

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM ANABİLİM DALI

**KANSER KLİNİK DENEMELERİNDE
MALİYET-ETKİNLİK ANALİZİ:
GENİŞLETİLMİŞ BASKINLIK DURUMUNDA
UYGUN YÖNTEMİN SEÇİLMESİ**

Mehmet Ali SUNGUR

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. E. Arzu KANIK

MERSİN, 2012

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOİSTATİSTİK VE TIBBİ BİLİŞİM ANABİLİM DALI

**KANSER KLİNİK DENEMELERİNDE
MALİYET-ETKİNLİK ANALİZİ:
GENİŞLETİLMİŞ BASKINLIK DURUMUNDA
UYGUN YÖNTEMİN SEÇİLMESİ**

Mehmet Ali SUNGUR

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. E. Arzu KANIK

Tez No: 29

MERSİN, 2012

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

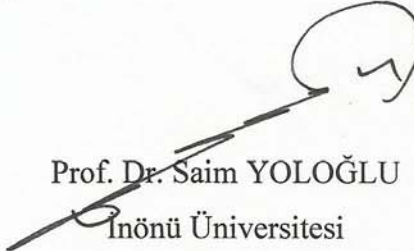
Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Kanser Klinik Denemelerinde Maliyet-Etkinlik Analizi: Genişletilmiş Baskınlık Durumunda Uygun Yöntemin Seçilmesi” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

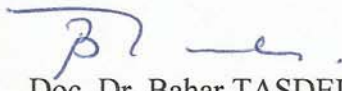
Tez Savunma Tarihi: 19/10/2012


Prof. Dr. E. Arzu KANIK

Mersin Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi


Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İnönü Üniversitesi
Jüri Üyesi


Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi


Doç. Dr. Tamer AKÇA
Mersin Üniversitesi
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 19/10/2012 tarih ve 2012/331 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU



TEŞEKKÜR

Çalışmamın her aşamasında, ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmalarımın yönlendirilmesinde ve yürütülmesinde emeği geçen Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. E. Arzu Kanık'a;

Çalışmalarım süresince yardım ve desteğini esirgemeyen Anabilim Dalımız öğretim üyesi Doç. Dr. Bahar Taşdelen'e;

Yapıcı ve destekleyici önerileriyle tezime katkıda bulunan Biyofizik Anabilim Dalı öğretim üyesi ve Enstitü Müdürü Prof. Dr. Ülkü Çömelekoğlu'na;

Çalışmamda kullandığım verilerin ve paket programın temini konusundaki katkılarından dolayı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ali Arıcan ve Uzm. Dr. Alper Ata'ya;

Tez savunma sınavında jüri üyelerim olan, Prof. Dr. Saim Yoloğlu ve Doç. Dr. Tamer Akça'ya;

Bütün öğrenim hayatımı borçlu olduğum, beni yetiştiren, bugünlere getiren babama ve doyamadığım anneme;

Her konuda olduğu gibi, tezimi hazırlarken de her türlü fedakarlığı göstererek karşılaştığım zorlukları atlatmamda yardımcı olan sevgili eşim Demet'e;

Teşekkür ederim.

Mehmet Ali SUNGUR

Mersin, 2012

Canım Oğlum Alptuğ'a

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| KABUL VE ONAY | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| İÇİNDEKİLER | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vii |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | x |
| ÖZET | xii |
| ABSTRACT | xiii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 2.1. Kanser Klinik Denemeleri | 5 |
| 2.2. Sağlık Ekonomisi | 9 |
| 2.2.1. Sağlık Ekonomisinde Maliyetler | 10 |
| 2.3. Farmakoekonomi | 12 |
| 2.4. Ekonomik Analiz Yöntemleri | 13 |
| 2.4.1. Maliyet-Fayda Analizi (Cost-Benefit Analysis) | 15 |
| 2.4.2. Maliyet-Karşılaştırma Analizi (Cost-Comparison Analysis) | 16 |
| 2.4.3. Maliyet-Sonuç Analizi (Cost-Consequence Analysis) | 17 |
| 2.4.4. Maliyet Azaltma Analizi (Cost Minimization Analysis) | 17 |
| 2.4.5. Maliyet-Yararlılık Analizi (Cost-Utility Analysis) | 18 |
| 2.4.6. Maliyet-Etkinlik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis) | 19 |
| 2.5. Maliyet-Etkinlik Analizi | 20 |
| 2.5.1. Maliyet-Etkinlik Analizi Hesaplama Adımları | 24 |
| 2.5.2. Maliyet-Etkinlik Kabul Edilebilirlik Eğrisi | 27 |
| 2.5.3. Maliyet-Etkinlik Analizinde Baskınlık | 30 |
| 2.5.4. Maliyet-Etkinlik Analizinde Genişletilmiş Baskınlık | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 36 |
| 3.1. Simülasyon Çalışmaları | 38 |
| 3.2. Maliyet-Etkinlik Analizi | 40 |
| 3.3. Artan Maliyet-Etkinlik Oranlarının İncelenmesi | 43 |
| 3.4. Kullanılan Paket Programlar | 43 |

| | |
|---|-----|
| 4. BULGULAR | 44 |
| 4.1. Tüm Çalışmalar için Kendi İçinde Değerlendirme | 44 |
| 4.1.1. Çalışma 1 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,73; B:0,67 ve C:0,75) | 44 |
| 4.1.2. Çalışma 2 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,90; B:0,90 ve C:0,90) | 51 |
| 4.1.3. Çalışma 3 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,80; B:0,80 ve C:0,80) | 60 |
| 4.1.4. Çalışma 4 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,70; B:0,70 ve C:0,70) | 68 |
| 4.1.5. Çalışma 5 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,60; B:0,60 ve C:0,60) | 75 |
| 4.1.6. Çalışma 6 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,50; B:0,50 ve C:0,50) | 82 |
| 4.1.7. Çalışma 7 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,90; B:0,70 ve C:0,50) | 88 |
| 4.1.8. Çalışma 8 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,90; B:0,50 ve C:0,70) | 94 |
| 4.1.9. Çalışma 9 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,70; B:0,90 ve C:0,50) | 100 |
| 4.1.10. Çalışma 10 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,70; B:0,50 ve C:0,90) | 107 |
| 4.1.11. Çalışma 11 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,50; B:0,90 ve C:0,70) | 113 |
| 4.1.12. Çalışma 12 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,50; B:0,70 ve C:0,90) | 122 |
| 4.2. Tüm Çalışmalar için Genel Değerlendirme | 130 |
| 4.3. Genişletilmiş Baskınlık ve Artan Maliyet-Etkinlik Oranları | 133 |
| 5. TARTIŞMA | 136 |
| 5.1. Gerçek Verilere Dayalı Olan (A:0,73; B:0,67 ve C:0,75) Model | 139 |
| 5.2. Tedavi Yanıt Oranları Aynı Olan Modeller | 140 |
| 5.3. Tedavi Yanıt Oranları Farklı Olan Modeller | 142 |
| 5.4. Genişletilmiş Baskınlık ve Artan Maliyet-Etkinlik Oranı | 146 |
| 5.5. Genişletilmiş Baskınlık ve Etik | 147 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 150 |
| KAYNAKLAR | 155 |
| ÖZGEÇMİŞ | 162 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2.1. Maliyet-etkinlik analizi modeli | 25 |
| Şekil 2.2. Maliyet-etkinlik analizi kabul edilebilirlik eğrisi | 28 |
| Şekil 3.1. İlk çalışmalardan bir model örneği | 41 |
| Şekil 3.2. Örnek modele ait maliyet-etkinlik analizi grafiği | 42 |
| Şekil 4.1. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (1/37) | 46 |
| Şekil 4.2. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (1/4) | 47 |
| Şekil 4.3. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (1/226) | 47 |
| Şekil 4.4. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (1/1484) | 48 |
| Şekil 4.5. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (1/346) | 48 |
| Şekil 4.6. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (1/15) | 49 |
| Şekil 4.7. Çalışma 1’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 50 |
| Şekil 4.8. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (2/37) | 53 |
| Şekil 4.9. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (2/8) | 54 |
| Şekil 4.10. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (2/77) | 54 |
| Şekil 4.11. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (2/343) | 55 |
| Şekil 4.12. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (2/7863) | 55 |
| Şekil 4.13. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (2/71) | 56 |
| Şekil 4.14. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (2/9394) | 56 |
| Şekil 4.15. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (2/2) | 57 |
| Şekil 4.16. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (2/410) | 57 |
| Şekil 4.17. Çalışma 2’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 59 |
| Şekil 4.18. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (3/12) | 62 |
| Şekil 4.19. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (3/61) | 62 |
| Şekil 4.20. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (3/85) | 63 |
| Şekil 4.21. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (3/1484) | 63 |
| Şekil 4.22. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (3/2796) | 64 |
| Şekil 4.23. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (3/346) | 64 |
| Şekil 4.24. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (3/649) | 65 |
| Şekil 4.25. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (3/2) | 65 |
| Şekil 4.26. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (3/510) | 66 |
| Şekil 4.27. Çalışma 3’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 68 |

