



Fimean suositus lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin

käsikirjoitus

SISÄLLYSLUETTELO

PROJEKTIRYHMÄ	2	4.4 TURVALLISUUS	25
LYHENTEET	2	4.4.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset.....	25
1. JOHDANTO	4	4.5 KUSTANNUKSET JA TALOUDELLINEN ARVIOINTI	28
1.1 Suosituksen sisältö	5	4.5.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	28
1.2 Suositukseen liittyvät muut arvioinnissa hyödynnettävät dokumentit	5	4.6 EETTINEN ARVIOINTI	37
1.3 Arviointityypit	6	4.6.1 Tavoite	37
2. ARVIOINTIPROSESSI	7	4.6.2 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	37
2.1 Aiheiden kokoaminen.....	7	4.7 ORGANISATORISET TEKIJÄT	37
2.1.1 Aiheiden ehdottaminen	7	4.7.1 Tavoite	37
2.2 Aiheiden valinta	8	4.7.2 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	38
2.3 Arviointi	9	4.8 SOSIAALISET TEKIJÄT	38
2.3.1 Arviointisuunnitelma.....	9	4.8.1 Tavoite	38
2.3.2 Tietopyynnöt	9	4.8.2 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	38
2.3.3 Arvioinnin toteutus ja raportointi.....	11	4.9 JURIDISET TEKIJÄT	39
2.4 Kannanotto	11	4.9.1 Tavoite	39
2.5 Arvioinnin tuloksista ja kannanotosta tiedottaminen	12	4.9.2 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	39
2.6 Fimean neuvottelukunta	12	5. RAPORTOINTISUOSITUKSET	40
2.7 Arviointiryhmä	12	5.1 Kooste	41
3. ARVIOINNIN TAVOITE JA OSA-ALUEET ... 14		5.2 Arvioinnin tavoite.....	41
3.1 Arviointikysymys	14	5.3 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne	42
3.1.1 Potilasryhmä	14	Arvioidavan lääkehoidon kuvaus.....	45
3.1.2 Arvioidava lääkehoito.....	14	5.3.1 Tavoite	45
3.1.3 Vertailuhoito/vertailuhoidot.....	14	5.3.2 Menetelmät	45
3.1.4 Tulosuuttuja	15	5.3.3 Tulokset	45
3.1.5 Tarkasteltava ajanjakso	15	5.4 Kliininen vaikuttavuus	48
3.2 Arvioinnin osa-alueet	16	5.5 Turvallisuus	52
4. MENETELMÄSUOSITUKSET	17	5.6 Kustannukset ja taloudellinen arviointi ..55	
4.1 TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE	17	5.7 Eettinen arviointi	58
4.1.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	17	5.7.1 Raportointisuositukset	58
4.2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON KUVAUS 18		5.8 Organisatoriset tekijät	60
4.2.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	18	5.9 Sosiaaliset tekijät	62
4.3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS	18	5.10 Juridiset tekijät	64
4.3.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset	18	5.11 Arviointiraportin päivittäminen	64
		5.12 Arviointiryhmän sidonnaisuudet	64
		5.13 Lähteet	64
		5.14 Liitteet	64
		6. LÄHTEET	65
		7. LIITTEET	70

1 **PROJEKTIRYHMÄ**

2		
3	Blom Marja	Helsingin yliopisto, sosiaalfarmasian osasto
4		
5	Bothas Heikki	Rinnakkaislääketeollisuus ry
6		
7	Enlund Hannes	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
8		
9	Happonen Pertti	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
10		
11	Huupponen Risto	Turun yliopisto, Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito
12		
13	Ihalainen Risto	Suomen Lääkäriliitto
14		
15	Kaila Minna	Käypä Hoito
16		
17	Kastarinen Helena	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
18		
19	Kataja Vesa	Suomen Syöpäyhdistys ry
20		
21	Kiviniemi Vesa	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
22		
23	Komulainen Jorma	Käypä Hoito
24		
25	Kiiskinen Urpo	
26	(Määttä Petri)	Lääketeollisuus ry
27		
28	Martikainen Jaana	
29	(Koskinen Hanna)	Kansaneläkelaitos, Lääketutkimustiimi
30		
31	Martikainen Janne	Itä-Suomen yliopisto, Lääketalouden ja -vaikuttavuuden tutkimusyksikkö
32		
33	Mäkelä Marjukka	
34	(Sihvo Sinikka)	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Finohta
35		
36	Oravilahti Tuomas	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
37		
38	Paldán Mareena	Lääkkeiden hintalautakunta
39		
40	Peura Piia	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
41		
42	Roine Risto	HALO-ohjelmapäällikkö
43		
44	Ruontimo Tuulariitta	Tehy
45		
46	Salo Heini	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Rokoteosasto
47		
48	Tulonen-Tapio Johanna	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Perusterveydenhuollon tiimi
49		
50		
51		
52		

1 LYHENTEET

2	AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality; Yhdysvaltojen valtionvirasto, joka tukee terveydenhuollon vaikuttavuuden ja laadun parantamista koskevaa tutkimusta
3		
4	CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, kanadalainen julkishallinnon rahoittama virasto, joka tuottaa päätöksentekijöiden käyttöön näyttöä, arviointinäyttöä, neuvoja ja suosituksia
5		
6		
7	CENTRAL	Cochrane Central Register for Controlled Trials; Cochrane-keskuksen ylläpitämä rekisteri kliinisistä tutkimuksista
8		
9	CI	Confidence Interval; frekventistinen luottamusväli
10	CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials; ohjeistus satunnaistettujen kontrolloitujen hoitokokeiden tulosten raportoimiseen;
11		
12	CRD	Centre for Reviews and Dissemination; Yorkin yliopiston yksikkö, osa Englannin National Institute for Health Research –virastoa. Tuottaa tutkimukseen perustuvaa informaatiota terveydenhoidon ja sosiaalihuollon interventioista.
13		
14		
15	DALY	Disability Adjusted Life Years; toimintakykyiset elinvuodet
16	DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness; Bradfordin yliopiston tietokanta, joka keskittyy lääketieteellisissä lehdissä ja bibliografisissa tietokannoissa julkaistuihin laatuarvioituihin katsauksiin.
17		
18		
19	EMA	European Medicines Agency; Euroopan lääkevirasto
20	EPAR	European Public Assessment Report; EMA:n verkkosivuilla (www.ema.europa.eu) julkaistaan arviointiraportit niille valmisteille, joille on haettu myyntilupa keskitetyllä menettelyllä koko EU:n alueelle.
21		
22		
23	EU	European Union; Euroopan unioni
24	EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment; eurooppalainen terveydenhuollon menetelmien arviointiverkosto
25		
26	Erva	Erityisvastuualue
27	Fimea	Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
28	Finohta	Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen menetelmien ja käytäntöjen arviointiyksikön Terveydenhuollon menetelmien arviointi –tiimi; Finnish Office for Health Technology Assessment
29		
30	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ohjeistus, jonka mukaan näytön laatua ja suositusten voimakkuutta voidaan arvioida.
31		
32	Hila	Lääkkeiden hintalautakunta
33	HILMO	Hoitoilmoitusrekisteri
34	HTA	Health Technology Assessment; terveydenhuollon menetelmien arviointi
35	ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio; inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
36	ICD-10	ICD-10 tautiluokitus; International Classification of Diseases, tenth revision

1	Kela	Kansaneläkelaitos
2	log RR	Esiintyvyyssuhteen logaritmi
3	LY	Life Year, elinvuosi
4	LYG	Life Years Gained, elinvuosien erotus
5	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence; Ison Britannian erityisterveysviranomai-
6		nen, Terveysministeriön rahoittama virasto, joka tuottaa näyttöön ja sen arviointiin perustuvaa
7		ohjausta
8	NHS EED	NHS Economic Evaluation Database Englannin National Health Service-viraston tietokanta,
9		joka sisältää bibliografista tietoa ja suhteellista vaikutusta ja kustannusvaikuttavuutta selvittä-
10		neiden taloudellisten arviointien kannanottoja
11	NOKC	Norwegian Knowledge Center for the Health Services; Norjan terveysministeriön alainen mut-
12		ta riippumaton virasto, joka tukee terveydenhuollon laatua mm. koostamalla ja edistämällä
13		tutkimusnäyttöä ja sen käyttöönottoa, sekä mittaamalla terveydenhuollon laatua.
14	OR	Odds Ratio;, vetosuhte
15	PI	Posterior Interval; bayesilainen posterioriväli
16	PICOS	Patients-Intervention-Comparison-Outcomes-Study design; potilasryhmä, arvioitava lääkehoi-
17		to, vertailuhoito, lopputulostapahtumat, tutkimustyyppi
18	PICO(T)	Patients-Intervention-Comparison-Outcomes-Time horizon; potilasryhmä, arvioitava lääkehoi-
19		to, vertailuhoito, lopputulostapahtumat, tarkasteltava ajanjakso
20	PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis; järjestelmällisten katsa-
21		usten ja meta-analyyysien raportointisohje
22	PSUR	Periodic Safety Update Report; määräaikainen turvallisuuskatsaus
23	QALY	Quality Adjusted Life Year; laatupainotettu elinvuosi
24	SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment; Ruotsin arviointiviranomainen
25	SFINX	Swedish, Finnish, Interaction X-referencing; lääkeinteraktiotietokanta, joka on syntynyt suo-
26		malaisruotsalaisena yhteistyönä
27	SLD	Suomen LääkeData Oy
28	SMD	Standardised Mean Difference; vakioitu keskiarvojen erotus
29	STM	Sosiaali- ja terveysministeriö
30	STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; havainnollisten tutki-
31		musten raportointiin liittyvä tarkistuslista
32	THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
33		
34		

1. JOHDANTO

Lääkealan turvallisuus ja kehittämiskeskus Fimean tehtävä on tuottaa ja koota lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (linkki). Arvioinnin tavoitteena on selvittää arvioinnin kohteena olevan lääkkeen hoidollista ja taloudellista arvoa yhteiskunnan näkökulmasta määritellyssä terveysongelmassa vertailuhoitoon verrattuna. Fimean tuottamaa tai kokoamaa näyttöä lääkkeiden hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta voivat hyödyntää esimerkiksi lääkärit hoitopäätösten tukena, sairaanhoitopiirien lääkeneuvottelukunnat ja hankintarenkaat hankintapäätöksissään tai Lääkkeiden hintalautakunta vahvistaessaan lääkevalmisteille korvattavuuden ja kohtuullisen tukkukinnan.

Tämän kansallisen suosituksen tarkoituksena on

- kuvata ne periaatteet, joita Fimea noudattaa omassa arviointitoiminnassaan sekä
- 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.

Kansallisen arviointitoiminnan kehittämisen lisäksi suosituksen tavoitteena on edesauttaa Suomen osallistumista kansainväliseen arviointitoimintaan ja mahdollistaa muissa maissa tuotetun arviointinäytön hyödyntäminen. 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 2009).

Suositus on kirjoitettu yhteistyössä keskeisten sidosryhmien kanssa. Arvioinnissa käytettyjen toimintatapojen suunnittelussa ja suositusta kirjoitettaessa on erityisesti painotettu seuraavia Fimean arvoja:

- **Luotettavuus.** Tuotettu ja koottu näyttö lääkkeiden hoidollista ja taloudellisista vaikutuksista on tutkimustuloksiin perustuvaa ja puolueetonta. Lisäksi arvioinneissa käytetään tarkoituksenmukaisia menetelmiä ja arviointinäyttöön 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 terveyshyötyjä käytettävissä olevilla voimavaroilla. Arviointinäytön levittäminen ja toimeenpano toteutetaan yhdessä sidosryhmien kanssa käyttäjien tarpeet huomioiden.

¹ European Network for Health Technology Assessment

² Finohta (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:

- Miten arvioinnin kohteet valitaan?
- Miten arvioitavan lääkkeen hoidolliset ja taloudelliset vaikutukset arvioidaan?
- Miten kannanotto lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta tehdään?
- Miten arviointinäytön ja siihen liittyvän kannanoton levittäminen ja toimeenpano hoidetaan?

Näyttö arvioitavan lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista kootaan, syntetisoidaan ja arvioidaan kriittisesti käyttäen terveydenhuollon menetelmien arvioinnin lähestymistapoja (HTA⁴). Näitä ovat muun muassa järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset, meta-analyysit, kustannusvaikutavuusanalyysit ja päätösanalyttinen mallintaminen. Arvioitavan lääkkeen tai lääkeaineryhmän erityispiirteiden vuoksi myös muiden kuin tässä suosituksessa esitettyjen menetelmien käyttäminen voi olla tarpeen luotettavan arviointituloksen saavuttamiseksi.

HTA-menetelmien avulla kootun näytön perusteella otetaan kantaa arvioidun lääkkeen hoidolliseen ja taloudelliseen arvoon. Tässä yhteydessä hoidollisella arvolla tarkoitetaan yhteiskunnan antamaa merkitystä arvioitavan lääkkeen hoidollisille vaikutuksille ja erityisesti arvioitavan lääkehoidon hyötyjen ja haittojen suhteelle vaihtoehtoiseen hoitoon verrattuna. Taloudellisella arvolla tarkoitetaan sitä, voidaanko arvioitavan lääkehoidon avulla saavutettuja lisähyötyjä pitää riittävinä suhteessa lääkehoidosta aiheutuviin lisäkustannuksiin. Arvioinnin tavoitteena on tunnistaa ne lääkehoidot, jotka tuottavat mahdollisimman paljon terveyttä käytettävissä olevilla voimavaroilla. Käytännössä kannanoton lääkkeiden hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta tekee Fimean nimeämä neuvottelukunta.

Suositus on suunniteltu päivitettäväksi vuonna 2015.

1.2 Suositukseen liittyvät muut arvioinnissa hyödynnettävät dokumentit

Suosituksen lisäksi Fimean verkkosivuilla on löydettävissä seuraavat lomakkeet:

- aihe-ehdotuslomake (linkki),
- arviointisuunnitelmalomake (linkki),
- tietopyyntölomake (linkki) ja
- kannanottolomake (linkki).

Suosituksen myötä pyritään käyttämään mahdollisimman yhtenäisiä menettelytapoja lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnissa Suomessa. Tätä tukemaan Fimea ylläpitää verkkosivuillaan listaa aihepiiriin keskeisistä termeistä ja niiden selityksistä (linkki).

Fimean aloitteesta on valmisteltu myös suositus potilasnäkökulman huomioimisesta lääkkeiden HTA-arvioinnissa (linkki).

⁴ Health Technology Assessment

1.3 Arviointityypit

Fimean suositusta voidaan hyödyntää kahden tyyppisissä lääkehoitojen arvioinneissa:

- **Lääkekohtainen arviointi.** Arvioitavaa lääkehoitoa verrataan hoidollisesti tarkoituksenmukaisimpaan yhteen tai muutamaaan hoitovaihtoehtoon määrättyssä käyttöaiheessa. Lääkekohtainen arviointi voidaan tehdä esimerkiksi uuden lääkkeen tullessa markkinoille. Arvioinnin kesto on yleensä 5–10 kuukautta.
- **Laaja arviointi.** Useampaa vaihtoehtoista hoitoa arvioidaan keskenään määrättyssä käyttöaiheessa tai yhtä lääkehoitoa arvioidaan useammassa käyttöaiheessa kussakin yhteen tai muutamaaan tarkoituksenmukaisimpaan hoitovaihtoehtoon verrattuna. Laaja arviointi voidaan tehdä esimerkiksi silloin, kun arvioitavat lääkkeet ovat olleet markkinoilla pidempään, ja 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 (**luku 2.3.1 ja 2.3.2**). Arviointityyppi määritetään arviointisuunnitelmassa.

Lisäksi Fimea tuottaa **pika-arviointikoosteita**, jotka perustuvat ulkomaisessa arviointiyksikössä tehdyn arvioinnin, olemassa olevan kirjallisuuskatsauksen ja/tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Pika-arviointikooste sisältää tiivistelmän arvioitavan lääkehoidon tehosta ja turvallisuudesta. Lisäksi pika-arviointikoosteessa 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.

1 2. ARVIOINTIPROSESSI

2 Lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiprosessi on määritelty **kuvassa 1** (s. 13).
3 Prosessikuvaus on tarkoitettu lääkekohtaisille ja laajoille arvioinneille. Pika-arviointikoosteita tuote-
4 taan tilanteissa, joissa arviointinäyttöä tarvitaan nopeasti. Pika-arviointikoosteille ei tehdä erillistä
5 arviointisuunnitelmaa, ja kannanoton tekemisestä päätetään tapauskohtaisesti.
6

7 **2.1 Aiheiden kokoaminen**

8 Uusia aiheita lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointiin voi ehdottaa kuka tahansa
9 Aihe-ehdotuslomake (linkki). on laadittu yhteistyössä Finohtan ja Käypä hoito -yksikön kanssa.

10

11 Lääkkeitä koskevat aihe-ehdotukset lähetetään s-postilla osoitteeseen laakeHTA@fimea.fi tai kir-
12 jeenä osoitteeseen:

13

14 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
15 Kirjaamo
16 PL 55
17 00301 Helsinki

18

19 Kaikki lääkehoitoja koskevat aihe-ehdotukset julkaistaan Fimean verkkosivuilla.
20

21 **2.1.1 Aiheiden ehdottaminen**

22

23 Fimea pyytää ehdotuksia avo- tai sairaalalääkehoitoja koskeviksi arviointiaiheiksi kerran vuodessa
24 (kuukausi täsmentyy myöhemmin). Hausta tiedotetaan Fimean verkkosivuilla. Perustellusta syystä
25 aihe-ehdotuksia voi lähettää Fimealle myös muuna aikana, jolloin se käsitellään pääsääntöisesti
26 samaan aikaan kuin neuvottelukunta seuraavan kerran käsittelee aihe-ehdotuksia. Poikkeuksen
27 muodostavat muiden viranomaisten (esim. Hila) aihe-ehdotukset sekä pika-arviointikooste-
28 ehdotukset, jotka käsitellään Fimean sisäisesti, ja nämä arvioinnit voidaan käynnistää ilman neu-
29 vottelukunnan käsittelyä.

30

31 Aihe-ehdotusten suhteen tehdään yhteistyötä Finohtan (muut terveydenhuollon menetelmät), Halo-
32 ohjelman ja Käypä hoito -yksikön (hoitosuositukset) kanssa.
33
34
35

2.2 Aiheiden valinta

Arviointiaiheiden tärkeysjärjestykseen asettamisesta vastaa Fimean neuvottelukunta, joka ottaa kantaa myös lääkkeiden hoidolliseen ja taloudelliseen arvoon arviointiraportin valmistuttua (**luku 2.4**). Neuvottelukunnan kokoonpano ja tehtävät on määritelty tarkemmin **luvussa 2.6**.

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

Neuvottelukunta huomioi ehdotusten tärkeysjärjestykseen asettamisessa seuraavat tekijät:

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

Fimea valitsee arvioitavat aiheet neuvottelukunnan esittämän tärkeysjärjestyksen perusteella huomioiden lisäksi seuraavat seikat:

- Fimean käytössä olevat arviointiresurssit,
- onko kyseessä lääkekohtainen vai laaja arviointi (laaja arviointi on lääkekohtaista arviointia raskaampi prosessi, joten sen käynnistämiseen on suurempi kynnys kuin lääkekohtaisen arvioinnin käynnistämiseen),
- Fimea laittaa etusijalle lääkkeiden hintalautakunnan tai muun viranomaisen ehdottamien aiheiden toteuttamisen.

Arviointiaiheiden valinnasta tiedotetaan Fimean verkkosivuilla 2 - 4 viikon kuluessa aihevalinnasta. Tässä yhteydessä julkaistaan myös

- lista niistä sidosryhmistä (esimerkiksi erikoislääkäriyhdistykset, myyntiluvan haltijat tai heidän edustajansa, Käypä hoito, lääkkeiden hintalautakunta, Kela, sairaanhoitopiirit), joita pidetään valitun arvioinnin kannalta merkityksellisinä,
- arvio siitä, milloin valittu arviointi (arviointisuunnitelman luonnostelu) aloitetaan ja milloin arviointia koskevat tietopyynnöt lähetetään arvioinnin sidosryhmille.

Lisäksi Fimea lähettää arvioinnin kannalta merkityksellisille sidosryhmille sähköpostilla tiedon arviointiaiheen valinnasta.

1 2.3 Arviointi

2 Lääkekohtaisissa ja laajoissa arvioinneissa näyttö lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuk-
3 sista kootaan, syntetisoidaan ja arvioidaan kriittisesti. Arviointi jakautuu seuraaviin vaiheisiin:
4

- 5 • arviointisuunnitelman luonnostelu,
- 6 • tietopyyntöjen lähettäminen sidosryhmille ja arviointisuunnitelman muokkaaminen saatujen
7 kommenttien perusteella,
- 8 • varsinaisen arvioinnin toteutus,
- 9 • arviointiraportin luonnoksen valmistaminen julkiseen kommentointiin,
- 10 • lopullisen arviointiraportin kirjoittaminen saatujen kommenttien perusteella.

11
12 Arvioinnin käytännön toteutuksesta vastaa Fimean kokoama arviointiryhmä. Arviointiryhmän ko-
13 koonpano ja tehtävät on määritelty tarkemmin **luvussa 2.7**.
14

15 2.3.1 Arviointisuunnitelma

16 Arvioinnin alussa arviointiryhmä luonnostelee arviointisuunnitelman (linkki), jossa määritellään
17

- 18 • arvioinnin tavoite,
- 19 • arvioinnin sisältö,
- 20 • arvioinnissa käytettävät menetelmät,
- 21 • arviointiryhmän kokoonpano,
- 22 • arvioinnin aikataulu ja
- 23 • viestintäsuunnitelma.

