

Arviointi:

Dabigatranin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä varfariiniin verrattuna

- arviointiraportin luonnoksen julkinen kommentointi

Arviointiraportin luonnos oli julkisesti kommentoitavana 25.5.–15.6.2012. Tänä aikana saimme kommentteja yhteensä 8 eri taholta. Arviointiryhmä on ottanut huomioon sekä yleiset että yksityiskohtaiset kommentit.

Alla olevassa taulukossa on raportin luonnokseen saadut yksityiskohtaiset kommentit sekä arviointiryhmän vastaukset niihin. Myös ne kommentit, jotka eivät johtaneet muutoksiin raportissa, on huolellisesti punnittu.

Kyseessä on pilottiarviointi, joka liittyy Fimean lääkehoitojen arviointia koskevan suosituksen valmisteleamiseen. Tässä arvioinnissa arviointiryhmän vastaukset kommentteihin on pyritty laatimaan esimerkinomaisesti: vastaaminen muodostaa mallin siitä, kuinka julkiset kommentoinnit tullaan myöhemmissä arvioinneissa huomioimaan, riippumatta siitä, missä laajuudessa arviointiryhmä niihin julkisesti vastaa.

Fimea kiittää saamistaan arvokkaista kommenteista.

Luonnoksen sivunumero	Rivinumero	Kommentti	Mahdollinen korjausehdotus	Fimean vastaus
Osa-alue: Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne				
8	17-19	Eteisvärinän Käypähoidossa ei ole mainintaa, että varfariini on eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoidossa ensisijainen vaihtoehto. Käypähoidossa todetaan, että hyvin toteutuvaa varfariinihoitoa ei kannata vaihtaa uusiin hoitovaihtoehtoihin ja uusien potilaiden osalta lääkehoitovalinta tulee tehdä yksilöllisesti.	Varfariini on tällä hetkellä maassamme eniten käytetty antikoagulaatiohoito eteisvärinäpotilailla	Kommentti on huomioitu raportissa ja liitetaulukossa 1.
8	43-46	FIMEA on poiminut rekisteritutkimukseensa tiedot dabigatrania ostaneista potilaista aikavälillä 1.3.2008–31.12.2010. Tässä tulee ehdottomasti huomioida, että tuolla aikavälillä dabigatranilla ei ollut käyttöaihetta ei-läppäperäisessä eteisvärinässä, vaan kerätyt tiedot kuvaavat polven tai lonkan tekonivelleikkauksen jälkeistä antikoagulaatiohoitoa eli eri potilasryhmää ja eri annostelua, johon nyt tehty selvitys perustuu.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Dabigatranaiostoihin liittyvää rekisteriaineistoa ei ole raportissa hyödynnetty lainkaan.
11	21-24	Sinusrytmin palautumisenkin jälkeen voidaan joutua käyttämään antikoagulaatiohoitoa, mikäli potilaan aivohalvausriski on suurentunut. Lauseesta saa käsityksen, että jos sinusrytmi palutetaan, niin siinä tapauksessa antikoagulaatiohoitoa ei tarvita.		Kommentti on huomioitu raportissa.
11	22-25	Eteisvärinäpotilaan aivohalvausriski ei vähene, vaikka saavutettaisiin sinusrytmi. Käytännössä rytminsiirtoon liittyy suurentunut aivohalvauksen riski	Sydämensisäisten verihyytymien syntymisen estämiseksi tarvitaan antikoagulaatiohoitoa, jolla pyritään estämään näiden verihyytymien aiheuttamia yhden tai useamman verisuonen tukkeutumista (eli hapenpuutteesta johtuvaa aivohalvausta tai systeemistä veritulppaa).	Kommentti on huomioitu raportissa.
11		Eteisvärinäpotilaan aivohalvauksen riskitekijöiksi mainitaan hiippaläpän ahtauma ja tekoläppä. Sinänsä oikein, mutta ristiriidassa sen kanssa, että sivulla 9 kohderyhmäksi määritellään läppävikaan liittymätön eteisvärinä.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Sivulla 9 on kyseessä arvioinnin kohdeväestö. Sivulla 11 luetellaan eteisvärinäpotilaan aivohalvausriskiä lisääviä tekijöitä.
11		Edellä olevaan liittyen: riskitekijöistä luetellaan vain CHADS2:n mukaiset, ei laajempaan CHA2DS2VASc-kuuluvia samanarvoisia		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Molempien riskilaskureiden käyttämät riskitekijät on esitelty elementtiin liittyvässä taulukossa 2.
11	31-33	Sama asia; jos potilaalla dokumentoidaan eteisvärinä, niin tuon	Lause: " Äkillisessä, lyhytkestoisessa	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin,

		jälkeen arvioidaan aivohalvausriskit ja AK-hoito aloitetaan sen mukaisesti. Jos ei ole riskitekijöitä, niin potilas voidaan jättää ilman AK-hoitoa ja yleisesti. Jos eteisvärinä on kestänyt < 48 tuntia, niin rytminsiirto voidaan tehdä ilman edeltävää AK-hoitoa	eteisvärinäessä veritulppakomplikaatioiden vaara on pieni, mutta rytmihäiriön kestäessä yli 48 tuntia riski kasvaa nopeasti." Pois	joka tältä osin tekstiä vastaa eteisvärinän Käypä hoito -suositusta. Antikoagulaatiohoidon toteutus eteisvärinäpotilaalla ei ole arvioinnin aihe sinänsä.
12		Mitä tarkoitetaan ilmauksella "nykyiset riskilaskurit"? CHADS2:ta? Kuitenkin laajempi CHA2DS2VASc (joka taulukossakin esitellään) sisältyy nykyisiin ESC:n 2010 suosituksiin ja uusimpaan Käypä hoito -suositukseen.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Referoiduissa artikkeleissa on huomioitu myös CHA2DS2VASc-riskilaskuri.
15	Laatikko, 15-16	Sama asia. Painotetaan liikaa tuota 48 tuntia, joka on raja ainoastaan sille, voidaanko tehdä rytminsiirto ilman edeltävää AK-hoitoa.	Lähtisin siitä, että dokumentoituun eteisvärinään liittyy halvausriski riskitekijöitä omaavalla potilaalla > pysyvä AK-hoito Jos tehdään rytminsiirto, niin se voidaan kaikille potilaille tehdä joko 48 tunnin kuluessa tai edeltävää AK-hoitoa (väh 3 vkoa terapeuttinen AK-hoito) käyttäen	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin, joka tältä osin tekstiä vastaa eteisvärinän Käypä hoito -suositusta.
15	20-21	Eteisvärinäpotilaan rytminsiirto voidaan Eteisvärinän Käypähoitosuosituksen mukaan tehdä vafraniinin lisäksi myös dabigatraanilääkityksellä. Dabigatraania käytetään hoitoannoksella 4 viikkoa ennen sähköistä rytminsiirtoa ja 4 viikkoa rytminsiirron jälkeen.	Eteisvärinän Käypähoito -suosituksen mukaan voidaan sähköinen rytminsiirto tehdä vafraniinin lisäksi myös dabigatraanilääkityksellä.	Kommentti on huomioitu raportissa.
15	31	Mikäli varfariini on vasta-aiheinen, niin uudet antikoagulantit ovat mahdollisesti vaihtoehtoisia. ASA:lla on sama vuotoriski kuin apiksabaanilla, joten se ole mielekäs vaihtoehto, jos on antikoagulaation tarve.		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
16		Eteisvärinätutkijoiden piirissä yleisesti tunnustetaan, että esiintyvyys on n 2% suomalaisen kaltaisessa väestössä. Viitteenä esim. Nilsson 2003 ei ole validi, sillä varfariinin käyttö on merkittävästi lisääntynyt viimeisen 10 v:n kuluessa.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Näyttö eteisvärinän vallitsevuudesta ja antikoagulaation käytöstä eteisvärinäessä Suomessa on valitettavan puutteellista. Käytettävissä olevan tiedon epävarmuus tuodaan raportissa esille.
17	Taulukko 4	Olemme FinFib-tutkimuksessa arvioineet suomalaisten CHADS2-riskipisteitä; 72 % potilaista oli pisteitä 1 tai enemmän. Vaikka tutkimuksessa katsottiin vain päivystystilanteen eteisvärinäpotilaita, niin muita tuoreita tutkimuksia ei suomalaisista eteisvärinäpotilaista ole		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. On oletettavaa, että päivystyksellisesti sairaalahoitoon joutuneet potilaat eivät edusta ominaisuuksiltaan eteisvärinäpotilaiden koko joukkoa. FinFib-tutkimuksen tulokset ovat yhdensuuntaisia Fimean rekisteritutkimuksen kanssa.
18	35		pitäisi olla " tukevat myös kansainvälisten tutkimusten sekä kotimaisen FinFib-tutkimuksen tulokset"	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
19	4-5	Voi liittyä myös siihen, että potilailla on tähdätty elektiiviseen rytminsiirtoon ja heillä oli sen vuoksi AK-hoito. Tällaisia potilaita ei saa tavallisissa rekisteriselvityksissä eroteltua		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
Osa-alue: Arvioitavan menetelmän ja hoitovaihtoehdon kuvaus				

