

HAITTATAPAHTUMIEN TALOUDELLINEN ARVIOINTI KLIINISISSÄ LÄÄKETUTKIMUKSISSA

Merja Pirinen

Pro gradu -tutkielma

Terveystaloustiede

Itä-Suomen yliopisto

Sosiaali- ja terveysjohtamisen

laitos

Toukokuu 2017

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, yhteiskuntatieteiden ja kauppatieteiden tiedekunta,
Sosiaali- ja terveysjohtamisen laitos, terveystaloustiede

PIRINEN, MERJA:

Haittatapahtumien taloudellinen arviointi kliinisissä lääketutkimuksissa

Pro gradu -tutkielma, 92 sivua, 6 liitettä (24 sivua)

Tutkielman ohjaajat: FT Eila Kankaanpää

TtT Arja Halkoaho

Toukokuu 2017

Avainsanat: Taloudellinen arviointi, haastattelututkimus, kliininen tutkimus, haitat, eettisyys

Tutkimuksen aiheena ovat kliinisen syöpälääketutkimuksen eettiset näkökohdat ja haittatapahtumien kustannukset, vaikutukset hyötyyn ja riskit. Tutkimuksen tavoitteena on tutkia, miten kliinisen syöpälääketutkimuksen haittatapahtumat tunnistetaan, arvioidaan ja raportoidaan kirjallisuudessa sekä, miten henkilökunta kokee haittatapahtumat ja riskit kliinisessä tutkimuksessa. Tutkielman haastatteluaineisto on osa yhteispohjoismaista tutkimushanketta, jossa tarkastellaan kliinisten syöpälääketutkimusten eettisiä näkökohtia henkilökunnan näkökulmasta. Aineisto kerättiin haastattelemalla ja analysoitiin sisällönanalyysillä. Aineistossa tarkasteltiin, miten kliinisen syöpälääketutkimuksen hyödyt, haitat ja riskit koetaan rekrytoitujen potilaita tutkimukseen. Kirjallisuuskatsauksen avulla tutkittiin, miten haittatapahtumat ja niiden kustannukset, vaikutukset hyötyyn ja riskit on raportoitu kliinisten syöpälääketutkimusten taloudellisissa arvioinneissa. Saatuja tuloksia verrataan toisiinsa, miten henkilökunnan kokemukset eroavat kirjallisuudesta.

Tutkimuksen tuloksien mukaan henkilökunta kertoo potilaille tutkimuksien hyödyistä, haitoista ja riskeistä sekä hyötyjen ja haittojen epävarmuudesta. Kuitenkin henkilökunnan mielestä potilaat eivät ymmärrä erityisesti tutkimuksen riskejä. Kirjallisuuskatsauksen mukaan haittatapahtumien vaikutuksia hyötyyn, kustannuksia ja riskejä raportoidaan vaihtelevasti. Henkilökunnan haastattelujen tulokset ja kirjallisuuskatsauksen tulokset eroavat toisistaan. Henkilökunta tarkastelee tutkimuksen hyötyjä, haittoja ja riskejä potilaan kannalta. Kirjallisuuskatsauksessa haittatapahtumien kustannuksia, vaikutuksia hyötyyn ja riskejä tarkastellaan maksajan näkökulmasta.

Johtopäätöksenä on, että kommunikaatiota eri toimijoiden välillä kliinisissä syöpälääke tutkimuksissa tulee kehittää, jotta potilas ymmärtäisi paremmin tutkimuksen riskit. Kirjallisuuskatsauksen mukaan haittatapahtumien taloudellisten arviointien raportointia tulee yhtenäistää.

Jatkotutkimusaihe on kliinisten syöpälääketutkimusten kommunikaation tutkiminen ja kehittäminen sekä haittatapahtumien taloudellisten arviointien raportoinnin yhtenäistäminen. Lääkkeiden kehittämisen prosessia voisi haittatapahtumien potilasturvallisuuden ja taloudellisuuden osalta tutkia ja kehittää.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Social Sciences and Business Studies, Department of Social and Health Management, Health economics

PIRINEN, MERJA:

Economic evaluation of adverse events in clinical drug trials

Master's Thesis, 92 pages, 6 appendix (24 pages)

Advisors: PhD Eila Kankaanpää
 PhD Arja Halkoaho

May 2017

Key words: Economic evaluation, interview study, clinical trials, adverse events, ethics

The topics of this study are ethics, effects on benefits, risks and costs of adverse events in clinical cancer drug trials. The aim of this study is to examine, how adverse events in clinical cancer drug trials are noticed and valued in both literature and the personnel point of view. The interview material of this study is part of the research project in co-operation with Nordic research group in which the ethical aspects in clinical cancer drug trials are examined in the personnel point of view. The material is collected by interviewing personnel and is analysed with content analysis. It is examined how the benefits, adverse events and risks are experienced when recruiting patients to the trials. In the literature review it is studied how the adverse events and their costs, effects on benefits and risks are reported in economic evaluations of clinical cancer drug trials. The results of these two materials are compared, how the experience of the personnel differ from the literature.

Based on the result of this study personnel tell patients about the benefits, adverse events and risks and also the uncertainty of the benefits and adverse events of the clinical trials. Nevertheless in the personnel point of view patients don't understand the information especially of the risks. According to the results of the literature review reporting effects on benefits, costs and risks of the adverse events is varying. The results of the interviews and literature review differ from each other. The personnel considers the benefits, adverse events and the risks in the patients' point of view. In the literature review the costs, effects on benefits and risks of the adverse events are considered in the payer's point of view.

In conclusion communication between different staff members and patients in clinical cancer drug trials should be improved, in order that patients would understand the information better and be able to give informed consent. Also reporting the economic evaluations of the adverse events should be standardized.

In future studies the communication in clinical cancer drug trials should be studied and improved and also the reporting of the economic evaluations of the adverse events should be studied and improved and also standardized. The adverse events occurred in the developing process of drugs should be noticed and reporting should be improved considering patient safety and economic aspects.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ

ABSTRACT

1 JOHDANTO	3
2 TEORIATAUSTA	6
2.1 Syöpä sairautena ja sen hoito.....	6
2.2 Kliiniset lääketutkimukset	8
2.2.1 Potilas lääketutkimuksessa	9
2.2.2 Henkilökunta lääketutkimuksessa	11
2.3 Kliinisen tutkimuksen etiikka	13
2.4 Haittatapahtumat ja eettiset ongelmat kliinisissä lääketutkimuksissa	16
2.4.1 Haittatapahtumat	16
2.4.2 Haittatapahtumien eettiset näkökohdat	18
2.5 Taloustieteen näkökulma haittatapahtumiin	19
2.5.1 Hyöty ja kustannus	19
2.5.2 Epävarmuus ja riski	20
2.5.3 Taloudellinen arviointi	22
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	25
3.1 Aineisto osana tutkimushanketta	25
3.2 Teemahaastattelu ja osallistujien kuvaus	26
3.3 Sisällönanalyysi ja aineiston kuvaus	27
3.4 Kirjallisuuskatsaus.....	28
4 TULOKSET	33
4.1 Moraalinen stressi ja eettiset haasteet.....	33
4.2 Hyötyjen ja haittojen arvioiminen syöpälääketutkimuksessa	36
4.2.1 Tutkimuksen hyödyt.....	36
4.2.2 Tutkimuksen haitat ja riskit	39
4.3 Tutkimuksen hyötyjen ja haittojen ristiriidat.....	45
4.4 Ongelmatilanteiden käsittelyn toimintatapa	48
4.5 Haittatapahtumien raportointi syöpälääketutkimuksessa.....	49
4.5.1 Haittatapahtumien tunnistaminen	49

4.5.2 Haittatapahtumien kustannukset.....	50
4.5.3 Haittatapahtumien hyöty ja herkkyysanalyysit.....	52
4.5.4 Haittatapahtumien riskit ja merkitys	53
4.6 Yhteenveto tuloksien vertailusta.....	54
5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	57
LÄHTEET	62

LIITTEET

LIITE 1. Tiedote tutkimuksesta	69
LIITE 2. Suostumus tutkimukseen	72
LIITE 3. Haastatteluteemat.....	73
LIITE 4. Sisällönanalyysi.....	77
LIITE 5. Kirjallisuuden kuvaus.....	87
LIITE 6. Haittatapahtumien raportointi kirjallisuudessa.....	90

KUVIOT

KUVIO 1. Hakustrategiapuu	30
---------------------------------	----

TAULUKOT

TAULUKKO 1. Kliinisen lääketutkimuksen vaiheet.....	8
TAULUKKO 2. Kliinistä tutkimusta ohjaavat lait Suomessa.....	16
TAULUKKO 3. Tutkimuksen haittoihin liittyvät termit.....	16
TAULUKKO 4. Haittatapahtumien vakavuusasteikko.....	25
TAULUKKO 5. Aineisto osana tutkimushanketta.....	25
TAULUKKO 6. Kirjallisuuskatsauksen PICOTS-periaate.....	29
TAULUKKO 7. Tarkistuslista taloudellisen arviointi tutkimuksen arviointiin.....	31
TAULUKKO 8. Aineistojen vertailu.....	56

1 JOHDANTO

Suomessa on tavoitteena lisätä lääkkeiden taloudellisen ja hoidollisen arvon arviointia lääketutkimuksessa yhtenäisin kriteerein ja näyttöön perustuvin menetelytavoin. Arviointeja tulisi käyttää lääkevalmisteiden korvattavuuteen liittyvässä päätöksenteossa. (Sosiaali- ja terveysministeriö 2011, 4.) Terveystalouden resurssit ovat rajalliset ja niiden käyttöä tulee harkita tarkasti. Terveystaloustieteessä ollaan kiinnostuneita terveydenhuollossa käytettävien lääkehoitojen kustannusvaikuttavuudesta. Päätöksenteossa on tärkeää miettiä myös oikeudenmukaisuuskysymyksiä, jotka liittyvät resurssien ja terveyshyötyjen tasaiseen jakautumiseen väestössä. (Martikainen, Hallinen & Soini 2006, 290.)

Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta (9.4.1999/488) vaatii, että tutkimukseen osallistuvan ihmisen voi altistaa vain sellaisille toimenpiteille, joista on potilaalle enemmän terveydellistä tai tieteellistä hyötyä kuin haittaa tai riskiä. Lisäksi laki velvoittaa, että potilaalle on annettava riittävästi tietoa mahdollisista riskeistä, jotka aiheutuvat tutkimukseen osallistumisesta. (L 488/1999.) Kliinisten syöpälääketutkimusten eettisyyden kannalta potilaan tulee saada riittävästi tietoa voidakseen antaa aidosti tietoon perustuvan suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta (Wise 2016). Tutkimuksen ja tavallisen hoidon välillä on eroavaisuutta, joka saattaa usein jäädä potilaalle epäselväksi. Olennaisin ero on se, että hoito tavoittelee terveyshyötyä, mutta tutkimus tavoittelee yleistettävän tiedon tuottamista (Keränen, Halkoaho, Länsimies, Pasternack & Pietilä 2015, 53).

Tutkielman tarkoituksena on tarkastella kliinisten syöpälääketutkimuksien haittatapahtumien eettisiä näkökohtia ja kustannusvaikuttavuus tutkimusta. Kliinisen syöpälääketutkimuksen eettisiä näkökohtia tarkastelen henkilökunnan näkökulmasta. Tarkemmin mielenkiintoni tutkielmassa kohdistuu syöpälääketutkimuksen haittatapahtumien kustannuksiin, hyötyihin ja riskeihin. Lääketieteellisessä tutkimuksessa tutkittavan hyvinvointi on aina asetettava tieteen ja yhteiskunnan etujen edelle. Tutkittavalle mahdollisesti aiheutuvat riskit ja haitat on pyrittävä ennalta ehkäisemään. Kustannusvaikuttavuus tutkimus ja erityisesti kliinisen syöpälääketutkimuksen yhteydessä tehdyt taloudelliset arvioinnit ovat tutkielmassa

kiinnostuksen kohteena. Miten näissä taloudellisissa arvioinneissa on otettu haittatapahtumat ja niiden kustannukset huomioon ja miten ne on raportoitu?

Tutkimuksen aineisto on koottu teemahaastatteluista ja kirjallisuuskatsauksesta. Haastatteluaineisto on kerätty Suomessa klinisiin syöpälääketutkimuksiin osallistuvien potilaiden kanssa tekemisissä olevien sairaanhoitajien ja lääkäreiden haastatteluista. Haastatteluaineisto on osa yhteispohjoismaista tutkimushanketta, jossa tarkastellaan klinisen syöpälääketutkimuksen eettisiä näkökohtia. Haastatteluaineistosta olen tarkastellut lähemmin, miten tutkimuksen hyödyt, haitat ja riskit otetaan puheeksi potilaan kanssa tutkimukseen rekrytointitilanteessa ja vaikuttaako tieto riskeistä potilaan päätöksentekoon. Potilaalla tulee olla mahdollisuus antaa tietoon perustuva suostumus tutkimukseen osallistumisesta. Henkilökunnan rekrytoiminen haastatteluihin oli haasteellista. Lopulta haastatteluun osallistui 11 henkilöä. Lisäksi olen tarkastellut klinisistä syöpälääketutkimuksista tehtyjä taloudellisia arviointeja, joissa on tarkasteltu kustannuksia ja vaikuttavuutta. Tarkemmin tarkastelin, onko haittatapahtumia ja niiden aiheuttamia kustannuksia kirjallisuudessa huomioitu ja miten ne on raportoitu.

Kliiniset lääketutkimukset ovat tärkeä osa tehokkaiden ja turvallisten lääkkeiden kehittämisessä. Lisäksi on tärkeää löytää sellaisia hoitomuotoja, jotka ovat kustannusvaikuttavia. Lääketutkimuksen tekeminen edellyttää tutkijoilta eettisten näkökohtien huomioonottamista muun muassa potilaiden rekrytointiin liittyvässä prosessissa. Lääketutkimuksiin liittyy epävarmuutta siitä, aiheutuuko lääketutkimuksessa haittaa siihen osallistuvalla ihmiselle. Lisäksi on mahdollista, ettei tutkimukseen osallistumisesta ole hyötyä tutkittavalle. On tärkeää eettisen kuorman kannalta saada selville, miten henkilökunta informoi potilaita esim. tutkimukseen osallistumisen hyödyistä ja haitoista sekä riskeistä rekrytoidessaan potilaita syöpälääketutkimukseen. Tässä tutkielmassa on tarkoituksena tutkia haastatteluaineiston perusteella siitä, miten klinisiin syöpälääketutkimuksiin potilaita rekrytoiva henkilöstö kokee eettiset näkökohdat liittyen lääketutkimuksen haittatapahtumien riskiin.

Tutkimus on omaperäinen, koska siinä yhdistyvät hoitotieteellinen ja terveystaloustieteellinen näkökulma. Siinä ollaan kiinnostuneita eettisestä ja taloudellisesta näkökulmasta lääketutkimuksien haittatapahtumien suhteen. Siinä yhdistyvät rajapinnaltaan kaksi erilaista tieteenalaa.

Tutkielman tavoitteena on tuoda läpinäkyvyyttä syöpälääketutkimuksen eettisistä näkökohdista potilaan kannalta riittävästä tiedonsaannista päätöksen tekemiseksi haittatapahtumiin liittyen. Tavoitteena on myös tutkia kirjallisuuskatsauksen avulla, miten lääketutkimuksen haittatapahtumien kustannukset, vaikutukset hyötyihin ja riskit on otettu huomioon tutkimuksissa. Lisäksi tarkastelen, miten suositukset ohjaavat kustannusvaikuttavuus tutkimusten raportointia haittatapahtumiin ja niiden kustannuksiin liittyen. Haittatapahtumien huomioonottaminen ja niiden kustannusten huomioonottaminen voisi auttaa päätöksentekijöitä tekemään terveydenhuollon resurssien käytön ja ohjauksen kannalta parempia päätöksiä.

Tutkielman tutkimuskysymykset ovat:

1. Millaisina riskeinä rekrytoiva henkilöstö lääketutkimusten haittatapahtumat kokevat, miten se vaikuttaa heidän tai potilaiden päätöksentekoon, kuinka yleisiä ja vakavia haittatapahtumat ovat?
2. Miten terveystaloustiede käsittelee haittatapahtumia osana päätöksenteon tueksi tuottamaa tietoa: miten haittatapahtumat raportoidaan ja niiden kustannukset arvioidaan kirjallisuudessa?
3. Onko haittatapahtumien kustannukset, vaikutukset hyötyihin ja niiden riskit erilaiset rekrytoivan henkilöstön ja taloustieteilijän näkökulmasta?

2 TEORIATAUSTA

2.1 Syöpä sairautena ja sen hoito

Syöpä on kasvainsairaus, joka voidaan jakaa hyvänlaatuisiin (benigni) ja pahanlaatuisiin (maligni) kasvaimiin. Pahanlaatuisen kasvaimen syöpäsolukko leviää ympäristöönsä ja lähettää etäpesäkkeitä, jotka ovat haitallisia ihmiselle. (Isola & Kallioniemi 2013, 10.) Syövän progressiovaiheessa pahanlaatuinen syöpäsolukko jakautuu nopeammin ja voi lopuksi lähettää etäpesäkkeitä. Syöpää voivat aiheuttaa muun muassa kemialliset karsinogeenit, kuten tupakansavu ja asbesti, säteily, kuten atomipartikkeli- ja röntgensäteily ja UV-säteilyn eri tyypit sekä virukset, kuten papilloomavirus. (Isola & Kallioniemi 2013, 13-15.)

Syövän kehittymiseen on tyypillisesti syynä DNA-vaurioiden syntyminen solussa. Soluun syntyy mutaatioita, jotka lisäävät herkkyyttä uusille mutaatioille ja alttiutta levitä solun ympäristöön. Kasvainsolukko on hyvin heterogeenista ja vaihtelua sen ominaisuuksien suhteen on paljon. Syövän kantasolut ovat soluja, jotka pystyvät uusiutumaan ja sen vuoksi jotkut syövät uusiutuvat hyvästä hoidosta huolimatta. Näin ollen on tärkeää kehittää uusia hoitomuotoja, jotka vaikuttaisivat paremmin kantasoluihin, jottei syöpä uusiutuisi. Elimistön DNA-vaurioiden korjausmekanismit korjaavat syntyneitä vaurioita tehokkaasti, mutta syövän kehittymisen aiheuttaa korjausmekanismien pettäminen. DNA-vaurioita tarvitaan useita ennen kuin pahanlaatuinen syöpäkasvain kehittyy. (Isola & Kallioniemi 2013, 15-21.) Solut jakautuvat normaalistikin ja niiden jakautumisaktiivisuus vaihtelee. Syövän kehittämisessä solunjakautumisen säätely pettää ja syöpä alkaa levitä ympäristöön hilseilemällä. Etäpesäkkeitä syöpäkasvain levittää imuteiden ja verenkierron välityksellä, mutta tärkeää etäpesäkkeen kehittymisen kannalta on otollinen kasvuympäristö. (Isola & Kallioniemi 2013, 22-27.)

Yleisimmät syövät Suomessa vuonna 2014 naisilla olivat rintasyöpä, paksusuolen syöpä ja keuhkosyöpä. Miehillä yleisimmät syövät olivat eturauhassyöpä, keuhkosyöpä ja paksusuolensyöpä. (Suomen Syöpärekisteri 2016.) Syövän yleistyvyys lisääntyy, kun ihminen täyttää 50-vuotta. Suomessa syöpään sairastuneiden keski-ikä on 67-vuotta. Suurten ikä luokkien ikääntyessä ja eliniän noustessa syöpien määrä lisääntyy, joten

syöpä ja sen hoito kuormittavat terveydenhuoltojärjestelmää tulevaisuudessa. (Sankila 2013, 31.)

Syöpää hoidetaan leikkaushoidolla, sädehoidolla, lääkehoidoilla, immunologisilla hoidoilla, jäädytushoidoilla, laserhoidoilla ja kokeellisilla hoidoilla. Yleensä hoitona käytetään leikkaus-, säde- ja lääkehoidon yhdistelmiä. Adjuvanttihoito on lääkehoito, joka annetaan leikkauksen tai sädehoidon jälkeen pienien etäpesäkkeiden hävittämiseksi. Neoadjuvanttihoito on lääkehoitoa, joka annetaan ennen leikkausta tai sädehoitoa. Syövän hoidon valintaan vaikuttavat potilaan suorituskyky ja yleistila. Huonokuntoisella potilaalla lääkehoidon haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Muun muassa lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta ei ole tietoa iäkkäillä potilailla, koska tavallisesti tutkimukset tehdään nuorilla potilailla. Syöpähoidon valintaan vaikuttavat myös sairauden ennusteeseen liittyvät tekijät sekä hoidon tulosta ennustavat tekijät. Syöpähoidon tehoa seurataan ja arvioidaan, koska tehotonta hoitoa ei ole mielekästä jatkaa ja hoitoihin liittyy aina haittavaikutuksia. (Joensuu 2013, 132-138.)

Syövän lääkehoidossa käytetään usein solunsalpaajia. Uusien ja syöpäsolujen biologiaan perustuvien lääkeaineiden kehittäminen, teho ja haittavaikutukset muun muassa ovat olleet keskeisiä tutkimuksenkohteita. Solunsalpaajat vaikuttavat jakautuviin soluihin, mutta uudemmat lääkemolekyylit vaikuttavat tehokkaammin syöpäsoluun eikä terveisiin soluihin kohdistu niin paljon haittavaikutuksia. Yleisimpiä haittavaikutuksia solunsalpaajahoidossa ovat pahoinvointi, kaljuuntuminen, luuydinsuppressio, kohonnut infektioriski, vuoto-oireet, anemia, sydänvaurio, sydäninfarkti, kohonnut verenpaine, sydämen vajaatoiminta, keuhkovauriot, kohonnut keuhkoemboliariski, veriyskökset, munuaisten vajaatoiminta, neuropatia, ruuansulatuskanavan limakalvovauriot, suun kipu, nielemiskipu, haavaumat, kyynelvuoto, nuha, silmien kirvely, ripuli ja paikallinen kudosaivario. (Joensuu 2013, 182-189.) Eniten vakavia ei-kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat neurologiset ja maksaan liittyvät vaikutukset, kuten maksa- ja bilirubiiniarvojen nousu (Roberts, Goulart, Squitiere, Stallings, Halpern, Chapner, Gazelle, Finkelstein & Clark 2004, 2137).

2.2 Kliiniset lääketutkimukset

Kliininen lääketutkimus on olennainen osa lääketieteellistä tutkimusta, jolla selvitetään mm. lääkkeen tehoa tai turvallisuutta. Kliinisiä lääketutkimuksia ohjaavat lait ja asetukset, joiden toteutumisesta tutkimuksessa huolehtii tutkimuslakiin perustuen tutkimuksen vastuuhenkilö (TVH). Hän antaa arvion tutkimuksen eettisistä näkökohdista tutkimuseettiselle toimikunnalle. (Keränen, Konttinen & Ruskoaho 2015, 88–89.)

Kliiniset lääketutkimukset jaetaan neljään eri vaiheeseen (Taulukko 1.) ja ne voidaan toteuttaa uusilla tai vanhoilla lääkeaineilla. Uusien lääkkeiden hyötyjä, riskejä ja vaikuttavuutta tulisi verrata sen hetkiseen parhaaseen näyttöön perustuvaa lääkehoitoon ja lumehoittoon. Potilaalle ei saa aiheutua vakavan haitan riskiä lumehoidosta ja onkin tärkeää tuntea sen haittojen riskit ja hyödyt. Potilaalle tulee kertoa niistä ennen tutkimukseen suostumista. Riskejä voidaan pienentää sopivalla tutkimusasetelmalla ja valitsemalla tutkimuspotilaaksi henkilöitä, joilla riskit ovat pienemmät. (Keränen, Konttinen & Ruskoaho 2015, 90.)

Taulukko 1. Kliinisen lääketutkimuksen vaiheet (Keränen, Konttinen & Ruskoaho 2015, 89–90; Godskesen 2015, 10; Joensuu 2013, 137-138.)

Vaihe	Tutkimuksen tavoite	Tutkittava potilasryhmä
I	Farmakokinetiikka Siedettävyyys <ul style="list-style-type: none"> - Suurin siedetty annos - annosta rajoittava sivuvaikutus - sivuvaikutusten palautuvuus - oikea annostelutapa Farmakodynamiikka Lääkkeen turvallisuuden varmistaminen Haittavaikutuksista saadaan käsitys Sopivan lääkeannoksen löytäminen	Etäpesäkkeinen syöpä Ei tehoavaa käypähoitoa Elintoiminnot suhteellisen normaalit Pieni potilasmäärä
II	Terapeuttiset vaikutukset Teho eri syöpätyypeissä Annos-vastesuhde Sivuvaikutukset Lääketutkimuksen III vaiheen lääkeannoksien suunnittelu	Pitkälle edennyt syöpä Ei tehoavaa käypähoitoa Mitattava kasvain Elintoiminnot suhteellisen normaalit Potilaita 15-30
III	Lääkkeen tehokkuus ja turvallisuus verrattuna käypään hoitoon Menetelmänä randomisaatio, kaksoissokkoutus ja lume	Varmistettu syöpä Satunnaistettu tutkimus, jossa satoja potilaita
IV	Myyntiluvan saamisen jälkeen Lääkkeen turvallisuus tai lääkkeiden yhteisvaikutuksia oikeilla käyttäjillä Teho muiden syöpähoitojen yhteydessä käytettynä Haitat ja teho liitännäishoidossa tai syövän ehkäisyssä Myöhään ilmenevät haittavaikutukset	Varmistettu syöpä Satoja tai tuhansia potilaita

2.2.1 Potilas lääketutkimuksessa

Potilaiden osallistuminen lääketutkimuksiin on välttämätöntä, jotta saadaan näyttöä uusien syövän hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden tehosta. Potilaat eivät kuitenkaan aina hyödy tutkimukseen osallistumisesta, joten on tärkeää selvittää tarkemmin potilaiden tutkimukseen osallistumiseen liittyvää ymmärrystä, motiiveja ja toiveita. (Godskesen 2015, 9.) Potilaan tutkimukseen osallistuminen tulee perustua tietoon ja vapaaehtoisuuteen. Osallistujan on saatava tietoa tutkimukseen osallistumisen mahdollisesti aiheuttamista riskeistä eikä potilasta saa pakottaa osallistumaan tutkimukseen. Tutkimukseen osallistuvalla tulee olla riittävät kyvyt ymmärtää ja arvioida tutkimuksen hyödyt ja riskit, joista tulee tiedottaa selkeästi ja ymmärrettävästi ennen kirjallista suostumusta. Toisaalta kuitenkin kaikkia kliinisen lääketutkimuksen haittoja ei tiedetä. (Keränen, Halkoaho, Länsimies, Pasternack & Pietilä 2015, 58–59; American Society of Clinical Oncology 2003, 2377.)

Tutkijan tulee kunnioittaa potilaan autonomiaa päätöksenteossa tutkimukseen osallistumisen suhteen, vaikka päätös perustuisikin vaillinaiseen tietoon. Potilas tekee päätöksensä omien preferenssiensä pohjalta ymmärtäen päätöksensä seuraukset. (Godskesen 2015, 16.) Ihmisen autonomiaan vaikuttavat ulkopuoliset tekijät, joista negatiivisia muotoja ovat esimerkiksi aivopesu ja manipulointi. Potilaan autonomiaa päätöksentekoa ja ymmärtämistä voi häiritä sairauden aiheuttama stressi. (Griffin 2008, 150–153.)

Potilaita motivoi tutkimukseen osallistumisessa mahdollisuus saada itselleen hyötyä ja toisaalta altruistinen näkökulma olla muillekin ihmisille hyödyksi. Tällöin potilas kokee auttavansa muita vastaavassa tilanteessa olevia ihmisiä sen lisäksi, että toivoo itse hyötyvänsä tutkimukseen osallistumisesta hoidollisesti. Lisäksi kliinisiin tutkimuksiin osallistuvat potilaat haluavat edistää tutkimusta muun muassa luovuttamalla kudoksenäytteitä. Kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuvat toivovat enemmän tietoa tutkimuslääkkeestä ja tutkimuksesta ylipäätään. (Sanders, Seda & Kardinal 2013, 466; Moorcraft, Marriot, Peckitt, Cunningham, Chau, Starling, Watkins & Rao 2016, 11.)

Kliiniseen syöpälääketutkimukseen osallistumisen esteet voivat olla tutkimusprotokollaan liittyviä ja potilaasta tai lääkäristä johtuvia. Tarkemmin esteitä ovat huolet liittyen tutkimusasetelmaan, randomisaation vierastaminen, yleinen epämukavuus

tutkimusprosessista johtuen, monimutkaiseksi ja tiukaksi koettu tutkimusprotokolla, tieto siitä, että tutkimuksessa on lume- ja ei-hoitoa saava ryhmä, mahdolliset haittavaikutukset, epätietoisuus tutkimuksen mahdollisuudesta, ajatus siitä, että kliiniset tutkimukset eivät sovi vaikeisiin sairauksiin, pelko siitä, että lääkäri-potilassuhde kärsii tutkimukseen osallistumisesta ja lääkärin asenteet tutkimusta kohtaan. Näiden esteiden tiedostaminen auttaa tutkijoita kehittämään toimintatapoja, joiden avulla potilaat osallistuisivat tutkimukseen, eivät vetäytyisi tutkimuksesta ja olisivat yhteistyössä paremmin. Tämä vaatii muun muassa potilaiden informointia olennaisella tiedolla. (Mills, Seely, Rachlis, Griffith, Wu, Wilson, Ellis & Wright 2006, 141.)

Pelko on tunteena tavallinen syöpäpotilailla. Pelkoa voivat aiheuttaa tuntemattomat asiat ja epävarmuudet liittyen kliinisiin tutkimuksiin. Potilaan pelon hyväksyminen voi helpottaa potilaan päätöksentekoa. Kliinisiin tutkimuksiin kohdistuvan pelon voi voittaa, kun potilaalla on luottamusta hoitohenkilökuntaan sekä tutkimusasetelmaa kohtaan. Hoitohenkilökunta voi helpottaa potilaan pelkoa informoimalla potilasta erilaisista vaihtoehdoista ja kliinisen tutkimuksen prosessista. (Quinn, Koskan, Wells, Gonzales, Meade, Pratt Pozo & Jacobsen 2012, 261.) Haittatapahtumien seuranta ja arvioiminen tuottavat tietoa ja parantavat tutkimukseen osallistuvan potilaan turvallisuudentunnetta (American Society of Clinical Oncology 2003, 2377).

Kliinisissä tutkimuksissa potilaan ja lääkärin välisen luottamuksen saavuttaminen on tärkeää. Suurin osa potilaista haluaa osallistua tutkimuksiin, mutta eivät saa tutkijalääkäriltä riittävästi tietoa tutkimuksiin liittyen. Lisäksi potilaat toivovat tutkimustulosten informoimista potilaalle, koska se lisää todennäköisyyttä osallistua tutkimuksiin tulevaisuudessakin. Potilaan asenteiden tunteminen on tutkimuksen kehittämisessä ja suunnittelussa tärkeässä asemassa. (Sood, Prasad, Chhatwani, Shinosaki, Cha, Loehrer & Wahner-Roedler 2009, 246-247.)

Tutkimuksen mukaan syöpälääketutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa potilaiden päätös tutkimukseen osallistumisesta perustuu usein epärealistiseen toivoon (*unrealistic hope*). Potilailla ei ole täysin käsitystä siitä, että tutkimukseen osallistumisen hoidollinen hyöty on pieni. Kolmannen vaiheen syöpälääketutkimukseen osallistuvilla potilailla oli puutteita tiedoissa lääketutkimuksen sivuvaikutusten ja tutkimukseen osallistumisen keskeyttämismahdollisuuden suhteen. Haavoittuvimmassa asemassa ovat ne potilaat,

jotka sairastavat parantumatonta syöpää ja osallistuvat ensimmäisen vaiheen syöpälääketutkimukseen. Heidän tiedonsaannin prosessia tulee kehittää, koska heillä on vain vähän mahdollisuuksia hyötyä tutkimuksesta, mutta haittavaikutuksien riski on olemassa. Tutkimuksessa ehdotetaan jatkotutkimusaiheeksi, miten hoitohenkilöstö kokee oman roolinsa suostumuksen hankkimisprosessissa. Jatkotutkimuksessa tulisi ottaa huomioon myös lääkäreiden ja hoitajien ymmärrys siitä, miten he tiedottavat potilaita tutkimukseen liittyvistä asioista esim. hyödyistä ja haitoista. (Godskesen 2015, 53-54.)

2.2.2 Henkilökunta lääketutkimuksessa

Henkilökunnan merkitystä potilaan kannalta eettisesti kestävästä kliinisen tutkimuksen toteuttamisessa on tutkittu jonkun verran erilaisista näkökulmista. On tutkittu, että istukkaperfuusio tutkimukseen osallistuvien äitien rekrytointitilanne on usein kiireinen ja informaation välittäminen saattaa jäädä huonoksi. Tutkimuksen mukaan dialogia tutkimukseen osallistuvan äidin ja kättilön välillä tulee kehittää. (Halkoaho, Vähäkangas, Häggman-Laitila & Pietilä 2012, 131.) Millerin ja Joffen (2008) mukaan kliinisten tutkijoiden tulee kommunikoida selkeästi tutkimukseen osallistuvalla potilaalla hoidon hyödyt ja haittojen riskit sekä niiden laajuus, kesto, todennäköisyydet ja näihin liittyvä epävarmuus. Vain tämän tiedon avulla potilas voi arvioida, onko tutkimukseen osallistuminen kannattavaa hänen näkökulmastaan. (Miller & Joffe 2008, 623.)

Aiemmin on todettu, että tutkimuksien hyöty on epävarmaa, mutta Reijulan ja työryhmän (2015) mukaan epilepsialääketutkimuksissa potilaiden osallistumista lääketutkimukseen motivoi terveyshyötyjen saavuttaminen. Näin ollen potilaiden informoimiseen tulee tutkimuksen mukaan kiinnittää erityistä huomiota. (Reijula, Halkoaho, Pietilä, Serander, Kälviäinen & Keränen 2015, 31.) Strevel työryhmineen (2007) toteaa myös, että tutkimukseen osallistuvien tiedot saattavat jäädä vaillinaiseksi lääketutkimuksen I vaiheessa. Potilaan tietoja ja tyytyväisyyttä tutkimukseen liittyen voidaan lisätä DVD opetusmateriaalilla, joka annetaan potilaalle päätöksenteon tueksi. (Strevel, Newman, Pond, MacLean & Siu 2007, 829.)

Terapeuttinen optimismi on syynä siihen, että potilaat odottivat oman hyödyn olevan tutkimukseen osallistumisesta suurempi kuin mitä se todellisuudessa on (Sulmasy, Astrow, He, Sails, Meropol, Micco & Weinfurt 2010, 3702). Käsitteenä terapeuttinen optimismi (*therapeutic optimism*) voi syntyä kahdella tavalla. Tutkimukseen osallistuva

henkilö itse ymmärtää väärin tutkimuksen tarkoituksen ja tavoitteet tai hänelle kerrotaan väärää tietoa tutkimuksen lääketieteellisistä hyödyistä. (Jansen 2011, 563.) Myös henkilökunnalla voi olla terapeutista optimismia rekrytoidessaan potilaita klinisiin tutkimuksiin. Terapeutin optimismi auttaa henkilökuntaa kestämaan epävarmuutta ja aitoa epätietoisuutta tutkimuksen hyödyistä ja haitoista. (Hallowell, Snowdon, Morrow, Norman, Denison & Lawton 2016, 12.)

Tutkimukseen osallistuvilla potilailla voi olla väärä ymmärrys tutkimukseen liittyen. Käsitteenä hoidollinen väärinymmärrys (*therapeutic misconception*) kuvaa potilaiden väärää käsitystä tutkimuksen ja tavallisen hoidon erosta. Tutkijalääkärillä voi olla vaikutusta tämän ilmiön kehittämisessä. (Keränen, Pasternack & Halkoaho 2017, 21.) Kirjallisuuskatsauksen mukaan tutkimushoitajat voivat ennaltaehkäistä potilaiden väärää odotuksia tutkimuksen osallistumisesta lisäämällä potilaiden ymmärrystä aiheesta. Erityisesti, jos motiivina tutkimukseen osallistumiselle on vain lääketieteellinen hyöty, tulisi osallistujalle kertoa enemmän tutkimuksen riskeistäkin. Osallistujien tulisi ymmärtää, ettei tutkimuksen kohteena oleva hoito ole välttämättä todettu parhaaksi käyväksi hoidoksi. (Scott 2013, 486-487.) Toisaalta tutkimukseen osallistujaa saatetaan johtaa harhaan sillä, että hänelle kerrotaan tutkimuksesta väärää tietoa. Tutkimustiedotteissa saattaa olla mainittuna sana hoito, vaikka kyseessä on tutkimus. Näin tutkittavalle voi syntyä väärinkäsitys, että kyseessä olisi hoito, vaikka kyseessä on tutkimus. (Instone, Mueller & Gilbert 2008, 803.)

On melko yleistä, että tutkittavan oma lääkäri on tutkimuksessa tutkijan roolissa. Sillä ei ole kuitenkaan todettu olevan vaikutusta väärinymmärryksen kehittymiseen. (Kim, De Vries, Parnami, Wilson, Kim, Frank, Holloway & Kiebertz 2015, 396.) Kuitenkin Kass työryhmineen (2008) on sitä mieltä, että tutkimusta suorittavat lääkärit antavat tutkimukseen osallistuville potilaille ristiriitaista tietoa tutkimuksen hyödyistä. Tutkimus suosittelee, että kiinnitettäisiin huomiota kieleen, jolla lääkäri puhuu potilaille. (Kass, Taylor, Fogarty, Sugarman, Goodman, Goodwin-Landher, Carducci & Hurwitz 2008, 66.) Tieto tulisi antaa potilaalle ymmärrettävällä kielellä. On todettu, että tutkimustiedotteet sisältävät liikaa tieteellistä kieltä, jota potilaat eivät ymmärrä. (American Society of Clinical Oncology 2003, 2382.)

2.3 Kliinisen tutkimuksen etiikka

Moraali on etiikan kohde ja sen ajatellaan olevan laajemmin koko ihmiskuntaa tai jotakin yhteisöä koskeva normisto. Etiikka on moraalikysymyksien tutkimusta ja pohdintaa. Etiikan tutkimus etsii vastauksia eettisiin ongelmiin eli tilanteisiin, joissa ei tiedetä, miten toimia ja joita ei voida ratkaista vain lakiin perustuen. Aitoja eettisiä ongelmia, jotka riippuvat arvoista, ovat kiistoihin, päätöksentekoon, perusteluihin liittyvät ongelmat ja merkityksellisyysongelmat. Kiistoihin liittyvässä ongelmissa ihmiset ovat eri mieltä, onko toiminta moraalisesti hyväksyttävää. Päätöksentekoon liittyvässä ongelmassa ihminen ei pysty päättämään, mikä olisi moraalisesti paras tapa toimia. Perusteluihin liittyvässä ongelmassa ihminen ei pysty perustelemaan rationaalisesti omaa mielipidettään. Merkityksellisyysongelma on ajankohtainen, kun on jokin uusi alue, jota ei voida kuvailla vielä moraalisesti merkityksellisillä käsitteillä. (Launis 2015, 16–17.)

Moraaliteoriat koostuvat neljästä eri ryhmästä: hyve-etiikka, hyötyetiikka, velvollisuusetiikka ja periaate-etiikka. Hyve-etiikka tarkoittaa luonteenhyveitä, joita tulee noudattaa, kuten tutkimuksen luotettavuutta, rehellisyyttä ja totuudenmukaisuutta. Hyötyetiikan eli utilitarismin mukaan hyötyjen ja haittojen suhteesta syntyy toiminnan moraalinen arvo. Ihmiseen kohdistuvassa kliinisessä tutkimuksessa sovelletaan eettisessä ennakkoarvioinnissa hyöty-haitta-analyysiä. Velvollisuusetiikan mukaan tieteellisessä tutkimuksessa tulee kunnioittaa tutkimukseen osallistuvien ihmisarvoa ja autonomiaa. Periaate-etiikka eli prinsipilismi perustuu moniarvoisuuteen, ja pyrkii perustelemaan ja syntetisoimaan eettisiä ratkaisuja. (Launis 2015, 13–14.)

Tutkimusetiikalla tarkoitetaan hyvän tieteellisen käytännön toteuttamista ja sitä, että tutkimuksen kohteena olevaa ihmistä kohtaan toimitaan oikein. Näin pyritään estämään ihmiselle aiheutuvia haittoja. Hyvän tieteellisen käytännön toteutuminen, tutkimuksen laatu ja tutkimusetiikan noudattaminen ovat tärkeitä, koska on mahdollista, että tutkijan oman edun tavoittelu menee koehenkilön turvallisuuden edelle. Eettisiä ongelmakohtia kliinisessä tutkimuksessa ovat muun muassa lääkärin rooli tutkijana ja vahingon välttämisen periaate. (Launis 2015, 11–12.)

Hyvän tieteellisen käytäntö edellyttää, että tutkimuksen tieteellinen viestintä on avointa ja vastuullista. Hyvän tieteellisen käytännön loukkauksia ovat piittaamattomuus ja vilpillisyys. Piittaamattomuutta osoittaa muun muassa tutkimusaineistojen puutteellinen

kirjaaminen. Vilppiä on muun muassa havaintojen vääristely, jossa alkuperäisiä havaintoja muokataan niin, että tulokset vääristyvät tai tutkimustuloksia valikoidaan ja jätetään esittämättä. (Vuorio 2015, 21–23.)

Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta ohjaa eettiseltä perustaltaan kliinisen tutkimuksen tekemistä. Lain 4 §:n mukaan tutkimuksen hyötyjä ja haittoja tulee arvioida, jolloin tutkimukseen osallistuvalla aiheutuvat riskit ja haitat tulisi ehkäistä. Sellaiset toimenpiteet ovat ainoastaan sallittuja, joista on selvästi enemmän terveydellistä tai tieteellistä hyötyä kuin haittaa. (L 488/1999.) Suomessa kliinistä tutkimusta ohjaa lisäksi muitakin lakeja (Taulukko 2.). Lisäksi Maailman Lääkäriliiton Helsingin julistus ja Euroopan neuvoston ihmisoikeuksia ja biolääketiedettä koskeva yleissopimus sekä Good Clinical Practise-ohjeisto ohjaavat tutkimustoimintaa. (Varis, Scheinin, Tuominen & Pasternack 2015, 132.)

Taulukko 2. Kliinistä tutkimusta ohjaavat lait Suomessa

488/1999	Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta
523/1999	Henkilötietolaki
621/1999	Laki viranomaisen toiminnan julkisuudesta
785/1992	Laki potilaan asemasta ja oikeuksista
101/2001	Laki ihmisten elinten ja kudosten lääketieteellisestä käytöstä
688/2012	Biopankkilaki

Ihmiseen kohdistuvan lääketieteellisen tutkimuksen etiikkaa arvioi tutkimuseettinen toimikunta. Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta (488/1999) määrittelee tutkimuksen eettisen ennakoarvioinnin periaatteet. Tutkimuseettisessä toimikunnassa on asiantuntijoiden lisäksi maallikkojäseniä. He kiinnittävät erityisesti huomiota tutkimuksen turvallisuuteen ja uhkiin tutkittavan näkökulmasta. Lisäksi he arvioivat tutkimustiedotteiden ymmärrettävyyttä, esimerkiksi onko tiedotteessa tuotu tarpeeksi selvästi esille tutkimukseen osallistumiseen liittyvät riskit. (Pasternack & Keränen 2015, 124-126.)

Eettisessä ennakoarvioinnissa korostuu tutkimukseen osallistuvan henkilön näkökulma ja hänen oikeutensa sekä tutkimuksen hyödyt ja haitat sekä tutkimuksen tieteellinen laatu.

Tutkimuseettiselle toimikunnalle osoitetussa lausuntopyynnössä tulee osoittaa tutkimuksen hyödyt ja rasitteet, haitat sekä riskit tutkimukseen osallistuvalla. Lisäksi on tultava ilmi, miten riskit hallitaan ja potilaan turvallisuus taataan. (Varis ym. 2015, 130.) Tutkimuksen edetessä eettisyyden valvonta perustuu hyvään toimintatapaan, tiedeyhteisön pelisääntöihin, itsesääteelyyn ja mm. tutkijan työnantajan valvontavelvollisuuteen. Tutkimukseen osallistuvalla henkilöllä on mahdollisuus valittaa tutkimuksen epäkohdista tutkijan esimiehelle. (Varis ym. 2015, 129.)

Ihmiseen kohdistuvassa kliinisessä tutkimuksessa noudatetaan periaatteita, joita ovat: ihmiselämän kunnioittaminen, ihmisarvon kunnioittaminen, itsemäärääminen, vahingon välttäminen, hyödyn maksimoiminen ja oikeudenmukaisuus. Ihmiselämän kunnioittaminen lääketieteellisessä tutkimuksessa velvoittaa edistämään elämän säilymistä. Tämä periaate jää tulkinnanvaraiseksi kliinisessä lääketutkimuksessa, joissa esiintyy vakavia haittatapahtumia. Ihmisarvon periaatteen mukaan ihmisyydellä on aina arvo. Kliinisessä tutkimuksessa koehenkilö suostuu vapaaehtoisesti tutkimukseen olettaen, ettei siitä aiheudu merkittävää haittaa. Itsemääräämisoikeus on kaiken lääketieteellisen tutkimuksen perusta, jolloin ketään ei pakoteta eikä johdeta harhaan. Tutkimuksessa yksilön terveyttä ei saa vaarantaa, koska se on eettisesti tuomittavaa. Tällöin noudatetaan vahingon välttämisen periaatetta, jolloin vältetään muille aiheutuvaa haittaa tai vahinkoa tai oikeuksien loukkaamista. Hyödyn maksimoinnin periaatteen mukaan tutkimuksen hyödyn tulee olla mahdollisimman suuri suhteessa haittoihin. Periaatetta käytetään taloudellisten arvojen mittaamisessa, kuten tutkimuksen tehokkuus ja tuottavuus sekä terveyshyötyjen mittaamisessa. Oikeudenmukaisuus periaatteen mukaan tutkimuksesta aiheutuvien riskien, haittojen ja hyötyjen pitäisi jakautua tasapuolisesti samankaltaisten ihmisten kesken. (Launis 2015, 17–19.)

Kliinisellä lääketieteellisellä tutkimuksella tulee olla aidosti hyötyä sekä lääketieteelle, että ihmiskunnalle. Satunnaistetun ja vertailevan tutkimuksen tutkimuksen kohteena olevien hoitojen hyödyistä ja haitoista tulisi olla aidosti epätietoisuutta (*clinical equipoise*). TVHn arvioi tutkimuksen hyödyt ja haitat. Molemmissa tapauksissa on perusteltava huolellisesti, miksi tutkimus suoritetaan vajaakuntoisilla potilailla (esim. vakavasti sairaat). Tutkittaviin kohdistuvat riskit sekä fyysinen ja psyykinen epä mukavuus ja rasitus, tulee kuvata tarkasti ja luotettavasti. (Varis ym. 2015, 133–134.)

2.4 Haittatapahtumat ja eettiset ongelmat kliinisissä lääketutkimuksissa

2.4.1 Haittatapahtumat

Kliinisen tutkimuksen haittoja kuvataan erilaisilla termeillä (Taulukko 3.). Tässä tutkimuksessa kiinnitetään huomiota haittatapahtumiin, joista on haittaa potilaalle ja jotka aiheuttavat kustannuksia.

Taulukko 3. Tutkimuksen haittoihin liittyvät termit (Ioannidis ym. 2004, 782).

Termi	Selitys
Haittatapahtumat (<i>adverse events</i>)	Sivuvaikutukset, jotka ovat haitallisia ja johtuvat tutkimuslääkkeestä. On haasteellista tietää, johtuuko tapahtuma kokonaan vai osittain tutkimuslääkkeestä vai liittyykö tapahtuma ollenkaan lääkkeeseen. Randomoidussa lääke tutkimuksessa on tarkoitus kerätä kaikki lääkkeestä johtuvat hyvät ja huonot tapahtumat ja tulokset, jotta niitä voidaan vertailla tutkimusryhmien kesken. Termi <i>adverse events</i> kuvaa parhaiten haitallisia lääketutkimuksen aikaisia tapahtumia.
Ei-toivottu lääkereaktio (<i>adverse reaction and adverse drug reaction, ADR</i>)	Haittatapahtuma, jonka kausaliiteetti voidaan vahvasti osoittaa johtuvaksi tutkimuslääkkeestä
Haitat (<i>harms</i>)	Lääkehoidosta johtuvien ei-toivottujen vaikutusten kokonaisuus, joka on hyötyjen vastakohta
Vakavat haittatapahtumat (<i>serious adverse events</i>)	Lääkkeestä johtuva haittatapahtuma on niin merkityksellinen, että se johtaa muutoksiin lääkkeen kehityksessä, kuten annoskokoihin, potilasjoukkoon ja suostumuslomakkeisiin. Vakavasta haittatapahtumasta tulee tehdä ilmoitus viranomaiselle viipymättä.
Sivuvaikutukset (<i>side effects/adverse effects</i>)	Epätarkoituksenmukaisia lääkkeiden vaikutuksia, jotka voivat olla hyödyllisiä tai haitallisia
Toksisuus (<i>toxicity</i>)	Lääkkeestä johtuvia haittoja.

Lisäksi haittatapahtumille on kuvattu niiden vakavuusasteikko (Taulukko 4.), jonka perusteella on mahdollista, että vaikeusasteeltaan hankalampi haittatapahtuma vaikuttaa myös enemmän potilaan elämänlaatuun ja aiheuttaa enemmän kustannuksia.

Taulukko 4. Haittatapahtumien vakavuusasteikko (Russel & Colevas 2013, 1159).

Aste	Haittatapahtuman vakavuus
0	Ei haittatapahtumia tai normaalin rajoissa
1	Lievä (<i>mild</i>)
2	Keskivaikea (<i>moderate</i>)
3	Vaikea, ei elämää uhkaava, mutta vaatii mahdollisesti sairaalahoitoa (<i>severe</i>)
4	Elämää uhkaava, vaatii kiireellistä hoitoa (<i>life threatening</i>)
5	Kuolema

Tutkimukseen osallistuvan potilaan kliininen riski tarkoittaa sitä, että hänen terveydentilansa jollakin todennäköisyydellä heikkenee tutkimukseen osallistumisen myötä (WHO 2013, 15.) Absoluuttisella riskillä (*absolute risk*) tarkoitetaan haittatapahtuman tai tuloksen todennäköisyyttä tutkimuksen potilasjoukossa. Absoluuttisen riskin muutoksia verrataan kliinisissä lääketutkimuksissa tutkittavien ryhmien välillä. Relatiivinen riski ($RR=relative\ risk$) tarkoittaa haittatapahtuman todennäköisyyttä tutkimusryhmässä verrattuna saman haittatapahtuman todennäköisyyteen kontrolliryhmässä. RR on suhdeluku. Jos molemmissa ryhmässä saman haittatapahtuman todennäköisyys on sama $RR=1$ ja kaksinkertainen todennäköisyys haittatapahtumalle $RR=2$. Jos $RR<1$ on haittatapahtuman todennäköisyys pienempi tutkimusryhmässä kuin kontrolliryhmässä. (NICE 2016.)

Haittatapahtumia tulisi seurata lääketutkimuksessa. Haittatapahtumien vakavuudella ja riskeillä on merkitystä tutkimuksen toteutuksen kannalta. Tutkimusprotokollaa saatetaan joutua muuttamaan, kuten potilaiden sisäänotto- ja poissulkukriteereihin sekä suostumuslomakkeeseen tutkimukseen osallistumisesta. Haittatapahtumat pitäisi analysoida, jotta pystytään ymmärtämään niiden merkitys ja relevanssi tutkimuksen kannalta. Samojen tai samankaltaisten haittatapahtumien yleisyyttä tulisi tarkastella, jotta sen voidaan määritellä olevan riski tutkimuspotilaalle. Jotkut haittatapahtumat voivat johtua itse sairaudesta, jota tutkimuksessa pyritään hoitamaan. (U.S. Department of Health and Human Services 2009, 3.)

Carlislen ja työryhmän (2016) mukaan lääkkeiden kehittämisestä potilaalle aiheutuvista rasitteista tiedetään vain vähän. Työryhmän tekemässä kirjallisuuskatsauksessa oli mukana 9092 potilasta, joista 1,08% kuoli lääkkeen aiheuttamiin haittoihin ja 13,7% sai lääkkeestä johtuvia 3-4 asteen haittoja. Tutkimuksen mukaan on mahdollista, että haittatapahtumat ja kustannukset johtuvat tutkimuksen puutteellisesta suunnittelusta ja informaation hyödyntämisestä. Vaikeasti sairaiden potilaiden intressejä tulisi suojata tutkimuksen hyvällä suunnittelulla, koordinoinnilla ja riskien minimoinnilla. (Carlisle, Demko, Freeman, Hakala, MacKinnon, Ramsay, Hey, London & Kimmelman 2016) Golderin ja työryhmän (2016) systemaattisen kirjallisuuskatsauksen mukaan kaikkia haittatapahtumiin liittyvä data ei ole julkista, mikä vaikeuttaa tutkijoita, lääkäreitä ja potilaita saamaan kokonaisvaltaista käsitystä esim. lääkehoidon hyödyistä ja haitoista (Golder, Loke, Wright & Norman 2016).

2.4.2 Haittatapahtumien eettiset näkökohdat

Kliinisen tutkimuksen eettisiin näkökohtiin liittyy tutkijan velvollisuus turvata tutkimukseen osallistuvan ihmisen terveys ja arvioida, että tutkimuksesta olisi ihmiselle enemmän hyötyä kuin haittaa. Tutkittavalle henkilölle on kerrottava kaikki tutkimukseen osallistumisesta aiheutuvat haitat ja tutkija on velvollinen kirjaamaan ja ilmoittamaan tutkimuksesta aiheutuneet haitat. (Kontula 2015, 30.)

Lääketieteellisten tutkimusten ei tulisi vaikuttaa haitallisesti tutkimukseen osallistuvien potilaiden terveyteen. Kuitenkin tutkimuksen ja varsinaisen hoidon tavoitteet, menetelmät ja etiikka ovat erilaiset, vaikka niillä on samanlainen arvopohja. Olennaisin ero on se, että hoito tavoittelee terveyshyötyä, mutta tutkimus tavoittelee yleistettävän tiedon tuottamista. Tutkimustoimenpidettä verrataan tutkimuksissa usein parhaaseen näyttöön perustuvaan toimenpiteeseen, sen hyötyihin, riskeihin, vaikuttavuuteen ja rasittavuuteen. Lumelääketutkimuksissa on varmistettava, ettei tutkimukseen osallistuvalla henkilöllä aiheudu vakavaa pysyvän haitan riskiä. Tutkimuksessa joudutaan tekemään toimenpiteitä, joista ei ole tutkittavalle hoidollista hyötyä. Toimenpiteiden riskit tulee arvioida ja tiedottaa myös potilaalle. (Keränen, Halkoaho, Länsimies, Pasternack & Pietilä 2015, 53–55.)

Tutkimukseen osallistuva usein odottaa epärealistisesti terveyshyötyä tutkimuksesta itselleen. Tutkimukseen osallistuvat potilaat eivät ole sisäistäneet tutkimuksen todellisia tavoitteita, jotka eroavat tavanomaisesta hoidosta (*therapeutic misconception*). He eivät myöskään pysty arvioimaan tutkimukseen osallistumisen hyötyjä ja riskejä. Väärinymmärryksille altistavat muun muassa vaikea sairaus. Tutkijalääkärikin saattaa uskoa tutkimukseen osallistumisen olevan potilaan kannalta edullista. Tutkijalääkäriin asema on eettisesti haasteellinen ja ristiriitainen. Lääkäriin on pidettävä huolta potilaan hyvinvoinnista ja liiallisten haittavaikutusten ilmaantuessa on keskeytettävä tutkimus, mutta toisaalta tutkimuksen tavoitteet velvoittavat tutkijaa. (Keränen, Halkoaho, Länsimies, Pasternack & Pietilä 2015, 55–56.)

2.5 Taloustieteen näkökulma haittatapahtumiin

2.5.1 Hyöty ja kustannus

Taloustieteen näkökulmasta hyöty on saatu hyvinvointivaikutus joidenkin voimavarojen käytön seurauksena. Hyötyä voidaan nimittää myös sanalla utiliteetti. Taloustieteessä oletuksena on, että yksilö pyrkii maksimoimaan omaa hyötyään. Hyödyn saavuttamiseksi ihminen on valmis käyttämään omia voimavarojaan, kuten aikaansa saavuttaakseen tavoittelemansa hyödyn. (Sintonen & Pekurinen 2006, 28.) Taloustieteen näkökulmasta on tärkeää tietää myös laadullisin menetelmin tarkasteltuna, mitkä ovat preferenssit, joiden perusteella ihmiset tekevät päätöksiä. Ihminen voi tehdä myös päätöksen, joka ei ole hänen kannaltaan edullinen, koska hänen saamansa tieto on päätöksenteon kannalta jäänyt vaillinaiseksi. (Dolan 2001, 62.)

Terveydenhuollossa erilaisten hoitojen tuloksia on tärkeää arvioida, jotta saadaan selville, onko niistä hyötyä vai haittaa potilaalle. Tuloksien antama tieto on tärkeää niin hoidon tarjoajan, kuluttajan ja päätöksentekijöidenkin kannalta. Esimerkiksi julkisen sektorin päätöksentekijöiden on tärkeää tietää esimerkiksi lääkehoitojen hyötyjen ja haittojen suhde kustannuksiin, koska julkinen sektori osallistuu lääkehoitojen rahoittamiseen. Hoitojen vaikutuksia voi seurata kuolleisuusluvulla, mutta se ei pelkästään riitä. Myös terveystalouden elämänlaadun (HRQoL) tai laatu painotettujen elinvuosien (QALY) tarkastelu on myös tärkeää, jotta saadaan selville, onko hoidosta ollut hyötyä potilaan elämänlaadun kannalta. Nämä mittarit antavat arvon 0-1, mutta negatiivinen arvo kertoo siitä, että elämänlaatu on niin huono, että kuolema olisi parempi vaihtoehto. (Dolan 2001, 46–47.) Haittavaikutuksia ja elämänlaatua arvioidaan myös hoitojen aikana. Haittavaikutukset voidaan luokitella 1. lievä 2. kohtalainen 3. vaikea 4. elämää uhkaava ja 5. hoitokuoleman aiheuttava haittavaikutus. Elämänlaatua voidaan mitata syöpähoitojen aikana esimerkiksi QLQ-C30-mittarilla, jossa on tautikohtaisia moduuleita sekä eri syöpätyyppien elämänlaadun mittaamiseen. EQ-5D-elämänlaatumittari ei ole sairausspesifi, mutta se on helppo käyttää ja analysoida. (Joensuu 2013, 132-138.)

Terveydenhuollon todelliset kustannukset on tärkeää kuvata, koska lääkkeiden käytöstä voi seurata haittavaikutuksia, jotka vaativat sairaalahoitoa tai muuta seurantaa. Terveydenhuollossa kustannukset jaetaan suoriin, epäsuoriin ja välillisiin kustannuksiin. Suorat kustannukset liittyvät suoraan sairauden hoitoon eli henkilökunnan käyttämään

aikaan ja lääketarvikkeisiin. Lisäksi terveydenhuollossa kustannuksia saattaa jäädä potilaan maksettavaksi, kuten matkustaminen tai odottaminen. Suorat kustannukset arvioidaan markkinahinnoilla, vaikka teoriassa vaihtoehtokustannus olisi paras tapa arvottaa suoria kustannuksia. Vaihtoehtokustannus on parhaan vaihtoehdon menetetty arvo, kun resurssit on käytetty toisella tavalla. (Elliot & Payne 2005, 45-48; Martikainen ym. 2006, 293.)

Epäsuorat kustannukset liittyvät sairauden takia menetettyjen resurssien arvoon palkallisessa tai palkattomassa tuotannossa. Esimerkiksi potilaan tuottavuus vähenee sairastamisen, hoidon tai kuoleman seurauksena. Palkattoman tuotannon heikkeneminen on vähentynyt kyky tehdä kotiaskareita ja viettää vapaa-aikaa. Epäsuoria kustannuksia on hankalaa mitata, mutta mitattavissa olevia epäsuoria kustannuksia ovat potilaan tuottavuuden väheneminen työelämässä, aikainen eläköityminen ja töistä poissaolo sairausloman vuoksi. Välillisiä kustannuksia myös on vaikea, ellei jopa mahdotonta mitata, mutta ne ovat tärkeitä kuitenkin tunnistaa. Välillisiä kustannuksia ovat esimerkiksi epämukavuus, ahdistus ja kipu. (Elliot & Payne 2005, 45-48; Martikainen ym. 2006, 293.) Tutkimuksien kustannuksiin ja tuloksiin liittyy epävarmuutta, joka olisi hyvä tehdä näkyväksi, jotta tutkimuksien tulokset tuottaisivat luotettavampaa tietoa päätöksentekijöiden kannalta (Glick, Polsky & Schulman 2001, 134).

2.5.2 Epävarmuus ja riski

Sairastumiseen itsessään liittyy kuoleman tai toimintakyvyn menettämisen riski ja näin ollen aiheuttaa kysyntää lääkärin palveluille. Lääkärin palveluista huolimatta sairaudesta toipuminen on epävarmaa. (Arrow 1963, 949-951.) Potilaan kannalta epävarmuutta aiheuttaa informaation asymmetria lääkäri-potilas hoitosuhteessa (Arrow 1963, 646; Folland, Goodman & Stano 2013, 197). Epävarmuuden vallitessa potilaan pitää luottaa, että lääkäri toimii hänen edukseen paremman tietämyksensä avulla. Lääkärin asemassa olevaan henkilöön luotetaan ja hänen odotetaan toimivan velvollisuutensa mukaisesti. (Arrow 1963, 965.)

Kliiniseen syöpälääketutkimukseen liittyy paljon epävarmuutta ja haittatapahtumien riski. Yksi epävarmuustekijä potilaan kannalta on informaation asymmetria. Lääkärillä on enemmän tietoa muun muassa syöpälääkkeiden vaikuttavuudesta ja haittatapahtumien todennäköisyyksistä. Lääkärin tulisi potilasta rekrytoidessaan antaa informaatiota

riittävästi muun muassa haittavaikutuksiin liittyen. Kuitenkin aika on rajoittava tekijä täydellisen informoinnin saavuttamiseen sekä lääkärin ja potilaan koulutuksen tasoero voi olla haaste sekä potilaan vakava sairaus voi mahdollisesti haitata potilaan tiedonkäsittelyä. Toisaalta lääkärikään ei tiedä kaikkia tutkimuksen hyötyjä ja haittoja. Potilaan sairastaessa, hän turvautuu lääkäriin, jolla on koulutusta ja tietoa ja lisensoinnin myötä myös lupa antaa hoitoa sairauteen. Tutkijalääkärillä on myös lupa toteuttaa tutkimusta ja velvollisuus toimia lakien ja tutkimusetiikan mukaisesti.

Varian (2002) kuvailee epävarmuutta jatkuvasti arkipäivässämme olevaksi asiaksi. Ihminen tekee usein valintoja epävarmuuden vallitessa. Epävarmuutta voidaan kuvata todennäköisyyksillä saavuttaa joku tietty lopputulos. Ihminen tekee päätöksen omien preferenssiensä perusteella. Epävarmuuden vallitessa hyödyn tavoittelussa on olemassa riski. Ihmiset suhtautuvat riskiin eri tavoin. Osa välttelee riskiä, osa suhtautuu neutraalisti ja osa on riskin rakastajia. (Varian 2002, 215-217, 225.) Potilaille tulisi kertoa mahdollisimman tarkasti kaikki olennaiset tutkimukseen liittyvät epävarmuudet, jotta potilas voi antaa tietoon perustuvan suotumuksen tutkimukseen osallistumisesta (Hansson 2006, 163.)

Tutkimuksen epävarmuudet mahdollisesti aiheuttavat potilaalle välillisiä kustannuksia, koska potilas joutuu elämään epävarmuudessa muun muassa haittatapahtumien suhteen. Tutkimukseen osallistuminen on potilaalle myös riski, koska täyttä varmuutta tutkimuksessa testattavan lääkkeen haitoista ja hyödyistä ei ole. Siihen saattaa myös liittyä potilaan kannalta kustannuksia, kuten ajan menetystä tiheiden tutkimuskäyntien vuoksi ja pahimmassa tapauksessa voi olla terveyden menettämisen tai jopa kuoleman riski. Tutkijalääkärille ja sairaalan resurssien käytöstä aiheutuvaa riskiä ja epävarmuutta kattamaan on otettava potilasvahinkovakuutus.

Epävarmuutta voi arvioida luottamusväleillä ja tekemällä hypoteesin testauksen p-arvoilla (Ramsey, Willke, Briggs, Brown, Buxton, Chawla, Cook, Glick, Liljas, Petitti & Reed 2005, 525). Päätöksenteossa epävarmuus vaikuttaa päätöksen arvoon, koska on mahdollista, että tehty päätös on väärä. Informaatio, joka vähentää epävarmuuden mahdollisuutta, on arvokasta. Nykyisen tiedon perusteella voi ennakoida epävarmuuden aiheuttamia mahdollisia kustannuksia. (Fenwick, O'Brien & Briggs 2004, 413.)

Terveydenhuollon resurssien käytön kannalta on tärkeää arvioida epävarmuutta herkkyysanalyysien avulla, jotta voidaan tehdä parempia päätöksiä. Näin ollen voidaan parantaa sairauden hoidon vaikuttavuutta sekä vähentää resurssien käytöstä aiheutuvia kustannuksia. Epävarmuus liittyy siihen, että todellisuudessa ei aivan täysin voida olla varmoja siitä, että mitkä ovat odotetut kustannukset ja hoidon vaikuttavuus tietyn potilasryhmän kohdalla. Heterogeenisyys potilasryhmässä on tavallista ja voi itsessään aiheuttaa vaihtelua hoidon vaikutuksista ja sen myötä epävarmuutta. (Drummond, Sculper, Claxton, Stoddart & Torrance 2015, 389.)

Kustannusvaikuttavuus analyysien epävarmuutta voidaan tarkastella muun muassa yksisuuntaisen herkkyysanalyysin avulla. Se on deterministinen analyysi, jossa tarkastellaan parametrien vaikutuksia odotettuihin kustannuksiin ja vaikuttavuuteen sekä kustannusvaikuttavuuteen. (Drummond ym. 2015, 393-394.) Probabilistisen herkkyysanalyysin avulla voidaan myös tarkastella kustannusten, vaikutusten ja nettohyötyjen epävarmuutta (Drummond ym. 2015, 399).

2.5.3 Taloudellinen arviointi

Terveystaloustieteellisessä tutkimuksessa taloudellisen arvioinnin menetelmiä on neljä: kustannusminimointi analyysi, kustannus-hyöty analyysi, kustannusvaikuttavuus analyysi sekä kustannus-utiliteetti analyysi. Nämä eroavat toisistaan siinä, miten hoidon vaikutuksia on määritelty. Kustannusvaikuttavuus analyysissä hoidon vaikutus arvioidu esimerkiksi muutoksina esimerkiksi laboratoriokokeissa. Kustannus-utiliteetti analyysissä utiliteetti mitataan laatu-painotettuina elinvuosina (QALY). Tämä ottaa huomioon muutokset potilaan elämän pituudessa sekä elämänlaadussa. (Martikainen ym. 2006, 292.) Suomessa Fimea (Lääkealan turvallisuus- kehittämisskeskus) tekee lääkkeiden arviointeja, jossa muodostetaan kannanottoja lääkkeiden hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta. Lääkehoidon kliininen vaikuttavuus, turvallisuus ja kustannusvaikuttavuus ovat perusteena kannanotolle. (Fimea 2012, 13.)

Taloudellisen arvioinnin on tarkoitus antaa päätöksentekijöille tietoa esimerkiksi uusien lääkkeiden kustannuksista terveydenhuollossa. Informaatio on oikeanlaista edellyttäen, että tutkimus on hyvin suunniteltu, aineisto kerätty ja analysoitu huolellisesti sekä epävarmuustekijät on osoitettu riittävästi. (Glick, Polsky & Schulman 2001, 114.) Drummondin ja työryhmän (2015) mukaan laadukkaasti toteutetussa taloudellisessa

arvioinnissa tulisi sisältää tiettyjä elementtejä. Taloudellisessa arvioinnissa tulisi olla esitettynä selkeästi vertailtavat hoidot, niiden kustannukset ja vaikutukset sopivassa aikahorisontissa ja kenen näkökulmasta näitä tarkastellaan. Lisäksi hoidon relevantti potilasjoukko tulisi olla esitettynä. (Drummond ym. 2015, 41-42.) Hoidon vaikutukset vaihtelevat riippuen potilasjoukosta. Toisinaan kaikkia vaikutuksia ei ole tuotu esiin tutkimuksissa riippuen valitusta näkökulmasta. (Drummond ym. 2015, 44.) Artikkeleista tulisi olla mahdollista arvioida, onko jokin kustannus tai vaikutus jätetty huomiotta taloudellisesta analyysistä. Lisäksi tulisi olla nähtävissä syy, miksi tietty tutkimus on valittu taloudellisen arvioinnin kohteeksi. Taloudellisen arvioinnin voi tehdä myös kliinisen tutkimuksen yhteydessä. (Drummond ym. 2015, 45-46.) Hoidon kannalta olennaiset kustannukset ja seuraukset tulisi olla esitettynä. On mahdollista, että terveydenhuollon näkökulmasta tehty taloudellinen arviointi ei ota huomioon muun muassa potilaalle tulevia kustannuksia. Terveydenhuollon resurssien käytöstä aiheutuvat kustannukset tulisi olla näkyvillä erityisesti haittatapahtumiin liittyen. (Drummond ym. 2015, 48.)

Hyvin tehty taloudellinen arviointi osana satunnaistettua tutkimusta koostuu kuudesta osasta: 1. tulokset ovat kvantifioitu 2. kustannukset on kvantifioitu 3. arvioi, miten keskiarvokustannukset ja tulokset eroavat tutkimusryhmien välillä hyödyntäen inkrementaalaisia kustannuksia ja tuloksia 4. vertailee eroavuuksia ja miten paljon hyötyä hoidosta on esimerkiksi kustannusvaikuttavuus-suhteen tai hoidon nettohyödyn avulla 5. arvioi näiden vertailujen tarkkuutta esimerkiksi ilmoittamalla luottamusväliä kustannusvaikuttavuussuhteelle ja 6. osoittaa epävarmuuden lähteet tekemällä herkkyysanalyysit. (Glick, Polsky & Schulman 2001, 114–115.) Taloudellista arviointia tehdessä tulisi tutkimuksessa tunnistaa haittatapahtumat, niiden vaikutus elämänlaatuun ja resurssien käyttöön ja niiden aiheuttamat kustannukset. On mahdollista, että haittatapahtumat tulevat juuri esiin taloudellisen aineiston keräämisen myötä, kuten sairaalahoidon kustannusten seurannasta. (Ramsey ym. 2005, 522-525.)

Tutkimuksen mukaan syöpäsairauksien tutkimusjulkaisuissa haittatapahtumien raportoinnissa on paljon vaihtelua. Haittatapahtumien raportoinnin standardointi olisi tärkeää, jotta se olisi johdonmukaisempaa ja tuottaisi niin päätöksiä kuin hoitosuosituksia tekeväälle henkilöstölle asianmukaisempaa informaatiota. (Sivendran, Latif, McBride, Stensland, Wisnivesky, Haines, Oh & Galsky 2013, 6.) Esimerkiksi on tutkittu, että

metastaattisen munuaissolu karsinomaan hoitoa saavat potilaat kohtaavat haittatapahtumia, joiden kustannukset ovat huomattavat. Haittatapahtumien ennaltaehkäisy ja parempi hallinta saattaisi vähentää tämän sairauden aiheuttamaa taloudellista taakkaa. Kuitenkin aiheen tutkiminen lisää on tarpeen. (Hagiwara, Borker & Oster 2013, 1962.) Kemoterapian aiheuttamalla ihmisen seerumin bilirubiinitason nousulla on vaikutusta tutkimukseen osallistuvan henkilön kokemukseen elämänlaadusta. Haittatapahtumana bilirubiinin nousu veressä haittaa fyysistä ja kognitiivista toimintakykyä. (Aotani, Hamano, Gemma, Takeuchi, Takebayashi & Kobayashi 2016, 836.)

Haittatapahtumien tunnistamisen ja arvioimisen kehittämiseksi olisi mahdollista pyrkiä käyttämään paremmin hyödyksi pitkän aikavälin potilasturvallisuusdataa. Empiirinen tutkimus voisi paremmin tunnistaa ja kvantifioida haittatapahtumien arvioinnin merkitystä ja metodeja, jotta voitaisiin tuottaa hyödyllistä tietoa tulevaisuudessa hoitosuosituksen tekemiseen. Lisäksi nykyiset ohjeistukset tulisi päivittää siten, että myös haittavaikutukset otettaisiin huomioon merkityksellisenä tuloksena sekä sisällytettäisiin analyyttisiin päätöksentekomalleihin. Tarkempaa tietoa haittatapahtumien kustannuksista kaivataan, jotta päätöksentekijät saisivat kestäviä, hyväksyttäviä ja luotettavia arvioita kustannusvaikuttavuudesta. Näin ollen potilaat saisivat vaikuttavampaa hoitoa ja terveydenhuollon niukkoja resursseja käytettäisiin tehokkaammin. (Heather, Payne, Harrison & Symmons 2014, 130.) Kustannusvaikuttavuus analyysissä tutkitaan, onko hoitomenetelmillä hyvä vaikuttavuus kustannuksiin nähden (O'Brien & Briggs 2002, 455).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

3.1 Aineisto osana tutkimushanketta

Tutkielman haastatteluaineisto kerättiin osana Pohjoismaista tutkimushanketta (Taulukko 5.). Sen tarkoituksena on tutkia, miten syöpäpotilaita tutkivat lääkärit ja hoitajat kohtaavat haasteelliset eettiset tilanteet tutkimuksiin liittyen. Tarkoituksena on edistää niin hoidon kuin tutkimuksen eettisyyttä. Pohjoismaissa on tarkoitus yhdenmukaistaa eettistä arviointia ja luoda alueellisesti yhdenmukainen tapa tehdä kliinistä tutkimusta, jotta tutkimukset olisivat tehokkaampia ja taloudellisempia (Nordic Trial Alliance Working Group on Ethics 2016). Se mitä tutkimushankkeessa saadaan selville Ruotsissa, Suomessa, Norjassa ja Tanskassa eettisiin näkökohtiin liittyen voivat olla yleistettävissä Pohjoismaisessa kontekstissa.

Taulukko 5. Aineisto osana tutkimushanketta

Pohjoismainen tutkimushanke	Pro gradu-tutkielma
Tavoitteena on tutkia kliinisen syöpälääketutkimuksen eettisiä näkökohtia henkilökunnan näkökulmasta	Tavoitteena on tutkia teemahaastattelujen osalta kliinisen syöpälääketutkimuksen eettisiä näkökohtia hyötyihin, haittoihin ja riskeihin liittyen henkilökunnan näkökulmasta
Aineisto kerätään teemahaastatteluina yliopistosairaaloista ja keskussairaaloista, joissa tehdään syöpälääketutkimusta Suomessa, Ruotsissa, Norjassa ja Tanskassa	Aineisto kerätään teemahaastatteluilla yhdestä yliopistosairaalaista ja yhdestä keskussairaalaista, joissa tehdään syöpälääketutkimusta Suomessa
Tutkimukseen osallistuu sairaanhoitajia ja lääkäreitä, jotka ovat työskennelleet yli 2 vuotta ja hoitavat tutkimuspotilaita	Tutkimukseen osallistuu sairaanhoitajia ja lääkäreitä, jotka ovat työskennelleet yli 2 vuotta ja hoitavat tutkimuspotilaita
	Kirjallisuuskatsaus kliinisistä syöpälääketutkimuksista, joista on tehty taloudellinen arviointi

Tämän tutkielman aineisto kerätään haastattelemalla hoitajia ja lääkäreitä Suomessa. Haastattelut tehdään henkilökohtaisesti yksilöhaastatteluina. Haastattelija esittää strukturoituja kysymyksiä, joihin haastateltavat vastaavat. Haastattelut nauhoitetaan, litteroidaan ja analysoidaan. Haastattelussa on mahdollisuus oikaista epäselvyydet ja keskustella haastateltavan kanssa (Tuomi & Sarajärvi 2011, 73).

Ennen haastattelujen aloittamista haettiin organisaatiolupa kahdesta sairaalasta Suomessa. Tutkimukselle ei haettu tutkimuseettisen toimikunnan puoltavaa lausuntoa, koska Suomen lain mukaan (kts. laki lääketieteellisestä tutkimuksesta 488/1999)

haastattelututkimukselle, joka kohdentuu hoitohenkilökuntaan, ei vaadita tutkimuseettisen toimikunnan puoltavaa lausuntoa. Haastatteluun osallistuva henkilökunta tutustui tutkimustiedotteeseen (Liite 1.) ennen suostumuksen antamista ja haastattelija on käynyt sen suullisesti läpi. Suostumus (Liite 2.) tutkimukseen osallistumisesta on allekirjoitettu ennen haastattelun aloittamista. Tutkimuksessa kunnioitettiin osallistuvien itsemäärämisoikeutta. Osallistujalle painotettiin tutkimuksen vapaaehtoisuutta ja tutkimuksesta vetäytymisen mahdollisuutta. Suostumuksia allekirjoitettiin kaksi kappaletta, joista toinen jäi osallistujalle ja toinen Tiedepalvelukeskukselle.

3.2 Teemahaastattelu ja osallistujien kuvaus

Teemahaastattelu perustuu jo ennalta tiedettyyn teoriapohjaan (Liite 3.). Teemahaastattelussa pyritään löytämään vastauksia ennalta asetettuihin tutkimuskysymyksiin ja pyritään syventämään ymmärrystä ennalta määrättyyn aiheeseen (Tuomi & Sarajärvi 2011, 75). Haastatteluaineiston koko ei ole merkittävä kriteeri, koska tavoitteena on ymmärtää syvällisemmin tutkittavaa ilmiötä. Mahdollisesti sopiva määrä haastatteluja on täytynyt, kun aineisto kylläntyy eli saturoituu. Tällöin aineiston sisältö toistaa itseään. (Tuomi & Sarajärvi 2011, 85–87.)

Tässä tutkielmassa kvalitatiivinen tutkimusaineisto kerätään teemahaastattelulla. Lähestymistapa on deduktiivinen ja se perustuu aikaisempaan tietoon. Haastattelurunko perustuu aikaisempaan tutkimukseen ja se on strukturoitu. Induktiivinen lähestymistapa on myös käytössä avoimissa kysymyksissä, joissa on mahdollisuus nousta jotakin uutta tietoa esiin. Lisäksi esille tulleita aiheita voi täydentää esittämällä lisäkysymyksiä tutkittavalle. Haastatteluun on rekrytoitu henkilökuntaa yhdestä yliopistollisesta sairaalasta ja yhdestä keskussairaalasta. Haastattelussa ollaan kiinnostuneita hoitajien ja lääkäreiden kokemuksista liittyen kliinisten syöpälääketutkimusten eettisiin kysymyksiin. Erityisesti kiinnostuksen kohteena on potilaiden informointi tutkimuksen hyötyihin, haittoihin ja riskeihin liittyen.

Aluksi tehtiin kolme pilottihaastattelua, joiden avulla teemoja muutettiin. Kuudennen haastattelun jälkeen haastatteluun jo osallistuneisiin henkilöihin otettiin yhteyttä sähköpostitse kysymysten muutosten vuoksi. Yksi kuudesta henkilöstä vastasi sähköpostitse muuttuneisiin kysymyksiin. Haastattelut toteutettiin rauhallisessa tilassa.

Haastatteluja tehtiin 11 sopivan aikataulun puitteissa. Haastattelut nauhoitettiin, aukikirjoitettiin ja analysoitiin sisällönanalyysillä. Aineisto hyötyihin, haittoihin ja riskeihin liittyen saturoitui eli aineistossa toistui samankaltaiset vastaukset yhdeksännen haastattelun kohdalla, jonka jälkeen tehtiin vielä kaksi haastattelua. Haastateltavien tietosuojan varmistamiseksi raaka-aineistoa käsitteli vain yksi henkilö.

Haastatteluun osallistui 3 lääkäriä ja 8 sairaanhoitajaa, jotka hoitavat kliinisissä syöpälääketutkimuksissa mukana olevia potilaita. Kaikki olivat olleet työelämässä yli 2 vuotta vaihdellen 5-39 vuotta, keskimäärin noin 22 vuotta. Yksi osallistuneista työskenteli ainoastaan tutkimuksen parissa, 5 teki sekä kliinistä että tutkimustyötä ja 5 teki pelkästään kliinistä työtä hoitaen tutkimukseen osallistuvia potilaita. Kaikki teemahaastatteluun osallistuneet olivat naisia.

3.3 Sisällönanalyysi ja aineiston kuvaus

Haastattelun aineisto analysoidaan sisällönanalyysillä. Sisällönanalyysi on ollut yleisesti käytössä ollut laadullisten aineistojen analyysimenetelmä. Sisällönanalyysin avulla voidaan analysoida esimerkiksi kuultuja sisältöjä. Aineiston analysoimiseksi tulee päättää aluksi, mikä aineistossa kiinnostaa. Tutkittavan asian rajausta on tärkeää. Aineisto litteroidaan ja kiinnostavat asiat erotellaan ja koodataan selvästi. Koodaamismerkinnöillä tehdään muistiinpanoja, joiden avulla jäsennetään aineistoa. Lisäksi aineisto luokitellaan, teemoitellaan tai tyypitellään. Luokittelu on alkeellisin tapa jäsentää aineistoa. Esimerkiksi lasketaan luokkien esiintyvyys aineistossa ja tämä esitetään taulukon muodossa. Teemoittelussa painotetaan enemmän eri teemojen sisältöä ja aineistoa lajitellaan erilaisten aihepiirien mukaan. Teemahaastattelun myötä teemat on jäsennetty valmiiksi. Tyypittelyssä teemojen sisällä etsitään yhteneväisiä näkemyksiä ja tehdään yleistyksiä. Lopuksi tehdään yhteenveto. (Tuomi & Sarajärvi 2011, 91–93.)

Tutkimuksen laadullinen analyysi on deduktiivinen. Analyysin päättelyn logiikka perustuu yleisestä yksittäiseen päin eli deduktiivinen analyysi perustuu tiettyyn teoriaan, jonka avulla määritellään tutkimuksessa käytetyt tärkeimmät käsitteet. Litteroidusta haastatteluaineistosta etsitään sitaatteja, jotka sopivat kuhunkin teemaan. (Tuomi & Sarajärvi 2011, 97, 115.)

