymistapojen avulla. Näitä ovat esimerkiksi järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, meta-analyysit, kustannusvaikuttavuusanalyysit ja päätösanalyttinen mallintaminen. Arvioitavan lääkkeen tai lääkeaineryhmän erityispiirteiden vuoksi myös muiden kuin tässä suosituksessa esitettyjen menetelmien käyttäminen voi olla tarpeen luotettavan arviointituloksen saavuttamiseksi.

Arviointitiedon perusteella Fimean nimeämä neuvottelukunta ottaa kantaa lääkkeen hoidolliseen ja taloudelliseen arvoon, jonka arvioinnissa huomioidaan myös eettiset, organisatoriset, sosiaaliset ja juridiset seikat. Lääkkeen hoidollisella arvolla tarkoitetaan arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksille ja erityisesti hyöty-haitta-taseelle annettua merkitystä vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna. Taloudellisella arvolla tarkoitetaan sitä, voidaanko arvioitavan lääkehoidon avulla saavutettuja hyötyjä pitää riittävinä suhteessa lääkehoidosta aiheutuviin kustannuksiin vertailuhoitoon verrattuna.

1.2 Suositukseen liittyvät muut arvioinnissa hyödynnettävät dokumentit

Suosituksen lisäksi Fimean verkkosivuilla ovat seuraavat lomakkeet:

- aihe-ehdotuslomake
- arviointisuunnitelmalomake
- tietopyyntölomake
- kannanottolomake.

Suosituksen myötä pyritään käyttämään mahdollisimman yhtenäisiä menettelytapoja lääkkeiden hoidollisen ja talo-

udellisen arvon arvioinnissa Suomessa. Tämän tukemiseksi Fimea ylläpitää listaa keskeisistä termeistä ja niiden selityksistä.

Fimean aloitteesta on valmisteltu myös suositus potilasnäkökulman huomioimisesta haastattelututkimuksella lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa.

1.3 Arviointityypit

Fimean suositusta voidaan hyödyntää kahden tyyppisissä lääkehoitojen arvioinneissa:

- **Lääkekohtainen arviointi.** Arvioitavaa lääkehoitoa verrataan hoidollisesti tarkoituksenmukaisimpaan yhteen tai muutama hoitovaihtoehtoon määrättyä käyttöaiheessa. Lääkekohtainen arviointi voidaan tehdä esimerkiksi uuden lääkkeen tullessa markkinoille. Arvioinnin kesto on yleensä 5–10 kuukautta.
- **Laaja arviointi.** Useampaa vaihtoehtoista hoitoa arvioidaan keskenään määrättyä käyttöaiheessa tai yhtä lääkehoitoa arvioidaan useammassa käyttöaiheessa kussakin yhteen tai muutamaan tarkoituksenmukaisimpaan hoitovaihtoehtoon verrattuna. Laaja arviointi voidaan tehdä esimerkiksi silloin, kun arvioitavat lääkkeet ovat olleet markkinoilla pidempään, jolloin arvioinnissa voidaan huomioida lääkekohtaista arviointia kattavammin tosielämän lääkkeen käyttöön liittyvä vaikutusnäyttö. Arvioinnin kesto on yleensä 10–18 kuukautta.

Arviointityypin ja arvioinnin kohteena olevien hoitovaihtoehtojen valinta perustuu arvioinnin suunnitteluvaiheessa kerättyihin tietoihin (**luvut 2.3.1 ja 2.3.2**). Arviointityyppi määritetään arviointisuunnitelmassa.

Lisäksi Fimea tuottaa **pika-arviointikoosteita**, jotka perustuvat ulkomaisessa arviointiyksikössä tehdyn arvioinnin, olemassa olevan kirjallisuuskatsauksen tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Pika-arviointikooste sisältää tiivistelmän arvioitavan lääkehoidon tehosta ja turvallisuudesta. Lisäksi pika-arviointikoosteissa voidaan kuvailla esimerkiksi hoidon nykykäytäntöjä Suomessa, arvioida lääkehoidon budjettivaikutusta tai tehoon ja turvallisuuteen liittyvän tutkimusnäytön sovellettavuutta Suomeen. Pika-arvioinnin kesto on yleensä päiviä tai viikkoja. Pika-arviointikoosteita tuotetaan esimerkiksi tilanteissa, joissa arviointinäyttöä tarvitaan nopeasti. Pika-arviointikoosteille ei tehdä erillistä arviointisuunnitelmaa, ja kannanoton tekemisestä päätetään tapauskohtaisesti. Pika-arviointikoosteet julkaistaan Fimean verkkosivuilla.

⁴ Health Technology Assessment

2. ARVIOINTIPROSESSI

Lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiprosessi on määritelty **kuvas**sa 1. Prosessikuvaus on tarkoitettu lääkekohtaisille ja laajoille arvioinneille.

2.1 Aiheiden ehdottaminen ja käsittely

Uusia aiheita lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin voi ehdottaa kuka tahansa Fimean verkkosivuilta löytyvällä aihe-ehdotuslomakkeella, joka on laadittu yhteistyössä Finohtan ja Käypä hoito -yksikön kanssa.

Lääkkeitä koskevat aihe-ehdotukset lähetetään sähköpostilla osoitteeseen laakeHTA@fimea.fi tai kirjeenä Fimean kirjaamoon.

Kaikki lääkehoitoja koskevat aihe-ehdotukset julkaistaan Fimean verkkosivuilla.

Fimea pyytää ehdotuksia avo- tai sairaalalääkehoitoja koskeviksi arviointiaiheiksi kerran vuodessa, ja tästä tiedotetaan Fimean verkkosivuilla. Aihe-ehdotuksia voi lähettää Fimealle myös muuna aikana. Neuvottelukunta asettaa kerätyt aihe-ehdotukset tärkeysjärjestykseen määräajoin. Muiden viranomaisten (esim. Hila) aihe-ehdotukset sekä pika-arviointikooste-ehdotukset käsitellään Fimeassa.

Aihe-ehdotusten suhteen tehdään yhteistyötä Finohtan (muut terveydenhuollon menetelmät), Halo-ohjelman ja Käypä hoito -yksikön (hoitosuositukset) kanssa.

2.2 Aiheiden valinta

Fimean neuvottelukunta vastaa arviointiaiheiden tärkeysjärjestykseen asettamisesta. Neuvottelukunnan kokoonpano ja tehtävät on määritelty tarkemmin **luvussa 2.6**.

Aiheiden tärkeysjärjestykseen asettaminen tehdään neuvottelukunnan kokouksissa Fimean edustajan esittelystä, mitä varten Fimea valmistelee saaduista aihe-ehdotuksista lyhyet selvitykset.

Neuvottelukunta huomioi ehdotusten tärkeysjärjestykseen asettamisessa seuraavat tekijät:

- väestön tai terveydenhuollon tiedontarve
- terveysongelman yleisyys ja sairaustaakka
- lääkehoidon talousvaikutukset
- terveysongelman hoitokäytännöissä havaittu epätarkoi-

tuksenmukainen vaihtelu (alueiden tai väestöryhmien välillä)

- lääkehoidon odotetut vaikutukset kyseisen terveysongelman hoitokäytäntöihin
- mahdollisuus tuottaa arviointinäyttöä oikea-aikaisesti.

Fimea valitsee arvioitavat aiheet neuvottelukunnan esittämän tärkeysjärjestyksen perusteella huomioiden Fimean käytössä olevat arviointiresurssit. Laaja arviointi on lääkekohtaista arviointia raskaampi prosessi, joten sen käynnistämiseen on suurempi kynnys kuin lääkekohtaisen arvioinnin käynnistämiseen. Fimea asettaa etusijalle lääkkeiden hintalautakunnan tai muun viranomaisen ehdottamien aiheiden toteuttamisen.

Arviointiaiheiden valinnasta ja arvioinnin aikataulusta tiedotetaan Fimean verkkosivuilla. Lisäksi Fimea tiedottaa arvioinnista merkityksellisille sidosryhmille sähköpostilla.

2.3 Arviointi

Lääkekohtaisissa ja laajoissa arvioinneissa näyttö lääkkeen terveys- ja talousvaikutuksista kootaan, syntetisoidaan ja arvioidaan kriittisesti. Arviointi jakautuu seuraaviin vaiheisiin:

- arviointisuunnitelman luonnoksen laatiminen ja sen julkinen kommentointi
- tietopyyntö sidosryhmille ja saatujen kommenttien huomioiminen arvioinnissa
- arvioinnin toteutus, arviointiraportin luonnoksen kirjoittaminen ja sen julkinen kommentointi
- arviointiraportin viimeistely saatuja kommentteja hyödyntäen.

Arvioinnin käytännön toteutuksesta vastaa Fimean kokonainen arviointiryhmä. Arviointiryhmän kokoonpano ja tehtävät on määritelty tarkemmin **luvussa 2.7**.

2.3.1 Arviointisuunnitelma

Arvioinnin alussa arviointiryhmä laatii arviointisuunnitelman luonnoksen, jossa määritellään

- arvioinnin tavoite, sisältö ja käytettävät menetelmät
- arviointiryhmän kokoonpano
- arvioinnin aikataulu
- viestintäsuunnitelma.

Arviointisuunnitelman luonnos laaditaan suomeksi (tapauskohtaisesti mahdollisesti myös englanniksi) ja se julkaistaan Fimean verkkosivuilla julkisesti kommentoitavaksi.

Arviointisuunnitelmaa tehtäessä huomioidaan potilasnäkökulma. Potilasnäkökulmaa voidaan selvittää esimerkiksi laadullisen teemahaastattelun tai ryhmähaastattelun avulla. Tällaisten haastattelujen toteutus ja tulosten raportointi ohjeistetaan erillisessä suosituksessa potilasnäkökulman huomioimisesta haastattelututkimuksella lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa.

2.3.2 Tietopyynnöt

Kun arviointisuunnitelman luonnos on julkaistu, Fimea lähettää tietopyynnön arvioinnin kannalta merkittävillä sidosryhmille (esim. erikoislääkäriyhdistykset, myyntiluvan haltijat tai heidän edustajansa, Käypä hoito -yksikkö, lääkkeiden hintalautakunta, Kela). Tietopyyntölomakkeen liitteenä lähetetään arviointisuunnitelman luonnos. Tietopyyntölomake on suomenkielinen. Myyntiluvan haltijalle tai tämän edustajalle (jatkossa myyntiluvan haltija) voidaan tapauskohtaisesti lähettää myös englanninkielinen tietopyyntö. Sidosryhmien on vastauksessaan mahdollista

- kommentoida suunnitelmaa arvioinnin tavoitteesta, sisällöstä ja menetelmistä
- nimetä meneillään olevia tai julkaisematta jääneitä tutkimuksia, jotka liittyvät arvioitavaan lääkkeeseen tai sen hoitovaihtoehtoihin arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa
- kommentoida muita arviointiin liittyviä näkökohtia.

Sidosryhmillä on vähintään kolme viikkoa aikaa vastata tietopyyntöön. Tietopyyntöjen avulla pyritään siihen, että arviointi vastaa käyttäjien tarpeita ja että siinä on huomioitu sidosryhmien näkökulmasta oleelliset asiat.

Vastaukset tietopyyntöihin toimitetaan Fimean kirjaamoon. Sidosryhmät luovuttavat Fimealle vain sellaisia tietoja ja arviointiin liittyvää tutkimusnäyttöä, joihin vastajan oman arvion mukaan ei sisälly luottamuksellista tai salassa pidettävää aineistoa. Poikkeuksen muodostavat terveystaloudellinen selvitys ja taloudelliseen arviointiin käytettävä päätösanalyttinen malli, jotka eriytetään selkeästi julkisesta tiedosta tietopyyntöön vastattaessa.

Tietopyyntöön vastatessaan myyntiluvan haltija voi ilmaista halukkuutensa toimittaa Fimean käyttöön arvioitavaa lääkettä koskevan taloudellisen selvityksen, joka sisältää esimerkiksi terveystaloudellisen arvioinnin ja siinä käytetyn päätösanalyttisen mallin. Materiaalin tulisi

- olla myyntiluvan haltijan arvion mukaan hyödynnettävissä kyseisessä arvioinnissa

- olla toimitettuna Fimean kirjaamoon kahden kuukauden kuluessa tietopyynnön vastaanottamisesta, jotta arvioinnin kokonaisuakataulussa on mahdollista pysyä
- sisältää riittävä kuvaus mallin toiminnasta.

Mikäli Fimea hyödyntää myyntiluvan haltijan toimittamaa päätösanalyttistä mallia tai terveystaloudellista selvitystä taloudellisessa arvioinnissaan, pyritään noudattamaan alla kuvattuja periaatteita ja menettelytapoja.

Myyntiluvan haltijan toimittama terveystaloudellinen selvitys ja siihen liittyvä päätösanalyttinen malli eivät ole julkisia, koska niiden katsotaan kuuluvan liikesalaisuuden piiriin. Fimealla on kuitenkin oikeus julkaista arvioinnissa käytetyn mallin rakenne, menetelmät ja tulokset sekä arvioida nämä kriittisesti arviointiraportin ”taloudellinen arviointi” -osa-alueessa. Mikäli myyntiluvan haltijan toimittamaa materiaalia käytetään taloudellisessa arvioinnissa, myyntiluvan haltijalla on vähintään kaksi viikkoa aikaa ennen arviointiraportin luonnoksen julkaisua (**luku 2.3.3**)

- tarkistaa, että yrityksen itsensä toimittaman materiaalin tiedot on raportoitu virheettömästi
- merkitä salassa pidettäväksi yrityksen itsensä toimittaman materiaalin tiedoista ne, jotka se katsoo liike- tai ammattisalaisuuden piiriin kuuluviksi.

Tällaisessa tilanteessa Fimea julkaisee ”taloudellinen arviointi” -osa-alueesta sellaisen version, josta myyntiluvan haltija on peittänyt liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. Salaamisperusteena voi olla joko liikesalaisuudeksi katsottava tai myyntiluvan haltijan tieteellisen julkaisu-toiminnan kohteena oleva tieto. Lisäksi julkisuuden arvioinnissa noudatetaan seuraavia kriteereitä:

- mahdollisimman suuren osan tiedoista tulee olla julkisia
- vain aidosti luottamukselliset tiedot ovat salassapidettäviä
- myyntiluvan haltija voi merkitä, mihin hetkeen asti tieto on salassapidettävää
- salattavaksi halutun tiedon julkistamisesta voidaan neuvotella, lopullisen päätöksen tekee myyntiluvan haltija
- kaikki jo julkaistu tieto on julkista.

Arviointiryhmä voi myös tehdä taloudellisen arvioinnin tarkoituksenmukaiseksi katsomallaan tavalla riippumatta siitä, toimittaako myyntiluvan haltija materiaalia vai ei.

2.3.3 Arvioinnin toteutus ja raportointi

Lääkekohtaiset ja laajat arvioinnit toteutetaan noudattaen **luvuissa 4 ja 5** kuvattuja menetelmä- ja raportointisuosituksia. Arviointiraportin luonnos on julkisesti kommentoi-

tavana Fimean verkkosivuilla vähintään kolmen viikon ajan. Tällä pyritään varmistamaan, että arvioinnissa on huomioitu sidosryhmien näkökulmasta oleelliset asiat. Lopullinen arviointiraportti julkaistaan ”Fimea kehittää, arvioi ja informoi” -julkaisusarjassa (Fimean KAI -sarja) sekä Fimean verkkosivuilla.

Mikäli potilasnäkökulman selvittämiseksi on tehty laadullinen haastattelututkimus, siihen liittyvä raportti julkaistaan Fimean verkkosivuilla.

2.4 Kannanotto hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta

Lääkekohtaisissa ja laajoissa arvioinneissa kannanoton hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta tekee Fimean neuvottelukunta. Kannanottoa voivat hyödyntää esimerkiksi lääkärit hoitopäätösten tukena tai sairaaloiden lääke-neuvottelukunnat ja hankintarenkaat hankintapäätöksissään. Kannanotto ei ole sitova määräys.

Neuvottelukunnan kokouksessa arviointiryhmän edustaja esittelee arviointiraportin päätulokset ja havainnot sekä arviointiraportista kirjoitetun tiivistelmäluonnoksen (**luku 2.5**). Neuvottelukunta tekee kannanoton arviointiryhmän tuottaman arviointiraportin perusteella sekä tarvittaessa ehdottaa muutoksia tiivistelmäluonnokseen.

Kannanotto perustuu näyttöön lääkehoidon kliinisestä vaikuttavuudesta, turvallisuudesta ja kustannusvaikuttavuudesta. Kannanotossaan neuvottelukunta voi huomioida myös muissa arvioinnin osa-alueissa esille nousseita tai muita seikkoja, jotka se katsoo lääkkeen käytön kannalta tärkeiksi. Tällaisia voivat olla esimerkiksi:

- arvioinnin kohteena on lapsille suunnattu hoito
- arvioinnin kohteena on vakava sairaus
- arvioinnin kohteena on terminaalihoidossa käytettävä lääke
- arvioinnin kohteena on harvinaislääke (orphan drug)
- arvioinnin kohteena olevan lääkehoidon käyttöönottoon tai käytöstä luopumiseen liittyy sellaisia merkittäviä organisatorisia seikkoja, joita ei ole huomioitu taloudellisessa arvioinnissa
- muu neuvottelukunnan määrittämä tekijä.

Kannanotto päivitetään arvioinnin (mahdollisen) päivittämisen yhteydessä.

2.5 Arvioinnin tuloksista ja kannanotosta tiedottaminen

Arviointiryhmä kirjoittaa arviointiraportista tiivistelmän, joka on suunnattu lääkäreille ja muille terveydenhuollon

ammattilaisille. Tiivistelmä, johon sisältyy neuvottelukunnan kannanotto ja siihen vaikuttaneet tekijät, julkaistaan Suomen Lääkärilehden Lääkeinfo-palstalla sekä Fimean, Finohtan ja Käypä hoito -yksikön verkkosivuilla (viitaten alkuperäiseen Lääkärilehden julkaisuun). Tiivistelmästä julkaistaan ruotsin- ja englanninkieliset versiot Fimean verkkosivuilla.

Fimea kirjoittaa arviointiraportista potilaille suunnatun tiivistelmän suomeksi, ruotsiksi ja englanniksi. Arvioinnista voidaan tehdä myös koulutusmateriaalia. Nämä julkaistaan Fimean verkkosivuilla.

Arvioinnin tuloksia käytettäessä viitataan arvioinneista tehtyihin julkaisuihin (Fimean KAI -sarjassa julkaistu arviointiraportti ja Suomen Lääkärilehdessä julkaistu tiivistelmä) tavanomaisen käytännön mukaan.

2.6 Fimean neuvottelukunta

Fimea nimittää Fimean neuvottelukunnan jäsenet ja varajäsenet kolmeksi vuodeksi kerrallaan. Neuvottelukunnan jäsenet edustavat erityisvastuualueita (enintään viisi jäsentä), perusterveydenhuoltoa (enintään kaksi jäsentä), potilasnäkökulmaa (vähintään yksi jäsen), Käypä hoito -yksikköä (enintään kaksi jäsentä⁵), Kansaneläkelaitosta (yksi jäsen) ja Terveiden ja hyvinvoinnin laitosta (yksi jäsen). Fimea nimittää neuvottelukunnan puheenjohtajan ja varapuheenjohtajan. Neuvottelukunnan sihteerinä toimii Fimean edustaja. Neuvottelukunnan kokoonpano ja asiantuntijuudet julkaistaan.

Neuvottelukunnan tehtäviin kuuluvat:

- Fimealle ehdotettujen arviointiaiheiden asettaminen tärkeysjärjestykseen
- kannanottojen tekeminen arvioitujen lääkkeiden hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta
- kannanottojen hyödyntämisen edistäminen terveydenhuollossa
- Fimean arviointitoiminnan kehittämisen tukeminen.

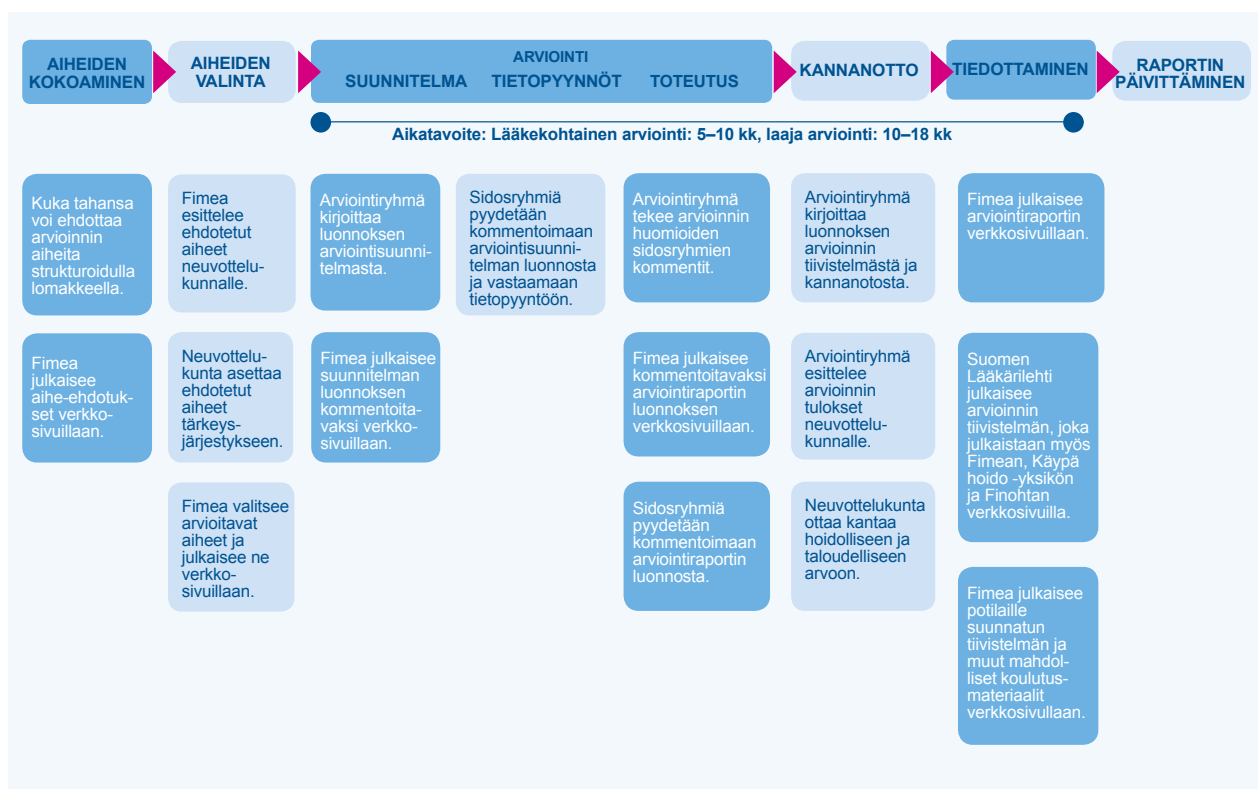
Neuvottelukunta kokoontuu Fimean kutsusta tarpeen mukaan.

2.7 Arviointiryhmä

Fimea kokoaa arviointiryhmän, joka koostuu koordinaattorista, arvioijista sekä kliinisistä ja muista asiantuntijoista. Arviointiryhmällä tulee olla riittävä asiantuntemus muun muassa farmakologiassa, lääketaloustieteessä, epidemiologiassa ja tilastotieteessä. Pika-arviointikoosteiden tekemisestä vastaa Fimea, ja tällöin arviointiryhmä muodostetaan tapauskohtaisesti.

⁵ Kaksi varsinaista jäsentä, joista toinen on pysyväisjäsen ja toinen arviointiin liittyvän erikoisalan mukaan vaihtuva asiantuntija (osallistuu vain kannanoton tekemiseen).