22	24-28	110 mg x2 annostus suositus on virheellinen	Päiväannosta 220 mg (jaettuna kahteen 110 mg:n annokseen) on yli 80-vuotiaille potilaille ja potilaille joilla on samanaikaisesti käytössä verapamiillilääkitys. Lisäksi 220 mg:n päiväannosta voidaan harkita potilaille, joilla on suurentunut vuotoriski, potilaille, joilla on gastriitti, esofagiitti tai ruokatorven refluksitauti, 75–80-vuotiaille potilaille, joilla tromboemolian riski on pieni ja vuotoriski suurentunut ja potilaille, joilla on kohtalainen munuaisen vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-50 ml/min) ja suurentunut vuotoriski	Kommentti on huomioitu raportissa.
23	36-37	Kappaleessa kuvataan hoidon toteutumisen seurannan eroja varfariinin ja dabigatraanin välillä. Munuaisfunktion vuosittainen seuranta ei ole yksistään dabigatraanilääkityksen seurantaan liittyvä asia. Munuaisfunktion (+ muiden peruslaboratoriokokeiden) tarkistaminen tulee tehdä vuosittain kaikkien antikoagulaatiolääkitysten aikana (Eteisvärinän Käypähoito 2012)	Varfariini ja dabigatraanilääkitysten aikana munuaisfunktio tulee tarkistaa vuosittain ja lisäksi dabigatraanipotilailta tiheämmin, mikäli epäillään munuaistoiminnan heikentyneen.	Kommentti on huomioitu raportissa.
23	51 -	Kyseisessä selvityksessä katsottiin INR-arvojen osumista tavoitealueelle 2,0-3,0. Standardina on esittää AK-hoidon toteutuminen ns. TTR-arvona, joka arvioi aikaa, jonka potilas on ollut hoitoalueella. Ei voida sanoa, että ” INR-tulostasot olivat hyviä”, sillä ei ole olemassa tutkimuksia, johon verrata. Samoin tuota ”laajennettua hoitoaluetta” ei ole olemassakaan. Ainoat tutkimusnäytöt osoittavat, että TTR:n osuessa välille 2-3 hoito on tehokasta. Ei ole mitään näyttöä ”laajennetusta hoitoalueesta”, varsinkaan, jos ko tulos perustuu INR-arvoihin, eikä aikaan, jonka potilas on INR-tavoitealueella. Ko ”laajennetun hoitoalueen” viljeleminen todennäköisesti heikentäisi hoitotasapainoa, ja siten vaarantaisi asianmukaisen hoidon		Kommentti on huomioitu raportissa.
24		Dabigatraanin määräämiseen ”ei tarvita tavanomaista vaativampaa lääkärin pätevyyttä.” Teknisesti totta, mutta ei ota huomioon peruskorvattavuuden rajoituksia, jotka mainitaan vasta sivuilla 108-9.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Raportin rakenteeseen liittyen näitä näkökohtia käsitellään eri arviointielementeissä.
24 25	10-13 14-17	Korostettaessa varfariinin ja dabigatraanin hoitomyöntyvyyttä, tulee annostelukertojen lisäksi arvioida myös muita lääkehoitoon liittyviä tekijöitä, kuten ruokavalio ja toistuvat laboratoriomittaukset, jotka eivät voi olla vaikuttamatta hoitoonsitoutumiseen. Nämä tekijät ovat arviointiraportissa nyt jätetty kokonaan huomioimatta. Lisäksi on olemassa myös näyttöä siitä, että kerran päivässä		Kommentit on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Liittyen arviointiraportin rakenteeseen, ruokavalioon liittyviä seikkoja tuodaan esille myös ”turvallisuus”-osa-alueessa.

		annostelu ei merkitsevästi lisää komplianssia verrattuna kaksi kertaa päivässä annosteluun (esim. Claxton 2001)		
24	28-29	On totta, että dabigatraanin käyttökokemus on vähäistä. Maa- ja kansainvälisesti dabigatraanilla on tällä hetkellä reilu 700 000 potilasvuotta		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
25	27-28	Kappaleessa mainitaan, että jo lievemmässä munuaisten vajaatoiminnassa lääkkeen eliminaatio on hidastunut, jolloin vuotoriski voi olla suurempi kuin potilailla, joilla munuaisten toimintatase on normaali. Tähän olisi kokonaiskuvan luomiseksi hyvä lisätä, että RE-LY-tutkimuksessa nähdään, että munuaisfunktion heikkeneminen (GFR 80-30ml/min) ei lisää vuotoriskiä varfariinihoitoon verrattuna. Vaikea munuaisten vajaatoiminta GFR<30ml/min on dabigatraanin hoidon vasta-aihe.	RE-LY-tutkimuksessa nähdään, että munuaisfunktion heikkeneminen (GFR 80-30ml/min) ei lisää vuotoriskiä varfariinihoitoon verrattuna.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Turvallisuuteen liittyvää arviointinäyttöä käsitellään asianomaisessa osa-alueessa.
Osa-alue: Kliininen vaikuttavuus				
33		Ensimmäinen laatikko On erittäin tärkeää huomioida, ja todeta, että tutkimuksessa oli poissulkukriteereitä. Kuitenkin kun katsoo nuo poissulkukriteerit, niin voi huomata, että potilaalle, jolla olisi joku ko. kriteereistä ei voi aloittaa mitään antikoagulanttia ilman tarkkaa harkintaa. RELY-tutkijana voin sanoa, että sisäänotto-/poissulkukriteerit osuu käytännössä meidän normaaleihin eteisvärinäpotilaisiin Laatikossa olevat kommentit "tiukkojen poissulkukriteerien" ja "suhteellisen lyhyt 2 vuoden seuranta-aika" sisältävät mielipiteitä; kenen mielipide, onko tarpeen?		Tarkoitettaneen sivua 35. Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
35	4-5	Suomalaisissa RE-LY-tutkimuskeskuksissa aika INR hoitotasolla oli RE-LY tutkimuksen keskiarvoa selvästi parempi olisi hyvä korjata muotoon RE-LY-tutkimuksessa suomalaisten potilaiden INR taso (TTR 74%) oli RE-LY-tutkimuksen potilaskohtaista TTR keskiarvoa (TTR 64%) selvästi parempi.	RE-LY-tutkimuksessa suomalaisten potilaiden INR taso (TTR 74 %) oli RE-LY-tutkimuksen TTR keskiarvoa (TTR 64 %) selvästi parempi.	Kommentti on huomioitu raportissa.
38	Taulukko 10	ASA oli käytössä alkutilanteessa n 40%:lla. Tutkimuksen kuluessa 20 %:lla		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Raportoinnin yksityiskohtaisuutta on rajoitettu.
41		Todetaan kategorisesti: "Dabigatraanin hoidon (110 mg tai 150 mg) vaikutus kokonaiskuolleisuuden ei ole varfariinia parempi." Heti seuraavassa kappaleessa todetaan: "kuolleisuutta ehkäisevä vaikutus varfariiniin verrattuna" (jota siis edellisen kappaleen perusteella ei ole) "mahdollisesti muovautuu	varfariinihoidon onnistumisen mukaan". Todellisuudessa 150 mg:n annoksen vaikutus on tilastollisesti rajapintainen (p=0,051) samoin kuin "viite muovautuvuudesta" (p=0,052) (taulukko 11).	Kommentti on huomioitu raportissa.
42	10-11	Lause. Suomalaiset tutkimuskeskukset kuuluivat korkeimpaan cTTR-ryhmään (cTTR74 %) on virheellinen. Suomalaisten potilaiden TTR (individual TTR) keskiarvo oli	Suomalaisten potilaiden TTR (individual TTR) keskiarvo oli 74 % ja yksilöllisen TTR-tason perusteella suomalaiset	Kommentti on huomioitu raportissa.

		74 % ja yksilöllisen TTR-tason perusteella suomalaiset keskuksset voivat kuulua toiseksi ylimpään ja ylimpään cTTR-luokkaan (Wallentin ym. 2010)	keskuksset kuuluivat toiseksi ylimpään ja ylimpään cTTR-luokkaan (Wallentin ym. 2010)	
45	3-4	Laatikossa oleva ilmaisutapa on harhaanjohtava ja ristiriitainen. Se antaa ymmärtää, että varfariinihoito on parempi dabigatraaniin nähden, vaikka tilanne on päinvastainen. Dabigatranin hyödyt eivät olleet vähäisemmät missään RE-LY tutkimuksen alaryhmässä.		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
45	11-	Mitä tarkoittaa: "RE-LY tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei dabigatraani ole varfariinia parempi pelkästään systeemisten veritulppaumiin ehkäisyssä kummallakaan tutkitulla annostuksella" RELY oli pakko rakentaa non-inferiority-tutkimukseksi, jossa non-inferioriteetin täytyttyä tehtiin protokollan mukainen superioriteetti-testaus. Aiemmin dokumentissa on asianmukaisesti todettu tämä asia.		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
45	30-34	(1) Kappaleessa annetaan olettaa, että RE-LY-tutkimuksen cTTR alaryhmäanalyysin lisäksi olisi jotain muuta tutkimusnäyttöä dabigatraani 150 mg hyötyjen vähenemisestä varfariinihoitoon verrattuna, kun varfariinihoito onnistuu hyvin. Mikä tämä muu tutkimusnäyttö on? (2) Lisäksi Wallentinin alaryhmäanalyysissä todetaan yksiselitteisesti, että dabigatraani 150 mg ehkäisee varfariinia tehokkaammin aivohalvauksia ja systeemisiä embolisaatioita ja kallonensisäisiä verenvuotoja riippumatta varfariinin hoitotasosta. (3) Suomalaiset tutkimuskeskukset kuuluivat korkeimpaan cTTR-luokkaan, ei pidä paikkaansa. Suomalaiset keskuksset voivat kuulua yksilöllisen TTR keskiarvon 74 % perusteella toiseksi ylimpään ja ylimpään luokkaan. (4) Ja huomionarvoista on, että esimerkiksi HUS-datan perusteella suomalaiset varfariinipotilaat kuuluisivat RE-LY-tutkimuksessa cTTR-luokkaan 2 ja 3.	Kappaleeseen viite kohtaan muu tutkimusnäyttö. Lisäys tekstiin: Alaryhmäanalyysissä nähdään, että dabigatraani 150 mg ehkäisee varfariinia tehokkaammin aivohalvauksia ja systeemisiä embolisaatioita ja kallonensisäisiä verenvuotoja riippumatta varfariinin hoitotasosta (Wallentin ym. 2012) Suomalaiset keskuksset voivat kuulua yksilöllisen TTR keskiarvon 74 % perusteella toiseksi ylimpään ja ylimpään luokkaan.	(1) Muulla tutkimusnäytöllä tarkoitetaan muuta RE-LY-tutkimuksen INR-alaryhmäanalyysiin liittyvää tutkimusnäyttöä sekä sitä, että varfariinihoidosta saatavat hyödyt riippuvat hoidon onnistumisesta (esim. Connolly ym. 2008, Jones M ym. 2005). (2) Wallentinin ym. (2010) alaryhmäanalyysien tulkinta ei ole yksiselitteinen. Tämän vuoksi raportissa ei alaryhmäanalyysien tulosten tulkinnassa olla ehdottomia, vaan tulkinta esitetään varauksin. (3) Raporttia on tarkennettu suomalaisten potilaiden varfariinihoidon onnistumisen osalta. (4) Helinin ym. (2012) tutkimusaineisto käsitti tietyn alueen potilaat, joilta oli otettu vuoden 2010 aikana vähintään 2 INR-näytettä. Syytä potilaiden antikoagulaation käytölle tai sen pitkäaikaisuutta ei identifioitu, kuten ei muitakaan klinisiä seikkoja. Näistä syistä asianomaisen tutkimuksen tulosten soveltuvuus suomalaisten tutkimuskeskusten cTTR-luokitteluun on epävarmaa.