| | |
|---|-----|
| Şekil 4.28. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (4/5) | 70 |
| Şekil 4.29. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (4/4) | 70 |
| Şekil 4.30. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (4/85) | 71 |
| Şekil 4.31. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (4/4578) | 71 |
| Şekil 4.32. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (4/346) | 72 |
| Şekil 4.33. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (4/9) | 72 |
| Şekil 4.34. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (4/3191) | 73 |
| Şekil 4.35. Çalışma 4'te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 75 |
| Şekil 4.36. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (5/2) | 77 |
| Şekil 4.37. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (5/6) | 77 |
| Şekil 4.38. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (5/85) | 78 |
| Şekil 4.39. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (5/4578) | 78 |
| Şekil 4.40. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (5/641) | 79 |
| Şekil 4.41. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (5/11) | 79 |
| Şekil 4.42. Çalışma 5'te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 81 |
| Şekil 4.43. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (6/2) | 83 |
| Şekil 4.44. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (6/6) | 84 |
| Şekil 4.45. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (6/85) | 84 |
| Şekil 4.46. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (6/730) | 85 |
| Şekil 4.47. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (6/9) | 85 |
| Şekil 4.48. Çalışma 6'da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 87 |
| Şekil 4.49. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (7/2) | 89 |
| Şekil 4.50. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (7/6) | 90 |
| Şekil 4.51. B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (7/710) | 90 |
| Şekil 4.52. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (7/22) | 91 |
| Şekil 4.53. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (7/9) | 91 |
| Şekil 4.54. Çalışma 7'de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 93 |
| Şekil 4.55. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (8/1) | 95 |
| Şekil 4.56. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (8/166) | 96 |
| Şekil 4.57. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (8/1813) | 96 |
| Şekil 4.58. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (8/7589) | 97 |
| Şekil 4.59. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (8/15) | 97 |
| Şekil 4.60. Çalışma 8'de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 99 |
| Şekil 4.61. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (9/31) | 102 |
| Şekil 4.62. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (9/3) | 102 |

| | |
|---|-----|
| Şekil 4.63. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (9/28) | 103 |
| Şekil 4.64. B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (9/43) | 103 |
| Şekil 4.65. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (9/108) | 104 |
| Şekil 4.66. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (9/17) | 104 |
| Şekil 4.67. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (9/20) | 105 |
| Şekil 4.68. Çalışma 9’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 107 |
| Şekil 4.69. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (10/16) | 109 |
| Şekil 4.70. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (10/10) | 109 |
| Şekil 4.71. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (10/62) | 110 |
| Şekil 4.72. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (10/11) | 110 |
| Şekil 4.73. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (10/9) | 111 |
| Şekil 4.74. Çalışma 10’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 113 |
| Şekil 4.75. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (11/2) | 115 |
| Şekil 4.76. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (11/16) | 116 |
| Şekil 4.77. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (11/48) | 116 |
| Şekil 4.78. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (11/119) | 117 |
| Şekil 4.79. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (11/372) | 117 |
| Şekil 4.80. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (11/11) | 118 |
| Şekil 4.81. B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (11/706) | 118 |
| Şekil 4.82. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (çalışma 11/192) | 119 |
| Şekil 4.83. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (çalışma 11/9) | 119 |
| Şekil 4.84. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (11/4) | 120 |
| Şekil 4.85. Çalışma 11’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 122 |
| Şekil 4.86. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (12/4) | 124 |
| Şekil 4.87. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (12/23) | 125 |
| Şekil 4.88. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (12/7) | 125 |
| Şekil 4.89. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (12/2) | 126 |
| Şekil 4.90. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (12/310) | 126 |
| Şekil 4.91. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (12/11) | 127 |
| Şekil 4.92. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (12/38) | 127 |
| Şekil 4.93. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (12/253) | 128 |
| Şekil 4.94. Çalışma 12’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 130 |
| Şekil 4.95. Artan maliyet-etkinlik oranlarının oransal büyüklüğü nokta grafiği | 135 |
| Şekil 4.96. Artan maliyet-etkinlik oranlarının oransal büyüklüğü kutu grafiği | 135 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| | |
|--|-----|
| Çizelge 2.1. Ekonomik analiz yöntemlerinin karşılaştırılması | 14 |
| Çizelge 2.2. Maliyet-etkinlik analizi hesaplama adımları | 26 |
| Çizelge 2.3. Maliyet-etkinlik analizinde baskınlık örneği | 31 |
| Çizelge 2.4. Maliyet-etkinlik analizinde genişletilmiş baskınlık örneği | 34 |
| Çizelge 3.1. Simülasyon çalışmalarındaki maliyet ve etkinlik değerleri | 39 |
| Çizelge 3.2. Simülasyon çalışmalarındaki tedavi yanıt oranları | 40 |
| Çizelge 3.3. Örnek modele ait maliyet-etkinlik analizi | 42 |
| Çizelge 4.1. Çalışma 1’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 45 |
| Çizelge 4.2. Çalışma 1’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 50 |
| Çizelge 4.3. Çalışma 2’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 52 |
| Çizelge 4.4. Çalışma 2’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 59 |
| Çizelge 4.5. Çalışma 3’te gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 61 |
| Çizelge 4.6. Çalışma 3’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 67 |
| Çizelge 4.7. Çalışma 4’te gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 69 |
| Çizelge 4.8. Çalışma 4’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 74 |
| Çizelge 4.9. Çalışma 5’te gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 76 |
| Çizelge 4.10. Çalışma 5’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 80 |
| Çizelge 4.11. Çalışma 6’da gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 82 |
| Çizelge 4.12. Çalışma 6’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 86 |
| Çizelge 4.13. Çalışma 7’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 88 |
| Çizelge 4.14. Çalışma 7’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 93 |
| Çizelge 4.15. Çalışma 8’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 94 |
| Çizelge 4.16. Çalışma 8’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 99 |
| Çizelge 4.17. Çalışma 9’da gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 100 |
| Çizelge 4.18. Çalışma 9’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 106 |
| Çizelge 4.19. Çalışma 10’da gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 108 |
| Çizelge 4.20. Çalışma 10’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 112 |
| Çizelge 4.21. Çalışma 11’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 114 |
| Çizelge 4.22. Çalışma 11’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 121 |

| | |
|---|-----|
| Çizelge 4.23. Çalışma 12’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler | 123 |
| Çizelge 4.24. Çalışma 12’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 129 |
| Çizelge 4.25. Tüm çalışmalarda maliyet sırasına göre baskınlık sayıları | 131 |
| Çizelge 4.26. Tüm çalışmalarda baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları | 132 |
| Çizelge 4.27. Artan maliyet-etkinlik oranı büyüklük düzeyleri | 134 |
| Çizelge 4.28. Ağırlıklandırılmış artan maliyet-etkinlik oranı büyüklük düzeyleri | 134 |

ÖZET

Kanser Klinik Denemelerinde Maliyet-Etkinlik Analizi: Genişletilmiş Baskınlık Durumunda Uygun Yöntemin Seçilmesi

Kanser klinik denemelerinde alternatif tedavi yöntemleri birbirleriyle karşılaştırılarak etkinliği en yüksek tedavi yöntemi belirlenmeye çalışılmaktadır. Bununla birlikte, kanser tedavisinde kullanılan alternatif tedavi yöntemlerinin maliyetleri oldukça yüksektir. Dolayısıyla kanser klinik denemelerinde, maliyet-etkinlik analizleri yapılarak daha maliyet-etkin olan tedavi yöntemlerinin belirlenmesi oldukça önemli bir konudur. Ancak maliyet-etkinlik analizlerinde karşılaşılan genişletilmiş baskınlık durumunda, araştırmacılar hangi tedavi yönteminin daha maliyet-etkin olduğu konusunda karar verememektedir. Ayrıca, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yönteminin kullanılıp kullanılmaması konusunda karar vermek de bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, kanser klinik denemelerinde maliyet-etkinlik analizleri yapılarak genişletilmiş baskınlık ortaya çıkma durumu araştırılmıştır. Genişletilmiş baskınlık görülen modeller daha da geliştirilerek detaylı şekilde incelenmiştir. Farklı maliyet ve farklı etkinlik değerleri olan ve hem aynı hem de farklı tedavi başarı oranlarına sahip tedavi yöntemlerinin yer aldığı modeller oluşturulmuştur. Simülasyon çalışmalarıyla bu modellerin sayısı artırılarak maliyet-etkinlik analizleri yapılmıştır. Bu modellerde, genişletilmiş baskınlığın maliyet, etkinlik ve tedavi başarısına göre nasıl değiştiği incelenmiştir. Maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemlerinin beklenen sonucu sağlama olasılıklarının, alternatif tedavi yöntemlerine göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemlerinin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için artan maliyet-etkinlik oranına dayalı bir aralık önerilmiştir. Bu aralık ile genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemlerinin büyük bir bölümü hakkında karar verilmesine yardımcı olacak bir çözüm sağlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Maliyet-Etkinlik Analizi, Artan Maliyet-Etkinlik Oranı, Baskınlık, Genişletilmiş Baskınlık, Kanser Klinik Denemeleri