Arviointiryhmä tuottaa puolueetonta tietoa lääkkeiden terveys- ja talousvaikutuksista. Fimea pyytää jokaiselta arviointiryhmän jäseneltä kirjallisen ilmoituksen sidonnaisuuksista ennen työn aloittamista (ICMJE⁶:n lomake mahdollisten sidonnaisuuksien ilmoittamista varten). Mahdollisten sidonnaisuuksien merkityksen työn kannalta arvioi Fimea. Arviointiryhmän sidonnaisuudet julkaistaan arviointiraportin liitteessä. Asiantuntijat toimivat arvioinnin neuvonantajina ja kommentoivat arviointisuunnitelmaa sekä arviointiraporttia.



Kuva 1. Lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiprosessi lääkekohtaisille ja laajoille arvioinneille.

⁶ International Committee of Medical Journal Editors

3. ARVIOINNIN TAVOITE JA OSA-ALUEET

3.1 Arviointikohteen määrittely

Arviointikohteen määrittelyn tarkoituksena on rajata koko arvioinnin sisältö. Arvioinnin eri osa-alueiden tavoitteet asetetaan siten, että arviointikohteen määrittelyssä tehdyt rajaukset otetaan huomioon. Määrittelyssä noudatetaan PICO(TS)-periaatetta:

- P = väestö (population; patients)
- I = arvioitava lääkehoito (intervention)
- C = vertailuhoito (comparison; comparators)
- O = lopputulokset (outcomes)
- (T = aikahorisontti [time horizon])
- S = hoitoympäristö [setting])

Arviointikohteen määrittely nojaa lääkkeen valmisteyhteenvetoon, hoitosuosituksiin ja arvioinnin suunnitteluvaiheessa kerättyihin tietoihin (sidosryhmien kommentit, asiantuntija-arviot, myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, ulkomaisissa arviointiyksiköissä tehdyt arvoinnit ja olemassa olevat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset). Lisäksi arviointikohteen määrittelyssä voidaan hyödyntää suomalaisia rekisteri- ja tilastotietoja.

Arviointikohteen määrittelyä voi olla tarpeen tarkentaa arvioinnin aikana kerätyn näytön tai tiedon perusteella, esimerkiksi mikäli tutkimusnäyttö ei tue ennalta määritettyjen tulosuuttujen käyttöä.

3.1.1 Väestö

Arvioinnin kohdeväestö tai kohteena oleva potilasryhmä määritetään mahdollisimman tarkasti. Arvioinnissa huomioidaan myös mahdolliset alaryhmät, joissa lääkkeen kliinisten vaikutusten, turvallisuuden tai kustannusvaikutavuuden voidaan olettaa olevan erilainen.

3.1.2 Arvioitava lääkehoito

Riippuen arvioinnin laajuudesta arvioitava lääkehoito voi olla yksittäinen lääke (lääkekohtainen arviointi) tai kokonainen lääkeryhmä (laaja arviointi). Arvioitavalla lääkkeellä tulee olla Fimean tai Euroopan komission myöntämä myyntilupa Suomessa arvioinnin kohteena olevan sairauden hoitoon. Lääkettä voidaan arvioida myös poikkeuskäytössä (off-label), jos saatavilla ei ole myyntiluvallista valmistetta. Jos kyseessä on kokonaisen lääkeryhmän arviointi, ei arvioitavaa lääke- ja vertailuhoitoa tarvitse määritellä erikseen.

3.1.3 Vertailuhoito/vertailuhoidot

Hoidot, joihin arvioitavaa lääkehoitoa verrataan, määrättyvät arvioitavan lääkkeen käyttöaiheeseen ja arvioinnin kohteena olevan potilasryhmän perusteella. Vertailuhoito voi olla myös muu kuin lääke. Jos vertailuhoitona on lääke, sillä tulee pääsääntöisesti olla Fimean tai Euroopan komission myöntämä myyntilupa Suomessa arvioinnin kohteena olevan sairauden hoitoon. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot kuvataan samalla tarkkuudella.

Vertailuhoidon tai -hoitojen valinnassa harkitaan 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, sitä verrataan tähän lääkkeeseen tai hoitoon. Lääkekohtaisessa arvioinnissa vertailuhoidon valinnassa huomioidaan tavanomainen ja hoitosuosituksen mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto. Myös lääkekohtaisessa arvioinnissa vertailuhoitoja voi olla useita, koska tavanomaisissa hoitokäytännöissä voi olla alueellisia eroja, eikä tavanomainen hoito aina ole hoitosuosituksen mukainen hoitokäytäntö. Lisäksi hoitosuosituksissa ei aina yksiselitteisesti määritellä ensisijaista hoitovaihtoehtoa.

Vertailuhoito tai -hoidot valitaan siten, että ne kuvastavat suomalaista hoitokäytäntöä. Niiden valinta perustuu ensisijaisesti

- suomalaiseen hoitosuositukseen
- suomalaisten asiantuntijoiden yhteisymmärrykseen 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.

3.1.4 Lopputulokset

Hoidon lopputuloksena huomioidaan kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset terveyshyödyt ja haitat. Hoidon tuloksia voidaan mitata

- kliinisten tulosmuuttujien (esimerkiksi kuolema, tautita-
pahtuman ilmaantuminen)
- potilaiden raportointien tulosmuuttujien (esimerkiksi
terveyteen liittyvä elämänlaatu, toimintakyky)
- korvikemuuttujien (esimerkiksi laboratorioarvo)
- haittoja kuvaavien muuttujien (esimerkiksi haitta-
sivuvaikutus) avulla.

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

Tulosmuuttajat 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 raportointien tulosmuuttujien käyttöön liittyvät valinnat perustellaan. Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitataan ensisijaisesti validoidulla geneerisellä elämänlaatumittarilla. Perustellusta syystä voidaan käyttää myös sairausspesifiä elämänlaatumittaria. Kirjallisuudesta kerättyjen elämänlaatumittarien käytössä kiinnitetään erityistä huomiota niiden sovellettavuuteen analyysissä.

Joissakin tilanteissa voidaan perustelluista syistä käyttää korvikemuuttujia, mikäli korvikemuuttujan yhteys kliinisesti tärkeään tulosmuuttujaan on luotettavasti osoitettu. Tulosmuuttujan valinnassa tulisi kuitenkin ensisijaisesti suosia muita kuin korvikemuuttujia varsinkin laajoissa arvioinneissa.

Kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset haitat tunnistetaan ja raportoidaan. Haittojen raportoinnin kannalta erityisen tärkeitä ovat vakavat haittavaikutukset sekä sellaiset haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on suuri.

3.1.5 Aikahorisontti

Arvioinnin aikahorisontin tulee olla niin pitkä, että arvioitavan lääkehoidon ja vertailuhoidojen väliset odotetut erot terveyshyötyjen ja haittojen ilmaantuvuudessa sekä kustannuksissa tulevat huomioiduksi. Jos arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidojen odotetaan vaikuttavan elinajannotteeseen, tulisi yhtenä tarkasteltavana ajanjaksona olla elinaika.

3.1.6 Hoitoympäristö

Arvioinnissa huomioidaan hoitoympäristö (avohoito tai eritasoinen sairaalahoito) tai mikä tahansa muu viitekehys, esimerkiksi maantieteellinen ympäristö, jos on oletettavaa, että hoitoympäristöllä voi olla merkitystä hoitotulosten sovellettavuuden kannalta.

3.2 Arvioinnin osa-alueet

Lääkekohtaisissa ja laajoissa arvioinneissa huomioitavat arvioinnin osa-alueet vastaavat EUnetHTA-ydinmallin osa-alueita, jotka ovat

- terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne
- arvioitavan lääkehoidon kuvaus
- kliininen vaikuttavuus
- turvallisuus
- taloudellinen arviointi
- eettinen arviointi
- organisatoriset tekijät
- sosiaaliset tekijät
- juridiset tekijät.

Yksittäisistä arvioinneista osa-alueita voidaan perustellusti jättää pois. Arvioinnin osa-alueiden poisjätöstä päätetään arvioinnin suunnitteluvaiheessa ja osa-alueiden poisjätto perustellaan arviointisuunnitelmassa.

Arvioinnin osa-alueiden tulokset raportoidaan EUnetHTA-ydinmallissa määriteltyjen arviointielementtien avulla. Arviointielementit ovat yleisiä tutkimuskysymyksiä, joista eri osa-alueiden sisältö muodostuu. Se, mitä elementtejä yksittäisessä arvioinnissa huomioidaan, riippuu siitä, onko kyseessä lääkekohtainen vai laaja arviointi. Lisäksi kaikki arviointielementit eivät sovellu kaikkien lääkkeiden terveys- ja talousvaikutusten arviointiin. Yksittäistä arviointia suunniteltaessa arviointielementit luokitellaan kahteen ryhmään ("oleellinen" ja "epäoleellinen"). "Oleelliseksi" luokitellut arviointielementit otetaan mukaan arviointiin ja arviointielementit muotoillaan varsinaisiksi arviointikysymyksiksi. Luokittelu "epäoleelliseksi" perustellaan lyhyesti arviointisuunnitelmassa.

4. MENETELMÄSUOSITUKSET

Tässä luvussa on kuvattu arvioinnin osa-alueittain ne menetelmät ja lähestymistavat, joita Fimea noudattaa omassa arviointitoiminnassaan. Lisäksi tässä luvussa kuvataan lyhyesti jokaisen arvioinnin osa-alueen tavoite. Arvioitavan lääkkeen tai lääkeaineryhmän erityispiirteiden vuoksi myös muiden kuin tässä luvussa esitettyjen menetelmien käyttäminen voi olla tarpeen luotettavan arviointituloksen saavuttamiseksi.

4.1 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne

Tämän osa-alueen tavoitteena on koota taustatietoa arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen käytöstä ja saatavuudesta, hoidon kohteena olevasta sairaudesta ja hoidon kohdeväestöstä Suomessa. Tavoitteena on myös koota tietoa merkittävistä tutkimusnäytön sovellettavuuteen vaikuttavista tekijöistä, jolloin näitä taustatietoja voidaan hyödyntää esimerkiksi ”kliininen vaikuttavuus”-osa-alueessa arvioitaessa satunnaistettujen kokeiden tulosten sovellettavuutta Suomeen tai taloudelliseen arviointiin liittyvän päätösanalyttisen mallin suunnittelussa.

4.1.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Tässä osa-alueessa näytön kokoamiseen käytetään ensisijaisesti muita menetelmiä kuin järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta. Näytön kokoamisessa on mahdollista hyödyntää esimerkiksi suomalaisten hoitosuositusten ja ulkomaisissa arviointiyksiköissä tehtyjen arviointiraporttien lähdeviitteitä sekä julkaistuja järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia.

Jos arvioinnissa hyödynnetään terveydenhuollon rekisteritietoja, kiinnitetään erityistä huomiota rekisterien ja niistä poimittujen muuttujien arviointikäyttöön soveltumiseen. Lisäksi rekisteritietoja käytettäessä tulee tuntee kyseisten rekisterien muodostamistapa sekä rekisteriaineistoihin ja havaintotutkimukseen liittyvät rajoitteet.

Jos arvioinnissa käytetään rekisteriaineistoja, arviointiraportissa otetaan 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 sairausvakuutuksen 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 arvioinnin kohdeväestö, arvioitavan lääkehoidon tai vertailuhoitojen käyttö ja lopputulostaapahtumat (**luku 3**) voidaan tunnistaa rekisteritiedoista? Esimerkiksi lääkealtistuksen yleisyyden arviointiin vaikuttaa valittu aikaikkuna (esimerkiksi lääkkeiden X käyttäjien määrä riippuu siitä määritelläänkö käyttäjiksi henkilö, jolla on sairausvakuutuksen korvaama lääkeosto X 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?

4.2 Arvioitavan lääkehoidon kuvaus

Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvailla lyhyesti arvioitava lääke ja vertailuhoidot.

4.2.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Tässä osa-alueessa näytön kokoamiseen käytetään ensisijaisesti muita menetelmiä kuin järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta. Arvioitavan lääkehoidon kuvailussa on mahdollista hyödyntää esimerkiksi valmisteyhteenve-toja, myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja sekä asian-tuntija-arvioita.

4.3 Kliininen vaikuttavuus

Tämän osa-alueen tavoitteena on tarkastella arvioitavan lääkkeen hoitovaikutusta suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohdeväestössä ja käyttöaiheessa. Lisäksi tavoitteena on arvioida vaikutusnäyttöön liittyviä virheläh-teitä, näytön laatua sekä tutkimusnäytön sovellettavuutta suomalaisessa kohdeväestössä ja hoitoympäristössä.

4.3.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Hoitovaikutusta koskevat arviot perustuvat kaikkiin arvioinnin kohteena olevista hoitovaihtoehtoista tehtyihin tutkimuksiin, jotka ovat olennaisia koko arvioinnin tavoitteen kannalta.

Hoitovaikutuksen arvioinnissa tiedonlähteinä käytetyt tutkimustyytit voidaan jakaa satunnaistettuihin kokeisiin ja havaintotutkimuksiin (**kuva 2**). Luotettavimpana tutkimustyyppinä pidetään yleisesti sokkoutettua satunnaistettua vertailukoetta, jossa arvioinnin kohteena olevia hoitoja verrataan suoraan toisiinsa. Erityisesti laajassa arvioinnissa sokkoutettujen satunnaistettujen vertailukokeiden lisäksi kannattaa huomioida muut satunnaistetut kokeet sekä havaintotutkimukset, joissa arvioinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja on verrattu keskenään.

Arviointiin mukaan otetut alkuperäistutkimukset tunnustetaan järjestelmällisen kirjallisuushaun avulla. Arvioinnissa hyödynnetään mahdollisuuksien mukaan aiemmin julkaistuja järjestelmällisiä kirjallisuuskatsauksia, joiden tulokset päivitetään tarpeen mukaan. Laajassa arvioinnissa voidaan harkita myös erillisen havaintotutkimuksen

tekemistä (esimerkiksi rekisteritutkimus, jonka tavoitteena on arvioida eri hoitovaihtoehtojen vaikutusta kuolleisuuden tai sairaalahoitajaksoihin).

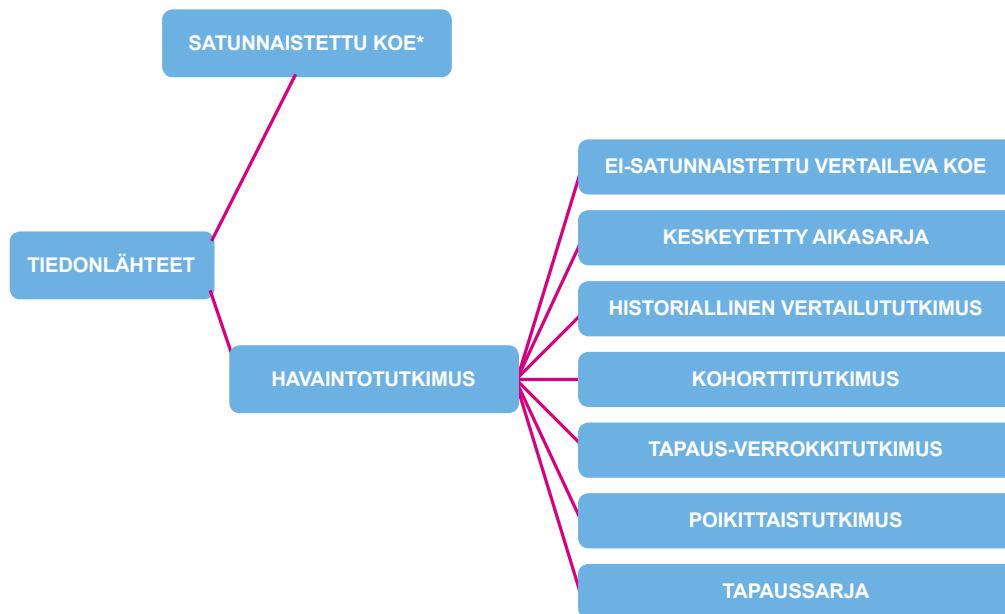
Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen toteutuksessa noudatetaan CRD:n (Centre for Reviews and Dissemination) ja Cochrane-keskuksen ohjeita (Centre for Reviews and Dissemination 2009, Higgins ja Green 2011).

Järjestelmällisen katsauksen kirjallisuushaussa huomioidaan vähintään seuraavat tietokannat:

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

Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa huomioidaan myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot sekä myyntilupaviranomaisen julkisen arviointiraportin tiedot (EPAR⁷). Myös lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen artikkelien kirjallisuusluettelot käydään läpi. Tietokantahakua voidaan lisäksi täydentää esimerkiksi ottamalla yhteyttä alan asiantuntijoihin ja käymällä läpi kongressijulkaisuja ja -abstrakteja.



Kuva 2. Tutkimustyyppinä, joiden avulla hoitovaikutusta voidaan arvioida (mukaillen Higgins ja Green 2011).

⁷ European Public Assessment Report. Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) verkkosivuilla (www.ema.europa.eu) julkaistaan arviointiraportit niille valmisteille, joille on haettu myyntilupa keskitetyllä menettelyllä koko EU:n alueelle.

* Satunnaistetut kokeet voidaan jakaa tutkimusasetelman mukaan esimerkiksi rinnakkaisryhmä- (parallel-group), vaihtovuoro- (crossover), tekijä- (factorial), kehonosa (body part) tai ryväasetelmiin (cluster design) (EMA 1998, Higgins ja Green 2011). Satunnaistetut kokeet voidaan jakaa myös kokeisiin, joiden tavoitteena on osoittaa lääkkeen hoitovaikutus paremmaksi (superiority), ei huonommaksi (non-inferiority) tai yhtä hyväksi (equivalence) kuin vertailuhoidon vaikutus (EMA 1998). Satunnaistettuja kokeita voidaan luokitella myös muilla perusteilla.

Meneillään olevien ja julkaisemattomien tutkimusten tunnistamisessa huomioidaan vähintään seuraavat tietokannat:

- Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com)
- Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu).
- ENCePP (<http://www.encepp.eu/>)

Kirjallisuuskatsauksen artikkelien valinnan ja tietojen poiminnan tekee kaksi arvioijaa itsenäisesti. 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, päätöksen tekee arviointiryhmä tai kolmas arvioija.

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen alkuperäistutkimusten validiteetti, sovellettavuus ja laatu arvioidaan. Lisäksi alkuperäistutkimuksissa ilmoitetut sidonnaisuudet kolmen viimeksi kuluneen vuoden ajalta raportoidaan. Sidonnaisuuksien raportoinnissa voidaan käyttää esimerkiksi seuraava jaottelua:

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

Julkaistujen kirjallisuuskatsausten hyödyntäminen

Jos arvioinnin suunnitteluvaiheessa (**luku 2.3.1**) on tunnistettu aiemmin julkaistuja kirjallisuuskatsauksia tai arviointiraportteja, arvioidaan mahdollisuus näiden arviointien hyödyntämiseen **taulukossa 1** esitettyjen kysymysten avulla. Riippuen aiemmin toteutettujen kirjallisuuskatsausten tavoitteesta, käytettyjen menetelmien tarkoituksenmukaisuudesta ja raportoinnin tarkkuudesta kirjallisuuskatsauksen tulokset voidaan hyödyntää sellaisenaan tai arvioinnissa voidaan hyödyntää kirjallisuuskatsauksessa tunnistetut tutkimukset, mutta tiedon poiminta, validiteetin arviointi tai näytön synteesi tehdään uudestaan.

Julkaistut kirjallisuuskatsaukset päivitetään tarvittaessa ja tutkimustulosten sovellettavuus Suomeen arvioidaan aina erikseen.

Taulukko 1. Julkaistujen kirjallisuuskatsausten hyödyntävyyden arviointi (mukaillen Oxman ym. 1994).

1. Vastaako kirjallisuuskatsauksen tavoite meneillään olevan arvioinnin tavoitetta?
2. Käytettiin artikkelien valinnassa tarkoituksenmukaisia 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 validiteetti?
6. Onko tehty meta-analyysejä?
7. Ovatko meta-analyyseissä käytetyt menetelmät tarkoituksenmukaisia?

Tutkimusten validiteetti

Arviointiin mukaan otettavien tutkimusten validiteetti arvioidaan sekä lääkekohtaisissa että laajoissa arvioinneissa. Validiteetin arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virheiden (harhan) lähteiden ja niiden olemassaolon arviointia yksittäisissä tutkimuksissa. Satunnaistettujen vertailukohteiden mahdollisia harhan lähteitä ovat esimerkiksi (Higgins ja Green 2011)

- satunnaisjaksojen tuottamisen tai ryhmiinjoon naamiointin epäonnistumisesta johtuva valikoituneisuus
- tutkimuksen kohteena olevan hoidon lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri tavalla
- lopputulokset 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 2011) tai perustellusti muuta validiteetin arviointiin tarkoitettua tarkistuslistaa.

Havaintotutkimuksista arvioidaan harhan sekä sekoittuneisuuden ja sen hallintamenetelmien mahdollisia vaikutuksia tuloksiin. Havaintotutkimusten menetelmällisen laadun ja validiteetin arvioinnissa huomioidaan erityisesti seuraavat asiat:

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

Havaintotutkimuksissa voidaan käyttää erilaisia tutkimustyyppisiä (kuva 2). Tästä syystä havaintotutkimusten validiteetin arviointiin ei voida 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 2011).

Erilaisten tutkimustyyppien raportointiin on useita suosituksia, kuten CONSORT⁸- ja STROBE⁹-ohjeistukset (Equator network 2011). Nämä suositukset on ensisijaisesti tarkoitettu edistämään lääketieteellisen tutkimuksen läpinäkyvää ja täsmällistä raportointia. Vaikka niitä ei ole tarkoitettu tutkimusten validiteetin tai harhan lähteiden arviointiin, tutkimusten täsmällinen raportointi edesauttaa alkuperäistutkimusten validiteetin arvioimista.

Tutkimusten sovellettavuus

Alkuperäistutkimusten sovellettavuus arvioidaan aina sekä lääkekohtaisessa että laajassa arvioinnissa. Sovellettavuuden arviointi voidaan tehdä myös pika-arviointikoosteissa. 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 suomalaisen kohdeväestöön toteutetaan neljässä vaiheessa (Atkins ym. 2011):

1) Tunnistetaan arvioitavan lääkkeen vaikutusta muovaavat ja muut sovellettavuuteen vaikuttavat tekijät.

Vaikutusta muovaava tekijä muuttaa hoidon suhteellista tai absoluuttista vaikutusestimaattia (esimerkiksi riskisuhde [RR], vetosuhde [OR], absoluuttinen riskiero [ARD]). 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 muovaavat ja sovellettavuuteen vaikuttavat tekijät voidaan luokitella väestöön (P), arvioitavaan lääkehoitoon (I) ja vertailu-

hoitoihin (C), lopputuloksiin (O) sekä hoitoympäristöön (S) liittyviin tekijöihin PICO(TS)-periaatteen mukaisesti.

Koska sovellettavuuteen vaikuttavia tekijöitä voi olla lukuisia, valitaan tunnistetuista tekijöistä arviotavaksi oletettavasti merkittävimmät. Merkittävimpien biologisten, kliinisten ja terveydenhuoltojärjestelmään liittyvien vaikutusta muovaavien tekijöiden tunnistamiseksi konsultoidaan kliinisiä asiantuntijoita sekä sidosryhmiä. Erityistä huomiota kiinnitetään tekijöihin, joilla on todettu kliinisesti merkittäviä interaktioita hoidon kanssa, sekä tilanteisiin, joissa hoidon vaikutuksen suuruus eroaa kohdeväestön alaryhmissä. Vähintään ikä, sukupuoli ja taustariski sekä lääkkeen annos arvioidaan sovellettavuuteen vaikuttavina tekijöinä.

2) Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista poimitaan tiedot merkittävimmistä vaikutusta muovaavista tekijöistä.