45	Taulukko	<p>cTTR-tulos on varsin looginen; kun katsoo tuloksia, niin nähdään, että potilaat pärjäävät kaikilla hoidoilla paremmin, kun heitä hoidetaan noissa paremmissa keskuksissa. Vastaavasti, on itsestään selvää, että paremmin onnistuvan varfariinihoidon tulisi pärjätäkin paremmin. Tätä tulostahan ei ROCKET-AF ja ARISTOTLE-tutkimuksissa tullut, kun tuo cTTR-analyysi vesittyi siihen trendiin, että kaikki hoidot pärjäsivät paremmin/huonommin riippuen tutkimuskeskuksen AK-hoidon onnistumisesta.</p> <p>Kaikkineen RELY:n cTTR-artikkeli on melko vaikeatulkintainen ja vaatii perehtymistä.</p> <p>Tulee myös huomata, että parhaan cTTR tuloksen saaneiden potilaiden keskimääräinen, potilaskohtainen TTR oli 79%.</p> <p>Tulee myös huomata, että ko. Wallentinin tutkimus käytännössä vertaa eri tutkimuskeskusten hoidon onnistumista surrogaattina TTR.</p>		<p>Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Osassa raportoituja tulostuottajia on viitteitä siitä, että varfariinihoidon onnistuminen kuvastaa myös muuta hoitotasoa.</p>
50	Taulukko	<p>Sisältää taas noita subjektiivisia arvioita. Tutkimusasetelma on aina jossakin ryhmässä tehty tietyn aikaa kestävä experimentti</p>		<p>Ilmeisesti sivu 51, laatikko. Kommentti on huomioitu soveltuvin osin.</p>
52	11-14	<p>Arviointiraportissa annetaan suuri painoarvo cTTR-alaryhmäanalyysille ilman, että analyysin taustoja ja tieteellistä ja kliinistä painoarvoa tarkastellaan.</p> <p>RE-LY-tutkimuksen tutkimussuunnitelmassa oli etukäteen määriteltäviksi alaryhmäanalyysi varfariinihoidon onnistumista kuvaavissa ryhmissä ensisijaisen päätetapahtuman (aivohalvaus ja systeeminen embolisaatio) osalta. Varfariinihoidon onnistuminen oli määriteltä keskuskohtaisena keskimääräisenä (cTTR centre mean time in therapeutic range) aikana, jolloin kunkin keskuksen varfariinia saaneet potilaat olivat satunnaistamisensa jälkeen olleet INR alueella 2-3. Näin laskettua keskuskohtaista keskiarvotulosta käytettiin kunkin keskuksen jokaiselle potilaalle siitä riippumatta mihin lääkeryhmään potilas oli satunnaistettu.</p> <p>cTTR-arvojen perusteella potilaat oli jaettu yhtäsuuriin cTTR-kvartaaleihin: 1:<57,1 %, 2: 57,1–65,5 %, 3: 65,5–72,6 % ja 4:>72,6 %. Alaryhmäanalyysien tulokset raportoitiin ennalta suunnitellun ensisijaisen päätetilamuuttujan lisäksi useiden muiden päätetilamuuttujien osalta.</p> <p>Alaryhmäanalyysin päätulosta: dabigatraani 150 mg ehkäisee aivohalvauksia ja systeemisten embolisaatioita, dabigatraani 110 mg ehkäisee verenvuotoja ja molemmat annokset ehkäisevät kallonsisäisiä verenvuotoja varfariinia tehokkaammin huolimatta varfariinin hoitotasosta, ei ole rapostissa mainittuna missään kohtaa.</p> <p>Alaryhmäanalyysien osalta tutkimuksessa on heikkouksia:</p>	<p>Lisays tekstiin:</p> <p>Tulee kuitenkin huomioida, että alaryhmäanalyysin perusteella dabigatraani 150 mg ehkäisee aivohalvauksia ja systeemisten embolisaatioita, dabigatraani 110 mg ehkäisee verenvuotoja ja molemmat annokset ehkäisevät kallonsisäisiä verenvuotoja varfariinia tehokkaammin huolimatta varfariinin hoitotasosta. (Wallentin ym.2012)</p>	<p>Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Wallentinin ym. (2010) alaryhmäanalyysien tulkinta ei ole yksiselitteinen.</p>

		Voimalaskelmissa ei etukäteen huomioitu tehtäviä alaryhmäanalyyseja, jolloin on epätodennäköistä havaita todellisista eroja yksittäisissä alaryhmissä. Syntyvää monivertailua ei myöskään ole huomioitu, jolloin virhepäätelmän mahdollisuus on kasvanut. Käytetty cTTR-arvo on yksi tutkimuksen päätetilamuuttujista. Tämä vaikuttaa yhdysvaikutuksen tulkintaa, koska hoidon onnistumisen vaikutusta päätetilaan ei voida eritellä luotettavasti varsinaisesta satunnaistetusta hoitovaikutuksesta. Lisäksi cTTR ei kuvaa yksittäisen potilaan hoidon onnistumista vaan keskuksessa tapahtuneen varfariinihoidon keskimääräistä onnistumista. Lisäksi cTTR-alaryhmäanalyysi on ennalta suunniteltu vain ensisijaisen päätetilamuuttujan, aivohalvauksen ja systeemisen embolisaation, osalta. Näin ollen muiden päätetilamuuttujien osalta raportoitujen cTTR-alaryhmäanalyyseiden tuloksia on syytä pitää pikemmin kuvailevina kuin todisteena vahvasta näytöstä.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Alaryhmäanalyyseiden tulkinta ei ole yksiselitteistä.
(sivu 53) Taulukko 16		Mitä tarkoittaa, näytön sovellettavuus; merkittäviä rajoituksia? Varfariini-dabigatraani vertailututkimusta tuskin enää tulee; korkeintaan rekisteriselvityksiä. Kyseinen näyttö RELYstä riittää kyllä tiedeyhteisölle		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Näytön sovellettavuus arvioitiin ns. GRADE-luokitusta käyttäen.
54	15-24	Tutkimuskeskusten keskimääräinen aika INR hoitotasolla oli 64 % on virheellisesti ilmoitettu. RE-LY-tutkimuksessa varfariinipotilaiden TTR keskiarvo oli 64 % ja suomalaisten potilaiden TTR keskiarvo oli 74%. Keskuskohtainen TTR kuvaa tutkimuskeskuksen varfariinihoidon toteutumista ja esimerkiksi tutkimuskeskuksessa, joka kuului cTTR 65.5–72.6%-ryhmään tutkimuspotilaiden TTR vaihteli välillä 61.3-78.8%.	RE-LY-tutkimuksessa varfariinipotilaiden TTR keskiarvo oli 64 %	Kommentti on huomioitu raportissa.
54	26 -	INR-arvojen keskimääräinen osuvuus ei ole sama asia kuin TTR. Hoidon hyötynäyttö on kansainvälisistä tutkimuksista, joissa on käytetty TTR:ää. INR-arvoihin perustuviin tuloksiin tulee suhtautua kriittisesti, ellei TTR:ää ole tiedossa.		Kommentti ei aiheuta muutosta raporttiin. Potilaskohtaisesti varfariinihoidon onnistumisen arviointi on mahdollista.
54	37-46	Dabigatraanin hoidon ja taloudellisen arvioinnin selvityksessä nostetaan esille antikoagulaatioklinikoiden perustaminen varfariinihoidon tason parantamiseksi. Eteisvärinäpotilaat ovat usein iäkkäitä monisairaita potilaita, kuten raportissa aikaisemmin on jo todettu, ja tämän potilasryhmän kokonaisvaltainen hoitovastuu on perusterveydenhuollossa. Antikoagulaatiohoidon hajauttaminen erillisille antikoagulaatioklinikoille ei kuulosta enää tässä vaiheessa, kun uusia vähintään yhtä tehokkaita ja turvallisia vaihtoehtoja on tarjolla, taloudellisesta eikä terveydenhuollon resurssien näkökulmasta järkevältä vaihtoehdolta.	Kappaleen poistaminen arviointiraportista	Kommentti ei aiheuta muutosta raporttiin. Arvioinnissa pyritään huomioimaan sekä arvioitavaan että vertailuhoitoon liittyvät seikat. Myös varfariinihoitoa on syytä kehittää edelleen, koska se on monille potilaille ainoa käytettävissä oleva hoitomuoto tällä hetkellä.
54	50-	" dabigatraanin suhteellinen vaikutus voi muovautua varfariinihoidon onnistumisen mukaan..."		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Alaryhmäanalyyseiden tulkinta ei ole