ABSTRACT

Cost-Effectiveness Analysis in Cancer Clinical Trials: Selecting the Appropriate Method in Case of Extended Dominance

In cancer clinical trials, by comparing the alternative treatment methods with each other, the treatment method with highest effectiveness has been tried to be determined. However, alternative treatments for cancer have high costs. Thus, in cancer clinical trials, determining more cost-effective treatment methods by making cost-effectiveness analyses is quite an important topic. Nevertheless, in the cost-effectiveness analyses, researchers can not conclude which treatment method is more cost-effective if encountered an extended dominance. In addition, deciding the treatment method at extended dominance should be used or not emerges as a problem. In this study, the occurrence of extended dominance was investigated by making cost-effectiveness analyses of cancer clinical trials. The models with extended dominance examined in detail, further expanding. Models including treatment methods with different costs and different effectiveness values, and both have the same and different success rates, were created. Cost-effectiveness analyses were conducted by increasing the number of these models by simulation studies. In these models, the changes of the extended dominance were investigated, according to cost, effectiveness and success rate of treatment. In consequence of cost-effectiveness analyses, it has been seen that the treatment methods at extended dominance have lower probabilities to provide expected result than alternative treatment methods. To evaluate the availability of treatment methods at extended dominance, a range based on the incremental cost-effectiveness ratio is proposed. A solution that helps to make a decision about a large part of treatment methods at extended dominance is provided with this range.

Key Words: Cost-Effectiveness Analysis, Incremental Cost-Effectiveness Ratio, Dominance, Extended Dominance, Cancer Clinical Trials

1. GİRİŞ

Dünya nüfusundaki artış ve teknolojinin hızlı gelişimine paralel olarak bilimsel araştırmalar da daha bilinçli, daha çok sonuç odaklı ve alt yapısı daha sağlam şekilde planlanmakta ve yürütölmektedir. Buna paralel olarak daha güvenilir ve uygulanabilir sonuçlar elde edilmektedir. Tüm bilimsel araştırmalarda olduğu gibi, klinik denemelerde de daha güvenilir ve uygulanabilir olan, yansız sonuçlar elde edilebilmesi için uygun deneme tasarımıının kullanılması, rasgelelik, körleme, örneklem seçimi ve büyüklüğü gibi konular deneme tasarımıyla ilgili olarak dikkate alınması gereken temel noktalar (1). Geçmişten bugüne tüm klinik denemelerde tedavi etkinliği en çok ilgilenen konu olmuştur ve olmaya da devam etmektedir.

Klinik denemelerde konu seçimi de önem arz etmektedir. Gelişen tıp bilimi ve araştırma imkanlarına paralel olarak, insanlar üzerinde daha detaylı çalışmalar yapılabilmekte, hastalıkların tanıları ve tedavileri konusunda daha erken ve daha hızlı çözümler üretebilmek için yeni boyutlar ortaya çıkarılabilmekte ve yeni yaklaşımlar getirilebilmektedir. Tedavisi mümkün ve kolay tedavi edilebilen ya da herhangi bir kalıcı probleme neden olmayan, sakatlık ya da ölüm riski bulunmayan hastalıklardan çok önlenmesi mümkün olmayan ya da çok zor olan, ortaya çıktığında ciddi sağlık sorunları, hatta sakatlık ya da ölümlle sonuçlanabilen hastalıklar üzerindeki araştırmalar daha çok ilgi çekmektedir. Bu hastalıkların en önemlilerinden biri de kanserdir. Diğer klinik denemelere kıyasla, planlaması, yürütmesi ve değerlendirmesi daha karmaşık olan, etik açıdan çok daha fazla dikkat gerektiren kanser klinik denemeleri ile kanser hastaları için en etkin tedavi bulunmaya çalışılmaktadır.

Kanser klinik denemelerinde karşılaştırılan tedavilere ilişkin olarak etkinlik kanıtının saptanması bazen çok zor olabilmektedir. Kanser konusunda en önemli etkinlik ölçütlerinden birisi, hastalığın ilerlemediği (progresyonsuz) yaşam süresi olarak ele alınmaktadır (1-3). Bunu belirlemenin en önemli yöntemleri ise değerlendirmesi zor olan ve uzun zaman alan radyolojik ve patolojik yanıtlardır (2). Bu değerlendirme ölçütleri kanser klinik denemelerinde daha ileri aşamalarda, yani daha geç bir sonlandırma kriteri olarak dikkate alınabilmektedir. Bu aşamaya kadar, müdahalenin etkinlik kanıtına dair bir bulgu olmaksızın denemeye devam edilmekte ve bu süreçte söz

konusu tedaviyi uygulamak için gereken maliyet beklenenin üstüne çıkabilmektedir. Özellikle standart tedaviye göre daha az etkinlik gösteren ya da etkinlik göstermeyen tedavilere ek olarak kurtarma tedavisi uygulanmak zorunda kalıldığı bir gerçektir. Bu durumda tedavinin maliyeti daha da artmakta, üstelik çoğu durumda etkinliği de standart tedaviye göre daha düşük kalmaktadır. Ayrıca bir denemede, uygulanan tedavilerin etkinliğinin saptanmasının yanında, etkin olduğu kanıtlanan bir tedavinin uygulanma potansiyeli de önem arz etmektedir. Bu noktada sağlık politikaları, maliyet, zaman ve işgücü kavramları da dikkate alınmak durumunda kalmaktadır.

Ülke yönetimleri ve sağlık politikaları, sağlık sorunlarının çözümünde en iyi ve en uygun yöntemin ne olduğuna karar vermek durumundadır. Bununla birlikte, gelişen dünyaya paralel olarak artan ihtiyaçlar, ekonomik problemler, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki bütçe kısıtlılıkları, sağlık sorunlarının çözümünde en iyi yöntemin ne olduğu yanında hangi yöntemin ne kadar maliyetle ne kadar fayda sağladığının da incelenmesi zorunluluğunu doğurmaktadır. Ülke yönetimleri sağlık politikasını belirlerken sadece etkin bir tedavi olması ya da sadece düşük maliyetli olması gibi tek bir ölçüte bağlı kalamayıp daha detaylı şekilde, en uygun, en etkin ve en az maliyetli tedaviyi belirleyebilmek için araştırmalar yapmak durumunda kalmaktadır. Ancak kanser tedavisi, tedavi maliyeti açısından çoğu zaman büyük bir sorun haline gelebilmektedir. Genel sağlık sorunlarında olduğu gibi, ülke yönetimleri sağlık politikalarını belirlerken, ekonomik nedenlere dayalı olarak kanser konusunda da en etkin tedavi ve etik açıdan uygulanabilirliğin yanında maliyet açısından da cazip ve uygulanabilir olan tedaviyi bulmak durumundadır.

Tıp alanındaki gelişmelere bağlı olarak, sağlık kazanımı sağlamanın maliyetinin de giderek artması tüm dünyada en önemli ilgi alanlarından birisi haline gelmiş durumdadır. Bununla birlikte, günümüzde artık maliyet hesaplaması konusundaki bilinçlilik düzeyi giderek artmakta, özellikle de “pahalı olan iyidir” mantığı bir kenara bırakılmaktadır. Maliyet hesaplaması konusunda asıl olan, ne kadar harcadığı değil, harcanana karşılık ne kadar kazanıldığı, kazanılan her birim için ne kadar ödendiğidir. Ayrıca, söz konusu sağlık ve sağlık kazanımı olduğunda, yalın bir maliyetten bahsetmek, parayı verip karşılığında maddi bir ürün satın alır gibi girdi-çıkıtı hesaplaması yapmak mümkün değildir. Yani sağlık kazanımı konusundaki maliyet, sadece ilaç almak için ödenen para ya da belirli bir cihazı edinmek için ödenen para gibi

ifade edilemez. Elbette bir takım gözle görülür nesnel alımlar söz konusudur ancak sağlık kazanımı için harcanan maliyetin önemli bir bölümünü de hizmet kısmı oluşturmaktadır. Dolayısıyla, sağlık kazanımları ve buna karşılık gelen maliyetlerde sadece tedavi için alınan ilaç ya da uygulanan yöntem için harcanan para söz konusu olmamakta, bu tedavinin uygulanması süresince kullanılan tüm hastane hizmetleri, hastanede kalış süresi, hastanede veya evde bakım hizmetleri, yapılan tüm tetkik ve ek tedavilerin maliyetleri de dikkate alınmaktadır. Bu şekilde değerlendirildiğinde, sadece tedavi için kullanılan ilaç ya da uygulanan yöntemin maliyeti çok yüksekken, toplam tedavi maliyeti çok düşük ya da maliyeti çok düşük bir ilaç ya da tedavi yönteminin genel maliyeti çok yüksek bulunabilir. Bu noktada maliyet-etkinlik analizinin etkin kullanımı önem arz etmektedir. Maliyet-etkinlik analizlerinde, bir sağlık problemi için kullanılan tedavi yöntemine ilişkin tüm maliyetler ve karşılığında elde edilen tüm sağlık kazanımları ya da kayıpları dikkate alınmaktadır (4-7).