3) Arvioidaan ja raportoidaan yksittäisten tutkimusten tulosten sovellettavuuteen liittyvät merkittävimmät rajoitukset:

- Kuinka paljon sovellettavuuteen vaikuttavat tekijät eroavat tutkimuksessa mukana olleiden henkilöiden ja arvioinnin kohdeväestön välillä sekä hoitoympäristön osalta?
- Miten nämä tekijät vaikuttavat hoidon vaikutusmitan suuruuteen?
- Jos yksittäisten tutkimusten raportoinnissa on puutteita, raportoidaan havaitut puutteetkin.

Sovellettavuuden arvioinnissa hyödynnetään ”terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne” -osa-alueessa kerättyjä tietoja.

4) Lopuksi tehdään yhteenveto kaikkien tutkimusten tulosten sovellettavuuteen liittyvistä rajoituksista.

Eri lopputulosten suhteen tulosten sovellettavuus voi olla hyvin erilainen. Tästä syystä sovellettavuus arvioidaan erikseen eri tulosmuuttujille. Tarkempi kuvaus sovellettavuuden arvioinnista ja lisää esimerkkejä yksittäisten tutkimusten ominaispiirteistä, jotka voivat vaikuttaa sovellettavuuteen, on lueteltu AHRQ:n¹⁰ raportissa (Atkins ym. 2011).

Näytön synteesi

Jos kirjallisuuskatsauksessa on tunnistettu useita suoraan vertailuun perustuvia samaa aihetta käsitteleviä

⁸ CONSolidated Standards Of Reporting Trials

⁹ STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology

¹⁰ Agency for Healthcare Research and Quality

tutkimuksia, 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 tai verkostometa-analyysia.

- Tavanomainen meta-analyysi on ensisijainen vaihtoehto näytön synteisiin 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 tutkimuksissa, tavanomainen meta-analyysi tehdään niille hoitovaihtoehtoilta, joita on tutkimuksissa verrattu suoraan toisiinsa.
- Epäsuoraa vertailua harkitaan, kun suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä arvioinnin kohteena olevista hoitovaihtoehtoista 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 liittyvä 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, eivät korvikkeita. Verkostometa-analyysissä kiinnitetään erityistä huomiota siihen, että oletukset homogeenisuudesta sekä suoran ja epäsuoran vertailun tulosten yhdenmukaisuudesta pitävät paikkansa.

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

Näytön aste

Näytön aste arvioidaan sekä lääkekohtaisissa että

laajoissa arvioinneissa. Tässä yhteydessä näytön asteella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavina näyttöön perustuvia estimaatteja hoidon vaikutuksista pidetään. Näytön asteen arvioinnissa voidaan käyttää GRADE¹¹-lähestymistapaa (Balshem ym. 2011). GRADE-työkalun avulla arvioidaan ja raportoidaan näytön asteeseen liittyviä tekijöitä, mukaan lukien tutkimusten rajoitukset (validiteetti), tulosten yhteneväisyys, epäsuoran vertailun tarve, näytön sovellettavuus, tulosten tarkkuus ja julkaisuharhan todennäköisyys. GRADE:n avulla näytön aste voidaan luokitella korkeaan, kohtalaiseen, matalaan ja erittäin matalaan (vrt. Käypä hoito -suositusten luokitus A, B, C ja D). Näytön aste arvioidaan erikseen kaikille arvioinnin kannalta merkityksellisille tulosuoruuksille.

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 hyödyntämiseen laadun arvioinnissa on kuvattu tarkemmin GRADE-työryhmän julkaisussa (Guyatt ym. 2011a) ja Cochrane-keskuksen käsikirjassa (Higgins ja Green 2011).

Tulosten yhteneväisyydellä tarkoitetaan sitä, ovatko järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avulla tunnistettujen tutkimusten tulokset samankaltaisia (Guyatt ym. 2011b). Tutkimustulosten epäyhteneväisyys laskee näytön laatua, jos tutkimusten välisiä eroja ei voida selittää esimerkiksi eroilla tutkimusasetelmissa.

Suoraan vertailuun perustuvan tutkimusnäytön puuttuessa on mahdollista arvioida hoitovaihtoehtojen suhteellista vaikutusta epäsuorasti. **Epäsuora vertailu**¹² kahden hoitovaihtoehdon välillä voidaan tehdä, jos molempia hoitoja on yksittäisissä tutkimuksissa verrattu yhteiseen vertailuhoitoon tai lumeeseen. Epäsuoraan vertailuun perustuvaa näytön astetta on verrattu havaintotutkimuksen näytön asteeseen. Tästä syystä näytön aste laskee, jos hoidon vaikutusta joudutaan arvioimaan epäsuoran vertailun avulla (Guyatt ym. 2011c).

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

¹¹ Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

¹² 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 tulosuoruuksissa kirjallisuuskatsauksen tavoitteen ja yksittäisten tutkimuksen välillä.

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 astetta (Guyatt ym. 2011d).

Julkaisuharhalla tarkoitetaan sitä, että positiivisilla tuloksilla on suurempi todennäköisyys tulla julkaistuksi kuin negatiivisilla tuloksilla. Julkaisuharhan seurauksena lääkkeitä koskeva vaikutusnäyttö voi olla vääristynyttä. Näytön astetta alentavaa julkaisuharhaa voidaan epäillä etenkin silloin, kun julkaistuja tutkimuksia on vähän, ne ovat kaikki positiivisia tai ne ovat joidenkin intressiryhmien sponsoroimia (Guyatt ym. 2011e).

GRADE-lähestymistavassa satunnaistettujen kokeiden perusteella saadun näytön aste luokitellaan lähtökohtaisesti korkeaksi ja havaintotutkimusten perusteella saadun näytön aste matalaksi. Tutkimusten laadun arvioinnin perusteella sekä satunnaistettujen kokeiden että havaintotutkimusten perusteella saadun näytön asteen luokitusta voidaan laskea. Vastaavasti havaintotutkimusten perusteella saadun näytön asteen luokitusta voidaan nostaa, jos havaintotutkimuksissa on havaittu suuri hoitovaikutus, annos-vastesuhde tai kaikkien uskottavien sekoittavien tekijöiden vaikutus on omiaan pienentämään hoitovaikutusta (Guyatt ym. 2011e).

Alaryhmäanalyysit

Hoitovaikutuksen suuruus voi riippua monista ulkoisista tekijöistä. Tekijät voivat liittyä esimerkiksi tutkimusväestön ominaisuuksiin tai hoidon toteutukseen. Alaryhmäanalyysien avulla on mahdollista tarkastella arvioitavan lääkkehoidon hoitovaikutuksia (vertailuhoitoin verrattuna) eri tutkimusväestön osajoukoissa eli alaryhmissä.

Alaryhmäanalyysien tekeminen ja esittäminen on suositeltavaa. Erityisen tärkeitä alaryhmäanalyysit ovat silloin, kun aikaisemman tutkimusnäytön tai perusteltujen ennako-olettamusten perusteella on syytä olettaa, että hoitovaikutus voi olla erilainen eri alaryhmissä.

Alaryhmäanalyysien toteutukseen ja tulosten tulkintaan liittyvät rajoitteet on syytä tunnistaa. Alaryhmäanalyysien tulosten tulkinnassa huomioidaan muu aiheeseen liittyvä tieto ja tutkimusnäyttö sekä tulosten biologinen ja kliininen uskottavuus. Suoraviivaisia johtopäätöksiä kannattaa välttää, eritoten silloin, kun alaryhmäanalyysien tulokset ovat ristiriidassa ennako-olettamusten sekä muun aiheeseen liittyvän tiedon ja tutkimusnäytön kanssa. Ennalta määrittämättömien alaryhmäanalyysien tuloksia tulkitaan erityisen harkiten.

Hyödyllisiä näkökulmia alaryhmäanalyysien toteutukseen ja tulkintaan ovat esittäneet muun muassa Wang ym. (2007) ja Sun ym. (2012).

Havaintotutkimus

Etenkin laajassa arvioinnissa selvitetään mahdollisuus arvioitavan lääkkeen terveysvaikutusten arviointiin esimerkiksi terveydenhuollon rekisterien avulla. Havaintotutkimuksen toteutettavuus selvitetään, kun

- arvioitavan lääkkeen hoitovaikutuksia koskeva näyttö on vajavaista (esimerkiksi tärkeitä lopputuloksia koskeva näyttö puuttuu)
- näytön aste on matala tai erittäin matala tai näytön sovellettavuus on heikko.

Lisäksi havaintotutkimusta suunniteltaessa otetaan kantaa siihen, onko puutteellisen tai huonolaatuisen näytön täydentäminen esimerkiksi rekisteritutkimuksen avulla mahdollista. Rekisteritutkimusta suunniteltaessa selvitetään 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 kiinnitetään erityistä huomiota valikoitumisharhaan sekä altistumisen ja lopputulosten mittaamiseen liittyvään informaatioharhaan. Lisäksi arvioidaan rekistereistä saatavan tiedon soveltuvuus sekoittuneisuuden hallintaan.

4.4 Turvallisuus

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 voi liittyä monenlaisten haittatapahtumien riski. Kaikkien näiden haittojen järjestelmällinen arviointi on aikaa vievää tai voi olla jopa mahdollonta. Tästä syystä arvioinnissa keskitytään yleisiin tai vakaviin haittoihin, joilla on merkittäviä talousvaikutuksia tai vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun. Myös haittoihin mahdollisesti liittyvät eettiset näkökulmat huomioidaan.

4.4.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Haittojen raportointiin liittyvässä terminologiassa tulisi olla täsmällinen sekaannusten välttämiseksi. Terminologiassa kehoitetaan 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 (PSUR¹³), 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 tahattomia vaikutuksia samalla tavoin kuin hoidon tavoiteltujakin vaikutuksia. Satunnaistettujen kokeiden haittoihin liittyvän näytön sovellettavuutta rajoittavat kuitenkin muun muassa seuraavat tekijät:

- Kokeista on yleensä poissuljettu potilaat, jotka ovat kaikkein altteimpia 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 tapaus-verrokkitutkimukset, tapaus-sarjat, tapausselostukset) 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 lopputulosten mittaaminen sekä niiden syysuhteen selvitys
- altistuneiden ja altistumattomien ryhmien samankaltaisuus tai vertailukelpoisuus muiden merkityksellisten tekijöiden suhteen
- riittävä seuranta-aika.

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

Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

Arvioitavalla lääkkeellä ja vertailuhoidoilla voi olla lukuisia erilaisia haittoja. Tästä syystä arvioinnissa muodostetaan ensin yleiskuva mahdollisista 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 vertailuhoidoihin. Lääkekohtaisessa arvioinnissa keskitytään ensisijaisesti satunnaistettuihin kokeisiin, ja kirjallisuuskatsaus voidaan toteuttaa kahdella tavalla:

- tunnistetaan sekä kliinistä vaikuttavuutta että turvallisuutta käsittelevät kokeet samassa kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3.1.**)
- 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 kirjallisuushaakuun, artikkelien valintaan ja tiedon poimintaan liittyviä peruseriaatteita kuin kliinisen vaikuttavuuden kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3.1.**). Lisäksi katsauksessa

¹³ Periodic Safety Update Reports

tulee noudattaa CRD:n (Centre for Reviews and Dissemination) ja Cochrane-keskuksen ohjeistuksia (Centre for Reviews and Dissemination 2009, Higgins ja Green 2011) haittavaikutuksia käsittelevistä kirjallisuuskatsauksista.

Näytön synteesi

Koska turvallisuutta käsittelevät tutkimukset todennäköisesti eroavat toisistaan muun muassa tutkimusväestöjen, tutkimustyyppien ja tutkimuksen toteutuksen suhteen, edellytyksiä niiden tulosten kvantitatiiviselle yhdistämiseksi tulisi harkita erityisen tarkasti.

Turvallisuuskäytön asteen arviointi

Haittoja käsittelevien tutkimusten laadun arvioinnissa huomioidaan sekä tutkimusten validiteetti (luku 4.3.1.) 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 merkittävien haittojen havaitsemiseksi?

4.5 Taloudellinen arviointi

Tämän osa-alueen tavoitteena on selvittää arvioinnin kohteena olevien lääkehoitojen kustannusvaikuttavuutta ja siihen liittyvää epävarmuutta. Taloudellinen arviointi perustuu useimmiten kustannusvaikuttavuus- tai kustannus-utilityteettianalyyysiin.

Analyyysien avulla voidaan vastata mm. seuraaviin kysymyksiin (Claxton 1999):

- Onko arvioitava lääkehoito kustannusvaikuttava vertailuhoitoihin verrattuna olemassa olevan näytön perusteella?
- Missä potilasryhmissä arvioitava hoito on kustannusvaikuttavaa?

Arviointi voi perustua myyntiluvan haltijan toimittamaan terveystaloudelliseen selvitykseen ja siihen liittyvään päätösanalyttiseen malliin, joiden tavoitteet, menetelmät ja tulokset arviointiryhmä arvioi kriittisesti. Tarvittaessa arviointiryhmä voi tehdä lisäanalyysejä hyödyntäen myyntiluvan haltijan toimittamaa päätösanalyttistä mallia. Lisäksi tehdään katsaus aiemmin julkaistuihin arviointiai-

hetta käsitteleviin taloudellisiin arviointeihin. Arviointi voidaan toteuttaa myös esimerkiksi kirjallisuuskatsauksena tai muulla kuin myyntiluvan haltijan toimittamalla päätösanalyttisellä mallilla.

Tässä luvussa on kuvattu ne periaatteet, jotka Fimean näkemyksen mukaan edustavat taloudellisen arvioinnin hyviä menettelytapoja.

Lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin yhteydessä voidaan arvioida myös budjettivaikutuksia (Mauskopf ym. 2007).

Tässä suosituksessa ei kuitenkaan erikseen käsitellä tätä koskevia menetelmiä.

4.5.1 Katsaus aikaisempiin taloudellisiin arviointeihin

Taloudellisessa arvioinnissa on tarkoituksenmukaista selvittää, onko arvioinnin kohteena olevien lääkehoitojen kustannusvaikuttavuutta arvioitu aiemmin Suomessa tai muissa maissa. Tunnistamalla aikaisemmin tehdyt taloudelliset arvioinnit voidaan selvittää:

- onko arvioitavasta lääkehoidosta jo tehty taloudellinen arviointi Suomessa
- voidaanko aiemmin muualla tehty taloudellinen arviointi kotoistaa
- miten aiemmat taloudelliset arvioinnit on toteutettu ja minkälaisia tuloksia on saatu.

Aiemmin julkaistujen taloudellisten arviointien tunnistamisessa voidaan hyödyntää esimerkiksi seuraavia tietokantoja:

- PubMed tai Medline ja Pre-Medline
- NHS Economic Evaluation Database, joka sisältyy myös Cochrane-kirjastoon.

Koska taloudellisen arvioinnin tavoitteet ovat erityyppisiä kuin esimerkiksi kliinistä vaikuttavuutta käsittelevän katsauksen tavoitteet, ei aikaisempien taloudellisten arviointien tunnistamisessa ja näiden synteessissä tarvitse käyttää järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen menetelmiä.

Samaa aihetta käsittelevissä taloudellisissa arvioinneissa voi olla eroja muun muassa arvioinnin kohdeväestössä, vertailuhoidoissa ja käytetyissä arviointimenetelmissä. Mahdolliset erot voivat aiheuttaa vaihtelua arviointien tuloksiin. Taloudelliset arvioinnit eivät ole yleensä riittävän samankaltaisia, jotta niiden tuloksista olisi mielekästä tehdä synteisiä esimerkiksi meta-analyysin keinoin (Anderson 2010).

Mikäli arvio kustannusvaikuttavuudesta perustuu suoraan toisessa maassa tehtyyn selvitykseen, käytettyjen menetelmien ja tulosten sovellettavuutta Suomen oloihin on

tarkoituksenmukaista arvioida. **Taulukkoon 2** on koottu tärkeimmät tekijät, jotka tulee huomioida arvioitaessa taloudellisten arviointien tulosten sovellettavuutta Suomeen.

Taulukko 2. Keskeisimmät kysymykset harkittaessa toisessa maassa tehdyn kustannusvaikuttavuusanalyysin hyödyntämistä Suomessa (mukaillen Peura ym. 2008).

<p>Onko analyysissä käytetty tarkoituksenmukaisia menetelmiä ja onko menetelmät ja tulokset raportoitu riittävän yksityiskohtaisesti?</p> <ul style="list-style-type: none"> erillinen tarkistuslista (esimerkiksi liite 1)
<p>Vastaako analyysissä käytetty väestö hoidon kohdeväestöä Suomessa?</p> <ul style="list-style-type: none"> ikä- ja sukupuolijakauma sairausten riskitekijät geeniperimä ja väestön etninen tausta elinolot ja -tavat kuolleisuus, elinajanodote hoitoon sitoutuminen elämänlaatu
<p>Liittyykö tutkittavaan sairauteen erityispiirteitä, joissa voi olla maakohtaisia eroja?</p> <ul style="list-style-type: none"> esiintyvyys vaikeusaste sairaudesta johtuva kuolleisuus
<p>Onko terveydenhuoltojärjestelmässä merkittäviä eroja Suomeen verrattuna?</p> <ul style="list-style-type: none"> hoitokäytännöt ja -suositukset terveyspalvelujen resurssien käyttö hoitajaksojen pituus lääkehoitojen ja muiden terveyspalvelujen yksikkökustannukset
<p>Vastaavatko arvioinnin menetelmät tässä suosituksessa määritellyt menetelmät?</p> <ul style="list-style-type: none"> näkökulma diskonttokorko suorat kustannukset (ja tuottavuuskustannukset) aikahorisontti

4.5.2 Taloudellisen arvioinnin menetelmäsuositukset

Taulukossa 3 esitetään taloudellisen arvioinnin perusosat. Lisäanalyysien tuloksia voidaan raportoida, jos se on taloudellisen arvioinnin tavoitteiden kannalta olennaista. Lisäanalyysit perustellaan. Lisäksi taloudellisen arvioinnin laadinnassa sovelletaan lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoituksesta annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen liitteenä olevan ohjeen ja tähän liittyvän hakemusohjeen vaatimuksia.

Taulukko 3. Suositeltavat lähestymistavat taloudellisen arvioinnin toteuttamisessa.

Arvioinnin perusosat	Suosittelava lähestymistapa
Analyyysin tavoite	Vastaa koko arvioinnin tavoitetta.
Vertailuhoidot	Tavanomainen ja hoitosuosituksen mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto (lääkekohtainen arviointi) tai kokonainen lääkeryhmä (laaja arviointi).
Kustannusten arviointi	Suorat terveydenhuollon ja näihin rinnastettavat sosiaalihuollon kustannukset sekä mahdollisuuksien mukaan erillinen analyysi, jossa on mukana myös tuottavuuskustannukset.
Terveysvaikutusten arviointi	Kaikki potilaalle merkitykselliset tavoitellut ja tahattomat terveysvaikutukset sekä mahdollisuuksien mukaan erillinen analyysi, jossa terveysvaikutukset huomioidaan potilasnäkökulmaa laajemmin.
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannus-utiliteettianalyysi, kustannusvaikuttavuusanalyysi
Terveysvaikutusten mittaaminen	Perustuu järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen
Tulosten esittäminen: terveysvaikutukset	Tulokset esitetään yksiköissä LY, QALY.
Tulosten esittäminen: kustannusvaikuttavuus	ICER. Tulokset esitetään yksiköissä €/LY, €/QALY.
Diskonttaus	3 % sekä kustannuksille että terveysvaikutuksille. Lisäksi esitetään myös diskonttaamattomat tulokset. Jos analyysin aikahorisontti on lyhyt, voidaan yleensä pelkkiä diskonttaamattomiakin tuloksia pitää luotettavina.
Aikahorisontti	Tarkastelujakson tulee olla niin pitkä, että kaikki olennaiset kustannukset ja terveysvaikutukset tulevat huomioituksi.
Epävarmuuden arviointi ja herkkyysanalyysit	Probabiilinen herkkyysanalyysi, deterministiset herkkyysanalyysit

ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio), LY = elinvuosi (life year), QALY = laatu-painotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)

Taloudellisen arvioinnin menetelmä

Taloudellisen arvioinnin menetelmä voi olla kustannus-utiliteettianalyysi tai kustannusvaikuttavuusanalyysi. Useimmiten kustannus-utiliteettianalyysin tulokset tukevat parhaiten päätöksentekoa.

Kustannusten minimointianalyysi voi olla tarkoituksenmukainen menetelmä siinä tapauksessa, että hoitovaihtoehtojen taloudellisen arvioinnin näkökulmasta merkitykselliset terveysvaikutukset on osoitettu ekvivalenssi- tai non-inferioriteettikoeasetelmassa (equivalence trial tai non-inferiority trial) (Briggs ja O'Brien 2001). Se, että hoitovaihtoehdot eivät eroa tilastollisesti toisistaan, ei tarkoita, että hoitovaihtoehdot olisivat terveysvaikutuksiltaan yhtäläiset.

Taloudellisen arvioinnin menetelmien valinta perustellaan aina.

Päätösanalyttiseen mallintamiseen perustuva taloudellinen arviointi

Taloudellinen arviointi voidaan 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 tulosten 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.

Päätösanalyttisessä mallintamisessa voidaan käyttää esimerkiksi päätöksentekopuuta, Markov-mallia, näiden yhdistelmää, potilastason simulaatioita, tapahtumapohjaista simulointia tai dynaamisia malleja (Petrou ja Gray 2011). Taloudellisessa arvioinnissa käytetyn mallin valinta perustellaan.

Mallissa käytettyjen terveydentilojen ja siirtymien tulee kuvata arvioinnin kohteena olevan sairauden tai terveydentilan luonnollista kulkua. Malliin mukaan otettujen terveydentilojen ja siirtymien valinnan tulee perustua tutkimusnäyttöön. Mallin rakenne on tarkoituksenmukaisena esittää myös kuvana. Myös mallin rakenteeseen liittyvät oletukset perustellaan samoin kuin merkittävien terveydentilojen pois jättäminen mallista. Pois jättämisen perusteena voi olla esimerkiksi oletus siitä, ettei terveydentilaan liittyvissä siirtymätodennäköisyyksissä, kustannuksissa tai vaikutuksissa terveyteen liittyvään elämäntilaan ole eroa arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen välillä, erityisesti sellaisissa tilanteissa, joissa näyttöä ei ole saatavilla.

Päätösanalyttisessä mallintamisessa käytettävien parametrien arvojen, parametrien tarkkuutta kuvaavien estimaattien ja jakaumaoletuksien tulee perustua joko julkaisuun tietoon tai tarkoituksenmukaisen tutkimusnäytön puuttuessa asiantuntija-arvioihin. Päätösanalyttisessä mallissa käytettyjen syötearvojen valinta perustellaan. Näin pyritään välttämään malliparametreihin liittyvää valintaharhaa, jolla tarkoitetaan todellisuudesta poikkeavien syötearvojen tarkoitushakuista valintaa.

Vertailukokeeseen perustuva taloudellinen arviointi

Kliinisissä kokeissa on mahdollista kerätä terveyshyötyjä ja haittoja kuvaavien lopputulostahtumien 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 päätösanalyttisen mallinnuksen avulla yhdistettäisiin näyttöä useista eri lähteistä.

Kokeeseen perustuvassa taloudellisessa arvioinnissa kokeen yksityiskohdat kuvataan riittävällä tarkkuudella sekä sen validiteetti ja sovellettavuus arvioidaan. Lisäksi vastataan seuraaviin kysymyksiin:

- Perustuiko myös taloudellinen arviointi potilastason aineistoon?
- 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?

Aikahorisontti

Hoitojen terveysvaikutukset ja kustannukset esitetään yhtä pitkältä ajanjaksolta. Mallin aikahorisontti valitaan siten, että kaikki arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen olennaiset kustannukset ja terveysvaikutukset tulevat huomioiduksi.