24
25 Arviointisuunnitelman luonnos laaditaan suomeksi (tapauskohtaisesti mahdollisesti myös englan-
26 niksi) ja se julkaistaan Fimean verkkosivuilla julkiseen kommentointiin.
27

28 Arviointisuunnitelmaa tehtäessä huomioidaan potilasnäkökulma kyseisessä arvioinnissa. Potilas-
29 näkökulmaa voidaan selvittää laadullisen teemahaastattelun tai ryhmähaastattelun avulla. Tällais-
30 ten haastattelujen toteutus ja tulosten raportointi ohjeistetaan erillisessä Fimean toimeksiantona
31 tehtävässä suosituksessa potilasnäkökulman huomioimisesta lääkkeiden hoidollisen ja taloudelli-
32 sen arvon arvioinnissa (linkki).
33

34 2.3.2 Tietopyynnöt

35 Kun arviointisuunnitelman luonnos on julkaistu Fimean verkkosivuilla, Fimea lähettää tietopyynnön
36 arvioinnin kannalta merkittävälle sidosryhmille (esim. erikoislääkäriyhdistykset, myyntiluvan haltijat
37 tai heidän edustajansa, Käypä hoito, lääkkeiden hintalautakunta, Kela) (linkki). Tietopyyntölomak-
38 keen liitteenä lähetetään arviointisuunnitelman luonnos. Tietopyyntölomake on suomenkielinen.
39 Myyntiluvan haltijalle tai tämän edustajalle voidaan tapauskohtaisesti lähettää myös englanninkieli-
40 nen tietopyyntö. Sidosryhmien on vastauksessaan mahdollista:
41

- 42 • kommentoida suunnitelmaa arvioinnin tavoitteesta, sisällöstä ja menetelmistä,
 - 43 • täydentää arviointisuunnitelmassa tunnistettua tutkimus- ja arviointinäyttöä,
 - 44 • nimetä tutkimuksia, joissa on kuvattu esimerkiksi hoidon kohteena olevan terveystieteiden
45 esiintyvyyttä tai hoidon nykikäytäntöjä Suomessa,
 - 46 • nimetä meneillään olevia ja/tai julkaisematta jääneitä tutkimuksia liittyen arvioitavaan lää-
47 keeseen tai sen hoitovaihtoehtoihin arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa,
 - 48 • nimetä mahdollisia arvioitavien lääkkeiden käyttöön liittyviä eettisiä, sosiaalisia, organisa-
49 torisia tai juridisia näkökohtia,
 - 50 • kommentoida muita arviointiin liittyviä asioita.
- 51

1 Tietopyyntöjen avulla pyritään siihen, että arviointinäyttö vastaa käyttäjien tarpeita ja että arvioin-
2 nissa on huomioitu sidosryhmien näkökulmasta oleelliset asiat. Arviointiryhmä laatii lopullisen arvi-
3 ointisuunnitelman tietopyyntöihin saatuja vastauksia hyödyntäen.

4
5 Sidosryhmillä on vähintään kolme viikkoa aikaa vastata tietopyyntöön. Mikäli erityinen tarve ilme-
6 nee (esimerkiksi arvioinnin kannalta merkityksellistä tutkimusnäyttöä on saatavilla myöhemmin),
7 vastausaikaan voidaan sopia pidennystä tapauskohtaisesti. Tietopyyntöön vastatessa pyydetään
8 ilmoittamaan, milloin selvitys toimitetaan.

9
10 Vastaukset tietopyyntöihin toimitetaan Fimean kirjaamoon. Sidosryhmien tulee luovuttaa Fimealle
11 vain sellaisia tietoja ja arviointiin liittyvää tutkimusnäyttöä, joihin vastaajan oman arvion mukaan ei
12 sisälly luottamuksellista tai salassa pidettävää aineistoa (poikkeuksen muodostaa terveystaloudel-
13 linen selvitys sekä taloudelliseen arviointiin käytettävä päätösanalyttinen malli).

14
15 Tietopyyntöön vastatessaan myyntiluvan haltija tai tämän edustaja voi ilmaista halukkuutensa toi-
16 mittaa Fimean käyttöön arvioitavaa lääkettä koskevan terveystaloudellinen selvitys, joka sisältää
17 taloudellisen arvioinnin ja siinä käytetyn päätösanalyttisen mallin (linkki tietopyyntölomakkee-
18 seen). Terveystaloudellinen selvitys tulee lähtökohtaisesti toimittaa Fimealle kahden kuukauden
19 kuluessa tietopyynnön vastaanottamisesta, jotta arvioinnin kokonaisaikataulussa on mahdollista
20 pysyä. Mahdollisesta toimitusajan pidentämisestä voidaan sopia tapauskohtaisesti, esimerkiksi
21 tilanteissa, joissa myyntiluvan haltija haluaa päivittää tai kotoistaa analyysin.

22
23 Fimea voi hyödyntää myyntiluvan haltijan toimittamaa päätösanalyttista mallia ja/tai tehdä terve-
24 ystalous selvitykselle ja päätösanalyttiselle mallille kriittisen arvioinnin ”taloudellinen arviointi” -osa-
25 alueessa. Tilanteissa, joissa myyntiluvan haltija ei toimita terveystaloudellista selvitystä, arviointi-
26 ryhmä toteuttaa taloudellisen arvioinnin siinä laajuudessa kuin se on arviointiin käytettävissä olevil-
27 la resursseilla mahdollista. Arviointiryhmä voi myös tehdä oman terveystaloudellisen selvityksen
28 tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa riippumatta siitä toimittaako myyntiluvan haltija omaa
29 selvitystään vai ei.

30
31 Myyntiluvan haltijan tulee pyrkiä mahdollisuuksiensa mukaan toimittamaan Fimealle sellainen terve-
32 ystalous selvitys, jota myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan oman arvion mukaan voi-
33 daan hyödyntää asianomaisessa arvioinnissa. Lisäksi selvityksen tulee olla sekä tiedoiltaan ajan-
34 tasainen että Suomen oloihin soveltuva. Malliin liitetään riittävä kuvaus mallin toiminnasta.

35 Myyntiluvan haltijan toimittama terveystaloudellinen selvitys ja siihen liittyvä päätösanalyttinen
36 malli eivät ole julkisia, koska niiden katsotaan kuuluvan liikesalaisuuden piiriin. Fimealla on kuiten-
37 kin oikeus julkaista arvioinnissa käytetyn mallin rakenne, menetelmät ja tulokset ja arvioida nämä
38 kriittisesti arviointiraportin ”kustannukset ja taloudellinen arviointi” -osa-alueessa. Ennen arviointi-
39 raportin luonnoksen julkaisua (**luku 2.3.3**) yrityksellä on vähintään kaksi viikkoa aikaa

- 40
41
- tarkistaa, että sen luovuttaman terveystaloudellisen selvityksen menetelmät ja tulokset on raportoitu oikein sekä
 - merkitä salassa pidettäväksi yrityksen itsensä toimittaman materiaalin tiedoista ne, jotka se katsoo liike- tai ammattisalaisuuden piiriin kuuluviksi.
- 42
43
44
45

46 Fimea julkaisee ”kustannukset ja taloudellinen arviointi” -osa-alueesta sellaisen version, josta
47 myyntiluvan haltija on peittänyt liikesalaisuuden piiriin kuuluvat tiedot. Salaamisperusteena voi olla
48 joko liikesalaisuudeksi katsottava tai yrityksen tieteellisen julkaisutoiminnan kohteena oleva tieto.
49 Lisäksi terveystaloudelliseen selvitykseen liittyvän julkisuuden arvioinnissa noudatetaan seuraavia
50 kriteereitä:

- 51
- mahdollisimman suuren osan tiedoista tulee olla julkisia,
 - vain aidosti luottamukselliset tiedot ovat salaisia,
 - myyntiluvan haltija voi merkitä, mihin hetkeen asti tieto on salaista,
 - salattavaksi halutun tiedon julkistamisesta voidaan neuvotella, lopullisen päätöksen tekee myyntiluvan haltija,
- 52
53
54
55
56

- kaikki jo julkaistu tieto on julkista.

2.3.3 Arvioinnin toteutus ja raportointi

Lääkekohtaiset ja laajat arvioinnit toteutetaan noudattaen **luvussa 4** raportoituja menetelmä- ja raportointisuosituksia. Arvioinnin tuloksena arviointiryhmä kirjoittaa arviointiraportin. Arviointiraportti kirjoitetaan suomeksi ja raportin alkuun liitetään laaja englanninkielinen kooste raportista. Mikäli arviointi toteutetaan kansainvälisenä yhteistyönä, arviointiraportti on englanninkielinen ja kooste suomenkielinen.

Arviointiraportin luonnos (sisältäen koosteen luonnoksen) julkaistaan yleisesti kommentoitavaksi Fimean verkkosivuilla vähintään kolmen viikon ajaksi. Kommenttimahdollisuuden avulla pyritään siihen, että arviointinäyttö vastaa käyttäjien tarpeita ja että arvioinnissa on huomioitu sidosryhmien näkökulmasta oleelliset asiat. Arviointiryhmä muokkaa dokumenttia saatuja kommentteja hyödyntäen. Lopullinen arviointiraportti julkaistaan ”Fimea kehittää, arvioi ja informoi” -julkaisusarjassa Fimean verkkosivuilla.

Mikäli potilasnäkökulman selvittämiseksi on tehty laadullinen haastattelu, potilasnäkökulmaraportti kirjoitetaan samalla kielellä kuin itse arviointiraportti, ja siitä tehdään myös ruotsin- ja englannin- tai suomenkielinen kooste.

Pika-arviointikoosteet julkaistaan suomeksi ja ruotsiksi Fimean verkkosivuilla. Niistä ei välttämättä pyydetä sidosryhmien kommentteja.

2.4 Kannanotto

Kannanoton arvioidun lääkkeen hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta tekee Fimean neuvottelukunta. Kannanottoa voivat hyödyntää esimerkiksi lääkärit hoitopäätösten tukena tai sairaanhoitopiirien lääkeneuvottelukunnat 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 ehdottaa muutoksia tiivistelmäluonnokseen.

Kannanotto perustuu ensisijaisesti näyttöön lääkehoidon kliinisestä vaikuttavuudesta, turvallisuudesta ja kustannusvaikuttavuudesta (linkki kannanottolomakkeeseen). Näiden lisäksi neuvottelukunta voi kannanotossaan huomioida muita tekijöitä, jotka se katsoo arvioinnin 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 harvinaissairausten lääkehoito (orphan drug),
- arvioinnin kohteena olevan lääkehoidon käyttöönottoon tai käytöstä luopumiseen liittyy merkittäviä organisatorisia tai taloudellisia vaikutuksia,
- muu neuvottelukunnan määrittämä tekijä.

Myös pika-arviointikoosteille voidaan tehdä kannanotto riippuen koosteen laajuudesta (esim. sisältääkö arvion sovellettavuudesta Suomen oloihin).

2.5 Arvioinnin tuloksista ja kannanotosta tiedottaminen

Arviointiryhmä kirjoittaa arviointiraportista tiivistelmän, joka on suunnattu lääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille. Neuvottelukunnan kommenttien perusteella muokattu tiivistelmä, johon sisältyy myös 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 tehdään myös sekä ammattilaisille että potilaille suunnatut diaesitykset sekä suomen että ruotsin kielellä. Edellä mainitut sekä pika-arviointikoosteet julkaistaan Fimean verkkosivuilla.

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

2.6 Fimean neuvottelukunta

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

Neuvottelukunnan tehtäviin kuuluvat:

- Fimealle ehdotettujen arviointialaisten asettaminen tärkeysjärjestykseen,
- kannanottojen tekeminen arvioitujen lääkkeiden hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta,
- kannanottojen hyödyntämisen edistäminen sairaanhoitopiireissä ja terveydenhuollossa,
- Fimean arviointitoiminnan kehittäminen.

Neuvottelukunta kokoontuu Fimean kutsusta tarpeen mukaan, keskimäärin neljä kertaa vuodessa.

2.7 Arviointiryhmä

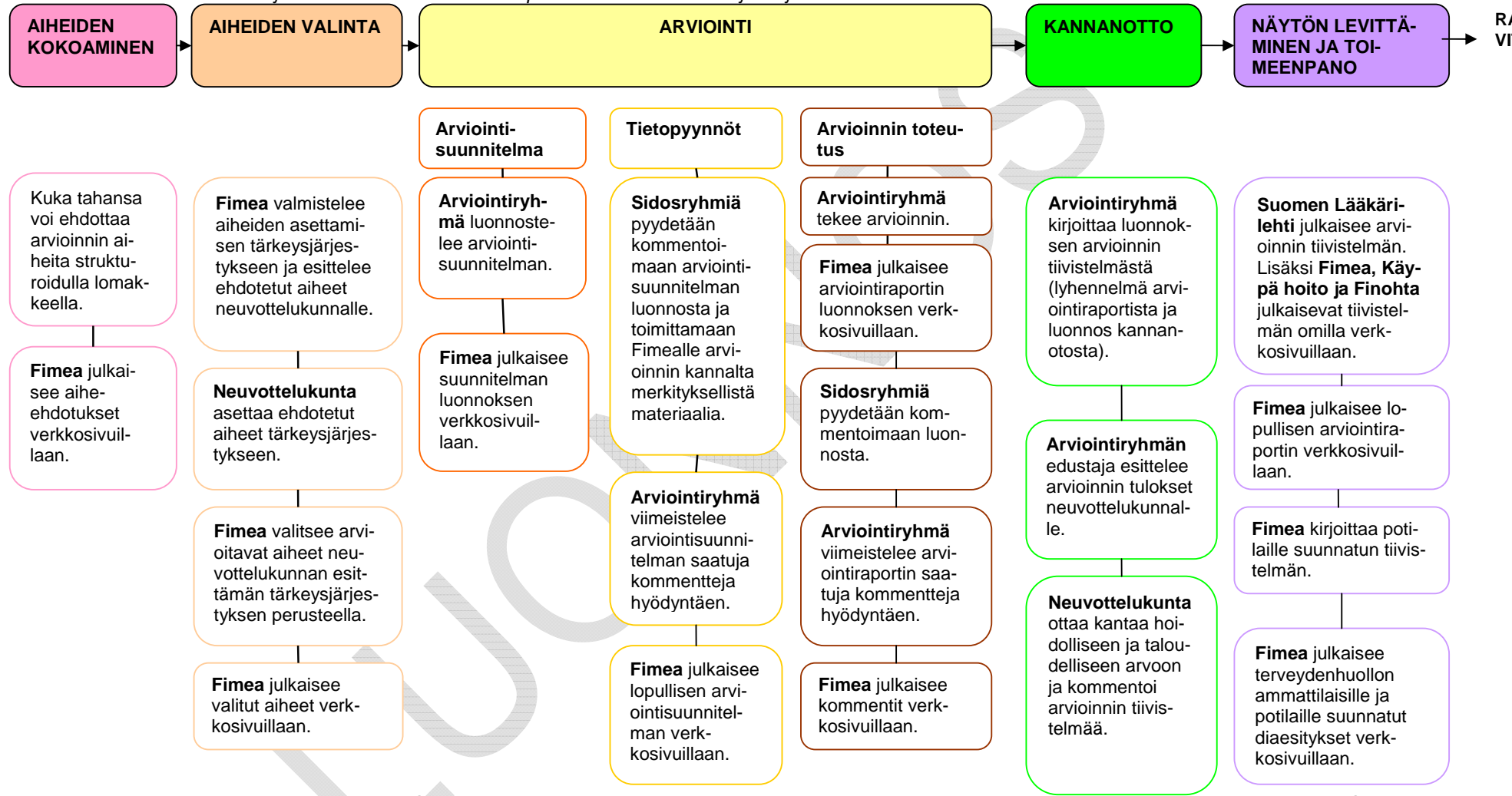
Fimea kokoaa arviointiryhmän, joka koostuu koordinaattorista, arvioijista sekä kliinisistä ja muista asiantuntijoista. Arviointiryhmällä tulee olla riittävää asiantuntemusta farmakologiaan, lääketieteeseen, lääketaloustieteeseen, tilastotieteeseen ym. liittyen. Pika-arviointikoosteiden tekemisestä vastaa Fimea muodostaen arviointiryhmän tapauskohtaisesti.

Arviointiryhmä tuottaa puolueetonta näyttöä lääkkeiden hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista neuvottelukunnan kannanoton tueksi. Sen takia 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 ja arviointiraporttia.

⁵ Kaksi varsinaista jäsentä, josta toinen on pysyväisjäsen ja toinen arviointiin liittyvän erikoisalan mukaan vaihtuva asiantuntija.

⁶ International Committee of Medical Journal Editors

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



Aikatavoite: Lääkekohtainen arviointi: 5–10 kk, laaja arviointi: 10-18 kk

2

3. ARVIOINNIN TAVOITE JA OSA-ALUEET

3.1 Arviointikysymys

Arviointikysymyksen tarkoituksena on rajata koko arvioinnin sisältö. Arvioinnin eri osa-alueiden tavoitteet tulee asettaa arviointikysymyksessä tehdyt rajaukset huomioiden. Arviointikysymyksen laadinnassa noudatetaan PICO(T)-periaatetta:

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

Arviointikysymyksen rajausta perustuu ensisijaisesti lääkkeen valmisteyhteenvetoon, hoitosuositukseen ja arvioinnin suunnitteluvaiheessa kerättyihin tietoihin (sidosryhmien kommentit, asiantuntija-arviot, myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot ulkomaisissa arviointiyksiköissä tehdyt arvioinnit ja olemassa olevat järjestelmälliset kirjallisuuskatsaukset). Lisäksi arviointikysymyksen muodostamisessa voidaan hyödyntää suomalaisia rekisteri- ja tilastotietoja.

3.1.1 Potilasryhmä

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

3.1.2 Arvioitava lääkehoito

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

3.1.3 Vertailuhoito/vertailuhoidot

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

Vertailuhoidon tai hoitojen valinnassa tulee harkita kaikkia mahdollisia vaihtoehtoja mukaan lukien seuranta ilman hoitoa. Jos arvioitavaan käyttöaiheeseen ei ole olemassa hoitovaihtoehtoa, verrataan arvioitavaa lääkettä sairauden luonnolliseen kulkuun. Jos arvioitava lääkehoito on tarkoitettu korvaamaan tietyn lääkkeen käyttöä tai tiettyä hoitoa, on valmistetta verrattava tähän lääkkeeseen tai hoitoon. Lääkekohtaisessa arvioinnissa vertailuhoidon valinnassa tulee huomioida tavanomainen ja hoitosuosituksen mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto. Myös lääkekohtaisessa arvioinnissa vertailuhoidoja 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.

Vertailuhoitona ei ensisijaisesti tulisi olla sellainen lääke, jolla ei ole myyntilupaa Suomessa tai jonka myyntilupaprosessi arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa on kesken. Poikkeuksena on

1 tilanne, jossa myyntiluvaton lääke on tavanomainen hoitovaihtoehto tai se on hoitosuosituksen mu-
2 kaan ensisijainen hoitokäytäntö arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa.

3
4 Vertailuhoidojen tulee kuvastaa suomalaista hoitokäytäntöä ja niiden valinnan tulee ensisijaisesti
5 perustua

- 6 • suomalaiseen hoitosuositukseen,
- 7 • suomalaisten asiantuntijoiden konsensukseen tai erikoislääkäriyhdistykseltä pyydettyyn
8 kannanottoon,
- 9 • suomalaisiin kulutustietoihin (rekisterit ja tilastot).

10
11 Jos yllä mainittuja tietolähteitä ei voida perustellusti käyttää, vertailuhoidon valinnassa voidaan
12 käyttää

- 13 • kansainvälisiä hoitosuosituksia tai
- 14 • yksittäisten asiantuntijoiden arvioita.

15
16 Arviointiin osallistuneiden asiantuntijoiden tulee raportoida sidonnaisuutensa.

17 18 **3.1.4 Tulosmuuttuja**

19 Tulosmuuttujina tulee huomioida kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset terveyshyödyt ja haitat.
20 Hoidon vaikutuksia voidaan mitata

- 21
- 22 • lopputulosmuuttujien (esimerkiksi kuolleisuus, tautitapahtuman ilmaantuminen),
- 23 • potilaiden raportoimien tulosmuuttujien (esimerkiksi terveyteen liittyvä elämänlaatu, toimin-
24 takyky),
- 25 • korvikemuuttujien (esimerkiksi laboratorioarvo) tai
- 26 • haittoja kuvaavien muuttujien (esimerkiksi haitta- tai sivuvaikutus) avulla.

27
28 Arvioinnissa tulee erityisesti huomioida arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidon tai -hoitojen vaikutus
29 kokonaiskuolleisuuteen ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun sekä haittojen ilmaantumiseen.

30
31 Tulosmuuttujat voivat joissakin lääkkeiden käyttöaiheissa olla perustelluista syistä myös yhdistel-
32 mämuuttujia. Kun hoidon vaikutusta mitataan yhdistelmämuuttujalla, asetelman suunnitteluun, tu-
33 losten raportointiin ja tulkintaan liittyy erityispiirteitä, jotka on huomioitava. Yhdistelmämuuttujiin
34 liittyvien tulosten sovellettavuuteen liittyy myös joitakin mahdollisia ongelmia ja erityispiirteitä.

35
36 Potilaiden raportoimien tulosmuuttujien käyttöön liittyvät valinnat tulee perustella. Terveyteen liitty-
37 vää elämänlaatua tulee mitata ensisijaisesti validoidulla geneerisellä elämänlaatumittarilla. Perus-
38 tellusta syystä voidaan käyttää myös sairausspesifiä elämänlaatumittaria. Kirjallisuudesta kerätty-
39 jen elämänlaatutietojen käytössä on kiinnitettävä erityinen huomio niiden sovellettavuuteen analyys-
40 sissa.

41
42 Korvikemuuttujia voidaan joissakin tilanteissa perustelluista syistä käyttää, mikäli korvikemuuttujan
43 yhteys kliinisesti tärkeään tulosmuuttujaan on luotettavasti osoitettu. Ensisijaisesti tulosmuuttujan
44 valinnassa tulisi suosia kuitenkin muita kuin korvikemuuttujia, erityisesti laajoissa arvioinneissa.

45
46 Kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset haitat tulee identifioida ja raportoida. Haittojen raportoin-
47 nin kannalta erityisen tärkeitä ovat vakavat haittavaikutukset sekä sellaiset haittavaikutukset, joilla
48 on suuri ilmaantumisosuus tai -tiheys.