Maliyet-etkinlik analizi, bir sağlık hizmeti sonucunda elde edilen sağlık kazanımlarına karşılık yapılan tedavilerin maliyetlerini karşılaştırmak için kullanılan temel bir değerlendirme aracıdır. Alternatif tedavilerin maliyetlerini ve bu tedaviler sonucunda elde edilen sağlık kazanımlarını hesaplayarak tedavi yöntemlerinin maliyetlerinin ve etkinliklerinin karşılaştırılmasını sağlar. Tedavi yöntemleri arasında karşılaştırma yapılabilmesi için tüm tedavilere ilişkin etkinliklerin belirli ve standart bir birimle ifade edilmesi gerekmektedir. Bu birim, tedavi edilen vaka sayısı, engellenen ölüm sayısı, sigarayı bırakan insan sayısı veya herhangi bir olumlu özellik ya da davranış kazanan birey sayısı olabilir. Kanser klinik denemelerinde bu birim nadiren tamamen iyileşen birey sayısı veya hastalıkta gerileme (remisyon) görülen birey sayısı olabildiği gibi genellikle kaliteli geçirilen yaşam yılı, hastalık ilerlemeden (progresyonsuz) geçirilen yaşam yılı ya da kazanılan yaşam yılı olmaktadır (2-5, 8, 9).

Maliyet-etkinlik analizinde, aynı sağlık kazanımını ortaya koyan tedavi yöntemleri, tedavinin uygulandığı merkezler ya da bölgelerin birbiriyle karşılaştırılmasını sağlayan artan maliyet-etkinlik oranı hesaplanmaktadır (4, 5, 8). Etkinlik başına maliyeti gösteren bu oran için hiçbir zaman mutlak bir doğru ya da bilinen en iyi bir değer yoktur ve sonuç her zaman görecelidir. Hesaplanan artan maliyet-etkinlik oranlarının sayısal değerlerinin birbirleriyle kıyaslanarak hangi tedavi yönteminin daha maliyet-etkin olduğuna karar verilir.

Maliyet-etkinlik analizinde, ortalama maliyet-etkinlik oranı ve artan maliyet-etkinlik oranı olmak üzere hesaplanan iki oran dikkatli şekilde incelenmeli ve yapılan karşılaştırmaya bağlı olarak gerekliyse birlikte değerlendirilmelidir. Ortalama maliyet-etkinlik oranı, gerçek sıfır noktasından başlamakta ve toplam maliyet ve toplam etkinliği dikkate alarak hesaplanmaktadır. Artan maliyet-etkinlik oranı ise sağlık hizmetinin mevcut seviyesinden başlamakta, yani bu sağlık hizmeti için en düşük maliyetli tedaviyi sıfır noktası kabul etmekte ve artan maliyetler ve artan etkinlikleri karşılaştırmalı olarak dikkate almaktadır (8, 9).

Maliyet-etkinlik analizinde, baskınlık olarak adlandırılan durum ortaya çıkabilmekte ve karşılaştırılan tedavi yöntemlerinden birinin diğerini tamamen baskılaması söz konusu olabilmektedir. İki den fazla tedavi yönteminin incelendiği karşılaştırmalarda karar vermeyi zorlaştıran durum bir ya da birkaç tedavi yönteminin tamamen baskın hale gelmediği, dolayısıyla maliyet-etkinlik bakımından tedavi yöntemlerinden hangisinin uygulanabilir hangisinin tamamen vazgeçilmesi gereken olduğuna da karar verilemediği durumdur. Bu durum genişletilmiş baskınlık olarak ifade edilmektedir (4, 5, 8, 10, 11).

Bu çalışmada kanser klinik denemelerinde maliyet-etkinlik analizi yapılması, sonuçlarının değerlendirilmesi ve maliyet-etkinliği daha uygun olan tedavi yönteminin seçilmesi konusunda karar verme gücüne neden olan genişletilmiş baskınlık üzerinde durulmuştur. Bu doğrultuda, kanser tedavisinde kullanılan yöntemlerin maliyet-etkinlik analizlerinde genişletilmiş baskınlık ortaya çıkan durumlar incelenmiş, simülasyon çalışmalarıyla bu durumun örnekleri artırılarak genişletilmiş baskınlığın ortaya çıkma sebepleri ve genişletilmiş baskınlık durumunda söz konusu tedavi yöntemi hakkında nasıl karar verilebileceği çözümlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca, farklı maliyet, farklı etkinlik ve farklı tedavi başarısına sahip tedavi yöntemleri ile çapraz şekilde kombinasyonlar oluşturularak uygulamada karşılaşılabilecek tüm olasılıklar dikkate alınmaya çalışılmıştır. Tüm bu kombinasyonlar için yine simülasyon çalışmaları yapılmış ve maliyet-etkinlik analizi uygulanarak genişletilmiş baskınlık durumunun hangi kriterlerden ve ne yönde etkilendiği saptanmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Klinik Denemeleri

Alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmesi ve değerlendirmesi için kanser klinik denemeleri planlanırken iki noktaya özellikle dikkat edilmelidir. Bunlardan ilki, hedef hasta popülasyonudur. Pratikte, kanser klinik denemelerindeki hastalar genellikle kötü huylu tümörü olan hastalardır. Diğer hastalıklardan farklı olarak çoğu kanser türleri, genellikle hastalığın geri dönüşümsüz boyutta olduğu, yaşamı tehdit eden hastalıklardır ve çoğu vakalarda ne tedavi edilebilir ne de kontrol edilebilir durumdadır. Ayrıca, kötü huylu tümörü olan hastalar için beklenen yaşam süresini sınırlamaktadırlar. Diğer nokta ise, araştırma altındaki çoğu kanser ilaçlarının, kullanımında bir ikilem olan ve çok dar bir tedavi etkisine sahip sitotoksik ajanlar olmasıdır. Bu sitotoksik ajanlar düşük dozda kullanıldıklarında, küçük miktarlarda veya hiç bir etkinlik sağlamazken diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara göre daha şiddetli ve geri dönüşümsüz olan immunosupresyon, hepatik, renal veya kardiyak toksisite gibi durumların ortaya çıkmasına sebep olabilirler. Bu ilaçların etkinliği, ancak öldürücü veya yaşamı tehdit edecek boyutta ciddi yan etkilerin de ortaya çıkabildiği yüksek dozlarda elde edilebilmektedir (1).

Alternatif tedavi yöntemleri sağlayacakları etkinliklerin yanı sıra, yan etki ya da zarar ortaya çıkarma potansiyellerine de sahip olduklarından, herhangi bir yeni tedavi yönteminin klinik olarak uygulanmasına başlamadan önce, hem güvenli hem de etkin olup olmadığını tespit edebilmek için bir seri pre-klinik ve klinik değerlendirmelerden geçirilmesi gerekmektedir. Güvenlik, genellikle ilk olarak laboratuvar koşullarında yapılan çalışmalarda değerlendirilir. Daha sonra bunu sağlıklı gönüllülerin veya hastaların gözlemleri takip eder. Klinik etkinlik, herhangi bir tedavinin olmadığı veya alternatif tedavilerin kullanıldığı durumlarla karşılaştırma yapılarak değerlendirilmelidir. Çoğu tedavi yöntemlerinin etkinlikleri çok daha belirsizdir. Ayrıca, karşılaştırılan bireyler arasındaki tedaviye yanıt verme oranları bakımından ortaya çıkması olası farklılıklar da düşünüldüğünde, tedavi yönteminin etkisinin net bir şekilde ölçülmesini sağlayabilmek için daha dikkatli değerlendirilmesi gerekir (2).