Aikahorisontiksi on yleensä tarkoituksenmukaista valita elinikä ainakin seuraavissa tilanteissa:

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

Aikahorisontti 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 tai kipuläkkeet).

Kun aikahorisonttina on elinikä, on yleensä tarpeen ekstrapoloida arvioitavaa lääkettä ja vertailuhoitoja koskevaa näyttöä päätösanalyttisen mallinnuksen avulla. Tällöin herkkyysanalyyseissä esitetään myös lyhemmän aikavälin analyysit. Tarkasteltavat ajanjaksot voivat olla esimerkiksi yksi, viisi ja kymmenen vuotta sekä niiden tutkimusten kestoja vastaava ajanjakso, joihin näyttö arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista perustuu.

Menetelmien raportoinnissa on tärkeää erottaa aikahorisontin pituus, hoidon kesto ja oletus hoidon vaikutuksen kestosta (Philips ym. 2004).

Kustannusten arviointi

Kustannuslaskentaan otetaan mukaan kaikki suorat terveydenhuollon ja näihin rinnastettavat sosiaalihuollon kustannukset, jotka liittyvät vertailuviivoihin (vrt. ohje terveystaloudellisen selvityksen laatimiseksi [STM:n asetukset 201/2009 ja 360/2011]). Lisäksi kustannusten arviointi pyritään toteuttamaan myös tuottavuuskustannukset huomioiden.

Menetelmistä raportoidaan sekä päätösanalyttisessä mallissa käytettyjen voimavarojen kattavuus ja määrä tiettyä ajanjaksoa (yleensä mallisyklin pituus) kohden että yksikkökustannukset lähdeviitteineen.

Taloudellisen arvioinnin kohteena oleva potilasryhmä

Taloudellisen arvioinnin kohteena olevan potilasryhmän tulee vastata arvioinnin tavoitteen mukaista kohdeväestöä. Taustariskin, sairauden etenemistä tai terveydentilassa tapahtuvia muutoksia kuvaavien siirtymätodennäköisyyksien, iän, elinajanodotteen, utiliteettien ja muiden potilasryhmän ominaispiirteitä kuvaavien malliparametrien tulee mahdollisimman hyvin kuvata suomalaista kohdeväestöä.

Terveysvaikutusten arviointi ja mittaaminen

Terveysvaikutusten arvioinnissa huomioidaan kaikki potilaalle merkitykselliset tavoitellut ja tahattomat terveysvaikutukset. Lisäksi terveysvaikutusten arviointi voidaan toteuttaa mahdollisuuksien mukaan myös potilaan näkökulmaa laajemmin¹⁴.

Terveysvaikutuksia koskevan näytön kokoaminen, laadun arviointi ja synteesi toteutetaan järjestelmällisesti ja tarkoituksenmukaisten menetelmien avulla. Terveysvaikutuksia koskevien parametrien arvojen, parametrien tarkkuutta kuvaavien estimaattien sekä jakaumaoletusten tulee perustua koottuun näyttöön. Parametrien lähteenä käytetään ensisijaisesti tutkimuksia, joissa arvioinnin kohteena olevia hoitoja on verrattu suoraan toisiinsa. Jos hoitojen terveys-

vaikutuksia koskevan näytön synteessissä on käytetty erilaisia lähestymistapoja (kuten tavanomainen meta-analyysi, epäsuora vertailu tai verkostometaanalyysi), testataan eri lähestymistavoilla johdettujen estimaattien vaikutusta taloudellisen arvioinnin tuloksiin herkkyysanalyysein. Mallinnuksessa käytettyjen siirtymätodennäköisyyksien laske- mistapa raportoidaan. Tarkoituksenmukaisen tutkimusnäytön puuttuessa (esimerkiksi elämänlaatuun liittyen) terveysvaikutusten arvioinnissa voidaan käyttää asiantuntija-arviota. Arviointiin osallistuneet asiantuntijat raportoivat sidonnaisuutensa.

Jos arvioitavan lääkkeen tai vertailuhoidojen terveysvaikutuksia koskevan näytön astetta voidaan pitää matalana tai erittäin matalana (arvioituna esimerkiksi GRADE-menetelmän avulla), huomioidaan tämä päätösanalyttistä mallia rakennettaessa tai herkkyysanalyyseiden yhteydessä kynnysarvoanalyyseiden avulla. Merkittävät puutteet vaikutusestimaattien uskottavuudessa on riittävä syy jättää hoidon kustannusvaikuttavuus arvioimatta päätösanalyttisen mallin avulla.

Kun näyttö arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista on lyhyemmältä aikaväliltä kuin taloudellisen arvioinnin aikahorisontti, ekstrapoloidaan arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidojen terveysvaikutukset vastaamaan arvioinnin aikahorisonttia. Vastaavasti näytön ollessa puutteellista päätetapahtumia voidaan joutua johtamaan korvikemuuttujien avulla. Terveysvaikutusten ekstrapoloinnissa käytetyt oletukset ja lähestymistavat raportoidaan ja perustellaan. Lisäksi vaihtoehtoisten oletusten ja lähestymistapojen vaikutusta arvioinnin tuloksiin ja johtopäätöksiin testataan herkkyysanalyyseiden avulla.

Diskonttaus

Yli vuoden kuluttua toteutuvat terveysvaikutukset ja kustannukset esitetään diskontattuina käyttäen kolmen prosentin vuosittaista diskonttokorkoa. Lisäksi tulokset esitetään ilman diskonttausta.

Analyyseiden keskeisimmät oletukset

Taloudellisessa arvioinnissa käytetyt oletukset raportoidaan ja perustellaan. Lisäksi herkkyysanalyyseiden avulla voidaan tarkastella oletusten vaikutuksia arvioinnin lopputulokseen ja johtopäätöksiin – toisin sanoen sitä, onko oletus arvioitavan lääkkeen näkökulmasta konservatiivinen vai ei sekä onko oletus lopputulosten ja johtopäätösten kannalta merkittävä vai ei.

¹⁴ Hoidolla voi olla vaikutus esimerkiksi omaishoitajan terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

Perusanalyysin tulokset

Taloudellisen arvioinnin tuloksissa esitetään yleensä inkrementaaliset kustannukset, terveysvaikutukset ja kustannusvaikuttavuussuhde. Herkkyysanalyysit ja alaryhmäanalyysit raportoidaan erikseen.

Epävarmuuden arviointi ja herkkyysanalyysit

Epävarmuuden arvioinnin tavoitteena on arvioida, 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. Herkkyysanalyysissä huomioidaan menetelmäepävarmuus, rakenteellinen epävarmuus ja parametripävarmuus.

Menetelmäepävarmuus

Menetelmäepävarmuus liittyy kustannusvaikuttavuusanalyysissä tehtäviin menetelmällisiin ratkaisuihin; esimerkiksi siihen, mikä on analyysin näkökulma, diskonttokorko, aikahorisontti tai valittu analyysimenetelmä (kustannusvaikuttavuus- tai kustannus-utiliteettianalyysi). Perusanalyysissä noudatetaan yleensä **taulukon 3** suosituksia. Eri valintojen vaikutusta analyysin tuloksiin ja johtopäätöksiin voidaan testata erilaisten determinististen herkkyysanalyysien avulla.

Rakenteellinen epävarmuus

Rakenteellinen epävarmuus liittyy siihen tosiasiaan, että päätösanalyttistä mallia rakennettaessa joudutaan tekemään erilaisia oletuksia ja yksinkertaistuksia. Rakenteellisen epävarmuuden lähteet voivat liittyä esimerkiksi päätösanalyttisen 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 herkkyysanalyysillä. Tällaisia herkkyysanalyysijä kutsutaan myös skenaarioanalyysiksi joissain tilanteissa rakenteellisen epävarmuuden lähteitä voidaan myös parametrisoida.

Malli ei koskaan kuvaa täydellisesti todellisuutta ja rakenteellisen epävarmuuden vaikutusten arviointi voi olla työlästä. Vaikka kaikkia rakenteellisen epävarmuuden lähteitä ei aina voida huomioida herkkyysanalyysissä, raportoidaan ainakin merkittävimmät rakenteellisen epävarmuuden lähteet.

Parametripävarmuus

Parametripävarmuus johtuu kustannusvaikuttavuusanalyysin syötearvoihin liittyvästä satunnaisvaihtelusta aiheutuvasta epätarkkuudesta, jota ilmaistaan esimerkiksi 95

% luottamusvälien avulla. Parametripävarmuutta tarkastellaan probabilistisen herkkyysanalyysin avulla (Briggs ym. 2008). Niin sanottu deterministinen herkkyysanalyysi (esimerkiksi yksisuuntainen herkkyysanalyysi, optimistinen tai pessimistinen skenaarioanalyysi) on yleensä riittämätön tapa käsitellä parametripävarmuutta. Ääriskenaariot tuottavat erittäin epätodennäköisistä vaihtoehdoista tai kombinaatioista syntyviä piste-estimaatteja esimerkiksi inkrementaalille kustannusvaikuttavuussuhteelle (ICER). Ne antavat jonkinlaisen kuvan lähinnä teoreettisesta vaihteluvälistä, mutta eivät auta juurikaan päätöksentekoon liittyvän epävarmuuden arvioinnissa.

Käytännön ohjeita parametri-, menetelmä- ja rakenteellisen epävarmuuden tarkasteluun on julkaistu muuan muassa Bilcken ym. (2011) artikkelissa. Determinististen herkkyysanalyysien tuloksia voidaan raportoida esimerkiksi taulukoiden tai tornadokuvioiden avulla. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset voidaan esittää hajontakuviona kustannusvaikuttavuustasolla sekä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyykäyrän ja hyväksyttävyyserintaman avulla.

Alaryhmäanalyysit

Erilaiset potilasryhmät voivat hyötyä hoidosta eri tavalla tai hoidon kustannuksissa voi olla eroja potilasryhmien välillä. Erot hoitovaikutuksessa voivat johtua potilasryhmien erilaisesta taustariskistä tai hoidon vaikutuksen muuttumisesta. Mikäli on syytä olettaa, että kustannusvaikuttavuus on erilainen eri alaryhmissä, kustannusvaikuttavuutta on tarkoituksenmukaista tarkastella erikseen kussakin alaryhmässä. Arvioinnissa huomioitavat alaryhmät määritetään ensisijaisesti arviointikysymyksessä. Muiden kuin arviointikysymyksessä määriteltyjen alaryhmäanalyysien tekeminen perustellaan. Lisäksi alaryhmäanalyysien toteutustapa ja siihen liittyvät valinnat raportoidaan mahdollisimman tarkasti.

Informaation arvon analyysit

Taloudellisessa arvioinnissa koostetaan olemassa oleva näyttö arvioitavien lääkehoitojen odotetuista kustannuksista, terveysvaikutuksista ja kustannusvaikuttavuudesta sekä näihin liittyvästä epävarmuudesta. Mikäli taloudellisen arvioinnin probabilistista herkkyysanalyysiä halutaan käyttää jatkotutkimusten suunnittelun ja mitoituksen tukena (Claxton 1999, Briggs ym. 2008), on tässä mahdollista hyödyntää niin sanottuja informaation arvon analyysijä (Value of information analysis). Lisäksi analyysijä voidaan hyödyntää myös parametripävarmuuden ja rakenteellisen epävarmuuden tunnistamisessa sekä havainnollistamisessa. Informaation arvon analyysijä ei tarvitse lähtökohtaisesti sisällyttää taloudelliseen arviointiin.

Mallin paikkansapitävyyden arvioiminen

Mallin paikkansapitävyyden arvioimisessa huomioidaan sekä mallin sisäinen että ulkoinen johdonmukaisuus (Philips ym. 2004).

Sisäisellä johdonmukaisuudella tarkoitetaan mallin sisältämien yhtälöiden matemaattista virheettömyyttä sekä mallin laskennallista ja teknistä toimivuutta (Eddy ym. 2011). Mallin ulkoisella johdonmukaisuudella tarkoitetaan puolestaan sitä, missä määrin mallin avulla tuotetut arviot odotetuista kustannuksista ja terveysvaikutuksista vastaavat näyttöä, joka perustuu tutkimukseen tai empiriisiin havaintoihin.

Sisäisen johdonmukaisuuden arvioinnilla pyritään varmistamaan siitä, että malli toimii teknisessä ja laskennallisessa mielessä oikein. Ulkoisen johdonmukaisuuden arvioinnin tavoitteena on puolestaan pyrkiä arvioimaan sitä, kuinka hyvin tutkimusnäyttöä vastaavia ja kuinka käyttökelpoisia mallin antamat tulokset päätöksenteon kannalta todennäköisesti ovat. Mallin sisäisen ja ulkoisen johdonmukaisuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja tulokset raportoidaan. Mallin paikkansapitävyyden arvioinnissa käytettävät menetelmät on kuvattu tarkemmin Eddy ym. (2011) päätösanalyttisen mallin validointia käsittelevässä raportissa.

4.6 Eettinen arviointi

Tässä osa-alueessa käsitellään eettisiä näkökohtia, jotka liittyvät arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön suhteessa vertailuhoitoin arvioinnin kohdeväestössä ja käyttöaiheessa. Eettisiä kysymyksiä käsitellään yksilön ja yhteiskunnan näkökulmasta. Osa-alueessa ei käsitellä arvioinnin kohteena olevan terveysongelman hoitoon tai lääkkeiden käyttöön yleisesti liittyviä eettisiä kysymyksiä.

Koska eettiset kysymykset ovat pitkälti teknologia- ja kontekstisidonnaisia, arviointiin liittyviä eettisiä näkökohtia ei tulisi käsitellä pelkästään erillisinä kysymyksinä vaan mahdollisuuksien ja tarpeen mukaan ne tulisi sulauttaa koko prosessiin alkaen arvioinnin suunnittelusta ja jatku- en eri osa-alueiden arviointien toteuttamisessa. Arviointi- prosessi on itsessään arvosidonnainen ja edellyttää monia arvovalintoja. Myös arviointiaiheiden valintaan ja priorisointiin liittyy eettisiä kysymyksiä, joita tulisi tarkas- tella arviointiprosessin suunnittelussa ja itse arvioinnin toteuttamisessa.

4.6.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Eettisten kysymysten käsittelyn pohjaksi voidaan tehdä kirjallisuushaku kyseiseen arviointiin liittyvistä eettisistä näkökulmista. Koska arvioinneissa on pääsääntöisesti

kyse vertailevasta vaikuttavuudesta kahden tai useamman samanlaisen lääkkeen osalta, ei ole todennäköistä, että arvioinnin aihepiiriin liittyvää kirjallisuutta löytyy kovinkaan paljon. Tästä syystä eettisten peruseriaatteiden soveltaminen arviointikysymykseen on tärkeää. Nämä sisältyvät yksittäisiin arviointielementteihin. Eettisen analyysin aihealueet ovat seuraavat:

- periaatteelliset kysymykset eettisistä ulottuvuuksista
- itsemääräämisoikeus (autonomia)
- ihmisarvon kunnioitus (digniteetti)
- moraalinen rehellisyys, yksilön koskemattomuus (integriteetti)
- hyvän tekeminen (beneficence) ja haitan välttäminen (nonmaleficence)
- oikeudenmukaisuus ja kohtuullisuus (justice and equity)
- vaikutus.

Mikäli arviointiin liittyy erillinen haastattelututkimus potilasnäkökulmasta, eettinen arviointi perustuu osaltaan siihen ja siinä esille tullessiin tärkeisiin eettisiin kysymyksiin. Lisäksi voidaan tarvittaessa tehdä erillinen avainryhmien haastattelu. Edellä mainitut aihealueet ja eri näkökulmien esilletuominen ovat pohjana arviointiryhmän keskusteluille ja mahdollisille suosituksille.

4.7 Organisatoriset tekijät

Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä organisatorisia vaikutuksia. Lääkehoitoon liittyvien organisatoristen tekijöiden arviointi tehdään suhteessa vertailuhoitoin arvioinnin kohdeväestössä ja käyttöaiheessa.

4.7.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Organisatoristen tekijöiden arviointi jaetaan seuraaviin osa-alueisiin:

- prosessi (esim. lääkehoidon toteuttaminen käytännössä)
- rakenne (esim. lääkehoidossa tarvittavat tilat, laitteet ja henkilöstö)
- johtaminen (esim. päätöksenteko lääkkeen käyttöönotossa)
- kulttuuri (esim. lääkehoidon hyväksyttävyyden mahdollisten käyttäjäryhmien näkökulmasta).

Lähtökohtana on soveltuva kirjallisuuskatsaus, joka ei välttämättä anna kovin paljon yksityiskohtaista tietoa kyseiseen ongelmanasetteluun vaan ennemmin yleistä näkökulmaa lääkkeiden käytön organisatorisiin kysymyksiin. Samoin ulkomaisen tiedon sovellettavuus Suomeen joudutaan arvioimaan, koska organisatoriset kysymykset ovat hyvin kontekstisidonnaisia. Mahdollisuuksien mukaan voidaan arviointiin sisällyttää oma laadullinen tutkimus lääkehoidon nykykäytännöistä (vrt. arvioitavan lääkehoidon kuvaus) täydentämään kirjallisuudesta saatuja tietoja.

Organisatorisia kysymyksiä tarkastellaan monipuolisesti hoitohenkilöstön ja potilaiden näkökulmasta. Kirjallisuuden lisäksi tietoja arvioinnin lääkehoitoihin liittyvistä organisatorisista näkökulmista voidaan saada potilashaastatteluista. Haastattelut voidaan tehdä ryhmä- tai yksilöhaastatteluina. Hoitosuosituksen sisällön analysointi voi sekä antaa tarvittavaa lisäinformaatiota. Eri hoito- ja korvausrekistereihin sisältyvää määrällistä tietoa potilaista ja lääkehoidoista voitaneen hyödyntää yleisellä tasolla arvioitaessa hoidon nykykäytäntöjä. Myös valmisteyhteenvedoissa voi olla tässä osa-alueessa hyödynnettäviä tietoja.

4.8 Sosiaaliset tekijät

Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä sosiaalisia näkökohtia lähinnä potilaan ja hänen lähipiirinsä näkökulmasta. Lääkehoitoon liittyvien sosiaalisten tekijöiden arviointi tehdään suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohdeväestössä ja käyttöaiheessa. Yksilöön liittyviä tekijöitä tarkastellaan myös ”kliininen vaikuttavuus”, ”turvallisuus”, ”taloudellinen arviointi” ja ”eettinen arviointi” -osa-alueissa. Soveltuvien osien näiden osioiden tulokset sulautetaan tähän osa-alueeseen.

4.8.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Sosiaalisten tekijöiden arvioinnissa keskitytään kolmeen aihe-alueeseen:

- tärkeät elämän osa-alueet (esim. työ, vapaa-aika, tuen tarve, talous)
- yksilö (esim. kokemukset, odotukset, pelot)
- kommunikaatio (esim. tiedon tarve ja saanti, päätöksen-teko).

Kirjallisuuskatsauksella voidaan selvittää lääkkeiden käytön ja sosiaalisten tekijöiden yhteyksiä ja merkityksiä potilaan näkökulmasta yleisellä tasolla. Tiedon sovelletta- vuus arviointikysymykseen voi kuitenkin olla vaikeaa. Määrällisten kyselytutkimusten avulla voidaan arvioida eri ilmiöiden esiintyvyyttä ja jossain määrin selvittää lääkkeiden käytön merkityksiä. Rekisteritutkimus voi joiltain osin täydentää määrällistä lähestymistä. Elämänlaatua mittavia tutkimuksia (esim. 15D- ja EQ-5D-mittareilla) voitaneen myös hyödyntää tämän osa-alueen arvioinnissa. Tärkein näkökulma on kuitenkin laadullinen, ja siinä syvennytään yksilön kannalta merkityksellisiin asioihin. Tutkimusmenetelmät ovat lähtökohtaisesti laadullisia, ja ne voivat perustua yksilö- tai ryhmähaastatteluihin riippuen arviointikysymyksestä.

4.9 Juridiset tekijät

Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä juridisia näkökohtia suhteessa vertailuhoitoihin. Koska Suomen ja EU:n lääke-, patenti- ja tutkimuslainsäädäntö määrittelee kattavasti lääkkeisiin liittyvät juridiset näkökohdat, arvioinnissa voidaan sivuuttaa monien juridisten tekijöiden käsittely ja merkityksen arviointi. Yleiset lääkkeisiin liittyvät lainsäädännölliset ongelmat ja kysymykset eivät lähtökohtaisesti kuulu vertailevaan lääkearviointiin.

4.9.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Juridinen arviointi on tarpeen vain, mikäli arvioinnissa vertailtavien lääkkeiden välillä on eroavaisuuksia juridisissä piirteissä. Tällainen tilanne voi liittyä esimerkiksi myyntiluvallisen lääkkeen vertaamiseen erityislupavalmistukseen. Soveltuvasti juridista arviointia voi yhdistää muihin osa-alueisiin. Juridisen arvioinnin aihepiirit ovat:

- potilaan autonomia (vrt. eettinen arviointi)
- potilaan yksityisyys (vrt. eettinen arviointi)
- tasa-arvo (vrt. sosiaalinen arviointi)
- rekisteröinti ja turvallisuus (vrt. ”organisatorinen” ja ”turvallisuus” -osa-alueet)
- omistajuus ja vastuu (patenttilainsäädäntö ja potilas- vahinkolainsäädäntö)
- markkinoiden säätely (yleisellä tasolla)
- lainsäädännöllinen säätely (yleisellä tasolla).

Tiedonlähteinä tulevat kyseeseen Suomen ja Euroopan unionin lääkelainsäädäntö sekä yleinen tutkimukseen liittyvä lainsäädäntö.

5. RAPORTOINTISUOSITUKSET

Lääkekohtaisen ja laajan arvioinnin tuloksena kirjoitetaan arviointiraportti, jonka sisällysluettelon esimerkki on kuvattu **taulukossa 4**. Yksittäisten arviointien osa-alueista voidaan perustellusti jättää pois yksi tai useampi **luvuista 7–11**. Arvioinnin osa-alueiden poisjätöstä päätetään arvioinnin suunnitteluvaiheessa ja osa-alueiden poisjätto perustellaan arviointisuunnitelmassa.

Taulukko 4. Esimerkki arviointiraportin sisällysluettelosta.

Arviointiryhmä
Abstrakti
Resumé
Abstract
Lyhenteet
Määritelmät
1 Johdanto
2 Arvioinnin tavoite
3 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne ¹
4 Arvioitavan lääkehoidon kuvaus ¹
5 Kliininen vaikuttavuus ¹
6 Turvallisuus ¹
7 Taloudellinen arviointi ¹
8 Eettinen arviointi ¹
9 Organisatoriset tekijät ¹
10 Sosiaaliset tekijät ¹
11 Juridiset tekijät ¹
Arvioinnin päivittäminen
Arviointiryhmän sidosnaisuudet
Lähteet
Executive summary
Liitteet

¹ Luvuissa käytetään kolmea alaotsikkoa: osa-alueen määritelmät, päätulokset ja pohdinta.

5.1 Arvioinnin tavoite

Arvioinnin tavoite raportoidaan noudattaen PICO(TS)-periaatetta, esimerkiksi seuraavasti: ”Tavoitteena on arvioida lääkkeen A terveys- ja talousvaikutuksia lääkkeisiin B ja C verrattuna sairauden X hoidossa potilasryhmässä Y.”

Arvioinnin yksityiskohtainen rajausta kohdeväestön, arvioitavan lääkehoidon ja hoitovaihtoehtojen sekä lopputulosten suhteen voidaan lisäksi raportoida taulukkomuodossa (**taulukko 5**). Koska vertailuhoidojen valinta ei aina ole yksiselitteistä, valinta on hyvä perustella erikseen arviointiraportin

liitteessä (ks. esimerkki **liitteessä 2**).