		Kuten edellä kirjoitin, niin ko tulokset eivät ole helppotulkintaisia. Ensisijaisesti nähdään, että paremmissa keskuksissa potilaiden hoito ja pärjääminen on parempaa. Toiseksi nähdään, että jos hoito ei toteudu asianmukaisesti niin dabigatraani (150mg x2) on selvästi varfariinia parempi. Kolmanneksi, kun potilasta hoidetaan keskuksessa, jonka cTTR > 72,6% ja tämän potilaan henk.koht TTR on keskim 79%, niin varfariinihoito nousee samalle tasolle dabi 150mg:n kanssa		yksiselitteistä. Tämän vuoksi raportissa ei alaryhmäanalyysien tulosten tulkinnassa olla ehdottomia, vaan tulkinta esitetään varauksin.
Osa-alue: Turvallisuus				
58	Taulukko	Korjatussa tapahtumalaskelmassa sydäninfarktien määrä ei ollut tilastollisesti erilainen		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Asia todetaan tekstiosuudessa kohdassa Muut haitat.
59	12-	Kaikkien vuotojen määrä oli molemmilla dabi annoksilla pienempi. Samoin kallonsisäisten vuotojen ja fataalien vuotojen määrä. Tämä ero etenkin kallonsisäisissä vuodoissa säilyy myös cTTR-analyysissa. On lukijan/kirjoittajan omassa harkinnassa mitä painotetaan; vuotojen suhteen totaalimäärä – kallonsisäiset vuodot – GI-vuodot		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Raportissa tuodaan esille tuloksia eri vuotokomplikaatioiden suhteen.
59	12-16	(1) Vuotojen osalta tulisi yhdenmukaisuuden (vrt Muut haitat) vuoksi ilmoittaa tekstissä myös absoluuttiset ja suhteelliset riskin alenemat ja NNH-luvut. (2) Nyt dabigatraanin etu esimerkiksi kallonsisäisten vuotojen, antikoagulaatiohoidon vakavimman haittavaikutuksen, vähenemisen osalta jää kokonaan käsittelemättä, sen sijaan Muut haitat- osiossa korostetaan sydäninfarktien osuutta, vaikka ero ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Tämä ei anna kuvaa objektiivisesta ja tasapuolisesta arvioinnista.		(1) Kommentti ei aiheuta muutosta raporttiin. Absoluuttiset riskinalenemat ja NNH-luvut on suhteellisen helppo laskea asiasta kiinnostuneen lukijan. (2) Kohdeväestössä sepelvaltimotaudin ja sen riskitekijöiden esiintyvyys on suurta, joten vertailtavien lääkkeiden aikainen sydäninfarktien ilmaantuvuus on merkityksellistä. Dabigatraanin suhteellista vaikutusta varfariiniin verrattuna kallonsisäisten vuotojen esiintymiseen käsitellään kohdassa "arvioinnin alkuperäistutkimuksissa tunnistetut haitat -vuodot" kahdessa ylimmässä kappaleessa.
60	14-	Kts. edellä. Sydäninfarktit analysoitu uudelleen. Ei voida sanoa, että oli enemmän, kun tulos jäi tilastollisesti ei-merkitseväksi, eli on vain trendi. Tämä on käytäntö.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Tilastollinen merkitsevyys tuodaan raportissa esille.
67	7	RELY-tutkimuksessa tutkittiin nimen omaan potilaita, joilla oli indikaatio AK-hoidolle. Yhteenkään AK-hoitotutkimukseen koskaan, mukaan lukien vanhat varfariini-plasebo-tutkimukset, ei ole otettu mukaan potilaita, joille "AK-hoito on vasta-		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Näyttää dabigatraanin hoidon tehosta ja turvallisuudesta ei ole potilailta, joilla on vasta-aihe varfariinihoidolle mutta ei

		aiheista". Sama pätee vuotoriskiin; yhteenkään AK-hoitotutkimukseen koskaan, mukaan lukien vanhat varfariini-plasebo-tutkimukset, ei ole otettu mukaan potilaita, joilla on suurentunut vuotoriski (rivi 9). Tällaisten potilaiden hoito on aina opeteltu "kantapään kautta"		dabigatraanihoidolle.
s. 68		"Kliinisiä satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia jääplasman tai hyytymistekijä VIIa-valmisteen hyödyistä dabigatraanihoitoon liittyvän vuodon yhteydessä ei ole käytettävissä." kts. alla kommentti liittyen erisuuruisiin kustannuksiin vuototapahtumien hoidossa.	Varfariinihoidon kohdalta vastaava arviointi puuttuu. Mielestämme molempia valmisteita pitää käsitellä asian suhteen yhtä tarkasti eli lisätä näyttö kyseisten toimenpiteiden hyödyistä varfariinin osalta.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
73	46	Sama virheellinen ilmaisu kuin edellä.		(viittaa kommenttiin: s 67, rivi 7) Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Näyttöä dabigatraanihoidon tehosta ja turvallisuudesta ei ole potilailla, joilla on vasta-aihe varfariinihoidolle mutta ei dabigatraanihoidolle.
73	46-48	Eteisvärinän antikogulaatiohoitotutkimusistapoissuljetaan potilaat, joilla on vasta-aihe antikoagulaatiohoidolle. Tämä tulisi olla itsestäänselvyys, että antikoagulaatiohoitoa ei määrätä potilaalle, jolle hoito on vasta-aiheinen, eikä tällaisilla potilailla myöskään tehdä kliinisiä lääketutkimuksia	Lauseen poistaminen tarpeettomana	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Näyttöä dabigatraanihoidon tehosta ja turvallisuudesta ei ole potilailla, joilla on vasta-aihe varfariinihoidolle mutta ei dabigatraanihoidolle.
Osa-alue: Taloudellinen arviointi				
75		Kyseessä on pilotti-projekti ja materiaali on valmisteltu Hilan TT-ohjeiden mukaisesti, arviointi Fimean käyttämien tarkistuslistojen avulla ei ole mielekästä. TT-selvitys on mennyt Hintalautakunnalle yhdessä muun hakemusmateriaalin kanssa, joten itse tässä selvityksessä ei kaikkea ole kirjoitettu auki.		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Asiaa on selvennetty osa-alueen johdannossa.
75		Nyky muodossaan tekstistä ei käy ilmi, että mitä myyntiluvan haltija on kommentoinut ja/tai pitänyt erheellisenä, eikä toisaalta myöskään sitä, mitä Fimea on korjannut/jättänyt korjaamatta. Nykyinen versio sisältää edelleen asioita, joiden raportointiin liittyy epätarkkuutta.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Arviointiryhmä on kuitenkin joiltakin osin tarkentanut käytäntöjä osa-alueen johdannossa.
s.75	21-22	Raportti toteaa, että "selvityksen toimittajalla oli mahdollisuus tarkistaa, että menetelmät ja tulokset on raportoitu riittäväällä tarkkuudella ja oikein". Mielestämme tämä väittäminen ei ole totuudenmukainen, koska lukija olettaa sen perusteella, että arviointiryhmä olisi korjannut havaitut puutteet raportoinnissa.	Lause tulisi poistaa tai mainita raportista kohdat, joita ei pyynnöstä huolimatta ole korjattu.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Asiaa on selvennetty osa-alueen johdannossa.
s. 75	28	"kustannuksia on tarkistettu..."	Kustannukset on muutettu vuoden 2011 arvoon, jolloin ne vastaavat myös vuoden 2012 dabigatraanin hintaa paremmin.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
s. 77	11-14	"Selvityksessä käytetystä päätösanalyttisestä mallista ja sen toiminnasta on esitetty yksityiskohtaisempi kuvaus lähteessä	Korjataan raportti rakenteeltaan sellaiseksi, että lukija tietää, mikä on	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.

		Sorensen ym. (2011) sekä NICE:n arviointiryhmän raportissa. Tässä yhteydessä mallia kuvataan lyhyesti hyvin yleisellä tasolla." Tämä lausunto ei ole alkuperäisen selvityksen sisältöä vaan Fimean oma tapa esittää asia. Syntyy virheellinen kuva, ettei mallia olisi esitetty alkuperäisselvityksessä yksityiskohtaisemmin vaan olisi viitattu ainoastaan mainittuihin lähteisiin.	Fimean kommentointia ja mikä alkuperäisselvityksestä peräisin.	
s. 79	24->	Havainto ei liity mitenkään mallin rakenteisiin, vaikka raportti näin väittää. Fimean esittämä teoreettinen alaryhmäanalyysihän perustuu ko. malliin. Mallien normaalitoimintatapa on se, että vain yksi analyysityyppi raportoidaan kerrallaan (eli käyttäjä valitsee, missä muodossa analyysin haluaa toteuttaa).	Poistakaa havainto tästä kohtaa. (Kyseinen havainto liittyy arvioitavan selvityksen lähestymistapaan ei mallirakenteisiin.)	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
s. 80	20->	"Dabigatraanihoitoa saavilla potilailla vakavien henkeä uhkaavien vuotojen hoitaminen voi kuitenkin olla huomattavasti kalliimpaa kuin varfariinihoitoa saavilla potilailla (vrt. arviointielementti C0007)." Arviointielementissä C0007 ei osoiteta, että varfariinihoitoiset potilaat hyötyisivät antidootista tavalla, joka alentaa vuotojen hoitamisen kustannuksia. Itse asiassa mitään tieteellistä näyttöä antidootin eduista ei esitetä. Antidoteilla voi olla myös haittavaikutuksia, jotka aiheuttavat lisäkustannuksia. Kun näyttöä eroista valmisteiden välillä ei ole, normaali käytäntö on olettaa kustannukset/vaikutukset molemmille samoiksi.	Tämä väite on perusteltava ehdottomasti paremmin, ja näyttöön perustuen.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Perusteluja on lisätty tarvittavin osin arviointielementtiin C0007.
80	21-30	Tässä annetaan ymmärtää, että dabigatraanihoidon yhteydessä verenvuotojen kustannukset olisivat huomattavasti varfariinihoitoa korkeammat. Mihin oletus perustuu? Vakavat, henkeä uhkaavat vuodot voivat olla hyvin moninaisia, jolloin niiden kohdalla resurssienkäytön arvioinnissa tulee olla hyvin kriittinen. Dabigatraaniryhmissä oli vähemmän henkeä uhkaavia vuotoja kuin varfariini-kädessä. Vuotojen hoitokustannusten eroista eri lääkkeitä saavien ryhmien välillä ei ole näyttöä kumpaankaan suuntaan, jolloin mielestämme oikea tapa on käsitellä molempia ryhmiä resurssienkulutuksen suhteen samalla tavalla. Alkuperäisessä terveystalousselvityksessä tai Fimean raportissa ei ole myöskään otettu huomioon mahdollisen K-vitamiinin tai esimerkiksi hepariinin käyttöä (=kustannuksia tai mahdollisia haittoja) potilailla, joiden INR-arvot eivät pysy tasapainossa. Oletuksen resurssienkäytön eroista tulee perustua näyttöön ja sen vaikutus kustannusvaikuttavuuteen pitäisi arvioida esimerkiksi herkkyyssanalyysin muodossa.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Kyse on vakavista henkeä uhkaavista vuotoista. Arviointiryhmän näkemyksen mukaan näiden vuotojen hoidossa ja hoitoon liittyvissä kustannuksissa on todennäköisesti eroja dabigatraania ja varfariinia käyttävien potilaiden välillä. Tämä kyseinen kohta raportissa liittyy mallin rakenteisiin. Perusteluja on lisätty tarvittavin osin arviointielementtiin C0007.
80, 86	11-18,	On totta, että eräiden tapahtumien (SE, AMI, TIA, ECH)		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.