Bir klinik deneme planlamada ilk adım, bir birey veya küçük bir gruptan ortaya çıkabilecek olan bir fikri formülize etmektir. Zaten cevaplanmış olan araştırma sorularını elemek ve fikirleri gerçekçi ve uygulanabilir protokollere çevirmek için daha fazla çalışmaya gerek duyulur. Zaten mevcut olan bilgiye ve çalışılan kanser türüne bağlı olarak, bir denemeye ihtiyaç duyulup duyulmadığı ve eğer duyuluyorsa ortaya atılan soruyu ifade etmek için hangi deneme tasarımının en iyi olacağına karar verilmesi de oldukça önemlidir.

Klinik denemeleri tasarlarırken, soruların kolay anlaşılabilir, erişilebilir ve klinik olarak amaca uygun şekilde ifade edilmesi, hastalar ve aileleri için önemli olan sonuçların ölçülmesi ve denemelere katılım hakkında detaylı bilgi sunulması konularında gerekli çalışmalar yapılmalıdır. Denemede uygulanan prensiplerin insanlar tarafından anlaşılmasını kolaylaştırmaya çalışmak ve sadece hastalara değil sağlıklı olanlara da fırsatları oldukça denemelerde yer almaya gönüllü olma eğitimi vermek ve cesaretlendirmek konularında da çalışmalar yapılmalıdır. Hastalarla sağlıklı iletişim kurma ve denemelere katılımlarını artırma konusunda, klinik denemeler için kullanılan terimlerin açıklanmasına gerek duyulabilir. Mesela, “randomize kontrollü deneme” çoğu hastalar için herhangi bir anlam ifade etmeyebilir ya da küçük bir deneme gibi anlaşılabilir. Hem doğru hem de güven verici şekilde randomizasyon ve randomize klinik denemenin açıklanması gerekebilir.

Yeni alternatif tedavi yöntemleri, klinik olarak uygulamaya kabul edilmeden önce bir randomize denemede değerlendirilmelidir. Bir randomize klinik deneme tasarlanırken, tedavi gruplarının doğasına ve sayısına, randomizasyon zamanlamasına, randomizasyon birimine ve randomizasyonun uygulama metodolojisine dikkat edilerek planlama yapılmalıdır (2).

Bir klinik denemede, randomizasyon tedavi gruplarına atamanın tamamen yansız olmasını sağlar. Bu özelliğe sahip karşılaştırma grupları oluşturmanın başka bir yolu yoktur, çünkü randomizasyon uygulanmadığı durumda, tedaviye yanıt verme oranı ile ilgili tüm faktörlerin gruplar arasında yansız bir şekilde dağıldığı farz edilemez. Tedavi gruplarına birey atamayla ilgili olan diğer metotlar, bilinen faktörleri homojenleştirmeye çalışmasına rağmen, sonucu etkileyebilecek olan, daima çoğu bilinmeyen ve bu nedenle homojenleştirilemeyen faktörler olması olasıdır. Bu nedenle, randomize kontrollü klinik deneme yaygın olarak alternatif tedavi yöntemlerini

değerlendirmenin altın standardı olarak kabul edilir ve 1940'lardan bu yana tıbbi araştırmaların temel bir aracı olmuştur (1, 2, 12).

Kanıtı dayalı tıp alanındaki gelişmelerle birlikte, randomizasyonun önemi uluslar arası anlamda fark edilmiş ve farklı tedavi yöntemlerinin avantaj ve dezavantajlarının güvenilir şekilde karşılaştırılmasında ve ilgilenilen sonuç ölçümleri üzerine etkilerinin birbirleriyle kıyaslanarak doğru şekilde değerlendirilmesinde randomize klinik denemelerin öneminin genel kabulü artmıştır (2).

Genellikle yetersiz hasta sayısı ile çalışılmasından dolayı, çoğu randomize klinik denemelerin sonuçları etkisiz kalmaktadır. Birincil sonuç değişkeninde ne gibi değişiklikler hedeflendiği ve bu değişiklikleri açıklamada dikkate alınması gereken bilginin ne olduğu da dikkate alınarak örneklem genişliğini gerçekçi şekilde tahmin etmek gerekmektedir (1, 2, 13).

Bir klinik denemenin başarılı ve etik şekilde yürütülebilmesi için genellikle bağımsız olarak veri ve güvenlik izlemesi ve gözetim (denetim) gereklidir. Ayrıca iyi klinik uygulamalar genel prensiplerine bağlı kalınmalıdır. Bunun sağlanabilmesi için genellikle, denemenin protokole uygun olarak yürütülmesi, verilerin analiz edilmesi, sonuçların sunulması ve yayınlanması için denemeyi organize etme konusunda yetenekli ve çok disiplinli bir grup ve bağımsız bir veri ve güvenlik izleme komitesi oluşturulmalıdır (14).

Klinik denemede elde edilecek verilerin doğası ve çeşitliliği ve bu verilerin analizinde uygun olan metodların kullanılması, anlamlı ve güvenilir karşılaştırmalar yapılması için uygun istatistiksel yöntemlerin kullanılması, verilerin değerlendirilmesi, sunulması, aktarılabilmesi ve sonuçların yorumlanabilmesi, sonuçların geçerliliği için önemli olan noktalardır. Sonuçlar raporlanırken hangi bilgiler sunulacak, nasıl ve nerde rapor edilecek, ne zaman ve nasıl yorumlanacak gibi ayrıntılar da sonuçların sunulması konusunda önem arz etmektedir.

Tek bir klinik deneme, kusursuz bir şekilde kurulmuş ve yürütülmüş büyük bir randomize klinik deneme olsa bile, uluslar arası klinik uygulama nadiren de olsa değişebilecektir. Sistemik derlemeler ve meta analizleri, bundan dolayı uygun tedavi yöntemi kararlarının dayandığı mevcut tüm kanıtları objektif şekilde değerlendirmede kullanılan önemli araçlardır. Güvenilir şekilde meta analizleri yapılarak, birincil sonuç değişkeni ile ilgili sorunun formülize edilmesi, deneme protokolü oluşturulması,

verilerin toplaması ve özetlenmesi, verilerin analiz edilmesi ve sonuçların rapor edilmesine kadar uygulamaya yönelik tüm konuların kapsamlı şekilde incelenmesi sağlanabilir.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların düşük doz düzeylerinde bile şiddetli yan etkiler ortaya çıkabileceğinden, yeni kanser tedavi yöntemlerinin faz I güvenlik ve tolerans çalışmaları için denemeye sağlık gönüllülerin alınması yerine bu yöntemin belki de son ümit olduğu uç kanser hastaları dahil edilerek kurulur. Faz I klinik denemelerinde, kanser hastaları için yeni tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinin asıl önemli amacı, etkin, güvenilir ve faz II denemelerinde kullanmak için kabul edilebilir düzeyde güvenlik profiline sahip ve uygulanabilir maksimum dozu bulmak için doz belirleme tasarımı kullanmaktır. Kabul edilebilir güvenlik profiline sahip ve uygulanabilir bu doz genellikle maksimum tolere edilebilir doz olarak ifade edilir. Kabul edilemez düzeyde güvenlik profili ise genellikle, Grade 3 (United States National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria (CTC)'ye göre) veya daha büyük hematolojik toksisite gibi bazı kriterler tarafından önceden tanımlanmış doz sınırlayıcı toksisite olarak adlandırılır. Özet olarak, maksimum tolere edilebilir doz, mümkün olan en yüksek ve önceden belirlenmiş doz sınırlayıcı toksisite bakımından tolere edilebilir dozdur (1, 15).

Çoğu kanser tedavisinde, hedeflenen ya da beklenen maksimum etkiyi başarmak için tedavinin ya da ilacın maksimum dozda verilmesi zorunludur. Bundan dolayı, yeni bir tedavi yöntemi için faz I denemelerinde maksimum tolere edilebilir doz belirlendikten sonra, genellikle bir karşılaştırma veya kontrol grubu olmaksızın tekil bir muameleden oluşan denemelerle yapılan faz II klinik deneme sürecinde, maksimum tolere edilebilir dozdaki ilacın etkinliği değerlendirilebilir. Faz II kanser klinik denemelerinin amacı, yeni tedavi yönteminin belirli bir tümör tipi karşısında yeterli aktiviteye sahip olup olmadığının hızlı bir şekilde belirlenmesidir. Faz II kanser klinik denemelerinde, birincil sonlanım noktası olarak anti-tümör aktivitesini kullanmanın temel nedeni, daha şiddetli faz III denemeleri için etkinlik kriteri olan hayatta kalma süresiyle kıyaslandığında, sonuçların daha kısa zamanda gözlenebilir olmasıdır. Anti-tümör aktivitesi genellikle hedef tümör yanıtı olarak ifade edilen ve farklı kriterlerin değerlendirilmesiyle saptanan tümör büzülme (küçülme) derecesi ile ölçülmektedir. Bu hedef tümör yanıtları, tümörlerin 2D ölçülerine dayalıdır (1).