49 50 **3.1.5 Tarkasteltava ajanjakso**

51 Tarkasteluajanjakson tulee olla niin pitkä, että arvioitavan lääkehoidon ja vertailuhoidojen väliset
52 odotetut erot terveyshyötyjen ja haittojen ilmaantuvuudessa sekä kustannuksissa tulevat huomioi-
53 duksi. Jos arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidojen odotetaan vaikuttavan elinajanodotteeseen, tulisi
54 tarkasteltavan ajanjakson olla loppuelämä.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

3.2 Arvioinnin osa-alueet

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

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

Yksittäisistä arvioinneista voidaan perustellusti jättää pois osa-alueita. Arvioinnin osa-alueiden poisjätöstä päätetään arvioinnin suunnitteluvaiheessa, ja osa-alueiden poisjätö perusteellaan arviointisuunnitelmassa.

Arvioinnin osa-alueiden tulokset raportoidaan EUnetHTA-ydinmallissa määriteltyjen arviointielementtien (assessment elements) 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 hoidollisten ja taloudellisten vaikutusten arviointiin. Yksittäistä arviointia suunniteltaessa arviointielementit luokitellaan kahteen ryhmään ("*oleellinen*" ja "*epäoleellinen*"). "*Oleellisiksi*" luokitellut arviointielementit otetaan mukaan arviointiin ja arviointielementit muotoillaan varsinaisiksi arviointikysymyksiksi. Luokittelu "*epäoleelliseksi*" tulee perustella lyhyesti arviointisuunnitelmassa.

1 4. MENETELMÄSUOSITUKSET

2 Tässä luvussa on kuvattu arvioinnin osa-alueittain ne menetelmät ja lähestymistavat, joita Fimea
3 noudattaa omassa arviointitoiminnassaan. Lisäksi tässä luvussa kuvataan lyhyesti jokaisen arvi-
4 oinnin osa-alueen tavoite. Arvioitavan lääkkeen tai lääkeaineryhmän erityispiirteiden vuoksi myös
5 muiden kuin tässä luvussa esitettyjen menetelmien käyttäminen voi olla tarpeen luotettavan arvi-
6 ointituloksen saavuttamiseksi.
7

8 4.1 TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE

9 Tämän osa-alueen tavoitteena on koota taustatietoa arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoidojen käy-
10 töstä ja saatavuudesta, hoidon kohteena olevasta sairaudesta ja hoidon kohdeväestöstä Suomes-
11 sa. Tämän osa-alueen tavoitteena on myös koota tietoa merkittävistä tutkimusnäytön sovelletta-
12 vuuteen vaikuttavista tekijöistä, jolloin näitä taustatietoja voidaan hyödyntää esimerkiksi ”kliininen
13 vaikuttavuus” -osa-alueessa arvioitaessa satunnaistettujen kokeiden sovellettavuutta Suomeen tai
14 taloudelliseen arviointiin liittyvän päätösanalyttisen mallin suunnittelussa.
15

16 4.1.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

17 Tässä osa-alueessa ei vaadita järjestelmällistä lähestymistapaa näytön kokoamiseen. Näytön ko-
18 koamisessa on mahdollista hyödyntää esimerkiksi suomalaisten hoitosuositusten ja ulkomaisissa
19 arviointiyksiköissä tehtyjen arviointiraporttien lähdeviitteitä sekä julkaistuja järjestelmällisiä kirjalli-
20 suuskatsauksia.
21

22 Jos arvioinnissa hyödynnetään terveydenhuollon rekisteritietoja (esimerkiksi arvioitaessa sairau-
23 teen liittyvää kuolleisuutta, lääkkeen käytön yleisyyttä tai hoidon kohderyhmän ominaispiirteitä),
24 tulee kiinnittää erityistä huomiota rekisterien ja rekisteristä poimittujen muuttujien soveltavuuteen
25 arviointikäytössä. Lisäksi rekisteritietoja käytettäessä tulee tuntee kyseisten rekisterien muodosta-
26 mistapa.
27

28 Jos arvioinnissa käytetään rekisteriaineistoja, tulee arviointiraportissa ottaa kantaa vähintään seu-
29 raaviin seikkoihin:
30

- 31 • Millainen on rekisterien kattavuus ja laatu arvioinnissa käytettävien muuttujien osalta? Min-
32 käläisistä henkilöistä ja tapahtumista ei löydy rekisteritietoja mukaan lukien arvio puuttuvien
33 tietojen määrästä ja kohdentumisesta (esimerkiksi Kelan lääkekorvausrekisteri sisältää tie-
34 dot vain sairausvakuutuksen korvaamista lääkkeitä)? Onko potilastietojen kirjaamisessa
35 puutteita tai alueellisia eroja (esimerkiksi lääkehoitoihin liittyvien haittojen kirjaamisessa
36 Hoitoilmoitusrekisteriin on todettu puutteita)? Rekisterien laatuun ja kattavuuteen voidaan
37 ottaa kantaa esimerkiksi vertaamalla rekisteritietoja väestötutkimuksesta saatuihin tietoihin
38 tai viittaamalla kyseisten rekisteritietojen validointia käsitteleviin aiempiin tutkimuksiin. Li-
39 säksi voidaan hyödyntää esimerkiksi rekisterin pitäjän kokemuksia ja tietoja rekisterin laa-
40 dusta.
41
- 42 • Kuinka tarkasti arviointikysymyksessä (**luku 3**) määritelty potilasryhmä, arvioitavan lääke-
43 hoidon tai vertailuhoidojen käyttö ja lopputulostapahtumat voidaan tunnistaa rekisteritiedoista?
44 Esimerkiksi lääkealtistuksen yleisyyden arviointiin vaikuttaa valittu aikaikkuna (esimer-
45 kiksi psyykenlääkkeiden käyttäjien määrä riippuu siitä määritelläänkö käyttäjiksi henkilö, jol-
46 la on sairausvakuutuksen korvaama psyykenlääkeosto 4, 6 tai 12 kuukauden aikaikkunassa).
47 Lisäksi sairauden vaikeusasteen erottelu rekisteritietojen perusteella on usein mahdo-
48 tonta.
49
- 50 • Onko kerätty tieto tai muuttujien koodaus muuttunut ajan mittaan? Miten mahdolliset muu-
51 tokset vaikuttavat tutkimuksen tulokseen?
52

1

2 4.2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON KUVAUS

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

4

5 4.2.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

6 Tässä osa-alueessa ei vaadita järjestelmällistä lähestymistapaa näytön kokoamiseen. Arvioitavan
7 lääkehoidon kuvailussa on mahdollista hyödyntää esimerkiksi valmisteyhteenvetoja, myyntiluvan
8 haltijan tai tämän edustajan toimittamia tietoja sekä asiantuntija-arvioita.

9

10 4.3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

11 Tämän osa-alueen tavoitteena on estimoida arvioitavan lääkkeen hoidollista vaikutusta suhteessa
12 vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa. Lisäksi tavoit-
13 teena on arvioida vaikutusnäyttöön liittyviä virhelähteitä, näytön laatua sekä tutkimusnäytön sovel-
14 lettavuutta suomalaisessa kohdeväestössä ja hoitoympäristössä.

15

16 4.3.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

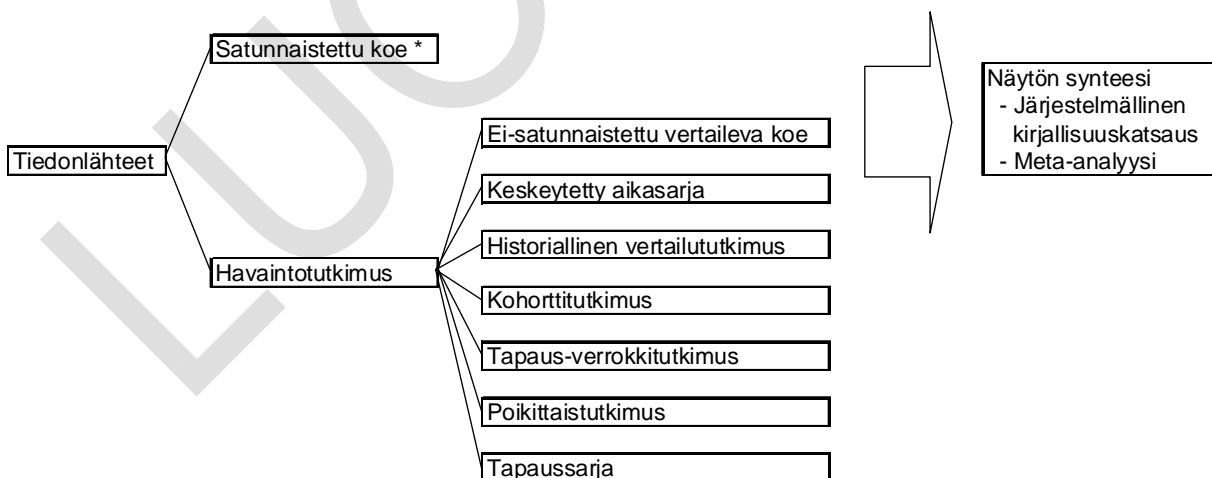
17 Hoidollista vaikutusta koskevien arvioiden tulee perustua tutkimukseen. Lisäksi arviointi tulee pe-
18 rustua kaikkiin arvioinnin kohteena olevista hoitovaihtoista tehtyihin tutkimuksiin, jotka ovat olen-
19 naisia koko arvioinnin tavoitteen kannalta.

20

21 Hoidollisen vaikutuksen arvioinnissa tiedonlähteinä käytetyt tutkimustyyppit voidaan jakaa satun-
22 naistettuihin kokeisiin ja havaintotutkimuksiin (**kuva 2**). Luotettavimpana tutkimustyyppinä pidetään
23 yleisesti sokkoutettua satunnaistettua vertailukoetta, jossa arvioinnin kohteena olevia hoitoja verra-
24 taan suoraan toisiinsa. Erityisesti laajassa arvioinnissa tulisi sokkoutettujen satunnaistettujen ver-
25 tailukokeiden lisäksi huomioida muut satunnaistetut kokeet sekä havaintotutkimukset, joissa arvi-
26 oinnin kohteena olevia hoitovaihtoehtoja on verrattu keskenään.

27

28



29

30

31 *Kuva 2. Tutkimustyyppejä, joiden avulla hoidollista vaikutusta voidaan arvioida (Higgins ja Green*
32 *2011).*

33

34 * *Satunnaistetut kokeet voidaan jakaa tutkimusasetelman mukaan esimerkiksi rinnakkaisryhmä-*
35 *(parallel-group), vaihtovuoro- (crossover), tekijä- (factorial), kehonosa (body part) tai ryväasetel-*
36 *miin (cluster design) (EMA 1998, Higgins ja Green 2011). Satunnaistetut kokeet voidaan jakaa*
37 *myös kokeisiin, joiden tavoitteena on osoittaa lääkkeen hoidollinen vaikutus paremmaksi (supe-*

1 riority), ei huonommaksi (non-inferiority) tai yhtä hyväksi (equivalence) kuin vertailuhoidon vaikutus
2 (EMA 1998). Lisäksi satunnaistetut kokeet voidaan jakaa selittäviin (explanatory) tai pragmaattisiin
3 tutkimuksiin (pragmatic study) (Thorpe ym. 2009).

4
5
6 Arviointiin mukaan otetut alkuperäistutkimukset tunnistetaan järjestelmällisen kirjallisuushaun avul-
7 la. Mahdollisuuksien mukaan arvioinnissa hyödynnetään julkaistuja järjestelmällisiä kirjallisuuskat-
8 sauksia, joiden tulokset päivitetään tarpeen mukaan. Laajassa arvioinnissa voidaan harkita myös
9 erillisen havaintotutkimuksen tekemistä (esimerkiksi rekisteritutkimuksen, jonka tavoitteena on ar-
10 vioida eri hoitovaihtoehtojen vaikutusta kuolleisuuteen tai sairaalahoitojaksoihin).

12 4.3.1.1 Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

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

16
17 Järjestelmällisen katsauksen kirjallisuushaussa tulee huomioida vähintään seuraavat tietokannat:

- 18
- 19 • Medline ja Pre-Medline,
- 20 • Embase tai Scopus ja
- 21 • Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL).
- 22

23 Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa tulee huomioida myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimitta-
24 mat tiedot sekä myyntilupaviranomaisen julkisen arviointiraportin tiedot (EPAR⁷). Myös lopulliseen
25 kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen artikkelien kirjallisuusluettelot tulee käydä läpi. Tietokan-
26 tahakua voidaan lisäksi täydentää esimerkiksi ottamalla yhteyttä alan asiantuntijoihin ja käymällä
27 läpi kongressijulkaisuja ja -abstrakteja.

28
29 Meneillään olevien ja julkaisemattomien tutkimusten tunnistamisessa tulee huomioida vähintään
30 seuraavat tietokannat:

- 31
- 32 • Current Controlled Trials (www.controlled-trials.com),
- 33 • Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov) ja
- 34 • EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu).
- 35

36 Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettavat artikkelit valitsee erikseen kaksi itsenäistä arvioijaa. Li-
37 säksi kahden toisistaan riippumattoman arvioijan tulee erikseen poimia tarvittavat tiedot katsauk-
38 seen mukaanottokriteerit täyttävistä tutkimuksista. Tietojen poiminnan suunnittelussa ja toteutuk-
39 sessa voidaan hyödyntää olemassa olevia lomakkeita (esimerkiksi Mlika-Cabanne ym. 2011). Ti-
40 lanteissa, joissa kahden arvioijan mielipide artikkelien valinnasta tai poimittavista tiedoista eroaa,
41 päätös tehdään kolmannen arvioijan mielipiteen tai ryhmän konsensuksen perusteella.

42
43 Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen alkuperäistutkimusten validiteetti, sovellettavuus ja laatu
44 tulee arvioida. Lisäksi alkuperäistutkimuksissa ilmoitetut sidonnaisuudet kolmen viimeksi kuluneen
45 vuoden ajalta tulee raportoida. Sidonnaisuuksien raportoinnissa voidaan käyttää esimerkiksi seu-
46 raava jaottelua:

- 47
- 48 • *Teollisuuden rahoittama tutkimus (yhtiön nimi)*, silloin kun teollisuuden on ilmoitettu osallis-
49 tuneen tutkimuksen rahoitukseen.
- 50 • *Kirjoittaja teollisuuden palveluksessa*, kun vähintään yksi kirjoittajista työskentelee teolli-
51 suudessa.

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

- *Muu sidonnaisuus*, silloin kun kirjoittajilla on taloudellisia yhteyksiä arvioinnin kannalta merkittäviin taloudellisiin toimijoihin (kuten myyntiluvan haltijaan) tai muita ilmoitettuja sidonnaisuuksia.
- *Ei sidonnaisuuksia.*
- *Sidonnaisuuksia ei ilmoitettu.*

Julkaistujen kirjallisuuskatsausten hyödyntäminen

Jos arvioinnin suunnitteluvaiheessa (**luku 2.3.1**) on tunnistettu aiemmin julkaistuja kirjallisuuskatsauksia tai arviointiraportteja, tulee mahdollisuus näiden arviointien hyödyntämiseen arvioida **taulukon 1** 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 ja/tai näytön synteesi tehdään uudestaan.

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

Taulukko 1. Julkaistujen kirjallisuuskatsausten hyödynnettävyyden arviointi (muokattu Oxman ym. 1994.)

Kysymys	Kyllä	Ei	EOS	Kommentit
1. Vastaako esiselvitysvaiheessa tunnistetun kirjallisuuskatsauksen tavoite meneillään olevan arvioinnin tavoitetta?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2. Käyttiinkö artikkelien valinnassa asianmukaisia kriteerejä?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3. Onko todennäköistä, että kaikki arvioinnin kannalta tärkeät tutkimukset ovat mukana katsauksessa?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Onko yksittäisten tutkimusten ominaisuudet ja tulokset raportoitu meneillään olevan arvioinnin näkökulmasta riittävällä tarkkuudella?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Arvioitiinko mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Onko tehty meta-analyysia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Ovatko meta-analyysissä käytetyt menetelmät asianmukaiset?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

EOS = en osaa sanoa

1 **Tutkimusten validiteetti**

2
3 Arviointiin mukaan otettavien tutkimusten validiteetti arvioidaan sekä lääkekohtaisissa että laajois-
4 sa arvioinneissa. Validiteetin arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virheiden (harhan) lähteiden
5 ja niiden olemassaolon arviointia yksittäisissä tutkimuksissa. Satunnaistettujen kokeiden merkittä-
6 vimmat harhan lähteet ovat (Higgins ja Green 2011)

- 7
8
- 9 • Tutkimushenkilöt eivät ole jakautuneet tutkimusryhmiin sattumanvaraisesti.
 - 10 • Tutkimuksen kohteena olevan intervention lisäksi tutkimusryhmiä hoidetaan muutoinkin eri
11 tavalla.
 - 12 • Tulostapahtumat mitataan eri tavalla eri tutkimusryhmissä.
 - 13 • Tutkimuksen aikainen kato on erilainen eri tutkimusryhmissä.
 - 14 • Tuloksia tai tulostuuttujia, jotka eivät ole tilastollisesti merkitseviä, jätetään raportoimatta.

15 Satunnaistettujen kokeiden harhanlähteiden arvioinnissa voidaan käyttää Cochrane-keskuksen
16 Risk of bias -työkalua (Higgins ja Green 2011) tai perustellusti muuta validiteetin arviointiin tarkoi-
17 tettua tarkistuslistaa.

18
19 Havaintotutkimuksissa tulee arvioida harhan sekä sekoittuneisuuden ja sen hallintamenetelmien
20 mahdollisia vaikutuksia tuloksiin. Havaintotutkimusten menetelmällisen laadun ja validiteetin arvi-
21 oinnissa tulee erityisesti huomioida

- 22
- 23 • Ovatko vertailtavat hoidot vertailukelpoisia (oheishoidot)?
 - 24 • Vaikuttivatko potilaan ennusteeseen liittyvät tekijät hoidon valintaan (hoitoaihesekoittunei-
25 suus)?
 - 26 • Ovatko tutkimuksen potilasryhmät muuten vertailukelpoisia?
 - 27 • Liittykö altistumisen luokitteluun tai tulosten mittaamiseen virhettä?

28
29 Havaintotutkimuksissa voidaan käyttää erilaisia tutkimustyyppijä (**kuva 2**). Tästä syystä havainto-
30 tutkimusten validiteetin arviointiin ei voi suositella yhtä yleistä tarkistuslistaa vaan havaintotutki-
31 musten arviointiin on kehitetty lukuisia työkaluja (Deeks ym. 2003). Kohortti- ja tapaus-
32 verrokkitutkimusten arvioinnissa voidaan käyttää Newcastle-Ottawa-asteikkoa (Downs ym. 1998,
33 Wells ym. 2011). Muiden havaintotutkimustyyppien arviointiin voidaan valita tarkoituksenmukainen
34 työkalu. Havaintotutkimusten harhan arviointia on käsitelty myös Cochrane-keskuksen käsikirjassa
35 (Higgins ja Green 2011).

36
37 Erilaisten tutkimustyyppien raportointiin on useita suosituksia, kuten CONSORT⁸- ja STROBE⁹-
38 ohjeistukset (Equator network 2011). Nämä suositukset on ensisijaisesti tarkoitettu edistämään
39 lääketieteellisen tutkimuksen läpinäkyvää ja täsmällistä raportointia. Vaikka niitä ei ole tarkoitettu
40 tutkimusten validiteetin harhan lähteiden arviointiin, tutkimusten täsmällinen raportointi edesauttaa
41 alkuperäistutkimusten validiteetin arvioimista.

42 43 44 **Tutkimusten sovellettavuus**

45
46 Alkuperäistutkimusten sovellettavuus tulisi arvioida aina sekä lääkekohtaisessa että laajassa arvi-
47 oinnissa. Sovellettavuuden arviointi voidaan tehdä myös pika-arviointikoosteissa. Sovellettavuudel-
48 la tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavasti tutkimuksissa havaitut tulokset kuvaavat odotettuja vaiku-
49 tuksia, kun hoitoa käytetään arvioinnin kohdeväestölle tyypillisissä kliinisissä olosuhteissa (Atkins
50 ym. 2011). Alkuperäistutkimusten validiteetti on yksi sovellettavuuden välttämätön edellytys.

51
52 Alkuperäistutkimusten sovellettavuuden arviointi suomalaiseseen kohdeväestöön toteutetaan neljäs-
53 sä vaiheessa (Atkins ym. 2011):

54
⁸ CONSolidated Standards Of Reporting Trials

⁹ STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology

1 1. **Tunnistetaan arvioitavan lääkkeen vaikutusta muovaavat ja muut sovellettavuuteen**
2 **vaikuttavat tekijät.** Vaikutusta muovaava tekijä muuttaa hoidon suhteellista tai absoluut-
3 tista vaikutusestimaattia (esimerkiksi riskisuhde (RR), vetosuhde (OR), absoluuttinen ris-
4 kiero (ARD)). Vaikutusta muovaavien tekijöiden avulla voidaan määritellä potilasryhmiä, jot-
5 ka hyötyvät hoidosta eri tavalla. Muovaavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi ikä, sukupuoli,
6 sairauden vaikeusaste tai genotyyppi. Lääketutkimuksissa tavallisimpia ovat lääkkeen an-
7 nos ja voimakkuus (potency). Vaikutusta muovaavat ja sovellettavuuteen vaikuttavien teki-
8 jät voidaan luokitella potilasryhmään (P), arvioitavaan lääkehoitoon (I) ja vertailuhoitoihin
9 (C), lopputulostahtumiin (O) sekä olosuhteisiin (S) liittyviin tekijöihin PICOS¹⁰ -
10 periaatteen mukaisesti. **Koska sovellettavuuteen vaikuttavia tekijöitä voi olla lukuisia,**
11 **valitaan tunnistetuista tekijöistä arvioitavaksi oletettavasti merkittävimmät.** Merkittä-
12 vimpien biologisten, kliinisten ja terveydenhuoltojärjestelmään liittyvien vaikutusta muovaa-
13 vien tekijöiden tunnistamisessa on syytä konsultoida kliinisiä asiantuntijoita sekä sidosryh-
14 miä. Erityistä huomiota tulisi kiinnittää tekijöihin, joilla on kliinisissä kokeissa todettu kliini-
15 sesti merkittäviä interaktioita hoidon kanssa, sekä tilanteisiin, joissa hoidon vaikutuksen
16 suuruus eroaa kohdeväestön alaryhmissä. Vähintään ikä, sukupuoli ja taustariski tulee ar-
17 vioida.