	7-11	<p>kohdalla mallinnuksessa on tehty monimutkaista mallia yksinkertaistavia oletuksia. Sekä TIA että AMI ovat tiloina yleensä kliinisesti taustalla olevien riskitekijöiden (valtimosairaudet yms.) akuutteja ilmentymiä, joista voidaan yleisesti toipua (lähes) ennalleen. Akuutin tilanteen yhteydessä annettu muu, riskitekijöihin vaikuttava hoito voi myös vaikuttaa positiivisesti AF-potilaan yleiseen elämänlaatuun. Tarkkaa tietoa elämänlaadullisista pitkäaikaismuutoksista ei ole. Käsitksemme mukaan esimerkiksi post-AMI tilan huomiointi myös kustannusten suhteen ei muuta kustannusvaikuttavuusarvioita juuri lainkaan. Tätä voidaan testata mallissa esimerkiksi kymmenkertaistamalla AMI-tilan (fatal ja non-fatal) hoitokustannukset, jolloin erittäin konservatiivisesti oletettaisiin sydäninfarktin hoidon maksavan lähes 100 000 euroa. Tämä nostaisi kustannusvaikuttavuussuhteen tasolle 23 000 €/QALY, jota voidaan edelleen pitää kustannusvaikuttavana kansainvälisiin vertailuarvoihin verrattuna.</p> <p>Olisi syytä huomioida, että malli ei mahdollista sydäninfarktin pidemmän aikavälin elämänlaatuhaitan arviointia, jolloin yhden vuoden estimaatilla on pyritty "paikkaamaan" mallin virhettä. Lisäksi pitäisi mainita, että sydäninfarkttien ilmaantuvuuden ero on vain numeerinen.</p>		<p>Kommentti (s. 80, 11-18) liittyy osin mallin rakenteisiin, jossa asia tuodaan esiin mallin rakenteisiin liittyvänä rajoitteena.</p> <p>Kohdassa (s. 86, 7-11) on mainittu, että sydäninfarktista seuraa vain tapahtumakohtainen elämänlaatuvaikutus, joka on oletettu samansuuruiseksi kuin sydäninfarktista johtuva yhden vuoden elämänlaadun alenema.</p>
s. 82	8-10	Taulukon otsikointi ei ole aivan kunnossa. Kyseessä on osuus ajasta, jonka potilaat olivat tutkimuksessa keskimäärin milläkin INR-tasolla (ts. ei osuus potilaista, joka oli koko tutkimuksen ajan kyseisillä INR-tasoilla)	Selventäkää otsikkoa.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
s. 83	8->	Huomautimme myyntiluvan haltijan välityksellä tarkastuskierroksella, että elämänlaatuestimaattien esitystapa ei anna riittävää kuvaa selvityksen lähestymistavasta (taulukkoa on muokattu Fimean toimesta). Osiota ei kuitenkaan ole korjattu. Kuvaus elämänlaadun arvioinnista on liian suppea ja alkuperäisselvitystä lukematon ei tämän perusteella ymmärrä, miten selvityksessä esitetyt tiedot on saatu/laskettu (esim. taulukon ensimmäinen luku ei ole sellaisenaan peräisin mainitusta tutkimuksesta vaan ko. tutkimuksen elämänlaatuhaittaa on käytetty arvon laskennassa).	Lisätkää asianmukaiset korjaukset, jottei lukija luule, että tieto on sellaisenaan alkuperäislähteestä löydettävissä. Lisätkää maininta, että arviointiryhmä on muokannut alkuperäisselvityksessä ollutta taulukkoa.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
s. 84	17->	Huomautimme myyntiluvan haltijan välityksellä tarkastuskierroksella, että kustannusten kuvaus ei ole riittävä antamaan oikeaa kuvaa alkuperäisselvityksessä käytettävästä kustannusten laskentatavasta (taulukkoa on muokattu Fimean toimesta). Useat luvut ovat ns. "mukaillen" alkuperäislähdettä	Lisätkää maininta, että kuvaus kustannusten tarkemmasta laskentatavasta on jätetty pois ja kaikkiin olennaisiin lähteisiin maininta "mukaillen". Erotelkaa selkeästi	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.

		(ja indeksoituna vuoteen 2009). Lukijalle voi muodostua kuva, että alkuperäisselvityksen tiedot olisi poimittu väärin alkuperäislähteistä. Lisäksi Fimea raportoi omina havaintoinaan kustannusten saatavuuteen liittyviä ongelmia, vaikka nämä asiat on kerrottu alkuperäisselvityksessä.	toisistaan Fimean kommentointi ja alkuperäisselvityksessä kerrotut asiat. Lisätäkää maininta, että arviointiryhmä on muokannut alkuperäisselvityksessä ollutta taulukkoa.	
85	1-5	Kustannusten laskentaperusteet on Fimean raportissa puutteellisesti raportoidut. Tulisi huomioida, että olemme muokanneet alkuperäislähteiden lukuja paremmin todellisuutta vastaavaksi alkuperäisessä terveystalousselvityksessä		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
86	2-5	Suomessa havaitut INR-jakaumat (Hallinen ym. 2006, sekä tuore HUS-alueen analyysi) ovat itse asiassa hyvin samankaltaisia RELY:ssä havaitun varfariinihoitotason kanssa. Onko kliininen RCT erikoissairaanhoidossa toteutettuna uskottavampi kuin real-life tutkimus perusterveydenhuollossa, jossa AK-hoito primääristi toteutuu? Suomalainen RE-LY kohortti käsitti myös vain 265 potilasta, joiden ominaisuuksista ei ole käytettävissä tarkempaa tietoa		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 86	2-5	"Selvityksessä INR-arvojen jakauma on RE-LY-tutkimuksen mukainen. Suomalaisissa tutkimuskeskuksissa aika INR-tavoitetasolla (74 %) oli korkeampi kuin tutkimuksen keskuksissa keskimäärin (64 %). Suomesta ei ole käytettävissä riittävästi ajantasaista tietoa siitä, kuinka eteisvärinäpotilaiden varfariinihoito onnistuu." Mielestämme alkuperäisraportin perustelut lähestymistavalle tulisi kertoa lukijalle. Ts. ainoa suomalaistutkimus aiheesta antaa suomalaiselle potilaskohortille käytännössä täsmälleen samat INR-tasapainot kuin RELY-tutkimuksessa toteutui. RELY-tutkimuksen suomalaiskohortin taust ominaisuudet eivät ole tiedossa, joten ko. analyysi olisi ollut lähinnä teoreettinen.	Fimean ohjeistuksen mukaan alkuperäisselvityksen lähestymistapa tulee kuvata. Mielestämme tämä tarkoittaa sitä, että myös perustelut tietyille alkuperäisselvityksen valinnoille/oletuksille on raportoitava, etenkin jos arviointiryhmä kritisoi tehtyjä valintoja/oletuksia.	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Arviointiryhmän pyrkimyksenä oli tuoda esiin valintoihin tai oletuksiin liittyviä mahdollisia rajoitteita. Kyseisen kommentin tavoitteena ei ole viestiä, että tähän asiaan liittyvät alkuperäisselvityksen valinnat olisivat perustelemattomia tai lähtökohtaisesti virheellisiä.
86	13-18	Kustannuksiin liittyvät syötearvot aivohalvauksen osalta ovat samat eli samaa kustannusta on käytetty aivohalvauksen vaikeusasteesta riippumatta. Tämä on perusteltu alkuperäisessä selvityksessä. Syy ei ole se, että olisimme uskoneet kustannusten olevan samoja vaan se, että emme tienneet (emmekä edelleen tiedä), mitä nämä vaikeusasteen mukaiset kustannukset Suomessa ovat. Keskimääräinen kustannus Suomessa oli mielestämme paras tapa lähestyä asiaa. Keskimääräinen kustannushan kattaa sekä vaikeat että vähemmän vaikeat tapahtumat juuri niissä suhteissa kuin kyseisiä potilaita Suomessa tulee (ja silloinhan kyseisen kustannuksen tulisi kuvata todellisia keskimääräisiä kustannuksia). Kuten herkkyysanalyysistä käy ilmi, oletus oli itse asiassa		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Raporttiin on lisätty maininta, että kyseessä oleva konservatiivinen oletus on tehty tietoisesti, koska asiasta ei ole saatavilla tutkimustietoja. Arviointiryhmän näkemyksen mukaan tämä konservatiivinen oletus on sinänsä perusteltu valinta inkrementaalisten kustannusten sekä kustannusvaikuttavuuden arvioinnin kannalta. Oletus vaikeuttaa kuitenkin kokonaiskustannusten todellisen tason arviointia, eritoten kun kyseessä on erittäin