Kanser klinik denemelerinde, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi her geçen gün daha da artarak önemli hale gelmektedir. Bunun yanında hastalıkta gerileme (remisyon) görülen birey sayısı, kaliteli geçirilen yaşam yılı, hastalık ilerlemeden (progresyonsuz) geçirilen yaşam yılı ya da kazanılan yaşam yılı gibi sonuçlar da etkinlik kriteri olarak dikkate alınabilmektedir. Kanser klinik denemelerinde, yeni geliştirilen tedavi yöntemlerinin etkinliklerini değerlendirirken ya da diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırırken kaliteli geçirilen yaşam yılı en çok dikkate alınan etkinlik lt olmaktadır (2-5, 8, 9).

2.2. Sağlık Ekonomisi

Sağlık ekonomisinin temel inceleme konusu sağlık hizmetleridir. Sağlık hizmetlerinin kendine özgü özellikleri olması nedeniyle sağlık ekonomisi de kendine özgü özellikleri olan bir bilim dalı olmaktadır. Sağlık hizmetlerinin en temel özelliği belirsiz ve öngörülemez olmalarıdır. Hangi sağlık hizmetinin ne zaman ve ne koşulda gerekli olacağı önceden kestirilemez. Sağlık hizmetlerine olan talep tamamen tesadüfi bir durum olup ancak belli şartların meydana gelmesi durumunda ortaya çıkmaktadır. Herhangi bir tedavi yöntemi ya da sağlık hizmetinin ilgili olduğu hastalığa yakalanma durumunda söz konusu sağlık hizmetinden faydalanma talebi ortaya çıkacaktır.

Sağlık teknolojisinin hızla gelişmesi, yeni geliştirilen alternatif ilaç veya tedavi yöntemlerinin daha pahalı olması ve insanların da yaşam kalitesi konusundaki beklentilerinin yükselmesine paralel olarak sağlık sistemlerinde giderek üzülmesi zor problemler ortaya çıkmakta ve sağlık hizmetlerinde optimizasyonun sağlanması giderek daha da zorlaşmaktadır. Sağlık ekonomisi, ülke yönetimlerine, sağlık politikası belirleyicilerine ve sağlık hizmetlerinin uygulanması konusunda karar verme noktasında bulunanlara bilgi sağlamak adına önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Sağlık ekonomisi, mevcut kaynakları ve imkanları kullanarak, sağlık hizmetlerinden mümkün olan en yüksek sağlık kazanımının sağlanması için neler yapılabileceği konusunda yol gösteren bir bilim dalıdır.

Sağlığın ve sağlık hizmetlerinin ekonomik açıdan incelenmesi amacıyla genellikle ekonomik yöntemler ve tıp alanında kullanılan yöntemler ve teorilerin

birlikte kullanılmasıyla sağlık hizmetlerinin maliyetlerini ve bu maliyetlerle sağladıkları kazanımlarını inceleyen bir bilim dalıdır (16). Sağlık ekonomisinin genel amacı, öncelikle sağlığı korumak ve iyileştirmek, sağlık sorunlarını tedavi etmek için kullanılan sağlık hizmetlerinin ve ürünlerinin üretimi, sağlık personelinin eğitimi, sağlık hizmetlerinin sağlanması gibi tüm sağlık hizmet ve yöntemlerin ekonomik boyutlarını araştırmaktır. Sağlık ekonomisi, etik, kalite, yararlılık, etkinlik ve denklik ilkelerine dayanmaktadır (10, 16).

Sağlık ekonomisi, sağlık harcamalarını ciddi şekilde artıran yaşamı tehdit edici kronik hastalıkların artması, sağlık problemlerinin çeşitliliğinin ve görülme sıklığının artması, yaşlı nüfusun artması, pahalı ve karmaşık sağlık hizmeti yöntemlerinin her geçen gün daha kolay ulaşılabilir hale gelmesi gibi nedenlere bağlı olarak giderek önemi artan bir bilim dalı olmaktadır. Sağlık politikası belirleyicileri, devlet yöneticileri, sağlık hizmeti sunan kurumlar, sağlık hizmetinin maliyetini karşılayan kurumlar ve özel sigorta şirketleri kısıtlı kaynakların etkin kullanımını sağlamak adına sağlık ekonomisi araştırmalarıyla ilgilenmekte ve sağlık ekonomisi araştırmalarından elde edilen sonuçları kullanmaktadırlar.

2.2.1. Sağlık Ekonomisinde Maliyetler

Bir ürün veya hizmetin maliyeti, onu elde etmek için sarf edilmesi gereken ürün veya hizmetlerin, harcanması gereken para veya kullanılması gereken kaynakların toplamıdır. Bir ürün veya hizmetin maliyetinden bahsederken genellikle toplam maliyetten bahsedilir. Bu da üretimde veya hizmetin sağlanması sürecinde kullanılan tüm girdilerin maliyetlerinin toplamıdır ve kullanılan ürünün miktarıyla ya da alınan sağlık hizmetinin süresine paralel olarak artar.

Sağlık ekonomisindeki maliyetler, en temel ifadeyle sağlık hizmetlerinin sağlanması için gerekli olan ve sadece parasal olarak ifade edilmeyen kaynaklardır. Genel anlamda doğrudan (dolaysız), dolaylı (üretkenlik) ve görünmez maliyet şeklinde üçe ayrılarak incelenmektedir (16, 17).

Doğrudan (dolaysız) maliyet, tamamen sağlık hizmetinin kullanımıyla ilgili olan, fiziksel olarak temin edilen ürünlere ödenen bedeller, ilaç fiyatları, tıbbi cihaz

bedelleri ve işgücü, zaman gibi harcamaları içermektedir. Dolaylı maliyet, mortalite ve morbiditeden kaynaklanan, hastalığa yakalanan kişinin sağlık problemleri nedeniyle işe gidememesi, verimli çalışmaması gibi işgücü kaybına bağlı olarak ya da beklenen yaşam süresi ve dolayısıyla çalışma süresinden erken hayatını kaybetmesine bağlı olarak ortaya çıkan üretim kaybı anlamına gelmektedir. Hem doğrudan hem de dolaylı maliyetler parasal olarak ifade edilmektedirler. Görünmez maliyet ise hastalıktan ya da tedaviden kaynaklanan ağrı, acı çekme, sıkıntı ya da yan etki gibi problemlerin kastedildiği maliyetlerdir ve parasal olarak ifade edilmesi çok zordur (16, 17).

Sağlık ekonomisinde maliyete ilişkin olarak bu temel kavramlar dışında kullanılan pek çok terim vardır. Bu terimler, kazanç maliyeti, beklenen maliyet, ek maliyet, kaçınılmış maliyet, ilave maliyet, görünmez maliyet ve cepten harcama maliyeti olarak adlandırılan maliyetlerdir (16).

İlaç, tıbbi cihaz, tıbbi araç-gereç vb. sağlık hizmetlerinin kurum veya kişilere satış fiyatı kazanç maliyeti olarak adlandırılır. Aynı ürün ya da hizmetin kazanç maliyeti, üretici, satıcı ve alıcı arasındaki anlaşmalara, kar oranlarına ve hizmetin nihai olarak hastalara sunulması noktasında bulunan kişi ya da kurumların uygulamalarına bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Sağlık hizmetlerinin uygulanabilmesi ve tedavi işlemlerinden yararlanabilmek için gerekli olan maliyetlerin, ülke yönetimleri ya da sigorta şirketleri tarafından karşılandığı ya da geri ödendiği kadar kısmına beklenen maliyet denir.

Bir tanı veya tedavi işleminden önce veya sonra yapılması gereken veya sağlık kazanımının kontrolü için düzenli olarak tekrarlanması gereken laboratuvar testleri, tetkikler, radyolojik değerlendirmeler ve anestezi işlemleri gibi ek hizmetlerle ilgili olan ücretler ek maliyet olarak adlandırılır.

Alternatif bir sağlık hizmeti ya da tedavi yönteminin kullanılması durumunda, bu sağlık hizmeti ya da tedavi yönteminin bilinen standart sağlık hizmetiyle karşılaştırıldığında, daha ucuza mal olarak harcanması önlenmiş olan maliyete ise kaçınılmış maliyet adı verilmektedir.

Kaçınılmış maliyetteki durumun tersine, kullanılan sağlık hizmeti ya da tedavi yönteminin, bilinen standart sağlık hizmetiyle ya da başka bir alternatif sağlık hizmeti veya tedavi yöntemiyle karşılaştırıldığında, bu sağlık hizmetinin ya da tedavi yönteminin ek olarak ortaya çıkardığı maliyet, ilave maliyettir.

Hastalıktan ya da tedavi amaçlı sunulan sağlık hizmetinden kaynaklanan sıkıntıların sebep olduğu, acı çekme, ağrı, psikolojik sıkıntı yaşama, sosyal açıdan ya da aile ile ilgili problemler ortaya çıkması gibi parasal olarak ifade edilmesi çok zor olan maliyet ise görünmez maliyet olarak adlandırılmaktadır. Yararlılık analizlerinde daha sık kullanılmaktadır.