Aineisto litteroitiin MS Office Word ohjelmalla. Kaiken kaikkiaan tutkimushankkeen teemahaastattelusta kertyi litteroitua aineistoa 254 sivua 1,5 rivivälillä kirjoitettuna. Haastattelut olivat kestoaltaan yhteensä 714 min, keskimäärin 65 min / haastattelu. Pro gradu -tutkielmaan liittyvää aineistoa kertyi 43 sivua. Tässä tutkielmassa teemahaastatteluista on analysoitu vain kliinisen syöpälääketutkimuksen eettiset näkökohdat hyötyihin, haittoihin, haittatapahtumiin ja riskeihin liittyen henkilökunnan näkökulmasta. Litteroitu aineisto luettiin läpi. Sieltä poimittiin teemoittain haastattelun henkilökunnan tuottamaa tutkielman kannalta kiinnostavaa sisältöä. Aineiston analyysi toteutettiin samalla Word ohjelmassa abstrahoidulla aineistoa ja teemoittelemalla alateemoihin ja alateemat yläteemoihin kunkin pääteeman alle. (Liite 4.) Esimerkit ovat sitaatteja haastateltavien tuottamasta alateemojen sisällöstä.

3.4 Kirjallisuuskatsaus

Tässä tutkielmassa terveystaloustieteen näkökulmaa käsitteleviin tutkimuskysymyksiin vastataan tekemällä kirjallisuuskatsaus. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksella voidaan koota tietoa siitä, miten taloudellisissa arviointitutkimuksissa on haittatapahtumia käsitelty. Kirjallisuuskatsauksessa voi määrittellä arvioinnin kohteen PICOTS-periaatteen mukaisesti. Siinä määritellään P=väestö, I=arvioitava lääkehoito, C=vertailuhoito, O=lopputulokset, T=aikahorisontti ja S=hoitoympäristö. Väestön määrittely tarkoittaa, että määritellään kohteena oleva potilasryhmä. Arvioitava lääkehoito voi olla yksittäinen lääke tai koko lääkeryhmä. Lääkehoitoa voidaan verrata johonkin muuhun hoitoon. Koko lääkeryhmän arvioinnissa vertailuryhmää ei määritellä erikseen. Lopputuloksessa arvioidaan kaikki olennaiset terveyshyödyt ja haitat. Hoidon tuloksia voidaan mitata kliinisillä tulosmuuttujilla (esim. kuolema), potilaiden raportoimilla tulosmuuttujilla (esim. terveyteen liittyvä elämänlaatu), korvikemuuttujilla (esim. laboratorioarvo) ja haittoja kuvaavilla muuttujilla (esim. haitta- ja sivuvaikutus). Arvioinnissa huomioidaan lääkkeen vaikutuksia kokonaiskuolleisuuteen, elämänlaatuun ja haittojen ilmaantumiseen. Elämänlaatua mitataan generisellä elämänlaatumittarilla tai joskus myös sairausspesifillä elämänlaatumittarilla. Haittoja raportoidessa erityisen tärkeää on kiinnittää huomiota vakaviin haittavaikutuksiin sekä niihin haittavaikutuksiin, joiden esiintyvyys on suuri. Aikahorisontin tulee olla riittävän pitkä, jotta erot terveysvaikutuksien, haittojen ilmaantuvuudessa ja kustannuksissa tulevat huomioiduksi.

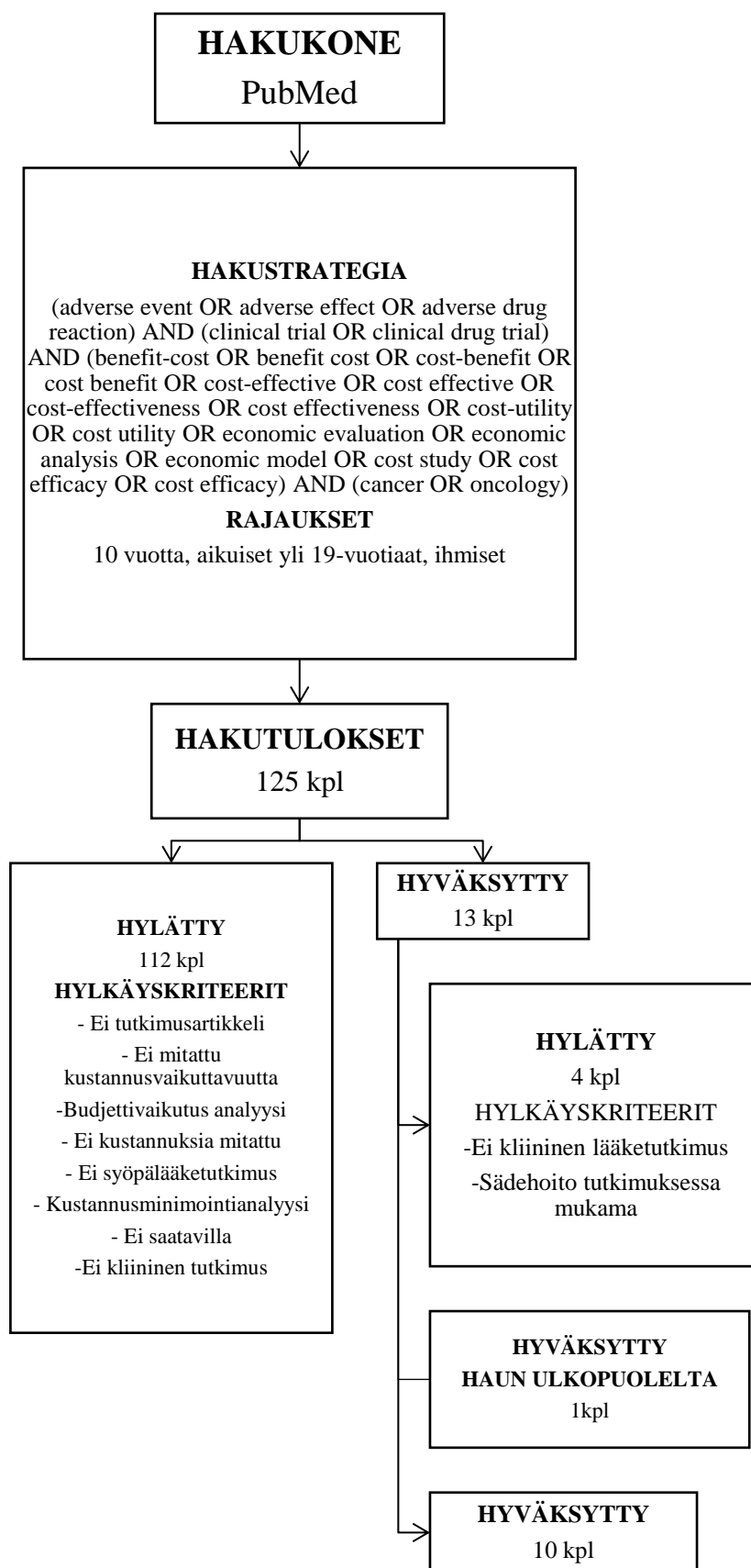
Lopuksi arvioidaan hoitoympäristö tai muu viitekehys, jolla on merkitystä hoitotulosten sovellettavuuden kannalta. (Fimea 2012, 13-16.)

Tässä tutkielmassa kirjallisuuskatsauksessa on tarkoituksena arvioida kliinisissä syöpälääketutkimuksissa käytettyjen syöpälääkkeiden terveys- ja talousvaikutuksia sekä riskejä aikuisilla syöpöpotilailla. Lääkekustannusten kuormittavuuden vuoksi onkin tärkeää tutkia syöpälääkkeiden hoidollista ja taloudellista arvoa. Tätä tutkimusta ei rajattu erityisesti syöpätyypin mukaan vaan kohdistuen yleisesti syöpälääkkeisiin ja niiden kliiniseen tutkimukseen ja taloudelliseen arviointiin. PICOTS-periaatteen (Taulukko 6.) lisäksi hakuja rajataan kustannusvaikuttavuus tutkimukseen, joissa tulee esiin kliinisen syöpälääketutkimuksen taloudelliset arvioinnit.

Taulukko 6. Kirjallisuuskatsauksen PICOTS-periaate

P=väestö	Aikuiset tutkimuspotilaat
I=arvioitava lääkehoito	Syöpälääke
O=lopputulokset	Haittatapahtumat
S=hoitoympäristö	Kliininen lääketutkimus

Kirjallisuutta etsittiin PubMed tietokannasta, koska sen aineistot ovat vertaisarvioituja ja se on kattava lääketieteellisen tutkimuksen tietokanta. Hakustrategiapuu (Kuvio 1.) kuvaa kirjallisuuskatsausprosessia. Hakutulokset käytiin läpi ja hylkäyskriteerit kirjattiin ylös. Lopulta hyväksyttiin hakutuloksen yhdeksän artikkelia, jotka vastaavat tutkimuskysymykseen. Lisäksi haun ulkopuolelta mukaan otettiin yksi tutkimuskysymykseen sopiva artikkeli. Artikkelit haettiin PubMed tietokannasta hakusanoilla cost-effectiveness AND colorectal cancer, koska paksusuolen syöpä kuuluu sekä miehillä, että naisilla yleisimpien syöpien joukkoon (kts. Suomen Syöpärekisteri 2016).



Kuvio 1. Hakustrategiapuu

Tutkielmassa tarkastellaan haittatapahtumien tulosten raportointia Ioannidisin ja työryhmän (2004) tekemien haittatapahtumien raportointi suositusten mukaan. Kustannusten, hyötyjen ja herkkyyksianalyysien osalta tarkastelen haittatapahtumien raportointia Drummondin ja työryhmän (2015) taloudellisen arvioinnin tarkastuslistan (kts. Taulukko 7.) mukaan soveltaen niitä haittatapahtumiin, koska ne eivät suoraan anna suosituksia haittatapahtumiin eikä sellaisia suostutuksia löydetty.

Taulukko 7. Tarkistuslista taloudellisen arviointi tutkimuksen arviointiin

<p>1. Olivatko kysymykset määritelty hyvin ja vastattavissa?</p> <p>1.1 Tutkittiinko molempia kustannuksia ja vaikutuksia asiallisessa aikaperspektiivissä?</p> <p>1.2 Oliko tutkimuksessa vaihtoehtojen vertailua?</p> <p>1.3 Oliko näkökulma määritelty ja oliko kyseessä jokin tietty päätöksenteko konteksti?</p> <p>1.4 Oliko potilasryhmä ja muut relevantit alaryhmät asianmukaisesti määritelty?</p>
<p>2. Oliko muut vaihtoehdot ymmärrettävästi kerrottu? (kerrottiin, kuka teki mitä, kenelle, missä ja miten usein?)</p> <p>2.1 Oliko mitään olennaisia vaihtoehtoja jätetty pois?</p> <p>2.2 Pitäisikö ”ei tehty mitään” vaihtoehto ottaa myös huomioon?</p> <p>2.3 Oliko alaryhmille määritelty vaihtoehdot?</p>
<p>3. Oliko ohjelman tai palvelun vaikuttavuus osoitettu?</p> <p>3.1 Oliko tutkimus tehty RCT? Jos kyllä, etenikö tutkimusprotokolla kuten tavallisessa käytännössä?</p> <p>3.2 Oliko vaikuttavuus data kerätty ja vedetty yhteen systemaattisen kirjallisuuskatsauksen avulla? Jos kyllä, oliko tiedonhakustrategia ja hylkäys ja hyväksymiskriteerit määritelty?</p> <p>3.3 Oliko havaintoaineisto tai oletukset käytetty osoittamaan vaikuttavuutta? Jos kyllä, oliko yhtään potentiaalista harhaa havaittu?</p>
<p>4. Oliko kaikki tärkeät ja relevantit kustannukset ja seuraukset jokaisen vaihtoehdon kohdalla määritelty?</p> <p>4.1 Oliko vaihteluväli tarpeeksi iso tutkimuskysymyksiin nähden?</p> <p>4.2 Otettiin huomioon kaikki relevantit näkökulmat? (Mahdolliset näkökulmat sisältävät potilaiden rahoittajien näkökulman; muut näkökulmat saattavat olla myös relevantteja riippuen kyseisestä analyysistä.)</p> <p>4.3 Oliko investointikustannukset ja käyttökustannukset sisällytetty?</p>
<p>5. Ovatko kustannukset ja seuraukset mitattu tarkasti asianmukaisilla yksiköillä arvioinnissa (hoitajan käyttämä aika tunneissa, lääkärikäyntien määrä, menetetyt työpäivät, saavutetut elinvuodet)</p> <p>5.1 Onko resurssien käyttö kuvattu ja oikeutettu?</p> <p>5.2 Oliko mitään määriteltyjä osioita jätetty mittauksesta pois? Jos kyllä, onko niillä yhtään painoa myöhemmissä analyysissä?</p> <p>5.3 Onko yhtään erikoistilannetta (esim. resurssien yhteiskäyttöä), jotka tekevät mittaamisen hankalaksi? Onko nämä tilanteet käsitelty asianmukaisesti?</p>
<p>6. Onko kustannukset ja seuraukset arvotettu uskottavasti?</p> <p>6.1 Onko kaikkien arvojen lähteet selkeästi määritelty? (Mahdolliset lähteet sisältävät markkina-arvon, potilaan tai asiakkaan preferenssit ja näkökulmat, päätöksentekijän näkökulman ja terveydenhuollon ammattilaisten arvioinnin)</p> <p>6.2 Onko markkina-arvoja käytetty muutoksissa joissa resursseja lisätään tai vähentyneet?</p> <p>6.3 Missä markkina-arvoja ei ole (esim. vapaaehtoinen työvoima) tai markkina-arvot eivät heijasta todellista arvoa (esim. klinikan tiloja lahjoitetaan alennetulla hinnalla)</p> <p>6.4 Oliko seurausten arvottaminen linjassa tutkimuskysymysten kanssa? (Esim. Onko oikea analyysityyppi valittu – kustannusvaikuttavuus, kustannushyöty?)</p>
<p>7. Onko kustannukset ja seuraukset säädetty ajan mukaan?</p> <p>7.1 Onko kustannukset ja seuraukset jotka tapahtuvat tulevaisuudessa diskontattu nykyarvoon?</p> <p>7.2 Onko käytettyjä diskonttausarvoja arvioitu?</p>
<p>8. Onko vaihtoehtojen kustannuksia ja seurauksia inkrementaalisesti analysoitu?</p> <p>8.1 Onko esitetty vertaillen kahden vaihtoehdon välisiä inkrementaalisia kustannuksia verrattuna saavutettuihin hyötyihin?</p>

9. Onko kustannus estimaattien ja seurausten epävarmuudet adekvaatisti luonnehdittu?

9.1 Jos potilastason kustannus ja seuraus dataa on saatavilla, onko asianmukaiset tilastolliset analyysit toteutettu?

9.2 Jos herkkyysanalyysit on toteutettu, onko ne ja arvojoukot ja jakaumat perusteltu?

9.3 Onko tutkimuksen johtopäätökset herkkiä tulosten epävarmuudelle ja onko ne mitattu kvantitatiivisesti tilastollisin ja/tai herkkyysanalyysin?

9.4 Oliko potilasjoukon heterogeenisuus otettu huomioon, kuten esittelemällä tutkimuksen tuloksia jonkun relevantin alaryhmän näkökulmasta

10. Sisältyikö tutkimuksen tulosten esittelyyn ja pohdintaan kaikki käyttäjien huolenaiheet?

10.1 Ovatko analyysin johtopäätökset perustuneet johonkin indeksiin tai kustannusten ja vaikuttavuuden suhdeluun esim. kustannusvaikuttavuus suhdeluun? Jos kyllä onko suhdeluun tulkittu älykkäästi vai mekaanisesti?

10.2 Onko tuloksia vertailtu saman tyyppisiin tutkimuksiin, joissa on tutkittu samaa asiaa? Onko metodologisia eroavaisuuksia?

10.3 Onko tutkimuksessa pohdittu tuloksien yleistettävyyttä erilaisissa asetelmissä tai erilaisilla potilasryhmillä?

10.4 Vihjasiko tutkimus tai ottiko huomioon muita tärkeitä tekijöitä, jotka vaikuttivat valintaan tai päätökseen. (kustannusten jakauma ja vaikuttavuus tai relevantit eettiset kysymykset)

10.5 Pohdittiinko tutkimuksessa implementaatiosta, kuten suositellun ohjelman käyttöönotosta ottaen huomioon taloudelliset ja muut rajoitukset. Ja onko mahdollista käyttää vapautuneita resursseja joihinkin muihin hyödyllisempiin käyttötarkoituksiin.

10.6 Onko epävarmuuden merkitys päätöksenteon kannalta tutkittu sisältäen jatkotutkimusaiheet?

4 TULOKSET

4.1 Moraalinen stressi ja eettiset haasteet

Henkilökunnan mukaan potilaalle aiheutuvat haitat aiheuttavat moraalista stressiä ja eettisesti pulmallisia tilanteita. Haastattelussa tuli ilmi, että uusien syöpälääkkeiden tutkimuksessa henkilökunnan tulee omaksua ja ymmärtää uutta tietoa esimerkiksi lääkkeen sivuvaikutuksista ja osata ohjata niistä myös potilaita. Tämä aiheuttaa henkilökunnalle ammatillista painetta ja moraalista stressiä. Potilaan ohjaamisen lisäksi haastateltavien mukaan muun hoitohenkilökunnan tiedottaminen tutkimuksesta on tärkeää potilasturvallisuuden vuoksi. Henkilökunta toi esiin, että potilaan haittatapahtumat hoidetaan päivystyksessä ja osastoilla, joissa ei välttämättä ole tietoa tutkimuksesta, jossa potilas on tutkimuspotilaana.

”...jos se lääke on niinku uus, eikä siitä oo tietoo, ni sitä ei välttämättä osaa ohjata potilaalle esimerkiks niitä sivuvaikutuksia yhtä hyvin ku semmosesta joka on tuttu...” H6

Haastattelussa henkilökunta kertoi, että potilaiden valinta tutkimukseen aiheutti moraalista stressiä ja eettisiä pulmia. Henkilökunnan mielestä moraalista stressiä aiheutti potilaan haittatapahtumat ja jos potilas joutui keskeyttämään tutkimuksen niiden vuoksi. Lisäksi henkilökunnan mielestä tutkijalle aiheutui syyllisyyttä siitä, että oli rekrytoinut potilaan mukaan tutkimukseen, jos potilas koki tutkimuksessa mukana olemisen rasittavaksi erilaisten haittojen vuoksi,

”...osahan tippu jopa pois, koska oli niin monta haittatapahtumaa...ni kyllä sitä sit vähän pohti, että oliko potilasvalinta virheellinen ja saatoin mennä tarkistamaan niinku inkluusiokriteerit...tutkimuksessa olevista potilaista siitä otti isommat paineet, jos niistä tuli drop autteja ihan siis säädösten mukaisesti tai potilas koki tutkimuksen raskaana ja valitti käynneillä, et on tää aika rankkaa, ni sit se tuntu vähän pahalta, et mä olen tän potilaan potilaalle tarjonnu tän tutkimuksen...” H2

Haastatteluissa tuotiin esiin, että moraalinen stressi koettiin enemmän tutkimukseen liittyvänä ja eettinen pulma potilaaseen liittyvänä haasteena. Henkilökunta koki eettisenä pulmana sen, että potilaalle on tutkimuksesta enemmän haittaa kuin hyötyä, mutta tutkimusta potilaan kohdalla silti jatketaan.

” ...mä näen ehkä tän moraalisen stressin just tässä sen tutkijan kannalta enemmän, miten hän sen tutkimuksen näkee ja eettiset pulmat, miten sen osallistujan roolin niinku näkee, vaikka totta kai itsekin miettii sitä, et olenhan mä nyt eettisesti arvioinut oikein...eettiset pulmat et hän katsoo et osallistujalle ei tulis niinku hankaluuksia. ” H2

Haastattelun mukaan tutkimuslääkeen haittavaikutusten koettiin vaikuttavan negatiivisesti vakavasti sairaan potilaan elämänlaatuun. Henkilökunnan mielestä osa potilaista tunnistaa tutkimuslääkkeeseen liittyviä haittoja itsekin ja osaa niistä kertoa henkilökunnalle. Lääkkeisiin liittyvien haittavaikutusten lisäksi henkilökunnan mielestä tiheät tutkimusseurantakäynnit ovat potilaalle haitta siinä vaiheessa, kun vointi heikkenee lääkityksen haittavaikutusten vuoksi. Toisaalta tutkimuksen loputtua henkilökunnan kokemuksen mukaan potilaat kokevat jäävänsä tyhjän päälle kontrollikäyntien harvenemisen ja loppumisen myötä.

” ...hän tulee joka tappauksessa sairauteensa menehtymään niin sitten ne haittavaikutukset voi olla niin isot et se jäljellä oleva elämänlaatu on niin huono...” H9

”...ku se tutkimus loppuu, ni moni kokee sen, että jää niinku tyhjän päälle...” H7

Haastateltavien mukaan lääkäri arvioi tutkimuksen hyötyä potilaan kannalta. Henkilökunnan mukaan tutkimuksen tulisi olla potilaan kannalta mahdollisimman turvallinen ja aidosti potilaalle hyödyllinen. Henkilökunta toi esiin myös, että potilaiden altistaminen tutkimukselle, jonka hyödyistä on epävarmuutta, aiheuttaa eettisen pulman. Kuitenkin tutkimuksen hyödyistä ja haitoista on epävarmuutta. Haastatteluaineiston perusteella lääketutkimukset koetaan olevan potilaille ja yhteiskunnalle hyödyllisiä, mutta tutkimukseen osallistuvalla potilaalla hoidollinen hyöty on vähäistä ja tulevaisuudessa syöpää sairastavat potilaat hyötyvät tutkimuksesta enemmän.

” Jos mä lähtisin ihan siitä, kun miettii, että mihin tutkimukseen lähtee...että se on tietysti mahdollisimman turvallinen.” H2

”Eettiset pulmat, et ne oli just tätä et se potilaan hyvinvointi ja että toivoisin, että tästä tulis hyvät tulokset, että ne potilaat todella hyötyis sitte siitä ja sitähän sinä et voi niinku etukäteen tietää.” H2

Henkilökunta koki haastattelun perusteella, että epävarmuus potilaan kompetenssistä aiheuttaa moraalista stressiä. Henkilökunnalle jää epävarmaksi, onko potilas ymmärtänyt kaikki tutkimukseen liittyvät hyödyt ja haitat. Haastattelujen mukaan potilas luottaa lääkärin arvioon tutkimuksen hyödystä potilaalle, mutta lääkäri kokee potilaan aseman ja tutkimuksen hyödyn epävarmuuden eettisesti pulmallisena.

” No just se semmonen pohdinta niistä hyödyistä ja haitoista ja sitten vähän niinku se stressi siitä, että ymmärtääkö se potilas ne asiat kaikki ja onko hänelle kerrottu ne kaikki sillai, että hän on oikeesti ymmärtäny ja saanu valita ja mieltä.” H6

Tutkimuslääkkeen koetaan olevan joskus potilaalle niin sanotusti viimeinen oljenkorsi, mikä asettaa potilaan vaikean päätöksen eteen. Eettinen pulma syntyy henkilökunnalle siitä, että tutkimushoidot ovat usein rankkoja potilaalle eikä hyötyjä ja haittoja tunneta.

” ...se hoito sille potilaalle siinä tutkimuslääkkeellä on niin sanotusti semmonen vähän niinku viimeinen vaihtoehto eli niinkö on kokeiltu jo monenlaista hoitoa ja sitte joku uus lääke, joka on tutkimuksen alla, ni sitäkin vielä kokeillaan. Ni sitte mieltii sitä, että oisko niinku parempi olla kokeilematta, kun ei tietenkään voi tietää, että onko siitä hyötyä vai haittaa potilaalle ...Ni semmonen eettinen pulma usein niinku oli mitä ite mielti.” H6

Eettinen pulma on henkilökunnan mielestä se, että aktiivisia tutkimushoitoja jatketaan siitä huolimatta, että odotettavissa oleva elinikä ei ole kovin pitkä. Toisaalta haastatteluissa tuli esiin, että tutkimuksessa mukana oleminen tuo turvallisuudentunnetta potilaalle ja pelkästään hoidetuksi tuleminen tutkimuksen kautta tekee potilaat onnelliseksi.

” ...lääkäri on arvioinu et tästä voi olla minulle hyötyä tai niin ne niinku luottaa vanhat ihmiset varsinki hirmu paljon siihen lääkärin mielipiteeseen.” H6

“...toisethan taas kokkee sen turvalliseks...hyö tulee esimerkiks sytostaattihoitoon, ni heil on aina lääkäri. Se on turvallista. On koko ajan kontrollin alla.” H7

Lisäksi haastatteluaineiston perusteella tulee ilmi, että tutkimuksen tekeminen on henkilökunnalle hyödyllistä. Henkilökunta saa olla mukana tekemässä näyttöön

perustuvaa hoitotyötä ja kehittää omaa osaamistaan tutkimuksen kautta. Tutkimuksen tekeminen koetaan etuna ja se tuo toivottua vaihtelua ja positiivista haastetta omaan työhön.

”...se antaa niinku semmosta uutta näkökulmaa siihe omaanki työhö ja et on itekki niinku paljo terhakkaemmin ja aktiivisemmin siinä mukana, että ja kehittää samalla sitä omaakin tietämystään ja sitä potilaan hoitamista ” H8

4.2 Hyötyjen ja haittojen arvioiminen syöpälääketutkimuksessa

4.2.1 Tutkimuksen hyödyt

Henkilökunnan haastatteluissa tuli esille, että potilaat toivovat itselleen hyötyä tutkimuksesta. Lisäksi potilaat toivovat henkilökunnan mukaan sekä ovat kiinnostuneita uusista hoitomenetelmistä ja saavansa vaikuttavaa hoitoa tutkimuksessa. Henkilökunnan mielestä potilaat osallistuvat tutkimukseen, koska saavat taloudellista hyötyä ja tiiviimmät seurantakäynnit sekä siitä saattaisi olla hyötyä muille potilaille tulevaisuudessa. Henkilökunnan mielestä potilas arvioi onko tutkimuksesta itselle hyötyä sekä arvioi, ettei tutkimuksessa ole itselle merkittävää haittaa. Haastattelujen perusteella henkilökunnan mielestä potilaat hyväksyvät tutkimuksen haitat, jos voivat saada vähänkin hyötyä. Osalle potilaista tutkimus on henkilökunnan mielestä viimeinen oljenkorsi, eikä mitään menetettävää ole. Osa iäkkäämmistä potilaista luottaa henkilökunnan mukaan lääkärin arvioon tutkimuksen hyödyistä ja olettavat tutkimukseen osallistumisen olevan itselle hyödyksi, koska lääkäri on sitä ehtottanut.

”...tämä voi olla niin sanottu se viimeinen vaihtoehto, ni kyllä hyö niinkun ymmärtää sen ja toivoovat tavallaan, että siitä ois sitten myös hyötyä...” H5

”...potilaat myöski hyväksyy...käytännös melkein mitä tahansa haittaa, sillä ajatuksella, että tää mahdollisesti hyödyttää...” H11

”...kyllähän sinä lääkärinä tiedät...että jos lääkäri kysyy tutkimukseen niin kyllä se lääkäri silloin tietää, että se on hyvä asia ja siitä vois olla hyötyä.” H1

Henkilökunta tuo haastattelussa esiin, että on epävarmaa, hyötyykö potilas tutkimuksesta. Henkilökuntaa huolestutti, olisiko potilaan elämänlaatu parempi ilman tutkimusta, koska hyötykin on epävarmaa. Toisaalta henkilökunta ajattelee tutkimuksesta olevan hyötyä potilaalle. Henkilökunnasta osa tuo esiin, että yksittäisen potilaan absoluuttista hyötyä on vaikea arvioida ja tutkimuksen hyöty tulee esiin isossa potilasjoukossa, mutta osa kertoi, että potilaan hyödyn voi mahdollisesti arvioida. Henkilökunta toi haastattelussa esiin, että osassa tutkimuksista potilaita valittiin testeillä, joilla tarkastettiin, olisiko potilaalla mahdollisuus hyötyä tutkimuksesta. Henkilökunnan mukaan potilas voi hyötyä tilastollisesti aktiivisessa tutkimushaarassa, jos tutkimuslääkkeellä on suuri merkitys. Henkilökuntaa mietitytti tutkimuksissa aktiiviseen ja kontrollihaaraan potilaiden valikoituminen satunnaisesti ja aktiivihaaran saama hyöty koettiin epäreiluksi kontrolliryhmässä olevien kannalta. Haastatteluissa tuotiin esille myös, että on epäeettistä jatkaa tehotonta hoitoa potilaalla, joka ei tutkimuslääkkeestä hoidollisesti hyödy.

” Että oisko parempi niinku jätettäs koko tutkimus, et jos siitä on niinko se hyöty epävarmaa, et se potilaan jäljellä oleva elinaika oisko laadukkaampaa ilman sitä raskasta hoitoa sitte kuitenkin.” H6

” ...jos sattuu olemaan niin, et sillä lääkkeellä...on suuri merkitys ja sattuu siihen ryhmään joka saa sen aktiivisen hoidon siellä niin sillonhan siitä potilas saattaa ihan tilastollisesti hyötyä.” H11

Haastattelujen perusteella potilaille kerrotaan hyödyn epävarmuudesta hyvin rehellisesti niin suullisesti kuin tutkimustiedotteilla kirjallisesti. Henkilökunta kokee epävarmuuden tutkimuksen hyödyistä, valheellisena toivon herättämisenä, koska hyötyä ei voi potilaalle luvata.

” ...tiedotteessa usein sanotaan...että emme voi taata, että saatte tästä tutkimuksesta hyötyä. Kylse pitää vielä sanoa erikseen, että voi olla, että ei vaikuta ollenkaan tautinne hoitoon ja palaamme entisiin hoitoihin tai muihin hoitoihin, et sitä täs koko ajan seurataan, että jos niin käy ni meil on kriteerit tässä tutkimuksessa minkä mukaan teijät otetaan tutkimuksesta pois. Et on epäeettistä jatkaa tehotonta hoitoa...” H2

Haastattelun henkilökunnan mielestä potilaat ymmärtävät sen, että tutkimuksen hyöty on epävarmaa. Henkilökunnan mukaan potilaat ymmärtävät, että tutkimuslääkkeiden tehoa testataan tutkimuksien avulla, eikä lääkkeen tehosta ole varmuutta. Lisäksi henkilökunta kokee, että potilaat myös ymmärtävät mahdollisuuden, että potilas itse ei saa tutkimuksesta hyötyä vaan siitä hyötyvät muut potilaat tulevaisuudessa.

”...suurin osa varmasti ymmärtää sen, jos kerran tehään tutkimus, ni eihän silloin voi kellekään luvata, että tästä on hyötyä.” H1

Henkilökunnan haastatteluissa tuli esiin, että potilaat hyötyvät tutkimuksen tiiviistä seurannasta. Henkilökunnan mielestä potilas hyötyy tiiviimmästä seurannasta siten, että potilas tapaa lääkäriä ja tutkimushoitajaa useammin kuin tavallisen hoidon aikana. Lisäksi potilaat saavat hyötyä myös erilaisista seurantatutkimuksista, kuten verikokeita ja kuvantamistutkimuksia enemmän kuin tavallisen hoidon aikana. Haastatteluissa mainittiin, että potilaalle on hyötyä myös mahdollisuudesta ottaa helposti yhteyttä tutkimushoitajaan haittojen ilmaantuessa. Henkilökunta koki potilaan tiiviimpien seurantakäyntien tuovan potilaalle turvallisuudentunnetta ja henkistä tukea.

”...hyö on ehkä tarkemman kontrollin alla, kun niin sanotusti pelkissä hoidoissa kävijät...kuvantamistutkimuksia ja sitte lääkäri on joka kerta...onhan siitä potilaalle hyötyä.” H5

”...tavallaan se potilas vähän niinkö hyötyy siitä, et se kuuluu siihen tutkimukseen niitten haittojen kanssa...helppo yhteys aina soittaa niistä haitoista.” H3

Haastatteluaineiston perusteella henkilökunnan mielestä potilaat saavat tutkimuksesta myös taloudellista hyötyä, kuten maksuttomia vastaanottokäyntejä, kahvikuponkeja ja korvauksia matkoista ja pysäköintimaksuista. Henkilökunta koki, että taloudelliset hyödyt ovat kannustimia tutkimukseen osallistumiselle ja ne helpottavat potilaan matkustamista tutkimuskäynneille voinnin heikentyessä. Lisäksi potilaat hyötyvät saamastaan informaatiosta sekä luottamuksellisesta ja pysyvästä hoitosuhteesta tutkimushoitajaan ja -lääkäriin. Tiivis potilas-lääkärisuhde on henkilökunnan mielestä ainoa varma, mutta sitäkin merkittävämpi hyöty potilaalle tutkimuksessa. Henkilökunnan mukaan potilaan oma aktiivisuus tutkimuksen aikana hyödyttää potilasta ja lisäksi hän

tekee myös yhteiskunnallisesti hyvän teon. Henkilökunta kokee, että potilas saa parempaa palvelua ja hoitoa tutkimuksessa kuin tavallisessa hoidossa. Henkilökunta kertoi, että tutkimuslääkkeen hoidolliset hyödyt sairauden kannalta selvisivät myöhemmin vastearviokuvauksessa. Parhaimmassa tapauksessa henkilökunnan mielestä potilas saa tehokasta hoitoa ja tutkimuslääkkeellä on toivottuja vaikutuksia eli syövän eteneminen pysähtyy ja syöpäkasvain pienenee ja muita sairauden hoitoon liittyviä positiivisia vaikutuksia. Toisaalta kuitenkin haastatteluissa tuli ilmi, että tutkimuksen hyöty potilaalle koettiin melko vähäisenä, mutta potilas saa henkisesti rauhallisemman mielen, kun tietää olevansa hyvässä hoidossa.

”...potilaat ni nehä ite iha ja sannoo että no että ihan täälleen, että minähä hyödyn tästä silleen, että minua hoidetaan tehokkaammin ja uusilla uusilla tuota menetelmillä ja.” H8

”...saa semmosen rauhallisen mielen siitä ja sen luottamuksen siihe, että nyt ollaan hyvässä hoidossa...” H10

”Mut et suurin osa arvostaa sitä, että on pysyvä potilas-lääkäri suhde ja se on näissä tutkimuksissa pääsääntöisesti...ainoa hyöty jonka voi niinku sanoa, että tämän varmasti saat...” H11

4.2.2 Tutkimuksen haitat ja riskit

Henkilökunnan haastattelun perusteella kliinisissä syöpälääketutkimuksissa potilas altistuu lääkkeen haittavaikutuksille. Henkilökunnan mukaan erityisesti uusien tutkimuslääkkeiden kohdalla haittavaikutukset koettiin erilaisiksi kuin tavanomaisissa sytostaattihoidoissa ja vielä osin tuntemattomiksi, koska niistä ei ollut kokemusta laajalti. Henkilökunnan kokemuksen mukaan kuitenkin kolmannen vaiheen kliinisissä syöpälääketutkimuksissa tutkimusäyttöä oli jo saatu tuhansilla potilailla, jonka ansiosta haittavaikutusprofiili oli jo hyvin tiedossa. Henkilökunta kuvaa, että haittavaikutukset voivat olla yllättäviä ja kuoleman riski on myös olemassa. Henkilökunnan mukaan tavanomaisia haittoja ovat allergiset reaktiot, mutta vakavia elvytystä vaativia haittavaikutuksia tulee harvoin. Haastattelujen mukaan epävarmuutta haittavaikutuksille tuo tutkimusasetelmat esimerkiksi sokkouttaminen. Haastattelussa tuli esiin, että haittavaikutuksia tulee niin tutkimuslääkkeistä kuin tavallisista lääkkeitäkin eikä kaikki lääkkeet sovi kaikille potilaille. Haastatteluaineiston perusteella jonkun haittatapahtuman

riski voi nousta tutkimuksen edetessä ja sen myötä tutkimuksessa tehdään muutoksia, kuten muuttamalla lääkkeen annostusta ja tutkimustiedotteita päivittämällä. Henkilökunnan mielestä osa potilaista osallistuu tutkimukseen, koska siitä ei ole itselle haittaakaan.

”...jos miettii niinku syöpähoitoja esmes sytostaattihoidoja, ni kyllähän niihin aina liittyy haittavaikutuksia...syöpä on paha sairaus ja ne lääkkeetki on sillä tavalla hankalia...”
H1

”...tutkimuksessahan voi tulla mitä tahansa yllätyksellistä. Me tutkitaan valmisteita, joilla ei ole myyntilupaa ja voi joutua teho-osastolle jonku haittavaikutuksen takia.” H2

”...ja siinä opittiin sit jo kesken kaiken sen tutkimuksen et annos on liian suuri et sitä pitää pienentää ja sit ne joutu muuttaa sen potilastiedotteen jonne pantiin se oikeen kookkaalla se riski tässä sydän sydäntapahtumissa.” H8

Tutkimushaastatteluisissa henkilökunnan mukaan lääkäri ja tutkimushoitaja kertovat tutkimuksen haitoista, sivuvaikutuksista ja riskeistä potilaalle rehellisesti. Haastattelussa tuli esiin, että potilaille kerrotaan myös se, että kaikkia haittoja ei tiedetä ja että odotettavissa olevista haitoista kerrotaan kaikille potilaille, vaikka kaikki ei niitä saa. Henkilökunnan mukaan potilaalle kerrotaan, että hyöty-haittasuhde ei ole tiedossa ja tuleva haitta voi olla merkittävä sekä toisaalta tutkimuslääke voi olla tehoton ja tutkimus keskeytetään sen vuoksi. Henkilökunnan kokemuksen mukaan haitoista kerrotaan niin suullisesti kuin kirjallisestikin niitä käydään läpi ja kerrataan yhdessä potilaan kanssa. Henkilökunnan mukaan potilaalle kannattaa kertoa tutkimukseen liittyvät haitat, kivut, riskit ja muutkin tutkimuksen tuomat rasitteet. Haastattelun perusteella tutkimuspotilaille kerrotaan haitoista ja niiden riskeistä ja todennäköisyyksistä ymmärrettävästi, koska potilaat eivät niitä muuten ymmärrä.

”...mitä ylimäärästä, että mitä niinku rasitetta tästä tutkimuksesta teille on. Niin se on tärkeetä, et se on etukäteen nostettu esille.” H2

”Ja nää todennäköisyydethä on suuremmalle osalle ihmisistä täysin ufojuttuja. Ihmiset ei ymmärrä suhteellista ja absoluuttista hyötyä tai haittaa tai niitten eroa vaan se on kanssa

väännettävä ihan rautalangasta, että ku sulla on kymmenen ukkoo tässä ni todennäköisesti yks niistä ukoista sen haitan saa ja yheksän ei saa. Et se pittää sit ihan ihan avata.” H11

” ...ja sitte, jos me tiedetään, et on kyseessä semmonen molekyyli, niinku usein näissä faasi kolmosissa tietenkä on, jota on jo käytetty ja tiedetään, et siihen liittyy määrättyjä riskejä, ni totta kai ne riskit pitää sieltä ihan avata mitä ne on oikeesti, et potilas ymmärtää ja mitä suuruus luokkaa se riski on minkä tyyppistä sanotaanko nyt vaikka tuleeko sydänriskiä mikä sen todennäköisyys et se tulee.” H11

Henkilökunnan haastattelujen perusteella haittatapahtumista ei kaikilla ollut kokemusta eikä niistä ollut puhetta työpaikalla eikä kuolemaan johtavista haittatapahtumista eikä kuoleman ja vammautumisen riskeistä puhuttu potilaalle. Toisaalta osa henkilökunnasta koki, että kuoleman ja vammautumisen riskistä puhuttiin potilaalle ja lisäksi tutkimustiedotteissa kuoleman riski on kerrottu. Henkilökunnan mielestä potilaille on luonnollisempaa puhua kuolemasta kuin vammautumisen riskeistä.

” No ei osastolla ei tällösiä tilanteita (haittatapahtumia) oikee oo. En tiiä sit minkä verran sitte näistä ylipäätään puhutaan.” H4

Tutkimushaastatteluiden perusteella tutkimuslääkkeen aiheuttamina haittavaikutuksina potilaalle voi tulla muun muassa neutropeniaa, veriarvojen heikkenemistä, iho-oireita, hiustenlähtöä tai neuropaattisia oireita sekä allerginen reaktio, erilaiset infektiot, sytopenia ja uupuminen ovat tavanomaisia oireita. Henkilökunnan haastatteluiden mukaan osalle potilaista joutuu sairaalahoitoon haittojen vuoksi ja tutkimuksesta on tullut niin paljon haittoja, että tutkimus on jouduttu heidän kohdallaan keskeyttämään.

” Joo esimerkiks, jos on tätä veriarvot huononee, voi tulla neutropeniaa tai jos on hiuksienlähtöä tai jossain aineessa oli jotain iho-oireita saatto tulla tai neuropaattisia ni kyllä ne kerrottiin, että mitä voi tulla senkin takia, että potilas sitten niinko ossaa yhittää, että tää johtuu siitä ja ossaa informoija, että nyt on tullu tällästä ja tällästä että kyllä mä koin, että niistä kerrotaan avoimesti.” H6

” No siis syöpälääkkeistähän näissä niin sanotuissa vanhoissa syöpälääkkeissä tavanomaiset haitat on ne infektioriskit, sytopeniariskit, uupumus on aina semmonen

merkittävä haitta sairaalahoidon riski tietenkin se et joutuu sairaalaan niitten hoitojen välillä...” H11

Henkilökunnan mukaan potilaille saattaa tulla myös psyykkistä haittaa tutkimukseen osallistumisesta, kuten stressiä ja jännitystä sekä pelkoa haittavaikutuksiin ja riskeihin liittyen.