		erittäin konservatiivinen eli varfariinille edullinen. Kustannusvaikuttavuussuhde olisi vaikeusasteiset kustannukset ja elämänlaatu huomioiden vain 175 euroa per saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi. Raporttiin pitäisi laittaa mielestämme lisäperusteluita sille, miksi ryhmän mielestä keskimääräinen suomalainen kustannus johtaa epäluotettavaan kokonaiskustannusten arvioon. Mielestämme epäluotettavampi arvio tulisi, jos käytettäisiin arvauksia vaikeusasteen mukaisista kustannuksista. Nykyinen muotoilu tekstissä antaa ymmärtää, että olisimme tehneet perustelemattomia valintoja selvityksessä. Lukijalle syntyvä kuva asiasta on mielestämme harhaanjohtava.		merkittävä kokonaiskustannusten tasoon vaikuttava tekijä. Kyseisen oletuksen vaikutuksia kokonaiskustannusten arviointiin on käsitelty elementissä FIN0002.
s. 86	14-16, 23-24	"On epäuskottavaa, että elämänlaatu olisi samanlainen kaikilla joskus aivohalvauksen saaneilla riippumatta toimintakyvystä." ja " On epätodennäköistä, että invalideihin asteesta riippumatta kustannukset olisivat yhtä suuret, mutta asiasta ei ole saatavilla tarvittavaa tietoa." Mielestämme arviointiryhmän olisi tullut mainita alkuperäisselvityksen perustelut lähestymistavalle, koska kommentin muotoilusta päätellen arviointiryhmä on pitänyt lähestymistapaa virheellisenä. Miten arviointiryhmän mielestä asiaa olisi tullut lähestyä (mitkä kustannukset ja elämänlaatum tiedot olisivat olleet valitsemia)?	Raporttiin tulisi alkuperäisselvityksen kuvauksen kohdalla mainita, että käsittelytapa on tiedetty konservatiivisemmaksi ja valittu siksi, että Suomesta ei ole tietoa aivohalvausten ja verenvuotojen elämänlaatuvaikutuksista ja kustannuksista vaikeusasteittain. (Tämän vuoksi asiaa arvioitiin herkkyyksianalyyseissä oletuksiin perustuen ->vrt. kohta "erityisiä perusteluita herkkyyksianalyyseihin valitsemia ei annettu".)	Kommentti huomioitu raportissa soveltuvin osin. Raporttiin on lisätty maininta, että kyseessä oleva konservatiivinen oletus on tehty tietoisesti, koska asiasta ei ole saatavilla tutkimustietoa.
s. 86	41-42	"Monitorointikustannusten arvio perustuu kohtalaisen pieneen ja hyvin iäkkääseen väestöön (keski-ikä 82,5 vuotta). Lisäksi arvion ajantasaisuutta tai vastaavuutta nykykäytäntöihin on hankala arvioida." Koska kyseessä on arviointiryhmän mielestä olennainen kysymys, miksei tähän ole pyritty aktiivisesti etsimään tuoretta tietoa esim. potilasrekistereistä? Nähdäksemme selvityksissä tulee käyttää tutkimukseen perustuvaa näyttöä silloin kuin sitä on saatavilla. Silloinkin, kun näyttö on vanhaa tai pienestä potilaskohortista.	Mikäli arviointiryhmä ei osoita parempaa lähdeviitettä, jossa osoitetaan, että hoitotasapainossa on tapahtunut olennaista paranemista, mielestämme oikea johtopäätös tulisi olla, että näytön vähyyden huomioiden alkuperäisselvityksessä tehtyä oletusta voidaan pitää perusteltuna.	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Alkuperäisselvityksessä tehty valinta on sinänsä perusteltu ja tarkoituksen mukainen. Arviointiryhmä on käsitellyt monitorointikustannusten arviointiin liittyvää epävarmuutta herkkyyksianalyyseissaan. Tämä on tehty, koska näyttö on vähäistä, sen ajantasaisuutta ja vastaavuutta nykykäytäntöihin on hankala arvioida sekä kyseessä on suoraan inkrementaalisiin kustannuksiin vaikuttava tekijä.
87	15-20	Alkuperäisessä terveystalousselvityksessä on eritelty lähteitä, joista on otettu tietoja herkkyyksianalyyseihin. Tällöin lienee selvää, että herkkyyksianalyysejä on tehty siksi, että muissa lähteissä on ilmoitettu erilaisia tietoja kuin perusanalyyseissä. Lisäksi mallin kuvauksen yhteydessä mainitaan jo tietyistä puutteista tiedoissa ja siitä, että asiaa tutkitaan herkkyyksianalyyseissä (mm. kustannukset vaikeusasteen mukaisesti).		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Kuten kommentoija mainitsee, herkkyyksianalyysejä on tehty siksi, että muissa lähteissä on ilmoitettu erilaisia tietoja kuin perusanalyyseissä. Tämä menettely on sinänsä tarkoituksenmukainen. Esitetyt herkkyyksianalyysejä ovat sinänsä perusteltuja

				<p>ja hyödyllisiä.</p> <p>Arviointiryhmä on kuitenkin kiinnostunut kaikista sellaisista tekijöistä, joiden voidaan olettaa merkittävästi vaikuttavan lopputulokseen. Tällöin tärkeäksi asiaksi muodostuvat perustelut herkkyyksanalyysien tekemiselle tai tekemättä jättämiselle.</p>
87	15-20	Jako CHADS-pisteiden mukaan on itse asiassa alaryhmäanalyysi, samoin kuin iänmukaiset analyysit ovat alaryhmäanalyysijä. Sen sijaan varfariinin INR-tasapainon vaihtelu ei ole alaryhmäanalyysi kuin siinä tapauksessa, että on oikeasti olemassa potilaita, jotka ovat aina tai ei koskaan hoitotasapainossa.		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
s. 87	16-17	"Erityisiä perusteluja herkkyyksanalyysien valinnoille tai niissä käytettyjen muuttujien valinnoille ei ole kuitenkaan esitetty." On totta, että osa herkkyyksanalyysistä oli vain implisiittisesti perusteltu (ts. oli kerrottu esim. tiedonsaantiin liittyvä ongelma ja oletettu lukija ymmärtävän, että asiaa oli sen vuoksi testattu herkkyyksanalyysissä). Lisäksi tekstin luettavuutta olisi parantanut asian toistaminen osiossa, jossa käytetyt muuttujat arvot oli lueteltu lähdetietoineen. Mielestämme on kuitenkin jossain määrin harhaanjohtavaa sanoa, että erityisiä perusteluita ei olisi esitetty (ts. joissakin analyysissä on pitkätkin perustelut ja lähdeviittaukset).	Esim. skenaario 2A: alkuperäisselvityksen sivu 18 sisältää 14 tekstiriviä pitkän perustelun kyseiselle skenaariolle.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
88	26–34	<p>Sovellettavuuden kannalta olisi oleellisempaa tietää mikä on valmisteen kustannusvaikuttavuus todellisessa potilaspopulaatiossa. Esimerkiksi RE-LY tutkimuksessa täydellisen hoitotasapainon saavutti yhteensä 50 potilasta 18 000 potilaasta. Hoitotasapainossa olevien osuus ei ole missään maailmalla lähelläkään 100 prosenttia. Kaikki näyttö viittaa siihen, että hyvin toteutetulla AK-hoidolla voidaan päästä tasolle 65–70 % INR välillä 2-3. Lisäksi on huomattava, että malli mallintaa varfariinihoidon vaikutuksia kuolemaan saakka. Yksikään varfariinihoidettu potilas tuskin pysyy esim. 20 vuoden ajan yhtäjaksoisesti hoitotasapainossa.</p> <p>Ennakkoon ei voida tietää, ketkä potilaista tulevat saavuttamaan, saati pysymään hoitotasapainossa, vaan AK-hoito vaatii tiiviimmän seurannan aloitusjakson (8-12 vkoa). On eettisesti kyseenalaista altistaa osa potilaista initaatiovaiheen kohonneelle vaaralle. Nykyisellään joka mittauksella hoitotasapainossa olevien potilaiden osalta kuvattu tarkastelu</p>		<p>Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.</p> <p>Arviointiryhmä on selvittänyt INR-alaryhmäanalyysin käsittelyyn ja tulkintaa liittyviä näkökantojaan raportissa.</p>

		<p>toki on mahdollinen ja siihen osittain sovellettavissa, huomioiden kuitenkin se, että tarkastelu on lähinnä teoreettinen ja sitä ei voi soveltaa mm. hoitoa aloittaviin potilaisiin.</p> <p>Päätöksentekijän (mm. hintalautakunnan ohjeiston) kannalta olisi oleellista tietää, että kustannusvaikuttavuus toteutuu hyvin ennustetussa, käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa.</p>		
s. 88	21	<p>"Selvityksessä ei ole raportoitu erillisiä alaryhmäanalyyssejä." Tämä ei mielestämme pidä paikkaansa. Fimean suosituksessa alaryhmäanalyysit määritellään: "Erilaiset potilasryhmät voivat hyötyä hoidosta eri tavalla tai hoidon kustannuksissa voi olla eroja ryhmien välillä. Erot hoidollisessa vaikutuksessa voivat johtua potilasryhmien erilaisesta taustariskistä tai hoidon vaikutuksen muovautumisesta." Jos tällä tarkoitetaan sitä, ettei selvityksessä ole raportoitu Fimean arviointiraportissa määrittelemiä alaryhmäanalyyssejä, tämä pitäisi todeta selkeämmin. Alkuperäisselvitystähän ei ole tehty vastaamaan Fimean arviointikysymyksiin, vaan se oli jo valmis arviointiprosessin alkaessa.</p>	<p>Ikäryhmäanalyysit ja CHADS-riskipisteisiin perustuvat analyysit ovat alaryhmäanalyyssejä, koska molemmat muovaavat potilasryhmien taustariskejä.</p>	<p>Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.</p>
s. 88	26	<p>"Tulosten soveltamisen kannalta olisi hyödyllistä tietää dabigatraanihoidon kustannusvaikuttavuus varfariiniin verrattuna erikseen niissä potilasryhmissä, joissa varfariinihoito onnistuu hyvin (INR 2,0 - 3,0) ja joissa varfariinihoidon hoitotasapainossa pysymisessä on ongelmia (INR <2 ja INR>3)." Nämä ryhmät ovat mielestämme teoreettisia, eivät todellisia alaryhmiä. Luultavasti ei ole olemassa varfariinihoitoisia potilaita, jotka esim. 10 vuotta olisivat koko ajan INR-hoitotasapainossa tai sen ulkopuolella.</p>	<p>Analyysieihin liittyvät rajoitteet ja oletukset tulisi kuvata asianmukaisesti.</p>	<p>Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.</p> <p>Arviointiryhmä on selvittänyt INR-alaryhmäanalyysin käsittelyyn ja tulkintaa liittyviä näkökantojaan raportissa.</p>
89	1-7	<p>Lisäarvon kannalta pohdinta ulkomaisten taloudellisten arviointien siirrettävyydestä Suomeen ja analyysien taustalla olevista eroista (lääkkeen eri hinta, eri annostelu, huomattavasti erilaiset kustannukset) olisi voinut olla arvokas.</p> <p>Pink: avh-tapahtumien kustannukset huomattavasti matalampia kuin Suomessa</p>		<p>Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.</p>
89-91		<p>Osiosta puuttuu edelleen julkaisu:</p> <p>Kansal AR, Sorensen SV, Gani R, Robinson P, Pan F, Plumb JM, Cowie MR. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. Heart 2012; 98: 573–578.</p>		<p>Kommentti on huomioitu raportissa.</p>
s. 90		<p>Eikä löydettyjä tutkimuksia pitäisi jotenkin verrata arvioitavaan</p>	<p>Arvioikaa muun näytön laatu tai erot</p>	<p>Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.</p>