Devlet tarafından karşılanan veya sonradan geri ödenen ya da genel veya özel sağlık sigortaları kapsamında karşılanan maliyetlerin dışında kalan ve sağlık hizmetinden yararlanan kişinin kendi cebinden karşıladığı maliyetlere de cepten harcama maliyeti denilmektedir.

Herhangi bir karar analizi modelinde karşılaştırılan yöntemler için maliyet olmazsa olmaz faktörlerden biridir, maliyete karşılık olarak fayda, yararlılık, kaliteye göre ayarlanmış yaşam yılı, kazanılan yaşam yılı veya etkinlik yer alabilir. Aynı sağlık kazanımını sağlayan iki yöntemin karşılaştırılmasında, incelenmesi gereken tek faktör maliyet olmaktadır.

Sağlık ekonomisinde maliyet tahmininde iki bileşen söz konusudur (16). Kaynak kullanım miktarının belirlenmesi ve birim maliyetlerin ya da fiyatların belirlenmesi gerekmektedir. Kullanım miktarının belirlenmesi, hastane kayıtları, vaka raporları, vaka takip çizelgeleri gibi veri kayıt sistemlerinin incelenmesiyle kolaylıkla elde edilebilir. Birim maliyetler ve fiyatların tespiti ise belirli bir standarda bağlı olarak yapılamayabilir ve her zaman çok kolay hesaplanamayabilir. Sağlık hizmetinin veya tedavi yönteminin birim fiyatları, bölgelere, zamana, sağlık hizmetini sunan kişi ya da kuruma vb. bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

2.3. Farmakoekonomi

Sağlık hizmeti ürünlerini, sağlık hizmetlerini ve tedavi yöntemlerini genel anlamda değerlendiren sağlık ekonomisinin bir alt dalı gibi düşünölebilecek bir bilim dalıdır. Herhangi bir sağlık problemi veya hastalığın önlenmesinde, tanı ve tedavisinde ve bunlara ilişkin hizmetlerin yönetilmesindeki klinik, ekonomik ve sağlık kazanımı ile ilgili olan konuları inceleyerek sağlık kaynaklarının en uygun şekilde kullanımı konusunda bilgi sağlamaktadır (16).

Farmakoekonomi, sağlık hizmeti sistemindeki tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde gerekli olan tanımlayıcı ve analitik teknikleri içeren bir bilim dalıdır. Bu bilim dalında, sağlık alanında karar verme noktasında bulunan kişilere, ülke yöneticilerine veya sağlık politikası belirleyicilerine kısıtlı kaynakların en iyi şekilde kullanımı konusunda bilgi sağlamak amacıyla maliyetle ilgili analitik teknikler kullanılmaktadır. İlaçlarda fiyat belirleme, geri ödeme politikası oluşturma, klinik uygulama şeklini geliştirme gibi konular farmakoekonomik analizlerin kullanıldığı alanlardan bazılarıdır (18-23).

Farmakoekonomi, sağlık ekonomisini, özellikle ilaçların ve tedavi yöntemlerinin maliyetlerini ve sağladıkları sağlık kazanımlarını belirlemek için sağlıkta sonlanım araştırması yöntemlerini kullanmaktadır. Farmakoekonomide, yeni bir ilaç veya tedavi yönteminin etkinliği değerlendirilerek bilinen standart tedavi yöntemleriyle ve alternatif tedavi yöntemleriyle karşılaştırılmaktadır. Amaç, sağlık hizmeti kaynaklarının daha etkin şekilde kullanımını sağlayacak bilgilerin sağlanmasıdır (10, 16).

2.4. Ekonomik Analiz Yöntemleri

Sağlık ekonomisi alanında kullanılan ekonomik analiz yöntemlerinin temel özellik ve kullanımına göre karşılaştırmalarına ilişkin olarak izelge 2.1’de bir zet karşılaştırma görülmektedir.

Çizelgenin sütunlarında hem maliyet hem de kazanımın incelenip incelenmemesine göre, satırlarında ise uygulanacak en az iki tedavi yönteminin kıyaslanıp kıyaslanmamasına göre ekonomik analiz yöntemleri sınıflandırılmıştır. Her iki koşulun da yerine gelmediği birinci alanda en az iki seçenek kıyaslanmamış ve maliyet ve kazanım ayrı ayrı incelenmiştir. Bu nedenle burada yapılan araştırmalar sağlık ekonomisi araştırması ya da ekonomik analiz yöntemleri değildir. 1A kutusunda olduğu gibi sadece maliyet incelendiğinde bu bir maliyet tanımlama işlemi, 1B kutusunda olduğu gibi sadece kazanım incelendiğinde ise bu bir kazanım tanımlama işlemi olmaktadır. Hem maliyet hem de kazanımın incelendiği ikinci konumda değerlendirme yine tam değildir. Çünkü en az iki tedavi yönteminin kıyaslanması yapılmamıştır. 2 kutusundaki böyle bir çalışmadan elde edilecek sonuç yine bir kısmi

değerlendirme olabilmektedir ve maliyet-kazanım tanımlamasıdır. Üçüncü konumda da değerlendirme yine kısmen yapılmıştır. Bu kez en az iki tedavi yöntemi kıyaslanmış, ancak maliyet ve kazanımdan sadece biri incelenmiştir. 3A kutusunda olduğu gibi sadece maliyet incelendiyse maliyet analizi çalışması, 3B kutusunda olduğu gibi sadece kazanım incelendiyse etkinlik değerlendirme çalışması gerçekleştirilmiş demektir. Bu çizelgede sadece dördüncü koşulda hem maliyet hem de kazanım incelenmiş, ayrıca en az iki tedavi yöntemi karşılaştırılmış durumdadır. Burada tam ekonomik değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirmeler, maliyet-fayda, maliyet-karşılaştırma, maliyet-sonuç, maliyet azaltma, maliyet-yararlılık ve maliyet-etkinlik analizlerinden herhangi biri olabilir (24).

Çizelge 2.1. Ekonomik analiz yöntemlerinin karşılaştırılması (24)

| | | HEM MALİYET HEM KAZANIM İNCELENDİ | |
|---|-------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | | HAYIR | EVET |
| EN AZ İKİ TEDAVİ YÖNTEMİ KARŞILAŞTIRILDI | HAYIR | Sadece Maliyeti | Sadece Kazanımı |
| | | Kısmen Değerlendirme | |
| | EVET | 1A Maliyet Tanımlama | 1B Kazanım Tanımlama |
| | | Kısmen Değerlendirme | |
| | | 4 Tam Ekonomik Değerlendirme | |

Tedavi yöntemleri ile ilgili olarak yapılan ekonomik değerlendirmeler, alternatif tedavi yöntemlerinin özellikle maliyetleri ve sağladıkları sağlık kazanımları açısından karşılaştırılmasına dayanır. Bu konudaki temel analiz teknikleri, maliyet, sağlık

kazanımı ve tedavi sonlanım kriterlerini ölçme ve değerlendirme yöntemlerine göre farklılık gösterir (16, 25-28):

- i.* Maliyet-Fayda Analizi (Cost-Benefit Analysis)
- ii.* Maliyet-Karşılaştırma Analizi (Cost-Comparison Analysis)
- iii.* Maliyet-Sonuç Analizi (Cost-Consequence Analysis)
- iv.* Maliyet Azaltma Analizi (Cost Minimization Analysis)
- v.* Maliyet-Yararlılık Analizi (Cost-Utility Analysis)
- vi.* Maliyet-Etkinlik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis)

2.4.1. Maliyet-Fayda Analizi (Cost-Benefit Analysis)

Bir sağlık sorununu tedavi etmek amacıyla kullanılan tedavi yönteminin net maliyetlerini ve bu tedavi yöntemi sonucunda elde edilen sağlık kazanımlarını rakamlarla ifade ederek karşılaştıran bir analiz tekniğidir. Bu analiz tekniğinde, tedavi yönteminin hem maliyetleri ve hem de sağladığı faydaları parasal birim olarak ifade edilmektedir. Bilinen bir tedavi yöntemiyle karşılaştırılmak istenen alternatif tedavi yöntemi değerlendirilirken dikkate alınan fayda kavramı, bilinen tedavi yöntemi sonucunda elde edilen sağlık kazanımı ile alternatif tedavi yöntemi sonucunda elde edilecek sağlık kazanımı arasında görülen iyileşme farkıdır. Net maliyetin hesaplanmasında ise bilinen tedavi yöntemi ile alternatif tedavi yönteminin takip ve tedavi maliyetleri arasındaki fark hesaplanır. Maliyet-fayda analizinin temel noktası ve karar kriteri net faydadır (16, 25, 29, 30). Eğer net fayda pozitifse, genel olarak kabul edilen karar, bu tedavi yöntemini desteklemek yönündedir.