18
19 2. Kun merkittävimmät vaikutusta muovaavat tekijät on tunnistettu, **poimitaan tiedot näistä**
20 **muuttujista kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuista tutkimuksista.**

21
22 3. **Arvioidaan ja raportoidaan yksittäisten tutkimusten sovellettavuuteen liittyvät merkit-**
23 **tävimmät rajoitukset:**

- 24 • Kuinka paljon sovellettavuuteen vaikuttavat tekijät eroavat tutkimuksessa mukana ollei-
25 den henkilöiden ja arvioinnin kohdeväestön välillä sekä kliinisten olosuhteiden osalta?
- 26 • Miten nämä tekijät vaikuttavat hoidon vaikutusmitan suuruuteen?
- 27 • Jos yksittäisissä tutkimusten raportoinneissa on puutteita, tulee nämäkin raportoida.

28
29 Sovellettavuuden arvioinnissa tulee hyödyntää 'terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käy-
30 tön nykytilanne' -osa-alueessa kerättyjä tietoja.

31
32 4. **Lopuksi tehdään yhteenveto kaikkien tutkimusten sovellettavuuteen liittyvistä rajoi-**
33 **tuksista.**

34
35 Eri tulosmuuttujien sovellettavuus voi olla hyvin erilainen. Tästä syystä sovellettavuus tulisi arvioida
36 erikseen eri tulosmuuttujille. Tarkempi kuvaus sovellettavuuden arvioinnista ja lisää esimerkkejä
37 yksittäisten tutkimusten ominaispiirteistä, jotka voivat vaikuttaa sovellettavuuteen, on lueteltu
38 AHRQ¹¹:n raportissa (Atkins ym. 2011).

41 **Näytön synteesi**

42
43 Jos kirjallisuuskatsauksessa on tunnistettu useita suoraan vertailuun perustuvia samaa aihetta
44 käsitteleviä tutkimuksia, saattaa olla tarkoituksenmukaista yhdistää tutkimusnäyttö tavanomaisen
45 meta-analyysin avulla. Ellei hoitovaihtoehtojen suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä ole
46 saatavilla tai näyttö on puutteellista, on tutkimusnäytön yhdistämiseen mahdollista käyttää epäsuo-
47 raa vertailua ja/tai verkostometanalyysiä.

- 48
49 • Tavanomainen meta-analyysi on ensisijainen vaihtoehto näytön synteisiin silloin, kun
50 meta-analyysiin mukaan otetut tutkimukset ovat riittävän homogeenisia ja arvioinnin
51 kohteena olevia hoitovaihtoehtoja on verrattu suoraan toisiinsa useammassa kuin yh-
52 dessä tutkimuksessa. Jos kaikkia arvioinnin kannalta merkityksellisiä hoitovaihtoehtoja
53 ei ole verrattu keskenään kliinisissä tutkimuksissa, tavanomainen meta-analyysi teh-
54 dään niille hoitovaihtoehdoille, joita on tutkimuksissa verrattu suoraan toisiinsa.

¹⁰ Patients–Intervention–Comparison–Outcome–Setting

¹¹ Agency for Healthcare Research and Quality

- 1
2
3
4
5
6
7
8
- Epäsuoraa vertailua harkitaan, kun suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä arvioinnin kohteena olevista hoitovaihtoehdoista ei ole saatavilla. Epäsuora vertailu perustuu tavanomaisen meta-analyysin tapaan oletukseen siitä, että meta-analyysiin mukaan otetut tutkimukset ovat riittävän homogeenisia, jotta niiden tulokset voidaan yhdistää. Lisäksi epäsuoraan vertailuun liittyy oletus siitä, että vaikutusta muovaavat tekijät ovat riittävän samanlaisia epäsuoraan vertailuun mukaan otetuissa tutkimuksissa.
 - Epäsuoran ja suoran tutkimusnäytön yhdistämistä verkostometa-analyysin avulla voidaan harkita, jos kaikkia arvioinnin kannalta merkityksellisiä hoitovaihtoehtoja ei ole verrattu keskenään kliinisissä tutkimuksissa. Tällöin suoraan vertailuun perustuvien perusanalyysien lisäksi voidaan esittää epäsuoran vertailun ja verkostometa-analyysin tuloksia. Verkostometa-analyysien tuloksia voidaan esittää silloinkin, kun pelkkään suoraan vertailuun perustuva tutkimusnäyttö todetaan puutteelliseksi. Verkostometa-analyysit ovat aina suoran vertailunäytön lisä, ei korvike. Verkostometa-analyysissä tulee erityistä huomiota kiinnittää homogeenisuusoletuksen lisäksi oletukseen suoran ja epäsuoran vertailun tulosten yhdenmukaisuudesta.

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19 Jos hoidollisten vaikutusten arviointi perustuu meta-analyyzeihin, epäsuoriin vertailuihin tai verkostometa-analyyzeihin, tulee näiden laatimisessa ja raportoinnissa noudattaa hyviä tieteellisiä käytäntöjä (Higgins ja Green 2011, Equator network 2011, Hoaglin ym. 2011).

22 23 24 **Näytön aste**

25
26 Näytön aste tulisi arvioida sekä lääkekohtaisissa että laajoissa arvioinneissa. Tässä yhteydessä
27 näytön asteella tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavina pidämme näyttöön perustuvia estimaatteja
28 hoidon vaikutuksista. Näytön asteen arvioinnissa voidaan käyttää GRADE¹²-lähestymistapaa
29 (Balslem ym. 2011). GRADE-työkalun avulla arvioidaan ja raportoidaan näytön asteeseen liittyviä
30 tekijöitä, mukaan lukien tutkimusten rajoitukset (validiteetti), tulosten yhteneväisyys, epäsuoran
31 vertailun tarve, näytön sovellettavuus, tulosten tarkkuus ja julkaisuharhan todennäköisyys. GRA-
32 DE:n avulla näytön aste voidaan jakaa korkeaan (high), kohtalaiseen (moderate), matalaan (low) ja
33 erittäin matalaan (very low) (vrt. Käypä hoito -suositusten luokitus A, B, C ja D). Näytön aste tulee
34 arvioida erikseen kaikille arvioinnin kannalta merkityksellisille tulosmuuttujille.

35
36 **Tutkimusten rajoitusten** arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virheiden (harhan) lähteiden ja
37 niiden olemassaolon arviointia (validiteetti). Satunnaistettujen kokeiden rajoitusten arvioinnissa
38 voidaan käyttää Cochranen Risk of bias -työkalua. Lähestymistapa tutkimusten rajoitusten arvioin-
39 tiin ja Cochranen Risk of bias -työkalun hyödyntämiseen laadun arvioinnissa on kuvattu tarkemmin
40 GRADE-työryhmän julkaisussa (Guyatt ym. 2011a) ja Cochrane-keskuksen käsikirjassa (Higgins ja
41 Green 2011).

42
43 **Tulosten yhteneväsyydellä** tarkoitetaan sitä, ovatko järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen avul-
44 la tunnistettujen tutkimusten tulokset samankaltaisia (Guyatt ym. 2011b). Tutkimustulosten epäyh-
45 tenäisyys laskee näytön laatua, jos tutkimusten välisiä eroja ei voida selittää esimerkiksi eroilla
46 tutkimusväestöissä tai tutkimusinterventioissa.

47
48 **Epäsuora vertailu**¹³. Suoraan vertailuun perustuvan tutkimusnäytön puuttuessa on mahdollista
49 arvioida hoitovaihtoehtojen suhteellista vaikutusta epäsuorasti. Epäsuora vertailu kahden hoito-
50 vaihtoehdon välillä voidaan tehdä, jos molempia hoitoja on yksittäisissä tutkimuksissa verrattu yh-

¹² Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

¹³ Alkuperäisessä GRADE-työkalussa (Guyatt ym. 2008) epäsuorasta vertailusta ja sovellettavuudesta käytetään yhteistä termiä *indirectness*. *Indirectness*-termillä viitataan sekä (1) epäsuoraan vertailuun että (2) eroihin väestössä, interventiossa, vertailuhoidoissa ja tulosmuuttujissa kirjallisuuskatsauksen tavoitteen ja yksittäisten tutkimuksen välillä.

1 teiseen vertailuhoitoon tai lumeeseen. Epäsuoraan vertailuun perustuvaa näytön laatua on verrattu
2 havaintotutkimuksen näytön laatuun. Tästä syystä näytön laatu laskee, jos hoidon vaikutusta jou-
3 dutaan arvioimaan epäsuoran vertailun avulla. (Guyatt ym. 2011c).
4

5 **Sovellettavuudella** tarkoitetaan sitä, kuinka uskottavasti tutkimuksissa havaitut tulokset kuvaavat
6 odotettuja vaikutuksia, kun hoitoa käytetään arvioinnin kohdeväestölle tyypillisissä kliinisissä olo-
7 suhteissa. Sovellettavuuden arvioinnissa voidaan hyödyntää edellä kuvattua AHRQ:n lähestymis-
8 tapaa (Atkins ym. 2011). Rajoitukset tutkimusten sovellettavuudessa laskevat näytön laatua (Gu-
9 yatt ym.2011c).
10

11 **Tulosten tarkkuudella** tarkoitetaan vaikutusestimaatteihin liittyvästä satunnaisvaihtelusta johtuvaa
12 epätarkkuutta, jota ilmaistaan esimerkiksi 95 % luottamusvälien avulla. Epätarkkojen tulosten seu-
13 rauksena on epävarmaa, mikä on hoidon vaikutuksen todellinen suuruus. Tästä syystä tulosten
14 epätarkkuus laskee näytön laatua (Guyatt ym. 2011d).
15

16 **Julkaisuharhalla** tarkoitetaan sitä, että positiivisilla tuloksilla on suurempi todennäköisyys tulla
17 julkaistuksi kuin negatiivisilla tuloksilla. Julkaisuharhan seurauksena lääkkeitä koskeva vaikutus-
18 näyttö voi olla vääristynyttä. Epäilyt julkaisuharhasta laskevat näytön laatua etenkin silloin, kun
19 julkaistuja tutkimuksia on vähän ja ne ovat teollisuuden rahoittamia (Guyatt ym. 2011e).
20

21 GRADE-lähestymistavassa satunnaistettujen kokeiden perusteella saadun näytön aste luokitellaan
22 lähtökohtaisesti korkeaksi ja havaintotutkimusten perusteella saadun näytön aste matalaksi. Tut-
23 kimusten laadun arvioinnin perusteella sekä satunnaistettujen kokeiden että havaintotutkimusten
24 perusteella saadun näytön asteen luokitusta voidaan laskea. Vastaavasti havaintotutkimusten pe-
25 rusteella saadun näytön asteen luokitusta voidaan nostaa, jos havaintotutkimuksissa on havaittu
26 suuri hoidollinen vaikutus, annos-vastesuhde tai kaikkien uskottavien sekoittavien tekijöiden vaiku-
27 tus on omiaan pienentämään hoidollista vaikutusta (Guyatt ym. 2011e).
28

29 **Alaryhmäanalyytit**

30
31
32 Hoitovaikutuksen suuruus voi riippua monista ulkoisista tekijöistä. Tekijät voivat liittyä esimerkiksi
33 tutkimusväestön ominaisuuksiin tai hoidon toteutukseen. Alaryhmäanalyytien avulla on mahdollista
34 tarkastella arvioitavan lääkehoidon hoitovaikutuksia (vertailuhoitoihin verrattuna) eri tutkimusväes-
35 tön osajoukoissa eli alaryhmissä.
36

37 Alaryhmäanalyytien tekeminen ja esittäminen on yleisesti ottaen suositeltavaa. Erityisen tärkeässä
38 roolissa alaryhmäanalyytit ovat silloin, kun aikaisemman tutkimusnäytön tai perusteltujen ennako-
39 olettamusten valossa on lähtökohtaisesti syytä olettaa, että hoitovaikutus voi olla erilainen eri ala-
40 ryhmissä.
41

42 Alaryhmäanalyyseihin liittyy erinäisiä asioita, jotka tulisi ottaa huomioon tuloksia tulkittaessa:
43

- 44 • Alaryhmäanalyytien toteutukseen ja tulosten tulkintaan liittyvät rajoitteet on syytä tunnistaa.
- 45
- 46 • Tulkinnassa tulee pyrkiä huomioimaan muu aiheeseen liittyvä tieto ja tutkimusnäyttö sekä
47 tulosten biologinen ja kliininen uskottavuus.
- 48
- 49 • Suoraviivaisia johtopäätöksiä tulisi välttää, eritoten silloin, kun alaryhmäanalyytien tulokset
50 ovat ristiriidassa ennako-olettamusten sekä muun aiheeseen liittyvän tiedon ja tutkimus-
51 näytön kanssa.
- 52
- 53 • Ennalta määrittelemättömien alaryhmäanalyytien tuloksia tulisi tulkita erityisen harkiten.
- 54

55 Hyödyllisiä näkökulmia alaryhmäanalyytien toteutukseen ja tulkintaan ovat esittäneet muun muas-
56 sa Wang ym. (2007).
57

1

2 4.3.1.2 Oma havaintotutkimus

3

4 Etenkin laajassa arvioinnissa tulee selvittää mahdollisuus arvioitavan lääkkeen hoidollisten vaiku-
5 tusten arviointiin esimerkiksi terveydenhuollon rekisterien avulla. Oman havaintotutkimuksen toteu-
6 tettavuus tulee selvittää, kun

7

- 8 • arvioitavan lääkkeen hoidollisia vaikutuksia koskeva näyttö on vajavaista (esimerkiksi
9 tärkeitä tulosmuuttujia puuttuu) ja/tai
- 10 • näyttö on huono- tai erittäin huonolaatuista tai näytön sovellettavuus on heikko.

11

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

15

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

19

20 Rekisteritutkimuksen toteutuksessa ja raportoinnissa erityistä huomiota tulee kiinnittää valikoitu-
21 misharhaan sekä altistumisen ja tulostapahtumien mittaamiseen liittyvään informaatioharhaan.
22 Lisäksi tulee arvioida rekistereistä saatavan tiedon soveltuvuus harhan lähteiden ja sekoittunei-
23 suuden hallintaan.

24

25 4.4 TURVALLISUUS

26 Tämän osa-alueen tavoitteena on

27

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

33

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

38

39 4.4.1 Osa-alueen tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

40 Haittojen raportointiin liittyvässä terminologiassa tulisi olla täsmällinen sekaannusten välttämiseksi.
41 Terminologiassa kehoitetaan noudattamaan potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanastoa (Stakes
42 2006).

43

44 Arvioitavan lääkehoidon turvallisuutta koskevan näytön kokoamisessa voidaan hyödyntää useita
45 eri tietolähteitä. Arviointi voidaan aloittaa kokoamalla arvioitavaan lääkkeeseen liittyvä turvallisuus-
46 näyttö seuraavista lähteistä:

47

- 48 • valmisteyhteenveto ja julkinen arviointiraportti (EPAR),
- 49 • myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot,

50

51

- 1 • esiselvitysvaiheessa tunnistetut aiemmin julkaistut kirjallisuuskatsaukset tai arviointiraportit
2 sekä
3
- 4 • myyntiluvan haltijan myyntilupaviranomaiselle toimittamat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR¹⁴), jotka viranomaisen arvioi. Koska arviointilausunto ei ole julkinen, Fimea hyödyntää turvallisuusnäytön kokoamisessa ainoastaan turvallisuuskatsauksessa tunnistetut kirjallisuusviitteet.
7
8

9 Yllä mainituista lähteistä koottuja tietoja voidaan täydentää satunnaistetuista kokeista ja haittoja
10 käsittelevistä havaintotutkimuksista poimituilla tiedoilla.
11

- 12 • Satunnaistetuissa kokeissa voidaan periaatteessa tutkia hoidon ei-toivottuja vaikutuksia
13 samalla tavoin kuin hoidon toivottujakin vaikutuksia. Satunnaistettujen kokeiden haittoihin
14 liittyvän näytön sovellettavuutta kuitenkin rajoittavat muun muassa seuraavat tekijät:
15 ▪ Kokeista on yleensä poissuljettu potilaat, jotka ovat kaikkein alteimpia tietyille
16 haitoille.
17 ▪ Satunnaistettujen kokeiden otoskoko ja seuranta-aika eivät yleensä ole riittäviä
18 harvinaisten tai pitkällä aikavälillä ilmaantuvien haittojen havaitsemiseksi.
19
- 20 • Haittavaikutuksia käsittelevien havaintotutkimusten (esimerkiksi kohortti- ja tapaus-
21 verrokkitutkimukset, potilassarjat, tapausraportit) avulla on mahdollista tunnistaa sellaisia
22 lääkkeen käyttöön liittyviä haittoja, joita ei satunnaistetuissa kokeissa ole mahdollista
23 havaita. Lisäksi havaintotutkimuksista voidaan saada tarkempaa tietoa haittojen yleisyydestä
24 ja vakavuudesta tai vaikeusasteesta. Haittavaikutustutkimuksen luotettavuuden ja tulosten
25 merkityksen kannalta tärkeitä asioita ovat
26 ▪ altistuksen ja tulosten mittaaminen sekä niiden syy–seuraussuhteen selvyys
27 ▪ altistuneiden ja altistumattomien ryhmien samankaltaisuus tai vertailukelpoisuus
28 mikäli tällaista vertailua tehdään ja
29 ▪ riittävä seuranta-aika.
30

31 Viranomaisten ylläpitämät rekisterit, kuten Fimean haittavaikutusrekisteri, on suunniteltu toimimaan
32 varoitusjärjestelminä, joista saadut tiedot voivat aiheuttaa lääkeinformaation muuttumisen lisäksi
33 myös hallinnollisia toimenpiteitä. Koska rekisteriin ei ilmoiteta kaikkia Suomessa havaittuja lääkkeiden
34 haittoja, rekisteriä ei voida käyttää haittojen yleisyyden arviointiin tai lääkkeiden vertailuun.
35

36 4.4.1.1 Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

37 Arvioitavalla lääkkeellä ja sen vertailuhoidoilla voi olla lukuisia erilaisia haittoja. Tästä syystä arvi-
38 oinnissa tulee ensin saada yleiskuva potentiaalisista haitoista, jonka jälkeen järjestelmällisen kirjalli-
39 suuskatsauksen avulla voidaan ottaa tarkemmin kantaa arvioinnin kannalta tärkeimpiin turvalli-
40 suuteen liittyviin kysymyksiin. Tarvittaessa kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltavien haittojen mää-
41 rää voidaan rajata kattamaan esimerkiksi viidestä kymmeneen lääkkeen yleisintä haittavaikutusta
42 sekä kaikki vakavat haitat.
43

44 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tavoite voi olla erilainen riippuen siitä, onko kyseessä lää-
45 kekohtainen vai laaja arviointi.
46

- 47
- 48 • Lääkekohtaisessa arvioinnissa katsauksen ensisijainen tavoite on tunnistaa ne tutki-
49 mukset, joissa verrataan arvioitavan lääkkeen turvallisuutta vertailuhoitoihin. Lääkekohtaisessa
50 arvioinnissa keskitytään ensisijaisesti satunnaistettuihin kokeisiin, ja kirjalli-
51 suuskatsaus voidaan toteuttaa kahdella tavalla:
52 • tunnistetaan sekä kliinistä vaikuttavuutta että turvallisuutta käsittelevät kokeet
53 samassa kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3.1.1**) tai

¹⁴ Periodic Safety Update Reports

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 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.

10

11 Haittoja käsittelevän järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen toteutuksessa noudatetaan samoja kirjallisuushakuun, artikkelien valintaan ja tiedon poimintaan liittyviä peruseriaatteita kuin kliinisen vaikuttavuuden kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3.1.1**). Lisäksi katsauksessa tulee noudattaa CRD:n (Centre for Reviews and Dissemination) ja Cochrane-keskuksen ohjeistuksia (Centre for Reviews and Dissemination 2009, Higgins ja Green 2011) liittyen haittavaikutuksia käsitteleviin kirjallisuuskatsauksiin.

18

19 **Näytön synteesi**

20

21 Koska turvallisuutta käsittelevät tutkimukset todennäköisesti eroavat toisistaan muun muassa tutkimusväestöjen, tutkimustyyppin ja tutkimuksen toteutuksen suhteen, ei niiden tuloksia tulisi tyypillisesti yhdistää kvantitatiivisesti meta-analyysin avulla.

24

25

26 **Turvallisuusnäytön asteen arviointi**

27

28 Haittoja käsittelevien tutkimusten laadun arvioinnissa tulisi huomioida sekä tutkimusten validiteetti (**luku 4.3.1.1**) että haittavaikutusten raportoinnin laatu. Haittoja käsittelevän tutkimuksen laatua voidaan arvioida esimerkiksi seuraavien kysymysten avulla (Levine ym. 1994):

- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- Oliko tutkimuksessa selkeästi määritellyt vertailuryhmät, jotka olivat samanlaiset suhteessa muihin lopputulosta määrääviin tekijöihin kuin siihen, jonka vaikutusta arvioidaan?
 - Mitattiinko altistus ja lopputulokset asianmukaisesti?
 - Olivatko kaikki merkittävät haitat mukana tutkimuksessa?
 - Olivatko kaikki tutkimukseen otetut potilaat mukana tulosarvioinnissa?
 - Oliko seuranta riittävän pitkä ja kattava kaikkien merkityksellisten haittojen havaitsemiseksi?

4.5 KUSTANNUKSET JA TALOUDELLINEN ARVIOINTI

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

Kustannusvaikuttavuusanalyysin avulla voidaan vastata seuraaviin kysymyksiin (Claxton 1999):

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

Lisäksi kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksia hyödyntävien niin sanottujen value of information -analyysien avulla voidaan arvioida

- Tarvitaanko päätöksenteon tueksi lisänäyttöä?
- Millaista lisänäyttöä tarvitaan?