” Tietysti henkinen stressi sitä se on semmone asia, mikä on vaikee, että stressaako se kuitenkin niillä tutkimuskäynneille tulo enemmän kuin tavalliselle vastaanottokäynneille tulo. Et sitä on varmaan vähän tutkittu. Potilaat ei yleensä tuo sitä ilmi. Jotkut ehkä sanoo et kyl nää jännittää kovasti ku tää lääke uutta, et mitä reaktioita tulee ja et osa ehkä niinku henkisesti voi stressaantua enemmän niistä kuin vastaanottokäynneistä.” H2

Haastattelussa tuli esiin myös, että potilaalle tiiviit seurantakäynnit voivat olla myös haitta niin ajan käytön suhteen kuin taloudellisestikin. Henkilökunta toi esiin, että potilas joutuu käyttämään omaa aikaansa ja näkemään vaivaa tullakseen tutkimuskäynneille. Haastattelujen perusteella taloudellista haittaa tulee matkakustannuksista ja lääkekustannuksista. Henkilökunta toi esiin, että tutkimuksen aikana potilas altistuu lisäksi enemmän säteilylle ja invasiivisille toimenpiteille, kuten verikokeille ja kivulle kuin tavallisessa hoidossa. Henkilökunta kertoi myös, että potilaalle voi tulla myös haittoja, jotka tulevat lääkärillekin yllätyksenä eikä kaikkia pitkän aikavälin haittoja tunneta muutenkaan, josta pitää kertoa potilaalle.

” Ajan käyttö tietysti sillei, että voi olla ylimääräisiä käyntejä tänne...on niinku useimpia verikokeita...tulee kipua tai just niinkö jouvutaa ottaa useemmin...” H3

Tutkimushaastattelun perusteella kolmannen vaiheen tutkimuksissa kuoleman riski on epätodennäköisiä ja on eliminoitu pois eikä vammautumisen riski ole myöskään relevantti. Henkilökunnan mukaan aikaisempaan näyttöön perustuvat haittatapahtumien riskit ja niihin liittyvä kuoleman riski kerrotaan potilaalle.

” ...sillonku tehdään kliinistä tutkimustyötä sairaalatasolla, niin se on pääasiassa faasi kolmosta elikkä niitten lääkkeisiin liittyvät tämän tyyppiset riskit on kyllä eliminoitu suurella todennäköisyydellä pois.” H11

” Vammautumista näissä se on äärettömän harvoin relevantti asia näissä asioissa.” H11

” Toki esimerkiksi silloin kun puhutaan jostakin semmosesta lääkkeestä, jossa tiedetään, että aikasempien tutkimusten perusteella, et siihen sisältyy merkittävä infektioriski, ni kyllä sitte mainitsen sen että infektiot joskus voi olla erittäin hankalahoitosia ja pahimmillaan johtaa kuolemaan. Et se pitää kyllä sitte sanoa siellä.” H11

Henkilökunnan haastatteluiden mukaan potilaalle on tärkeää kertoa haittavaikutuksista, jotta potilas ei tulkitse niitä esimerkiksi hoitovirheiksi. Henkilökunnan mielestä potilaat tiedostavat, että kaikkia haittavaikutuksia ei tunneta ja sen myötä tietämättömyys on potilaalle myös riski. Henkilökunnan mukaan haittavaikutuksista kerrotaan myös kirjallisen tiedotteen lisäksi myös suullisesti potilaalle ymmärrettävästi. Henkilökunnan kokemuksen mukaan potilaat ovat hyvin tietoisia haittavaikutuksista ja tunnistavat niitä itsekkin sekä potilaat ymmärtävät kerrotut haittavaikutukset yksilöllisesti. Toisaalta henkilökunnan mielestä potilaat saattavat olettaa, ettei tutkimuslääkkeestä ole haittoja vaan potilailla on hätä syöpäsairaudesta ja sen vuoksi lähtevät mihin tahansa saadakseen hoitoa. Toisaalta henkilökunnan mielestä potilas saattaa kokea tutkimuslääkkeen riskit suurempina kuin tavallisen hoidon riskit.

” Mä mieluummin sanon, että ymmärsittehän, että tässä tiedotteessa lukee, että voi tulla yllättäviä haittavaikutuksia, joita me emme tiedä...Sen mä usein sanon suoraan, että nää ei oo hoitovirheitä, että tällä suostumuksella suostuu myös niinku tähän...mä aina sanelen sinne, että on erikseen käyty läpi mahdolliset riskit ja että ne on ymmärretty ja potilas tai että potilas tai tutkittava ne ymmärtää.” H2

” ...se vähä riippuu tietysti, mikä vastaanottokyky on ihmisellä, että toiset on hyvinkin tarkasti muistaavat kaikki ja pannevat mieleensä mut sit toisilla se mennee kyllä nii ohi että se on se vastaanottokyky meillä ihmisillä nii erilainen.” H9

” Et sit ei se enää se tutkittava sitä osaa itse siinä miettiä, että onko ne riskit niin kohtuuttomia, et uskallanko lähtee, kun on hätä taudista, joka tappaa ni sitä lähtee melkein mihin vaan.” H2

Henkilökunta tuo tutkimushaastatteluissa esiin, että rekrytoitaessa potilaita henkilökunta pohtii eettiseltä kannalta, altistuuko potilas tutkimuksessa kohtuuttomille riskeille. Haastatteluissa tuotiin esiin, ettei tiedetä, miten kunkin potilaan elimistö reagoi lääkkeisiin, eikä voi tietää, millaiseen kuntoon potilas tutkimuksen aikana menee. Myöskin henkilökunnan mielestä uusien lääkkeiden aiheuttamien haittojen tunnistamisessa on epävarmuutta. Henkilökunnan mukaan potilaille kerrotaan, ettei potilas välty haitoilta ja että potilaan tulee kertoa haitoista henkilökunnalle.

”...altistetaanko hänet kohtuuttomille riskeille. Se on sen eettistä pohdintaa just sille tutkijalle, joka rekrytoi ja valkkaa ne potilaat, että altistaako kohtuuttomille riskeille, siitähän se jo lähtee.” H2

”Ko meillä on siis semmosia, mitkä ei oo meille niin tunnettuja lääkkeitä ja tavallaan sitte niitten ne haitat poikkeaa niin paljon...sytostaattien haitoista et tavallaan, että tunnistetaanko me ne ajoissa ne haitat, jos siellä on tota tekeytymässä jotain niinkö vakavaa.” H3

Haastattelujen perusteella potilaat kuitenkin pelkäävät kertoa haitoista henkilökunnalle, koska luulevat joutuvansa pois tutkimuksesta ja jäävänsä ilman hoitoa, vaikka todellisuudessa kaikki haitat eivät johda tutkimuksen keskeyttämiseen. Henkilökunta kertoi, että haittojen ilmoittamisesta on annettu potilaille ohjeet, mutta kaikki eivät niitä noudata. Henkilökunnan haastatteluissa tuli ilmi, että haittavaikutuksia pystytään lievittämään erilaisin keinoin. Henkilökunnan mukaan haitoista tehdään kirjaukset ja haitoista tehtävät ilmoitukset työllistävät lääkäriä.

”...siin on se puoli, et jos mä ruppeen olemaan yhteyksissä ni mut kohta heitetään pihalle tästä tutkimuksesta ja sit mä en saa taas lääkettä mittää ja.” H7

”...et kaikkeen on sitte olemassa joku tapa miten niitä saahaan vähennettyä annosta pienentämällä, hoitosykliä pitentämällä tai jotaki lääkettä lissäämällä tai muuten näin...” H8

”...jos jollekki potilalle tuota tulee sit jotain haittoja ja joutuu tekee paljo ilmoituksia, ni sit tulee, että voi olipas työläs potilas...” H1

4.3 Tutkimuksen hyötyjen ja haittojen ristiriidat

Tutkimushaastatteluiden perusteella henkilökunnan mielestä potilaat osallistuvat tutkimukseen, vaikka tietävät niiden riskeistä. Henkilökunnan mukaan potilas osallistuu toimenpiteisiin, koska kokee sen olevan viimeinen oljenkorsi sairauden hoidossa. Henkilökunnan mielestä potilaan turvautuvat parantumisen toivossa ja epätoivoisena myös luontaistuotteisiin, vaikka ne ovat syöpähoidon aikana kiellettyjä eikä potilaat halua ymmärtää mm. toimenpiteiden riskejä. Lisäksi henkilökunnan kokemuksen mukaan potilaat hakeutuvat ulkomaille hoitoon, vaikka potilasta tiedotetaan riskeistä, potilas tekee päätöksensä itse.

” ...potilaat ei enää ees siitä toimenpiteestä hyödykkään, mutta aattelevat, että se semmonen vähän niin ku viimeine oljenkorsi, et se on pakko tehä.” H4

” ...luontaistuotehoitoja on meidänkin jotkut kokeilleet joskus, vaikka hyö tietäävät et ne ihan ehottomasti kiellettyjä, jos saapi samalla sytostaattihoitoja...” H5

” Tai sitten tai sitten lähetään ulkomaille hakemaan jotaki hyvin erikoista hoitoo, että sitäki on oon kuullu, että on tehty. Et vaikka kuin on kerrottu riskit ja kaikki niin potilasha ite viime kädessä päättää mitä hän tekkee omalla elämällään.” H9

Henkilökunnan mielestä osa potilaista oli varovaisempia ja puntaroi tutkimuksen riskejä ja hyötyjä omalta kannaltaan eikä lähde mihin tahansa, koska tutkimukseen liittyvät haitat pelottavat. Haastatteluissa tuli esiin, että potilaiden riskinottaminen ei ole yleistä ja että se vaihtelee potilaskohtaisesti, mutta osa potilaista lähtisi mihin tahansa parantumisen toivossa. Toisaalta potilaat eivät henkilökunnan mielestä täysin ymmärrä tutkimukseen liittyviä riskejä. Henkilökunta arvioi kuitenkin, että potilaat lähtisivät lopulta mihin tahansa haittatapahtumien riskeistä huolimatta, koska toivo parantumisesta on potilaalle tärkeämpi ja siten potilas hyväksyy minkä tahansa riskin. Lisäksi henkilökunnan mielestä toivo on merkittävässä roolissa, koska potilaan mieltään riskin todennäköisyyden pienemmäksi kuin toivon todennäköisyyden ja potilas mitätöi jopa kuoleman riskin ja toivon osuus potilaan mielessä korostuu.

” ...kuka on lähteäkseen, se kyllä lähtee niihin mukkaan vaik ois miten isot riskit.” H8

”...toivo on siinä niin merkittävässä roolissa...aivan olematonki toivo riittää siihen, että sen riskin tavallaan mieli kääntää niin päin et sen riskin todennäköisyys on oleellisesti pienempi, ku sen toivon todennäköisyys.” H11

Henkilökunnan mielestä lääkäri informoi potilaita tutkimukseen liittyvistä riskeistä. Lisäksi henkilökunnan mielestä potilaita tulisi informoida omasta vastuusta omien valintojensa suhteen, kuten luontaislääkkeistä tai muihin vaihtoehtoiisiin hoitoihin liittyen. Henkilökunnan mukaan potilaalle aiheutuvat haitat herättävät keskustelua henkilökunnan kesken.

”Mut se tieto on miusta se et se pittää potilaalle kertoo niin selvästi et hän ymmärtää sen varmasti, että ja vastuu on hällä itellä, et jos hän jotaki käyttää muutaku mitä on lääkäri määränny.” H9

Tutkimushaastatteluissa henkilökunta toi esiin, että kliinisen syöpälääketutkimuksen edetessä voidaan havaita, että tutkimuksesta ei ole potilaalle hyötyä ja potilaan vointi saatta muuttua huonommaksi. Henkilökunnan mukaan potilaan mukana oleminen tutkimuksessa ei ole tällöin järkevää, vaan potilas vetäytyy tutkimuksesta. Toisaalta henkilökunnan kokemuksen mukaan potilaan omaiset saattavat vaatia potilaalle lisää hoitoja, vaikka potilaan voinnin kannalta syöpähoidoista olisi enemmän haittaa kuin hyötyä. Henkilökunta kertoi, että potilas ei saata itsekään ymmärtää, että hoidoista on enemmän haittaa kuin hyötyä, mutta potilaan saamia hyötyjä ja haittoja arvioidaan tutkimuksessa.

“...se on omaisille niinku kovempi pala...hyö vaatiivat...et jatkettas syöpälääkkeitten hoitoja raskaita hoitoja eivät sitte ymmärrä sitä, et niistä on enemmän haittaa ku hyötyä.” H4

Haastattelun perusteella hoitavan lääkärin ollessa tutkijalääkärin roolissa on mahdollista, että lääkäri havaitsee paremmin muutokset potilaan voinnissa ja ottavat rohkeammin tutkimuksesta vetäytymisen mahdollisuuden puheeksi potilaan kanssa. Henkilökunnan mielestä oman lääkäri ollessa tutkijan roolissa potilas saattaa motivoitua ja sitoutua tutkimukseen paremmin sekä potilas saa parempaa informaatiota tutkimuksesta. Kaiken

kaikkiaan henkilökunnan mielestä potilas osallistuu tutkimukseen, koska saa siitä toivoa elämän jatkumisesta ja mahdollisuuden saada hoitoa.

” Tietysti jos se on oma lääkäri, ni sitte lääkärin oma tutkimus, ni sitte myös niinku uskaltaavat rohkeesti sanoo potilaalle, että sinun ei kannata olla tässä tutkimuksessa mukana, että eivät näe hyötyä siitä.” H4

Tutkimushaastatteluisissa tuli esiin, että tutkimuksen myötä potilaalle aiheutuvista haittavaikutuksista tulee eettinen ristiriita tutkimuksen ja tavallisen hoidon välille. Lisäksi henkilökunnan mielestä ongelmalliseksi koettiin epätietoisuus lääkkeiden vaikutuksista ja potilaan voinnin heikkenemisestä tutkimuksen aikana. Haastatteluiden perusteella tutkimus voidaan keskeyttää potilaan voinnin heikkenemisen vuoksi, mutta potilaat pelkäävät joutuvansa keskeyttämään tutkimuksen, koska jäisivät tyhjän päälle. Henkilökunta toi myös ilmi, että lääkärikin voi pettyä tutkimuslääkkeen tehottomuuteen.

” ...siinä tutkimuksen edetessä, jos käy ilmi, et on pal mahdollisesti paljon siitä lääkkeestä johtuvia ongelmia sivuvaikutuksia, ni siinä sitte tulee se ristiriita.” H6

” ...tulee semmonen niinku pettymys hoidon vaikutukseen ni sit saattaa joutua niinku itseä ventiloimaan jonku kanssa, et oli niin pettyny siihen lääkkeeseen, että se ei ollukkaan tehokas.” H2

” ...ne pelkää, että nyt jos mä jotenki ruppeen huonosti voimaan ni mut heivataan tästä tutkimuksesta pihalle ja taas ollaan tyhjän päällä...” H7

Tutkimushaastatteluiden perusteella potilaalle kerrotaan tutkimuslääkkeen yleisimmistä haittavaikutuksista, mutta osa henkilökunnasta oli sitä mieltä, ettei pahimpia potilaalle aiheutuvia ongelmia ei mahdollisesti kerrota. Toisaalta henkilökunnan mielestä potilaat eivät ymmärrä, mitä haittatapahtumat tarkoittavat ennen kuin se sattuu omalle kohdalle. Lisäksi henkilökunnan mukaan tutkimuskäyntien määräkin voi yllättää potilaan.

” No kyllä ainakii niistä sivuvaikutuksista, mitä voi tulla ni kyllä niistä puhutaan...ne yleisimmät...Mutta nyt ei varmaan ihan sillai kaikkia niiku pahimpia vaihtoehtoja ihan välttämättä tuoda esille...” H6

4.4 Ongelmatilanteiden käsittelyn toimintatapa

Haastattelun perusteella henkilökunnan kesken oli ristiriitaa hoitajien ja lääkäreiden välillä näkemyseroista, koska hoitajat olisivat olleet valmiita lopettamaan tutkimukset ja hoidot potilaan kohdalla paljon aiemmin kuin lääkärit. Henkilökunta pohti, että olisiko potilaan elämänlaatu parempi ilman tutkimusta. Potilaille toivottiin haastattelun mukaan tuotavan aktiivisemmin esille mahdollisuutta vetäytyä tutkimuksesta ja kannustaa potilasta itsekin tuomaan omaa mielipidettä esiin, jaksako potilas olla tutkimuksessa mukana.

”...lääkärit tietysti halluuvat loppuun asti hoitaa...hoitajat ajattelee jotenki, että mikä on järkevää niinku potilaan, että hyötykö potilas...semmosta vähän ristiriitaa tuo.” H4

Henkilökunnan mielestä huonokuntoiselle potilaalle tutkimuksesta saattaa olla enemmän haittaa ja elämän loppuvaiheessa potilaan osallistuminen tutkimukseen on eettisesti kyseenalaista. Henkilökunta koki, että ongelmatilanteiden käsittely vaatii substanssiosaamista riittävästi, jotta pystyy arvioimaan tutkimuksen hyötyjä ja haittoja potilaan kannalta. Lisäksi henkilökunnan mielestä myös tutkimuksen ulkopuolellakin hoitojen lopettamisesta tehtävä päätös on henkilökunnalle haasteellinen eli sen tunnistaminen, milloin hoidosta on enemmän haittaa kuin hyötyä.

“...ja sitte pitää myöskin olla...substanssiosaamista et pystyy arvioimaan sitä tutkimuksen hyödyllisiä hyötyjä ja haittoja...” H11

4.5 Haittatapahtumien raportointi syöpälääketutkimuksessa

4.5.1 Haittatapahtumien tunnistaminen

Kirjallisuuskatsaukseen perustuen tässä luvussa kuvataan haittatapahtumien tunnistaminen ja niiden asteet. Lisäksi kuvataan haittatapahtumien kustannukset ja hyödyt sekä mittarit, jolla hyödyt on kerätty. Lopuksi kuvataan herkkyyssanalyysit, riskit ja todennäköisyydet sekä lopuksi, miten on raportoitu haittatapahtumien merkitystä tutkimuksessa. Liitteessä (Liite 5.) on kuvattu katsaukseen valitut tutkimukset ja liitteessä (Liite 6.) on kuvattu tutkimuksien sisällöstä erityisesti haittatapahtumiin liittyvät asiat, jotka on kuvattu tässä luvussa.

Suurin osa tutkimuksista (Carlson ym. 2008; Chen ym. 2015; Delea ym. 2007; Graham ym. 2016; Lawrence ym. 2013; Lewis ym. 2010 & Phippen ym. 2012) raportoi haittatapahtumia tyypeittäin taulukoissa sekä niiden määriä prosentteina. Yksi (Garrison ym. 2013) tutkimus raportoi haittatapahtumien kustannuksia tyypeittäin, mutta ei haittatapahtumatyyppien yleisyyttä. Parissa tutkimuksessa (Attard ym. 2015 & Maniadakis ym. 2007) ei kuvattu haittatapahtumia tyypeittäin eikä niiden esiintyvyyttä eikä kustannuksia.

Haittatapahtumien vakavuusasteista ovat maininneet tutkimukset (Attard ym. 2015; Carlson ym. 2008; Chen ym. 2015; Lawrence ym. 2013; Lewis ym. 2010 & Phippen ym. 2012), jotka ovat ottaneet huomioon 3-4 asteen haittatapahtumat. Usein oletuksena oli, että 3-4 asteen haittatapahtumat vaativat sairaalahoitoa ja vaikuttavat mahdollisesti sen myötä enemmän potilaan hyötyihin ja kustannuksiin. Vakavista haittatapahtumista mainitsi (Graham ym. 2016). Vakavat haittatapahtumat tulkitaan usein 3-4 asteen haittatapahtumiksi. Haittatapahtumien asteista tutkimuksissaan (Delea ym. 2007; Garrison ym. 2013 & Maniadakis ym. 2007) eivät maininneet mitään.

Haittatapahtumien tyyppejä ja niiden esiintyvyyttä raportoitiin melko hyvin kirjallisuudessa. Suositusten mukaisesti haittatapahtumien absoluuttinen riski, kuten esiintyvyys tai yleisyys tulisi olla kuvattuna tyypeittäin eri tutkimushaaroissa (Ioanniannidis ym. 2004, 786). Kehitettävää olisi haittatapahtumien tyyppien ja esiintyvyyden raportointitavan yhtenäistämisessä. Lisäksi haittatapahtumien terminä useimmiten käytettiin *adverse events*, joka on Ioannidisin ja työryhmän (2004)

suosituksen mukainen. Välillä termeinä käytettiin myös *toxicities tai harm*. Termit eivät kuitenkaan olleet erityisesti tämän tutkielman kiinnostuksen kohteena, mutta niissä voisi olla myös mahdollisuus kehittää yhtenäisempää raportointitapaa. Haittatapahtumien vakavuusasteita raportoidaan melko hyvin, mutta kaikki eivät niitä raportoi ja käyttävät erilaisia termejä. Kuitenkin suositusten mukaan haittatapahtumien vakavuusasteet tulisi mainita lääketutkimuksissa haittatapahtumien osalta (Ioanniannidis ym. 2004, 786).

4.5.2 Haittatapahtumien kustannukset

Haittatapahtumien keskimääräisiä kustannuksia on käytetty (Attard ym. 2015) tutkimuksessa. Haittatapahtumien hoidon keskimääräiset kustannukset on kerrottu haittatapahtumia kohdanneiden potilaiden prosenttiluvulla. Tiedot haittatapahtumien yleisyydestä perustuvat asiantuntijan mielipiteeseen. Kustannukset on joko hankittu Ontarion kustannuslaskenta viranomaiselta tai määritelty asiantuntijan ilmoittamien lääkkeiden kustannusten, lääkärikäyntien ja lisäresurssien mukaan. Haittatapahtumien kustannuksia ei ole eritelty haittatapahtuma tyyppien mukaan. Myös toisessa (Phippen ym. 2012) tutkimuksessa kustannukset perustuvat Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) tietoihin, josta on laskettu sairaalahoitoa vaativille akuuteille haittatapahtumille painotetut keskimääräiset kustannukset.

Yhdessä (Carlson ym. 2008) tutkimuksessa haittatapahtumien kustannukset on laskettu kertomalla haittatapahtumien määrä yhden haittatapahtuman kustannuksella. Haittatapahtumien kustannukset suhteutettuna kokonaiskustannuksiin on esitetty taulukossa. Haittatapahtumien sisältämiä kustannuksia on kuvattu artikkelissa taulukossa ja tekstissä. Haittatapahtumien kustannukset saatiin (Chen ym. 2015) tutkimuksessa myös kertomalla tapahtumien määrä jokaisen haittatapahtuman yksikkökustannuksilla. Lääkäripalkkio ja sairaalan suoritteisiin perustuvat haittatapahtumista johtuvat sairaalassa viipyminen ja DRG-koodi sisältyivät 3-4 asteen haittatapahtumien sairaalahoidon kustannuksiin. Haittatapahtumien kustannukset laskettiin Medicare lääkärin maksutaulukon mukaisesti. Haittatapahtumista anemian, neutropenian, kuumeisen neutropenia/infektion ja trombosytopenian kustannukset on kuvattu taulukossa.

Haittatapahtumien vaikutukset kustannuksiin on raportoitu (Delea ym. 2007) tutkimuksessa taulukossa, jossa kustannukset ovat vuoden 2005 US Dollareina. Taulukossa raportoidut haittatapahtumien hoidon kustannukset perustuvat julkaistuihin

tutkimuksiin, jotka löytyvät artikkelin lähdeluettelosta. Nivelkipujen ja korkean kolesterolin kohdalla kustannukset perustuvat lääkityskustannuksiin per päivä. Tarkempaa kuvausta haittatapahtumien kustannusten sisällöstä ei ole raportoitu. Kustannusten sisältöä ei tarkemmin myöskään ole raportoitu (Garrison ym. 2013) tutkimuksessa, mutta haittatapahtumien kustannukset on raportoitu taulukossa per potilas per kuukausi haittatapahtumatyyppien ja hoitovaihtoehtojen mukaisesti. Myös toisessa (Graham ym. 2016) tutkimuksessa haittatapahtumien tyyppikohtaiset eri lähteisiin perustuvat kustannukset on raportoitu taulukossa, mutta tarkempaa haittatapahtumien kustannusten sisältöä ei ole raportoitu.

Haittatapahtumien hoidon resurssien käytön kustannukset perustuivat (Lawrence ym. 2013) tutkimuksessa asiantuntijoiden näkemykseen ja Kanadan standardin mukaisiin yksikkökustannuksiin. Haittatapahtumien hoidon kokonaiskustannukset on laskettu kertomalla kaikki kustannukset per haittatapahtuma haittatapahtuman kohdanneiden potilaiden määrällä jokaisen hoitovaihtoehdon kohdalla erikseen. Haittatapahtumien kustannukset ovat näkyvillä taulukossa, jossa kustannukset on eritelty haittatapahtumien mukaan ja yhden haittatapahtuman kustannus per lääkehoito. Haittatapahtumien sairaalahoidon kustannukset perustuvat (Lewis ym. 2010) tutkimuksessa myös asiantuntijoiden eli viiden keuhkolääkärin paneelin näkemykseen ja haittatapahtumien yksikkökustannukset on saatu Personal Social Services tutkimusyksiköltä. Haittatapahtumien kustannukset haittatapahtuma tyyppien mukaan ja haittatapahtumien kokonaiskustannukset on raportoitu taulukossa.

Kirjallisuuskatsauksen ainoassa RCT tutkimuksen ohella tehdyssä suorassa taloudellisessa arvioinnissa (Maniadakis ym. 2007) hoidon kustannusten arviointiin on käytetty resurssien käyttötietoja yhdistettynä yksikköhintatietoihin. Hoitokustannukset sisältävät haittatapahtumien vuoksi vaadittavan minkä tahansa sairaalahoidon ja muiden resurssien käytön. Lääkekustannukset käsittävät myös jälkeinpäin annetut lääkkeet haittatapahtumien hoitoon. Haittatapahtumien sairaalahoidon kustannukset perustuvat sairaalapäiviin ja niiden kustannuksiin per sairaalapäivä. Lisäksi haittatapahtuman jälkeisen seurannan kolmen kuukauden välein syöpälääkärin vastaanotolla on otettu hoitokustannuksissa huomioon. Haittatapahtumien sairaalahoidon kustannukset on kuvattu taulukossa.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella haittatapahtumien kustannustietoja on kerätty vaihtelevilla tavoilla. Tiedot perustuvat niin asiantuntijoiden mielipiteeseen kuin rekisteritietoihin, sairaaloiden resurssien käyttötietoihin ja yksikkökustannustietoihin. Osassa tutkimuksista kustannustiedot perustuvat kulutettuihin resursseihin, kuten sairaalahoitoon ja lääkehoitoon. Osassa tutkimuksista tarkempaa haittatapahtumien kustannusten sisältöä ei raportoitu. Vaihtelevuutta tuo se, että osassa tutkimuksista tiedot perustuvat aikaisempiin tutkimuksiin tai asiantuntijan näkemykseen tai rekisteritietoihin. Yhdessä tutkimuksessa on kerätty RCT tutkimuksen ohella. Epäsuorissa taloudellisissa arvioinneissa on haasteita, jotka heikentävät tuloksien yleistettävyyttä. Tarkoituksena oli tehdä synteesi kirjallisuuden kustannusten raportoinnista, mutta vaihtelevan raportointitavan vuoksi synteessin tekeminen ei ollut mahdollista.

4.5.3 Haittatapahtumien hyöty ja herkkyysanalyysit

Osassa tutkimuksissa (Attard ym. 2015; Graham ym. 2016; Maniadakis ym. 2007) ei raportoitu haittatapahtumien vaikutuksia hyötyihin ollenkaan. Myöskään (Chen ym. 2015) tutkimuksessa haittatapahtumien tyyppikohtaisia hyötyjä ei ole raportoitu. Kahdessa (Lawrence ym. 2013 & Phippen ym. 2012) tutkimuksessa on raportoitu haittatapahtumille yksittäiset hyötyarvot. Haittatapahtumien tyyppikohtaisia hyötyjä ei ole raportoitu. Osassa tutkimuksista on sisällyttänyt haittatapahtumat malliin, kuten (Garrison ym. 2013) tutkimuksessa haittatapahtumien vaikutus hyötyihin on sisällytetty malliin, mutta erillisiä haittatapahtumien tyyppikohtaisia hyötyjä ei ole raportoitu. Kahdessa (Carlson ym. 2008; Lewis ym. 2010) tutkimuksessa on raportoitu malliin sisällytetyt hyödyt haittatapahtuma tyyppikohtaisesti, mutta tuloksissa ei ole haittatapahtumien vaikutuksia hyötyihin ei ole raportoitu. Ainoastaan yksi (Delea ym. 2007) tutkimus raportoi haittatapahtumien hyötyvähennykset haittatapahtuma tyyppikohtaisesti prosentteina. EQ-5D mittarin käyttöä eri tutkimuksen vaiheissa oli käytetty muutamassa (Garrison ym. 2013; Carlson ym. 2008 & Lewis ym. 2010) tutkimuksessa. Muissa (Delea ym. 2007; Phippen ym. 2012 & Lawrence ym. 2013) tutkimuksissa, joissa hyödyt raportoitiin, ei ollut raportoitu mittaria.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella haittatapahtumien vaikutuksia hyötyihin on raportoitu niukasti ja vaihtelevasti. Osa ei raportoi ollenkaan ja osa hyvin niukasti esim yhteen tutkimukseen perustuen eikä haittatapahtuma tyyppikohtaisesti. Osa on kerännyt hyötyjen arvoja täysin irrallisena itse tutkittavista potilaista. Haittatapahtumien

tyyppikohtaisia hyötyjä oli raportoitu hyvin niukasti. Tutkimuksen luotettavuuden ja tuloksien vertailtavuuden kannalta olisi tärkeää, että hyötyjen arvot kerättäisiin ja raportoitaisiin samalla tavavalla. Haittatapahtumien hyötyvaikutusten raportoiminen toisi myös läpinäkyvyyttä ja parempaa tietoa potilaiden ja päätöksen tekijöiden kannalta.

Kirjallisuuskatsauksessa tarkastelen myös, onko haittatapahtumien epävarmuuksista tehty herkkyysanalyysijä kustannuksiin ja hyötyihin liittyen. Herkkyysanalyysi haittatapahtumien kustannuksista on raportoitu useimmissa (Chen ym. 2015; Phippen ym. 2012; Lewis ym. 2010; Lawrence ym. 2013; Maniadakis ym. 2007 & Delea ym. 2007) tutkimuksissa. Herkkyysanalyysiä haittatapahtumien vaikutuksista hyötyihin on raportoitu vain kolmessa (Lawrence ym. 2013; Delea ym. 2007 & Carlson ym. 2008) tutkimuksessa.

Haittatapahtumien yhdensuuntaisia herkkyysanalyysijä on raportoitu (Phippen ym 2012; Lewis ym. 2010 & Carlson ym. 2008) tutkimuksissa. Haittatapahtumien kustannuksien ja määrien yhdensuuntaisen herkkyysanalyysin ovat raportoineet (Phippen ym. 2012 & Lewis ym. 2010), mutta ovat sivuuttaneet hyötyjen yhdensuuntaisen herkkyysanalyysin, josta (Carlson ym 2008) on raportoinut. Deterministiset herkkyysanalyysit haittatapahtumien kustannuksista ja hyödyistä on raportoitu (Lawrence ym. 2013 & Delea ym. 2007) tutkimuksissa ja lisäksi deterministiset herkkyysanalyysit haittatapahtumien riskeistä ja todennäköisyyksistä on raportoitu (Delea ym. 2007) tutkimuksessa. Probabilistiset herkkyysanalyysit haittatapahtumien kustannuksista ja esiintyvyyksistä on raportoitu (Chen ym. 2015) tutkimuksessa. Herkkyysanalyysi haittatapahtumien sairaalahoidon kustannuksien 95% luottamusvälillä on raportoitu yhdessä (Maniadakis ym. 2007) tutkimuksessa. Osassa tutkimuksista (Attard ym. 2015; Garrison ym. 2013 & Graham ym. 2016) ei ole raportoitu haittatapahtumien herkkyysanalyysijä ollenkaan.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella haittatapahtumien herkkyysanalyysissä on vaihtelua. Osa tutkimuksista ei raportoinut haittatapahtumien herkkyysanalyysijä ollenkaan. Haittatapahtumien herkkyysanalyysillä voisi olla hyvä informaatioarvo päätöksentekijöille, mitkä tekijät saattavat aiheuttaa lisäkustannuksia.

4.5.4 Haittatapahtumien riskit ja merkitys

Haittatapahtumien riskejä on raportoitu ainoastaan Delean ja työryhmän (2007) tutkimuksessa. Phippenin työryhmä (2012) on raportoitu akuuttien ja myöhäisten

haittatapahtumien todennäköisyyksiä, mutta ei riskejä. Muissa tutkimuksissa (Attard ym. 2015; Carlson ym. 2008; Chen ym. 2015; Garrison ym. 2013; Graham ym. 2016; Lawrence ym. 2013; Lewis ym. 2010 & Maniadakis ym. 2007) ei ole raportoitu haittatapahtumien riskejä lainkaan. Kirjallisuuskatsauksen perusteella haittatapahtumien riskien raportointi on erittäin niukkaa.

Tutkimuksissa haittatapahtumien merkityksellisyttä kustannusten ja hyötyjen kannalta on raportoitu eri tavoin. Haittatapahtumien aiheuttamien hyötyvähennyksillä ei ole vaikutusta lopputuloksen kannalta, raportoi yksi (Attard ym. 2015) tutkimus. Yksi tutkimus (Lawrence ym. 2013) ei raportoinut haittatapahtumien merkityksellisyydestä kustannusten eikä hyötyjen kannalta lainkaan. Ainoastaan elämänlaadun merkityksellisyydestä raportoi yksi tutkimus (Carlson ym. 2008), jonka mukaan vakavilla haittavaikutuksilla, kuten anemiolla ja kuumeisella neutropeniolla, on vaikutusta potilaan elämänlaatuun. Pelkästään haittatapahtumien merkityksellisyydestä kustannuksiin raportoi useampikin (Chen ym. 2015; Garrison ym. 2013; Graham ym. 2016; Lewis ym. 2010 & Maniadakis ym. 2007) tutkimus. Haittatapahtumien merkityksellisyydestä niin kustannusten kuin hyötyjen suhteen raportoi yksi (Delea ym. 2007) tutkimus. Lisäksi vain yksi (Phippen ym. 2012) raportoi, että tutkimuksessa saatu ICER on epäherkkä niin haittatapahtumien kustannusten kuin hyötyjen suhteen.

Haittatapahtumien merkityksiä kustannusten ja hyötyjen sekä tutkimuksen tulosten kannalta on raportoitu myös hyvin vaihtelevati. Pohdinta haittatapahtumien merkityksestä tutkimuksen tulosten kannalta olisi tärkeää, jotta haittatapahtumien vaikutukset tulisivat selkeämmin esiin.

4.6 Yhteenveto tuloksien vertailusta

Tutkimuksen teemahaastatteluaineiston ja kirjallisuuskatsauksen näkökulmat poikkesivat toisistaan, mikä mahdollisesti vaikutti aineistojen erilaisiin tuloksiin. Aineistojen eroavaisuudet (Taulukko 8.) on havaittavissa ja aineistojen perusteella rekrytoivan henkilöstön ja taloustieteilijän näkökulmat poikkeavat toisistaan näiden aineistojen perusteella. Henkilökunta toi teemahaastatteluissa enemmän esiin potilaan näkökulmaa ja ajattelivat kustannuksia ja hyötyjä potilaan kautta. Kustannusvaikuttavuus tutkimuksessa tarkasteltiin haittatapahtumien kustannuksia yhteiskunnan näkökulmasta. Henkilökunta tunnisti haittatapahtumien olemassa olon ja niiden riskin ja ettei kaikkia

haittatapahtumia etukäteen tiedetä, mikä aiheuttaa epävarmuutta. Toisaalta kaikki tiedossa olevat haittatapahtumat ja toisaalta tietämättömyys kaikista haittatapahtumista myös kerrottiin potilaalle rehellisesti. Kirjallisuuskatsauksen perusteella kustannusvaikuttavuus tutkimuksissa raportoitiin haittatapahtumia vaihtelevasti. Osassa tutkimuksista ei raportoitu haittatapahtumia tyyppien mukaan suostuksen mukaisesti. Usein haittatapahtumien määrät on kuvattu prosentteina tutkimusjoukosta.

Teemahaastattelun perusteella klinisen syöpälääketutkimuksesta aiheutuvat kustannukset kuvattiin potilaille aiheutuviksi välittömiksi ja välillisiksi kustannuksiksi. Haittatapahtumien sairaalahoidon kustannuksia ei otettu esiin haastatteluissa. Henkilökunnan mielestä tutkimuksissa potilaille tulee erilaisia haittoja. Haastatteluissa ei tullut esiin yhteiskunnalle aiheutuvia kustannuksia tutkimuslääkkeen haittoihin liittyen. Henkilökunta pohti taloudellisia kustannuksia, jotka aiheutuvat potilaalle matkoista ja lääkkeitä, jotka ovat suoria kustannuksia. Lisäksi potilaalle tulee tutkimuksesta välillisiä kustannuksia ajankäytöstä tiheiden tutkimuskäyntien takia sekä säteilyaltistuksista ja kipua aiheuttavista potilaaseen kajoavista toimenpiteistä. Lisäksi potilaalle tulee epämukavuutta allergisista reaktioista ja pahoinvoinnista ja muihin haittoihin liittyen. Epäsuoria kustannuksia ei henkilökunta tuonut esiin haastatteluissa. Kirjallisuuskatsauksen perusteella haittatapahtumien kustannuksia oli raportoitu vaihtelevasti. Enimmäkseen haittatapahtumien kustannukset raportoitiin resurssien käyttönä muun muassa sairaalahoitoon ja lääkehoitoon liittyvinä kustannuksina yhteiskunnan näkökulmasta.

Haastattelujen perusteella henkilökunta ajattelee enemmän potilaan saamia hyötyjä tutkimuksesta ja on huolissaan potilaan elämänlaadusta jäljellä olevan elämän aikana. Henkilökunta toi tutkimuksissa esiin, että olisiko parempi lopettaa aktiiviset tutkimushoidot, koska elinajan pidentymisestä huolimatta elämänlaatu olisi huonompi kuin ilman hoitoja. Henkilökunnan mielestä potilaan elinaika saattaisi olla lyhyempi, mutta elämänlaadultaan parempi ilman tutkimusta. Haastatteluissa ei tullut esiin tyyppikohtaisten haittatapahtumien vaikutuksia potilaan elämänlaatuun. Kirjallisuuskatsauksen perusteella haittatapahtumien vaikutuksia hyötyihin oli raportoitu hyvin niukasti ja vaihtelevasti tai ei ollenkaan. Haittatapahtumien herkkyyssanalyysjä ei käsitelty ollenkaan teemahaastatteluissa. Kirjallisuuskatsauksen mukaan useimmiten herkkyyssanalyysit on tehty haittatapahtumien kustannuksiin liittyen. Osa on tehnyt myös

haittatapahtumien määriin ja hyötyihin liittyen herkkyyssanalyysijä. Teemahaastatteluissa henkilökunnan mukaan potilaalle kerrotaan tutkimuksen riskeistä rehellisesti. Henkilökunnan mukaan potilaat eivät kuitenkaan ymmärrä, mitä riskit ja todennäköisyydet tarkoittavat. Kuitenkin potilaat osallistuvat tutkimukseen epä tietoisena. Kirjallisuuskatsauksessa tuli esiin, että raportointi haittatapahtumien riskistä on erittäin niukkaa.

Taulukko 8. Aineistojen vertailu

TEEMAHAASTATTELU		KIRJALLISUUSKATSAUS
Henkilökunta tunnistaa haittatapahtumien olemassaolon. Kaikki tiedossa olevat haittatapahtumat kerrotaan potilaalle. Kaikkia haittatapahtumia ei tiedetä ja niistä on epävarmuutta. Päätös tutkimuksen keskeyttämisestä on henkilökunnalle vaikea päätös.	TUNNIS-TAMINEN	Haittatapahtumia tunnistetaan kustannusvaikuttavuus tutkimuksessa vaihtelevasti. Haittatapahtumat on osassa tutkimuksista raportoitu tyyppikohtaisesti ja niiden määrä on ilmoitettu prosentteina tutkimuksen potilasjoukosta.
Henkilökunnan mielestä potilaille tulee suorina ja välillisiä kustannuksia tutkimuksesta: taloudellinen, aika, kipu, säteilyaltistus, epävarmuus.	KUSTANNUKSET	Haittatapahtumien kustannukset on ilmoitettu usein haittatapahtumien hoitoon liittyvinä suorina kustannuksina sisältäen esim. sairaalahoidon kustannukset, lääkehoidon ja veritiputukset
Henkilökunnan mielestä potilaan hyödyt tutkimuksesta ovat: pysyvä hoitosuhde tutkimuksen ajan, tiedonsaanti, nopea yhteys hoitohenkilöstöön, taloudellista hyötyä lääkkeitä, matka- ja pysäköintikustannuksista. Hoidollinen hyöty tutkimuslääkkeestä on epävarmaa ja henkilökunnan mukaan sen oletetaan olevan vähäistä sekä tutkimuksen haittojen arvioitiin vaikuttavan potilaan elämänlaatuun. Potilaat ymmärtävät hyödyn epävarmuuden paremmin.	HYÖDYT	Haittatapahtumien disutiliteetit on raportoitu vain niukasti osassa tutkimuksista. Raportoinnissa oli paljon vaihtelua. Mittarina on käytetty EQ-5D -mittari, jonka avulla on mitattu haittatapahtuman negatiivinen vaikutus potilaan saamaan hyötyyn eli disutiliteetti.
Ei tullut esiin	HERKKYYS-ANALYYSIT	Haittatapahtumien herkkyyssanalyysijä on osassa tutkimuksista tehty haittatapahtumien kustannuksiin, määriin tai hyötyihin liittyen.
Henkilökunta tunnistaa haittatapahtumien riskit ja niistä sekä todennäköisyyksistä kerrotaan potilaalle rehellisesti. Potilaat eivät ymmärrä riskejä eikä todennäköisyyksiä. Tieto riskeistä ei estä potilasta osallistumasta tutkimukseen, koska toivo parantumisesta on painavampi merkitykseltään.	RISKIT	Haittatapahtumien riskisuhteesta on niukasti tietoa.