Taulukko 5. Arvioinnin rajausta kohdeväestön, arvioitavan lääkehoidon ja hoitovaihtoehtojen sekä lopputulosten suhteen.

	Raportoittavat tiedot
Väestö (P)	<ul style="list-style-type: none">Lääkkeen käyttöaihePotilaiden erityispiirteet (sairaudesta vaikeusaste, ikä, sukupuoli)Mahdolliset alaryhmät
Arvioitava lääkehoito (I)	<ul style="list-style-type: none">Lääkevalmisteen nimiVaikuttava aine ja määräLääkemuotoAnnostus ja antotapaLääkityksen tai hoidon kesto
Vertailuhoito tai -hoidot (C)	<ul style="list-style-type: none">Lääke<ul style="list-style-type: none">Vaikuttava aine ja määräLääkemuotoAnnostus ja antotapaLääkityksen kestoMuu kuin lääkehoito<ul style="list-style-type: none">Mahdollisimman tarkka kuvausHoidon kesto
Lopputulokset (O)	<ul style="list-style-type: none">TerveysvaikutuksetHaitatKustannuksetKustannusvaikuttavuus
(Aikahorisontti) (T)	<ul style="list-style-type: none">Esimerkiksi akuutin kohtauksen kesto tai loppuelämä
(Hoitoympäristö) (S)	<ul style="list-style-type: none">Esimerkiksi avohoito

5.2 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne

Tämän osa-alueen tavoitteena on koota taustatietoa arvioitavan lääkehoidon kohteena olevasta sairaudesta ja hoidon kohdeväestöstä Suomessa sekä arvioitavan lääkkeen ja sen vertailuhoidojen käytöstä sekä esittää tietoa merkittävistä tutkimusnäytön sovellettavuuteen vaikuttavista tekijöistä.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät. Jos terveysongelman ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanteen kuvailussa hyödynnetään rekisteritietoja, kuvataan myös rekisteritutkimuksessa käytetyt menetelmät tässä luvussa.

Tulokset

Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 6** arviointielementtien avulla.

Taulukko 6. Arviointielementit, joita käytetään terveysongelman ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanteen kuvauksessa. Kysymykset on suomennettu ja muokattu EUnetHTA:n arvioinnin ydinmallin (HTA Core model) arviointielementeistä. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
A0001*	Käyttöaihe	Mikä on arvioitavan lääkkeen/lääkeriikryhmän käyttöaihe?	Mahdollisimman tarkka luokittelu arviointikysymystä vastaavalle lääkkeen käyttöarikoitukselle. Myös käyttöaiheen tautiluokitus (esimerkiksi ICD-10-luokka) tulee raportoida. Kuvaile lyhyesti hoidettava sairaus.	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 väestöstä kuuluu hoidon kohderyhmään? Jos suomalaista näyttöä ei ole saatavilla, käytetään kansainvälisten tutkimusten tuloksia.	Alkuperäistutkimukset Rekisterit ja tilastot
A0008*	Käyttöaihe	Millainen on terveysongelman sairaustaaka?	Esimerkiksi sairaudesta johtuva kuolleisuus, invaliditeetti, menetetyt elinvuodet tai DALY (toimintakykyiset elinvuodet) / QALY (laatupainotetut elinvuodet) 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 ilmaantuminen, sairauskohtainen kuolleisuus, elinajanodote, terveyteen liittyvä elämänlaatu, sairauden uusiutumisen tai oireiden voimakkuus.	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
A0012	Käyttö	Onko arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen käytössä alueellisia eroja?	Eroja alueiden välillä kansallisesti. Tapauskohtaisesti voidaan käsitellä myös eroja kansainvälisesti.	Lääkkeiden käyttötutkimukset ja hoitokäytäntötutkimukset Rekisterit ja tilastot Asiantuntija-arviot
A0023	Nykyiset hoitokäytännöt	Mitkä ovat sairauden/terveydentilan tämänhetkiset määrittämissä hoitosuosituksen mukaan ja käytännössä?	Käytössä olevat taudinmäärittämissä menetelmät ja mahdolliset taudinmäärittämissä kriteerit sekä luettelo merkittävistä hoitosuosituksista.	Suomalaiset hoitosuositukset Asiantuntija-arviot
A0024*	Nykyiset hoitokäytännöt	Miten sairauden/terveydentilan hoitotällä hetkellä toteutetaan hoitosuosituksen 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	Eroako hoidon toteutus sairauden eri vaiheissa?	Sairauden edetessä ja sairauden eri vaikeusasteissa.	Suomalaiset hoitosuositukset Alkuperäistutkimukset Asiantuntija-arviot

5.3 Arvioitavan lääkehoidon kuvaus

Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvata arvioitava lääke ja sen vertailuhoidot.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät.

Tulokset

Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 7** arviointielementtien avulla.

Taulukko 7. Arviointielementit, joita käytetään hoitovaihtoehtojen ja niiden ominaisuuksien kuvauksessa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
B0001*	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Mitä ovat arvioitava lääke ja vertailuhoidot?	<ul style="list-style-type: none"> • lääkevalmisteen nimi • vaikuttavat aineet ja niiden määrät • lääkemuoto • annostus ja antotapa • lyhyt kuvaus vaikutusmekanismista <p>Muiden kuin lääkehoitojen mahdollisimman tarkka määrittäminen.</p>	Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot (erityisesti annostuksessa)
B0002*	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Miksi arvioitavaa lääkettä käytetään?	<p>Kuvaus siitä, miten arvioitavan lääkkeen odotetaan eroavan vertailuhoidoista (esimerkiksi hoitoon sitoutuminen)?</p> <p>Jos arvioitavan lääkkeen hoitovaihtoehtojensa, turvallisuudessa tai kustannusvaikuttavuudessa odotetaan olevan eroja, tulee tämän kysymyksen kohdalla viitata seuraaviin arviointiraportin osaluokkiin: "kliininen vaikuttavuus", "turvallisuus", "taloudellinen arviointi".</p>	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Alkuperäistutkimukset
B0003 sis. F0001	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Millon arvioitava lääke ja vertailuhoidot on kehitetty tai otettu käyttöön terveydenhuollossa? Onko kyseessä uusi lääkeinnovaatio?	Myös muissa käyttöaiheissa kuin arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheissa.	Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Viranomaisen toimittamat tiedot
B0005*	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Missä arvioitavaa lääkettä ja vertailuhoidoja käytetään?	Perusterveydenhuollossa, erikoissairaanhoidossa?	Valmisteyhteenveto Asiantuntija-arviot
B0012* sis. G0003	Koulutus ja informaatio	Millainen pätevyys, koulutus ja laadunvarmistus arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidojen käytössä tarvitaan?	Koulutusmateriaali, henkilökohtainen tai ryhmäkoulutus, koulutuksen sisältö, kouluttajien pätevyys, koulutuksen kesto (mukaan lukien erikoistuminen)?	Valmisteyhteenveto Asiantuntija-arviot Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset
B0014* sis. F0006, H0008	Koulutus ja informaatio	Millaista koulutusta ja informaatiota arvioitavaa lääkettä tai vertailuhoidoja käyttävä potilas tai potilaan omaiset tarvitsevat?	Koulutusmateriaali, henkilökohtainen tai ryhmäkoulutus, koulutuksen määrä ja pituus, kouluttajien pätevyys? Kuka huolehtii potilaiden kouluttamisesta?	Asiantuntija-arviot Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
B0015	Koulutus ja informaatio	Minkälaista informaatiota hoidon kohderyhmän ulkopuoliset potilaat tai väestö tarvitsevat arvioitavasta lääkkeestä ja vertailuhoidosta?	Koulutusmateriaali?	Valmisteyhteenveto Asiantuntija-arviot Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot

5.4 Kliininen vaikuttavuus

Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvata tutkimusnäyttö, joka liittyy arvioitavan lääkkeen hoitovaikutuksiin suhteessa vertailulääkkeisiin arvioinnin kohdeväestön hoidossa.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät. Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa käytetyt menetelmät voidaan raportoida seuraavien väliotsikoiden avulla (**taulukko 8**).

Taulukko 8. Väliotsikot, joita käytetään ”kliininen vaikuttavuus”-osa-alueen menetelmien raportoinnissa sekä luettelo arviointiraportin liitteeseen sisällytettävistä asioista.

Väliotsikko	Arviointiraportin liitteeseen sisällytettävät asiat
Kelpoisuuskaiteerit	
Kirjallisuushaku	eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat
Artikkelien valinta ja tiedon poiminta	lista artikkeleista, jotka on hylätty kirjallisuuskatsauksesta alkuperäisartikkelin lukemisen jälkeen
Validiteetti	taulukko yksittäisten tutkimusten validiteetin arvioinnista
Sovellettavuus	
Näytön synteesi	
Muut analyysit ¹	

¹ esimerkiksi alaryhmäanalyysit, meta-regressio, epäsuora vertailu, verkostometa-analyysi

Jos osa-alueessa hyödynnetään julkaistuja kirjallisuuskatsauksia tai arviointiraportteja, voidaan **taulukossa 8** luetellut väliotsikot jakaa edelleen kolmeen osaan:

- kuvaus alkuperäisen katsauksen tai arviointiraportin lähestymistavasta
- arviointiryhmän kommentit alkuperäiseen katsaukseen tai arviointiraporttiin sekä kuvaus siitä, kuinka tulokset mahdollisesti muuttuivat päivityksen myötä
- arviointiryhmän lisäanalyysit.

Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa käytettyjen menetelmien raportointi noudattaa PRISMA-ohjeistusta (Equator network 2011). Jos arvioinnissa tehdään oma havaintotutkimus, noudatetaan sen menetelmien raportoinnissa STROBE-ohjetta (Equator network 2011).

Tulokset

Hoitovaikutuksia kuvaavat tulokset raportoidaan **taulukon 9** arviointielementtien avulla. Jokaisen arviointielementin kohdalla kuvataan erikseen kaikkien arvioinnissa mukana olevien tutkimusten tulokset sekä niiden synteesi (kuvaileva synteesi tai meta-analyysi).

Jos osa-alueessa hyödynnetään julkaistuja kirjallisuuskatsauksia tai arviointiraportteja, voidaan tulosten raportointi jakaa edelleen kahteen osaan:

- alkuperäisen katsauksen tulokset
- arviointiryhmän lisäanalyysien tulokset.

Liitteeseen 3 on koottu esimerkkitaulukkoja, joiden avulla osa-alueen tuloksia voidaan raportoida.

Taulukko 9. Arviointielementit, joita käytetään kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
FIN0001*	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset	Mitä tutkimuksia otettiin kliinisen vaikuttavuuden arviointiin?	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset raportoidaan seuraavien väliotsikoiden avulla: – Tutkimusten valinta (sisältää vuokaavion) – Tutkimusten kuvailu – Järjestelmälliset katsaukset ja menetelmien arviointitutkimukset • Satunnaistetut kokeet • Havaintotutkimukset Jos arvioinnissa on tehty epäsuora vertailu tai verkostometa-analyysi, esitetään aineistosta rakennettu tietoverkosto graafisesti ”tutkimusten kuvailu” -luvussa.	Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin tulosten raportoinnissa noudatetaan 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 käytetään esimerkiksi Cochrane-keskuksen Risk of bias -työkalua (Higgins ja Green 2011).
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).	Sovellettavuuden arvioinnissa voidaan hyödyntää edellä kuvattua AHRQ:n lähestymistapaa.
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*	Sairaalloisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan oireiden ja löydösten voimakkuuteen ja esiintyvyyteen?		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0006*	Sairaalloisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan etenemiseen ja kliinisesti merkittävien seurannais tapahtumien ilmaantumiseen.		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus

Taulukko 9 (jatkuu). Arviointielementit, joita käytetään kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

D0010*	Vaikutus hoidon toteutukseen	Miten arvioitava lääke vaikuttaa sairaalahoidon tarpeeseen?	Arvioitavaan sairauteen tai terveydentilaan liittyvät sairaalahoitajaksot tai hoitajaksoiden pituus (esimerkiksi oireiden paheneminen, tautitapahtuma jne.). Ei koske lääkitykseen liittyvää sairaalahoidon tarvetta (kuten lääkkeen annostelu tai lääkitykseen liittyvät laboratoriotutkimukset).	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0011*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus yleiseen toimintakykyyn?	Käytetään validoituja toimintakyvyn mittareita.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0034*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus fyysiseen toimintakykyyn?	Käytetään validoituja toimintakyvyn mittareita.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0033*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus sosiaaliseen toimintakykyyn?	Käytetään validoituja toimintakyvyn mittareita.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
FIN0005*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus psyykkiseen toimintakykyyn?	Käytetään validoituja toimintakyvyn mittareita.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
FIN0006*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kognitiiviseen toimintakykyyn?	Käytetään validoituja toimintakyvyn mittareita.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0016*	Toimintakyky	Mikä on lääkkeen vaikutus päivittäisiin toimintoihin?	Käytetään validoituja toimintakyvyn mittareita.	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 tai työhönpaluuseen?		Kirjallisuuskatsaus Havaintotutkimus
D0015	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus aiempiin elinoloihin paluuseen?		Kirjallisuuskatsaus
D0017*	Potilastyytyväisyys	Kokevatko potilaat hyötывänsä arvioitavan lääkkeen käytöstä?	Potilaiden omiin arvioihin perustuva näkemys yleisestä tyytyväisyydestä hoitoon.	Kirjallisuuskatsaus
FIN0007*	Näytön aste	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten tulosten perusteella saadun näytön aste?	Näytön asteella tarkoitetaan sitä, voidaanko järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen ja näytön synteisiin perustuvia arvioita lääkkeen vaikutuksista pitää virheettöminä (Balshem 2011).	Näytön asteen arvioinnissa käytetään GRADE-lähestymistapaa (Guyatt 2008).

5.5 Turvallisuus

Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvata arvioitavan lääkkeen turvallisuutta suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohdeväestössä.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät. Jos ”turvallisuus” -osa-alueessa tehdään erillinen järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus, sen menetelmien raportoinnissa noudatetaan samoja peruseräotteita kuin ”kliininen vaikuttavuus” -osa-alueeseen.

Tulokset

Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulosten raportoinnissa noudatetaan samoja peruseräotteita kuin kliinisen vaikuttavuuden kirjallisuuskatsauksessa (luku 4.3). Haittoja kuvaavat tulokset raportoidaan taulukon 10 arviointielementtien avulla. Jokaisen arviointielementin kohdalla kuvataan yksittäisten merkityksellisten tutkimusten tulokset sekä niiden laadullinen synteesi.

Liitteessä 4 on esimerkkitaulukko, jonka avulla osa-alueen tuloksia voidaan raportoida.

Taulukko 10. Arviointielementit, joita käytetään turvallisuuden kuvauksessa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

	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 tahatonta vaikutusta, joka on kielteinen.	Julkinen arviointiraportti (EPAR) Valmisteyhteenvelo Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset
C0002*	Potilasturvallisuus	Onko haitta riippuvainen käytetystä annoksesta?	Haittojen ilmaantuvuus eri annoksilla (mukaan lukien tavanomaisesti käytetty annos) ja pitkäaikaisessa käytössä.	Ks. edellä
C0003*	Potilasturvallisuus	Mikä on haitan alkamisen ajan kohta?	Lääkkeen käytön aikana ilmaantuvat haitat (viiveettä, pian tai myöhään lääkkeen aloituksen jälkeen). Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen ilmaantuvat haitat (esimerkiksi vieroitusoireet).	Ks. 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?	Ks. 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 seurantarave?	Ks. edellä
C0008*	Potilasturvallisuus	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	Mukaan lukien lääke- ja lääkitysturvallisuus yksilön, hoidon kohderyhmän ja väestön näkökulmasta.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
Cxx1*	Potilasturvallisuus	Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	Eryistä huomiota kiinnitetään monilääkityihin iäkkäisiin. Onko todettu yhteisvaikutus suhteellinen vai ehdoton vasta-aihe lääkkeen käytölle?	Julkinen arviointiraportti (EPAR) Valmisteyhteenvelo SFINX-lääkeinteraktiotietokanta Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset
C0040	Ympäristöturvallisuus	Mitä ympäristöriskejä arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa?	Lääkkeen tai sen metaboliittien aiheuttamat ympäristöriskit (päästöt ympäristöön, arvio ympäristöriskeistä).	Alkuperäistutkimukset Valmisteyhteenvelo Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
C0060*	Turvallisuusriskien hallinta	Riippuuko arvioitavan lääkkeen turvallisuus lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta?	Esimerkiksi enterotabletti, depottabletti, infuusio.	Alkuperäistutkimukset Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Valmisteyhteenvelo Haittavaikutusrekisterit
C0061*	Turvallisuusriskien hallinta	Onko näyttöä siitä, että haittojen ilmaantumisessa erilaisilla terveydenhuollon organisaatioilla on eroja?	Joitakin 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 Valmisteyhteenvelo 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 (auringonvalolle altistuminen)?	Valmisteyhteenvelo Hoitosuosituks 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).	Valmisteyhteenvelo Hoitosuosituks 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 Valmisteyhteenvelo Asiantuntija-arviot

5.6 Taloudellinen arviointi

Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvata arvioitavan lääkehoidon kustannusvaikuttavuutta suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohdeväestössä.

Menetelmät

Raportoidaan taloudellisessa arvioinnissa käytetyt menetelmät esimerkiksi seuraavin väliotsikoin:

- näkökulma
- arvioinnin kohdeväestö
- aikahorisontti
- päätösanalyttinen malli
- diskonttaus
- analyysin keskeisimmät oletukset
- kustannukset
- terveysvaikutukset
- epävarmuuden arviointi ja herkkyysanalyysit
- alaryhmäanalyysit
- (informaation arvon analyysit)
- mallin paikkansapitävyyden arvioiminen.

Jos osa-alueessa hyödynnetään myyntiluvan haltijan toimittamaa taloudelliseen arviointiin liittyvää materiaalia, voidaan yllä luetellut väliotsikot jakaa edelleen kolmeen osaan:

- kuvaus myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä käytetystä lähestymistavasta
- arviointiryhmän lisäanalyysit
- arviointiryhmän kommentit.

Tulokset

Taloudellisen arvioinnin tulokset raportoidaan **taulukon 11** arviointielementtien avulla.

Jos osa-alueessa raportoidaan myyntiluvan haltijan toimittaman taloudellisen arvioinnin tulokset, voidaan tulosten raportointi jakaa seuraavasti:

- myyntiluvan haltijan toimittaman analyysin tulokset
- arviointiryhmän lisäanalyysien tulokset ja kommentit.

Liitteeseen 5 on lisäksi koottu esimerkkitaulukkoja, joiden avulla osa-alueen menetelmiä ja tuloksia voidaan raportoida.

Taulukko 11. Arviointielementit, joita käytetään taloudellisen arvioinnin tulosten raportoinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
FIN001*	Aiemmat taloudelliset arvioinnit	Onko arvioitavan lääkkeen taloudellista arvoa arvioitu aiemmin?	Lyhyt kuvaus aiempien kustannusvaikutusanalyysien tavoitteista, menetelmistä ja perustuloksista.	Kirjallisuuskatsaus
FIN002*	Kustannukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut kustannukset?	Perusanalyysin tulokset. Kustannukset taulukkona, joka sisältää kokonaiskustannukset sekä kustannukset jaoteltuna selvityksen kannalta merkittäviin kokonaisuuksiin (esimerkiksi vertailtavien valmisteiden lääkekustannukset, muut lääkekustannukset, sairaalahoidon kustannukset ja avohoidon kustannukset). Tulokset, joissa on huomioitu mahdolliset epäsuorat kustannukset (esimerkiksi tuottavuuskustannukset tai aikakustannukset) esitetään erillään.	Taloudellinen arviointi
FIN003*	Terveysvaikutukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut terveysvaikutukset?	Perusanalyysin tulokset. Terveysvaikutukset taulukkona, joka sisältää tulokset jaoteltuna selvityksen kannalta merkittäviin kokonaisuuksiin.	Taloudellinen arviointi
E0006*	Inkrementaalinen kustannusvaikutavuus	Mikä on arvioitavan lääkkeen inkrementaalinen kustannusvaikutavuussuhde (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin?	Perusanalyysin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen terveysvaikutuksista ja kustannuksista sekä keskimääräisinä odotettuina hyötyinä ja -kustannuksina että lisähyötyinä ja kustannuksina taulukkomuodossa.	Taloudellinen arviointi
FIN004*	Parametripävarmuus	Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikutavuusanalyysin tuloksiin?	Kustannus- ja vaikuttavuusestimaattien yhteisvaihtelun hajontapilvet kustannusvaikutavuustasolla, kustannusvaikutavuuden hyväksytävyysskäyrät ja/tai kustannusvaikutavuuden hyväksyttävyyssrintama.	Probabilistinen herkkyysanalyysi
FIN005*	Parametripävarmuus	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin muuttujien arvoissa, tiedonlähteissä tai jakaumaoleuksissa vaikuttavat kustannusvaikutavuusanalyysin tuloksiin?	Parametripävarmuutta käsittelevien herkkyysanalyysien tulokset.	Probabilistinen tai deterministinen herkkyysanalyysi
FIN006*	Rakenteellinen epävarmuus	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin rakenteessa tai käytetyissä tilastomenetelmissä vaikuttavat kustannusvaikutavuusanalyysin tuloksiin?	Rakenteellista epävarmuutta käsittelevien herkkyysanalyysien tulokset.	Deterministinen tai probabilistinen herkkyysanalyysi
FIN007*	Menetelmäepävarmuus	Miten muutokset analyysin menetelmällisissä ratkaisuissa vaikuttavat kustannusvaikutavuusanalyysin tuloksiin?	Menetelmäepävarmuutta käsittelevien herkkyysanalyysien tulokset. Tällaisia voivat olla esimerkiksi muutokset analyysin näkökulmassa, diskonttokorossa tai tarkasteltavassa ajanjaksossa.	Deterministinen herkkyysanalyysi
FIN009*	Alaryhmäanalyysi	Onko arvioitavan lääkkeen kustannusvaikutavuus erilainen eri potilasryhmissä?	Alaryhmien määrittelyssä voidaan hyödyntää luvussa "Kliininen vaikuttavuus" tunnistettuja vaikutusta muovaavia tekijöitä. Niiden avulla voidaan määrittellä potilasryhmiä, jotka hyötyvät hoidosta eri tavalla. Muovaavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi ikä, sukupuoli, sairauden vaikeusaste tai genotyyppi.	Päätösanalyttinen mallinnus
FIN010*	Mallin paikkansäpitävyys	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 paikkansäpitävyys	Kuinka hyvin mallin tuottamat arviot vastaavat tutkimusnäyttöä?	Missä määrin mallin avulla tuotetut arviot odotetuista kustannuksista ja terveysvaikutuksista vastaavat tutkimusnäyttöä?	
FIN012	Tutkimusnäytön tarve	Onko lisänäytön keräämiselle merkittävää tarvetta?	Jos näyttö on epätarkkaa, voidaan lisätutkimuksen tarpeen arvioinnissa hyödyntää niin sanottuja Informaation arvon analyysijä.	Informaation arvon analyysi
FIN013	Tutkimusnäytön tarve	Millaista lisänäyttöä tarvitaan päätöksenteon tueksi?	Mistä päätösanalyttiseen malliin mukaan otetuista muuttujista ja muuttujaryhmistä tarvitaan lisää näyttöä?	Informaation arvon analyysit

5.7 Eettinen arviointi

Tämän osa-alueen tavoitteena on käsitellä arvioitavan lääkeshoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä eettisiä näkökohtia suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohdeväestössä.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät.

Tulokset

Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 12** arviointielementtien avulla.