		selvitykseen tai arvioida myös muiden tutkimusten laatua ja puutteita? Lukijalle voi jäädä virheellinen kuva, että näissä tutkimuksissa ei olisi mitään ongelmia verrattuna arvioinnin kohteena olevaan selvitykseen.	suhteessa arvioinnin kohteena olevaan selvitykseen.	
92	9-11	Olisi hyvä mainita myös, että mihin päätökseen NICE päätyi (1st line suositus) ja kuinka ERG arvioi tilannetta ja suhteutti sitä kliinisesti toteutuvaan varfariinihoitoon.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 92	22-23	"On myös huomattava, että inkrementaalisten kustannusten arvioon sisältyy epätarkkuutta." Termi "epätarkkuus" viittaa siihen, että malli laskisi lukuja jotenkin virheellisesti. Mielestämme kyseessä on epävarmuus, joka liittyy käytetyn tiedon laatuun ja mallintamisoletuksiin.	"epätarkkuutta" -> "epävarmuutta".	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Arviointiryhmä ei kuitenkaan tarkoita termillä "epätarkkuus" sitä, että malli laskisi lukuja virheellisesti.
92	26-31	ks. kommentit s.80 rivit 21-30. Oletuksen tueksi tarvitaan viite ja/tai herkkyysanalyysi kuvastamaan sitä, että tämän oletuksen vaikutus on hyvin pieni		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Malli ei erottele vuotoja siten, että asian tarkastelu herkkyysanalyysillä olisi arviointiryhmän näkemyksen mukaan mahdollista sellaisenaan.
94	7-12	ks. yllä		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 94	9-11	"Malli ei mahdollista eri hoitokustannusten käyttämistä eri hoitoryhmissä." Nähdäksemme vaikutuksen suuruutta on kuitenkin mahdollista hahmottaa esim. ajamalla tulokset korkeammilla kustannuksilla, mutta muuten samoilla parametreillä ja tämän jälkeen vertaamalla saatuja dabigatraniryhmän tuloksia alkuperäisillä kustannuksilla arvioituihin varfariinihoidon kustannuksiin. Esimerkiksi verenvuototapahtumien kustannusten 5-kertaistaminen (64 155,70 euroa per ICH tai muu kallonsisäinen verenvuoto) ja oletus, että jatkohoidon kustannukset ovat samoja, johtaa ainoastaan 881 euron potilaskohtaiseen kustannusten kasvuun dabigatraniryhmässä. Muutoksella olisi näin ollen vain vähäinen vaikutus inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (alkuperäisselvityksen luvuin ICER nousee 23 116 euroon/QALY).	Arviointiraportissa tulisi mielestämme pyrkiä arvioimaan eksplisiittisesti havaittujen puutteiden/ongelmien mahdollisia vaikutuksia. Mitä lisäarvoa kokonaisarviointi tuottaa, jos vain luetteloidaan haasteita/ongelmia, muttei esitetä vaikutusten suuruusluokasta mitään arviota?	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Malli ei erottele vuotoja siten, että asian tarkastelu herkkyysanalyysillä olisi arviointiryhmän näkemyksen mukaan mahdollista sellaisenaan.
94	22-30	ks. kommentit s.86 rivit 13-18		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 94	23-24	"Nämä kustannukset on selvityksessä arvioitu yhtä suuriksi invaliditeettiasteesta riippumatta." Koska alkuperäisselvityksen perusteluita ja lähestymistapaa ei ole riittäväällä tarkkuudella kuvattu, sanamuoto "arvioitu" on harhaanjohtava. Selvityksessä on konservatiivisesti oletettu, että kustannukset ovat yhtä suuret, koska parempaa tietoa ei ollut saatavilla.	Sanan "arvioitu" tilalle "oletettu, koska invaliditeettiasteen mukaisia kustannuksia Suomesta ei ollut saatavilla".	Kommentti on huomioitu raportissa.
s.94	26-28	"Perusanalyysin mukainen arvio kokonaiskustannusten tasosta on erittäin herkkä muutoksille jatkuvissa kustannuksissa ja tämän seurauksena selvityksen	"epätarkkuutta" -> "epävarmuutta".	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.

		kokonaiskustannuksiin voi liittyä huomattavaa epätarkkuutta, jota myöskään luottamusvälit eivät ilmennä.” Mielestämme arviointiryhmän pitäisi analysoida asiaa perusteellisemmin. Esimerkiksi PERFECT-tutkimuksessa kyseiset ”jatkuvat kustannukset” olivat samaa suuruusluokkaa ensimmäistä vuotta seuraavien 4 vuoden aikana, mikä vähentää epävarmuutta estimaatteihin liittyen.		
s. 94	40	”Arvioihin sisältyy jonkinasteista epätarkkuutta.” Tarkoitatteko epävarmuutta?	”epätarkkuutta” -> ”epävarmuutta”.	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 96 (s. 94)	6-7	”Dabigatraanihoidon aikana sattuvien vakavien vuotojen hoitokustannukset voivat olla todellisuudessa huomattavasti korkeammat kuin varfariinihoidossa. ...johtaa todennäköisesti...”	Sama kuin yllä (s.80).	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
97	12–17	ks. kommentit s.80 rivit 21–30. Asian huomioiminen/arvioiminen todentaisi, että tämä ei ole merkittävä kustannusvaikuttavuuden ajuri suuntaan tai toiseen.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 97	12-17	Tasapuolisuuden vuoksi tulisi myös huomata, että esim. ICH:n kustannukset olivat PERFECT-hankkeessa korkeammat kuin iskeemisen aivohalvauksen. Koska malli ei mahdollista erillisen kustannuksen käyttämistä iskeemiselle aivohalvaukselle ja ICH:lle, käytimme iskeemisen aivohalvauksen kustannusta jatkohoidon kustannuksena molemmille tapahtumille. Oletus suosii varfariinia, koska verenvuotoja tapahtuu varfariiniryhmässä enemmän.		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
97	19–27	ks. kommentit s. 80, 86 rivit 11–18, 7-11		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
97	29-33	Selvyyden vuoksi olisi hyvä ilmoittaa, että invalideettiasteen huomioiminen parantaisi kustannusvaikuttavuutta erittäin merkittävästi, sillä dabigatraanihoidolla vakavien halvausten esiintyvyys on pienempi		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
101	25–28	Varfariinin INR-tasapainon vaihtelu ei mielestämme ole alaryhmäanalyysi kuin siinä tapauksessa, että on oikeasti olemassa potilaita, jotka ovat aina tai ei koskaan hoitotasapainossa. Sovellettavuuden kannalta olisi oleellisempaa tietää mikä on valmisteen kustannusvaikuttavuus todellisessa potilaspopulaatiossa. Esimerkiksi RE-LY tutkimuksessa täydellisen hoitotasapainon saavutti yhteensä 50 potilasta 18 000 potilaasta. Hoitotasapainossa olevien osuus ei ole missään maailmalla lähelläkään 100 prosenttia. Kaikki näyttö viittaa siihen, että hyvin toteutetulla AK-hoidolla voidaan päästä tasolle 65–70 % INR välillä 2-3. Lisäksi on huomattava, että malli mallintaa varfariinihoidon vaikutuksia kuolemaan saakka. Yksikään varfariinihoidettu potilas tuskin pysyy esim. 20 vuoden ajan yhtäjaksoisesti hoitotasapainossa.		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin. Arviointiryhmä on selventänyt INR-alaryhmäanalyysin käsittelyyn ja tulkintaa liittyviä näkökantojaan raportissa.

		<p>Ennakkoon ei voida tietää, ketkä potilaista tulevat saavuttamaan, saati pysymään hoitotasapainossa, vaan AK-hoito vaatii tiiviimmän seurannan aloitusjakson (8-12 vkoa). On eettisesti kyseenalaista altistaa osa potilaista initaatiovaiheen kohonneelle vaaralle. Nykyisellään joka mittauksella hoitotasapainossa olevien potilaiden osalta kuvattu tarkastelu toki on mahdollinen ja siihen osittain sovellettavissa, huomioiden kuitenkin se, että tarkastelu on lähinnä teoreettinen ja sitä ei voi soveltaa mm. hoitoa aloittaviin potilaisiin.</p> <p>Päätöksentekijän (mm. hintalautakunnan ohjeiston) kannalta olisi oleellista tietää, että kustannusvaikuttavuus toteutuu hyvin ennustetussa, käyttöaiheen mukaisessa populaatiossa.</p>		
s. 101	25-28	Arviointiryhmä raportoi tulokset analyysistä, jossa potilaat ovat 74% ajasta hoitotasapainossa. Arviointiryhmä ei kuitenkaan raportoi analyysin oletuksia ja parametrejä.	Fimean ohjeistuksen mukaan nämä on kerrottava ja perusteltava.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
101	38	Laatikossa oleva teksti ei liitä INR-jakaumaa koskevan alaryhmäanalyysin tulkintaa todellisuuteen		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
s. 101	25-34	Arviointiryhmä ei tee selvää eroa alkuperäisselvitystä koskevien kommenttien ja lisäanalyysien välille. Nyt alkuperäisselvitystä koskevien kommenttien seassa on ryhmän tekemän lisäanalyysin tuloksia (kts. yllä).	Selkeyttäkää raportointia kauttaaltaan siten, että lukija tietää, mikä tieto on peräisin alkuperäisselvityksestä ja mikä on Fimean kommentointia ja mitkä kohdat ovat lisäanalyysien tuloksia.	Kommentti on huomioitu raportissa.
s. 102	4	Arviointiryhmä toteaa, että alkuperäisselvityksessä ei ole esitetty alaryhmäanalyysijä (virheellisesti, kts. yllä). Tämän jälkeen arviointiryhmä kuitenkin kommentoi alaryhmäanalyysijä.	Laittakaa otsikoksi selkeästi, että kyseessä ovat arviointiryhmän tekemät lisäanalyysit.	Kommentti on huomioitu raportissa.
102	8-33	<p>Fimea esittää arvioita, joissa on muutettu INR-tasoja. Tämä on sinänsä linjassa NICE:n ERG-ryhmän raportoinnin kanssa. Tässä yhteydessä Fimean tulisi kuitenkin, raportin myöhemmän oikean tulkinnan varmistamiseksi tähdentää, että kyseessä on teoreettinen alaryhmä, jonka tulisi siis olla jatkuvasti hoitoalueella INR 2-3 ja tuoda esiin, että näitä potilaita on väestötasolla äärimmäisen vähän. Voidaan toki sanoa, että jatkuvasti hoitotasapainossa olevan potilaan lääkityksen vaihdolle ei löydy vahvaa kustannusvaikuttavuusnäyttöä, mutta mielestämme tätä tärkeämpää on arvioida kustannusvaikuttavuuden toteutumista väestötasolla, johon siis selvityksemme vastaa.</p> <p>Toivoisimme, että tämä yksittäinen alaryhmä suhteutettaisiin oikealla tavalla kokonaiskuvaan. Tässä voisi olla paikallaan</p>		<p>Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.</p> <p>Arviointiryhmä on selventänyt INR-alaryhmäanalyysin käsittelyyn ja tulkintaa liittyviä näkökantojaan raportissa.</p>