5 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Kliiniset syöpälääketutkimukset ja niiden taloudelliset arvioinnit ovat tarpeellisia, jotta saadaan uutta tietoa lääkkeiden vaikuttavuudesta ja kustannuksista. Yhteiskunnan kannalta tieto on tärkeää, että voidaan käyttää terveydenhuollon lääkehoitoihin suunnattuja varoja paremmin. Yhtenäisemmät ohjeistot helpottaisivat taloudellisten arviointien tekemistä ja niiden vertailtavuutta. Toimintatapojen yhtenäistäminen haittatapahtumien taloudellisen arvioinnin suhteen antaisi päättäjille myös paremmin saatavilla olevaa tietoa syöpälääkehoitojen kustannusvaikuttavuudesta.

Kliiniset lääketutkimukset edellyttävät potilaiden osallistumista niihin. Yksittäinen potilas ei välttämättä hyödy tutkimuksesta juurikaan hoidollisesti ja kohtaa usein haittojakin. Lisäksi niin potilailla kuin henkilökunnalla saattaa olla terapeuttista optimismia tutkimuslääkityksen hoidollisen vaikuttavuuden suhteen. Lisäksi potilailla on usein hoidollista väärinymmärrystä tutkimuksesta, jonka tavoitteet eroavat tavanomaisesta syöpähoidosta. Potilaalla ei ole yhtä paljon tietoa aiheesta kuin koulutetulla lääkärillä, joten potilas luottaa lääkäriin ja delegoi päätöksentekoa lääkärille. Potilaan tulisi antaa tietoon perustuva suostumus, mutta potilas ei kuitenkaan ymmärrä saamaansa tietoa muun muassa tutkimuksen hyödyistä ja haitoista.

Kliinisissä syöpälääketutkimuksissa henkilökunta koki moraalista stressiä potilaan haittojen ja hyötyjen epävarmuudesta sekä haittatapahtumista. Henkilökunta koki haasteellisen tiedon omaksumisen tutkittavien lääkkeiden haitoista ja hyödyistä sekä niistä potilaalle informoimisen. Henkilökunta koki moraalista stressiä myös siitä, että potilaan kompetenssi eli haitoista ja riskeistä kerrotun informaation ymmärtäminen jää epävarmaksi. Potilaan informoimisen tärkeys korostuu, jotta potilas voi antaa tietoisesti suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimukseen osallistuvat potilaat toivovat itselleen henkilökunnan mukaan hoidollista hyötyä tutkimuksesta ja hyväksyvät sen vuoksi tutkimuksen haitatkin. Potilaille kerrotaan rehellisesti, että tutkimuksen hyöty on epävarmaa eikä kaikkia haittojakaan tunneta. Henkilökunta tunnistaa haittatapahtumien riskit ja informoivat niistäkin potilasta. Haastattelujen mukaan potilaat ymmärtävät hyödyn epävarmuuden, mutta toivovat kuitenkin hyötyä itselle. Toisaalta potilailla on väärinymmärrystä siitä, ettei tutkimukseen

liittyisi haittoja. Potilaat eivät ymmärrä tutkimuksen riskejä, vaikka niistä kerrotaan. Jotta potilas pystyisi antamaan tietoisien suostumukseen tulisi hänen ymmärtää tutkimuksen hyödyt, haitat ja riskit. Potilaalle kerrotaan henkilökunnan mukaan ymmärrettävästi, mutta potilaat eivät silti ymmärrä tai ymmärtävät yksilöllisesti tutkimuksen riskit. Potilaan saavat myös ohjeita, kuinka toimia haittavaikutuksien tullessa, mutta potilaat eivät noudata ohjeita. Potilaat luottavat lääkäriin päätöksenteossa, koska lääkäriellä on enemmän tietoa. Tämä asettaa lääkärin eettisesti haasteelliseen tilanteeseen.

Kliinisen syöpälääketutkimuksen rekrytointiprosessissa kommunikaation merkitys korostuu eri toimijoiden välillä. Tutkimushenkilöstön kommunikaatiota suhteessa potilaaseen tulisi kehittää siten, että potilas aidosti ymmärtää tutkimuksen riskit. Lisäksi tutkimushenkilöstön sisäistä tiedotusta tulisi kehittää siten, että potilaan saama tieto olisi yhtenäistä ja ymmärrettävää asioi potilas kenen kanssa tahansa. Potilaan turvallisuuden kannalta olisi tärkeää kehittää kommunikaatiota ja hyvää viestintätapaa tutkimushenkilöstön ja osastojen hoitohenkilöstön ja lääkäreiden välillä. Potilaan kohdatessa haittatapahtumia, hän joutuu sairaalahoitoon, jossa häntä hoitaa tavallinen hoitohenkilöstö, jolla ei välttämättä ole kunnollista tietoa tutkimuksesta, jossa potilas on mukana.

Samantyyppisiä tuloksia tutkimuksessa olivat saaneet Miller & Joffe (2008), jonka mukaan henkilökunnan tulee kommunikoida potilaille paremmin tutkimuksen hyödyt, haitata ja riskit. Scott (2013) sai myös vastaavia tuloksia, jonka mukaan tutkimushoitajat voivat lisätä potilaan ymmärrystä tutkimukseen liittyvistä asioista ja näin ehkäistä epärealistisia odotuksia tutkimuksen suhteen. Tutkimuksen ja hoidon ero tärkeä asia, joka potilaiden tulisi ymmärtää. Olennaisin ero on se, että hoito tavoittelee terveyshyötyä, mutta tutkimus tavoittelee yleistettävän tiedon tuottamista (Keränen, Halkoaho, Länsimies, Pasternack & Pietilä 2015, 53).

Haittatapahtumia raportoidaan kauttaaltaan hyvin vaihtelevasti kustannusvaikuttavuus tutkimuksessa kustannusten, hyötyjen ja riskien osalta. Käytetyissä haittatapahtumien termeissäkin oli vaihtelua. Haittatapahtumat raportoidaan haittatapahtumaan liittyvien hoitojen maksajan näkökulmasta, joten potilaalle aiheutuvia kustannuksia ei ole otettu huomioon. Haittatapahtumien kustannusten raportoinnissa oli eniten vaihtelua eikä synteisin tekeminen ollut mahdollista. Useimmiten haittatapahtumista raportoitiin 3-4

asteen haittatapahtumien sairaalahoidosta aiheutuneet kustannukset. Kliinisten lääketutkimusten haittatapahtumien tunnistamisen, kustannusten, hyötyjen, riskien ja herkkyysanalyysien raportointikäytäntöjen sekä tietojen keräämisen käytäntöjen yhtenäistäminen olisi tarpeellista. Näin voitaisiin tuottaa johdonmukaisempaa, laadukkaampaa, vertailtavaa, läpinäkyvämpää ja luotettavampaa tietoa päätöksentekijöille, tutkimushenkilökunnalle ja potilaillekin. Vakavien haittatapahtumien hoito kuluttaa sairaaloiden resursseja ja on yhteiskunnan kannalta kallista. Käytettävien lääkkeiden valinnoissa tulisi myös ottaa huomioon haittatapahtumat ja niiden kustannukset ja vaikutukset potilaan elämänlaatuun.

Drummondin ja työryhmän (2015) mukaan kaikki tärkeät ja olennaiset kustannukset ja hyödyt pitäisi tuoda esiin esimerkiksi niin potilaan kuin maksajan kannalta. Tarkastuslistan mukaan niin kustannuksista ja vaikuttavuudesta tulisi olla asianmukaiset yksiköt ja hyödyt arvioituna, kuten kulutetut resurssit ja saavutetut elinvuodet. Resurssien käyttöä tulisi olla kuvattu ja perusteltu. Lisäksi tulisi huomioida, onko jotain kustannuksia tai hyötyjä jätetty huomiotta ja onko kustannuksien ja hyötyjen arvo määritelty uskottavasti. Tarkastuslistan mukaan pitäisi myös tehdä epävarmuuden tunnistamiseksi herkkyysanalyysjä niin kustannuksista kuin vaikuttavuudesta (Drummond ym. 2015, 42-44.)

Drummond ja työryhmä (2015) ei ota kantaa suoraan haittatapahtumien taloudelliseen arviointiin, mutta voidaan ajatella, että haittatapahtumat ovat tärkeitä ja olennaisia seikkoja, jotka tulisi tunnistaa kliinisessä lääketutkimuksessa. Tarkistuslistassa ei ole erikseen haittatapahtumien arviointiin liittyviä kriteerejä, mutta tärkeitä tekijöitä voisivat tutkimukseen osallistuvan potilaan kannalta olla haittatapahtumien riskit ja todennäköisyydet. Päätöksen tekijöiden kannalta riskit voisivat olla kiinnostavia, jotta mikä on riski sille, että haittatapahtumien hoidosta tulee maksajalle lisää kustannuksia. Lisäksi haittatapahtumien herkkyysanalyysjä raportoidaan aika niukasti kirjallisuuskatsauksen mukaan, vaikka Drummond työryhmineen (2015) niitäkin suosittelee. Haittatapahtumien raportoinnin vaihtelevuudesta on saanut saman suuntaisia tuloksia Sivendran työryhminen (2013)

Haastatteluaineistossa sairaanhoitajien ja lääkäreiden antamat vastaukset vaikuttavat erilaisilta toisiinsa nähden. Mahdollisesti haastatteluaineisto olisi ollut rikkaampi, jos

haastatteluun olisi saatu enemmän lääkäreitä. Haastatteluteemojen kysymyksiä olisi mahdollisesti saanut muotoiltua tarkemmin terveystaloustieteellistä näkökulmaa vahvistavaksi, jos kirjallisuuskatsaus kustannusvaikuttavuus tutkimuksista olisi tehty aiemmin. Haastatteluaineiston tulokset voisivat mahdollisesti olla erilaisia, jos teemat ja kysymykset olisi asetettu eri tavoin painottamaan esimerkiksi yhteiskunnan näkökulmaa.

Kustannusvaikuttavuustiedon tuottaminen olisi luotettavampaa, jos taloudellinen arviointi tehtäisiin suorasti yhtä aikaa satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen ohella. Toisaalta potilasjoukko on yleensä isompi epäsuorissa taloudellisissa arvioinneissa. Kirjallisuuskatsauksen perusteella taloudellisia arviointeja tehdään epäsuorasti aikaisempiin tutkimuksiin perustuen. Haasteita kustannusvaikuttavuus tutkimuksessa tuo se, että tutkimukset on tehty epäsuorina vertailuina siten, että kustannusten ja hyötyjen arvot on usein otettu eri lähteistä. Näin ollen epäsuorat taloudelliset arvioinnit voivat aiheuttaa harhaisuutta tuloksissa, koska lähtökohtaisesti tutkimuspotilasjoukko voi olla hyvin heterogeeninen ja tutkimusasetelmat erilaiset.

Käytännössä tutkielman tuloksista voi olla hyötyä lääketutkimuksien rekrytointeja suorittaville työntekijöille. He voivat tulla tietoisemmiksi potilaan päätöksenteon kannalta merkityksellisimmistä asioista tutkimukseen osallistumiseen liittyen. Lisäksi hyötyä voi terveystaloustieteen näkökulmasta olla terveydenhuollon resursseista päättävillä henkilöillä ja resursseja allokoiville johtaville henkilöille. Tutkimus tuo tietoa lääketutkimuksien haittatapahtumien kustannusten huomioinnista päätöksenteossa lääkevalintoja tehdessä. Näin tämä voisi edistää terveydenhuollon resurssien käytön tehokkuutta lääkekustannusten osalta. Lääkekustannukset ovat yksi merkittävä menoerä julkisen terveydenhuollon kustannuksissa. Muut tutkijat voisivat hyötyä siitä, löytyykö kirjallisuuskatsauksen myötä kehitettäviä osa-alueita muun muassa haittatapahtumien raportoinnissa ja lääkekehityksessä.

Johtopäätöksenä tämän tutkielman perusteella voidaan päätellä, että kliinisen syöpälääketutkimuksen rekrytoinnissa potilaille kerrotaan tutkimuksen hyödyistä, haitoista ja riskeistä. Kuitenkaan potilaat eivät henkilökunnan mielestä ymmärrä, mitä ne tarkoittavat tai jopa olettavat, ettei tutkimuksessa tule haittoja. Lisäksi potilaat luottavat lääkäriin ja siirtävät päätöksenteon lääkärille niin tutkimukseen osallistumisesta kuin tutkimuksesta vetäytymisestäkin. Kirjallisuuskatsauksen perusteella haittatapahtumia ja

niiden kustannuksia, hyötyjä ja riskejä sekä todennäköisyyksiä raportoidaan vaihtelevasti kustannusvaikuttavuus tutkimuksessa. Selkeää yhtenäistä linjaa tai ohjeistoa haittatapahtumien taloudellisen arvioinnin raportoinnille ei vaikuta olevan, koska raportointi on niin kirjavaa.

Jatkotutkimusaiheena voisi tutkia ja kehittää kliinisen syöpälääketutkimuksen kommunikointia eri toimijoiden välillä, jotta potilas saisi paremmin tietoa tutkimuksen hyödyistä, haitoista ja riskeistä. Näin voitaisiin vähentää terapeuttista optimismia ja hoidollista väärinymmärrystä sekä esitettäisiin potilaan tietoon perustuvan suostumuksen toteutumista. Lisäksi edistettäisiin potilasturvallisuutta, jotta muutkin terveydenhuollon toimijat tietäisivät potilaan osallistumisesta tutkimukseen. Jatkotutkimusaihe on myös tutkia ja kehittää haittatapahtumille yhtenäinen ohjeisto haittatapahtumien ja niiden kustannusten ja hyötyjen sekä riskien ja herkkyysanalyysien raportoimiseksi. Jatkotutkimusaiheena voisi olla myös lääkkeiden kehittämisen prosessin tutkiminen ja kehittäminen haittatapahtumien huomioimisen suhteen potilasturvallisuuden ja taloudellisuuden kannalta.

LÄHTEET

American Society of Clinical Oncology 2003. American Society of Clinical Oncology Policy Statement: Oversight of Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology* 21 (12), 2377–2386.

Aotani Eriko, Hamano Tetsutaro, Gemma Akihiko, Takeuchi Masahiro, Takebayashi Toru & Kobayashi Konuhiko 2016. Identification of adverse events that gave a negative impact on quality of life in a clinical trial comparing docetaxel versus S-1 with cisplatin in lung cancer. *International Journal of Clinical Oncology* 21, 836–842.

Arrow Kenneth J. 1963. Uncertainty and the welfare economic of medical care. *The American Economic Review* 5(3), 943–967.

Attard C. L., Pepper A. N., Brown S. T., Thompson M. F., Thuresson P.-O., Yunger S., Dent S., Paterson A. H. & Wells G. A. 2015. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *Journal of Medical Economics* 18(3), 173–188.

Carlisle Benjamin, Demko Nadine, Freeman Georgina, Hakala Amanda, MacKinnon Nathalie, Ramsay Tim, Hey Spencer, London Alex John & Kimmelman Jonathan 2016. Benefit, Risk and Outcomes in Drug Development: A Systematic Review of Sunitinib. *Journal of National Cancer Institute* 108(1). Saatavissa: https://oup.silverchair-cdn.com/oup/backfile/Content_public/Journal/jnci/108/1/10.1093_jnci_djv292/3/djv292.pdf?Expires=1493117830&Signature=H13kYtMskqYD0nGNlqMDIVQbYq~hmqxRTZKEkVTYOOcofaSpnue3ug-sFMCjNhfmGUHA2mdiw4tLHz44Rua6uOcwJnP8i7g1F2zJRw4qvUT-n-a2F92lHYmJy75j0zy01b4Lw5Bw05lsRQy3FkfBGaOfBWYODQibxJx13nkd5WaiSJNlkDIDF72YNNmDTBbaPaApO5Nl6nih9RWIQOl5OaJmJKgu4fvPv3CmQuyUxQrvVtVq5vMEUETIC4jpSu8XTK~IVW5~TAQNx27Kdj84kCIJq74hvrnslRBPFPoAUnqCiGjfqy1FvC5kpF~8J-5tWyy13xsT26cITazjczAnDw__&Key-Pair-Id=APKAIUCZBIA4LVPAVW3Q (Luettu 21.4.2017)

Carlson Josh, J., Reyes Carolina, Oestreicher Nina, Lubeck Deborah, Ramsey Scott D. & Veenstra David L. 2008. Comparative clinical and economic outcomes of treatments for refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 61, 405–415.

Chen Quishi, Ayer turgan, Rose Adam C., Nastoupil Loretta J. & Flowers Cristopher R. 2015. Comparing the cost-effectiveness of Rituximab maintenance and radio-immunotherapy consolidation versus observation following first-line therapy in follicular lymphoma patients. *Value Health* 18(2), 189–197.

Delea Thomas E., Karnon Jon, Sofrygin Oleg, Thomas Simu K., Papo Natalie L. & Barghout Victoria 2007. Cost-Effectiveness of Letrozole versus Tamoxifen as Initial Adjuvant Therapy in Hormone Receptor-Positive Postmenopausal Women with Early-Stage Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 7(8), 608–618.

Dolan Paul 2001. Output measures and valuation in health. Teoksessa Drummond Michael & McGuire Alistair (toim.) *Economic evaluation in health care. Merging theory with practice.* Oxford University Press, New York.

Drummond Michael F., Sculpher Mark J., Claxton Karl, Stoddart Greg L. & Torrance George W. 2015. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press. Fourth Edition.

Elliot Rachel & Payne Katherine 2005. *Essentials of Economic Evaluation in Healthcare*. Pharmaceutical Press, London.

Fenwick Elisabeth, O'Brien Bernie J. & Briggs Andrew 2004. Cost-effectiveness acceptability curves – facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Economics* 13, 405–415.

Fimea 2012. Fimean suositus lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnista. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -Julkaisusarja 2/2012.

Folland Sherman, Goodman Allen C. & Stano Miron 2013. *The Economics of Health and Health Care*. Pearson. Seventh Edition.

Garrison Jr. Louis P., Wang Si-Tien, Huang Hui, Ba-Mancini Abbie, Shi Hongliang, Chen Kristina, Korves, Caroline, Dhawan Ravinder, Cakana Andrew, Van de Velde Helgi, Corzo Deyanira & Duh Mei Sheng 2013. The Cost-Effectiveness of Initial Treatment of Multiple Myeloma in the U. S. With Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone versus Thalidomide plus Melphalan and Prednisone or Lenalidomide plus Melphalan and Prednisone with Continuous Lenalidomide Maintenance Treatment. *The Oncologist* 18, 27–36.

Glick Henry A., Polsky Daniel P. & Schulman Kevin A. 2001. Trial-based economic evaluation: an overview of design and analysis. Teoksessa Drummond Michael & McGuire Alistair (toim.) *Economic evaluation in health care. Merging theory with practice*. Oxford University Press, New York.

Godskesen Tove 2015. *Patients in clinical cancer trials. Understanding, motivation and hope*. Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala.

Golder Su, Loke Yoon K., Wright Kath & Norman Gill 2016. Reporting of Adverse Events in Published and Unpublished Studies of Health Care Interventions: A Systematic Review. *PLoS Medicine* 13(9). Saatavissa: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1002127&type=printable> (Luettu 8.5.2017)

Graham Christopher N., Maglinte Gragory A., Schwartzberg Lee S., Price Timothy J., Knox Hediyyih N., Hechmati Guy, Hjelmgren Jonas, Barber Beth & Fakhri Marwan G. 2016. Economic Analysis of Panitumumab Compared with Cetuximab in Patients with Wild-type KRAS Metastatic Colorectal Cancer That Progressed after Standard Chemotherapy. *Clinical Therapeutics* 38(6), 1376–1391.

Griffin James 2008. *On human rights*. Oxford University Press, Oxford.

Hagiwara May, Borker Bohit & Oster Gerry 2013. Economic Burden of Adverse Events in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Therapeutics* 35(12), 1955–1963.

Halkoaho Arja, Vähäkangas Kirsi, Häggman-Laitila Arja & Pietilä Anna-Maija 2012. Views of midwives about ethical aspects of participation in placental perfusion studies. *Midwifery* 28, 131–137.

Hallowell Nina, Snowdon Claire, Morrow Susan, Norman Jane E., Denison Fiona C. & Lawton Julia 2016. The role of therapeutic optimism in recruitment to a clinical trial in a peripartum setting: balancing hope and uncertainty. *Trials* 17(267), 1–13.

Hansson Sven Ove 2006. Uncertainty and the ethics of clinical trials. *Theoretical Medicine and Bioethics* 27, 149–167.

Heather Eleanor M., Payne Katherine, Harrison Mark & Symmons Deborah P. M. 2014. Including Adverse Drug Events in Economic Evaluations of Anti-Tumour Necrosis Factor- α Drugs for Adult Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Economic Decision Analytic Models. *Pharmacoeconomics* 32, 109–134.

Instone Susan L., Mueller Mary-Rose & Gilbert Tari L. 2008. Therapeutic Discourse Among Nurses and Physicians in Controlled Clinical Trials. *Nursing Ethics* 15(6), 803–812.

Ioannidis John P. A., Evans Stephen J. W., Gøtzsche Peter C., O'Neill Robert T., Altman Douglas G., Schultz Kenneth, Moher David & CONSORT Group 2004. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Annals of Internal Medicine* 14(10), 781–788.

Isola Jorma & Kallioniemi Anne. 2013. Syövän synty, kasvu ja leviäminen. Teoksessa Joensuu Heikki, Roberts Peter J., Kellokumpu-Lehtinen Pirkko-Liisa, Jyrkkiö Sirkku, Kouri Mauri & Teppo Lyly (toim.) *Syöpätaudit*. Duodecim. Saarijärven Offset Oy, Saarijärvi.

Jansen Lynn A. 2011. Two concepts of therapeutic optimism. *Journal of Medical Ethics* 37, 563–566.

Joensuu Heikki 2013. Syövän hoidon yleiset periaatteet. Teoksessa Joensuu Heikki, Roberts Peter J., Kellokumpu-Lehtinen Pirkko-Liisa, Jyrkkiö Sirkku, Kouri Mauri & Teppo Lyly (toim.) *Syöpätaudit*. Duodecim. Saarijärven Offset Oy, Saarijärvi.

Kass Nancy, Taylor Holly, Fogarty Linda, Sugarman Jeremy, Goodman Steven N., Goodwin-Landher Annalys, Carducci Michael & Hurwitz Herbert 2008. Purpose and Benefits of Early Phase Cancer Trials: What Do Oncologists Say? What Do Patients Hear? *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics* 3(3), 57–68.

Keränen Tapani, Halkoaho Arja, Länsimies Helena, Pasternack Amos & Pietilä Anna-Maija 2015. Tutkittavan asema kliinisessä tutkimuksessa ja tietoon perustuvan suostumuksen prosessi. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos (toim.) *Kliinisen tutkimuksen etiikka, Opas tutkijoille ja eettisille toimikunnille*. Duodecim. Printon Trükikoda, Tallinna.

Keränen Tapani, Konttinen Outi & Ruskoaho Heikki 2015. Kliiniset lääketutkimukset. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos (toim.) Kliinisen tutkimuksen etiikka, Opas tutkijoille ja eettisille toimikunnille. Duodecim. Printon Trükikoda, Tallinna.

Keränen Tapani, Pasternack Amos & Halkoaho Arja 2017. Toivo paremmasta hoidosta kliinisiin lääketutkimuksiin osallistumisessa. Duodecim 133, 21–25.

Kim Scott Y. H., De Vries, Raymond, Parnami Sonali, Wilson Renee, Kim H. Myra, Frank Samuel, Holloway Robert G. & Kieburz Karl 2015. Are therapeutic motivation and having one's own doctor as researcher sources of therapeutic misconception? *Journal of Medical Ethics* 41, 391–397.

Kontula Kimmo 2015. Hyvä tutkimussuunnitelma. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos (toim.) Kliinisen tutkimuksen etiikka, Opas tutkijoille ja eettisille toimikunnille. Duodecim. Printon Trükikoda, Tallinna.

L 488/1999. Laki lääketieteellisestä tutkimuksesta.

Launis Veikko 2015. Ihminen kliinisen lääketieteellisen tutkimuksen kohteena. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos (toim.) Kliinisen tutkimuksen etiikka, Opas tutkijoille ja eettisille toimikunnille. Duodecim. Printon Trükikoda, Tallinna.

Lawrence Donna, Maschio Michael, Leahy Kevin J., Yungler Simon, Easaw Jacob C. & Weinstein Milton C. 2013. Economic analysis of bevacizumab, cetuximab, and panitumumab with fluoropyrimidine-based chemotherapy in the first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Medical Economics* 16(12), 1387–1398.

Lewis G., Peake M., Aultman R., Gyldmark M., Morlotti L., Greeden J. & De La Orden M. 2010. Cost-effectiveness of Erlotinib versus Docetaxel for Second-line Treatment of Advanced Non-small-cell Lung Cancer in the United Kingdom. *The Journal of International Medical Research* 38, 9–21.

Maniadakis N., Fragoulakis V., Pallis A., Prezerakos P. & Georgoulas V. 2007. Economic evaluation of docetaxel/gemcitabine versus docetaxel as frontline treatment of patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer in Greece. *Lung Cancer* 58, 275–281.

Martikainen Janne, Hallinen Taru & Soini Erkki 2006. Lääkkeiden taloudellinen arviointi – Lääketaloustieteen teoria, tutkimus ja käytäntö. *Dosis* 22(4), 289–300.

Miller Franklin G & Joffe Steven 2008. Benefit in phase 1 oncology trials: therapeutic misconception or reasonable treatment option? *Clinical Trials* 5, 617–623.

Mills Edward J., Seely Dugalt, Rachlis Beth, Griffith Lauren, Wu Ping, Wilson Kumanan, Ellis Peter & Wright James R. 2006. Barriers to participation of clinical trials of cancer: a meta-analysis and systematic review of patient-reported factors. *Lancet Oncol* 7, 141–148.

Moorcraft Sing Yu, Marriot Cheryl, Peckitt Clare, Cunningham David, Chau Ian, Starling Naureen, Watkins David & Rao Sheela 2016. Patients' willingness to participate in clinical trial and their views on aspects of cancer research: results of a prospective patient survey. *Trials* 17(17). Saatavissa: http://download.springer.com/static/pdf/859/art%253A10.1186%252Fs13063-015-1105-3.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Ftrialsjournal.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs13063-015-1105-3&token2=exp=1479132065~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F859%2Fart%25253A10.1186%25252Fs13063-015-1105-3.pdf*~hmac=26a89a7e421d80d80440d9b4a76d83f4b848d4dba62da034ebf7a6085a96e412 (Luettu 14.11.2016)

NICE 2016. Glossary. Saatavissa: <https://www.nice.org.uk/Glossary?letter=A> (Luettu 10.5.2017)

Nordic Trial Alliance Working Group on Ethics 2016. Report on the Ethical Review Process for Clinical Trials in the Nordic Countries. Saatavissa: http://nta.nordforsk.org/files/NordForsk_NTAREPORT_Ethics.pdf. (Luettu 3.5.2017)

O'Brien B. J. & Briggs A. H. 2002. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Statistical Methods in Medical Research* 11, 455–468.

Pasternack Amos & Keränen Tapani 2015. Tutkimuseettinen toimikunta. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos (toim.) *Kliinisen tutkimuksen etiikka, Opas tutkijoille ja eettisille toimikunnille*. Duodecim. Printon Trükikoda, Tallinna.

Phippen Neil T., Leath III Charles A., Chino Junzo P., Jewell Elizabeth L., Havrilesky Laura J. & Barnett Jason C. 2012. Cost effectiveness of concurrent gemcitabine and cisplatin with radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin in patients with stages IIB to IVA carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology* 127, 267–272.

Quinn Qwendolyn P., Koskan Alexis, Wells Kristen J., Gonzales Luis E., Meade Kathy D., Pratt Pozo Christie L. & Jacobsen Paul B. 2012. Cancer Patients' Fears Related to Clinical Trial Participation: A Qualitative Study. *Journal of Cancer Education* 27(2), 257–262.

Ramsey Scott, Willke Richard, Briggs Andrew, Brown Ruth, Buxton Martin, Chawla Anita, Cook John, Glick Henry, Liljas Bengt, Petitti Diana & Reed Shelby 2005. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health* 8(5), 521–533.

Reijula Emmi, Halkoaho Arja, Pietilä Anna-Maija, Selander Tuomas, Kälviäinen Reetta & Keränen Tapani 2015. Therapeutic misconception correlates with willingness to participate in clinical drug trials among patients with epilepsy; need for better counseling. *Epilepsy & Behavior* 48 July, 29–34.

Roberts Jr Thomas G, Goulart Bernardo H., Squitiere Lee, Stallings Sarah C., Halpern Elkan F., Chapner Bruce A., Gazelle G. Scott, Finkelstein Stan N. & Clark Jeffrey W.

2004. Trends in the Risks and Benefits to Patients with Cancer Participating in Phase 1 Clinical Trials. *Journal of Medical Association* 292(17), 2130–2140. Saatavissa: https://www.researchgate.net/profile/Jeffrey_Clark/publication/8197679_Roberts_Jr._T._G._et_al._Trends_in_the_risks_and_benefits_to_patients_with_cancer_participating_in_phase_1_clinical_trials._JAMA_292_2130-2140/links/00463521ce9c3f4141000000.pdf (Luettu 7.11.2016)

Russel Jeffery S. & Colevas A. Dimitrios 2013. Adverse event monitoring in oncology clinical trials. *Clinical Investigation* 3(12), 1157–1165.

Sanders Judith Brown, Seda Julie S. & Kardinal Carl G. 2013. Altruism – A Coping Mechanism for Patients on Clinical Trials: A Nursing Perspective. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 17(5), 465–467.

Sankila Risto. 2013. Syövän yleisyys, syyt ja ehkäisy. Teoksessa Joensuu Heikki, Roberts Peter J., Kellokumpu-Lehtinen Pirkko-Liisa, Jyrkkiö Sirkku, Kouri Mauri & Teppo Lyly (toim.) *Syöpätaudit*. Duodecim. Saarijärven Offset Oy, Saarijärvi.

Scott Jennifer 2013. Therapeutic Misconceptions and Misestimations in Oncology: A Clinical Trial Nurse’s Guide. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 17(5), 485–489.

Sintonen Harri & Pekurinen Markku 2006. *Terveystaloustiede*. Sanoma Pro Oy.

Sivendran Shanthi, Latif Asma, McBride Russel B., Stensland Kristian D., Wisnivesky Juan, Haines Lindsay, Oh William K. & Galsky Matthew D. 2013. Adverse Event Reporting in Cancer Clinical Trial Publications. *Journal of Clinical Oncology* 31, 1–6.

Sood Amit, Prasad Kavita, Chhatwani Laveena, Shinosaki Eri, Cha Stephen S., Loehrer Laura L. & Wahner-Roedler Dietlind L. 2009. Patients’ Attitudes and Preferences about Participation and Recruitment Strategies in Clinical Trials. *Mayo Clinical Proceeding* 84(3), 243–247.

Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö 2011. *Lääkepolitiikka 2020*. Kohti tehokasta, turvallista, tarkoituksenmukaista ja taloudellista lääkkeiden käyttöä. Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2011:2. Helsinki.

Strevel Elizabeth L., Newman Colin, Pond Gregory R., MacLean Martha & Siu Lillian L. 2007. The impact of an educational DVD on cancer patients considering participation in a phase I clinical trial. *Support Care Cancer* 15, 829–840.

Sulmasy Daniel P., Astrow Alan B., He M. Kai, Sails Damon M., Meropol Neal J., Micco Ellyn & Weinfurt Kevin P. 2010. The Culture of Faith and Hope. *Cancer* 116(August 1), 3702–3011.

Suomen Syöpärekisteri 2016. Saatavilla: <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/> (Luettu 18.7.2016).

Tuomi Jouni & Sarajärvi Anneli 2011. *Laadullinen tutkimus ja sisällön analyysi*. Hansaprint Oy, Vantaa.

U.S. Department of Health and Human Services 2009. Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs. Adverse Event Reporting to IRBs – Improving Human Subject Protection. Procedural. Saatavissa: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126572.pdf> (Luettu 18.11.2016)

Varian Hal R. 2002. Intermediate Microeconomics. A Modern Approach. W. W. Norton & Company, Inc. Sixth Edition.

Varis Tiina, Scheinin Mika, Tuominen Jari-Pekka & Pasternack Amos 2015. Tutkimuseettinen ennakoarvointi. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos (toim.) Kliinisen tutkimuksen etiikka, Opas tutkijoille ja eettisille toimikunnille. Duodecim. Printon Trükikoda, Tallinna.

Vuorio Eero 2015. Hyvä tieteellinen käytäntö. Teoksessa Keränen Tapani & Pasternack Amos (toim.) Kliinisen tutkimuksen etiikka, Opas tutkijoille ja eettisille toimikunnille. Duodecim. Printon Trükikoda, Tallinna.

Wise Peter H. 2016. Cancer drugs, survival and ethics. BMJ 355. Saatavissa: <http://www.bmj.com/content/bmj/355/bmj.i5792.full.pdf> (Luettu 8.5.2017)

WHO 2013. Ethical Issues in Patient Safety Reseach. Interpreting existing guidance. WHO document Production Services, Geneva. Saatavissa: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85371/1/9789241505475_eng.pdf (Luettu 10.5.2017)

LIITE 1.

TIEDOTE TUTKIMUKSESTA

(27.9.2016)

EETTISET NÄKÖKOHDAT KLIINISISSÄ SYÖPÄLÄÄKETUTKIMUKSISSA**Pyyntö osallistua tutkimukseen**

Pyydämme Teitä osallistumaan tutkimukseen, jossa selvitetään sairaanhoitajien ja lääkäreiden näkemyksiä syöpälääketutkimuksien eettisistä näkökohdista. Olemme arvioineet, että sovellutte tutkimukseen, koska työskentelette osastolla, jossa hoidetaan syöpäpotilaita. Tämä tiedote kuvaa tutkimusta ja Teidän osuuttanne siinä. Perehdyttyänne tähän tiedotteeseen Teille järjestetään mahdollisuus esittää kysymyksiä tutkimuksesta, jonka jälkeen Teiltä pyydetään suostumus tutkimukseen osallistumisesta.

Tutkimus toteutetaan Ruotsissa, Norjassa ja Suomessa. Suomessa tutkimuksesta vastaava henkilö on TtT Arja Halkoaho, Ruotsissa professori Stefan Eriksson Uppsalan yliopistosta sekä Norjassa PhD Margrete Mangset Oslon yliopistosta. Yhteistyökumppaneina Suomessa ovat LKT, dos. Tapani Keränen sekä FT, yliopistonlehtori Eila Kankaanpää.

Vapaaehtoisuus

Tutkimukseen osallistuminen on täysin vapaaehtoista ja voitte keskeyttää tutkimuksen koska tahansa. Mikäli keskeytätte tutkimuksen tai peruutatte suostumuksen, teistä keskeyttämiseen ja suostumuksen peruuttamiseen mennessä kerättyjä tietoja voidaan käyttää osana tutkimusaineistoa.

Tutkimuksen tarkoitus

Tämän tieteellisen tutkimuksen tarkoituksena on tutkia hoitohenkilöstön näkemyksiä kliinisten syöpälääketutkimusten eettisistä kysymyksistä. Tutkimuksen kiinnostuksen kohteena ovat erityisesti henkilöstön kohtaamat eettiset ongelmatilanteet tutkimukseen rekrytoinnissa, ongelmatilanteiden käsitteleminen sekä henkilöstön omat näkemykset omasta osaamisesta sekä osaamisen kehittämisestä.

Tutkimuksen kulku

Tutkimukseen pyydetään mukaan Kuopion yliopistollisen sairaalan lääkäreitä ja sairaanhoitajia, joilla on kokemusta syöpäpotilaiden rekrytoinnista syöpälääketutkimukseen. Lisäksi pyydetään mukaan niitä henkilöitä, jotka ovat hoitaneet lääketutkimuksessa mukana olleita potilaita. Teillä tulee työkokemusta vähintään kaksi vuotta. Aineistonkeruumenetelmänä on haastattelu, joka toteutetaan syksyn 2016 aikana. Haastattelussa Teiltä kysytään mm. Millaisia eettisiä näkökohtia hoitohenkilöstö kohtaa rekrytoidessaan potilaita kliinisiin lääketutkimuksiin? Miten hoitohenkilökunta käsittelee ja kohtaa kyseiset eettiset ongelmatilanteet? Miten hoitohenkilökunnan osaamista voidaan

kehittää? Millaisina riskeinä henkilöstö näkee lääketutkimusten mahdolliset haittatapahtumat?

Haastattelun arvioidaan kestävän noin tunnin. Terveystieteiden maisteriopiskelija Merja Pirinen haastattelee Teidät valitsemassanne paikassa. Haastattelut nauhoitetaan, jonka jälkeen ne kirjoitetaan tekstiksi. Nauhoituksia ja tekstimateriaalia käsittelevät ainoastaan Arja Halkoaho ja Merja Pirinen. Muu tutkimusryhmä käsittelee koodattua aineistoa.

Tutkimuksen mahdolliset hyödyt

Tähän tutkimukseen osallistumisesta ole Teille henkilökohtaista hyötyä. Tutkimus saattaa auttaa selvittämään, miten syöpäpotilaiden ja hoitohenkilöstön näkemyksiä voidaan paremmin huomioida ja miten niiden toteutumista voitaisiin kehittää kliinisten syöpälääketutkimuksiin liittyvissä hankkeissa.

Tutkimuksesta mahdollisesti aiheutuvat haitat ja epämukavuudet

Tutkimuksen osallistuminen ei aiheuta Teille haittaa. Ainoana haittana voidaan pitää haastatteluun kuluva aikaa.

Tietojen luottamuksellisuus, säilytys ja tietosuoja

Teiltä kerättyä tietoa ja tutkimustuloksia käsitellään luottamuksellisesti henkilötietolain edellyttämällä tavalla.

Yksittäisille tutkittaville annetaan tunnusnumero ja tieto säilytetään koodattuna tutkimustiedostossa. Tulokset analysoidaan ryhmätasolla koodattuina, jolloin yksittäinen henkilö ei ole tunnistettavissa ilman koodia. Tulokset tullaan yhdistämään Pohjoismaiseen aineistoon koodattuina. Koodia, jonka avulla yksittäisen tutkittavan tiedot ja tulokset voidaan tunnistaa, säilyttää tutkimuksen vastuuhenkilö Arja Halkoaho, eikä tietoja anneta tutkimuksen ulkopuolisille henkilöille. Lopulliset tutkimustulokset raportoidaan ryhmätasolla eikä yksittäisten tutkittavien tunnistaminen ole mahdollista. Tutkimustiedostoa, tekstiksi kirjoitettua materiaalia, säilytetään lukollisessa kaapissa Kuopion yliopistollisen sairaalan Tiedepalvelukeskuksessa 5 vuotta, jonka jälkeen ne hävitetään silputtuna Kuopion yliopistollisen sairaalan salaisten jätteiden hävitysmenettelyn kautta. Nauhoituksia säilytetään viisi vuotta Arja Halkoahon työkoneella Tiedepalvelukeskuksessa ja sen jälkeen ne hävitetään tietoturvallisuus ohjeiden mukaisesti.

Tutkimuksen kustannukset ja rahoitus

Tutkimukseen osallistumisesta ei makseta palkkiota. Tutkimus rahoitetaan apurahoilla ja valtion tutkimusrahoituksella.

Tutkimustuloksista tiedottaminen

Tulokset tullaan julkaisemaan kansainvälisissä julkaisuissa. Lisäksi kyseessä on TtM-opiskelija Merja Pirisen ProGradu opinnäytetyö.

Lisätiedot

Pyydämme Teitä tarvittaessa esittämään tutkimukseen liittyviä kysymyksiä tutkijalle/tutkimuksesta vastaavalle henkilölle.

Suostuessanne tutkimukseen Teille varataan sopiva haastattelu-aika Merja Pirinen 050-3593981 / merpir@student.uef.fi. Voitte halutessanne ottaa myös yhteyttä Arja Halkoaho 044-7172113 / arja.halkoaho@kuh.fi

Tutkijoiden yhteystiedot

Arja Halkoaho
TtT, kehittämisspäällikkö
Tiedepalvelukeskus
Puh. 044-7172113
Sposti: arja.halkoaho@kuh.fi

Merja Pirinen
TtM-opiskelija
Itä-Suomen yliopisto
Puh. 050-3593981
Sposti: merpir@student.uef.fi

LIITE 2.