Taulukko 12. Arviointielementit, joita käytetään eettisessä arvioinnissa. Kysymykset on suomennettu EUnetHTA:n arvioinnin ydinmallin arviointielementeistä (Saarni 2010). Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

ID	Osa-alue	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
F0002*	Eettinen arviointi	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Haastaako lääke joitakin uskonnollisia, kulttuurisia tai moraalisia arvoja tai vakaumuksia? Muuttaako se olemassa olevia sosiaalisia suhteita?	Mahdollisten ristiriitojen tunnistaminen esim. geeniterapiat. Esimerkiksi "Lääkkeen A käyttöönotto saattaa herättää vastustusta vakaumuksen X omaavilla henkilöillä verrattuna lääkkeen B käyttöönottoon."	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi Potilashaastattelu
F0003*	Eettinen arviointi	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Minkälaisia tunnistamattomia tai tahattomia seurauksia lääkkeellä ja sen käyttöönotolla voi olla eri osapuolille?	Esimerkiksi väärinkäyttöpotentiaalinen arviointi, doping, vaaranuuko potilaan intimitettisuoja lääkkeen apteekista jakelun yhteydessä, esim. opioidikorvaushoito (lääkitys kotiin vrt. haettava joka päivä).	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0004*	Eettinen arviointi	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Uhkaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö potilaiden itsemääräämisoikeutta?	Esimerkiksi lääkeimplantit	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0005*	Eettinen arviointi	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Käytetäänkö lääkettä potilaille, jotka ovat erityisen haavoittuvaisia itsemääräämisoikeuden suhteen?	Esimerkiksi lasten ja kehitysvammaisten lääkkeet. Jos lääkeshoidoilla ei ole tässä suhteessa eroa, kysymys ei ole merkityksellinen yksittäisessä arviossa.	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0007*	Eettinen arviointi	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Haastaako tai muuttaako lääkkeen käyttöönotto ammatillisia arvoja, ammattietiikkaa tai perinteisiä ammattirooleja?	Esimerkiksi eri lääkemuotoihin (implantti) tai lääkkeen reseptistatukseen liittyvä eettinen ongelma.	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0008*	Eettinen arviointi	Ihmisarvon kunnioitus (Digniteetti)	Vaikuttaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö ihmisarvon kunnioitukseen?	Esimerkiksi psyykenlääkkeiden käyttöön, haittavaikutusten ilmenemiseen tai lääkkeen julkiseen annosteluun mahdollisesti liittyviä eettisiä näkökohtia.	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi Potilashaastattelu
F0017*	Eettinen arviointi	Vaikutus	Mitkä lääkkeen käytön päämäärät ja tulosmuuttajat ovat tärkeimpiä ja miten niitä tulisi arvioida?	Voidaan sulauttaa muiden osa-alueiden kanssa tai käsitellä tässä yhteydessä erillisenä kysymyksenä.	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi Potilashaastattelu

5.8 Organisaatoriset tekijät

Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä organisatorisia vaikutuksia. Lääkehoitoon liittyvien organisatoristen tekijöiden arviointi tehdään suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohdeväestössä ja käyttöaiheessa.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät.

Tulokset

Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 13** arviointielementtien avulla.

Taulukko 13. Arviointielementit, joita käytetään organisatoristen tekijöiden arvioinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*).

ID	Osa-alue	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
G0001*	Organisaatoriset	Prosessi	Minkälaisia vaikutuksia lääkkeellä on työnkulkuun ja potilasvirtaan?	Esim. lääkemuodon (injektio vs. tabletti), alkuvaiheen tai pitkäaikaikäskäytön seurantarpeen vaikutukset työvoiman tarpeeseen.	Asiantuntija-arviot Hoitosuositukset Erilliset selvitykset hoidon järjestämisestä
G0002	Organisaatoriset	Prosessi	Minkälainen on potilaan ja omaisten osuus hoidon toteuttamisessa?	Lääkkeiden antamiseen ja hoidon seurantaan liittyvät kysymykset vrt. myös elementtiin H0002.	Asiantuntija-arviot Potilashaastattelu
G0004	Organisaatoriset	Prosessi	Minkälaista yhteistyötä ja tiedotusta toimenpiteistä tarvitaan?	Hoitoketjun työn sujuvuuden ja informaatiokulun varmistaminen.	Valmisteyhteenvedot Asiantuntija-arviot Hoitosuositukset Erilliset selvitykset hoidon järjestämisestä
G0005* sis. F0012	Organisaatoriset	Rakenne	Mitä seuraamuksia lääkkeen käyttöönotosta on hoidon hajauttamiseen tai keskittämiseen?	Tässä voidaan viitata myös elementtiin B0005 (missä lääkettä käytetään). Sairaalalääkkeissä hoidon toteuttamispaikat.	Asiantuntija-arviot Erilliset selvitykset hoidon järjestämisestä
G0006* sis. B0007, B0008	Organisaatoriset	Rakenne	Mitä investointeja tarvitaan (tarvikkeita tai tiloja)?	Esim. laitteita, erityisiä tiloja, tietokoneohjelmia tms., joita tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytössä tai käyttökuntoon saattamisessa.	Valmisteyhteenvedot, Asiantuntija-arviot Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
G0009* sis. I0011, I0012	Organisaatoriset	Johtaminen	Kuka päättää, ketkä potilaat saavat uuden lääkkeen ja millä perusteella? Onko lääke yhtäläisesti saatavilla kaikille kansalaisille? Onko lääke korvattava?	Onko päätöksenteon asteella tai kriteereillä vaihtelua esim. alueellisesti? Onko käytössä esim. diagnostisia testejä, jotka ohjaavat hoidonvalintaa? Korvattavuus?	Valmisteyhteenvedot Asiantuntija-arviot Erilliset selvitykset hoidon järjestämisestä
GXXY* sis. B0010, B0011	Organisaatoriset	Rakenne	Minkälaisia valvonta- ja seurantajärjestelmiä tarvitaan?	Mitä tietoja pitäisi kerätä, esimerkiksi kliinisiä indikaatioita, erityisiä väestöryhmiä, laboratorioarvoja? Onko olemassa olevia rekistereitä, joita tulisi käyttää tai pitäisikö perustaa uusi rekisteri?	Valmisteyhteenvedo Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Lainsäädäntö

5.9 Sosiaaliset tekijät

Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä sosiaalisia näkökohtia lähinnä potilaan ja hänen lähipiirinsä näkökulmasta. Lääkehoitoon liittyvien sosiaalisten tekijöiden arviointi tehdään suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohdeväestössä ja käyttöaiheessa. Yksilöön liittyviä tekijöitä tarkastellaan myös osa-alueissa ”kliininen vaikuttavuus”, ”turvallisuus”, ”taloudellinen arviointi” ja ”eettinen arviointi”. Soveltuvien osien näiden osioiden tulokset sulautetaan tähän osioon.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät.

Tulokset

Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 14** arviointielementtien avulla. Tulokset voi esittää teema-alueittain ottaen huomioon raportin muut osa-alueet päällekkäisyyksien välttämiseksi.

Taulukko 14. Arviointielementit, joita käytetään sosiaalisten tekijöiden arvioinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit).

	Osa-alue	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
H0002	Sosiaaliset	Tärkeät elämän osa-alueet	Kuka potilaan lisäksi on tärkeä osapuoli, johon lääkkeen käyttö saattaa vaikuttaa?	Esim. omaishoitajat, vrt. myös elementti G0002. Vastaukset voi mahdollisesti sulauttaa.	Kirjallisuuskatsaus Potilashaastattelu
H0004* sis. H0001	Sosiaaliset	Tärkeät elämän osa-alueet	Mihin potilaan elämän tärkeisiin osa-alueisiin lääkkeen käyttöönotto voi aiheuttaa muutoksia ja miten?	Sisältää arviointielementin H0001.	Kirjallisuuskatsaus Potilashaastattelu
H0005	Sosiaaliset	Tärkeät elämän osa-alueet	Minkälaisia muutoksia lääkkeen käyttöönotto ja käyttö aiheuttaa potilaan fyysiseen ja psyykkiseen toimintakykyyn elämän tärkeillä osa-alueilla?	Elementti voi olla merkityksellinen, jos nämä eivät ole olleet PICO(TS):ssa tulosmuuttujina mutta ovat merkittäviä (vrt. F0017).	Kirjallisuuskatsaus Potilashaastattelu
H0006	Sosiaaliset	Yksilö	Miten potilaat ja muut tärkeät osapuolet reagoivat lääkkeen käyttöönottoon?	Lääkkeiden käyttöön liittyvät psykososiaaliset kysymykset potilaan ja omaisten osalta esim. turvattomuus, stigmat, tyytyväisyys ym. Voidaan mahdollisesti sisällyttää elementteihin F0002-4, F0008.	Kirjallisuuskatsaus Potilashaastattelu
H0009	Sosiaaliset	Kommunikaatio	Mitkä tekijät vaikuttavat potilaan päätöksentekoon hoitoa valittaessa?	Informaatiolähteet, lääkehoidon toteutus, vaikutukset.	Kirjallisuuskatsaus Potilashaastattelu

5.10 Juridiset tekijät

Juridisten tekijöiden käsittely ja raportointi sulautetaan muihin osa-alueisiin.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt menetelmät.

5.11 Arviointiraportin päivittäminen

Arvioidaan raportin päivittämistarve.

5.12 Arviointiryhmän sidonnaisuudet

Koostetaan arviointiryhmän sidonnaisuuksien ilmoittamislomakkeella ilmoittamat tiedot.

5.13 Lähteet

Käytetyt lähteet esitetään lähdeluettelossa jaoteltuina osa-alueittain aakkosjärjestyksessä.

5.14 Executive summary

Arviointiraportista kirjoitetaan englanninkielinen kooste.

5.15 Liitteet

Arviointiraportissa mainitut liitteet.



6. LÄHTEET

1. JOHDANTO

- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. 3. painos. Oxford University Press, 2005.
- EUnethHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu 3.1.2012]. www.eunethta.net.
- 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.
- Higgins JPT, Green S, toim. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Päivitetty maaliskuussa 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org.
- Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta (593/2009).

3. ARVIOINNIN TAVOITE JA OSA-ALUEET (kirjallisuutta)

- EUnethHTA. Draft Guideline. Outcomes: Clinical Outcomes. (Julkaisematon tieto)
- EUnethHTA: Draft Guideline. Surrogate Markers. (Julkaisematon tieto)
- EUnethHTA: Draft Guideline. Composite endpoints. (Julkaisematon tieto)
- EUnethHTA: Draft Guideline. Outcomes: Safety. (Julkaisematon tieto)
- EUnethHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu 21.02.2011]. www.eunethta.net.
- EUnethHTA 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 (kirjallisuutta)

- EUnethHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu 21.02.2011]. 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.
- Moher B, Brooks J, Clark MA, Crown W, Davey P, Hutchins D ym. A checklist for retrospective database studies – Report of the ISPOR task force on retrospective databases. *Value Health*. 2003;6:90–97.
- Rekisteritutkimuksen tukikeskus ReTKi. <http://retki.stakes.fi/FI/index.htm>.

4.2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON KUVAUS (kirjallisuutta)

- EUnethHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu 21.02.2011]. 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, Sakarovich 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&url=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*. 2011a;64:407-415.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, ym. The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011b;64:1294-302.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, ym. The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011c;64:1303-10.
- Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, ym. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011d;64:1283-93.
- Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, ym. GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011e;64:1277-82.

- Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, ym. The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011f;64:1311-6.
- Higgins JPT, Green S, toim. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Päivitetty maaliskuussa 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org.
- Hoaglin D, Hawkins N, Jansen J, Scott D, Itzler R, Cappelleri J, 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.
- Milka-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.
- Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl E, Mejza F ym. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:e1553. doi:10.1136/bmj.e1553.
- Wang R, Lagakos S, Ware J, Hunter D, Drazen J. Statistics in Medicine – Reporting of Subgroup Analyses in Clinical Trials. *New England Journal of Medicine* 2007; 357:2189-2194.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, ym. The Newcastle–Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Siteerattu 18.7.2011]. Ottawa Hospital Research Institute 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 5.1.0* [Päivitetty maaliskuussa 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. 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;271:1615-9.
- Stakes, Lääkehoidon kehittämiskeskus ROHTO. Potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanasto. Stakes, Työpapereita. 2006;28:1-11. www.stakes.fi/FI/Julkaisut/verkkokulkaisut/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 University Press.
- Eddy DM. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices. Task Force WG – part 4. (DRAFT)
- Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ*. 1996;313(7052):275–83.
- Lääkkeiden hintalautakunnan hakemusohje terveystaloudellisesta selvityksestä. Terveystaloudellisen selvityksen laatiminen lääkevalmisteiden korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen. www.stm.fi/stm/neuvottelukunnat/hila/yritykset.
- Mauskopf J, Sullivan S, Annemans L, Caro J, Mullins C, Nuijten M, ym. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices - budget impact analysis. *Value Health* 2007;10:336-47.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal [Päivitetty kesäkuussa 2008]. National Institute 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 kustannusvaikuttavuusanalysejä hyödyntää Suomessa? *Suomen Lääkärilehti* 2008;38:3116–3117.
- Philips Z, Ginely L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, ym. 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.

4.6. EETTINEN ARVIOINTI (kirjallisuutta)

- Saarni S. Vaikuttavuuden huomiointi terveydenhuollon päätöksenteossa – Eettinen analyysi. *Terveyden ja Hyvinvoinnin laitos, Tutkimus 40*, Helsinki 2010.

4.8. SOSIAALISET TEKIJÄT (kirjallisuutta)

- Hämeen-Anttila K, Katajavuori N, toim. *Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön*. 1. painos. Tampere: Helsinki University Press / Palmenia; 2008.

7. LIITTEET

LIITE 1. Taloudellinen arviointi -tarkistuslista kustannusvaikuttavuusanalyysien laadun arviointiin

Esimerkkitaulukko: Tarkistuslista kustannusvaikuttavuusanalyysien laadun arviointiin (mukailien Drummond ja Jefferson 1996, CRD 2009).

Kysymys
Tutkimusasetelma
1. Esitettiinkö taloudellisen arvioinnin tutkimuskysymys?
2. Onko tutkimuskysymyksen taloudellinen merkitys raportoitu?
3. Onko analyysin näkökulma selkeästi ilmaistu ja perusteltu?
4. Onko vertailuhoidojen valinta perusteltu?
5. Onko vertailuhoidot kuvattu riittävän tarkasti?
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 (esim. henkilöstö, hoitoväline) raportoitu sekä määrät että yksikkökustannukset?
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 päätösanalyttisen mallin yksityiskohdat kuvattu?
21. Onko päätösanalyttisen 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 herkkyysanalyysissä käytetyt menetelmät kuvattu?
28. Onko herkkyysanalyysissä käytettyjen muuttujien valinta perusteltu?
29. Onko herkkyysanalyysissä käytettyjen parametrien vaihteluvälit kuvattu?
30. Onko inkrementaalissa 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?

Liite 2. Arvioinnin tavoitteet – esimerkki raportointiin

Esimerkkitaulukko: Luettelo mahdollisista hoitovaihtoehdoista ja perustelut vertailuhoidon valinnalle. Vertailuhoidon valinta perustuu ensisijaisesti suomalaisiin hoitosuosituksiin, suomalaisten asiantuntijoiden yhteisymmärrykseen tai erikoislääkäriyhdistyksen kannanottoon sekä suomalaisiin kulutustietoihin (rekisterit ja tilastot).

	Hoitovaihtoehdot	Perustelut ja lähdeviitteet
Luettelo kaikista mahdollisista hoitovaihtoehdoista	<ul style="list-style-type: none">• Lääke<ul style="list-style-type: none">o Vaikuttava aine ja määräo Lääkemuotoo Annostus ja antotapao Lääkityksen kesto• Muu kuin lääkehoito<ul style="list-style-type: none">o Mahdollisimman tarkka kuvauso Hoidon kesto	
Mukaan otetut hoitovaihtoehdot		
Poissuljetut hoitovaihtoehdot		

Liite 3. Kliininen vaikuttavuus – esimerkkejä tulosten raportointiin

VALIDITEETTI

Yksittäisten tutkimusten validiteetin arviointi raportoidaan arviointiraportin liitteessä (luku 4.3). Yhteenvedo arviointiin mukaan otettujen alkuperäistutkimusten validiteetista voidaan raportoida alla olevan taulukon avulla.

Esimerkkitaulukko: Yhteenvedo tutkimusten validiteetista (Higgins ja Green 2011).

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

⊕ = 'harha epätodennäköinen'; ⊖ = 'harha todennäköinen'; ? = 'harhan todennäköisyys epäselvä'

SOVELLETTAVUUS

Vaikutusta muovaavien ja sovellettavuuteen vaikuttavien tekijöiden tunnistamisessa ja luokittelussa voidaan hyödyntää alla olevaa taulukkoa.

Esimerkkitaulukko: Tekijät, jotka saattavat rajoittaa tutkimusten tulosten sovellettavuutta (mukailen Atkins ym. 2011).

	Sovellettavuuteen mahdollisesti vaikuttavat tekijät	Perustelut
Väestö	<ul style="list-style-type: none"> Tutkimusväestön ominaispiirteet, jotka saattavat vaikuttaa kirjallisuuskatsauksessa tunnistettujen tutkimusten sovellettavuuteen. Esimerkiksi ikä, sukupuoli, muut sairaudet, sairauden vaikeusaste, taustariski. 	<ul style="list-style-type: none"> Miltä osin nämä ominaispiirteet tunnetaan suomalaisessa kohdeväestössä (huom! tutkimusten kelpoisuus-kriteerit tai poissulkukriteerit)?
Arvioitava lääkehoito	<ul style="list-style-type: none"> Arvioitavan lääkkeen ominaispiirteet, jotka saattavat vaikuttaa kirjallisuuskatsauksessa tunnistettujen tutkimusten sovellettavuuteen. Esimerkiksi annostus, lääkityksen kesto, hoitoon sitoutuminen, liitännäishoidot. 	<ul style="list-style-type: none"> Käytetäänkö arvioitavaa lääkehoitoa Suomessa samalla tavalla kuin tutkimuksissa?
Vertailuhoito/-hoidot	<ul style="list-style-type: none"> Vastaavatko tutkimuksen vertailuhoidot suomalaista hoitokäytäntöä? 	<ul style="list-style-type: none"> Mikä on tavanomainen ja hoitosuosituksen mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto Suomessa? Kuinka vertailuhoito on käytössä Suomessa?
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none"> Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen merkittävimmät kliiniset hyödyt ja haitat? Onko mitattu lyhyen vai pitkän aikavälin vaikutuksia? Onko tulosmuuttujina käytetty korvikemuuttujia vai kliinisiä tapahtumia? 	<ul style="list-style-type: none"> Onko tutkimuksissa tutkittu vaikutusta (potilaiden kannalta) merkittäviin lopputulostapahtumiin? Kuinka pitkään lääkehoitoa tarvitaan, onko tutkittu riittävän pitkällä aikavälillä?
Hoitoympäristö	<ul style="list-style-type: none"> Vastaako tutkimuksen hoitoympäristö suomalaista hoitoympäristöä? 	

Yhteenveto arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuudesta voidaan raportoida esimerkiksi alla olevan taulukon avulla.

Esimerkkitaulukko: Yksittäisten tutkimusten tulosten sovellettavuus.

Sovellettavuuteen mahdollisesti vaikuttava tekijä	Tutkimus 1 (potilasmäärät/hoitoryhmä)	Tutkimus 2 (potilasmäärät/hoitoryhmä)	Tutkimus 3 (potilasmäärät/hoitoryhmä)	Suomalainen kohdeväestö
Tekijä 1 (esim. ikä)				
Tekijä 2 (esim. sukupuoli)				
Tekijä 3 (esim. liitännäissairaudet)				
Tekijä 4 (esim. poissul-kukriteerit täyttävien potilaiden osuus)				
Tekijä 5 (esim. sisältävätkö tärkeimmät lopputulokset esim. kuolleisuuden, elämänlaadun jne. eriteltyinä)				
Tekijä 6 (esim. onko käytössä muita tärkeitä lopputuloksiin vaikuttavia liitännäishoitoja?)				

NÄYTÖN ASTE

Esimerkkitaulukko: Yhteenveto näytön asteesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä jaoteltuna lopputulosten mukaan (mukaillen Guyatt ym. 2010).

Lopputulos (Tutkimusten lkm, potilaiden lkm)	Tutkimus- tyyppi ¹	Tulokset		Laadun arviointi					
		Vaikutus ²	Näytön aste ³	Tutkimusten rajoitukset (validiteetti) ⁴	Tulosten yhtene- väisyys ⁴	Epäsuora vertailu ⁵	Sovellet- tavuus ⁴	Tulosten tarkkuus ⁴	Julkaisuhar- ha ⁶
esim. kokonais- kuolleisuus									
esim. sydän- ja verisuonitauti- kuolleisuus									
jne.									

¹ Satunnaistettu koe, havaintotutkimus

² Esim. RR (95 % CI), OR (95 % CI), SMD, jne.

³ korkea +++++, kohtalainen +++, matala ++ ja erittäin matala+

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)

LIITE 4. Turvallisuus - esimerkki tulosten raportointiin

Esimerkkitaulukko: Arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna.

Haitta	Haitta	Esiintyvyyssuure ¹	Tutkimustyyppi ²	Kuinka tieto haitoista kerättiin? ³
haitta 1 (esim. vakava verenvuoto)	viite 1	lääke A:		
	viite 2	lääke B:		
haitta 1 (esim. maksa-arvojen nousu)	viite 1	lääke A:		
	viite 2	lääke C:		
haitta 2 (jne.)	viite 3	lääke A: lääke B:		
jne.				

¹esimerkiksi ilmaantumistiheys, kumulatiivinen ilmaantuvuus (95 % luottamusväli)

²esimerkiksi satunnaistettu koe, kohortti- tai tapaus-verrokkitutkimus, tapausarja, tapausselostus

³esimerkiksi kyselylomake, päiväkirja, haastattelu. Kuka raportoi haitat (potilas/lääkäri/muu taho)? Oliko haittojen raportointi spontaania vai kysyttiin haitoista erikseen? Käytettiin avoimia vai suljettuja kysymyksiä?

LIITE 5. Taloudellinen arviointi - esimerkkejä menetelmien ja tulosten raportointiin

PÄÄTÖSANALYYTTISESSA MALLISSA KÄYTETTÄVIEN KUSTANNUSTEN JA TERVEYS-VAIKUTUSTEN RAPORTOINTI

Se, miten yksityiskohtaisesti voimavarojen käyttö ja kustannukset voidaan raportoida, riippuu siitä millä tarkkuudella voimavarojen käytön mittausta ja kustannuslaskenta on lähdekirjallisuudessa toteutettu. Arviointiraportin liitteenä raportoidaan resurssien käyttöön ja yksikkökustannuksiin liittyvät jakaumaoletukset ja jakauman parametrit.

Esimerkkitaulukko: Arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen käyttöön liittyvien voimavarojen käytön määrä ja yksikkökustannukset.

		Voimavarojen käytön määrä	Yksikkökustannus, €	Lähde
Arvioitava lääke	Lääkevalmiste			
	Annostelu			
	Hoidon seuranta			
	Matkakustannukset			
	yms.			
Vertailuhoito 1	Lääkevalmiste			
	Annostelu			
	Hoidon seuranta			
	Matkakustannukset			
	yms.			
Vertailuhoito 2	Lääkevalmiste			
	Annostelu			
	Hoidon seuranta			
	Matkakustannukset			
	yms.			
jne.				

Esimerkkitaulukko: Päätösanalyttisen mallin terveydentiloihin ja haittoihin liittyvät kustannukset.

	Kustannus, €	Lähde
Terveydentila 1		
Terveydentila 2		
jne.		
Haitta 1		
Haitta 2		
jne.		

Esimerkkitaulukko: Päätösanalyttisen mallin elämänlaatuun ja elämänlaatuvaikutuksiin liittyvät syötearvot.

	Utiliteetti/utiliteetin vähenemä	Lähde
Terveydentila 1		
Terveydentila 2		
jne.		
Haitta 1		
Haitta 2		
jne.		