4.5.1 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Osa-alue perustuu ensisijaisesti myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamaan terveystaloudelliseen selvitykseen, jonka tavoitteet, menetelmät ja tulokset arviointiryhmän edustajat arvioivat kriittisesti. Tarvittaessa arviointiryhmä voi tehdä lisäanalyyskejä hyödyntäen myyntiluvan haltijan toimittamaa päätösanalyttistä mallia. Lisäksi tehdään katsaus aiemmin julkaistuihin, arviointiaihetta käsitteleviin, taloudellisiin arviointeihin.

Myyntiluvan haltijan toimittaman terveystaloudellisen selvityksen läpikäynti aloitetaan arvioimalla raportoinnin tarkkuus ja menetelmien tarkoituksenmukaisuus. Arvioinnissa käytetään tähän tarkoitettuja tarkistuslistoja (esimerkiksi liite 1). Lisäksi arvioinnissa huomioidaan menetelmäsuositusten toteutuminen.

Tilanteissa, joissa myyntiluvan haltija tai tämän edustaja ei toimita terveystaloudellista selvitystä arviointiryhmä toteuttaa taloudellisen arvioinnin siinä laajuudessa, kun sen on arviointiin käytettävissä olevilla resursseilla mahdollista.

4.5.1.1 Katsaus aikaisempiin taloudellisiin arviointeihin

Ennen myyntiluvan haltijan toimittaman terveystaloudellisen selvityksen kriittistä arviointia tai oman taloudellisen arvioinnin aloitusta tulee selvittää, onko arvioinnin kohteena olevan lääkkeen kustannusvaikuttavuutta arvioitu aiemmin muissa maissa tai Suomessa. Tunnistamalla aikaisemmin tehdyt taloudelliset arvioinnit voidaan (Anderson 2010):

- Varmistua siitä, ettei Suomessa tai muualla ole jo tehty menetelmällisesti pätevää taloudellista arviointia, joka vastaa käynnissä olevan taloudellisen arvioinnin tavoitetta ja jonka tulokset ovat sovellettavissa Suomeen.
- Selvittää, voidaanko aikaisemmin tehtyjä taloudellisia arviointeja hyödyntää oman taloudellisen arvioinnin suunnittelussa tai voidaanko aiemmin tehty taloudellinen arviointi lokalisoida. Lokalisointi tarkoittaa aiemman päätösanalyttisen mallin mukauttamista arvioinnin kohdeväestön hoitoympäristöön soveltuvaksi. Lokalisointi voidaan käyttää aiemman päätösanalyttisen mallin rakennetta, mutta esimerkiksi muuttaa mallin taustariskiä, siirtymätodennäköisyyksiä, terveydenhuollon voimavarojen käyttöön tai yksikkökustannuksiin liittyviä parametreja. Lokalisoinnin mahdollisuus selvitetään ensisijaisesti silloin, jos myyntiluvan haltija tai tämän edustaja ei toimita terveystaloudellista selvitystä arviointiryhmän käyttöön.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

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

Aiemmin julkaistujen taloudellisten arviointien tunnistamisessa voidaan hyödyntää esimerkiksi seuraavia tietokantoja:

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

Koska taloudellisia arviointeja koskevan katsauksen tavoitteet eroavat esimerkiksi kliinistä vaikutavuutta käsittelevän katsauksen tavoitteista, ei aikaisempien taloudellisten arviointien tunnistamisessa ja näiden synteessissä tarvitse käyttää järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen menetelmiä.

Tilanteissa, joissa arvioinnissa ei voida käyttää myyntiluvan haltijan toimittamaa terveystaloudellista selvitystä, saattaa olla tarkoituksenmukaista tunnistaa menetelmiltään tarkoituksenmukaiset, Suomeen parhaiten soveltuvat analyysit ja tehdä yhteenveto näissä käytetyistä menetelmistä ja tuloksista. **Taulukkoon 2** on koottu tärkeimmät tekijät, jotka tulee huomioida arvioitaessa taloudellisten arviointien sovellettavuutta Suomeen.

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

Kysymys	Kyllä	Ei	EOS	Kommentit
Onko analyysissä käytetty asianmukaisia menetelmiä ja ovatko analyysin menetelmät ja tulokset raportoitu riittävän yksityiskohtaisesti? <ul style="list-style-type: none"> o erillinen tarkistuslista (esimerkiksi Drummond ja Jefferson 1996 tai Philips ym. 2004) 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vastaako analyysissä käytetty populaatio hoidon kohdepopulaatiota Suomessa? <ul style="list-style-type: none"> o ikä- ja sukupuolijakauma o sairauden riskitekijät o geeniperimä ja väestön etninen tausta o elinolot ja -tavat o kuolleisuus, elinajanodote o hoitoon sitoutuminen o elämänlaatu 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Liittyykö tutkittavaan sairauteen erityispiirteitä, joissa voi olla maakohtaisia eroja? <ul style="list-style-type: none"> o esiintyvyys o vaikeusaste o sairaudesta johtuva kuolleisuus 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vastaako analyysin terveydenhuoltojärjestelmä suomalaista järjestelmää? <ul style="list-style-type: none"> o hoitokäytännöt ja -suositukset o terveyspalvelujen resurssien käyttö o hoitajaksojen pituus o lääkehoitojen ja muiden terveyspalvelujen 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

yksikkökustannukset	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vastaavatko analyysimenetelmät tässä ohjeistuksessa määriteltyjä menetelmiä?			
o näkökulma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o diskonttokorko	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o suorat kustannukset ja tuottavuuskustannukset	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
o tarkasteluajanjakso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EOS = en osaa sanoa

4.5.1.2 Taloudellisen arvioinnin menetelmäsuositukset

Taulukkoon 3 on listattu taloudellisen arvioinnin perusosat. Lisäanalyysien tuloksia voidaan raportoida tai suosituksista poiketa, jos se on taloudellisen arvioinnin tavoitteiden kannalta olennaista. Nämä analyysit tulee perustella. Lisäksi taloudellisen arvioinnin laadinnassa tulee noudattaa lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoituksesta annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen liitteenä olevan ohjeen [linkki] ja tähän liittyvän hakemusohjeen [linkki] vaatimuksia.

Taulukko 3. Suositus taloudellisen arvioinnin toteuttamisesta.

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

kyysanalyysit	lyysi, deterministiset herkkyysana- lyysit	arviointi
---------------	--	-----------

1 ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio), LY =
2 elinvuosi (life year); LYG = elinvuosien erotus (Life Years Gained), QALY = laatu-painotettu elin-
3 vuosi (quality-adjusted life year)

4 5 6 **Analyysin näkökulma**

7
8 Kustannuslaskentaan otetaan maksajasta riippumatta mukaan kaikki suorat terveydenhuollon ja
9 näihin rinnastettavat sosiaalihuollon kustannukset sekä tuottavuuskustannukset, jotka liittyvät ver-
10 taitaviin hoitoihin. Herkkyysanalyysissä tulokset on esitettävä ilman tuottavuuskustannusten
11 huomioimista.

12
13 Terveysvaikutusten arvioinnissa tulee huomioida kaikki merkitykselliset toivotut ja ei-toivotut terve-
14 ysvaikutukset riippumatta siitä kenelle ne kohdistuvat ¹⁵. Jos perusanalyysissä terveysvaikutuksia
15 on tarkasteltu potilaan näkökulmaa laajemmin, tulee herkkyysanalyysi tehdä potilaan näkökulmas-
16 ta.

17 18 19 **Taloudellisen arvioinnin menetelmä**

20
21 Taloudellisen arvioinnin menetelmä voi olla kustannusutiliteettianalyysi tai kustannusvaikuttavuus-
22 analyysi. Useimmiten kustannusutiliteettianalyysin tulokset tukevat parhaiten päätöksentekoa.

23
24 Kustannustenminimointianalyysi voi olla tarkoituksenmukainen analyysimenetelmä siinä tapauk-
25 ssa, että hoitovaihtoehtojen taloudellisen arvioinnin näkökulmasta merkityksellisten terveysvai-
26 kutusten yhtäläisyys on osoitettu ekvivalenssikoeasetelmassa (non-inferiority tai equivalence trial)
27 (Briggs ja O'Brien 2001). Jos selvityksessä käytetty näyttö hoitovaihtoehtojen terveysvaikutuksista
28 on peräisin tutkimusasetelmasta, jonka tavoitteena on osoittaa hakemusvalmiste paremmaksi kuin
29 vertailuhoito (superiority trial), ei kustannustenminimointianalyysiä tule käyttää. Se, että hoitovaih-
30 toehdot eivät eroa tilastollisesti toisistaan, ei tarkoita, että hoitovaihtoehdot olisivat terveysvaiku-
31 tuksiltaan yhtäläiset.

32
33 Taloudellisen arvioinnin menetelmien valinta on aina perusteltava.

34 35 36 **Päätösanalyttiseen mallinnukseen perustuva taloudellinen arviointi**

37
38 Taloudellinen arviointi tulee toteuttaa mallintamisen avulla, jos kaikkien olennaisten terveyshyöty-
39 jen ja -haittojen huomioiminen ei muuten ole mahdollista. Mallintamiseen joudutaan todennäköi-
40 sesti turvautumaan silloin, kun (Nice 2008):

- 41
42
- 43 • Kaikkea taloudellisessa arvioinnissa tarvittavaa tietoa ei ole kerätty yhdessä tutkimuk-
44 sessa.
 - 45 • Kliinisten kokeiden sovellettavuus on heikko.
 - 46 • Tutkimuksissa on mitattu korvikemuuttujia kuolleisuuden ja terveyteen liittyvän elämän-
47 laadun sijaan.
 - 48 • Tutkimuksiin ei ole otettu mukaan arvioinnin kannalta merkityksellisiä vertailuhoitoja.
 - 49 • Tutkimuksissa ei ole tehty arvioinnin kannalta merkityksellisiä alaryhmäanalyysijä.
 - 50 • Kaikki olennaiset kustannukset tai terveysvaikutukset eivät ilmene tai tule huomioiduksi
51 tutkimuksen aikana.

¹⁵ Hoidolla voi olla vaikutus esimerkiksi omaishoitajan terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

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

5
6 Mallissa käytettyjen terveydentilojen ja siirtymien tulee kuvata arvioinnin kohteena olevan sairau-
7 den tai terveydentilan luonnollista kulkua. Malliin mukaan otettujen terveydentilojen ja siirtymien
8 valinta tulee perustua luvussa "Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne" (**luku**
9 **4.1**) raportoituun näyttöön. Mallin rakenne tulee esittää kuvana. Merkittävien terveydentilojen pois-
10 jättäminen mallista tulee perustella. Pois jättämisen perusteena voi olla esimerkiksi oletus siitä,
11 ettei terveydentilaan liittyvissä siirtymätodennäköisyyksissä, kustannuksissa ja/tai vaikutuksissa
12 terveyteen liittyvään elämänlaatuun ole eroa arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen välillä,
13 erityisesti sellaisissa tilanteissa, joissa näyttöä ei ole saatavilla.

14
15 Päätösanalyttisessä mallintamisessa käytettävien parametrien arvojen, parametrien tarkkuutta
16 kuvaavien estimaattien ja jakaumaoletuksien tulee perustua joko julkaistuun tietoon tai tarkoituk-
17 senmukaisen tutkimusnäytön puuttuessa asiantuntija-arvioihin. Taloudellisessa arvioinnissa tulee
18 hyödyntää arvioinnin muissa osa-alueissa raportoituja tietoja. Lisäksi muiden osa-alueiden näytön
19 kokoaminen tulee suunnitella niin, että se tukee taloudellista arviointia mahdollisimman hyvin.
20 Kaikkien päätösanalyttisessä mallissa käytettyjen lähtökohtalukujen valinta tulee perustella. Näin
21 pyritään välttämään malliparametreihin liittyvää valintaharhaa, jolla tarkoitetaan todellisuudesta
22 poikkeavien syötearvojen tarkoitushakuista valintaa.

23
24 Raportista on käytävä yksityiskohtaisesti ilmi käytetyn mallin rakenne sekä mallissa käytetyt yhtä-
25 löit. Myös mallin rakenteeseen liittyvät oletukset tulee perustella. Tarvittaessa vaihtoehtoisten malli-
26 rakenteiden, tilastomenetelmien ja syötearvojen vaikutusta taloudellisen arvioinnin tuloksiin ja joh-
27 topäätöksiin voidaan testata herkkyysanalyysien avulla.

28 29 30 **(Yksittäiseen) kokeeseen perustuva taloudellinen arviointi (trial-based economic evaluation)**

31
32 Kliinisissä kokeissa on mahdollista kerätä terveyshyötyjä ja haittoja kuvaavien lopputulostapahtu-
33 mien lisäksi näyttöä tutkimusväestön terveydenhuollon voimavarojen käytöstä ja kustannuksista.
34 Jos näyttö taloudellisen arvioinnin kannalta oleellisista kustannuksista ja terveysvaikutuksista on
35 kerätty yksittäisessä kokeessa, voi joissakin tapauksissa olla perusteltua että taloudellinen arviointi
36 perustuu tähän tutkimukseen sen sijaan, että päätösanalyttisen mallinnuksen avulla yhdistettäisiin
37 näyttöä useista eri lähteistä.

38
39 Mikäli taloudellinen arviointi perustuu yksittäisessä kokeessa kerättyyn aineistoon, niin koeryhmien
40 tulee vastata kaikkia PICOT-periaatteen mukaisessa arviointikysymyksen laadinnassa ilmenneitä
41 hoitovaihtoehtoja ja kokeen seuranta-ajan tulee ilmentää arviointikysymyksessä määriteltyä merki-
42 tyksellistä tarkasteltavaa aikaa. Yleensä myös kokeen tulosten tulee edustaa kaikkea merkityksel-
43 listä arvioitavaan kysymykseen liittyvää tutkimusnäyttöä, jotta sen valinta taloudellisen arvioinnin
44 ensisijaiseksi tiedonlähteeksi on perusteltua.

45
46 Kokeeseen perustuvassa taloudellisessa arvioinnissa kokeen yksityiskohdat tulee kuvata riittävällä
47 tarkkuudella sekä sen validiteetti ja sovellettavuus arvioida. Lisäksi tulee vastata seuraaviin kysy-
48 myksiin:

- 49
50
- 51 • Perustuiko myös taloudellinen arviointi potilastason dataan?
 - 52 • Kuinka päätetapahtumiin, utiliteettiin, resurssien käyttöön ja kustannuksiin liittyvää puuttu-
53 vaa tietoa on käsitelty?
 - 54 • Kerättiin kaikki taloudelliseen arviointiin tarvittavat tiedot koko tutkimusväestöltä? Jos osa
55 tiedoista kerättiin vain tutkimuksen alaryhmältä, miten tiedot yleistettiin koko tutkimusväes-
56 töön?
- 57

1 **Tarkasteltava ajanjakso**

2
3 Hoitojen terveysvaikutukset ja kustannukset tulee esittää yhtä pitkältä ajanjaksolta. Mallin tarkaste-
4 luajanjakson tulee olla niin pitkä, että kaikki arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen olennaiset kus-
5 tannukset ja terveysvaikutukset tulevat huomioituksi.

6
7 Tarkasteltavaksi ajanjaksoksi on tarkoituksenmukaista valita elinikä ainakin seuraavissa tilanteissa:

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

10
11 Tarkasteltava ajanjakso voi olla lyhyempi kuin elinikä silloin, kun hoitovaihtoehtojen välillä ei ole
12 eroa kuolleisuudessa sekä hoitoon liittyvät kustannukset ja terveysvaikutukset toteutuvat lyhyen
13 ajanjakson kuluessa (esimerkiksi antibiootit, kipulääkkeet, refluksitaudin lääkehoito).

14
15 Kun tarkasteltava ajanjakso on elinikä, on yleensä tarpeen ekstrapoloida arvioitavaa lääkettä ja
16 vertailuhoitoja koskevaa näyttöä päätösanalyttisen mallinnuksen avulla. Tällöin herkkyysanalyyy-
17 seissä tulee esittää myös lyhyemmän aikavälin analyysit. Tarkasteltavat ajanjaksot voivat olla esi-
18 merkiksi yksi, viisi ja kymmenen vuotta sekä ajanjakso, joka vastaa niiden tutkimusten kestoa joihin
19 näyttö arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista perustuu.

20
21 Menetelmien raportoinnissa on tärkeää erottaa tarkasteltavan ajanjakson pituus, hoidon kesto
22 (esimerkiksi loppuelämä tai taudin etenemiseen asti) ja oletus hoidon vaikutuksen kestosta (Philips
23 ym. 2004).

24 25 26 **Kustannusten arviointi**

27
28 Kustannusten arvioinnissa tulee noudattaa lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemukses-
29 ta ja hintailmoituksesta annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen liitteenä olevaa ohjetta
30 terveystaloudellisen selvityksen laatimiseksi sekä ohjeeseen liittyvän lääkkeiden hintalautakunnan
31 hakemusohjeen vaatimuksia.

32
33 Menetelmistä on käytävä ilmi sekä päätösanalyttisessä mallissa käytettyjen voimavarojen määrä
34 että yksikkökustannukset lähdeviitteineen.

35 36 37 **Taloudellisen arvioinnin kohteena oleva potilasryhmä**

38
39 Taloudellisen arvioinnin kohteena olevan potilasryhmän tulee vastata **luvun 3** arviointikysymyk-
40 sessä määriteltyä potilasryhmää. Potilasryhmän taustariskin, sairauden etenemistä tai terveydenti-
41 lassa tapahtuvia muutoksia kuvaavien siirtymätodennäköisyyksien, iän, elinajanodotteen, utiliteet-
42 tien ja muiden potilasryhmän ominaispiirteitä kuvaavien malliparametrien tulee mahdollisimman
43 hyvin kuvata suomalaista kohdeväestöä. Näiden malliparametrien määrittelyssä tulee hyödyntää
44 **luvussa 4.1** "Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne" koottuja tietoja.

45 46 47 **Terveysvaikutukset**

48
49 Terveysvaikutuksia koskevan näytön kokoaminen, laadun arviointi ja synteesi tulee toteuttaa jär-
50 jestelmällisesti ja tarkoituksenmukaisia menetelmiä käyttäen. Terveysvaikutuksia koskevien para-
51 metrien arvojen, parametrien tarkkuutta kuvaavien estimaattien sekä jakaumaoletusten tulee pe-
52 rustua "Kliininen vaikuttavuus" ja "Turvallisuus" -osa-alueissa (**luku 4.3 ja 4.4**) koottuun näyttöön.
53 Parametrien lähteenä tulee ensisijaisesti käyttää tutkimuksia, joissa arvioinnin kohteena olevia
54 hoitoja on verrattu suoraan toisiinsa. Jos hoitojen terveysvaikutuksia koskevan näytön synteesissä
55 on käytetty erilaisia lähestymistapoja (kuten tavanomainen meta-analyysi, epäsuora vertailu tai
56 verkostometanaalyysi), tulee eri lähestymistavoilla johdettujen estimaattien vaikutusta taloudelli-
57 sen arvioinnin tuloksiin testata herkkyysanalyseissä. Lisäksi arviointiraportista tulee ilmetä, miten

1 mallinnuksessa käytetyt siirtymätodennäköisyydet on laskettu ”Kliininen vaikuttavuus” ja ”Turvalli-
2 suus” -osa-alueissa raportoidun näytön perusteella. Tarkoituksenmukaisen tutkimusnäytön puuttu-
3 essa (esimerkiksi elämänlaatuun liittyen) terveysvaikutusten arvioinnissa voidaan käyttää asiantun-
4 tija-arviota. Arviointiin osallistuneiden asiantuntijoiden tulee raportoida sidonnaisuutensa.

5
6 Jos arvioitavan lääkkeen tai vertailuhoitojen terveysvaikutuksia kuvaavien estimaattien laatua voi-
7 daan pitää huonona tai erittäin huonona (arvioituna esimerkiksi GRADEN avulla), tulee tämä huo-
8 mioida päätösanalyttistä mallia rakennettaessa tai herkkyysanalyysien yhteydessä kynnysarvo-
9 analyysien avulla. Mikäli tämä ei ole mahdollista, voidaan puutteita vaikutusestimaattien uskotta-
10 vuudessa pitää riittävänä syynä jättää hoidon kustannusvaikuttavuus arvioimatta päätösanalytti-
11 sen mallin avulla.

12
13 Kun arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista olemassa oleva näyttö on lyhyemmältä aikaväliltä
14 kuin taloudellisessa arvioinnissa tarkasteltava ajanjakso, tulee arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoi-
15 tojen terveysvaikutukset mallintaa vastaamaan arvioinnissa tarkasteltavaa ajanjaksoa. Vastaavasti
16 näytön ollessa puutteellista, päätetapahtumia voidaan joutua johtamaan korvikemuuttujien avulla.
17 Terveysvaikutusten ekstrapoloinnissa käytetyt oletukset ja lähestymistavat tulee raportoida ja pe-
18 rustella. Lisäksi vaihtoehtoisten oletusten ja lähestymistapojen vaikutusta arvioinnin tuloksiin ja
19 johtopäätöksiin tulee testata herkkyysanalyysin avulla. Joko perusanalyysin tai herkkyysanalyysin
20 tuloksena tulee esittää sellainen skenaario, jossa arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen
21 välillä ei ole eroa terveysvaikutuksissa sen ajanjakson jälkeen, joka vastaa niiden tutkimusten kes-
22 toa joihin näyttö arvioitavan lääkkeen terveysvaikutuksista perustuu.

23 24 25 **Diskonttaus**

26
27 Yli vuoden kuluttua toteutuvat terveysvaikutukset ja kustannukset on esitettävä perusanalyysissä
28 diskontattuina käyttäen kolmen prosentin vuosittaista diskonttokorkoa. Lisäksi tulokset tulee esittää
29 herkkyysanalyysissä ilman diskonttausta (sosiaali- ja terveysministeriön asetus 201/2009).