SUOSTUMUS TUTKIMUKSEEN**EETTISET NÄKÖKOHDAT KLIINISISSÄ SYÖPÄLÄÄKETUTKIMUKSISSA**

Kuopion Yliopistollinen sairaala, Tiedepalvelukeskus

Minua _____ on pyydetty osallistumaan yllämainittuun tieteelliseen tutkimukseen, jonka tarkoituksena on tutkia hoitajien ja lääkäreiden näkemyksiä syöpälääketutkimuksien eettisistä näkökohdista. Olen lukenut ja ymmärtänyt saamani kirjallisen tutkimustiedotteen. Tiedotteesta olen saanut riittävän selvityksen tutkimuksesta ja sen yhteydessä suoritettavasta tietojen keräämisestä, käsittelystä ja luovuttamisesta. Tiedotteen sisältö on kerrottu minulle myös suullisesti, minulla on ollut mahdollisuus esittää kysymyksiä ja olen saanut riittävän vastauksen kaikkiin tutkimusta koskeviin kysymyksiini.

Tiedot antoi _____ / ____ / 20 ____.

Minulla on ollut riittävästi aikaa harkita osallistumistani tutkimukseen. Olen saanut riittävät tiedot oikeuksistani, tutkimuksen tarkoituksesta ja sen toteutuksesta sekä tutkimuksen hyödyistä ja riskeistä. Minua ei ole painostettu eikä houkuteltu osallistumaan tutkimukseen.

Ymmärrän, että osallistumiseni on vapaaehtoista. Olen selvillä siitä, että voin peruuttaa tämän suostumukseni koska tahansa syytä ilmoittamatta eikä peruutukseni vaikuta kohteluuni tai saamaani hoitoon millään tavalla. Tiedän, että tietojani käsitellään luottamuksellisesti eikä niitä luovuteta sivullisille. Olen tietoinen siitä, että mikäli keskeytän tutkimuksen tai peruutan suostumukseni, minusta keskeyttämiseen ja suostumuksen peruuttamiseen mennessä kerättyjä tietoja voidaan käyttää osana tutkimusaineistoa.

Allekirjoituksellani vahvistan osallistumiseni tähän tutkimukseen ja suostun vapaaehtoisesti tutkimushenkilöksi.

Tutkittavan nimi Tutkittavan osasto

Päivämäärä Allekirjoitus

Suostumus vastaanotettu

Tutkijan nimi Päivämäärä Allekirjoitus
(Suostumuksen vastaanottaja)

Alkuperäinen allekirjoitettu tutkittavan suostumus sekä kopio tutkimustiedotteesta jäävät tutkijan arkistoon. Tutkimustiedote ja kopio allekirjoitetusta suostumuksesta annetaan tutkittavalle.

LIITE 3. Haastatteluteemat

Haastateltava henkilö, no. _____

Eettiset näkökohdat

Vastaajien piirteet ja taustat

Sukupuoli __ mies __ nainen

Ammatti __ hoitaja __ lääkäri

Ikä __ < 29 vuotta __ 30-39 __ 40-49 __ 50-59 __ 60+

Äidinkieli __ Ruotsi __ Norja __ Suomi __ Arabia __

Joku muu, mikä? _____

Korkein koulutustaso (kysymys hoitajalle) Huomio! Valitse vain yksi vaihtoehto

__ Hoitajakoulu __ Kandidaatin tutkinto __ Erikoissairaanhoitajan ammattitutkinto

__ Maisterin tutkinto __ Tohtorin tutkinto

Korkein koulutustaso (kysymys lääkärille) Huomio! Valitse vain yksi vaihtoehto

__ Lääketieteen lisensiaatti __ Erikoistuva lääkäri __ Erikoislääkäri __ Lääketieteen tohtori

Erikoisala _____

Mikä on nykyinen työsi? _____

Vuosia työelämässä? _____

Työskenteletkö vain tutkimuksen parissa? __ Kyllä __ Ei, teen sekä tutkimusta että kliinistä työtä

Tutkimus, jossa olet mukana? __ Vaihe 1 __ Vaihe 2 __ Vaihe 3, satunnaistettu kontrolloitu tutkimus

Jokin muu _____

Mikä on roolisi tutkimuksessa?

Haastateltava henkilö, nro. _____

Tutkimuksen tavoitteena on tutkia kokevatko kliinisessä hoitotyössä ja tutkimuksessa työskentelevät hoitajat/lääkärit eettisiä pulmia ja miten he käsittelevät niitä ja mahdollista moraalista stressiä.

Moraalinen stressi ja eettiset haasteet käsitteinä

1. Mitä työskentely hoitotyössä ja tutkimuksessa sinulle merkitsee?
2. Millaisia ongelmia siihen liittyy, kun potilaita lähestytään ja pyydetään mukaan tutkimukseen?

Kokemukset rekrytoinnista

3. Kuvaile, miten informoit potilaita tutkimuksesta?
 - Kuinka esittelet itsesi ja roolisi tutkimuksessa?
 - Onko jossakin vaiheessa paras mahdollinen tilanne kysyä suostumusta? Miten tarkistat potilaan kompetenssin?
 - Sanasto? Sanavalinnat?

- Mikä on lähestymistapasi informoimiseen? Yksilöllinen vai standardoitu? Paljon käytät aikaa informoimiseen?
- Erotatko informoidun suostumuksen prosessimaisen luonteen pelkästä allekirjoituksesta suostumuslomakkeessa?
- Miten aktiivisesti varmistat, että suostumus perustuu vapaaehtoisuuteen ja tietoon?
- Millainen rooli tai asema omaisilla on?
- Vaihtoehtoinen kysymys sairaanhoitajille ja lääkäreille, jotka eivät tee tutkimusta: Kuinka paljon tiedät tutkimuksesta, johon potilaasi osallistuu?

4. Miten laajasti potilaat ymmärtävät mielestäsi:

- Satunnaistamisen?
- Lumelääkkeen käytön?
- Sokkouttamisen?
- Tietämättömyys onko lääkkeestä hyötyä? (Miten potilaat ymmärtävät tutkimuksen hyödyn?)
- Vapaaehtoisuus?
- Tutkimuksesta vetäytyminen?
- Sivuvaikutukset ja riskit?
- Miten potilaalle kerrotaan hyödyistä, sivuvaikutuksista ja riskeistä?
- Kerrotaanko potilaalle, että lääkkeestä voi olla hyötyä tai ettei ole hyötyä tai kaikkia sivuvaikutuksia ei tunneta?
- Kerrotaanko potilaalle kuoleman tai vammautumisen riskeistä?
- Biopsiat ja muut invasiiviset toimenpiteet, joita tehdään tutkimuksessa?

5. Miksi potilaat osallistuvat tutkimukseen mielestäsi? Muistatko, miten potilaat perustelivat osallistumistaan?

6. Lue ja täytä seuraavat kysymykset “Mitkä tekijät vaikuttavat eniten potilaan halukkuuteen osallistua tutkimukseen?”

A. Lue alla olevat vaihtoehdot

- a. Altruismi
- b. Luottamus tutkijaan/sairaalaan?
- c. Toivo parantumisesta
- d. Solidaarisuus yhteisöä ja tulevia sukupolvia kohtaan (velvollisuus)
- e. Pääsy parempaan hoitoon/kontroleihin
- f. Perheen tai puolisoitten miellyttäminen
- g. Lääkärin miellyttäminen
- h. Pelko siitä, että nykyiset hoidot vähenevät
- i. Jokin muu syy

B. Laita kaikkiin kohtiin arvio asteikolla 1-4.

- 1= ei ole merkitystä
 2= melko merkityksetön
 3=tärkeä
 4=erittäin tärkeä

C. Lopuksi, ilmoita yksi pääsyy osallistumiseen

Tärkein syy tähän _____

7. Erottavatko potilaan mielestäsi eron lääketieteellisen hoidon ja tutkimuksen välillä?

- Hyötyvätkö potilaat mielestäsi osallistumisesta tutkimukseen?
- Altistuvatko potilaat mielestäsi joillekin haitoille osallistuessaan tutkimukseen?
- Jos satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta on hyviä tuloksia ja aktiivisessa tutkimushaarassa olevat potilaat hyötyisivät hoidosta paljon. Mitä mieltä olet siitä, että kontrolliryhmäläisillä ei ole mahdollisuutta saada samaa tutkimuslääkettä, josta olisi hyötyä? Vai onko olemassa kontrolliryhmälle jonotuslista? Toimiiko tämä lista? (ottaen huomioon resurssit, taloudellisuus jne.)

8. Miten koit tilanteet, joissa olisi ollut epäeettistä ottaa potilas mukaan tutkimukseen? Milloin? Miksi? Miten?

Pulmat/ongelmat hoitotyössä

9. Oletko kokenut, että olisi ollut eettisesti oikein jättää potilas tutkimuksen ulkopuolelle?

- Mikä oli ongelmallista?
- Mikä oli reaktiosi? Miten käsittelit sen? Miksi?
- Perustuiko päätökset tieteelliseen tietoon, kokemukseen, paikalliseen toimintatapaan vai yhteistyössä kollegojen kanssa?

10. Muistatko / Voitko kuvailla tilannetta, jossa olisi ollut ristiriita omien rooliesi välillä?

- Mitä hyvää ja mitä huonoa on siinä, että potilaan oma lääkäri on myös tutkijan roolissa?

11. Onko sinulla kokemusta potilaista, joilla on ollut epärealistista toivoa parantumisesta? Täytä kohtaan kyllä tai ei!

- Kyllä – Kerro lisää!
- Ei

12. Haluavatko potilaat mielestäsi osallistua mihin tahansa, minkä he kokevat/uskovat antavan toivoa? Puhutaanko potilaan kanssa riskeistä? Lähtisikö potilas mihin tahansa mukaan, vaikka riskit esimerkiksi haittatapahtumille olisi isot?

Täytä kohtaan kyllä tai ei!

- Kyllä – Kerro lisää! Pitäisi sitä mielestäsi tukea?
- Ei

13. Voiko mielestäsi henkilökunnalla olla ristiriitaa koskien hoitoa ja tutkimusta?

- Mikä aiheuttaa sellaisen ristiriidan?

Ongelmatilanteiden käsittelyn toimintatapa

14. Keskusteletteko eettisistä kysymyksistä työpaikallasi?
15. Onko työpaikallasi esteitä, jotka vaikeuttavat eettistä toimintaa? Miten eettistä toimintaa voitaisiin helpottaa?
16. Kuinka sen kaltaiset ongelmatilanteet ratkaistaan? Muistatko, miten sinä tai tutkimuskollegasi selvisitte tilanteesta?
17. Millaista osaamista vaaditaan, kun käsittelet haasteita ja tilanteita, joista olemme keskustelleet?
 - Onko sinulla tätä osaamista?
18. Miten osaamistasi voisi kehittää?
19. Haluaisitko lisätä jotakin tähän keskusteluun liittyvää?

LIITE 4.

PÄÄTEEMA

YLÄTEEMA

ALATEEMA

ESIMERKKI

Moraalinen stressi ja eettiset haasteet käsitteinä

Haitat ja sivuvaikutukset

Tutkimuksen hyödyt potilaan kannalta

Uusien syöpälääkkeiden sivuvaikutukset ovat erilaisia (ammattilinen haaste)	"...on siis ihan haastetta siinä että pysyy mukana ja ymmärtää näitten uusien lääkkeitten mekanismit ja on kovin erikaltaisia nää sivuvaikutukset..." H1
Uusien syöpälääkkeiden sivuvaikutusten informoinnin vaikeus	"...jos se lääke on niinku uus, eikä siitä oo tietoo, ni sitä ei välttämättä osaa ohjata potilaalle esimerkiksi niitä sivuvaikutuksia yhtä hyvin ku semmosesta joka on tuttu..." H6
Tutkimuksen mahdolliset haittavaikutukset potilaalle ovat tutkijalle eettinen pulma	"...mä näen ehkä tñn moraalisen stressin just tässä sen tutkijan kannalta enemmän, miten hän sen tutkimuksen näkee ja eettiset pulmat, miten sen osallistujan roolin niinku näkee, vaikka tottakai itsekin mieltii sitä, et olenhan mä nyt eettisesti arvioinut oikein...eettiset pulmat et hän katsoo et osallistujalle ei tulis niinku hankaluuksia." H2
Syöpähoitojen haitat ovat eettinen pulma	"No tullee itseosassa ihan syöpähoitoihin liittyviä asioita tullee joskus, että että miksi niinkun jatkettais haitoja vielä, jos niinkun tavallaan hyöty on huonompi kun haitat." H5
Henkilökunnan tiedottaminen tutkimuksesta on erittäin tärkeää potilasturvallisuuden vuoksi	"...jos hän on sytostaattihoidossa käyvä hänelle tulee joku komplikaatio hän joutuu sitten päivystykseen ja sit he joutuu sieltä jonnekki osastolle. Siellä osastolla ei tiietä yhtään mittään tämmösiä tutkimuksista ja siellä alotellaan vaikka sun mitä hoitoja ja sitten siellä oiski siellä siellä siellä tutkimuksen sepotuksissa kaikki että mitä tehdään millonki ja mitä..." H8
Potilasvalintojen vaikutus haittatapahtumiin ja tutkijan moraalinen stressi	"...olika potilasvalinta virheellinen ja saatoin mennä tarkistamaan niinku inkuusiokriteerit ja näin ja yleensähan ne oli tehty kaikki ihan oikein..." H2
Osa potilaista tunnistaa tutkimuslääkkeeseen liittyvät haitat	"Osa on jotka on iha ite oivaltanu että tää johtuu nää haitat näistä lääkkeistä ni ne on sit sanonu että hän on jossain tutkimuksessa ja sitte on otettu tänne yhteyttä." H8
Potilaat kokevat tiheet kontrollit haittana	"...jos on huonompi kuntosen niinku meilläki on paljo sytostaattihoidon alotukseen liittyviä tutkimuksia. Siinä yhteydessä ei kukaan tiiä missä kunnossa oot kun ruppeat saamaan hoitoja. Ja jos ruppee voimaan huonosti ni siinä vaiheessa tulee ne kysymykset et ku oisint tienny että kuvaamisia tulee ja kaikkee ylimäärästä labrakäyntiä..." H7
Potilaat kokevat jäävänsä tyhjän päälle tutkimuksen loputtua	"...ku se tutkimus loppuu ni moni kokee sen että jää niinku tyhjän päälle..." H7
Potilaan kontrollit harvenevat tutkimuksen jälkeen	"No se riippuu vähän tota tutkimuksesta mutta harvenee oleellisesti ja jossain kohtaa se loppuuki sitte tietysti et jää vaan pelkät niinku normaali seurannat..." H7
Tutkimuksen haittavaikutukset voivat heikentää potilaan elämänlaatua	"...hän tulee joka tappauksessa sairauteensa menehymmään niin sitten ne haittavaikutukset voi olla niin isot et se jäljellä oleva elämänlaatu on niin huono..." H9
Lääkäri tekee arvioita tutkimuksen hyödyistä ja haitoista potilaan kannalta	"Jos mä lähtisin ihan siitä, kun mieltii, että mihin tutkimukseen lähtee...että se on tietysti mahdollisimman turvallinen. Toki sitähan arvioidaan monelta kantilta ja että se todella voisi hyödyttää niitä tutkittavia. Amahan siinä on se, että kun ei tiedä, mikä se lopputulema on, niin sitä pohtii tarkkaan, että mihinkä ne omat potilaansa niinku altistaa." H2
Potilaan asema ja hyöty tutkimuksessa on eettinen pulma	"...eettinen pulma on ehkä sama myöski, että sen potilaan asema ja hänen hyöty..." H2
Potilaan luottamus lääkärin arvioon tutkimuksen hyödyistä potilaalle	"...ne niinku aattelee et lääkäri on arvioinu et tästä voi olla minulle hyötyä tai niin ne niinku luottaa vanhat ihmiset varsinkin hirmu paljon siihen lääkäriin mielipiteeseen." H6
Epävarmuus tutkimuksen hyödyistä potilaalle on eettinen pulma	"Eettiset pulmat et ne oli just tätä et se potilaan hyvinvointi ja että toivoisin, että tästä tulis hyvät tulokset, että ne potilaat todella hyötysit sitte siitä ja sitähan sinä et voi niinku etukäteen tietää." H2
Epävarmuus tutkimuksen hyödyistä ja haitoista potilaalle aiheuttaa moraalista stressiä	"No just se semmonen pohdinta niistä hyödyistä ja haitoista ja sitten vähän niinku se stressi siitä, että ymmärtääkö se potilas ne asiat kaikki ja onko hänelle kerrottu ne kaikki sillai, että hän on oikeesti ymmärtäny ja saanu valita ja mieltii." H6
Eettinen pulma aktiivisen hoidon ja potilaan odotettavissa olevan eliniän välillä	"...onko tämä potilaalle järkevä järkevä hoitaa hirveen pitkälle aktiivisesti. Mitä potilaan kunto on ja sitte odotettavissa oleva elämä, että tai mitenkä pitkäikänen ennää on." H4
Potilaille tutkimuksesta on mahdollisesti tulevaisuudessa hyötyä	"...ja toki niinku mahdollisuuksia sille potilaalle ja tuleville potilaille syöpäpotilaille aina tutkimuksesta tulis saada joku hyöty." H7
Tutkimukseen osallistuvalla potilaalla tutkimuksesta on harvoin hyötyä	"No tulevia potilaita koska harvoinhan se sille tutkittavalle siinä hetkessä tuo sitä hyötyä." H7
Potilaat kokevat tiheet kontrollit turvallisena	"Mut sitten toisehan taas kokkee sen turvalliseks. Meijän puolen tutkimuksissa ainakin kun hyö tulee esimerkiksi sytostaattihoidon ni heil on aina lääkäri. Se on turvallista. On koko ajan kontrollin alla. Toisin kun semmonen ihminen ei niin usein oo joka ei oo tutkimuspotilas." H7
Potilaat ovat onnellisia tutkimuksessa saamastaan hoidosta	"No potilailla varmaan se ne on siitä onnellisia että heitä hojetaan ettei oo semmosta tilannetta et ei oo mitä tarjota syöpähoitoja esimerkiksi." H7
Tutkimus on sekä potilaiden ja yhteiskunnan hyödyksi	"...ja mä kyllä pidän työstäni et se on minusta tuota niin merkityksellistä sinällänsä ihmisten kanssa työskentely ja ylipäänsä tässä lääketieteen parissa työskentely ja tutkimus on on tuota semmosta joka kuitenkin kaituu sekä potilaitten että yhteiskunnan hyödyksi." H11

PÄÄTEEMA

Moraalinen stressi ja eettiset haasteet käsitteinä

YLÄTEEMA

Tutkimuksen hyödyt henkilökunnan kannalta

ALATEEMA

ESIMERKKI

Henkilökunnalle tutkimus on antoisaa	"...tutkimuksissa oon mukana niin sitte se on vielä ollu niinku entistä antosampaa." H8
Henkilökunnan osaaminen kehittyi tutkimuksessa	"...se antaa niinku semmasta uutta näkökulmaa siihe omaanki työhö ja et on itekki niinku paljo terhakkaemmin ja aktiivisemmin siinä mukana että ja kehittää samalla sitä omaakin tietämystään ja sitä potilaan hoitamista." H8
Henkilökunnan mielestä tutkimuksessa mukana oleminen on etu	"...minä koin sen että se on niinku etu että mä saan olla tälläsessä tutkimuksesa mukana..." H8
Henkilökunnalle tutkimuksessa mukana oleminen on positiivinen haaste	"Et mä oon kokenu sen isona plussana ja haasteenaki tavallaan ja sit et aina oon ite saanu uutta ponttaki ku on pitäny selvitetllä jotaki..." H8
Henkilökunnalle tutkimuksessa mukana oleminen tuo vaihtelua uran kannalta	"...ettei se mee sieltä tiettyä uraa pitkin..." H8

Kokemukset rekrytoinnista

Potilaat toivovat hyötyä tutkimuksesta

Potilas osallistuu tutkimukseen, koska toivoo uusista hoitomenetelmistä hyötyä itselle	"Moni ajattelee että siinä on kuitenkin näissä tutkimuksissa käytössä semmoset lääkkeet taikka hoitomenetelmät jotka ei normikäytössä vielä oo ja joissa vois olla ehkä parempi hyöty heille itselleen..." H11
Potilaat perustelevat osallistumista muiden hyödyllä ja uusilla hoitomenetelmillä	"...ehkä joku tästä niinku minun jälkeeni hyöttyä ja sitten myös se että et tuota ehkä tässä saa sen kaikkein uusimman." H11
Potilas toivoo saavansa tutkimuksesta vaikuttavaa hoitoa	"...toivoisivat saavansa vaikuttavaa hoitoa." H2
Potilaat toivovat hyötyä itselleen tutkimuslääkkeestä	"...potilaan oma toivo, että itse hyöttyvät siitä lääkkeestä. Että heille on siitä hyötyä." H4
Potilaat toivovat itselleen hyötyä ja tietoa tutkimuslääkkeen vaikutuksista	"...tämä voi olla niin sanottu se viimeinen vaihtoehto, ni kyllä hyö niinkun ymmärtää sen ja toivoovat tavallaan, että siitä ois sitten myös hyötyä...hyö haluais enemmän tietää sitä, että miten sillä on ollut vaikutusta kaiken kaikkiaan." H5
Potilaat toivovat saavansa hyötyä tutkimuksesta	"...ne just aatteele, että jospa tämä lääke nyt olis semmone, että ne niinku tarrautuu siihen toivoon kiinni ja toivovat, että tästä tuli parempi hyöty, ku mitä tähän mennessä on kokeiltu." H6
Potilaat osallistuvat tutkimukseen, koska saavat taloudellista hyötyä	"...ku osallistut tähän tutkimukseen ni joku lääkefirmaha maksaa esimerkiksi matkat tänne. Joku lähetti kerran ison nipun takslappuja et ne sai antaa..." H9
Potilaat osallistuvat tutkimukseen, koska seuranta on tiiviimpää tutkimuksessa	"...vuositain on kontrollit kun kuulut tähän tutkimukseen ku muuten ne on joka toinen vuosi." H8
Potilaat osallistuvat tutkimukseen mielenkiinnosta ja arvioivat hyötyvänsä siitä	"No varmaan mielenkiinnosta ettää niinkun ja sit varmaan mie uskosin että tuota hyö aika paljon punnitsee sitä että onko niinkun siitä niinkun hyötyä heille itelleen..." H10
Potilas osallistuu tutkimukseen, koska siitä ei ole merkittävää haittaa, mutta voi olla hyötyä muille	"...ja sit he ajattelee, että et siitä ei oo heille merkittävää haittaa mut et joku siitä asiasta saattos hyötyä." H11
Potilaat osallistuvat tutkimukseen, jotta lääkkeitä saadaan kehitettyä tuleville potilaille	"...monet on sille kiinnostuneita ne haluaa niinko että siite jatkossa ois testattu joku tietty asia et onko tämä hyvä tämän tapasen syövä hoidossa vai ei että ajattelevat mullempi parasta." H8
Potilaat ymmärtävät, että hyöty voi tulla tuleville potilaille, mutta ei itselle	"...he ymmärtää kyllä että tästä ei heille henkilökohtaisesti välttämättä tule hyötyä mutta ehkä joku heidän jälkeensä tästä hyöttyä..." H11
Potilas prosessoi suostumuksen antamista lähtekö tutkimukseen ja onko siitä hyötyä itselle	"...käy jonku prosessin että lähtekö vai ei? ja miks lähtee varmaan se että mitä siitä on niinkun hyötyä hänelle..." H10
Potilaille riittää vähäinenkin hyödyn mahdollisuus tutkimuksessa	"...syöpäpotilaille itse asiassa ajatus siitä että siitä saattaa olla hyötyä ni riittää. Elikkä syöpäpotilaitaan asennoituu sillä tavalla että mikä tahansa hyöty joka on yli nollan ni on hyväksyttävä..." H11
Potilaat hyväksyvät tutkimuksen haittoja, koska tutkimuksesta voi olla hyötyä	"...potilaat myös hyväksyy...käytännös meikien mitä tahansa haittaa sillä ajatuksella että tää mahdollisesti hyödyttää..." H11
Potilaille riskit eivät ole merkittäviä, koska tutkimus on viimeinen toivo parantumisesta	"Mut jos se on potilaalla viimeinen ajankarsi viimeinen vaihtoehto ni eihä ne millää ei mul oo mitään menetettävää hyö ottaa sen." H8

PÄÄTEEMA

Kokemukset
rekrytoinnista

YLÄTEEMA

Tutkimuksen
hyöty on
epävarmaaPotilaalle
kerrotaan, että
hyöty on
epävarmaaPotilas
ymmärtää
hyödyn
epävarmuuden

ALATEEMA

ESIMERKKI

Tutkimuksen hyödystä potilaalle on epävarmuutta	"Nii ne ovat varmaan tietämättömiä siitä tai niinku epävarmaja, onko hyötyä vai ei..." H6
Yksittäisen potilas ei merkittävästi tutkimuksesta hyödy	"...yksittäisen potilaan absoluuttinen hyöty...on vaikee sitte arvioida. Ne on aina...isassa joukossa se hyöty..." H11
Potilaat mahdollisesti hyötävät tutkimuksesta	"Kyl ne varmaa hyöttyy (tutkimukseen osallistumisesta)..." H10
Potilasvalinnan tekeminen sen perusteella hyötyisikö potilas tutkimuslääkkeestä	"...potilaat on valikoitu sillei et siihe tietyillä testeillä on katottu ketkä vois siitä hyöttyä ja ne pääsee siihen tutkimukseen." H1
Potilaan hyödyn voi mahdollisesti arvioida etukäteen	"...varmasti ovat tienneet sen että ketä mahdollisesti hyödyttää." H9
Aktiivisessa tutkimusryhmässä potilas saattaa hyötyä tilastollisesti	"...jos sattuu olemaan niin et sillä lääkkeellä oikeesti...on suuri merkitys ja saattuu siihen ryhmään joka saa sen aktiivisen hoidon...sillä potilas saattaa ihan tilastollisesti hyötyä." H11
Potilaiden valikoituminen aktiiviseen ja kontrolli ryhmään herättää kysymyksiä	"Toiset hyöttyä ja toiset ei vaikka osallistuu tutkimukseen että kumpaanko sitten niinku millä perusteella oot sitte toiseen ja toiseen haaraan meet..." H10
Aktiivihaaran saama hyöty on kontrollihaaran kannalta epäreilu	"Tietyst se ois reilu ku kaikki sais sen hyödyn mikä auttais sitten kaikkia...semmone ois tietysti ihanne että ne plasepoo saaneetki sais sitä lääkettä mistä se hyöty ois..." H9
Potilaalle ei voi luvata hyötyä tutkimuslääkkeestä	"...onko se sitten niinku tavolaan vähä valheellista taivonherättämistäkin, jos ei tiä auttaako vai eikö auta...aina ei voi luvata, et tämä lääke on just se, mikä auttaa tai auttaa hetken, mutta tauti uusii myöhemmin." H6
Lääkärin tulee kertoa potilaalle, ettei tutkimuksesta välttämättä ole hyötyä	"...ihmiset aattee...et mä en saa tehokasta hoitoa ellemmä lähde tähän tutkimukseen ja miellytä tätä lääkärä tai tutkimusyksikkö...pitää sanoa ääneen et se tutkimus ei ole autuaaksitekevä." H2
Potilaalle kerrotaan rehellisesti, ettei tutkimuksen hyötyä tiedetä	"Ja just toi hyötysia...lääkärit on hyvin niinko rehellisiä siinä just, että...ei voija tietää kumpi on parempi tässä vaiheessa, että niinko juuri sitä tutkitaan." H3
Potilaalle kerrotaan, ettei tutkimuksesta välttämättä ole hyötyä	"...luettiin vielä tietyt lauseet tästä suostumuslomakkeesta samoin kuin sieltä tiedotehan on usein aika pitkä ni ne keskeiset asiat se, ettei välttämättä oo hyötyä..." H2
Potilaalle kerrotaan tiedotteessa ja suullisesti, että tutkimuksen hyöty on epävarmaa	"...tiedotteessa usein sanotaan...että emme voi taata, että saatte tästä tutkimuksesta hyötyä. Kyllä pitää vielä sanoa erikseen, että voi olla, että ei vaikuta ollenkaan tautinne hoitoon...Et on epäeettistä jatkaa tehotonta hoitoa..." H2
Lääkäri kertoo tutkimuksen hyödyistä potilaalle	"...ainaki nää hyödyt ni niistä aika varovasti ite lähet kertomaan, että niinko monesti jättää enemmän sitten niinko, että lääkäri...kertoo..." H3
Potilas luottaa lääkärin arvion tutkimuksen hyödystä	"...on näitä vanhempia rouvia kyllä sit sanoo sen, että kyllähän sinä lääkärinä tiedät...että jos lääkäri kysyy tutkimukseen niin kyllä se lääkäri silloin tietää, että se on hyvä asia ja siitä vois olla hyötyä." H1
Potilaan ymmärtävät, että tutkimuksen hyötyjä ei tiedetä	"...on myyntilupa niinko toiseen syöpään, mutta nyt sitten ovariosyöpään sitä tutkittiin, ni kyl ne niinko ymmärsi...että emme tiedä, miten tehokas se siihen on, että kyl ne mun mielestä ihan niinko aina ymmärtävät." H3
Potilaat ymmärtävät, ettei tutkimuksesta välttämättä ole hyötyä	"Kyllä ne minun mielestä ymmärtää aika hyvin, että niistä lääkkeistä ei välttämättä mittaa hyötyä oo..." H4
Potilas ymmärtää, että tutkimuksen hyöty on epävarmaa	"Siinä on varmaan kahenlaista, että kyllä niinku suurin osa varmasti ymmärtää sen, jos kerran tehdään tutkimus, ni eihän silloin voi kellekään luvata, että tästä on hyötyä." H1
Potilas voi kokea että tutkimuksesta mahdollisesti on itselle hyötyä tai jollekin muulle	"Nii vähä vaikee sanoa voiha potilas ajatella näinkii, että mulleki tästä on jotaki hyöttyä mahdollisesti tai sit jollekkii toiselle potilaalle ku sitä ei voi tietää." H9
Potilaat ymmärtävät, ettei tutkimuksesta välttämättä ole hyötyä kaikille	"Kyllä se kyl miusta niinku potilaat aina suhtautuu syöpälääkkeisiin olipa ne sitten tutkimuslääkkeitä tai ei niinku niin sillä tavalla että kaikkia ei auta kaikille et kyl kyl ne niinku ymmärtää ja siitä puhutaan kyllä." H7

PÄÄTEEMA

Kokemukset
rekrytoinnista

YLÄTEEMA

Tiivis seuranta
on hyöty

ALATEEMA

ESIMERKKI

Muut hyödyt

Tutkimukseen
liittyvät haittoja
ja
sivuvaikutuksia

Potilas hyötty tutkimuksen tarkemmasta ja pidemmästä seurannasta	"...he ovat tarkemmassa syynissä silloin, ku he ovat tutkimuksessa mukana, että heillä on useammin yleensä niit käyttejä ja otetaan laajemmin verikoiteja ja voi olla, että on kaks vuotta pitemmään täällä seurannoissa..." H3
Tiivistä seurannasta tutkimuksessa on potilaalle hyötyä	"...se seuranta on tavallaan tiiviimpi sen tutkimuksen takia...seurataa enempi ni potilaat kokkee sen yleensä hyvänä." H6
Tiiviimpi seuranta on potilaalle hyöty, jos tutkimuksesta tulee haittoja	"...tavallaan se potilas vähän niinkö hyötty siitä, et se kuuluu siihen tutkimukseen niitten haittojen kanssa...Ehkä semmonen niinkö haittoihin liittyy hyöty tavallaan..." H3
Potilaat kokevat tutkimuksen tiheät seurannat turvallisiksi	"...se on niinkin turvallista sillä tavalla että siinä on niin tuhat seurannat ja on koko ajan pääsee vastaanotolle koko ajan. Kokevat turvallisiksi sen." H7
Potilas hyötty tutkimuksesta taloudellisesti	"...kliinisissä lääketutkimuksissa, missä meillä on sponsori ni niillä voi olla, että ne soa silloin niinkö paremmat korvaukset tai sillee että niil on kytikorvaukset. Ne saavat haettua saavat parkkimaksuista haettua korvaukset et tavallaan niinkö tämmöset tämmöset hyödyt..." H3
Potilaan huonon kunnon vuoksi taloudelliset hyödyt tutkimuksessa ovat tärkeitä	"...on hyvin sairaita huonosti liikkuvia ja on jo ihan tuota melkein loppuvaihe menossa ni on se aika hankala tuolta tuolta että tulla tähän paikan päälle sit ne kuletket ja muut ni se rahallinen puoli on hyvin tärkeä kanssa." H8
Tutkimuksen taloudelliset hyödyt kannustavat potilaita osallistumaan tutkimukseen	"...ja sit se jos tulee tää raha kysymys ni sit ne heti ottaa sen tän tutkimuksen..." H8
Luottamuksellinen suhde tutkimushoitajaan ja informaatio on hyöty potilaalle	"No ehkä myös informaatiota siitä sairaudesta...kyl he saavat varmaan muutakin informaatiota...Kyllä siihen tulee semmonen extra service kaikin tavoin. Ja se luottamuksellinen suhde siihen tutkimushoitajaan on just semmonen, joka varmaan hänen potilaita hyvädyttää sitte." H2
Potilas-lääkärisuhde ja omahoitajahuone ovat potilaalle hyöty tutkimuksesta	"Noo aika monesti mä sanon et se ainoa hyöty mitä potilaalle tutkimuksesta on on se että yleensä sillä taataan että potilaalla on pysyvä potilas-lääkäri suhde ja omahoitaja." H11
Potilas-lääkärisuhde on ainoa varma hyöty potilaalle tutkimuksesta	"...pysyvä potilas-lääkäri suhde ja se on näissä tutkimuksissa pääsääntöisesti ainoa haitta jonka ainoa hyöty jonka voi niinku sanoa että tämän varmasti saot..." H11
Aktiivinen osallistuminen hoitoon on potilaalle hyöty	"...he joutuu ehkä enemmän niinku osallistumaan siihen omaan omaan sihe hoitoonsa ni se sek in sek in on hyvä mitähän mä tohon sanoin. No kyl tietysti sillä tavalla ne potilaat sitte hyöttyvät." H1
Potilas hyötty tutkimuksesta, jos tutkimuslääkkeellä on toivottuja vaikutuksia	"Varmaan, jos sillä lääkkeellä on sitten toivottuja vaikutuksia siihen sy syvään kasvun pysäyttämiseen tai syvään pienentämiseen, ni silloin mahdollisesti hyötty kyllä siitäki, et se syöpä hoituu tavallaan." H6
Tutkimuksen hyöty potilaalle on vähäistä	"Minä eppäilen, että loppupeleissä kuitenkin aika vähän (potilas hyötty) niinku suoranaisesti." H4
Tutkimukseen osallistuva potilas saa parempaa hoitoa, koska henkilökunnalla on vastuu toimia tarkan protokollan mukaan	"...ni lääkäri ku hoitajaki hoitaa niitä paljon paremmin ja intensiivisemmin ja tehokkaammin. Ei oo varaa jättää täyttämättä yhtään tutkimuskansioa eikä sitä voi sitä ruksia laittaa, jos et oo hoitanut sitä potilasta just sen protokollan mukaan..." H8
Potilaat kokevat saavansa hyöttyä tutkimuksesta, koska heitä hoidetaan tehokkaammin ja uusilla menetelmillä	"...minäähä hyödyn tästä silleen että minua hoidetaan tehokkaammin ja uusilla uusilla tuota menetelmillä..." H8
Potilaat kokevat hyötyn osallistumisen ja hyvä tekemisen yhteiskunnan kannalta	"...tulevaisuutta ajatellen ni voi olla hyvää tekemässä yhteiskunnalle ja on ollu mukana tämmöissä niin ainaki semmonenki hyöty tulee siitä." H9
Potilaan hyöty tutkimuksesta on rauhallinen mieli ja luottamus, että saa hyvää hoitoa	"...saa semmosen rauhallisen mielen siitä ja sen luottamuksen sihe että nyt ollaan hyvässä hoidossa..." H10
Hoidon hyödyt näkyvät vastearviokuvauksissa	"...vastearviokuvauksia ni siinä vaiheessa (näkyvät hoidon hyödyt)." H4
Henkilökunnan mielestä potilaat hyöttyvät tutkimukseen osallistumisesta	"...ja minäku oon sitä mieltä, että ne hyöttyy siitä ku ne osallistuu tähän tutkimukseen." H8
Haittavaikutusprofiili on hyvin tiedossa kolmannen vaiheen lääketutkimuksissa	"...faasi kolmos tutkimukset esimerkiksi ni niitä on tutkittu jo niin monella potilaalla saattaa jotain tuhansia potilaita ollu ni et aika hyvin jo se haittavaikutusprofiili on ylipäätään tiedossa tiedossa." H1
Potilas altistuu tutkimuksessa haittavaikutuksille	"...ainaha niissä haittavaikutuksia on ei sellasta lääkettä oookaa missä ei haittoja ois ni ilman muuta altistuvat." H9
Erilaisissa tutkimuslääkkeissä on erilaiset sivuvaikutukset	"...immuno-onkologisista hoidoista, jos on iha erilaine tää sivuvaikutusprofiili et ne on aivan erilaisia lääkkeitä ko nää perussytostaattit..." H1
Tutkimuksessa voi tulla yllättäviä haittavaikutuksia	"...voi tulla miit tahansa yllätyksellistä...tutkitaan valmisteita, joilla ei ole myyntilupaa ja voi joutua teho-osastolle jonku haittavaikutuksen takia." H2
Uusien tutkimuslääkkeiden kaikkia haittavaikutuksia ei tunneta	"...mut sitku on ihan usia lääkkeitä...on ehkä vaikeempi se, ku ei oo ehkä itekään nähty niitä haittavaikutuksia niin paljoa." H1
Käikkii tutkimuslääkkeet eivät sovi kaikille potilaille	"...kaikilleha se ei onnistu niittenkää antamine ennen ku heijät on tutkittu, että onkohan onko heillä ne tietyt muunnokset." H8
Osa haittatapahtumista on harvinaisia	"...että mie en oo tän uran aikana mie en oo tavannu ku yhen ainoon potilaan, jolle on tullu tullu tämmönen entsyymijuttu haitta..." H8
Haittatapahtumien arvioitu riski voi nousta tutkimuksen aikana suuremmaksi	"...nehä kaks viikkoa söi sitä lääkettä kotona...ni tuota sen aikanaha tuli valtavasti niitä sydäntapahtumia..." H8
Haittatapahtumien riskin kasvun myötä lääkeannosta muutetaan ja tiedotteita muokataan	"...kesken kaiken sen tutkimuksen et annos on liian suuri et sitä pittää pienentää ja sit ne joutu muuttaa sen potilastiedotteen jonne pantiin se oikeen kookkaalla se riski tässä sydän sydäntapahtumissa." H8
Elvytystä vaativia haittavaikutuksia on harvoin	"...elvytystä ei oo miun aikaa sattunu kertaakaan että on täällä jaskus ollu mutta ne onneks on harve harvoin." H9
Sokkoutetussa tutkimuksessa ei tiedetä tuleeko haittoja	"...kun tehdään...vaikka sokkoutettua tutkimusta ni mehän ei voida tietää...missä ryhmässä potilas on ja sen takia siellä saattaa tulla haittoja tai olla tulematta haittoja..." H11
Haittatapahtumia saattaa tulla tutkimuksessa ja tavallisessa hoidossa	"...osallistuupaha ne tutkimukseen tai ei osallistu ni niitäh saattaa tulla niitä haittatapahtumia iha kenelle vaan..." H10
Potilaat osallistuvat tutkimukseen, koska siitä ei ole haittoja	"...että ku ei tästä oo mulle mitää haittaakaan ni niin tuota miksei sitä nyt vois toteuttaa tän mukaisesti." H11