Esimerkkitaulukko: Päätösanalyttisen mallin hoitovaikutusten syötearvot.

	Hoitovaikutusta kuvaavan parametrin estimaatti (esim. RR ja 95 % luottamusväli)	Lähde
Terveydentila 1		
Terveydentila 2		
jne.		
Haitta 1		
Haitta 2		
jne.		

Esimerkkitaulukko: Päätösanalyttisen mallin potilasryhmän ominaispiirteet.

Muuttuja	Arvo (tarkkuus)	Viite
Ikä		
Sukupuoli		
Taustariski 1		
Muita taustatietoja (BMI, kreatiniini, kolesteroli jne.)		

TALOUDELLISEN ARVIOINNIN TULOSTEN RAPORTOINTI

Aiemmat taloudelliset arvioinnit (FIN001)

Arvioinnin kannalta merkityksellisten, aiemmin julkaistujen taloudellisten arviointien tavoitteet, menetelmät ja perustulokset kuvataan lyhyesti esimerkiksi seuraavan taulukon avulla:

Esimerkkitaulukko: Aiempien taloudellisten arviointien kuvailu.

	Tutkimusväestö	Maa	Näkökulma	Tarkasteltava ajanjakso	Kustannukset	Terveys-vaikutukset	Tulokset	Rahoittaja
Viite 1								
Viite 2								
Viite 3								

Kustannukset (FIN002)

Taloudellisen arvioinnin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetuista kustannuksista voidaan raportoida esimerkiksi alla olevan taulukon avulla:

Esimerkkitaulukko: Arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut kustannukset.

	Arvioitava lääke € (95 % CI)	Vertailuhoito 1 € (95 % CI)	Vertailuhoito 2 € (95 % CI)
Lääkekustannukset			
Suorat terveydenhuollon kustannukset (muut kuin lääkekustannukset)			
Muut suorat kustannukset			
Tuottavuuskustannukset			
Kokonaiskustannukset ilman tuottavuuskustannuksia			
Kokonaiskustannukset			

Terveysvaikutukset (FIN003)

Taloudellisen arvioinnin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetuista terveysvaikutuksista voidaan raportoida esimerkiksi seuraavan taulukon avulla:

Esimerkkitaulukko: Arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut terveysvaikutukset.

	Elinäika (LY) (95 % luottamusväli)	Laatupainotettu elinäika (QALY) (95 % luottamusväli)
Arvioitava lääke		
Vertailuhoito 1		
Vertailuhoito 2 jne.		

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (E0006)

Taloudellisen arvioinnin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen kustannusvaikuttavuudesta voidaan raportoida esimerkiksi alla olevan taulukon avulla:

Esimerkkitaulukko: Perusanalyysin tulokset.

Vertailtavat hoitovaihtoehdot	Kokonaiskustannusten erotus, €	Elinajan erotus, LY	Laatupainotetun elinajan erotus, QALY	ICER, €/LY	ICER, €/QALY



KOMMENTOINTILOMAKE

Kommentoijan tiedot:

Nimi: _____

Organisaatio: _____

Pääasiallinen toimenkuva:

- Potilastyö
- Hallinto
- Tutkimus ja kehitys
- Hinnoittelu ja korvattavuus
- Kuluttaja
- Muu, mikä: _____

Yleiset kommentit: _____

Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:

Sivunumero	Rivinumero	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus

Annetut kommentit ovat julkisia. Kommenttikaavake pyydetään lähettämään sähköpostin liitetiedostona [päivämäärä] mennessä osoitteeseen: laakeHTA@fimea.fi.

LOMAKE ARVIOINTIAIHEIDEN EHDOTTAMISEEN FIMEALLE JA FINOHTALLE SEKÄ HOITOSUOSITUSAIHEIDEN EHDOTTAMISEEN KÄYPÄ HOITO -YKSIKÖLLE

Päiväys: _____

1. Ehdottajan tiedot

Nimi: _____

Työtehtävä / oppiarvo: _____

Organisaatio: _____

Sähköposti: _____

Puhelinnumero: _____

2. Ehdotus

2.1 Ehdotuksen otsikko: _____

2.2 Ehdotus koskee:

- Lääkehoitojen arviointia
- Muiden terveydenhuollon menetelmien kuin lääkehoitojen arviointia
- Arviointia, jossa vertaillaan lääkehoitoja ja muita terveydenhuollon menetelmiä keskenään
- Hoitosuosituksia

2.3 Ehdotuksen tausta (miksi kyseinen arviointi tai hoitosuositus pitäisi toteuttaa?): _____

3. Ehdotuksen tarkempi kuvaus

3.1 Kysymykset tai ongelmat, joihin arvioinnin tai hoitosuosituksen tulisi vastata

3.2 Minkä terveysongelman hoitoa, ennaltaehkäisyä tai diagnosointia ehdotus koskee?

(esimerkiksi edenneen munuaissyövän hoito tai MS-taudin hoito)

3.2.1 Onko olemassa potilasryhmiä, jotka tulisi käsitellä erikseen?

(esim. iäkkäät, potilaat, joilla on jo ollut tautitapahtuma (esim. sydänkohtaus), potilaat, joille muu lääkitys ei ole tehonnut, potilaat joiden tauti on edennyt)

3.3 Tarkempi kuvaus menetelmästä, jota ehdotetaan arvioitavaksi.

(esim. lääkkeistä kaupan nimi, lääkeaineen nimi tai lääkeaineryhmän nimi)

3.4 Minkä ennestään käytössä olevan menetelmän uusi menetelmä korvaisi?

3.5 Tärkeimmät lopputulokset (tulospaikkajut), joilla hoidon terveyshyötyjä ja haittoja tulisi mitata?

(esim. kuolleisuus, terveyteen liittyvä elämänlaatu, tautitapahtumien ilmaantuminen)

4. Lisätietoja

4.1 Onko odotettavissa, että arvioinnin tai hoitosuosituksen julkaiseminen muuttaisi suomalaisia hoitokäytäntöjä?

4.2 Onko ehdotettua aihetta arvioitu aikaisemmin Suomessa?

4.3 Onko ehdotetusta aiheesta tuoreita, muissa maissa julkaistuja arvioita, katsauksia tai hoitosuosituksia tai muuta oleellista tutkimusnäyttöä (luettelo kirjallisuusviitteistä)?

4.4 Onko kyseisen terveysongelman hoidossa tai menetelmän käytössä eroja maamme sisällä?

4.5. Millä aikataululla arviointitieto tarvittaisiin?

4.6 Muita kommentteja

5. Aihe-ehdotusten tärkeysjärjestykseen asettamisessa käytetyt taustatiedot

Kaikkia ehdotettuja aiheita ei todennäköisesti voida arvioida. Fimealle ehdotettujen lääkeaiheiden tärkeysjärjestykseen asettamisessa huomioidaan seuraavat tekijät:

- väestön tai terveydenhuollon tiedontarve
- ehdotuksen kohteena olevan terveysongelman yleisyys ja sen aiheuttama sairaustaakka
- ehdotuksen kohteena olevan lääkehoidon taloudelliset vaikutukset
- ehdotuksen kohteena olevan terveysongelman hoitokäytännöissä havaittu epätarkoituksenmukainen vaihtelu (alueiden tai sosiaalisten ryhmien välillä)
- ehdotuksen kohteena olevan lääkehoidon odotetut vaikutukset kyseisen terveysongelman hoitokäytäntöihin
- mahdollisuus tuottaa arviointinäyttöä oikea-aikaisesti.

Ehdotuksen aiemmissa osa-alueissa (**luvut 2 ja 4**) on hyvä perustella arvioinnin tarpeellisuutta. Huolellinen lukuihin perustuva selvitys edesauttaa aiheiden tärkeysjärjestykseen asettamista.

ARVIOINTISUUNNITELMA

Arvioinnin otsikko		
Laatinut	Pvm	Nimi
Tarkastanut	Pvm	Nimi
Hyväksynyt:	Pvm	Nimi
Dnro		
Tiedoksi	Potilasjärjestöt Erikoislääkäriyhdistykset Käypä hoito Myyntiluvan haltijat Kela Lääkkeiden hintalautakunta jne. Fimean verkkosivut	

SISÄLLYSLUETTELO

1. Johdanto
2. Arvioinnin tavoite
3. Tausta
4. Arvioinnin sisältö
5. Arvioinnin menetelmät
6. Arviointiryhmän kokoonpano
7. Arvioinnin aikataulu
8. Viestintäsuunnitelma
9. Suunnitelma arvioinnin päivitystarpeesta

LIITTEET

- Liite 1. Eri osa-alueissa huomioitavat arviointielementit

1. JOHDANTO

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen tehtävä on tuottaa ja koota lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja. Näyttö arvioitavan lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista kootaan, syntetisoidaan ja arvioidaan kriittisesti käyttäen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin lähestymistapoja (HTA, Health Technology Assessment). Näitä ovat muun muassa järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, meta-analyysit, kustannusvaikuttavuusanalyysit ja päätösanalyttinen mallintaminen. Tässä suunnitelmassa kuvataan yksittäisen arviointiprojektin tavoite, sisältö ja menetelmät.

Arviointitiedon perusteella Fimean nimeämä neuvottelukunta ottaa kantaa lääkkeen hoidolliseen ja taloudelliseen arvoon, jonka arvioinnissa huomioidaan myös eettiset, organisatoriset, sosiaaliset ja juridiset seikat. Lääkkeen hoidollisella arvolla tarkoitetaan arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksille ja erityisesti hyöty–haitta-taseelle annettua merkitystä vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna. Taloudellisella arvolla tarkoitetaan sitä, voidaananko arvioitavan lääkehoidon avulla saavutettuja hyötyjä pitää riittävinä suhteessa lääkehoidosta aiheutuviin kustannuksiin vertailuhoitoon verrattuna.

2. ARVIOINNIN TAVOITE

Tavoitteena on [arviointiryhmä täydentää]. Arvioinnin yksityiskohtainen rajaus potilasryhmän, arvioitavan lääkehoidon ja sen hoitovaihtoehtojen sekä tulostapahtumien suhteen on raportoitu taulukossa 1.

Taulukko 1. Arvioinnin tavoitteen rajaus.

Väestö	<ul style="list-style-type: none">• lääkkeen käyttöaihe:• potilaiden erityispiirteet (esimerkiksi sairauden vaikeusaste, ikä, sukupuoli):• mahdolliset alaryhmät:
Arvioitava lääkehoito	<ul style="list-style-type: none">• lääkevalmisteen nimi:• vaikuttava aine ja määrä:• lääkemuoto:• annostus ja antotapa:• lääkityksen tai hoidon kesto:
Vertailuhoito tai -hoidot	<ul style="list-style-type: none">• lääke<ul style="list-style-type: none">o vaikuttava aine ja määräo lääkemuotoo annostus ja antotapao lääkityksen kesto• muu kuin lääkehoito<ul style="list-style-type: none">o mahdollisimman tarkka kuvauso hoidon kesto
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">• terveysvaikutukset• haitat• kustannukset ja kustannusvaikuttavuus
(Aikahorisontti)	<ul style="list-style-type: none">• esimerkiksi akuutin kohtauksen kesto tai loppuelämä
(Hoitoympäristö)	<ul style="list-style-type: none">• esimerkiksi avohoito tai sairaalahoito

Kyseessä on

- lääkekohtainen arviointi**, jossa arvioitavaa lääkehoitoa verrataan hoidollisesti tarkoituksenmukaisimpaan yhteen tai muutamaankin hoitovaihtoehtoon määrättyssä käyttöaiheessa
- laaja arviointi**, jossa arvioidaan useampaa vaihtoehtoista hoitoa määrättyssä käyttöaiheessa tai yhtä lääkehoitoa useammassa käyttöaiheessa

3 TAUSTA

3.1 Väestö (potilasryhmä)

[Arviointiryhmä kirjoittaa lyhyen kuvauksen arvioitavan lääkkeen käyttöaiheesta ja sen oireista ja seurauksista potilaille. Lisäksi arvioidaan kuinka moni kuuluu hoidon kohderyhmään Suomessa. (Enintään n. 1500 - 2000 merkkiä)]

3.2 Arvioitava lääkehoito

[Arviointiryhmä kirjoittaa lyhyen kuvauksen arvioinnin kohteena olevasta lääkehoidosta ja sen hoitovaihtoehdoista. (Enintään n. 1500 - 2000 merkkiä)]

4. ARVIOINNIN SISÄLTÖ

4.1 Arvioinnin osa-alueet

Arvioinnin tuloksena kirjoitetaan arviointiraportti, joka sisältää taulukossa 2 nimetyt arvioinnin osa-alueet.

Taulukko 2. Arviointiin mukaan otettavat osa-alueet.

	Osa-alue	Osa-alueen tavoite
<input type="checkbox"/>	terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne	<ul style="list-style-type: none">• koota taustatietoa arvioitavan lääkehoidon ja vertailuhoitojen käytöstä ja saatavuudesta, hoidon kohteena olevasta terveysongelmasta ja hoidon kohdeväestöstä Suomessa
<input type="checkbox"/>	arvioitavan lääkehoidon kuvaus	<ul style="list-style-type: none">• kuvailla arvioitavan lääkehoidon ja vertailuhoitojen ominaisuudet
<input type="checkbox"/>	turvallisuus	<ul style="list-style-type: none">• tunnistaa arvioitavan lääkkeen käyttöön liittyvät haitat, määrittää näiden haittojen vakavuus (vakava, ei-vakava), vaikeusaste (lievä, kohtalainen, vaikea) ja esiintyvyys• lisäksi verrata arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen turvallisuutta
<input type="checkbox"/>	taloudellinen arviointi	<ul style="list-style-type: none">• verrata arvioinnin kohteena olevan lääkkeen kustannusvaikuttavuutta vertailuhoitoihin siinä potilasryhmässä ja käyttöaiheessa, joka on arvioinnin kohteena• lisäksi arvioida kustannusvaikuttavuusnäyttöön liittyvää epävarmuutta
<input type="checkbox"/>	eettinen arviointi	<ul style="list-style-type: none">• käsitellä eettisiä seuraamuksia, jotka liittyvät arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa
<input type="checkbox"/>	organisatoriset tekijät	<ul style="list-style-type: none">• estimoida arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä organisatorisia vaikutuksia suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa
<input type="checkbox"/>	sosiaaliset tekijät	<ul style="list-style-type: none">• käsitellä arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä sosiaalisia näkökohtia
<input type="checkbox"/>	juridiset tekijät	<ul style="list-style-type: none">• verrata arvioinnin kohteena olevan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä juridisia tekijöitä arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa

[Arviointiryhmä kirjoittaa tarvittaessa perustelut mahdolliselle osa-alueiden poisjätölle]

4.2. Osa-alueiden arviointielementit

Arviointiraportin osa-alueet muodostuvat niin sanotuista arviointielementeistä eli yleisistä arviointikysymyksistä. Eri osa-alueissa huomioitavat arviointielementit on lueteltu arviointisuunnitelman **liitteessä 1**.

5. ARVIOINNIN MENETELMÄT

Arvioinnissa käytetään terveydenhuollon menetelmien arvioinnin (HTA) lähestymistapoja. Tyypillisiä arvioinnin työkaluja ovat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, näytön synteesi (tavanomaiset meta-analyysit ja verkostometaanalyysit) sekä kustannusvaikuttavuusanalyysit. Suunnitelma eri osa-alueissa käytettävistä menetelmistä on kuvattu lyhyesti **luvuissa 5.1 – 5.2**.

Mahdollisuuksien mukaan arvioinnissa hyödynnetään kansainvälisissä arviointiyksiköissä tehtyjä arviointeja sekä aihetta käsitteleviä julkaistuja kirjallisuuskatsauksia.

5.1 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne

[Arviointiryhmä täydentää.]

5.2 Arvioitavan lääkehoidon kuvaus

[Arviointiryhmä täydentää.]

5.3 Kliininen vaikuttavuus

Arvioitavan lääkehoidon kliinisen vaikuttavuuden arviointi perustuu

 julkaistuun järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen

 Lähde: _____

 julkaistuun järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen, joka päivitetään

 Lähde: _____

 omaan järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen

Rippumatta siitä, perustuuko arviointi julkaistuun tai omaan järjestelmälliseen katsaukseen, katsauksen menetelmäsuunnitelma tulee raportoida **luvuissa 5.3.1 – 5.3.5**.

5.3.1 Kelpoisuuskaiteerit

Järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen otetaan mukaan tutkimuksia **taulukossa 3** raportoitujen kelpoisuuskaiteerien perusteella.

Taulukko 3. *Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen kelpoisuuskaiteerit.*

	Mukaanottokriteerit	Rajaavat poissulkukriteerit
Väestö (potilasryhmä)		
Arvioitava lääkehoito		
Vertailuhoito tai -hoidot		
Lopputulokset		
Tutkimustyyppi		

5.3.2 Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaussa huomioidaan seuraavat tietokannat:

- Medline ja Pre-Medline
- Embase
- Scopus
- Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL)
- Muut tietokannat: _____

- Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com)
- Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov)
- EU clinical trials register ([www.clinicaltrialsregister](http://www.clinicaltrialsregister.eu))
- ENCePP (<http://www.encepp.eu/>)

Sekä seuraavat muut tiedonlähteet:

- Iopulliseen kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen artikkelien kirjallisuusluettelot
- Euroopan lääkeviraston julkiset arviointiraportit (EPAR)
- myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot: _____
- yhteydenotot alan asiantuntijoihin: _____
- kongressijulkaisut ja abstraktit: _____
- muu: _____

Tietokantahaussa tunnistetuista artikkeleista kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat tutkimukset valitsee:

- kaksi itsenäistä arvioijaa
- muu toimintatapa: _____

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista tarvittavat tiedot poimii:

- kaksi itsenäistä arvioijaa
- muu toimintatapa: _____

5.3.3 Validiteetti

Validiteetin arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virheiden (harhan) lähteiden ja niiden olemassaolon arviointia yksittäisissä tutkimuksissa. Tavoitteena on arvioida, kuinka hyvin yksittäinen tutkimus mittaa sitä asiaa, jota sen tulisi mitata.

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen tutkimusten validiteetin arvioinnissa käytetään

- Cochranen Risk of bias -työkalua
- Muuta toimintatapaa: _____

5.3.4 Sovellettavuus

Sovellettavuudella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavasti tutkimuksissa havaitut tulokset kuvaavat odotettuja vaikutuksia, kun hoitoa käytetään arvioinnin kohdeväestölle tyypillisissä kliinisissä olosuhteissa.

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuuden arviointi toteutetaan seuraavasti: [Arviointiryhmä täydentää.]

5.3.5 Näytön synteesi

Yksittäisten tutkimusten tulosten yhdistämisessä käytetään

- Tavanomaista meta-analyysia
- Epäsuoraa vertailua tai verkostometanalyysia
- Muuta toimintatapaa: _____

[Arviointiryhmä täydentää tarkemman määritelmän näytön synteessin menetelmistä.]

5.3.6 Muut analyysit

[Arviointiryhmä täydentää.]

5.4 Turvallisuus

- Arvioinnissa ei tehdä järjestelmällistä kirjallisuuskatsausta
- Arviointi perustuu julkaistuun järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen
Lähde: _____
- Arviointi perustuu ”kliininen vaikuttavuus” -osa-alueen järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen
- Arviointi perustuu omaan erilliseen järjestelmälliseen kirjallisuuskatsaukseen

Jos arviointi perustuu julkaistuun tai omaan järjestelmälliseen katsaukseen, katsauksen menetelmäsuunnitelma raportoidaan kuten ”kliininen vaikuttavuus” -osa-alueessakin.

5.5 Taloudellinen arviointi

Mahdollisuuksien mukaan arvioinnissa hyödynnetään myyntiluvan haltijan toimittamaa kustannusvaikuttavuusanalyysiä.

[Arviointiryhmä täydentää suunnitelman kustannusvaikuttavuusanalyysin toteutuksesta lopulliseen arviointisuunnitelmaan.]

5.6 Eettinen arviointi

[Arviointiryhmä täydentää.]

5.7 Organisatoriset tekijät

[Arviointiryhmä täydentää.]

5.8 Sosiaaliset tekijät

[Arviointiryhmä täydentää.]

6. ARVIOINTIRYHMÄN KOKOONPANO

Arvioinnin toteuttaa Fimean kokoama arviointiryhmä (**taulukko 4**). Arviointiryhmä koostuu arvioinnista vastaavasta henkilöstä (koordinaattori), arvioijista ja asiantuntijoista.

Taulukko 4. Arviointiryhmän kokoonpano.

Tehtävä	Henkilö / Taho	Vastuu
Arviointivastaava		<ul style="list-style-type: none">• arviointiryhmän johtaminen• projektin etenemisestä huolehtiminen• arviointiin liittyvien tietopyyntöjen koordinointi• yhteydenpito neuvottelukuntaan• arviointiin liittyvä viestintä
Arvioijat		<ul style="list-style-type: none">• esiselvityksen ja arviointisuunnitelman tuottaminen• arvioinnin toteutus ja arviointisuunnitelman kirjoittaminen• arvioinnin tiivistelmän luonnostelu neuvottelukunnalle
Asiantuntijat		<ul style="list-style-type: none">• arvioinnin neuvonantajina toimiminen,• esiselvityksen, arviointisuunnitelman ja arviointiraportin kommentoiminen

7. ARVIOINNIN AIKATAULU

Suunnitelma arvioinnin aikataulusta on raportoitu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Arvioinnin aikataulu.

Ajankohta	Toimenpide
t ₁ (kk / vuosi)	arviointisuunnitelman luonnoksen julkaiseminen ja tietopyyntöjen lähettäminen
t ₂ (kk / vuosi)	arviointiraportin luonnoksen julkaiseminen kommenteille
t ₃ (kk / vuosi)	neuvottelukunta kokoontuu ja ottaa kantaa hoidolliseen ja taloudelliseen arvoon
t ₄ (kk / vuosi)	lopullisen arviointiraportin julkaiseminen ja arvioinnin tiivistelmän julkaiseminen Suomen Lääkärilehdessä
t ₅ (kk / vuosi)	potilaille suunnattujen tiivistelmien ja muun mahdollisen koulutusmateriaalin julkaiseminen

8. VIESTINTÄSUUNNITELMA

Arvioinnin kuluessa Fimean verkkosivuilla julkaistaan seuraavat dokumentit:

- luonnos arviointisuunnitelmasta sekä tietopyyntölomake, jonka avulla sidosryhmien on mahdollista kommentoida ja täydentää arviointisuunnitelmaa
- luonnos arviointiraportista, joka on avoin julkiselle kommentoinnille
- lopullinen arviointiraportti, joka julkaistaan verkkojulkaisuna ”Fimea kehittää, arvioi ja informoi” -julkaisusarjassa.

Samaan aikaan lopullisen arviointiraportin kanssa julkaistaan arvioinnin tiivistelmä, joka sisältää Fimean neuvottelukunnan tekemän kannanoton lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta. Tiivistelmä julkaistaan Suomen Lääkärilehdessä. Lisäksi Fimean verkkosivuilla julkaistaan

- potilaille suunnatut tiivistelmät ja
- mahdollista koulutusmateriaalia, esim. diaesitys.

Edellä mainittujen dokumenttien julkaisusta tiedotetaan erikseen **taulukossa 6** lueteltuja tahoja.

Taulukko 6. Tahot, joille Fimea tiedottaa erikseen arvioinnin kuluessa

Kohderyhmä	Dokumentti			
	Luonnos arviointisuunnitelmasta ja tietopyyntö	Luonnos arviointiraportista	Lopullinen arviointiraportti ja arvioinnin tiivistelmä	Potilaille suunnatut tiivistelmät ja muu mahdollinen materiaali (esim. koulutusmateriaali)
Taho 1				
Taho 2				
Jne.				