		<p>esimerkiksi osoittaa kustannusvaikuttavuuden muutoksia myös esittyjen ääripäiden välillä (yli 3, alle 2 tai 2-3), koska esimerkiksi äärimmäisen konservatiivinen tilanne, jossa 80 % potilaista olisi hoitoalueella 2-3 ja loput tasaisesti jakautuneena alueen ala- ja yläpuolelle johtaisi kustannusvaikuttavuushteeseen noin 23 000 euroa per saavutettu lisä-QALY, jota voitaneen pitää kustannusvaikuttavana.</p> <p>Tässä yhteydessä ei myöskään raportoida INR-arvoihin liittyviä malliparametrejä. Kyseisessä analyysissä malli muuttaa varfariinipotilailla INR-arvojen perusteella tapahtumariskiä (mallissa on laskettu painotettu suhteellisen riskin estimaatti INR-tasapainossa pysyvien potilaiden osuuksien avulla, jolla on kerrottu CHADS-pisteiden mukainen riski saada tapahtumia). Dabigatraanin osalta tapahtumariskit perustuvat kuitenkin edelleen RELY-tutkimuksessa esitettyihin riskeihin eli suhteellisen riskin estimaatilla on muutettu alkuperäinen (INR-tasapainossa 64.5 % potilaista) varfariiniryhmän riski dabigatraaniryhmän riskiksi. Mielestämme lähestymistapa, jossa vain toisen lääkkeen tehotietoja muutetaan, ei ole täysin perusteltu vaan dagigatraaniryhmän tapahtumariski olisi pitänyt arvioida suhteessa alentuneeseen varfariiniryhmän tapahtumariskiin. INR-hoitotasapaino on ns. post-randomisaatiomuuttuja, jota ei ole voitu randomisaatiovaiheessa vakioida. Toisin sanoen ominaisuudet, jotka vaikuttavat hoitotasapainossa pysymiseen, olisivat voineet vaikuttaa myös dabigatraanilla saavutettuun hoitotulokseen (komplianssi, muiden sairauksien parempi hoito etc.) Vertailu, jossa jälkikäteen valikoidaan parhaimman hyödyn saaneet potilaat toisesta lääkkeestä ja verrataan sitä toisen lääkkeen tulokseen kaikki potilaat huomioiden, ei voi olla täysin validi. Vastaava dabigatraaniryhmän analyysi olisi sellainen, jossa olisi poimittu kaikkein hoitomyönteisimmät dabigatraanipotilaat ja olisi verrattu heidän hoitotulosta koko varfariiniryhmän hoitotulokseen riippumatta siitä, kuinka hoitomyönteisiä potilaat olivat.</p>		
s. 102	17-22	Arviointiryhmän tekemien lisäanalyysien oletuksia ja parametrejä ei ole raportoitu.	Fimean ohjeistuksen mukaan nämä on kerrottava ja perusteltava.	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 102	37-38	Johtopäätös on ristiriidassa kommenttien kanssa, joissa todetaan, että materiaali olisi mahdollistanut ko. tarkastelun.	Oikea johtopäätös on: "Sisäistä johdonmukaisuutta ei varmistettu systemaattisesti".	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin.
s. 103	42-43	"Myyntiluvan haltijan toimittamassa selvityksessä ei ole esitetty mallin sisäisen johdonmukaisuuden varmistamiseen liittyvää	Tämä johtuu selvityksen käyttötarkoituksesta, minkä voisi tässä	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.

		kattavaa dokumentaatiota.”	mainita. HILA-ohjeistus ei näitä edellytä.	Muotoilua on hieman muutettu. Arviointiryhmän kommentti on lähinnä toteama, joka liittyy vain siihen asiaan, että sisäisen johdonmukaisuuden varmistamiseen liittyvää dokumentaatiota ei ole saatavilla.
s. 103	17->	”Selvityksessä esitetty arvio”. Ensin arviointiryhmä toteaa, ettei alkuperäisselvityksessä ole kyseistä asiaa käsitelty, minkä jälkeen esitetään kuitenkin kyseinen arviointi ikään kuin se olisi alkuperäisselvityksestä peräisin (siis ko. otsikon alla). Kyseinen osuus ei ole meidän tekemämme. Itse tekemiensä lisäselvitysten jälkeen arviointiryhmä kommentoi omia analyysejään.	Korjatkaa rakenne asianmukaiseksi eli erotelkaa selkeästi, mikä on peräisin alkuperäisselvityksestä ja mikä on arviointiryhmän omia analyysejä ja tulkintaa.	Kommentti on huomioitu raportissa.
s. 103	17->	Perustuuko esitetyt tulokset elinaikamallinnukseen, jonka tapahtumat on jaettu kertyneillä elinvuosilla ja kerrottu tämä 100:lla? Tämä ei ole tavanomainen tapa tarkastella mallin tuottamien arvojen ja tutkimusnäytön vastaavuutta. Tekotavalla on tulkinnan kannalta olennainen vaikutus, koska RELY-tutkimusta vastaavalla aikajänteellä päästään lähemmäs tutkimuksen RR-arvoja ja elinaikamallilla hoidon keskeytymisoletukset ym. alkavat vaikuttaa toteutuneisiin lukuihin. Tavanomainen arviointitapa on käyttää tutkimuksen kestoanalyysiaikana.	Tarkentakaa kuvausta siitä, kuinka arvio toteutettiin.	Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
Osa-alue: Eettinen arviointi				
105	21	Käsityksemme mukaan tapahtumille allokoituiden, mahdollisuuksien mukaisesti kotimaiset elämänlaatuarvot kuvaavat hoidon vaikutusta sekä potilaan että yhteiskunnan kannalta riittävällä tarkkuudella. Lisätutkimukset potilaiden elämänlaadusta ovat kuitenkin erittäin tervetulleita ja vähentävät elämänlaatuarvioihin aina liittyvää epävarmuutta. Annosteluun liittyviä preferenssejä arvioidaisiin paremminkin willingness to pay (WTP)-tyyppisesti		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Kuten kommentissa todetaan, lisätutkimukset potilaiden elämänlaadusta arvioiden lääkkeiden käyttöön liittyen ovat tervetulleita.
106	2-5	Potilaiden preferensseissä on eroja ja vahvojen suositusten tuleekin perustua tarkaan kliiniseen nettohyöty – arvioon (clinical net benefit assesment). Tätä taustaa vasten tulisikin kertoa, että kaikkien uusien antikoagulanttien kliininen nettohyöty on arvioitu varfariinia paremmaksi verenvuotoriskit huomioiden. Lähde: Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a “real world atrial fibrillation population: A modeling analysis based on nationwide cohort study. Banerjee A ym. Thrombosis and	Lisäys: Tuoreen julkaisun mukaan kaikkien uusien antikoagulanttien kliininen nettohyöty on arvioitu varfariinia paremmaksi verenvuotoriskit huomioiden.	Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Net clinical benefit ei ollut arvioinnin ennalta määritetty lopputulos. Yksittäisen potilaan kohdalla lääkkehoidon tiettyjen vaikutusten merkitys voi olla korostunutta.

		Haemostasis 2012;107:584–589		
Osa-alue: Organisaatoriset tekijät				
107	23	Jossain vaiheessa raporttia olisi hyvä mainita, että ko. vieritestaus on huomattavasti normaalia laboratoriomittausta kalliimpaa ja tämä tulee lisääntymään laboratoriodien keskittämisen ja väestön ikääntyessä kotisairaanhoidon rooli kasvaa		Kommentti on huomioitu raportissa.
108	1-3	Eteisvärinäpotilaita tulisi hyvän hoitokäytännön mukaisesti seurata joka tapauksessa käsityksemme mukaisesti vähintään kerran vuodessa		Kommentti on huomioitu raportissa soveltuvin osin.
109	12-15	Potilaiden pääsy sekä yleislääkärin että erikoislääkärin vastaanotolle vaihtelee todistetusti tulojen mukaan (THL/OPTIMI 2012), erityisen voimakasta tulo-riippuvuutta nähdään juuri erikoissairaanhoidon käytössä. Käypä Hoito linjaa, että AK-hoidon pitää tapahtua perusterveydenhuollossa, jolloin potilaiden pääsy erikoislääkäreille on hankalaa, sillä vaatimus B-lausunnosta ei ole riittävä kriteeri erikoissairaanhoidon lähettämiseen. Yksityisellä lääkityksen saa heti. Monet taustariskit kasaantuvat kuitenkin matalamman tulotason potilaille, jolloin yksityisellä saatetaan hoitaa vähemmän korkeamman riskin potilaita kuin ilman rajoituksia julkisella puolella voitaisiin tehdä. Tämä lisää entisestään terveydenhuollon tehottomuutta ja sairastamiseen liittyvää eriarvoisuutta. http://www.thl.fi/fi_FI/web/fi/organisaatio/rakenne/yksikot/terveys_ja_sosiaalitalous/optimi/2012/oecd		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Kommentin perusteena olevat seikat on huomioitu raportin luonnoksessa.
Osa-alue: Sosiaaliset tekijät				
110	42-	On aika kaukaa haettua puhua "positiivisesta voimaannuttamisen tunteesta" oman varfariinihoidon toteuttamisen yhteydessä. Mittaukset joko kotona tai laboratoriossa maksavat (kotimittari kallis), vievät aikaa (laboratorio keskittyvät ja välimatkat kasvavat edelleen) ja muistuttavat potilaan sairaudesta jatkuvasti. Huolehtiminen mittausten välillä arvojen muutoksista esimerkiksi ruoan tai alkoholin nauttimisen yhteydessä ei liene positiivista. Uusilla antikoagulaatioilla stabiilimpi farmakodynamiikka tarjoaa tasaisen antikoagulaation, jota on vaikea nähdä vähemmän positiivisena asiana		Kommentti ei aiheuta muutoksia raporttiin. Arvioinnissa pyritään huomioimaan potilaan näkökulma laajasti.