PÄÄTEEMA

Kokemukset
rekrytoinnista

YLÄTEEMA

Haitat, sivuvaikutukset
ja riskit kerrotaan
potilaalle

ALATEEMA

ESIMERKKI

Tiedossa olevat sivuvaikutukset ja riskit kerrotaan potilaalle rehellisesti	"...se mikä tieto on, ni kyllä ne (sivuvaikutukset ja riskit) kerrotaan minusta ihan rehellisesti." H6
Potilaalle kerrotaan, että kaikkia sivuvaikutuksia ja hyötyjä ei tunneta	"No kyllä niistä (lääkkeestä voi olla hyötyä tai et ei ole tai sivuvaikutuksia ei tunneta) kerrotaan, että ehkä enemmän lääkärit kertoo niistä sitte aina." H4
Potilaalle kerrotaan tutkimuksen sivuvaikutukset, riskit ja hyödyt	"Ja sivuvaikutukset ja riskit käyvään tiään, että käyvään tarkkaan läpi ja samoin nuo hyödyt ja nuokii." H5
Potilaalle kerrotaan tutkimuslääkkeen haittavaikutuksista	"Ja kyl meidän lääkärit kyl kertoo ihan tosi hyvin...just ne, että minkälaiset ne haittavaikutukset on..." H3
Tutkimustiedoissa tutkimuslääkkeen haitat kerrotaan selkeästi	"...niissä tutkimustiedoissa niin ne lääkkeitten haitat on niin paljon selkeemmin..." H3
Haittatapahtumista ei ole kokemusta eikä niistä puhuta	"No ei osastolla ei tällömsiä tilanteita (haittatapahtumia) oikee oo. En tiä sit minkä verran sitte näistä ylipäätään puhutaan." H4
Lääkärit kertovat potilaalle tutkimuslääkkeen haittavaikutuksista	"...hyvin terhakasti ainakin meidän onkologit kertoo kaikki nää (haitat) minusta vähän turhaanki pelotellaan." H8
Joskus haittatapahtumien riski on suuri ja tiedotteessa siitä on kerrottu	"...tuota siinäähä oli tää sydän sydäntapahtumat se suuri riski ja se oli siellä tutkimustiedoissaki hyvin isollaki sitte." H8
Kaikki potilaat eivät saa haittavaikutuksia, mutta niistä kerrotaan kaikille	"Kaikkihi ei niitä haittoja saa mutta tuota se on hyvä että kerrotaan mitä siitä on odotettavissa niin." H9
Kuoleman ja vammautumisen riskistä tutkimuksessa kerrotaan potilaalle	"...ne monesti säikyttää nää meidän potilaat, mutta tota kyl kyl niistä kerrotaan ja toki ko on kyse sitte sairaudesta mikä tappaa, jos sitä ei hoida ja todennäköisesti tappaa, vaikka hoidetaankin niin kylhä ne niinkö kylhä ne on niist hyvin tietosia." H3
Kuoleman ja vammautumisen riskistä ei ikinä puhuttu	"En muista, että semmosesta ois ikinä puhuttu." H6 (kuoleman ja vammautumisen riskistä)
Kuolemaan johtavista haittatapahtumista ei puhuttu potilaalle	"Että ehkä semmosesti, että voi tulla allerginen reaktio. Sehä voi olla raju, mutta ei niiku sillai, et iha sanottas, että kuolemaa johtava joku vois tulla ni ei minusta oo sillei puhuttu." H6
Tiedoissa kerrotaan tutkimuslääkkeen kuoleman riskistä	"No siis nuo meidän syöpätiedoitehan syöpätiedoitehan on tosi pelottavan kuuloisia. Niissähan on, että saatat kuolla tähän lääkkeeseen." H3
Potilaalle on luonnollisempaa puhua kuoleman riskistä kuin vammautumisen riskistä	"...potilailla ni niinku luonnollisempaa on se semmosesta kuolemasta puhumine. Mut ei toi niinku toi vammautumisen riski sillä tappaa. Mut toiset potilaat aika herkästi halluu siitä kuolemasta niinku, että minkälaisen loppuelämän haluavat ni semmosista toiveista puhua." H4
Potilaalle kannattaa kertoa, mitä ylimääräistä rasitetta tutkimuksesta on potilaalle	"...mitä ylimäärästä, että mitä niinku rasitetta tästä tutkimuksesta teille on. Niin se on tärkeetä, et se on etukäteen nostettu esille." H2
Potilaalle kerrotaan, että tutkimuslääke voi olla myös tehoton	"...pitää niissäkin ehkä sanoa, että voi olla, että sit kuitenkin vaihdamme hoitoa tämänkin jälkeen tai tämän tutkimuksen tutkimus keskeytyy siihen, että hoito on tehotonta." H2
Potilaalle kannattaa kertoa tutkimukseen liittyvät toimenpiteet, joihin liittyy haittaa, kipua ja riski	"...toimenpiteet, joihin liittyy riski tai kipua tai haittaa, niin musta ne...kannattaa nostaa esiin..." H2
Potilaalle kerrotaan, ettei kaikkia hyötyjä ja haittoja uusista lääkkeistä tiedetä	"No jos on iha uus lääke esimerkiksi näissä tutkimuksissa ni siinä varmasti se on pakko sanoaki toi, että kaikkea (haittoja ei tunneta)..." H8
Lääkäri ja tutkimushoitaja kertovat potilaalle tutkimuksen haitoista	"Mmm no uskosin että varmaan lääkäriki joka on mukana siinä tutkimuksessa ni varmasti lääkäri kertoo ja toki tutkimushoitajakki sitten." H9
Potilaalle annetaan kirjallisia ohjeita ja ne käydään yhdessä läpi	"...ja sitte kirjallissii ohjeita annetaan tottakai lääkkeestä jos niitä sattuu olemaan...ja sitte voijaa vielä yhdessä käyvä sitä esitetä läpi että sitä tietoo tullee nii paljo." H9
Potilaalle kerrotaan kaikki hyötyjen ja haittojen epävarmuudet avoimesti	"No pitäis kertoa hyvi avoimesti kaikki että potilaan pitäis tietää mihinkä mihinkä on ruppeemassa." H9
Potilaalle kerrotaan ymmärrettävästi tutkimuksen haittojen riskit ja todennäköisyydet	"...ja sitte jos me tiedetään et on kyseessä semmonen molekyyli niinku usein näissä faasi kolmosissa tietenki on jota on ja käytetty ja tiedetään et siihen liittyy määrättyjä riskejä ni tottakai ne riskit pitää sieltä ihan avata mitä ne on oikeesti et potilas ymmärtää ja mitä suuruus luokkaa se riski on minkä tyyppistä sanotaanko nyt vaikka tuleeko sydänriskiä mikä sen todennäköisyys et se tulee." H11
Potilaalle kerrotaan, että tutkimuksesta voi tulla myös merkittävää haittaa	"...et ehkä pitää enemminkin tuota sanoa siitä että voi olla et siitä hoi hyödy tai hoidasta on myöski haitta et ku me ei tiedetä sitä hyöty-haitta suhdetta nii se täytyy myöski muistaa korostaa sitä et siitä saattaa myöskin tulla haitta joka on merkittävä." H11
Potilaat eivät ymmärrä hyötyjen ja haittojen todennäköisyyksiä vaan ne kerrotaan ymmärrettävästi	"Ja nää todennäköisyydethä on suuremmalle osalle ihmisistä täysin ufojuuttuja. Ihmiset ei ymmärrä suhteellista ja absoluuttista hyötyä tai haittaa tai niitten eroa vaan se on kanssa väännettävä ihan rautalangasta...H11

PÄÄTEEMA

Kokemukset
rekrytoinnista

YLÄTEEMA

Haittoja
tutkimuksessa

ALATEEMA

ESIMERKKI

Potilaalle tulee haittoja tutkimuksesta ylimääräisistä käynneistä ja kivusta	"Ajan käyttö tietysti sille, että voi olla ylimääräisiä käyntejä tänne...on niinku useimpia verikokeita...tulee kipua tai just niinkö juuvata ottaa useemmin..." H3
Potilaalle tiiviit käynnit ja pitkä matka sairaalaan ovat haittoja	"...tulee enemmän niitä käyntejä voi tulla ihan tää ajalline ajalline ja juurikin sit jos on huonokuntoisempi potilas jostain vähä ettäämmäitä ni se matkustamine ja siihe liittyvä sellane rasite se voi olla..." H1
Useat seurantakäynnit ja verikokeet ovat potilaalle haitta tutkimuksessa	"...tutkimuksen takia joutuu niinku enemmän käymään, vaikka sairaalassa niinku seuranta käynneillä. Et ehkä semmoset vois olla. Tai sit jos joutuu ylimääräisiä verikokeita ottamaan..." H4
Tiheät käynnit tutkimushoidossa ovat potilaalle ajallinen ja taloudellinen haitta	"...on aika tiuha on se hoitopaikassa käynti ja kontrollit voi jatkuu vaikka kuinka pitkään hamaan maailman tappiin joka sitte tahtoo tarkoittaa sitä että et tuota potilaalle tulee tavallaan ylim niinku lainausmerkeissä ylimääräisiä reissuja elikkä potilas maksaa siitä ajallaan ja myöski joskus rahallaan koska raha koska kaikkiih näistä esimerkiksi matkoista ei oo korvattu..." H11
Potilaalle tutkimuksesta haittaa on käytetty aika ja vaiva tiheistä tutkimuskäynneistä	"...se on menetetty aika se on vaiva lähtee aina. Ja tähän se moni sitten jossain vaiheessa tutkimusta ääneen sanoo, että jos oisin tienny, että tää on ainaista rammaamista ni en ois alkanu." H7
Potilaalle aiheutuvia haittoja tutkimuksesta ovat matkoista ja lääkkeistä aiheutuvat kustannukset	"oisko se enempi rasite joku matka esimerkiksi, jos siitä et saa sitä rahallista apua ja nykypäivänä ku kaikkiha on kallistunu...tutkimuslääkkeitäkähä ei nykyi saa tuota niin esimerkiksi lääkefirmat ei lähete niinku enne aikaa...potilas maksaa ne niinku tavalla itte." H8
Potilaat voivat kokea useat kontrollikäynnit haittana	"...joutuu paljo käymään joissaki kontroleissa niin senki voip joku kokkee rasittavana..." H9
Tarkempi seuranta voi olla haitta	"Tokihan se voi olla myöskin haitta et jos sul on pitkä matka et sä joudut hypäämään siellä hoitokuksessa enemmän ku normihoidossa tekisit." H11
Tutkimus ei aiheuta potilaalle psyykkistä haittaa	"...onhan noi isoja juttuja, mutta en oo huomannu sellasta, että tavallaan se tutkimus vaikuttais siihen..." H3
Tutkimus saattaa aiheuttaa potilaalle stressiä ja jännitystä	"Jotkut ehkä sanoo et kyl näö jännittää kovasti ku tää lääkettä uutta, et mitä reaktioita tulee ja et osa ehkä niinku henkisesti voi stressaantua enemmän niistä kuin vastaanottokäynneistä." H2
Potilaat pelkäävät tutkimuksen sivuvaikutuksia ja riskejä	"...monella just jos se on vaikka uusitutun syöpä ni niillä on kuitenkin ne systoatit siellä taustalla ja niinkö tietävät sitä kautta et minkälaisia on syöpähoitot ni...ne pelkää niitä (sivuvaikutuksia ja riskejä) ja niinku..." H3
Potilaita jännittää tutkimuslääkkeen haittavaikutukset	"...niitä jännittää ne mahdolliset haittavaikutukset..." H3
Potilaalle tulee taloudellisia kustannuksia tutkimuksesta	"...tullee sit tietysti niitä käyntejä enemmän, että tulee tavallaan kustannuksia niistä, jos joutuu käyttä taksia..." H6
Muutamien potilaiden tutkimus on pitänyt keskeyttää ongelmien vuoksi	"Meilläki on semmosia muutamia ollut, jotka jolle on sitte tullu niin paljon ongelmia, et ei oo sitä tavallaan voitu viä sitä tutkimusta loppuun asti." H5
Potilaiden tutkimus on jouduttu keskeyttämään pahojen sivuvaikutusten vuoksi	"Ei varmaan ihan semmosia haittatapahtumuksia, mutta tuota niin pahat sivuvaikutukset, että sitte on katottu parhaimmaksi sitte luopua siitä." H5
Tavanomaisia haittoja ovat infektio, sytopenia, uupumus ja sairaalahoitoon joutuminen	"...tavanomaiset haitat on ne infektioriskit sytopeniariskit uupumus on aina semmonen merkittävä haitta sairaalahoiton riski tietenki se et joutuu sairaalaan niitten hoitojen välillä..." H11
Kaikkia pitkällä aikavälillä tulevia haittavaikutuksia ei tunneta	"...siellä on sitte semmosta lääkeainetta jouten haittavaikutusta varsinkaan pitkällä ajan juoksulla ei merkittävästi edes viel tiedetä...jota tunnetaan vähä huonosti ni niitä pitää sitte muistaa kertoa." H11
Tutkimuksessa voi tulla odottamattomia haittoja	"...rutiinihoidossa aika hyvin tunnetaan ne haitat mutta tutkimukset voi olla jotain semmosta joka sit tulee sekä potilaalle että lääkärilleki yllätyksenä ja voi olla vakavaki haitta." H11
Potilaalle voi tulla tutkimuslääkkeestä sivuvaikutuksena verisolujen laskua ja infektoita	"...hänelle tuli hyvin paljon niitä verisolujen laskuja ja valkosolut ja kaikki trombosyytit meni hyvin matalalle ja sepsisiä ja vaikka mitä infektoita ni oli se sitte se toipumine aika työstä..." H8
Tutkimuspotilaita otetaan paljon verikokeita	"...ylimääräisistä käynneistä niitä verikokekontroleja on paljo enempi kuin muilla." H7
Tutkimuksessa potilas altistuu enemmän säteilylle ja invasiivisille toimenpiteille	"Sitte tietenki esimerkiksi verikokeita kuvantamistutkimuksia otetaan näis tutkimuksis huomattavasti tiheempään ku normisti otettais jollain potilas altistuu häneen kajoamiseen myöski säteilyaltistus on usein näissä selvästi suurempi ku mitä muuten olis." H11
Allerginen reaktio on tavallinen haittavaikutus	"Kyllä onha niitä allergine reaktio esimerkiksi sehä tulee tosi äkkiä jos on tullakseen ette sehä tullee todella äkkiä että. Kyllä niitä aina on." H9
Kuoleman ja vammautumisenriskit on eliminoitu pois vaiheen kolme tutkimuksissa	"...näö [kuoleman ja vammautumisen riski] on hirveen epätodennäköisiä koska sillonku tehdään kiiinistä tutkimustyötä sairaalatasolla niin se on pääasiassa faasi kolmesta elikkä niitten lääkkeisiin liittyvät tämän tyyppiset riskit on kyllä eliminoitu suurella todennäköisyydellä pois." H11
Näyttöön perustuvat kuolemanriskit kerrotaan potilaalle	"Toki esimerkiksi sillon ku puhutaan jostaki semmosesta lääkkeestä jossa tiedetään että aikaisempien tutkimusten perusteella et siihen sisältyy merkittävä infektioriski ni kyllä sitte mainitsen sen että infektiot joskus voi olla erittäin hankaloitotia ja pahimmillaan johtaa kuolemaan. Et se pitää kyllä sitte sanoa siellä." H11
Tutkimuksessa vammautumisen riski ei ole relevantti	"Vammatumista näissä se on äärettömän harvoin relevantti asia näissä asioissa." H11

PÄÄTEEMA

Kokemukset
rekrytoinnista

YLÄTEEMA

Potilaat
tiedostavat ja
ymmärtävät
haitat

ALATEEMA

ESIMERKKI

Potilaat olettavat, että tutkimuslääkkeestä ei ole haittoja	<i>"He yleensä olettaa, että tutkimuslääkkeestä ei oo haittoja ...sitku mennään tutkimukseen ni useimmilla on semmonen käsitys et tää on nyt helppoo ja hienoo et tästä ei oo haittoja." H2</i>
Potilaat tietävät, että kaikkia sivuvaikutuksia ei tunneta	<i>"Tietävät. (että kaikkia sivuvaikutuksia ei tunneta)" H5</i>
Potilas osallistuu tutkimukseen, vaikka siinä olisi riskejä	<i>"Et sit ei se enää se tutkittava sitä osaa itse siinä miettiä, että onko ne riskit niin kohtuuttomia, et uskallanko lähteä, kun on hätä taudista, joka tappaa ni sitä lähtee melkein mihin vaan." H2</i>
Potilas voi kokea tutkimuslääkkeen riskin suurempana	<i>"Et sit tavallaan ei mielletä sitä, että sytostaatit on normaalistikin niinkö, et ne on solumyrkkyjä, että jotenki sit ei välttämättä aina oo niin selkee se, että että miten että onkse vaarallisempi vaihtoehdo ku se tavalline hoito." H3</i>
Potilaat tietävät harvinaisempien tutkimuslääkkeiden sivuvaikutukset	<i>"Melkein joskus tuntuu, että enemmän itekki tietävät semmosista harve niinku harvinaisemmista lääkkeistä ne sivuvaikutukset, että mitä niihin kuuluu." H4</i>
Potilas tunnistaa tutkimuslääkkeen sivuvaikutuksia	<i>"No ehkä, jos potilaalla ilmenee jottain sivuvaikutuksia, ni saattaa olla just että niinku mainita, että voiha se olla tämä tietty lääke, vaikka se tutkimuslääke, mikä tekkee niitä sivuvaikutuksia..." H4</i>
Sivuvaikutukset pitää olla potilaalla tiedossa	<i>"Ne (sivuvaikutukset) pitää olla tiedossa." H2</i>
Tietämättömyys tutkimuslääkkeiden vaikutuksista on potilaalle riski	<i>"No varmaan just se, että ku ei välttämättä tietä mitenkä ne vaikuttaa ne lääkkeet ni tavallaan sitten ainahan se on riski." H5</i>
Potilaat ymmärtävät, että lääkkeestä saattaa tulla sivuvaikutuksia	<i>"Kyllä ne minun mielestä ymmärtää aika hyvin, että niistä lääkkeistä...että onhan niissä aina ne omat sivuvaikutukset, että että nekkii saattaa tulla." H4</i>
Potilaat ymmärtävät tutkimuksen sivuvaikutukset ja riskit yksilöllisesti	<i>"Mutta sitten tuo se on varmaa sitten yksilöllistä, miten se potilas sitte sen ymmärtää, mut kyllä niistä (sivuvaikutukset ja riskit) kerrotaan." H6</i>
Tutkija punnitsee tutkimuksen riskit potilaan kannalta	<i>"...altistetaan hänet kohtuuttomille riskeille. Se on sen eettistä pohdintaa just sille tutkijalle, joka rekrytoi ja valkkaa ne potilaat, että altistaako kohtuuttomille riskeille, siitähän se jo lähtee." H2</i>
Henkilökunnan epävarmuus uusien lääkkeiden haittojen tunnistamisessa	<i>"...mitkä ei oo meille niin tunnettuja lääkkeitä ja tavallaan sitte niitten ne haitat poikkeee niin paljon meidän noitten niinku var vaikka sytostaattien haitoista et tavallaan, että tunnistetaan me ne ajoissa ne haitat, jos siellä on tota tekevymässä jotain niinkö vakavaa." H3</i>
Potilasta ohjataan haitoista ja että niistä tulee kertoa henkilökunnalle	<i>"Nii on joo. Ja sitte se että potilaille sanotaan että kaikilta haitoilta he ei missään nimessä välty, mutta ne pitää niinku tuoda esille..." H8</i>
Potilaan antaensa suostumuksensa tutkimukseen, ei tiedetä etukäteen, miten yksilön elimistö reagoi lääkkeeseen	<i>"...siinä kohtaa ku sä päätät sen, että rupeetko ni sä et voi tietää missä kunnossa sä oot niie hoitojen aikana. Se tulee yllätyksenä, jos menee huonaan kuntoon ni ei välttämättä aina jaksas lähteä. Nii nii ei voi koskaan tietää miten ihminen reagoi jollekii lääkeaineelle. Nii nii ei voi tietää kaikkee etukätee." H7</i>
Potilaan pitää kertoa haitoista rehellisesti, koska kaikki haitat eivät johda tutkimuksen keskeyttämiseen	<i>"...potilaan on ite altava siinä niinku vaa aktiivinen eikä niinkun peitellä niitä haittoja että ei joka ikisestä riskistä tai haitasta niin tota lääkettä lopeteta..." H8</i>
Tutkimuspotilaat eivät ilmoita haittavaikutuksista sairaalaan ohjeiden mukaisesti	<i>"...on iha kirjallisenä heille annettu, että millon pitää ottaa sairaalaan yhteyttä ja näin. No kaikkiihan ei ymmärrä, vaikka oisivat kuinka huono voointsia ja et pitäis ihan oikeesti olla yhteyksissä ni ei eivät ole..." H7</i>
Osa pelkää joutuvansa haittavaikutusten vuoksi pois tutkimuksesta	<i>"...siin on se puoli et jos mä rupeen olemaan yhteyksissä ni mut kohta heitetään pihalle tästä tutkimuksesta ja sit mä en saa taas lääkettä mittää ja." H7</i>
Tutkimuslääkkeen aiheuttamia haittoja voidaan helpottaa eri keinoin	<i>"...et kaikkeen on sitte olemassa joku tapa miten niitä saahaan vähennettyä annosta pienentämällä, hoitosykliä pidentämällä tai jotaki lääkettä lissäämällä tai muuten näin..." H8</i>
Haitoista tehtävät ilmoitukset työllistävät lääkäreitä	<i>"...jos jollekii potilalle tuota tulee sit jotain haittoja ja joutuu tekee paljo ilmoituksia ni sit tulee, että voi olipas työläs potilas..." H1</i>
Haittatapahtumat kirjataan ylös	<i>"...kirjataan kaikki haittatapahtumat ylös." H3</i>

Haitat
henkilökunnan
kannalta

PÄÄTEEMA

YLÄTEEMA

ALATEEMA

ESIMERKKI

Pulmat/ongelmat
hoitotyössäPotilaan
riskinotto

Potilaat pelkäävät tutkimuksen haittoja	"...maholliset haitathan ne on, mitkä siellä aina aina pelottaa." H3
Potilaat ei lähde tutkimukseen, jossa on isot riskit	"...mieltiihän ne kuitenkin ja puntaroi niitä asioita, että jos on jos on isot riskit, ni ei mihin tahansa." H6
Potilaat eivät osallistu tutkimuksiin, joissa on isot riskit	"Ei ne nyt kait iha mihin tahansa lähe." H8
Syöpöpotilaat ottavat riskejä	"Se tauti on niin vaikea, et se jo tappaa ni eivät...vaikka siellä lukee että tähän voi myös kuolla ni ei ne siihen pysähdy." H2
Syöpöpotilas ottaa riskejä parantumisen toivossa	"...kivulaa toimenpiteet, missä on omat riskit toipua ja infektio...välttämättä potilaat ei enää ees siitä toimenpiteestä hyödykkään, mutta aattelevat, että se semmonen vähän niin ku viimeen oljenkorsi, et se on pakko tehdä." H4
Syöpöpotilaat ottavat riskejä parantumisen toivossa	"...luontaistuotehoitoja on meidänkin jotkut kokeilleet joskus vaikka hyö tietävät et ne ihan ehattomasti kiellettyjä jos saapi samalla sytostaattihaittoja..." H5
Syöpöpotilas ottaa riskejä parantumisen toivossa	"...ne potilaat ei kuitenkaan ymmärrä tai ne ei hyvä eivät taho ymmärtää sitä tai ymmärrä että loppupeleissä se saattaa olla kuolema sinne tutkimuspöydälle." H4
Potilaalle kerrotaan tutkimuksen riskeistä	"Minusta lääkärit sanoo, että on isot riskit niinku toimenpiteessä..." H4
Potilaiden riskinottaminen ei ole yleistä	"...vuosien varrella semmosta kaks kolme ollu semmosta joista niinku tuntuu, että uskoivat lähtee ihan mihin vaan." H5
Potilaan riskinotto vaihtelee potilaskohtaisesti	"Ei nyt varmaan iha mihi tahansa että. Kyllä tuota mieltiihän ne kuitenkin ja puntaroi niitä asioita, että jos on jos on isot riskit ni ei mihin tahansa." H6
Potilaan osallistuminen tutkimuksiin, joissa on isot haittatapahtumariskit, vaihtelee potilaskohtaisesti	"...kuka on lähtekseen se kyllä lähtee niihin mukkaan vaik ois miten isot riskit." H8
Suurin osa potilaista eivät ymmärrä tutkimuksen riskejä	"...suurin osa on kyllä niin, että ei ne varmaan niinku ymmärrä siinä hetkessä mitä se riskit sitte onkaan." H7
Potilas ottaa riskejä	"Iso osa kyllä siinä hetkessä joo (haluaa osallistua mihin tahansa)." H7
Syöpöpotilaat osallistuvat tutkimuksiin, joissa on haittatapahtumariski	"Se on tuo syöpä syöpöasia semmonen, että suurin osa haluaa (osallistua tutkimuksiin, joissa on riskejä)..." H8
Potilaat lähtevät mihin tahansa, minkä kokevat antavan toivoa	"No sanosimpa tähän että kyllä (potilaat lähtevät mihin tahansa)" H9
Osa potilaista lähtisi ihan mihin vain parantumisen toivossa	"...jotkut lähtee ja jotkut ei. Se on varmaan jokin kahallaan mieltii sitte." H9
Potilas ottaa riskejä parantumisen toivossa	"...lähetään ulkomaille hakemaan jotaki hyvin erikoista hoitoo että sitäki on oon kuullu että on tehty. Et vaikka kuin on Kerrattu riskit ja kaikki niin potilasha ite viime kädessä päättää mitä hän tekkee omalla elämällään." H9
Epätoivoinen potilas kokeilee vaihtoehtoisia luontaistuotehoitoja	"...siinä tappauksessa ku lääkäri sanoo et sitä toivoo ei oo sitte lähetään näitä vaihtoehtoisia hoitoja pakurikääpäteetä juamaan tai havunneelusutetta tai mitä kaikkee hyö keksiikää..." H9
Luontaislääkkeiden käyttö tutkimuksen aikana voi aiheuttaa haittavaikutuksia	"Kyllähä myö niistä aina puhutaan potilaille, että niitä (luontais tuotteita) ei suositella tän hoidon aikana. Mut eihä myö voida tietee mitä hyö sitten käyttää. Sitten ihmetellään ku maksa-arvot onki taivaassa et johtuuko se sitte tästä ite hoidosta vai onko käytetty jottai muuta ni." H9
Potilasta tulee informoida vaihtoehtoisten hoitojen riskeistä ja omasta vastuusta omien ratkaisujen suhteen	"...pitää potilalle kertoa niin selvästi et hän ymmärtää sen varmasti että ja vastuu on hällä itellä et jos hän jotaki käyttää muutaku mitä on lääkäri määränny." H9
Potilaalle mahdollisesti kerrotaan tutkimuksen riskeistä	"Toivottavasti kertoo (riskeistä)...ku miusta se kuuluu lääkärin tehtäviin jos on tutkimuslääkäri ja hoitaja ni kyllä se minun mielestä lääkärin tehtäviin kuuluu." H10
On mahdollista, että potilaat eivät osallistu mihin tahansa vaan arvioivat hyödyn itselle	"Emmie usko et ne nyt ihan mihin tahansa halua osallistu...Toivon mukaan ne kahtos nyt ihan mihinkä osallistuvat että...Et kyl miun mielestä niinkun sitten pitää ajatella silleesti että mitä hyötyä siitä hänelle itselleen on." H10
Potilas ei mahdollisesti lähde mihin tahansa vaan potilaat valitaan huolellisesti	"No ei toivon mukkaan nyt ihan mihin tahansa (potilas lähtisi)...ne varmaan aika tarkkaan etukäteen katotaanki kuka ois semmonen tutkimuskelponen." H10
Tutkimuksen riskeistä puhutaan potilaan kanssa	"...puhutaan riskeistä..." H11
Potilaat osallistuisivat mihin tahansa haittatapahtumien riskeistä huolimatta	"...ja potilas lähtis mihin tahansa vaikka haittatapahtuman riskit on isot." H11
Toivo parantumisesta on potilaalle tärkeämpi kuin tutkimuksen riskit	"Tää on ihan juurikin näin... toivonkipinä riittää siihen et hyväksyy minkä tahansa riskin." H11
Potilas mieltää riskin todennäköisyyden pienemmäksi kuin toivon parantumisesta	"...toivo on siinä niin merkittävässä roolissa et et se aivan aivan olematonki toivo riittää siihen että sen riskin tavallaan mieli kääntää niin päin et sen riskin todennäköisyys on oleellisesti pienempi ku sen toivon todennäköisyys." H11
Potilas mitätöi tutkimuksen kuoleman riskin, mutta korostaa toivoa parantumisesta	"...vaikka tähän sanois et tähän liittyy kuoleman riski niin se niinku mitätöidään tavallaan se miella aja sen alas että et ei sitä varmaankaan tule mutta että sen sijaan se toivon niinkun osuus siellä korostuu että siin on aina tämmönen ristiriita." H11
Potilaalle aiheutuvista haitoista on asiamukaista keskustella	"...ja sitte tietenki voi tulla semmosta et jos tehdään sellasta tutkimusta joka todellaki aiheuttaa potilaalle merkittäviä haittoja et on hyvin toksisesta hoidosta kyse ni sitte varmasti siellä puhutaan siitä et onks täs nyt järkee vai ei et pitääks näit ihmisiä kiusata mikä on mun mielest iha asiamukastaki tietenki siit pitää keskustella jos tehdään semmosta joka on hyvin haitallista." H11

PÄÄTEEMA

Pulmat/ongelmat
hoitotyössä

YLÄTEEMA

Ristiriita hyötyihin liittyen

ALATEEMA

ESIMERKKI

Potilaan hyvinvointi vaikuttaa tutkimuksen jatkamiseen	"...potilaan vointi on ramahdanu tai tauti etenee tai että niinku potilas ei ennää hyödy tutkimuksesta. Tai sitten niiku tutkimuksen kannalta niin potilasta ei ole järkevää pitää siinä tutkimuksessa mukana. Sit on lopetettu tutkimus potilaan osalta." H4
Omaisten on vaikeaa hyväksyä, että lääkkeistä on potilaalle enemmän haittaa kuin hyötyä	"...omaisille niinku kovempi pala. Ja sit hyö vaatiivat lissää niinku, et jatkettas syöpälääkkeitten hoitoja raskaita hoitoja eivät sitte ymmärrä sitä, et niistä on enemää haittaa ku hyötyä." H4
Potilaan on vaikeaa luopua hoidoista, vaikka niistä olisi enemmän haittaa kuin hyötyä	"Tai potilas ei ite ymmärrä sitä, että niistä on enemää haittaa ku hyötyä." H4
Tutkimuksen hyöty potilaalle arvioidaan	"...halusivat sitte kokkeilla, jos siitä on hyötyä ja apua. Et tavallaan hyöty on isompi, kun tämä niin sanottu muistamattomuus haittaa, jos näin sanoo sen." H5
Hoitavan lääkäri tutkijana voi havaita paremmin, ettei potilaalle ole tutkimuksesta hyötyä	"Tietysti jos se on oma lääkäri ni sitte lääkärin oma tutkimus ni sitte myös niinku uskaltaavat rohkeesti sanoa potilaalle, että sinun ei kannata olla tässä tutkimuksessa mukana, että eivät näe hyötyä siitä." H4
Potilas mahdollisesti motivoituu paremmin tutkimukseen, kun oma lääkäri on tutkijalääkärinä	"...helpommia hän niinku siihen ehkä motivoituu sen oman lääk sen tutun ihmisen ja saa siitä ehkä mahdollisesti hyödyn ainakin ne tulevat potilaat sitte mahdollisesti sitoutuu niinku helpommin siihen." H7
Tutkimukseen osallituminen antaa potilaille toivon parantumisesta	"...toivon hakeminen, että että tuota on kuitenkin mahdollisuutta vielä hoitaa ja toivo siitä, että elämä jatkuu..." H7
Potilas hyötyy oma lääkärin ollessa tutkijalääkärinä	"...jos omalääkäri on tutkijan roolissa...se oma lääkäri osaa niinku antaa niitä vastauksia aika hyvin kuitenkin kyl siitä varmaa on potilaalle hyötyä." H10
Sivuvaikutusten ilmaantuessa tulee eettinen ristiriita hoidon ja tutkimuksen välillä	"...tutkimuksen edetessä, jos käy ilmi et on pal mahdollisesti paljon siitä lääkkeestä johtuvia ongelmia sivuvaikutuksia ni siinä sitte tulee se ristiriita." H6
Potilaalle kerrotaan yleisimmät sivuvaikutukset	"No kyllä ainakin niistä sivuvaikutuksista, mitä voi tulla ni kyllä niistä puhutaan...ne yleisimmät." H6
Potilaalle ei kerrota pahimpia sivuvaikutuksia	"Mutta nyt ei varmaan ihan sillai kaikkia niiku pahimpia vaihtoehtoja ja ihan välttämättä tuoda esille..." H6
Henkilökunta arvioi omaa osaamistaan, jos tutkimuslääkkeellä ei ole toivottua vaikutusta	"...tulee semmonen niinku pettymys hoidon vaikutukseen ni sit saattaa joutua niinku itseä ventiloimaan jonku kanssa, et oli niin pettynyt siihen lääkkeeseen, että se ei ollutkaan tehokas." H2
Tutkimuslääkkeen vaikutuksista ei tiedetä etukäteen	"...eihä voi koskaan tietää mitä se tutkimus tuopi tullessaa, mut että siinä on se ongelma minusta, että lääkkeillä ei oo tarkotus viijä ihmistä huonompaan kuntoon ku mitä hän on ollut ennen esmes sitä tutkimukseen ryhtymistä..." H7
Tutkimus pitäisi keskeyttää potilaan voinnin heikkenemisen vuoksi	"...pitää...lääkärin...lopettaa semmosen syyn takia esimerkiks tutkimus...tullee protokolla vastaan ja monastiki et se loppuu..." H7
Potilaat pelkäävät joutuvansa keskeyttämään tutkimuksen huonovointisuuden vuoksi	"...ne ei välttämättä ota yhteyttä, koska ne pelkää että nyt jos mä jotenki ruppen huonosti voimaan ni mut heivataan tästä tutkimuksesta pihalle ja taas ollaan tyhjän päällä allaan lähtökuopissa..." H7
Potilaat eivät ymmärrä, mitä haittatapahtumat tarkoittavat	"...sulle sanotaan, että että tuota sulle tulee neutropenia valkosolut ei ne ymmärrä sitä siinä hetkessä siis semmonen tavallinen maallikko, mitä se oikeesti tarkoittaa. Sitku ne on siinä tilanteessa ni sit ne vasta sen niinku ymmärtää." H7
Tutkimuskäyntien määrä voi yllättää potilaan	"...osahan ei sitte niinku siinä vaiheessa ymmärrä esimerkiks niitä käyntien määrää siellä labrassa ja röntgenissä..." H7
Potilaalle kerrotaan tutkimuksen haitoista	"Käyvään kyl (haittoja läpi) se on ihan samalla tavalla ku muittenkin potilaitten kanssa..." H10

Ristiriita haittoihin liittyen

PÄÄTEEMA

YLÄTEEMA

ALATEEMA

ESIMERKKI

Ongelma- tilanteiden käsittelyn toimintatapa

Avoin keskustelu hyödyistä ja haitoista

Lääkäreillä ja hoitajilla on näkemys ero, miten pitkään potilas hyötyy tutkimuksesta

"...hoitajat näkkee asian eri tavalla ja lääkärit eri tavalla et lääkärit tietyt halluuvat loppuun asti hoitaa. Sit taas hoitajat ajattelee jotenki, että mikä on järkevää niinku potilaan, että hyötykö potilas. Vähä ehkä on kuitenkin erilainen näkemysero. Ehkä se on semmosta vähän ristiriitaa tuo." H4

Potilasta voi rohkaista kertomaan toiveensa tutkimuksen jatkon suhteen, jos tutkimuksesta ei ole hyötyä

"...tuo esille sen sen potilaalle sen vaihtoehon, jos näyttää siltä, että enää ei jaksu nihe hoitojen kanssa tai ei hoidosta ole hyötyä, vaan se vie huonompaan kuntoon ni sitte siittää niinku tuua potilaalle sitä asiaa essii, että voi sitte potilaski tuua mielipiteensä, että voi ehoittaa että lopetettaa hoito." H6

Lääkäreiden kanssa keskustelua tutkimuksen haitoista ja potilaan elämänlaadusta

"Vaihtelevasti aina välillä juuri tämmöissä kysymyksissä nyt lähinnä just sitä, että kummasta on enempi haittaa tai että mitä ne ois se elämänlaatu ilman vai hoitojen kanssa." H7

Potilaan kannalta hyötyjen ja haittojen arviointiin vaaditaan substanssiosaamista

"...ja sitte pitää myöskin olla aika pitkälle sitä osaamista ihan siitä tai sitä substanssiosaamista et pystyy arvioimaan sitä tutkimuksen hyödyllisiä hyötyjä ja haittoja itse eli et ymmärtää sen sisällön et osaa niitä syöpätauteja sinällänsä riittävästi et pystyy tekemään tämmöstä..." H11

Henkilökunnalle ratkaisun tekeminen tutkimuksen lopettamisesta on haasteellista

"Se on toki myöski sitte ihan tutkimuksen ulkopuolella se että pystyy tekee sitä ratkasuu siitä et millon siitä hoidosta on suurempi haitta ku sen mahdollisesti tuoma hyöty on elämän loppuvaiheessa." H11

Huonokuntoiselle potilaalle tutkimuksesta saattaa olla enemmän haittaa

"Ja sillonku me tiedetään johonkin tautiin liittävän se että tän taudin todennäköinen elinikä riippumatta siitä hoidosta mitä sitte annetaankaan matkan varrella on joku tietty pätkä ja ollaan jo hyvin lähellä sitä loppupätkää et onko siinä kohti eettisesti oikein tehdä yhtään mitään eli sitte se et hoidetaan liian huonokuntosta porukkaa ja aiheutetaan heille merkittävää haittaa niin se on se on tietenkin arveluttavaa ja täytyy aina miettiä." H11

LIITE 5.