30 31 32 **Analyysin keskeisimmät oletukset**

33
34 Kaikki taloudellisessa arvioinnissa käytetyt oletukset on raportoitava ja perusteltava. Lisäksi her-
35 kkyysanalyysien avulla tulee ottaa kantaa siihen, miten oletus vaikuttaa arvioinnin lopputulokseen ja
36 johtopäätöksiin. Toisin sanoen onko oletus arvioitavan lääkkeen näkökulmasta konservatiivinen vai
37 ei, ja onko oletus lopputulosten ja johtopäätösten kannalta merkittävä vai ei.

38 39 40 **Perusanalyysin tulokset**

41
42 Taloudellisen arvioinnin tulokset esitetään yleensä inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuh-
43 teen (ICER) avulla. Herkkyysanalyysit ja alaryhmäanalyysit raportoidaan erikseen.

44 45 46 **Epävarmuuden arviointi ja herkkyysanalyysit**

47
48 Epävarmuuden arvioinnin tavoitteena on estimoida, kuinka herkkä taloudellisen arvioinnin tulos on
49 mallissa tehtyjen oletusten ja menetelmäratkaisujen muutoksille. Lisäksi tavoitteena on arvioida
50 miten mallissa käytettyjen parametrien tarkkuus vaikuttaa arvioinnin tuloksiin ja johtopäätöksiin.
51 Herkkyysanalyyseissä tulee huomioida menetelmäepävarmuus, rakenteellinen epävarmuus ja pa-
52 rametriepävarmuus.

1 Menetelmäepävarmuus

2
3 Menetelmäepävarmuus liittyy kustannusvaikuttavuusanalyysissä tehtäviin menetelmällisiin ratkai-
4 suihin; esimerkiksi siihen, mikä on analyysin näkökulma, diskonttokorko, aikahorisontti tai valittu
5 analyysimenetelmä (kustannusvaikuttavuus- tai kustannusutiliteettianalyysi). Perusanalyysissä
6 tulee yleensä noudattaa **taulukon 3** suosituksia. Eri valintojen vaikutusta analyysin tuloksiin ja joh-
7 topäätöksiin voidaan testata erilaisten determinististen herkkyyksianalyysien avulla.

8 9 10 Rakenteellinen epävarmuus

11
12 Rakenteellinen epävarmuus liittyy siihen tosiasiaan, että päätösanalyttistä mallia rakennettaessa
13 joudutaan tekemään erilaisia oletuksia ja yksinkertaistuksia. Rakenteellisen epävarmuuden lähteet
14 voivat liittyä esimerkiksi päätösanalyttisen mallin rakenteisiin, käytettyihin tilastomenetelmiin tai
15 puuttuvan tai epävarman tiedon hallintaan. Tosin rakenteelliseksi epävarmuudeksi kutsutaan usein
16 kaikkia epävarmuuden lähteitä, joita ei voida luokitella parametri- eikä menetelmäepävarmuudeksi.
17 Eri mallirakenteiden ja oletusten vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin voidaan tes-
18 tata herkkyyksianalyysillä. Tällaisia herkkyyksianalyysijä kutsutaan myös skenaarioanalyysiksi.
19 Jossain tilanteissa rakenteellisen epävarmuuden lähteitä voidaan myös parametrisoida.

20
21 On muistettava, ettei malli koskaan täydellisesti kuvaa todellisuutta ja rakenteellisen epävarmuu-
22 den vaikutusten arviointi voi olla työlästä. Vaikka kaikkia rakenteellisen epävarmuuden lähteitä ei
23 aina voida huomioida herkkyyksianalyysissä, merkittävimmät rakenteellisen epävarmuuden lähteet
24 tulee aina vähintään raportoida.

25 26 27 Parametripävarmuus

28
29 Parametripävarmuudella tarkoitetaan kustannusvaikuttavuusanalyysin muuttujiin (esimerkiksi
30 keskimääräiset kustannukset tai arvioitavan lääkkeen terveysvaikutukset) liittyvästä satunnaisvaiht-
31 elusta johtuvaa epätarkkuutta, jota ilmaistaan esimerkiksi 95 % luottamusvälien avulla. Paramet-
32 riepävarmuutta tulee hallita probabilistisen herkkyyksianalyysin avulla (Briggs ym. 2008). Nykykäsi-
33 tyksen mukaan niin sanottu deterministinen herkkyyksianalyysi (esimerkiksi yksisuuntainen herk-
34 kyksianalyysi, optimistinen tai pessimistinen skenaarioanalyysi) on yleensä riittämätön tapa käsitel-
35 lä parametripävarmuutta. Ääriskenaariot tuottavat erittäin epätodennäköisistä vaihtoehdoista tai
36 kombinaatioista syntyviä piste-estimaatteja esimerkiksi inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuus-
37 suhteelle (ICER). Ne antavat jonkinlaisen kuvan mahdollisesta (tai ehkä pikemminkin teoreettises-
38 ta) vaihteluvälistä, mutta eivät auta juurikaan päätöksentekoon liittyvän epävarmuuden arvioinnis-
39 sa.

40
41 Yksittäisten muuttujien välisiin korrelaatioihin liittyvä tutkimusnäyttö tulee mahdollisuuksien mukaan
42 huomioida probabilistisessä analyysissä. Myös korrelaatioihin liittyvät oletukset tulee raportoida.

43
44 Käytännön ohjeita parametri-, menetelmä- ja malliepävarmuuden hallintaan on julkaistu muuan
45 muassa Bilcken ym. (2011) artikkelissa. Determinististen herkkyyksianalyysien tuloksia voidaan ra-
46 portoida esimerkiksi taulukoiden tai tornadokuvioiden avulla. Probabilistisen herkkyyksianalyysin tu-
47 lokset voidaan esittää hajontakuviona kustannusvaikuttavuustasolla sekä kustannusvaikuttavuu-
48 den hyväksyttävyyssäyrän ja hyväksyttävyyksintaman avulla.

49 50 51 Alaryhmäanalyysit

52
53 Erilaiset potilasryhmät voivat hyötyä hoidosta eri tavalla tai hoidon kustannuksissa voi olla eroja
54 ryhmien välillä. Erot hoidollisessa vaikutuksessa voivat johtua potilasryhmien erilaisesta taustaris-
55 kistä tai hoidon vaikutuksen muovautumisesta. Taloudellisen arviointi tulee tehdä erikseen niille
56 alaryhmille, joissa arvioitavan lääkkeen kustannusvaikuttavuuden voidaan olettaa eroavan varsi-
57 naisesta arvioinnin kohteena olevasta potilasryhmästä. Arvioinnissa huomioitavat alaryhmät tulisi

1 ensisijaisesti määrittää jo arviointikysymyksessä (**luku 3**). Muiden kuin arviointikysymyksessä mää-
2 riteltyjen alaryhmäanalyysien tekeminen tulee perustella. Lisäksi alaryhmäanalyysien kohteena
3 olevien potilasryhmien ominaisuudet tulee raportoida mahdollisimman tarkasti.
4

6 **Value of information -analyysit**

8 Taloudellisessa arvioinnissa koostetaan olemassa oleva näyttö arvioitavien hoitojen odotetuista
9 kustannuksista, terveysvaikutuksista ja kustannusvaikuttavuudesta ja näihin liittyvästä epävarmuu-
10 desta. Mikäli taloudellisen arvioinnin probabilistista herkkyyksianalyysiä halutaan käyttää jatkotutki-
11 musten suunnittelun ja mitoituksen tukena, on tässä mahdollista hyödyntää niin sanottuja Value of
12 Information -analyysijä (Claxton 1999, Briggs ym. 2008). Lisäksi analyysijä voidaan hyödyntää
13 myös parametripävarmuuden ja rakenteellisen epävarmuuden tunnistamisessa sekä havainnollis-
14 tamisessa. Value of information -analyysijä ei tarvitse lähtökohtaisesti sisällyttää lääkekohtaiseen
15 tai laajaan arviointiin.
16

18 **Mallin paikkansapitävyyden arvioiminen**

20 Mallin paikkansapitävyyden arvioimisessa tulee huomioida sekä mallin sisäinen johdonmukaisuus
21 että mallin sovellettavuus (Philips ym. 2004).
22

23 Sisäisellä johdonmukaisuudella tarkoitetaan tässä asiayhteydessä mallin sisältämien yhtälöiden
24 matemaattista virheettömyyttä sekä mallin laskennallista ja teknistä toimivuutta (Eddy ym. 2011).
25 Mallin sovellettavuudella tarkoitetaan puolestaan sitä, missä määrin mallin avulla tuotetut arviot
26 odotetuista kustannuksista ja terveysvaikutuksista kuvaavat todellisuutta.
27

28 Käytännössä sisäisen johdonmukaisuuden arvioinnin avulla pyritään varmistumaan siitä, että malli
29 toimii teknisessä ja laskennallisessa mielessä oikein. Sovellettavuuden arvioinnin tavoitteena on
30 puolestaan pyrkiä arvioimaan sitä, kuinka hyvin todellisuutta vastaavia ja käyttökelpoisia mallin
31 antamat tulokset päätöksenteon kannalta todennäköisesti ovat. Mallin sisäisen paikkansapitävyy-
32 den ja sovellettavuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja tulokset tulee raportoida. Mallin paik-
33 kansapitävyyden arvioinnissa käytettävät menetelmät on kuvattu tarkemmin Eddy ym. (2011)
34 päätösanalyttisen mallin validointia käsittelevässä raportissa.
35
36

1 4.6 EETTINEN ARVIOINTI

3 4.6.1 Tavoite

4
5 Tässä osa-alueessa käsitellään eettisiä seuraamuksia, jotka liittyvät arvioitavan lääkehoidon käyt-
6 töönottoon ja käyttöön suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja
7 käyttöaiheessa. Eettisiä kysymyksiä käsitellään yksilön ja yhteiskunnan näkökulmasta. Osa-
8 alueessa ei käsitellä arvioinnin kohteena olevan terveysongelman hoitoon tai lääkkeiden käyttöön
9 yleisesti liittyviä eettisiä kysymyksiä.

10
11 Koska eettiset kysymykset ovat pitkälti teknologia- ja kontekstisidonnaisia, ko. arviointiin liittyviä
12 eettisiä aspektoja ei tulisi käsitellä pelkästään erillisinä kysymyksinä vaan mahdollisuuksien ja tar-
13 peen mukaan ne tulisi integroida koko prosessiin. Tämän tulisi alkaa arvioinnin suunnittelusta ja
14 jatkoa eri osa-alueiden arviointien toteuttamisessa. Arviointiprosessi on itsessään arvosidonnainen
15 ja edellyttää monia arvovalintoja. Myös arviointiaiheiden valintaan ja priorisointiin liittyy eettisiä ky-
16 symyksiä, joita tulisi tarkastella arviointiprosessin suunnittelussa ja itse arvioinnin toteuttamisessa.

18 4.6.2 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

19
20 Eettisten kysymysten käsittelyn pohjaksi voi tehdä kirjallisuushaun ko. arviointiin liittyvistä eettisistä
21 näkökulmista. Koska arvioinneissa on pääsääntöisesti kyse vertailevasta vaikuttavuudesta kahden
22 tai useamman samanlaisen lääkkeen osalta ei ole todennäköistä, että arvioinnin aihepiiriin liittyvää
23 kirjallisuutta löytyy kovinkaan paljon. Tästä syystä eettisen peruseriaatteiden soveltaminen arvi-
24 ointikysymykseen on tärkeää. Nämä sisältyvät yksittäisiin arviointielementteihin. Eettisen analyysin
25 aihealueet ovat seuraavat:

- 26 • periaatteelliset kysymykset eettisistä ulottuvuuksista,
- 27 • itsemääräämisoikeus (autonomia),
- 28 • ihmisarvon kunnioitus (digniteetti),
- 29 • moraalinen rehellisyys (integriteetti),
- 30 • hyvän tekeminen (beneficence) ja haitan välttäminen (nonmaleficence),
- 31 • oikeudenmukaisuus ja kohtuullisuus (justice and equity) ja
- 32 • vaikutus.

33
34 Mikäli arviointiin liittyy erillinen selvitys potilasnäkökulmista, eettisen arvioinnin tulee myös osaltaan
35 perustua potilashaastatteluihin ja niissä esille tulleisiin tärkeisiin eettisiin kysymyksiin. Lisäksi voi-
36 daan tarvittaessa tehdä erillinen avainryhmien haastattelu. Edellä mainitut aihealueet ja eri näkö-
37 kulmien esilletuominen tulee olla pohjana arviointiryhmän keskusteluille ja mahdollisille suosituksil-
38 le.

41 4.7 ORGANISATORISET TEKIJÄT

43 4.7.1 Tavoite

44
45 Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä organi-
46 satorisia vaikutuksia. Lääkehoitoon liittyvien organisatoristen tekijöiden arviointi tehdään suhteessa
47 vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa.

4.7.2 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

Organisatoristen tekijöiden arviointi jaetaan seuraaviin osa-alueisiin:

- prosessi (esim. lääkehoidon toteuttaminen käytännössä),
- rakenne (esim. lääkehoidossa tarvittavien henkilöstön, tilojen ja laitteiden arviointi),
- johtaminen (esim. päätöksenteko lääkkeen käyttöönotossa) ja
- kulttuuri (esim. lääkehoidon hyväksyttävyyden eri intressiryhmien näkökulmasta).

Lähtökohtana on soveltuva kirjallisuuskatsaus, joka ei välttämättä anna kovin paljon yksityiskohtaista tietoa kyseiseen ongelma-asetteluun vaan 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 tulisi tarkastella monipuolisesti hoitohenkilöstön ja potilaiden näkökulmasta haastatteleamalla heitä arviointikysymyksen puitteissa. Haastattelut voidaan tehdä ryhmä- tai yksilöhaastatteluina. Hoitosuositusten sisällön analysointi voi myös antaa tarvittavaa lisäinformaatiota. Eri hoito- ja korvausrekistereihin sisältyvää kvantitatiivista tietoa potilaista ja lääkehoidoista voitaneen hyödyntää yleisellä tasolla arvioitaessa hoidon nykykäytäntöjä. Valmisteyhteenvedoissa voi myös olla tässä osa-alueessa hyödynnettäviä tietoja.

4.8 SOSIAALISET TEKIJÄT

4.8.1 Tavoite

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 kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa. Yksilöön liittyviä tekijöitä tarkastellaan myös ”kliininen vaikuttavuus”, ”turvallisuus”, ”kustannukset” ja ”eettiset tekijät” -osa-alueissa. Soveltuvien osien näiden osioiden tulokset tulisi integroida tähän osa-alueeseen.

4.8.2 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) ja
- kommunikaatio (esim. tiedon tarve ja saanti, päätöksenteko).

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

1

2 4.9 JURIDISET TEKIJÄT

3

4 4.9.1 Tavoite

5

6 Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä juridisia
7 näkökohtia suhteessa vertailuhoitoihin. Koska Suomen ja EU:n lääke-, patenti ja tutkimuslainsäädäntö
8 määrittelevät kattavasti lääkkeisiin liittyvät juridiset näkökohdat, arvioinnissa voidaan sivuttaa
9 monien juridisten tekijöiden käsittely ja merkityksen arviointi. Yleiset lääkkeisiin liittyvät lainsäädännölliset
10 ongelmat ja kysymykset eivät lähtökohtaisesti kuulu vertailevaan lääkearviointiin.
11

12 4.9.2 Tiedonlähteet ja menetelmäsuositukset

13

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

18

- 19 • potilaan autonomia (vrt. eettinen arviointi),
- 20 • potilaan yksityisyys (vrt. eettinen arviointi),
- 21 • tasa-arvo (vrt. sosiaalinen arviointi),
- 22 • rekisteröinti ja turvallisuus (vrt. organisatorinen ja turvallisuus osa-alueet),
- 23 • omistajuus ja vastuu (patenttilainsäädäntö ja potilasvahinkolainsäädäntö),
- 24 • markkinoiden säätely (yleisellä tasolla) ja
- 25 • lainsäädännöllinen regulaatio (yleisellä tasolla).

25

26 Tiedonlähteinä tulevat kyseeseen Suomen ja EU-läkelainsäädäntö sekä yleinen tutkimukseen
27 liittyvä lainsäädäntö.
28

28

29

5. RAPORTOINTISUOSITUKSET

Lääkekohtaisen ja laajan arvioinnin tuloksena kirjoitetaan arviointiraportti, jonka sisällysluettelo on kuvattu **taulukossa 4**. Yksittäisten arviointien raporteista voidaan perustellusti jättää pois yksi tai useampi luvuista 7 - 11. Arvioinnin osa-alueiden poisjätöstä päätetään arvioinnin suunnitteluvaiheessa, ja osa-alueiden poisjätö perusteellaan arviointisuunnitelmassa.

Taulukko 4. Arviointiraportin sisällysluettelo.

	Arviointiryhmä
	Lyhenteet
	Määritelmät
1	Kooste
2	Arvioinnin tavoite
3	Terveysongelma ja hoitovaihtojen käytön nykytilanne ¹
4	Arvioitavan lääkehoidon kuvaus ¹
5	Kliininen vaikuttavuus ¹
6	Turvallisuus ¹
7	Kustannukset ja taloudellinen arviointi ¹
8	Eettinen arviointi ¹
9	Organisatoriset tekijät ¹
10	Sosiaaliset tekijät ¹
11	Juridiset tekijät ¹
12	Arvioinnin päivittäminen
	Arviointiryhmän sidonnaisuudet
	Lähteet
	Liitteet

¹ Luvuissa käytetään kolmea alaotsikkoa: osa-alueen tavoite, menetelmät ja tulokset.

1 5.1 Kooste

2

3 Arviointiraportista kirjoitetaan laaja lyhennelmä, joka sisältää arviointielementit, vastaukset niihin
4 sekä tarpeelliseksi katsotut täydennykset ja pohdinnat. Kooste kirjoitetaan englanniksi, mikäli arvi-
5 ointiraportti on kirjoitettu suomeksi. Vastaavasti kooste on suomenkielinen, mikäli arviointiraportti
6 on englanninkielinen (esim. EUnetHTA-yhteistyö).

7

8

9 5.2 Arvioinnin tavoite

10

11 Arvioinnin tavoite raportoidaan noudattaen PICO-periaatetta, esimerkiksi seuraavasti: ”*Tavoitteena*
12 *on arvioida lääkkeen A hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia lääkkeeseen B ja C verrattuna sairau-*
13 *den X hoidossa potilasryhmässä Y.*”

14

15 Arvioinnin yksityiskohtainen rajausta potilasryhmän, arvioitavan lääkehoidon ja sen hoitovaihtoeh-
16 tojen sekä tulostapahtumien suhteen voidaan lisäksi raportoida taulukkomuodossa (**taulukko 5**).
17 Koska vertailuhoitojen valinta ei aina ole yksiselitteistä, se on hyvä perustella erikseen arviointira-
18 portin liitteessä (katso esimerkki **liitteessä 2**).

19

20

21 *Taulukko 5. Arvioinnin rajausta arvioinnin potilasryhmän, arvioitavan lääkehoidon ja sen hoitovaih-*
22 *toehtojen sekä tulostapahtumien suhteen.*

23

	Raportoitavat tiedot
Potilasryhmä	<ul style="list-style-type: none">• Lääkkeen käyttöaihe• Potilaiden erityispiirteet (esimerkiksi sairauden vaikeusaste, ikä, sukupuoli)• Mahdolliset alaryhmät• Kliininen viitekehys (esim. avohoito/sairaala)
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">○ Vaikuttava aine ja määrä○ Lääkemuoto○ Annostus ja antotapa○ Lääkityksen kesto• Muu kuin lääkehoito<ul style="list-style-type: none">○ Mahdollisimman tarkka kuvaus○ Hoidon kesto
Lopputulostapahtumat	<ul style="list-style-type: none">• Terveysvaikutukset• Haitat• Kustannukset• Kustannusvaikuttavuus
(Tarkasteltava aika)	<ul style="list-style-type: none">• Esimerkiksi akuutin kohtauksen kesto tai loppuelämä

24

1

2 **5.3 Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne**

3

4 **Tavoite**

5

6 Tämän osa-alueen tavoitteena on koota taustatietoa arvioitavan hoidon kohteena olevasta sairau-
7 desta ja hoidon kohdeväestöstä Suomessa sekä arvioitavan lääkkeen ja sen vertailuhoidojen käy-
8 töstä sekä esittää tietoa merkittävistä tutkimusnäytön sovellettavuuteen vaikuttavista tekijöistä.

9

10 **Menetelmät**

11

12 Raportoidaan käytetyt menetelmät. Jos terveysongelman ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilan-
13 teen kuvailussa hyödynnetään rekisteritietoja, kuvataan myös rekisteritutkimuksessa käytetyt me-
14 netelmät tässä luvussa.

15

16

17 **Tulokset (arviointielementit)**

18

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

20

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

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

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
A0012	Käyttö	Onko arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen käytössä alueellisia eroja?	Eroja alueiden välillä kansallisesti (esimerkiksi sairaanhoitopiirien välillä). Tapauskohtaisesti voidaan käsitellä myös eroja kansainvälisesti.	Lääkkeiden käyttötutkimukset ja hoitokäytäntötutkimukset Rekisterit ja tilastot Asiantuntija-arviot
A0023	Nykyiset hoitokäytännöt	Mitkä ovat sairauden/ terveydentilan tämänhetkiset määrittämissä kriteerit 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 hoito tällä 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	Eroaako hoidon toteutus sairauden eri vaiheissa?	Sairauden edetessä ja sairauden eri vaikeusasteissa.	Suomalaiset hoitosuositukset Alkuperäistutkimukset Asiantuntija-arviot

1

1 **Arvioitavan lääkehoidon kuvaus**

2 **5.3.1 Tavoite**

3
4 Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvailla arvioitava lääke ja sen vertailuhoidot.

5 **5.3.2 Menetelmät**

6
7 Raportoidaan käytetyt menetelmät.

8 **5.3.3 Tulokset**

9
10 Osa-alueen tulokset raportoidaan **taulukon 7** arviointielementtien avulla.