9. SUUNNITELMA ARVIONTIRAPORTIN PÄIVITYKSESTÄ

[Arviointiryhmä täydentää lopulliseen arviointisuunnitelmaan.]

10. ARVIINTISUUNNITELMAN MUUTOSHISTORIA

Versio	Pvm.	Tekijä	Muutokset

Liite 1. Eri osa-alueissa huomioitavat arviointielementit

Arvioinnin perusrakenneosia ovat niin sanotut arviointielementit eli yleiset tutkimuskysymykset, joista eri osa-alueiden sisältö muodostuu. Se mitä elementtejä yksittäisessä arvioinnissa huomioidaan, riippuu siitä onko kyseessä lääkekohtainen vai laaja arviointi. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*) arviointielementit.

Kaikki arviointielementit eivät sovellu kaikkien lääkkeiden hoidollisten ja taloudellisten vaikutusten arviointiin. Yksittäistä arviointia suunniteltaessa arviointielementit luokitellaan kahteen ryhmään ("oleellinen" ja "epäoleellinen"). "Oleelliseksi" luokitellut arviointielementit otetaan mukaan arviointiin ja arviointielementit muotoillaan varsinaisiksi arviointikysymyksiksi. "Epäoleelliseksi" luokittelu perustellaan lyhyesti.

Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne

ID	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
A0001*	Käyttöaihe	Mikä on arvioitavan lääkehoidon käyttöaihe?		
A0003*	Käyttöaihe	Mitkä ovat hoidon kohteena olevan terveysongelman tunnetut riskitekijät?		
A0004*	Käyttöaihe	Millainen on terveysongelman luonnollinen kulku?		
A0022*	Käyttöaihe	Mitkä ovat terveysongelman oireet ja seuraukset potilaalle?		
A0007*	Käyttöaihe	Kuinka moni kuuluu hoidon kohderyhmään?		
A0008*	Käyttöaihe	Millainen on terveysongelman sairaustaakka?		
A0009*	Käyttöaihe	Mihin sairaustaakan osa-alueisiin arvioitava lääkehoito ja sen hoitovaihtoehdot vaikuttavat toivotusti?		
A0011*	Käyttö	Kuinka paljon arvioitavaa lääkehoitoa ja sen hoitovaihtoehtoja käytetään?		
A0012	Käyttö	Onko arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen käytössä alueellisia eroja?		
A0023	Nykyiset hoitokäytännöt	Mitkä ovat terveysongelman tämänhetkiset määrittämissuositukset mukaan ja käytännössä?		
A0024*	Nykyiset hoitokäytännöt	Miten terveysongelman hoito tällä hetkellä toteutetaan hoitosuosituksen mukaan ja käytännössä?		
A0017*	Nykyiset hoitokäytännöt	Eroaako hoidon toteutus sairauden eri vaiheissa?		

Arvioitavan lääkehoidon kuvaus

ID	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
B0001*	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Mitä ovat arvioitava lääke ja vertailuhoidot?		
B0002*	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Miksi arvioitavaa lääkettä käytetään?		
B0003 (sis. F0001)	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Milloin arvioitava lääke ja vertailuhoidot on kehitetty tai otettu käyttöön terveydenhuollossa? Onko kyseessä uusi lääkeinnovaatio?		
B0005*	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Missä arvioitavaa lääkettä ja vertailuhoitoja käytetään?		
B0012 (sis. G0003)	Koulutus ja informaatio	Millainen pätevyys, koulutus ja laadunvarmistus arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidojen käytössä tarvitaan?		
B0014* (sis F0006, H0008)	Koulutus ja informaatio	Millaista koulutusta ja informaatiota arvioitavaa lääkettä tai vertailuhoitoja käyttävä potilas tai omaiset tai väestö tarvitsevat?		
B0015	Koulutus ja informaatio	Minkälaista informaatiota hoidon kohderyhmän ulkopuoliset potilaat tai väestö tarvitsevat arvioitavasta lääkkeestä ja vertailuhoidosta?		

Kliininen vaikuttavuus

	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
FIN0001*	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset	Mitä tutkimuksia otettiin mukaan kliinisen vaikuttavuuden arviointiin?		
FIN0002*	Meneillään olevat tutkimukset	Onko meneillään arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?		
FIN0003*	Validiteetti	Milloin arvioitava lääke ja vertailuhoidot on kehitetty tai otettu käyttöön terveydenhuollossa? Onko kyseessä uusi lääkeinnovaatio?		
FIN0004*	Sovellettavuus	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten sovellettavuus?		
D0001*	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääkehoito vaikuttaa kokonaiskuolleisuuteen?		
D0002*	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääkehoito vaikuttaa kuolleisuuteen, joka liittyy arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?		
D0003*	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kuolleisuuteen, joka ei liity arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?		
D0005*	Sairaalloisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan oireiden ja löydösten voimakkuuteen ja esiintyvyyteen?		
D0006*	Sairaalloisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan etenemiseen ja kliinisesti merkittävien seurannais tapahtumien ilmaantumiseen?		
D0010*	Vaikutus hoidon toteutukseen	Miten arvioitava lääke vaikuttaa sairaalahoidon tarpeeseen?		
D0011*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus yleiseen toimintakykyyn?		
D0034*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus fyysiseen toimintakykyyn?		

	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
D0033*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus sosiaaliseen toimintakykyyn?		
FIN0005*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus psyykkiseen toimintakykyyn?		
FIN0006*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kognitiiviseen toimintakykyyn?		
D0016*	Toimintakyky	Mikä on lääkkeen vaikutus päivittäisiin toimintoihin?		
D0012*	Terveysteen liittyvä elämänlaatu	Mikä on lääkkeen vaikutus yleiseen terveyteen liittyvään elämänlaatuun?		
D0013*	Terveysteen liittyvä elämänlaatu	Mikä on lääkkeen vaikutus sairauskohtaiseen elämänlaatuun?		
D0014*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus työkykyyn tai työhön palaamiseen?		
D0015	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus aiempiin elinoloihin palaamiseen?		
D0017*	Potilastytyväisyys	Kokevatko potilaat hyötyvänsä arvioitavan lääkkeen käytöstä?		
FIN0007*	Näytön aste	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten tulosten perusteella saadun näytön aste?		

Turvallisuus

	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
C0001*	Potilasturvallisuus	Minkälaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaille? Mikä on haittojen ilmaantuvuus, vakavuus ja kesto?		
C0002*	Potilasturvallisuus	Onko haitta riippuvainen käytetystä annoksesta?		
C0003*	Potilasturvallisuus	Mikä on haitan alkamisen ajankohta?		
C0005*	Potilasturvallisuus	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haitoille?		
C0007*	Potilasturvallisuus	Liittyykö arvioitavan lääkkeen käyttöön erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen?		
C0008*	Potilasturvallisuus	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?		
Cxx1*	Potilasturvallisuus	Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?		
C0040	Ympäristö-turvallisuus	Mitä ympäristöriskejä arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa?		
C0060*	Turvallisuusriskien hallinta	Riippuuko arvioitavan lääkkeen turvallisuus lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta?		
C0061*	Turvallisuusriskien hallinta	Onko näyttöä siitä, että haittojen ilmaantumisessa erilaisilla terveydenhuollon organisaatioilla on eroja?		
C0062	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla potilasturvallisuutta voidaan parantaa?		
C0063	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla lääkityksen parissa työskentelevien terveydenhuollon ammattilaisten työturvallisuutta voidaan parantaa?		
C0064	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla ympäristöön kohdentuvia terveysriskejä voidaan vähentää (mukaan lukien lääkkeeseen ja lääkkeen käyttöön liittyvät tekijät)?		

Taloudellinen arviointi

	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellisen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
FIN001*	Aiemmat taloudelliset arvioinnit	Onko arvioitavan lääkkeen taloudellista arvoa arvioitu aiemmin?		
FIN002*	Kustannukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut kustannukset?		
FIN003*	Terveysvaikutukset	Mitkä ovat arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut terveysvaikutukset?		
E0006*	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus	Mikä on arvioitavan lääkkeen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus-suhte (ICER) verrattuna sen hoitovaihtoehtoihin?		
FIN004*	Parametripävarmuus	Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?		
epävarmuus	Miten mallin parametreihin liittyvä epätarkkuus vaikuttaa kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?		
FIN005*	Parametripävarmuus	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin muuttujien arvoissa, tiedonlähteissä tai jakamaoletuksissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?		
FIN006*	Rakenteellinen epävarmuus	Miten muutokset päätösanalyttisen mallin rakenteessa tai käytetyissä tilastomenetelmissä vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?		
FIN007*	Menetelmäepävarmuus	Miten muutokset analyysin menetelmällisissä ratkaisuissa vaikuttavat kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin?		
FIN009*	Alaryhmäanalyysi	Onko arvioitavan lääkkeen kustannusvaikuttavuus erilainen eri potilasryhmissä?		
FIN010*	Mallin paikkansapitävyys	Millä tavoin mallin sisäinen johdonmukaisuus on varmistettu?		
FIN011*	Mallin paikkansapitävyys	Kuinka hyvin mallin tuottamat arviot vastaavat tutkimusnäyttöä?		
FIN012	Tutkimusnäytön tarve	Onko lisänäytön keräämiselle merkittävää tarvetta?		
FIN013	Tutkimusnäytön tarve	Millaista lisänäyttöä tarvittaisiin päätöksenteon tueksi?		

Eettinen arviointi

	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
F0002*	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Haastaako lääke joitakin uskonnollisia, kulttuurisia tai moraalisia arvoja tai vakaumuksia? Muuttaako se olemassa olevia sosiaalisia suhteita?		
F0003*	Periaatteellisia kysymyksiä lääkkeen eettisistä ulottuvuuksista	Minkälaisia tunnistamattomia tai tahattomia seurauksia lääkkeellä ja sen käyttöönotolla voi olla eri osapuolille?		
F0004*	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Uhkaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö potilaiden itsemääräämisoikeutta?		
F0005*	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Käytetäänkö lääkettä potilaille, jotka ovat erityisen haavoittuvaisia itsemääräämisoikeuden suhteen?		
F0007*	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Haastaako tai muuttaako lääkkeen käyttöönotto ammatillisia arvoja, ammattietiikkaa tai perinteisiä ammattirooleja?		
F0008*	Ihmisarvon kunnioitus (digniteetti)	Vaikuttaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö ihmisarvon kunnioitukseen?		
F0017*	Vaikutus	Mitkä lääkkeen käytön päämäärät ja tulosmuuttajat ovat tärkeimpiä ja miten niitä tulisi arvioida?		

Organisatoriset tekijät

	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
G0001*	Prosessi	Minkälaisia vaikutuksia lääkkeellä on työnkuuun ja potilasvirtaan?		
G0002	Prosessi	Minkälainen on potilaan ja omaisten osuus hoidon toteuttamisessa?		
G0004	Prosessi	Minkälaista yhteistyötä ja tiedotusta toimenpiteistä tarvitaan?		
G0005* (sis. F0012)	Rakenne	Mitä seuraamuksia lääkkeen käyttönotosta on hoidon hajauttamiseen tai keskittämiseen?		
G0006* (sis B0007, B0008)	Rakenne	Mitä investointeja tarvitaan (tarvikkeita tai tiloja)?		
G0009* (sis I0011, I0012)	Johtaminen	Kuka päättää, ketkä potilaat saavat uuden lääkkeen ja millä perusteella? Onko lääke yhtäläisesti saatavilla kaikille kansalaisille? Onko lääke korvattava		
GXXY* (sis. B0010, B0011)	Rakenne	Minkälaisia valvonta- ja seurantajärjestelmiä tarvitaan?		

Sosiaaliset tekijät

	Aihe	Kysymys	Onko kysymys oleellinen tässä arvioinnissa? Kyllä / Ei	Varsinainen arviointikysymys / perustelu sille miksi kysymys on epäoleellinen
H0002	Tärkeät elämän osa-alueet	Kuka potilaan lisäksi on tärkeä osapuoli, johon lääkkeen käyttö saattaa vaikuttaa?		
H0004* (sis. H0001)	Tärkeät elämän osa-alueet	Mihin potilaan elämän tärkeisiin osa-alueisiin lääkkeen käyttöönotto voi aiheuttaa muutoksia ja miten?		
H0005	Tärkeät elämän osa-alueet	Minkälaisia muutoksia lääkkeen käyttöönotto ja käyttö aiheuttaa potilaan fyysiseen ja psyykkiseen toimintakykyyn elämän tärkeillä osa-alueilla?		
H0006	Yksilö	Miten potilaat ja muut tärkeät osapuolet reagoivat lääkkeen käyttöönottoon?		
H0009	Kommunikaatio	Mitkä tekijät vaikuttavat potilaan päätöksentekoon hoitoa valittaessa?		

TIETOPYYNTÖLOMAKE ARVIOINNIN SIDOSRYHMILLE

Arvioitava lääkehoito / lääkeryhmä:

Arvioitava käyttöaihe:

Arvioinnin suunnitteluvaiheessa, ennen lääkkeen hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin aloitusta, Fimea kartoittaa aiheesta kiinnostuneiden sidosryhmien näkemyksiä ja tarpeita liittyen suunnitteilla olevaan arviointiin. Näin halutaan varmistaa, että arvioinnissa huomioidaan eri tahojen näkökulmasta merkitykselliset seikat.

Sidosryhmiä pyydetään kommentoimaan liitteenä olevaa arviointisuunnitelmaa, johon on muun muassa luonnosteltu suunnitteilla olevan arvioinnin tavoite, sisältö ja menetelmät.

Vastauksessaan sidosryhmillä on mahdollisuus muun muassa kommentoida arviointikysymystä ja arvioinnin sisältöä, täydentää tutkimus- ja arviointinäyttöä sekä nimetä arvioinnin kannalta merkityksellisiä meneillään olevia ja/tai julkaisematta jääneitä tutkimuksia.

Kysymysten alle olemme listanneet apukysymyksiä, joiden toivomme auttavan teitä vastauksenne muotoilussa. Halutesanne voitte kertoa asiasta laajemminkin tai jättää vastaamatta sellaisiin apukysymyksiin, joita ette koe tärkeiksi. Sidoryhmien toimittamia tietoja hyödynnetään lopullisen arviointisuunnitelman kirjoittamisessa sekä varsinaisen arvioinnin kuluessa. Mahdollisten lähdeviitteiden lisääminen vastauksiinne on suotavaa.

Lomakkeen täyttäjän tiedot

Nimi: _____

Työtehtävä / oppiarvo: _____

Organisaatio: _____

Sähköposti: _____

Puhelinnumero: _____

1. Arvioinnin tavoitteeseen liittyvät kommentit (arviointisuunnitelman luku 2)

1.1 Potilaat

Kenelle arvioitavaa lääkehoitoa tulisi harkita? Vastaako arvioinnin tavoitteessa määritelty potilasryhmä hoidon kohderyhmää Suomessa?

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

Onko potilasryhmässä alaryhmiä, jotka tulisi huomioida arvioitaessa lääkkeen hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia (esimerkiksi sairauden vaikeusaste)?

1.2 Arvioitava lääkehoito

Onko arvioitava lääkehoito kuvattu arvioinnin tavoitteessa riittävällä tarkkuudella?

1.3 Hoitovaihtoehdot

Mitä muita hoitovaihtoehtoja kyseiseen käyttöaiheeseen on olemassa?

Onko arvioinnin tavoitteessa huomioitu kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset hoitovaihtoehdot?

1.4 Terveyshyödyt

Mitkä ovat tärkeimmät terveyshyödyt (tulosmuuttajat), jotka lääkkeen ja hoitovaihtoehtojen terveysvaikutusten arvioinnissa tulisi huomioida?

Mitä haittoja arvioitava lääkehoito voi aiheuttaa potilaille? Eroavatko arvioitavan lääkehoidon haitat merkittävästi muiden hoitovaihtoehtojen haitoista?

Onko arviointikysymyksessä huomioitu kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset lopputulokset?

2. Arvioinnin sisältöön liittyvät kommentit (arviointisuunnitelman luku 4 ja liite 1)

Ovatko kaikki arviointitoiminnan kannalta merkitykselliset osa-alueet ja arviointielementit tulossa mukaan arviointiin?

Ovatko varsinaiset arviointikysymykset tarkoituksenmukaisia?

3. Arvioinnin menetelmiin liittyvät kommentit (arviointisuunnitelman luku 5)

Ovatko ehdotetut menetelmät tarkoituksenmukaisia?

4. Tutkimus- ja arviointinäyttöön liittyvät kommentit

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

- Hoidon kohteena olevan terveysongelman esiintyvyys Suomessa
- Hoidon nykykäytännöt Suomessa
- Vaikutus
- Turvallisuus
- Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus

6. Muut kommentit

Liittyykö arvioitavan lääkehoidon käyttöön sellaisia eettisiä, sosiaalisia, organisatorisia tai juridisia näkökohtia, joita haluaisitte painottaa?

Avoimet kommentit

Liite

Arviointisuunnitelman luonnos

Taloudelliseen arviointiin liittyvä lisätietopyyntö myyntiluvan haltijalle tai tämän edustajalle

Onko myyntiluvan haltijan mahdollista toimittaa Fimean käyttöön arvioitavaa lääkettä koskevaa taloudelliseen arviointiin liittyvää materiaalia, joka sisältää esimerkiksi terveystaloudellisen selvityksen ja siinä käytetyn päätösanalyttisen mallin?

- Pidämme alustavasti mahdollisena toimittaa Fimealle taloudelliseen arviointiin liittyvää materiaalia, esimerkiksi terveystaloudellisen selvityksen ja siihen liittyvän päätösanalyttisen mallin.
- Emme pidä mahdollisena toimittaa Fimean käyttöön taloudelliseen arviointiin liittyvää materiaalia tai tähän soveltuvaa materiaalia ei ole saatavilla.

Mikäli materiaalin toimittaminen on mahdollista, tulisi se toimittaa Fimealle kahden kuukauden kuluessa tietopyynnön vastaanottamisesta. Perustellusti myyntiluvan haltija voi vastauksessaan ehdottaa pidempääkin toimitusaikaa, esimerkiksi jos yritys haluaa päivittää tai kotoistaa taloudellista arviointia. Tietojen luovuttamiseen ja käyttöön liittyvistä yksityiskohdista sovitaan erillisellä sopimuksella.

Toimitamme mallin Fimealle pp/kk/vvvv mennessä.

NEUVOTTELUKUNNAN KANNANOTTO LÄÄKKEEN HOIDOLLISESTA JA TALOUDELLISESTA ARVOSTA

Täytetty lomake julkaistaan Fimean verkkosivuilla lopullisen arviointiraportin ja Suomen Lääkärilehdessä julkaistun tiivistelmän kanssa.

1. Arviointikysymys, johon otetaan kantaa

[Fimea täyttää.]

2. Kannanotto lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta

Kannanotto on neuvottelukunnan antama merkitys lääkkeen terveys- ja talousvaikutuksille. Kannanottoa voivat hyödyntää esimerkiksi lääkärit hoitopäätösten tukena tai sairaaloiden lääkeneuvottelukunnat ja hankintarenkaat hankintapäätöksissään. Kannanotto ei ole sitova määräys.

Kannanotto lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta perustuu näyttöön lääkehoidon kliinisestä vaikuttavuudesta, turvallisuudesta ja kustannusvaikuttavuudesta (taulukko 1). Näitä osa-alueita koskeva näyttö on koottu, syntetisoitu ja kriittisesti arvioitu arviointiraportissa (lähde).

Taulukko 1. Neuvottelukunnan näkemys arvioidun lääkkeen tai lääkeaineryhmän kliinisestä vaikuttavuudesta, turvallisuudesta ja kustannusvaikuttavuudesta.

Kysymys	Vastaus	Perustelut
Onko arvioidulla lääkehoidolla enemmän terveyshyötyjä kuin hoitovaihtoehdolla?	<input type="checkbox"/> Kyllä <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Epävarma	[Fimea luonnostelee tekstin, neuvottelukunta kirjoittaa lopullisen tekstin.]
Onko arvioidulla lääkehoidolla vähemmän terveyshaittoja kuin hoitovaihtoehdolla?	<input type="checkbox"/> Kyllä <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Epävarma	[Fimea luonnostelee tekstin, neuvottelukunta kirjoittaa lopullisen tekstin.]
Onko arvioitavan lääkehoidon ja sen hoitovaihtoehdon terveysvaikutusten ero hyväksyttävä suhteessa kustannusten eroon?	<input type="checkbox"/> Kyllä <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Epävarma	[Fimea luonnostelee tekstin, neuvottelukunta kirjoittaa lopullisen tekstin.]
Liittykö arvioituun lääkehoitoon muita neuvottelukunnan merkittäviksi katsomia tekijöitä, jotka eivät suoraan liity terveydellisiin tai taloudellisiin näkökohtiin?	<input type="checkbox"/> Kyllä <input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Epävarma	[Fimea luonnostelee tekstin, neuvottelukunta kirjoittaa lopullisen tekstin.]

Kannanotto lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta raportoidaan **taulukossa 2**. Kannanotossa kommentoidaan myös arvioinnin epävarmuustekijöitä ja rajoituksia. Kannanoton yhteydessä neuvottelukunta voi tuoda esiin myös muita tekijöitä, jotka se katsoo lääkkeen käytön kannalta tärkeiksi.

Taulukko 2. Neuvottelukunnan kannanotto lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta.

Kannanotto	Tulkinta [täsmennys]
Vihreä	Neuvottelukunta on arvioinut lääkkeen hoidollisen ja taloudellisen arvon riittäväksi. [Neuvottelukunta täsmentää kannanoton näkökohdittain: - lääkkeen hoidollinen arvo - lääkkeen taloudellinen arvo - muut lääkehoitoon liittyvät merkittävät tekijät - arvioinnin epävarmuustekijät ja rajoitukset]
Keltainen	Neuvottelukunta on arvioinut, että lääkkeen hoidollinen ja taloudellinen arvo on ehdollisesti riittävä. Arvioon liittyy joitakin rajoituksia, jotka voivat liittyä terveysvaikutuksiin, kustannuksiin, kohdeväestöön tai näyttöön. [Neuvottelukunta täsmentää kannanoton näkökohdittain: - lääkkeen hoidollinen arvo - lääkkeen taloudellinen arvo - muut lääkehoitoon liittyvät merkittävät tekijät - arvioinnin epävarmuustekijät ja rajoitukset]
Oranssi	Neuvottelukunta on arvioinut, että lääkkeen hoidollinen ja taloudellinen arvo on ehdollisesti riittämätön. Arvioon liittyy joko merkittävää epävarmuutta tai hoidollinen ja taloudellinen arvo on riittävä vain pienessä osassa kohdeväestöstä. [Neuvottelukunta täsmentää kannanoton näkökohdittain: - lääkkeen hoidollinen arvo - lääkkeen taloudellinen arvo - muut lääkehoitoon liittyvät merkittävät tekijät - arvioinnin epävarmuustekijät ja rajoitukset]
Punainen	Neuvottelukunta on arvioinut lääkkeen hoidollisen ja taloudellisen arvon riittämättömäksi. [Neuvottelukunta täsmentää kannanoton näkökohdittain: - lääkkeen hoidollinen arvo - lääkkeen taloudellinen arvo - muut lääkehoitoon liittyvät merkittävät tekijät - arvioinnin epävarmuustekijät ja rajoitukset]

Neuvottelukunta tuo esiin myös seuraavat tekijät, jotka se katsoo lääkkeen käytön kannalta tärkeiksi:

[Esimerkiksi: lapsilla käytettävä lääke, vakavan sairauden hoidossa käytettävä lääke jne.]

Lomakkeen suunnittelussa on hyödynnetty seuraavia dokumentteja:

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-51.

2. Devlin N, Sussex J. (2011) *Incorporating multiple criteria in HTA: Methods and processes*. London: Office of Health Economics.

fimea

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

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

ISBN 978-952-5624-39-7