Kirjoittaja, vuosi, maa	Tavoite	Menetelmä	Näkökulma	Potilaat	Tulokset	Kustannukset	Haittatapahtumien kustannukset	Haittatapahtumat	Todennäköisyydet	Utiliteetit	Herkkyysanalyysit
Attard, Pepper, Brown, Thompson, Thuresson, Yunger, Dent, Paterson & Wells, 2015, (Kanada, Sveitsi)	Pitkänajan hyötyjen, kustannusten ja kustannusvaikutavuuden taloudellinen arviointi pertuzumab-lääke add-on hoitona neoadjuvanttihoitoina käytettyjen trastuzumabin ja docetaxelin kanssa perustuen kahteen aikaisempaan tutkimukseen (NeoSphere ja TRYPHAENA). (s.174-175)	Kustannus-hyötyanalyysissä on käytetty kolmen terveydentilan Markov mallia (tapahtumavapaa, relapsi, kuollut) (s.173)	Kanadan terveydenhuoltojärjestelmä (s.175)	Rintasyöpöpotilaita, joilla on paikallisesti edistynyt, tulehduksellinen tai aikainen HER2-positiivinen rintasyöpä (Kanadan terveydenhuollon kontekstissa). (s.173)	QALY, ICER (s.173)	Kustannus-hyötyanalyysissä tarkasteltiin julkaistuihin lähteisiin perustuvia suorita kustannuksia, jotka sisältävät, lääkekustannukset, hoidon ylläpitokustannukset, tukihoidot ja myöhemmät hoidot. (s.173)	Kustannus-hyötyanalyysissä tarkasteltiin julkaistuihin lähteisiin perustuvia haittatapahtumien hoitoon liittyviä kustannuksia.(s.173) Haittatapahtumista aiheutuneet kustannukset on sisällytetty malliin. (s.175) Haittatapahtumien kustannukset tässä tutkimuksessa perustuvat NeoSphere tutkimukseen. Haittatapahtuman koekineiden potilaiden lukumäärä kerrottiin hoidon keskiarvokustannuksella. Kustannukset perustuvat sairaalahoitoa vaativien potilaiden määrään vs. avohoitopotilaiden määrään. (s.180)	Haittatapahtumia ei eritelty tutkimuksessa	NR	Utiliteetti arvot perustuvat aikaisemmin julkaistuihin lähteisiin. (s.173) Haittatapahtumien utiliteeteistä ei ole riittävästi tietoa. Oletetaan etteivät haittatapahtumien utiliteetit vaikuttaisi merkittävästi mallin tuloksiin. (s.178)	Probabilistinen herkkyysanalyysi ja vaihtoehtoisten skenaarioiden tutkiminen (s.173) Haittatapahtumien herkkyysanalyysiä ei ole tehty.
Carlson, Reyes, Oestreicher, Lubeck, Ramsey & Veenstra, 2008, (Yhdysvallat)	Erlotinib vs. docetaxel ja pemtrexed lääkkeiden kustannusvaikutavuuden arviointi uusiutuneen levinneen keuhkosyövän hoidossa. (s.406)	Analyttinen päätöksentekomalli (s.405) Aikahorisointi 2 vuotta (s.406) Diskonttaus 3% (s.410)	Yhdysvalloissa maksajan näkökulma (s.405)	Vaikeaa edennyt non-small cell keuhkosyöpä sairastavat 60-vuotiaat potilaat.(s.405)	ICER, QALY (s.405)	Kustannukset on hankittu julkaistuista lähteistä.(s.405)	Haittatapahtumien kustannukset on johdettu kertomalla haittatapahtumien määrä yhden tapahtuman kustannuksella. (s.409) Haittatapahtumat on esitetty taulukossa aikaisempiin tutkimuksiin perustuen. Kustannukset on raportoitu per haittatapahtuma sekä per potilas ja lisäksi on raportoitu haittatapahtumien määrä prosentteina. (s.408)	Erlotinib QALY oli parempi, koska sen haittatapahtumat eivät olleet niin vakavia ja läike suun kautta otettava. (s.405) Haittatapahtumien määrä on osoitettu aiemmissa julkaistussa kliinisissä tutkimuksissa.(s.405) Potilaiden saamia haittavaikutuksia seurattiin tutkimuksissa.(s.406) Haittatapahtumien määrä perustuvat aiempiin kliinisiin tutkimuksiin ja lääkkeiden pakkaukseloiteisiin. Tutkimukseen valitut haittatapahtumat esiintyivät 5% todennäköisesti ja vaikuttavat elämänlaatuun, joista suoria terveydenhuollonkustannuksia tulee.(s.406) QALY eroavaisuudet johtuvat lääkeannantotavasta, haittatapahtumien tyypistä ja yleisyydestä. Vakavilla haittavaikutuksilla, kuten anemialla ja kuumeisella neutropeniolla on merkitystä elämänlaadun kannalta.(s.412)	NR	Utiliteetit on hankittu julkaistuista lähteistä.(s.405) Haittatapahtuman vaikutukset utiliteettiin otettiin huomioon hoidon jälkeisen ensimmäisen kuukauden aikana, jolloin suurinosa haittatapahtumista ilmeni. (s.406)	Yhdensuuntaisessa herkkyysanalyysissä oli vertailussa haittatapahtumista neutropenia ja ihottuma ja niiden terveydentilojen utiliteetit.(s.411) Probabilistisessa herkkyysanalyysissä käytettiin hyväksyttävyysskäyrää ja hajontakuviota. (s.412)
Chen, Ayer, Rose, Nastoupil & Flowers, 2015, (Yhdysvallat)	Rituximab ylläpitoon ja sädeimmunohoidon yhteensovittaminen vs seurantalijan taloudellisten vaikutusten arviointi ja vertaaminen (s.190)	Markovin malli. Progression riski, haittatapahtumien todennäköisyydet, kustannukset ja utiliteetit perustuvat PRIMA ja ECOG tutkimuksiin (rituximab ylläpito) sekä FIT tutkimukseen (sädeimmunohoido) ja muihin julkaisuihin. Lisäksi näitä menetelmiä verrataan seurantalijan. (s.189)	Yhdysvalloissa maksajan näkökulma (s.189)	Edennyt folliculaarista lymfoomaa sairastavat potilaat (s. 190)	QALY, LY, ICER ja potilaiden elinajan kustannukset (s.189)	Kustannukset on arvioitu PRIMA, ECOG tutkimusten mukaan liittyen rituximab ylläpitoon ja FIT tutkimukseen liittyen sädeimmunohoitoon.(s.189) Suorat kustannukset, kuten lääkekustannukset, hallintokustannukset, seurantakustannukset ja haittatapahtumista aiheutuvat kustannukset on otettu huomioon.(s.191)	Sädeimmunohoidon haittatapahtumien inkrementaalisen kustannukset ovat korkeammat johtuen anemiasta ja trombosytopeniasta.(s.196) Haittatapahtumien kustannukset ovat suoria kustannuksia tässä tutkimuksessa. (s.191) Jokaisen haittatapahtuman kustannukset on saatu kertomalla haittatapahtumien määrä ja yksikkökustannus. (s.191)	Anemia, neutropenia, kuumeinen neutropenia/infektio ja haittatapahtumien todennäköisyydet on arvioitu PRIMA, ECOG tutkimuksista liittyen rituximab ylläpitoon ja FIT tutkimukseen liittyen sädeimmunohoitoon.(s.189)	Progression riski ja haittatapahtumien todennäköisyydet on arvioitu PRIMA, ECOG tutkimuksista liittyen rituximab ylläpitoon ja FIT tutkimukseen liittyen sädeimmunohoitoon.(s.189)	Utiliteetit on arvioitu PRIMA, ECOG tutkimuksista liittyen rituximab ylläpitoon ja FIT tutkimukseen liittyen sädeimmunohoitoon.(s.189)	Mallin robustisuus on osoitettu yhden suuntaisella ja probabilistisella herkkyysanalyysillä (s.189)
Delea, Karnon, Sofrygin, Thomas, Papo & Barghout, 2007, (Yhdysvallat, Iso-Britannia)	Rintasyövän ensilinjän hoitona käytettyjen letrozolen vs tamoxifenin kustannusvaikutavuuden arviointi perustuen BIG 1-98 tutkimuksen julkaisuun tuloksiin sekä muihin lähteisiin. (s.609)	Markovin malli, jossa käytetyt kustannukset perustuvat BIG 1-98 tutkimukseen, joka on monikansallinen, satunnaistettu ja kaksoisokkoutettu tutkimus.(s.608) QALY-arvot ja kustannukset on diskontattu 3 % vuosittain.(s.609)	Yhdysvaltojen terveydenhuoltojärjestelmä (s.609)	Postmenopausissa olevia naisia, joilla on hormoni reseptori positiivinen aikainen rintasyöpä ja jotka ovat 60-vuotiaita syöpähoitoon alkaessa. (s.608)	LY, disease-free LY, QALY, ICER (s.609)	Suorat lääketieteelliset kustannukset on otettu huomioon erityisesti rintasyövän hoito kustannukset.(s.609)	On otettu huomioon rintasyövän hormonaaliseen adjuvanttihoitoon liittyvät kustannukset. (s.609) Haittatapahtumien kustannukset on hankittu useista julkaisuista. (s. 161) Haittatapahtumien hodosta aiheutuvat kustannukset perustuvat useisiin eri lähteisiin. (s.616)	Haittatapahtumien vaikutuksia kuolleisuuteen, kustannuksiin ja utiliteetteihin ei otettu huomioon ensiutunutta rintasyöpä sairastavien potilaiden kohdalla. (s.609) Tiedot haittatapahtumista perustuvat useisiin lähteisiin, joten on mahdollista ettei tietoja voi yleistää kyseessä olevaan potilasjoukkoon. (s.616)	Artikkelissa on kuvattu haittatapahtumien todennäköisyyksiä RR arvoja ja niiden 95% luottamusvälejä aikaisempaan tutkimukseen perustuen. (s.610-612)	Utiliteetit perustuvat aikaisempiin julkaisuun tuloksiin BIG 1-98 tutkimuksesta ja muihin julkaisuun tuloksiin. (s.608)	Probabilistinen herkkyysanalyysi on kuvattu hajontakuviolla, jossa ilmenee kustannukset ja QALYt kahden lääkkeen välillä. Kustannusvaikutavuus on kuvattu hyväksyttävyyssrintamakuviolla. (s.615) Deterministinen herkkyysanalyysi on tehty haittatapahtumien vaikutavuuden suhteen. Kustannukset eivät olleet herkkiä ääriarvoille. (s.615)

Garrison, Wang, Huang, Mancini, Shi, Chen, Korves, Dhawan, Cakana, Van de Velde, Corzo & Duh, 2013, (Yhdysvallat, Belgia)	Lääketaloudellinen arviointi multipplein myelooman hoidossa käytetyn melphalan ja prednisone kombinaation vertaailu muihin yhdistelmiin. (s.27)	Markov mallia on käytetty ja data on kerätty aikaisemmista satunnaistetuista kontrolloidusta tutkimuksista (VISTA, IFM 99-06, MM-015), joista on arvioitu terveydentilojen siirtymät ja häitötapauksien todennäköisyydet, kustannukset ja tulokset on diskontattu 3%. (s.27) Aikahorisointi korkeintaan 20 vuotta. (s.28)	Yhdysvalloissa maksajan näkökulma. (s.27)	VISTA: aiemmin hoitamattomia multipplein myeloma potilaita, jotka eivät sovi kantasoitukseen, annettiin tutkimuksessa joko melphalan ja prednisone (MP) n=338 tai melphalan ja prednisone plus bortezomib (VMP) n=344. IFM 99-06: satunnaistettu, monikeskus, kolmannen vaiheen tutkimus, jossa vertailtiin melphalan ja prednisone yhdessä thalidomide (MPT) n=125 vs. melphalan and prednisone (MP) n=196 aiemmin hoitamattomia potilaita 65-75-vuotiaita ja nuorempia, joille ei sovi korkeat annokset hoidossa. MM-015: satunnaistettu, kaksois-kokkoutettu, monikeskus, kansainvälinen tutkimus, jossa aiemmin hoitamattomia ≥65-vuotiaita potilaita saivat melphalan ja prednisone yhdistettynä lenalidomide (n=153), melphalan ja prednisone yhdistettynä lenalidomide plus lenalidomide (MPR-R) (n=152) tai MP (n=154). (s.27-28)	LY, QALY, ICER (s.29)	Kustannukset sisältyvät protokollakohtaisista lääkkeitä ja lääkehoitoon liittyvät kustannukset, hoidosta johtuvien häitötapauksien hoitoon, resurssien käyttö ja toisen linjan julkaisusta lähteistä. (s.30)	Tulokset: Hoitoon liittyvät häitötapauksien kustannukset olivat MPR-R \$63980 (25,7% kokonaiskustannuksista), lähinnä neutropenian vuoksi, VMP \$22055 (18,5% kokonaiskustannuksista) ja MPT \$32638 (22,9% kokonaiskustannuksista) ja MP \$14552 (22,9% kokonaiskustannuksista). (s.32)	Häitötapauksien ja niiden kustannukset per potilas per kuukausi on listattu näkyville. Kalleimmat kaikkiin arvioitaviin lääkkeisiin liittyvät häitötapaukset ovat neutropenia, trombosytopenia, väsymys ja tulehdus. (s.31)	Tilastiritys todennäköisyydet perustuvat aikaisempiin tutkimuksiin. (s.29)	EQ-5D mittari VISTA tutkimuksessa. Utiliteetit sopeutettu häitötapauksien vaikutuksen mukaan. (s.30)	Yhdesuuntaisessa herkkyyssanalyysissä testattiin eloonjääminen, hoitosta vapaa ajan jakso, progressiivinen sairaus ja eloonjääminen sairauden progression jälkeen. (s.31) Herkkyyssanalyysissä käytettiin 95% luottamusvälejä tai ±50% välejä. (s.30) Probabilistinen herkkyyssanalyysi on tehty myös. (s.32)
Graham, Maglente, Schwartzberg, Price, Knox, Hechmati, Hjelmgren, Barber & Fakih, 2016, (Yhdysvallat, Australia, Sveitsi)	Vertailee kustannuksia ja tutkii kustannusvaikuttavuutta cetuximab ja panitumumab lääkkeiden välillä. (s.1376)	Tutkimuksessa on tehty kustannusminimointianalyysi sekä kustannusvaikutavuuden arviointi, johon on tehty semi-Markov malli. Data on kerätty ASPeCCT tutkimuksista joka on kolmanne vaiheen, head-to-head satunnaistettu non-inferiority tutkimus. (s.1376) Markov mallissa oli kahden viikon sykli ja aika horisontti oli elinikä ja loppui kunnes kaikki tutkimuspotilaat olivat kuolleet. (s.1378) Kustannukset ja tulokset on diskontattu 3%. (s.1381)	Yhdysvalloissa tulkopuolinen maksaja. (s.1376)	Potilaat, joilla on wild-type KRAS metastasoitunut suolistosyöpä, joka on edennyt standardin mukaisen kemoterapian jälkeen. (s.1376) n=499 sai panitumumab ja n=500 sai cetuximab hoitoa. (s.1377)	PFS, OS, QALY, ICER	Kustannusminimointianalyysi sisältää yksikkökustannukset lääkkeiden hankinnasta ja hoidosta, häitötapauksien hoidosta, mallista kuva (s. 1379) Kustannusvaikuttavuus analyysissä on lisäksi sisällytettyinä lääkin vastaantokäynnit, sairauden etenemisen seuranta, paras tukihoido, end-of-life kustannukset. (s. 1376)	Häitötapauksien kustannukset on kuvattu taulukossa (s.1383)	Häitötapauksia on lueltu taulukossa molempiin malleihin liittyen. Häitötapauksien määrät prosentteina eri lähteisiin perustuen (esim. ASPeCCT (ICD-9, HCUPNet) Vakavia häitötapauksia ovat hypokalemia, hypokalsemia, akuutti munuaisten vajaatoiminta, määrätlemätön embolia tai trombi, laskimon tromboembolia, sydämen rytmihäiriö, iskeeminen sydänsairaus ja valtimon tromboembolia. (s.1383) Kustannusminimointianalyysissä on käytetty pelkästään infusioon liittyviä 1-4 asteen häitötapauksia. (s. 1383)	Tilastiritys todennäköisyydet perustuvat ASPeCCT tutkimukseen. (s.1379) Häitötapauksien todennäköisyyksiä ja riskejä ei ole raportoitu.	Utiliteetit on saatu EuroQol 5D mittarilla. (s.1376) Kustannusvaikuttavuus tutkimuksessa pelkästään käytettyjä utiliteetteja on kuvattu taulukossa progressio vapaana ja hoitojen ja proghressiivisen sairauden kohdalla (s.1384). Tarkasti häitötapauksien liittyviä utiliteetteja ei kuvattu.	Yhdesuuntaisissa herkkyyssanalyysissä ajantuloanalyysissä. Probabilistiset herkkyyssanalyysit: hajontakuvia ja hyväksyttävyysskäyrä kuvina (s. 1388)
Lawrence, Maschio, Leahy, Yungler, Esaw & Weinstein, 2013, (Kanada, Yhdysvallat)	Taloudellinen arviointi arvioi kliinisiä tuloksia, kustannuksia ja kustannusvaikuttavuutta FBC läike yhdistettynä bevacizumabin, cetumabin tai panitumumabin kanssa ensimmäisen linjan hoitona. (s.1388)	Markov mallin avulla laskettiin PFS ja OS (s.1387) Terveydentilat pre-progressio, progressio ja kuolema. Jokaiselle tilalle on kustannukset ja utiliteetit annettu. (s.1388) Mallissa tapahtumien todennäköisyydet ovat kahden viikon sykliä (s.1388). Diskonttaus 5%. Aikahorisointi oletuksena korkeintaan 10 vuotta. (s.1392)	Kanadan terveydenhuoltojärjestelmä. (s.1388)	KRAS wild-type metastasoitunut suolistosyöpä potilaat (s.1387) Kolmesta erillisestä randomoidusta kolmannen vaiheen tutkimuksesta, joissa potilaita tutkittiin n=152, n=666 ja n=656 (s.1389)	LYG, QALY, ICER (s.1387)	Yksikkökustannukset julkisesti saatavilla olevasta datasta ja Kanadalaisista lähteistä. (s.1387) Kokonaiskustannukset tulevat Markovin mallin tuotoksena. (p.1388) Jokaisen yksittäisen häitötapauksien kokonaiskustannukset saatiin kertomalla häitötapauksien kustannukset häitötapauksien kokeneiden potilaiden määrällä (s.1392)	Bevacizumabin+FBC hoidon häitötapauksista aiheutuneet kustannukset ovat muita kalliimmat, mutta kyseisen hoitomuodon kokonaiskustannuksista häitötapauksien kustannukset ovat vain 1%. (s.1396) Toksisten reaktioiden hoito liitettiin yksittäisinä kustannuksena kaikille potilaille ensimmäisenä mallissa syklin aikana. (s.1390)	Häitötapauksien tulokset on saatu erillisistä tutkimuksista (s.1387) Tutkimuksessa otettiin mukaan tarkasteltua aikaisemman tutkimuksen perusteella sellaiset häitötapaukset, joiden esiintyvyys rosi tilastollisesti merkitsevästi muista vertailukohteista olevista lääkehoitoista. (s.1390)	NR	Utiliteetit on saatu julkaisusta datasta ja Kanadalaisista lähteistä. (s.1387)	Deterministinen herkkyyssanalyysi. Häitötapauksien herkkyyssanalyysi tehtiin oletamalla, että häitövaikutukset vähentävät elämäntausta 10 %. Probabilistisen herkkyyssanalyysin tuloksena olisi kustannusvaikuttavin ICERin mukaan eri kynnyksarvoilla. (s.1393)
Lewis, Peake, Aultman, Gylmarm, Morlotti, Cressden & De La Orden, 2010, (Iso-Britannia, Sveitsi, Saksa)	Taloudellinen arviointi erlonin ja docetaxelin kustannusvaikuttavuudesta. (s.9)	Perustuu kahteen satunnaistettuun 3. vaiheen tutkimukseen, jossa vertailtiin erlonin ja docetaxelin parahaaseen hoitoon. Tiedot erlotinistä perustuu BR.21 tutkimukseen ja docetaxelista TAX317 tutkimukseen. Terveydentilansirtymämalli, jossa koime tilansirtymää (progressio vapaa, progressio ja kuolema). Kahden vuoden aikahorisointi ja yhden kuukauden sykli. Diskonttaus 3,5% kahden vuoden analyysin ajalta. (s.11)	Iso-Britannian terveydenhuolto (s.9)	Usiutunutta ja edennyttyä non-small-cell keuhkosyöpää sairastavat potilaat (s.9) BR.21 n=488 ja TAX317 n=55. (s.11)	QALY, ICER, NMB (s.16)	Yksikkökustannukset on johdettu Iso-Britannian terveydenhuoltojärjestelmän lähteistä sekä Personal Social Services tutkimusyksiköstä saaduista kuvioista. Terveydentilojen kustannukset onn keskiarvo terveydentilassa vietyä ajasta per potilas. (p.14) Kokonaiskustannukset erlonin £13730, docetaxel £13956, erotus -£226 (s.15) Lääkkeiden kustannukset tulivat listahinnoina. Kokonais lääkekustannukset laskettiin kustannuspäivä ja kerrottu keskiarvo hoidon kestolla. (s.15)	Kokonais häitötapauksien kustannukset on erlonin -lääkkeellä £143 ja docetaxelilla £760, erotus -£617 (s.15)	3-4 asteen häitötapauksien yleisyys on koottu BR.21 ja TAX317 tutkimuksesta sekä ihottuman ja väsymyksen osalta myös JMEL tutkimuksesta, koska niillä ei TAX317 tutkimuksessa ollut saatavilla. (s.13) Häitötapaukset kestävät aieman tutkimuksen perusteella 5-7 päivää per sykli. (s.14) The omission of adverse event utilities from the model. (s.15)	NR	Erlonin kokonais QALY 0,238, docetaxel 0,206, erotus 0,032 (p.15)	Yksisuuntainen herkkyyssanalyysi, skenarioanalyysi sekä probabilistinen herkkyyssanalyysi on toteutettu (s.16-17) Kuumaisen neutropenian kustannusten oletukset ovat ±50% ja aikaisempien julkaisujen mukaan kuumaisen neutropenian esiintyvyys vaihtelee 4,22%-8,13%. (s.16).

Maniadakis, Fragoulakis, Pallas, Prezerakos & Georgoulas, 2007 (Kreikka)	Kahden syöpälääkehoitovaihtoehdon kustannusvaikuttavuus ja niiden vertailu.	Monikeskus, satunnaistettu, vaihe III, vertailee yhdistelmähoitoa docetaxel/gemcitabine vs. docetaxel hoitona yksinään. Taloudellinen arviointi on tehty tutkimuksen ohessa. (s.276)	Kreikan terveydenhuoltojärjestelmä (s.276)	Tutkimus on saanut eettisen toimikunnan hyväksynnän ja potilaat ovat antaneet tutkimukseen tietoisien suostumusten. Potilaita n=157 yhdistelmähoito haaraassa ja n=155 potilasta docetaxel lääkehaaraassa. Edenyttä/metastasoitunutta non-small solu keuhkosyöpää sairastavat potilaat ovat ensilinjan hoidossa. (s.276)	Inkrementaaliset kustannukset per säästetty elinvuosi. Elämänlaatu ei ole mitattu. (s.276)	Suorat kustannukset on ainoastaan huomioitu. Kustannukset koostuvat kemoterapiasta ja sen aikaisista lääkityksistä ja niiden ylläpidosta, sidehoidosta, diagnostisista ja laboratorio tutkimuksista sekä seurantakäynnistä ja mahdollisest toisen linjan kemoterapia hoidosta tarvittaessa. (s.276)	Haittatapahtumien kustannuksiin kuuluvat sairaalaan joutumisen kustannukset sekä mu resurssien käyttö haittatapahtumien hoitoon liittyen. (s. 276) Haittatapahtumien sairaalahoidon kustannukset koostuvat tuotettujen hoitopäivien määrästä ja niiden yksikkökustannuksista ja syöpälääkärin vastaanotoista joka kolmas kuukausi haittatapahtuman jälkeen. (s.257)	Ryhmien välillä ei ollut olennaisia eroja haittavaikutusten määrässä. Haittavaikutuksia olivat neutropenia, anemia, trombosytopenia, kuumeinen neutropenia, ödeema, pahoinvointi ja oksentelu. (s.277) Lääkkeiden aiheuttamien haittatapahtumien vuoksi sairaalahoitoon joutumisen suhteet ei ole tilastollisesti merkitseviä eroavaisuutta ryhmien välillä. (s.279)	NR	Utiliteetti on elinajan lisäys kuukausissa. (s.279) Haittatapahtumiin liittyviä utiliteetteja ei ole.	Kustannusvaikuttavuus hyväksyttävyysskälä ja inkrementaalisten kustannusten ja vaikuttavuuden hajontakuvio. (s.280)
Phippen, Leath III, Chino, Jewell, Havrilesky & Bennett, 2012. (Yhdysvallat)	Suhteellisen kustannusvaikuttavuuden vertaaminen kahden paikallisesti edenneen kohdunkaulansyövän hoitohaaran välillä. (s.268)	Markovin tilansirtymämällissä syklin pituus oli 6 kk. Aikahorisontti oli 5 vuotta. Vaikuttavuus on mitattu elämänlaatu painotettuina elinvuosina (QALY). (s.268)	Maksijan näkökulma Yhdysvalloissa (s.268)	Tutkimushaarassa, jossa annettiin gemcitabine ja cisplatin kemosaidehoito, jonka jälkeen kaksi sykliä adjuvantti gemcitabine ja cisplatin hoitoa oli n=259 potilasta (G). Toisessa tutkimushaarassa annettiin standardin mukaista cisplatin kemosaidehoitoa oli n=256 potilasta (C) (s.268)	OS, QALY, ICER	Lääkkeiden kustannukset, totaalikustannukset ja viimeisen elinvuoden kustannukset on artikkelissa kuvattu taulukossa. (s.269)	Haittatapahtumien kustannuksia on kuvattu artikkelissa taulukossa ja ne perustuvat aikaisempiin julkaisuihin. (s.269)	Akuuttien ja myöhäisten haittatapahtumien ja niiden määrä on kuvattu artikkelissa taulukossa ja ne perustuvat aikaisempiin julkaisuihin (s.269)	Akuutit ja myöhäiset haittatapahtumat prosentteina sekä eloonjääminen kuukausina on kuvattu taulukossa. Akuutit haittatapahtumat p-arvo <.001, (G) 10,4% (C) 4,3% sekä verensirto p-arvo <.001, (G) 42,7% (C) 27,1% (s.269)	Utiliteetit perustuivat aikaisempiin julkaisuihin (s.267) Elämänlaatu vähenee aktiivisen hoidon myötä, jolloin myös akuutteja haittatapahtumia esiintyy. (s.271)	Yhdensuuntaisissa herkkyysanalyysissä vaihdeltiin akuuttien ja myöhäisten haittatapahtumien määrää ja kustannuksia sekä verensirtojen määrää. (s.270) ICER ei ollut herkkä aktiivisen hoidon kustannuksille, akuutin tai myöhäisen haittatapahtuman vuoksi sairaalahoitoon joutumisen kustannuksille. ICER ei myöskään ollut herkkä akuutin haittatapahtumien, verensirtojen tai myöhempien haittatapahtumien muutoksille. (s.270)

Lyhenteiden selitykset: NR=ei raportoitu, RR=relative risk, QALY=elämänlaatu painotettu elinvuosi, LY=elinvuosi, LYG=saavutettu elinvuosi, OS=overall survival, ICER=inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, PFS=progress free survival, HRQL=terveyspanotteinen elämänlaatu, QoL=elämänlaatu

LIITE 6.

Tutkimus	Haittatapahtumien tunnistaminen	Haittatapahtumien kustannukset	Haittatapahtumien disutiliteetti	Haittojen merkityksellisyys	Herkkyysanalyysit	Riskit
Attard, Pepper, Brown, Thompson, Thuresson, Yunger, Dent, Paterson & Wells, 2015, (Kanada, Sveitsi)	Attard työryhmineen (2015) on kuvannut haittatapahtumien keskimääräisiä kustannuksia per potilas taulukossa (s. 176). Haittatapahtumien määrä perustuu NeoSphere -tutkimukseen, jossa oli kuvattu 3 / 4 asteen haittatapahtumat ja niiden tyyppit on myös eritelty. (s. 176) Vertailun kohteena olevassa TRYPHENA -tutkimuksessa ei ole kuvattu ollenkaan haittatapahtumia, joten NeoSphere -tutkimuksen tietoja on käytetty molempien tutkimusten analyyseissä. (s. 180). Haittatapahtumien tyyppiä ei ole eritelty artikkelissa.	Haittatapahtumien kustannukset on laskettu siten, että haittatapahtumia kohdanneiden potilaiden määrä prosentteina on kerrottu haittatapahtumien hoidon keskimääräisillä kustannuksilla. Haittatapahtumien hoitamisen kustannukset on laskettu sairaalahoitoa vaativia haittatapahtumia kohdanneiden potilaiden määrä prosentteina vastaan avohoidossa hoidettujen potilaiden määrä. Tiedot perustuvat asiantuntijan mielipiteeseen. Kustannukset on joko hankittu Ontarion kustannuslaskenta viranomaiselta tai määritelty asiantuntijan ilmoittamien lääkkeiden kustannusten, lääkärikäyntien ja lisäresurssien mukaan. (s. 176) Haittatapahtumien kustannuksia ei ole eritelty haittatapahtumien mukaan.	Haittatapahtumien utiliteetteja ei ole otettu huomioon, koska NeoSphere-tutkimuksessa haittatapahtumat liittyivät kemoterapiaan ja tutkimushaarojen välillä ei ollut suurta eroa. (s.178) Haittatapahtumien QALY-arvoja ei ole eritelty haittatapahtumien mukaan.	Haittatapahtumien aiheuttamien utiliteetti vähennysten ei katsottu olevan vaikutusta lopputuloksen kannalta. (s. 178)	NR	NR
Carlson, Reyes, Oestreicher, Lubeck, Ramsey & Veenstra, 2008, (Yhdysvallat)	Carlson työryhmineen (2008) on kuvannut haittatapahtumien määriä ja keskimääräisiä kustannuksia per haittatapahtuma ja per potilas kolmen eri vertailtavan lääkkeen kohdalta taulukossa (s. 408). Haittatapahtumien määrät perustuvat julkaistuihin kliinisiin tutkimuksiin ja lääkepakkausten sisällönkuvauksiin. Haittatapahtumista mukaan oli otettu ne, joissa yli 5 % oli 3 / 4 asteen haittatapahtumia tai ne jotka vaativat sairaalahoitoa, koska ne vaikuttavat todennäköisesti potilaan elämänlaatuun. Haittatapahtumien määrät on kuvattu prosenttilukuna. (s. 406).	Haittatapahtumien kustannukset on laskettu kertomalla haittatapahtumien määrä yhden haittatapahtuman kustannuksella. (s. 409) Haittatapahtumien kustannukset suhteutettuna kokonaiskustannuksiin on taulukossa (s.410). Haittatapahtumien sisältämiä kustannuksia on kuvattu artikkelissa taulukossa ja tekstissä (s.409-410)	Haittatapahtumien elämänlaadut perustuvat vuonna 2006 Iso-Britanniassa tehtyyn tutkimukseen, jossa mitattiin elämänlaatua EQ-5D mittarilla, josta tulokset taulukossa (s.409). Vaikutus elämänlaatuun näkyi tutkimuksen mukaan hoidon jälkeisen kuukauden aikana, jolloin suurin osa haittavaikutuksista ilmaantuivat. (s.406). Elämänlaadun arvioinnit elinvuodet (QALY) olivat paremman suun kautta otettavassa lääkkeessä kuin suoraan suoneen tiputettavassa lääkkeessä. (s. 411).	Vakavilla haittavaikutuksilla, kuten anemialla ja kuumeisella neutropenialla on merkitystä elämänlaadun kannalta (s.412)	Artikkelissa on kuvattu yhden suuntaisia herkkyysanalyysijä, joissa verrattu eri lääkkeiden progressiovaipan aikaisen neutropenian ja ihottuman QALY-arvoja. (s. 411)	NR
Chen, Ayer, Rose, Nastoupil & Flowers, 2015, (Yhdysvallat)	Haittatapahtumia on tunnistettu kolmesta eri tutkimuksesta (PRIMA, ECOG ja FIT) tyypeittäin. Niiden esiintyvyyksille on annettu arvo taulukossa (s.197)	Haittatapahtumien kustannukset laskettiin 3/4 asteen haittatapahtumista siten, että niiden oletettiin tarvitsevan sairaalahoitoa ja muut asteet hoidettiin avohoidossa. Sairaalahoidon kustannukset sisältyivät lääkäripalkkion ja sairaalahoidon kustannukset haittatapahtumia vastaavien sairaalassa viipysin ja DRG koodin mukaan. (s.191) Haittatapahtumien kustannukset saatiin kertomalla tapahtumien määrä jokaisen haittatapahtuman yksikkökustannuksilla. (s. 191) Haittatapahtumien kustannukset laskettiin Medicare lääkärien maksutaulukon mukaisesti. (s.191) Taulukossa (s.197) on anemian, neutropenian, kuumeisen neutropenia/infektion ja	HRQL on arvioitu (PRIMA, ECOG ja FIT) tutkimuksiin perustuen ennen ja jälkeen progression. (s. 191) Haittatapahtumien tyyppikohtaisia utiliteetteja ei ole raportoitu.	Haittatapahtumien kustannukset olivat RIT hoidossa tilastollisesti merkittävästi korkeampia anemian ja trobositopenian vuoksi (s.192)	Probabilistiset herkkyysanalyysit on tehty haittatapahtumien kustannuksista ja haittatapahtumien esiintyvyyksistä taulukossa (s.197)	Haittatapahtumien todennäköisyydet on arvioitu PRIMA, ECOG tutkimuksista liittyen rituximab ylläpitoon ja FIT tutkimukseen liittyen sädeimmunohoitoon (s.189)
Delea, Karnon, Sofrygin, Thomas, Papo & Barghout, 2007, (Yhdysvallat, Iso-Britannia)	Haittatapahtumia on tunnistettu BIG 1-98 tutkimuksesta ja muista julkaistuista tutkimuksista. (s.608) Haittatapahtumien oletetaan vaikuttavan kustannuksiin ja potilaan HRQL-arvoihin (s.610)	Haittatapahtumien vaikutukset kustannuksiin on kuvattu taulukossa, jossa kustannukset on vuoden 2005 USDollareina (s.612) Taulukossa kuvatut haittatapahtumien hoidon kustannukset perustuvat julkaistuihin tutkimuksiin, jotka löytyvät artikkelin lähdeluettelosta. Nivelkipujen ja korkean kolesterolin kohdalla kustannukset perustuvat lääkityskustannuksiin per päivä. (s.613) Tarkempaa kuvausta kustannusten sisällöstä ei ole raportoitu.	Haittatapahtumien vaikutukset utiliteetteihin on kuvattu taulukossa. Utiliteettien arvon (QoL) vähennykset on kuvattu prosentteina haittatapahtumakohtaisesti (s.612) Utiliteetit perustuvat kahteen tutkimukseen ja oletuksiin (s.613)	Lonkkamurtuma on kallein ja elämänlaatua heikentävin haittatapahtuma (s.612)	Haittatapahtumien riskien, tapahtumien todennäköisyyksien ja kustannusten deterministiset herkkyysanalyysit on kuvattu taulukossa (s. 614) Haittatapahtumien disutiliteettien deterministinen herkkyysanalyysi on kuvattu prosentteina taulukossa (s.615)	Todennäköisyydet haittatapahtumille iän mukaan on kuvattu taulukoissa (s.611) Lisäksi on taulukosta on jätetty pois nivelkipujen ja korkean kolesterolin riskit, koska niille ei vaikutusta kuolleisuuden riskiin. (s.612) RR haittatapahtumille on kuvattu taulukoissa. (s.611) Haittatapahtumien RR tamoxifen vs. ei endokriinistä hoitoa (NASBP-tutkimus) ja letrozole vs tamoxifen (BIG 1-98-tutkimus) (s.611) Haittatapahtumien vaikutus kuolleisuuden riskiin on kuvattu taulukoissa (s.611) perustuen neljään eri lähteeseen (esim. REP, Duke University Medical Center data) (s.612)

Garrison, Wang, Huang, Mancini, Shi, Chen, Korves, Dhawan, Cakana, Van de Velde, Corzo & Duh, 2013, (Yhdysvallat, Belgia)	Haittatapahtumat on sisällytetty Markovin malliin terveydentiloihin. Terveystiloihin lisättyjen haittatapahtumien kustannukset on kuvattu taulukossa (s.31)	Haittatapahtumien kustannukset on kuvattu taulukossa per potilas per kuukausi haittatapahtumatyyppien ja hoitovaihtoehtojen mukaisesti (s.31) Kustannusten sisältöä ei tarkemmin kuvattu.	Utiliteetit on mitattu EQ-5D mittarilla ja tulokset perustuvat VISTA -tutkimukseen. Utiliteeteissa on otettu huomioon haittatapahtumien vaikutus. (s.30) Haittatapahtumien vaikutuksia elämäntilanteeseen ei ole kuvattu tarkemmin, kuinka suuria ne on haittatapahtumakohtaisesti.	MPR-R hoidon kustannukset olivat korkeammat muihin verrattuna neutropeenian vuoksi (s.30)	Haittatapahtumista ei herkkyyksianalyysijä ole raportoitu	Haittatapahtumien todennäköisyydet perustuvat eri tutkimuksiin (VISTA, IFM 99-06 ja MM-015)(s.30) Haittatapahtumien riskejä ei raportoitu.
Graham, Maglente, Schwartzberg, Price, Knox, Hechmati, Hjelmgren, Barber & Fakih, 2016, (Yhdysvallat, Australia, Sveitsi)	Vakavat haittatapahtumat on kuvattu taulukossa. Tapahtumien määrät on kuvattu prosentteina ja vertailtavien lääkkeiden haittatapahtumien määrät on sijoitettu vierekkäin. Haittatapahtumat perustuvat ASPCCT tutkimukseen. (s.1383)	Haittatapahtumien kustannukset on kuvattu taulukossa. Kustannukset perustuvat eri lähteisiin. (s. 1383)	Haittatapahtumien utiliteettia ei ole kuvattu.	Haittatapahtumien kustannukset olivat pienemmän panitumumabilla kuin cetuximabilla. (s.1384)Kustannusminimoitiantalyysin perusteella Panitumumabilla on pienemmät kustannukset/potilas taulukossa (s.1385)	Haittatapahtumien herkkyyksianalyysijä ei ole tehty.	Haittatapahtumien riskejä ei ole kuvattu.
Lawrence, Maschio, Leahy, Yunger, Easaw & Weinstein, 2013, (Kanada, Yhdysvallat)	Haittatapahtumien määrät prosentteina on näkyvillä taulukossa. Tiedot on esitetty lääkekohtaisesti ja perustuvat kolmeen eri lähteeseen. (s.1390-1391)Ne haittatapahtumat on otettu huomioon, joilla on tilastollisesti merkitsevä ero bevacizumab/anti-EGFR tutkimushaaran ja FBC tutkimushaaran välillä. (s.1390)	Haittatapahtumien hoidon resurssien käytön kustannukset perustui asiantuntijoiden näkemykseen ja Kanadan standardin mukaisiin yksikkökustannuksiin. Haittatapahtumien hoidon kokonaiskustannukset on laskettu kertomalla kaikki kustannukset per haittatapahtumat haittatapahtuman kohdanneiden potilaiden määrällä jokaisen hoitovaihtoehdon kohdalla erikseen. (s.1392) Haittatapahtumien kustannukset ovat näkyvillä taulukossa (s.1391) jossa kustannukset on eritelty haittatapahtumien mukaan ja yhden haittatapahtuman kustannus per lääkahoito.	Haittatapahtumien disutiliteeteista ei löytynyt dataa (s.1392)	Haittojen merkityksellisyydestä tutkimuksen kannalta ei raportoitu.	Deterministisessä herkkyyksianalyysissä haittatapahtumien kustannuksien vaihtelu oli $\approx 20\%$ ja haittatapahtumien oletettiin laskevan utiliteetteja 10%.(s.1392)	NR
Lewis, Peake, Aultman, Gyldmark, Morlotti, Greeden & De La Orden, 2010, (Iso-Britannia, Sveitsi, Saksa)	3/4 asteen haittatapahtumien esiintyvyys perustuu BR-21 -tutkimukseen erlotinib lääkkeen osalta ja TAX317 ja JMEI-tutkimuksiin docetaxel lääkkeen osalta. Esiintyvyydet on kuvattu prosentteina taulukossa (s.13) Haittatapahtumien määriä ei ole säädetty tutkimuksien potilasjoukkojen mukaan. (s.13) Haittatapahtumien määrässä oli eroavaisuuksia tutkimuksen mukaan, kuten kuumeisen neutropeenian kohdalla TAX317 1,8% ja JMEI 12,7% (s.14)	Haittatapahtumien kustannukset on taulukossa (s.14) haittatapahtumakohtaisesti. Haittatapahtumien kokonaiskustannukset on kuvattu taulukossa (s.15) Haittatapahtumien hoidon kustannukset perustuvat viiden keuhkolääkärin paneelin näkemykseen. (s.14) Haittatapahtumien yksikkökustannukset on saatu pääsääntöisesti Personal Social Services tutkimusyksiköltä. (s.14)	Utiliteetit on kerätty muista tutkimuksista erikseen n=154 joukosta EuroQol EQ-5D mittarilla useimmaista haittatapahtumasta. Utiliteetit (QoL) on kuvattu taulukossa (s.13) Väsymyksen, anoreksian ja infektion osalta utiliteettien oletetaan olevan sama kuin progressiovapaan terveydentilan. (s.13) QoL data on sopeutettu jokaisen hoitomenetelmän 3/4 asteen haittatapahtumien mukaan. (s.13) Haittatapahtumien utiliteettien oletettiin kestävän yhden kuukauden, mutta ihottuman ja väsymyksen oletettiin kestävän koko hoidon ajan tai neljän syklin ajan. (s.14)	Erlotinib lääkkehoidon kustannukset ovat pienemmät, koska haittatapahtumien kustannukset ovat pienemmät. (s.19)	Yhdensuuntainen herkkyyksianalyysi on tehty kuumeisen neutropeenian kustannuksista oletuksena $\approx 50\%$ muutokset ja kuumeisen neutropeenian määrän vaihtelun merkitys docetaxel hoidossa. Nämä on esitetty taulukossa (s.16) Haittatapahtumien utiliteettien herkkyyksianalyysi on sivuutettu (s.16)	NR
Maniatakis, Fragoulakis, Pallas, Prezerakos & Georgoulakis, 2007 (Kreikka)	Haittatapahtumien (neutropenia, anemia, trombosytopenia, kuumeinen neutropenia, ödeema, pahoinvointi ja oksentelu) määrässä ei ole oleellista eroa hoitoryhmien välillä. (s.277)	Hoidon kustannusten arviointiin on käytetty resurssien käyttötietoja yhdistettynä yksikköhinta datan kanssa. Hoitokustannukset sisältävät haittatapahtumien vuoksi vaahtittavan minkä tahansa sairaalahoidon ja resurssien käytön. (s.276) Lääkekuustannukset käsittävät myös jälkeensä annettavat lääkkeet haittatapahtumien hoitoon. (s.277) Haittatapahtumien sairaalahoidon kustannukset perustuvat sairaalapäiviin ja niiden kustannuksiin per sairaalapäivä. Lisäksi haittatapahtuman jälkeisen seurannan kolmen kuukauden välein syöpälääkärin vastaanotolla on otettu hoitokustannuksissa huomioon. (s.277) Haittatapahtumien sairaalahoidon kustannukset on kuvattu taulukossa (s.279)	Haittatapahtumien utiliteetteja ei ole laskettu eikä raportoitu. (s.280)	Haittatapahtumien kustannukset ovat noin 80€/potilas eikä tilastollisesti merkitsevää eroa tutkimushaarojen välillä ole. (s.279)	Haittatapahtumien vuoksi sairaalahoidon kustannuksien 95% luottamusväli on nähtävissä taulukossa (s.279)	NR

Phippen, Leath III, Chino, Jewell, Havrilesky & Bennett, 2012, (Yhdysvallat)	Haittapahtumien määrät on otettu Dueñas-Gonzálezin tutkimusryhmän julkaisusta. Ne on kuvattu taulukossa (s.269) Vain ne haittapahtumat on otettu mukaan, joissa on merkitsevä ero tutkimushaarojen välillä sekä jotka vaativat sairaalahoitoa. 3/4 asteen akuutteja haittapahtumia oli G-haarassa 86,5% ja C-haarassa 46,3%. Sairaalahoitoa vaativia haittapahtumia oli G 10,4% ja C 4,3%. Lisäksi tekstissä on luetteltu sairaalahoitoa vaativat haittapahtumat. Akuuttien haittapahtumien lisäksi myöhäisemmät haittapahtumat on myös kuvattu ja perustuvat em. julkaisuun. (s.269)	Sairaalahoitoa vaativille akuuteille haittapahtumille on laskettu painotetut keskimääräiset kustannukset. Myöhäisempien haittapahtumien kustannukset perustuvat Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) dataan. (s.270)	C-haaran utiliteetti (0,76) perustuu tutkimukseen, jossa mitattiin kohdunkaulan syövän hoitojen haittavaikutuksia. Tässä tutkimuksessa käytetään samaa tulosta myös G-haaraan. Myöhäisille haittapahtumille on utiliteetti arvo erikseen myös kuvattuna taulukossa (s.269) Akuuteille haittapahtumille erillistä utiliteettia ei ole mitattu.	ICER on epäherkkä akuuttien ja myöhäisten haittapahtumien kustannuksille. (s.270)	Akuuttien ja myöhäisempien haittapahtumien yhdensuuntaiset herkkyysanalyysissä on käytetty määrien ja kustannusten vaihtelua 50-200% välillä, kuten kuvattu taulukossa (s. 270)	Akuutit ja myöhäiset haittapahtumien todennäköisyydet prosentteina sekä eloonjääminen kuukausina on kuvattu taulukossa. Akuutit 3-4 asteen haittapahtumat vaativat sairaalahoitoa p-arvo <.001, (G) 10,4% (C) 4,3% sekä verensiirto p-arvo <.001, (G) 42,7% (C) 27,1% (s.269)
--	---	--	---	---	---	---

Lyhenteiden selitykset: NR=ei raportoitu, RR=relative risk, QALY=elämänlaatu painotettu elinvuosi, LY=elinvuosi, LYG=saavutettu elinvuosi, OS=overall survival, ICER=inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, PFS=progress free survival, HRQL=terveyspainotteinen elämänlaatu, QoL=elämänlaatu