11
12

LUONNOS

1 Taulukko 7. Arviointielementit, joita käytetään hoitovaihtoehtojen ja niiden ominaisuuksien kuvauksessa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan
 2 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 tai tämän edustajan 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 hoidollisissa vaikutuksissa, turvallisuudessa tai kustannusvaikuttavuudessa odotetaan olevan eroja, tulee tämän kysymyksen kohdalla viitata seuraaviin arviointiraportin osa-alueisiin: "kliininen vaikuttavuus", "turvallisuus", "kustannukset ja taloudellinen arviointi"</p>	Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Alkuperäistutkimukset
B0003 sis. F0001	Hoitovaihtoehtojen ominaisuudet	Milloin 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,	Koulutus ja informaatio	Millaista koulutusta ja informaatiota arvioitavaa lääkettä tai vertailuhoidoja käyttävä potilas tai potilaan	Koulutusmateriaali, henkilökohtainen tai ryhmäkoulutus, koulutusten määrä ja pituus, kouluttajien pätevyys? Kuka	Valmisteyhteenveto Asiantuntija-arviot Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot

H0008		omaiset tarvitsevat?	huolehtii potilaiden kouluttamisesta?	
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

LUONNOS

5.4 Kliininen vaikuttavuus

Tavoite

Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvata tutkimusnäyttö, joka liittyy arvioitavan lääkkeen hoidollisiin vaikutuksiin suhteessa vertailulääkkeisiin arvioinnin kohteena olevan potilasryhmän 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 liitteenä olevista raportoitavista asioista.

Väliotsikko	Arviointiraportin liitteessä raportoitavat asiat
Kelpoisuuskriteerit	
Kirjallisuushaku	eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat
Artikkelien valinta ja tiedon poiminta	lista artikkeleista, jotka on hylätty kirjallisuuskatsauksesta alkuperäisartikkelin lukemisen jälkeen, sekä malli tiedon poiminnassa käytetystä lomakkeesta
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 lähestymistavasta,
- tähän liittyvät arviointiryhmän kommentit sekä kuvaus siitä, kuinka tulokset mahdollisesti muuttuivat päivityksen myötä ja
- arviointiryhmän lisäanalyysit.

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

Tulokset

Hoidollisia vaikutuksia kuvaavat tulokset raportoidaan **taulukon 9** arviointielementtien avulla. Jokaisen arviointielementin kohdalle tulee kuvata erikseen kaikkien merkityksellisten 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 ja
- arviointiryhmän lisäanalyysien tulokset

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

1 Taulukko 9. Arviointielementit, joita käytetään kliinisen vaikuttavuuden arvioinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä merkityt (*)
 2 arviointielementit.
 3

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
FIN0001*	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset	Mitä tutkimuksia otettiin mukaan kliinisen vaikuttavuuden arviointiin?	Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset raportoidaan seuraavien väliotsikoiden avulla: <ul style="list-style-type: none"> • Tutkimusten valinta (sisältäen vuokaavion) • Tutkimusten kuvailu <ul style="list-style-type: none"> ○ Järjestelmälliset katsaukset ja menetelmien arviointitutkimukset ○ Satunnaistetut kokeet ○ Havaintotutkimukset <p>Jos arvioinnissa on tehty epäsuora vertailu tai verkostometa-analyysi, tulee aineistosta rakennettu tietoverkosto esittää graafisesti "tutkimusten kuvailu" -luvussa.</p>	Järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin tulosten raportoinnissa tulee noudattaa PRISMA-ohjeistusta (Equator network 2011). Epäsuora vertailu ja verkostometa-analyysi (Hoaglin ym. 2011).
FIN0002*	Meneillään olevat tutkimukset	Onko meneillään arvioinnin kannalta merkityksellisiä tutkimuksia, joiden tuloksia on vielä julkaisematta?	Meneillään olevien tutkimusten tulokset saattavat muuttaa arvioinnin tuloksia ja johtopäätöksiä. Arviointia voi olla tarve päivittää meneillään olevien tutkimusten julkaisun jälkeen.	Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot Myyntiluvan haltijan Internet-sivut www.controlled-trials.com www.clinicaltrials.gov
FIN0003*	Validiteetti	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten validiteetti?	Validiteetin arvioinnilla tarkoitetaan systemaattisten virhelähteiden (harhan lähteiden) ja niiden olemassaolon arviointia yksittäisissä tutkimuksissa.	Satunnaistettujen kokeiden arvioinnissa tulee käyttää esimerkiksi Cochrane-keskuksen Risk of bias -työkalua (Higgins ja Green 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

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
D0003 *	Kuolleisuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa kuolleisuuteen, joka ei liity arvioinnin kohteena olevaan sairauteen tai terveydentilaan?		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0005 *	Sairastavuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan oireiden ja löydösten voimakkuuteen ja esiintyvyyteen?		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0006 *	Sairastavuus	Miten arvioitava lääke vaikuttaa hoidettavan sairauden tai terveydentilan etenemiseen ja kliinisesti merkittävien seurannaistapah-tumien ilmaantumiseen.		Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0010 *	Vaikutus hoidon toteutukseen	Miten arvioitava lääke vaikuttaa sairaalahoidon tarpeeseen?	Arvioitavaan sairauteen tai terveydentilaan liittyvät sairaalahoitajakset tai hoitajaksojen pituus (esimerkiksi oireiden paheneminen, tautitapah-tuma 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?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0034 *	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus fyysiseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0033 *	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus sosiaaliseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
FIN0005*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus psyykkiseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
FIN0006*	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kognitiiviseen toimintakykyyn?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0016 *	Toimintakyky	Mikä on lääkkeen vaikutus päivittäisiin toimintoihin?	Toimintakyvyn mittareiden tulee olla validoituja.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0012	Terveyteen liittyvä	Mikä on lääkkeen vaikutus ylei-	Mitattu geneerisen mittarin avulla (esimerkiksi	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
*	elämänlaatu	seen terveyteen liittyvään elämänlaatuun?	EQ-5D, 15D)	
D0013 *	Terveyteen liittyvä elämänlaatu	Mikä on lääkkeen vaikutus sairauskohtaiseen elämänlaatuun?	Mitattu sairauskohtaisen mittarin avulla (esimerkiksi astma, reuma, syöpä)	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
D0014	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus työkykyyn ja/tai työhönpaluuseen?		Kirjallisuuskatsaus Oma havaintotutkimus
D0015	Toimintakyky	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus aiempiin elinoloihin paluuseen?		Kirjallisuuskatsaus
D0017 *	Potilastyytyväisyys	Kokevatko potilaat hyötывänsä arvioitavan lääkkeen käytöstä?	Potilaiden omiin arvioihin perustuva näkemys yleisestä tyytyväisyydestä hoitoon.	Kirjallisuuskatsaus
FIN0007*	Näytön laatu	Millainen on arviointiin mukaan otettujen tutkimusten näytön laatu?	Näytön laadulla tarkoitetaan sitä, voidaanko järjestelmällisen kirjallisuuskatsaukseen ja näytön synteisin perustuvia arvioita lääkkeen vaikutuksista pitää virheettöminä (Balshem 2011).	Näytön laadun arvioinnissa tulee käyttää GRADE-lähestymistapaa (Guyatt 2008).

1 **5.5 Turvallisuus**

2

3 **Tavoite**

4

5 Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvata arvioitavan lääkkeen turvallisuutta suhteessa vertailuhoi-
6 toihin arvioinnin kohteessa olevassa potilasryhmässä

7

8 **Menetelmät**

9

10 Raportoidaan käytetyt menetelmät. Jos ”turvallisuus” -osa-alueessa tehdään järjestelmällinen kir-
11 jallisuuskatsaus, sen menetelmien raportoinnissa noudatetaan samoja perusperiaatteita kuin ”klii-
12 ninen vaikuttavuus” -osa-alueessakin.

13

14 **Tulokset**

15

16 Järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulosten raportoinnissa noudatetaan samoja perusperiaat-
17 teita kuin kliinisen vaikuttavuuden kirjallisuuskatsauksessa (**luku 4.3**). Haittoja kuvaavat tulokset
18 raportoidaan **taulukon 10** arviointielementtien avulla. Jokaisen arviointielementin kohdalla tulee
19 kuvata yksittäisten merkityksellisten tutkimusten tulokset sekä niiden kvalitatiivinen synteesi.

20

21 **Liitteeseen 4** on lisäksi koottu esimerkkitaulukkoja, joiden avulla osa-alueen tuloksia voidaan ra-
22 portoida.

23

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

2

3

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
C0001 *	Potilasturvallisuus	Minkälaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaille? Mikä on haittojen ilmaantuvuus, vakavuus ja kesto?	Haitalla tarkoitetaan potilaalle aiheutuvaa tilapäistä tai pysyvää ei-toivottua vaikutusta.	Julkinen arviointiraportti (EPAR) Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset
C0002 *	Potilasturvallisuus	Onko haitta riippuvainen käytystä annoksesta?	Haittojen ilmaantuvuus eri annoksilla (mukaan lukien tavanomaisesti käytetty annos) ja pitkäaikaisessa käytössä.	Kts. edellä
C0003 *	Potilasturvallisuus	Mikä on haitan alkamisen ajan kohta?	Lääkkeen käytön aikana ilmaantuvat haitat (välittömästi, pian tai myöhään lääkkeen aloituksen jälkeen) Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen ilmaantuvat haitat (esimerkiksi vieroitusoireet).	Kts. edellä
C0005 *	Potilasturvallisuus	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haitoille?	Esimerkiksi iäkkäät, lapset, raskaana olevat, munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat tai potilaat, joilla on muita sairauksia tai alkoholiongelma. Tarvitaanko potilasvalintaa ennen käyttöä esimerkiksi geneettisillä tms. testeillä?	Kts. edellä
C0007 *	Potilasturvallisuus	Liittyykö arvioitavan lääkkeen käyttöön erityispiirteitä, jotka voivat vaikuttaa lääkitysturvallisuuteen?	Lääkkeiden käyttöön liittyvä turvallisuus (lääkitysturvallisuus). Esimerkiksi vaativa antotapa kuten intratekaalinen annostelu. Liittyykö turvalliseen lääkkeen käyttöön erityinen seurantaratarve?	Kts. edellä
C0008 *	Potilasturvallisuus	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	Mukaan lukien lääke- ja lääkitysturvallisuus yksilön, hoidon kohderyhmän ja väestön näkökulmasta.	Järjestelmällinen kirjallisuuskatsaus
Cxx 1 *	Potilasturvallisuus	Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	Eryistä huomiota tulee kiinnittää monilääkittyihin iäkkäisiin. Onko todettu yhteisvaikutus suhteellinen vai ehdoton kontraindikaatio lääkkeen käytölle?	Julkinen arviointiraportti (EPAR) Valmisteyhteenveto SFINX-lääkeinteraktiotietokanta Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot Alkuperäistutkimukset
C0040	Ympäristöturvallisuus	Mitä ympäristöriskejä arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa?	Lääkkeen tai sen metaboliittien aiheuttamat ympäristöriskit (päästöt ympäristöön, arvio ympäristöriskeistä).	Alkuperäistutkimukset Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot

	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
C0060 *	Turvallisuusriskien hallinta	Riippuko arvioitavan lääkkeen turvallisuus lääkemuodosta tai lääkkeen antotavasta?	Esimerkiksi enterotabletti, depotabletti, infuusio.	Alkuperäistutkimukset Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot Valmisteyhteenvedo Haittavaikutusrekisterit
C0061 *	Turvallisuusriskien hallinta	Onko näyttöä eroista haittojen ilmaantumisessa erilaisilla terveydenhuollon organisaatiotasoilla?	Joitain lääkkeitä voivat esimerkiksi määrätä vain erikoislääkärit tai niitä voidaan antaa vain tietyillä terveydenhuollon toimintatasoilla (esimerkiksi yliopistosairaalat). Joidenkin lääkkeiden annosteluun tarvitaan erillinen koulutus.	Alkuperäistutkimukset Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot Valmisteyhteenvedo Asiantuntija-arviot
C0062	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla potilasturvallisuutta voidaan parantaa?	Terveydenhuollossa toimivien yksilöiden ja organisaatioiden periaatteet ja toiminnot, joiden tarkoituksena on varmistaa lääke- ja lääkitysturvallisuus. Tarvitseeko potilaan huomioida turvallisuuteen liittyviä asioita (esimerkiksi auringonvalolle altistuminen)?	Valmisteyhteenvedo Hoitosuosituks Alkuperäistutkimukset Asiantuntija-arviot Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan 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).	Valmisteyhteenvedo Hoitosuosituks Työturvallisuustutkimukset Alkuperäistutkimukset Myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamat tiedot
C0064	Turvallisuusriskien hallinta	Millä keinoilla ympäristöön kohdentuvia terveystarpeita voidaan vähentää (mukaan lukien lääkkeeseen ja lääkkeen käyttöön liittyvät tekijät)?	Esimerkiksi päästöt ympäristöön ja ympäristön suojelemaan liittyvä informaatio potilaille ja käyttäjille. Aiheuttaako lääkitys potilaan läheisille turvallisuusriskejä (esimerkiksi potilaan psykoottiset oireet)?	Alkuperäistutkimukset Valmisteyhteenvedo Asiantuntija-arviot

5.6 Kustannukset ja taloudellinen arviointi

Tavoite

Tämän osa-alueen tavoitteena on kuvata arvioitavan lääkkeen kustannusvaikuttavuutta suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohteessa olevassa potilasryhmässä.

Menetelmät

Raportoidaan käytetyt taloudellisessa arvioinnissa käytetyt menetelmät seuraavien väliotsikoiden avulla:

- Näkökulma,
- Tarkasteltava ajanjakso,
- Päätösanalyttinen malli,
- Arvioinnin kohteena oleva potilasryhmä,
- Kustannukset,
- Terveysvaikutukset,
- Diskonttaus,
- Analyysin keskeisimmät oletukset,
- Epävarmuuden arviointi ja herkkyyshanalyysit,
- Alaryhmäanalyysit,
- (Value of information -analyysit) ja
- Mallin paikkansapitävyyden arvioiminen.

Väliotsikkoja voidaan tarpeen mukaan muokata. Jos osa-alueessa hyödynnetään myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittamaa terveystaloudellista selvitystä, voidaan yllä luetellut väliotsikot jakaa edelleen kolmeen osaan:

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

Tulokset

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

Jos osa-alueessa raportoidaan myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittaman terveystaloudellisen selvityksen tulokset, voidaan tulosten raportointi jakaa edelleen kahteen osaan:

- myyntiluvan haltijan tai tämän edustajan toimittaman analyysin tulokset ja
- arviointiryhmän lisäanalyysien tulokset.

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

- 1 Taulukko 11. Arviointielementit, joita käytetään taloudellisen arvioinnin tulosten raportoinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä
 2 merkityt (*) arviointielementit.
 3

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

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

1 **5.7 Eettinen arviointi**

2

3 **5.7.1 Raportointisuositukset**

4

5 **Tavoite**

6

7 Tämän osa-alueen tavoitteena on käsitellä arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liit-
8 tyviä eettisiä näkökohtia suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä.

9

10 **Menetelmät**

11

12 Arvioinnin kaikkien osa-alueiden käsittelyyn tulee sisällyttää eettisten näkökulmien ja mahdollisten
13 ongelmien huomiointi. Tässä osa-alueessa keskitytään ainoastaan sellaisiin kysymyksiin, jota ei
14 käsitellä muualla raportissa. Läpinäkyvyyden vaatimus ja sen toteutuminen sekä itse arvioinnin
15 hyödyllisyyden arviointi eri näkökulmista ovat tärkeitä tavoitteita raportoinnissa.

16

17

18 **Tulokset**

19

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

21

22

23

24

25

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

2

3

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 Esim. "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?	Esim. väärinkäyttöpotentiaalin arviointi, doping, vaarantuuko potilaan intimitteetti lääkkeen apteekista jakelun yhteydessä, esim. substituutiohoito (lääkitys kotiin vrt haettava joka päivä)	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0004*	Eettinen arviointi	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Uhkaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö potilaiden itsemääräämisoikeutta?	Esim. lääkeimplantit	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0005*	Eettinen arviointi	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Käytetäänkö lääkettä potilaille, jotka ovat erityisen haavoittuvaisia itsemääräämisoikeuden suhteen?	Esim. lasten ja kehitysvammaisten lääkkeet, jos lääkehoidoilla ei ole tässä suhteessa eroa, kysymys ei ole relevantti yksittäisessä arviossa	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0007*	Eettinen arviointi	Itsemääräämisoikeus (Autonomia)	Haastaako tai muuttaako lääkkeen käyttöönotto ammatillisia arvoja, ammattietiikkaa tai perinteisiä ammattirooleja?	Esim. eri lääkemuotoihin (implantti) tai lääkkeen reseptitukseen liittyvä eettinen ongelma	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi
F0008*	Eettinen arviointi	Ihmisarvon kunnioitus (digniteetti)	Vaikuttaako lääkkeen käyttöönotto tai käyttö ihmisarvon kunnioitukseen?	Esim. 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 integroida muiden osa-alueiden kanssa tai käsitellä tässä yhteydessä erillisenä kysymyksenä	Kirjallisuuskatsaus ja arviointi sekä potilashaastattelu

1 **5.8 Organisatoriset tekijät**

2

3 **Tavoite**

4

5 Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä organi-
6 satorisia vaikutuksia. Lääkehoitoon liittyvien organisatoristen tekijöiden arviointi tehdään suhteessa
7 vertailuhoitoin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa.

8

9

10 **Menetelmät**

11

12 Raportoidaan käytetyt menetelmät.

13

14

15 **Tulokset (arviointielementit)**

16

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

18

LUONNOS

1 Taulukko 13. Arviointielementit, joita käytetään organisatoristen tekijöiden arvioinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan tähdellä mer-
 2 kityt (*).
 3

ID	Osa-alue	Aihe	Kysymys	Selvennys	Suositus tiedonlähteistä
G0001 *	Organisatoriset	Prosessi	Minkälaisia vaikutuksia lääkkeellä on työnkulkuun ja potilasvirtaan?	Esim. lääkemuodon (injektio vs. tabletti), alkuvaiheen tai pitkäaikaiskäytön seurantaraportin vaikutukset työvoiman tarpeeseen	Asiantuntija-arviot Hoitosuosituks Erilliset selvitykset hoidon järjestämisestä
G0002	Organisatoriset	Prosessi	Minkälainen on potilaan ja omaisten osuus hoidon toteuttamisessa?	Lääkkeiden antamiseen ja hoidon seurantaan liittyvät kysymykset vrt myös elementtiin H0002	Asiantuntija-arviot Potilashaastattelu
G0004	Organisatoriset	Prosessi	Minkälaista yhteistyötä ja tiedotusta toimenpiteistä tarvitaan?	Hoitoketjun työn sujuvuuden ja informaatiokulun varmistaminen	Valmisteyhteenvetot Asiantuntija-arviot Hoitosuosituks Erilliset selvitykset hoidon järjestämisestä
G0005 * sis F0012	Organisatoriset	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	Organisatoriset	Rakenne	Mitä investointeja tarvitaan (tarvikkeita tai tiloja)?	Esim. laitteita, erityisiä tiloja, tietokoneohjelmia tms., joita tarvitaan arvioitavan lääkkeen käytössä tai käyttökuntoon saattamisessa	Valmisteyhteenvetot, asiantuntija-arviot, Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot
G0009* sis I0011, I0012	Organisatoriset	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?	Valmisteyhteenvetot, asiantuntija-arviot, erilliset selvitykset hoidon järjestämisestä
GXXY* sis. B0010, B0011	Organisatoriset	Rakenne	Minkälaisia valvonta- ja seurantarajärjestelmiä tarvitaan?	Mitä tietoja pitäisi kerätä, esimerkiksi klinisiä indikaatioita, erityisiä väestöryhmiä, laboratorioarvoja? Onko olemassa olevia rekistereitä, joita tulisi käyttää tai pitäisikö perustaa uusi rekisteri?	Valmisteyhteenveto Myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot Asiantuntija-arviot Lainsäädäntö

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

5.9 Sosiaaliset tekijät

Tavoite

Tässä osa-alueessa käsitellään arvioitavan lääkehoidon käyttöönottoon ja käyttöön liittyviä sosiaalisia näkökohtia lähinnä potilaan ja hänen lähipiirin näkökulmasta. Lääkehoitoon liittyvien sosiaalisten tekijöiden arviointi tehdään suhteessa vertailuhoitoihin arvioinnin kohteena olevassa potilasryhmässä ja käyttöaiheessa. Yksilöön liittyviä tekijöitä tarkastellaan myös kliininen ja kustannusvaikeus, turvallisuus ja eettisten tekijöiden osioissa. Soveltuvien näiden osioiden tulokset tulisi integroida 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

1 **Taulukko 14.** Arviointielementit, joita käytetään sosiaalisten tekijöiden arvioinnissa. Lääkekohtaisessa arvioinnissa huomioidaan ainoastaan
 2 tähdellä merkityt (*) arviointielementit).
 3

	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, mahd. vastaukset voi integroida	Kirjallisuuskatsaus ja potilashaastattelu
H0004* sis. H0001	Sosiaaliset	Tärkeät elämän osa-alueet	Mihin potilaan elämän tärkeisiin osa-alueisiin lääkkeen käyttöönotto voi aiheuttaa muutoksia ja miten?	Sisältää ydinelementin H0001.	Kirjallisuuskatsaus ja 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 relevantti, jos nämä eivät ole olleet PICO:ssa tulosuuttujina mutta ovat merkittäviä (vrt F0017)	Kirjallisuuskatsaus ja 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 integroida F0002-4, F0008-elementtien kanssa	Potilashaastattelu
H0009	Sosiaaliset	Kommunikaatio	Mitkä tekijät vaikuttavat potilaan päätöksentekoon hoitoa valittaessa?	Informaatiolähteet, lääkkehoidon toteutus, vaikutukset	Potilashaastattelu

1

2 **5.10 Juridiset tekijät**

3

4

5 **Tavoite**

6

7 Juridisten tekijöiden käsittely ja raportointi integroidaan muihin osa-alueisiin.

8

9 **Menetelmät**

10

11 Raportoidaan käytetyt menetelmät.

12

13

14

15

16 **5.11 Arviointiraportin päivittäminen**

17

18

19 **5.12 Arviointiryhmän sidonnaisuudet**

20

21 Sidonnaisuuksien ilmoittamislomake.

22

23

24 **5.13 Lähteet**

25

26 (jaoteltuina osa-alueittain)

27

28 **5.14 Liitteet**

29

30

31

1
2

3 6. LÄHTEET

4
5
6

2. PROSESSI

7

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

10

11 EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu
12 3.1.2012]. www.eunetha.net.

13

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

17

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

20

21 Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta ([593/2009](#)).

22

23 Sosiaali- ja terveysministeriö. Lääkepolitiikka 2020. Kohti tehokasta, turvallista, tarkoituksenmukaista ja ta-
24 loudellista lääkkeiden käyttöä. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 2011:2.

25

26

27 3. ARVIOINTIKYSYMYS

28

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

31

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

34

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

36

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

38

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

40

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

42

43

44 4. ARVIOINNIN OSA-ALUEET

45

46 EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu
47 21.02.2011]. www.eunetha.net.

48

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

51

52

53 4.1 TERVEYSONGELMA JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE

54

55 EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu
56 21.02.1011]. www.eunetha.net

57

1 Luoto R. Taustatiedon kokoaminen: tilastot ja väestötutkimukset. Kirjassa: Mäkelä M, Kaila M, Lampe K,
2 Teikari M, toim. Menetelmien arviointi terveydenhuollossa. 1. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim;
3 2007, s. 82–89.

4
5 Martikainen J. Rekisteritutkimus lääke-epidemiologiassa. Kirjassa: Hämeen-Anttila K, Katajavuori N, toim.
6 Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. 1. painos. Tampere: Helsinki University Press / Palme-
7 nia; 2008, s. 98–112.

8
9 Motheral B, Brooks J, Clark MA ym. A checklist for retrospective database studies – Report of the ISPOR
10 task force on retrospective databases. Value Health. 2003;6:90–96.

11
12 Rekisteritutkimuksen tukikeskus ReTki. <http://retki.stakes.fi/FI/index.htm>

13
14

15 **4.2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON KUVAUS**

16
17 EUnetHTA Work Package 4. HTA Core Model for medical and surgical interventions v 1.0r. [Siteerattu
18 21.02.1011]. www.eunetha.net.

19

20 **4.3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS**

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

25
26 Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. [Päivitetty
27 tammikuussa 2009]. Centre for reviews and Dissemination 2009.
28 www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.html.

29
30 Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F, ym. Evaluating non-randomised inter-
31 vention studies. Health Technology Assessment 2003;7(27):1–192.

32
33 Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality
34 both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. Journal of Epidemiology and
35 Community Health. 1998;52:377–384.

36
37 Balslem H, Helfand M, Holger JS, Oxman A, Kunz R, Brozek J, ym. GRADE guidelines: 3. Rating the quality
38 of evidence. Journal of Clinical Epidemiology. 2011;64:401–406.

39
40 Equator network. Library for health research reporting. [Päivitetty heinäkuussa 2011]. Equator network 2011.
41 www.equator-network.org/resource-centre/library-of-health-research-reporting/.

42
43 European medicines agency. European public assessment reports.
44 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

45
46
47 European medicines agency. Statistical Principles for Clinical Trials. [Päivitetty syyskuussa 1998].
48 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf.

49
50 Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, ym. Rating quality of evidence and
51 strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of
52 recommendations. BMJ 2008;336:924–926.

52
53 Guyatt G, Oxman AD, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, ym. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evi-
54 dence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2010;64:383–394.

- 1 Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, ym. GRADE guidelines 4: rating the
2 quality of evidence - risk of bias. *J Clin Epidemiol.* 2011a;64:407–415.
- 3 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke
4 R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; The GRADE
5 Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2011b
- 6 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke
7 R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; The GRADE
8 Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol.* 2011c.
- 9 Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux P, Montori VM, Freyschuss B,
10 Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thor-
11 lund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *J
12 Clin Epidemiol.* 2011d.
- 13 Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D,
14 Falck-Ytter Y, Williams JW Jr, Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines 5: rating
15 the quality of evidence - publication bias. *J Clin Epidemiol.* 2011e.
- 16 Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori
17 V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schü-
18 nemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin
19 Epidemiol.* 2011f.
- 20 Higgins JPT, Green S, toim. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*
21 [Päivitetty maaliskuussa 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org.
22
23
- 24 Hoaglin D, Hawkins N, Jansen J, Scott D, Itzler R, Cappelleri J, Boersma C, ym. Conducting Indirect Treat-
25 ment Comparison and Network Meta-analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treat-
26 ment Comparisons—Part 2. *Value Health.* 2011;14:429–437.
27
- 28 Martikainen J. Rekisteritutkimus lääke-epidemiologiassa. Kirjassa: Hämeen-Anttila K, Katajavuori N, toim.
29 Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. 1. painos. Tampere: Helsinki University Press / Palme-
30 nia; 2008, s.98–112.
31
- 32 Mlika-Cabanne N, Harbour R, de Beer H, Laurence M, Cook R, Twaddle S. Sharing hard labour: developing
33 a standard template for data summaries in guideline development. *BMJ Qual Saf.* 2011;20:141–145.
34
- 35 Oxman A, Cook J, Guyatt GH. User's guide to the medical literature VI. How to use an overview. *JAMA.*
36 1994;272:1367–71.
37
- 38 Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, Treweek S, Furberg CD, Altman DG, ym. A pragmatic-explanatory
39 continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:464–475.
40
- 41 Wang R, Lagakos S, Ware J, Hunter D, Drazen J. Statistics in Medicine — Reporting of Subgroup Analyses
42 in Clinical Trials. *New England Journal of Medicine* 2007; 357:2189-2194.
43
44
- 45 Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale
46 (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [Siteerattu 18.7.2011]. Ottawa
47 Hospital Research Institute 2011. www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
48
49

50 4.4 TURVALLISUUS

51

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

4
5 European medicines agency. European public assessment reports.
6 www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

7
8
9 Higgins JPT, Green S, toim. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0
10 [Päivitetty maaliskuussa 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. www.cochrane-handbook.org.

11
12 Levine M, Walter S, Leeh H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. User's guides to the medical literature IV. How
13 to use an article about harm. *JAMA* 1994;217:1615–9.

14
15 Stakes, Lääkehoidon kehittämiskeskus ROHTO. Potilas- ja lääkehoidon turvallisuussanasto. Stakes, Työpa-
16 pereita. 2006;28:1–11. www.stakes.fi/FI/Julkaisut/verkkojulkaisut/tyopapereita06/Vt28_2006.htm

17 18 19 **4.5 TALOUDELLINEN ARVIOINTI**

20
21 Anderson R. Systematic Reviews of Economic Evaluations: Utility or Futility? *Health Econ.* 2010;19:350–
22 364.

23
24 Bilcke J, Beutels P, Brisson M, Jit M. Accounting for Methodological, Structural, and Parameter Uncertainty
25 in Decision-Analytic Models: A Practical Guide. *Med Decis Making.* 2011;31:675–692.

26
27 Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford Uni-
28 versity Press; 2008.

29
30 Briggs AH, O'Brien BJ. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ.* 2001;10:179–84.

31
32 Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. [Päivitetty
33 tammikuussa 2009]. Centre for reviews and Dissemination 2009.
34 www.york.ac.uk/inst/crd/index_guidance.html

35
36 Claxton K. The irrelevance of inference: a decision-making approach to the stochastic evaluation of health
37 care technologies. *Journal of Health Economics.* 1999;18:341–6.

38
39 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation*
40 *of Health Care Programmes*. 3. painos. Oxford Univeristy Press.

41
42 Eddy DM. Model Transparency and Validation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research
43 Practices. Task Force WG – part 4. (DRAFT)

44
45 Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the
46 *BMJ*. The *BMJ* Economic Evaluation Working Party. *BMJ.* 1996;313(7052):275–83.

47
48 Lääkkeiden hintalautakunnan hakemusohje terveystaloudellisesta selvityksestä. Terveystaloudellisen selvi-
49 tyksen laatiminen lääkevalmisteen korvattavuus- ja tukkuhintahakemukseen.
50 www.stm.fi/stm/neuvottelukunnat/hila/yritykset.

51
52 National Insitute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal
53 [Päivitetty kesäkuussa 2008]. National Insitute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk.

54
55 Petrou S, Gray A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and
56 reporting. *BMJ* 2011;342:d1766 doi: 10.1136/bmj.d1766.

57
58 Peura P, Purmonen T, Turunen J, Martikainen J. Voiko ulkomaisia lääkkeitä kustannusvaikuttavuusanaly-
59 sejä hyödyntää Suomessa? *Suomen Lääkäreilehti* 2008;38:3116–3117.

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

4
5 Sosiaali- ja terveysministeriön asetus lääkkeiden hintalautakunnalle tehtävästä hakemuksesta ja hintailmoi-
6 tuksesta annetun sosiaali- ja terveysministeriön asetuksen liitteen muuttamisesta (360/2011).
7 www.finlex.fi/fi/laki/alkup/2011/20110360.

8
9

10 **4.6. EETTISET TEKIJÄT**

11

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

14

15

16 **4.8. SOSIAALISET KYSYMYKSET**

17

18 Hämeen-Anttila K ja Katajavuori N (toim.) Yhteiskunnallinen lääketutkimus – ideasta näyttöön. Esa Print,
19 Tampere 2008

20

1 **7. LIITTEET**

2
3
4
5
6
7
8
9

Liite 1. Tarkistuslista kustannusvaikuttavuusanalyysien laadun arviointiin (Mukaiillen Drummond ja Jefferson 1996 ja CRD 2009).

		Lähdeviite:	
Kysymys	Arvio (kyllä/ei/epäselvä?)	Kommentit	
Tutkimusasetelma			
1. Esitettiinkö taloudellisen arvioinnin tutkimuskysymys?			
2. Onko tutkimuskysymyksen taloudellinen merkitys raportoitu?			
3. Onko analyysin näkökulma selkeästi ilmaistu ja perusteltu?			
4. Onko vertailuhoitojen valinta perusteltu?			
5. Onko vertailuhoidot kuvattu riittävällä tarkkuudella?			
6. Onko taloudellisessa arvioinnissa käytetty menetelmä raportoitu?			
7. Onko taloudellisen arvioinnin menetelmävalinta perusteltu tutkimuskysymyseen 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 synteessimenetelmät 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 päätös-analyttisen mallin yksityiskohdat kuvattu?		
21. Onko päätösanalyttisen mallin ja siinä käytettyjen parametrien valinnat perusteltu?		
Analyysi ja tulosten tulkinta		
22. Onko kustannusten ja terveysvaikutusten arvioinnissa käytetty tarkastelu-ajanjakso raportoitu?		
23. Onko analyysissä käytetty diskonttaus korko 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?		

1
2
3

1 **Liite 2. Arvioinnin tavoitteet – esimerkkejä raportointiin**

2

3 *Liite 2. Esimerkkitaulukko, jonka avulla voidaan perustella vertailuhoidojen valinta. Vertailuhoidon valinta*
4 *tulee ensisijaisesti perustua suomalaisiin hoitosuosituksiin, suomalaisten asiantuntijoiden konsensukseen tai*
5 *erikoislääkäriyhdistyksen kannanottoon sekä suomalaisiin kulutustietoihin (rekisterit ja tilastot).*

6

	Hoitovaihtoehdot	Perustelut ja lähdeviitteet
Luettelo kaikista mahdollisista hoitovaihtoehdoista	<ul style="list-style-type: none">• Lääke<ul style="list-style-type: none">○ Vaikuttava aine ja määrä○ Lääkemuoto○ Annostus ja antotapa○ Lääkityksen kesto• Muu kuin lääkehoito<ul style="list-style-type: none">○ Mahdollisimman tarkka kuvaus○ Hoidon kesto	
Mukaan otetut hoitovaihtoehdot		
Poissuljetut hoitovaihtoehdot		

7

8

1 **Liite 3. Kliininen vaikuttavuus - esimerkkejä tulosten raportointiin**

2
3
4 **VALIDITEETTI**

5
6 Yksittäisten tutkimusten validiteetin arviointi tulee raportoida arviointiraportin liitteessä (luku 4.3). Yhteenveto
7 arviointiin mukaan otettujen alkuperäistutkimusten validiteetista tulee raportoida **taulukon A** avulla.

8
9
10 *Taulukko A. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – yhteenveto satunnaistettujen kokeiden validiteetista*
11 *(Higgins ja Green 2011).*

12

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

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

14
15
16
17 **SOVELLETTAVUUS**

18 Vaikutusta muovaavien ja sovellettavuuteen vaikuttavien tekijöiden tunnistamisessa ja luokittelussa voidaan
19 hyödyntää **taulukkoa B**. Vastaavasti yhteenveto arviointiin mukaan otettujen tutkimusten voidaan raportoida
20 esimerkiksi **taulukon C** avulla.

21
22
23
24 *Taulukko B. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – tekijät, jotka saattavat rajoittaa tutkimusten sovelletta-*
25 *vuutta (mukaiillen Atkins ym. 2011).*

26

	Sovellettavuuteen mahdollisesti vaikuttavat tekijät	Perustelut
Väestö	<ul style="list-style-type: none"> Tutkimusväestön ominaispiirteet, jotka saattavat vaikuttaa kirjallisuuskatsauksessa tunnistettujen tutkimusten sovellettavuuteen? 	<ul style="list-style-type: none"> miltä osin tunnetaan nämä ominaispiirteet suomalaisessa kohdeväestössä? (huom! tutkimusten kelpoisuusstandardit tai pois-

	<ul style="list-style-type: none"> Esimerkiksi ikä, sukupuoli, muut sairaudet, sairauden vaikeusaste, taustariski. 	<i>sulkukriteerit)</i>
Arvioitava lääke	<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"> <i>käytetäänkö Suomessa arvioitavaa lääkettä samalla tavalla kuin tutkimuksissa?</i>
Vertailuhoidot	<ul style="list-style-type: none"> Vastaavatko tutkimuksen vertailuhoidot suomalaista hoitokäytäntöä? 	<ul style="list-style-type: none"> <i>mikä on tavanomainen ja hoitosuosituksen mukaan ensisijainen hoitovaihtoehto Suomessa?</i> <i>kuinka vertailuhoidot Suomessa on käytössä?</i>
Lopputulostapahtumat	<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"> <i>onko tutkimuksissa tutkittu vaikutusta (potilaiden kannalta) merkittäviin lopputulostapahtumiin?</i> <i>kuinka pitkään lääkettä tarvitaan, onko tutkittu riittävän pitkällä aikavälillä?</i>
Olosuhteet	<ul style="list-style-type: none"> o Vastaako tutkimuksen hoitoympäristö suomalaista hoitoympäristöä? 	

1
2
3
4
5
6

Taulukko C. Liitetaulukko. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – yksittäisten tutkimusten tulosten sovellettavuus.

Sovellettavuuden 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. poissulkukriteerit täyttävien potilaiden osuus)				
Tekijä 5 (esim. sisältävätkö tärkeimmät lopputapahtumat esim. kuolleisuuden, elämänlaadun jne. eriteltyinä)				
Tekijä 6 (esim. onko käytössä muita tärkeisiin lopputa-				

pahtumiin vaikuttavia liitännäishoitoja?)				
---	--	--	--	--

1
2
3
4
5
6
7

NÄYTÖN ASTE

Taulukko D. Esimerkkitaulukko tulosten raportointiin – yhteenveto näytön asteesta ja siihen vaikuttavista tekijöistä jaoteltuna lopputulostahtumien mukaan (muokattu Guyatt ym. 2010).

Tulosmuuttuja (Tutkimusten lkm, potilaiden lkm)	Asetelma	Tulokset		Laadun arviointi					
		Vaikutus	Aste	Tutkimusten rajoitukset (valдитеetti)	Tulosten yhteneväisyys	Epäsuora vertailu	Sovellettavuus	Tulosten tarkkuus	Julkaisu-harha
Vaikutus 1. esim. kokonaiskuolleisuus (5 RCT, n = 1201)	1)	2)	3)	4)	4)	5)	4)	4)	6)
Vaikutus 2 esim. sydän- ja verisuonitautikuolleisuus									
jne.									
Haitta 1									
Haitta 2									
jne.									

- 8 1) Satunnaistettu koe, havaintotutkimus
9 2) Esim. RR (95 % CI), OR (95 % CI), SMD, jne.
10 3) korkea +++, kohtalainen ++, matala + ja erittäin matala
11 4) Ei merkittäviä rajoituksia, merkittäviä rajoituksia (-1), erittäin merkittäviä rajoituksia (-2)
12 5) Suora vertailu, epäsuora vertailu (-1), verkostometanalyysi (-1)
13 6) Ei todennäköinen, todennäköinen (-1), erittäin todennäköinen (-2)
14
15
16

1
2
3
4
5
6

Liite 4. Turvallisuus - esimerkkejä tulosten raportointiin

Taulukko E. Arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna.

Haitta	Lähdeviite	Esiintyvyys / ilmaantuvuus ¹	Tutkimustyyppi ²	Kuinka tieto haitoista kerättiin? ³
haitta 1 (esim. vakava verenvuoto)	ref 1	lääke A: lääke B:		
	ref 2			
haitta 1 (esim. maksarvojen nousu)	ref 1	lääke A: lääke C:		
	ref 2			
haitta 2 (jne.)	ref 3	lääke A: lääke B:		

7
8
9
10
11

¹esimerkiksi suhteellinen riski, absoluuttinen riskiero (95 % luottamusväli)

²esimerkiksi satunnaistettu koe, kohortti- tai tapaus-verrokkitutkimus, potilassarja, tapausraportti

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

1
2
3 **Liite 5. Kustannukset ja taloudellinen arviointi - esimerkkejä menetelmien raportointiin**

4
5
6 **KUSTANNUKSET**

7
8 Se miten yksityiskohtaisesti voimavarojen käyttö ja kustannukset voidaan raportoida, riippuu siitä millä tarkkuudella voimavarojen käytön mittaus ja kustannuslaskenta on lähdekirjallisuudessa toteutettu. Arviointiraportin liitteenä tulee raportoida resurssien käyttöön ja yksikkökustannuksiin liittyvät jakaumaoletukset ja jakauman parametrit.

9
10
11
12
13
14 *Taulukko F. Esimerkkitaulukko. Arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen käyttöön liittyvien voimavarojen käytön määrä ja yksikkökustannukset.*

15
16

		Voimavarojen käytön määrä	Yksikkökustannus, €	Lähteet
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.				

17
18
19
20 *Taulukko G. Esimerkkitaulukko menetelmien raportointiin – mallissa huomioituihin terveydentiloihin ja haittoihin liittyvien voimavarojen käytön määrä ja yksikkökustannukset.*

21
22

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

23
24
25
26
27
28

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

1 Taulukko H. Esimerkkitaulukko. Mallissa käytetyn potilasryhmän ominaispiirteet.

Muuttuja	Arvo (tarkkuus)	Viittaus arviointiraportin muuhun osa-alueeseen ¹
Ikä (SD)		
Sukupuoli		
Taustariski 1		
Muita taustatietoja (BMI, kreatiniini, kolesteroli jne.)		
Jne.		

¹ Osa-alueeseen "Terveysongelma ja hoitovaihtoehtojen käytön nykytilanne", "kliininen vaikuttavuus" tai "turvallisuus".

AIEMMAT TALOUDELLISET ARVIONNIT (FIN001)

Arvioinnin kannalta merkityksellisten, aiemmin julkaistujen taloudellisten arviointien tavoitteet, menetelmät ja perustulokset tulee kuvata lyhyesti esimerkiksi taulukon I avulla.

Taulukko I. Esimerkkitaulukko. Aiempien taloudellisten arviointien kuvailu.

	Tutkimusväestö	Maa	Näkökulma	Tarkasteltava ajanjakso	Mukaan otetut kustannukset	Terveysvaikutukset	Tulokset
Viite 1							
Viite 2							
Viite 3							

KUSTANNUKSET (FIN002)

Taloudellisen arvioinnin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetuista kustannuksista voidaan raportoida esimerkiksi taulukon J avulla.

Taulukko J. Esimerkkitaulukko. Arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut kustannukset.

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

CI = frekventistinen luottamusväli (confidence interval). Se on laskettu tehtyihin mallioletuksiin nojautuen kaavalla, jonka tuottamista väleistä 95 % peittäisi pitkän ajan kuluessa parametrin todellisen arvon, mikäli tutkimus hypoteettisesti toistettaisiin samoin menetelmin samansuuruisilla ryhmillä riittävän monta kertaa.

PI = bayesilainen posterioriväli (posterior interval). Se on laskettu estimaatin posteriorijakaumasta ja sisältää havaintoihin sekä tehtyihin priori- ja muihin mallioletuksiin nojautuen parametrin todellisen arvon 95 %:n todennäköisyydellä.

1 **TERVEYSVAIKUTUKSET (FIN003)**

2
3
4 Taloudellisen arvioinnin tulokset arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetuista terveysvaikutuksista
5 voidaan raportoida esimerkiksi **taulukon K** avulla.
6

7
8 *Taulukko K. Arvioitavan lääkkeen ja vertailuhoitojen odotetut terveysvaikutukset.*
9

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

10 LY = elinvuosi (life years); QALY: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year);
11 CI = frekventistinen luottamusväli (confidence interval). Se on laskettu tehtyihin mallioletuksiin nojautuen kaavalla, jonka
12 tuottamista väleistä 95 % peittäisi pitkän ajan kuluessa parametrin todellisen arvon, mikäli tutkimus hypoteettisesti toistet-
13 taisiin samoin menetelmin samansuuruisilla ryhmillä riittävän monta kertaa.
14 PI = bayesilainen posterioriväli (posterior interval). Se on laskettu estimaatin posteriorijakaumasta ja sisältää havaintoihin
15 sekä tehtyihin priori- ja muihin mallioletuksiin nojautuen parametrin todellisen arvon 95 %:n todennäköisyydellä.
16
17

18 **INKREMENTAALINEN KUSTANNUSVAIKUTTAVUUS (E0006)**

19 *Taulukko L. Perusanalyysin tulokset.*
20

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

21 ICER = inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio); LY = elinvuosi (life year);
22 LYG = elinvuosien erotus; QALY: laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35