Maliyet-fayda analizi, tamamen farklı olan hastalıkların tedavisinde kullanılan ve tamamen farklı sağlık kazanımları olan tedavi yöntemlerini karşılaştırmanın mümkün olması ve tedavi yöntemlerinin tek başına değerlendirilmesinde net bir şekilde ve karşılaştırmaya gerek olmaksızın karar verilebilmesini sağlaması bakımından kendine özgü avantajları olan bir tekniktir. Ancak tamamen ekonomik kriterlere dayalı olarak tedavi yöntemlerini karşılaştırırken net faydası en yüksek olan tedavi yöntemini seçmek, tek tedavi söz konusu olduğunda ise tedavinin net faydası pozitifse bu tedavi yöntemine para yatırmak kararları söz konudur. Bu noktada hem parayla ölçülmesi doğru olmayan,

kazanılan yaşam yılı, engellenen ölüm ya da sakatlık sayısı gibi sağlık kazanımlarını parayla ifade etmesi yönünden ciddi etik sıkıntıları olan hem de net maliyetin net faydaya oranı şeklinde basit bir oranla karar verme kriteri oluşturan ve herhangi bir modele dayanmayan bir yöntem olduğundan pratikte çok kullanılan bir analiz tekniği değildir (16, 25, 29).

2.4.2. Maliyet-Karşılaştırma Analizi (Cost-Comparison Analysis)

İki ya da daha fazla alternatif tedavi yöntemlerinin tüm maliyetlerinin sadece rakamlarla ifade edildiği, tedavi sonunda elde edilecek olan sağlık kazanımlarının dikkate alınmadığı ve sadece maliyetleri açısından karşılaştırıldığı bir analiz tekniğidir. Tedavi yöntemlerine ilişkin tüm maliyetlerin hesaplanması ve bunların birbirlerine göre göreceli olarak büyüklüklerini saptama işlemi söz konusu olduğundan bazı kaynaklarda Maliyet-Tanımlama Analizi (Cost-Identification Analysis) olarak da adlandırılmaktadır. Bu yöntemde dikkate alınan tüm maliyetlerin aynı yıla ait olması gerekmektedir. Eğer daha önceki yıllarda ortaya çıkmış maliyetler varsa, o yıllardan bugüne ekonomik değişiklikler göz önüne alınarak gerekli oranlamaların yapılması ve maliyetlerin yükseltilerek bu yılki değerlere uyarlanması gerekir. Benzer şekilde, gelecek yıllarda ortaya çıkacak olan maliyetler söz konusu ise onlar için de ekonomik kriterlerin değişimi göz önüne alınarak yine gerekli oranlamaların yapılması ve maliyetlerin azaltılarak bu yılki değerlere göre uyarlanması gerekir (16).

Maliyet-karşılaştırma analizi sonucunda, genellikle, karar verme noktasında bulunanların yeni tedavi yöntemlerinin etkilerini incelemek ve bu yöntemi tercih edip etmemek konusunda karar vermek için dikkate aldıkları, kabul edilebilir bir alt sınır ortaya konulmaktadır (16).

Maliyetlerin hesaplanmasında çalışmanın yapıldığı yıla uyarlama konusunda net ve sabit olmayan teknikler kullanılması ve tedavi yönteminin sağladığı sağlık kazanımlarının hiçbir şekilde dikkate alınmaması bakımından etik sorunları olan bir yöntemdir. Ayrıca karşılaştırılan tedavi yöntemlerinin maliyetlerinin eşdeğer olması durumu da yöntemin uygulanmasında karşılaşılan başka bir sorundur. Burada, eşdeğer olup olmama konusunda karar verme kriterlerinin neler olduğu, maliyet hesabı yapan

kişilerin eşdeğerlik kararını verme konusundaki yetkinliği de ayrı bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır (16).

2.4.3. Maliyet-Sonuç Analizi (Cost-Consequence Analysis)

Tedavi yöntemlerinin maliyet bileşenleri ve her bir tedavi yönteminin sonuçlarının ayrı ayrı listelenerek başka alternatif tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığı analiz tekniğidir. Tedavi yöntemlerinin maliyetleri ve sağladığı kazanımlar birbiriyle ilişkilendirilmez. Bu analiz tekniğinde, listelenen maliyet bileşenlerinin önemine karar verilmez, asıl karar, analizi kullanan ve sonuçları yorumlayacak olanların kendi bakış açısına bırakılır. Dolayısıyla, bilgi ve deneyime bağlı olarak, birbirinden tamamen bağımsız ve farklı sonuçlara varılabilir (10, 16, 31).

Maliyet-sonuç analizinde, tedavi yöntemiyle doğrudan veya dolaylı şekilde ilişkili tüm maliyetler ve tedavinin sağladığı tüm kazanımlar veya sebep olduğu yan etkiler, olumsuzluklar detaylı şekilde listelenir. Bu şekilde detaylı bir bilgi sunulması, karar verme noktasında bu bilgiyi kullananların tüm olası maliyet ve sonuçları bir arada görerek ekonomik anlamda ve sağlık kazanımı noktasında tüm olasılıkları inceleyebilmeleri bakımından ve burada elde edilen verilerin maliyet-etkinlik analizinde kullanılabilir olması bakımından analiz tekniğinin önemli bir avantajı olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak, burada tüm maliyetler ve kazanımlar kendi birimleriyle ifade edilmekte ve maliyetlerin ve kazanımların önemini ağırlıklandırarak bir sistem bulunmamaktadır. Dolayısıyla karar verme noktasında olanların vereceği kararın olması gerekenle uyumlu olup olmayacağı bir sorundur (10, 16, 31).

2.4.4. Maliyet Azaltma Analizi (Cost Minimization Analysis)

Sonuçları benzer olan veya benzer kabul edilen iki alternatif tedavi yönteminin sadece maliyetleri açısından karşılaştırıldığı bir analiz tekniğidir. Tedavi yöntemlerinin sağladığı sağlık kazanımları eşdeğer kabul edilerek alternatif tedavi yöntemlerinden en az maliyetli olanın tercih edilmesi prensibine dayanır. Pratikte alternatif tedavi

yöntemlerinin değerlendirilmesinde kullanılması ve değeri kısıtlıdır. Yeni geliştirilen bir tedavi yöntemi ya da ilaç için etkinlik bakımından bir farklılık olmasa bile yan etki açısından bir farklılık olma ihtimali yüksektir. Ayrıca aynı türden etken maddeye sahip olup etkinlik ve güvenlik profilleri benzer olsa bile aynı ilacın oral tablet olarak ve damar yolu ile kullanılan formlarının maliyetlerinin karşılaştırması mümkün olmayabilir. Çünkü burada sadece üretim maliyeti değil, damar yolu ile kullanım için bir sağlık kurumuna gitme gerekliliği ve dolayısıyla sağlık hizmetini veren kurumla ilgili maliyetler de ortaya çıkacaktır (16, 25, 32).

Etkinlik ve güvenlik profilleri bakımından ilaçlar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık olmadığı durumlarda, pratik şekilde ilaçların maliyetlerinin karşılaştırılması mümkün olsa bile, bu gibi durumlarda karşılaştırma, üretim maliyeti, sağlık hizmetinin maliyeti ya da hastanın ve sağlık personelinin zamanı gibi dolaylı maliyetler üzerinden yapılabilir. Maliyet-azaltma analizinin özellikle çalışmanın gücünün yeterince yüksek olmadığı klinik denemelerde kullanımı sakıncalıdır (32).

2.4.5. Maliyet-Yararlılık Analizi (Cost-Utility Analysis)

İki veya daha fazla alternatif tedavi yönteminin hem maliyetleri hem de sağladıkları sağlık kazanımları açısından karşılaştırıldığı bir analiz tekniğidir. Sağlık kazanımı olarak genellikle kaliteye-ayarlanmış yaşam yılı (quality-adjusted life years, QALY) dikkate alınır (25, 30). Maliyet-yararlılık analizinde, alternatif tedavi yöntemleri karşılaştırılırken kaliteye-ayarlanmış yaşam yılındaki artış başına maliyette ortaya çıkan artış şeklinde tanımlanabilecek bir oran hesaplanmaktadır. Maliyet-yararlılık analizi, kısaca artan maliyet-kaliteye-ayarlanmış yaşam yılı şeklindeki özel bir maliyet-etkinlik analizi olarak ifade edilebilir.

Maliyet-yararlılık analizinde sağlık kazanımı olarak evrensel bir ölçüm olan kaliteye-ayarlanmış yaşam yılının kullanılması, tüm maliyet-yararlılık analizlerinin birbirleriyle karşılaştırılması avantajı sağlar. Kaliteye-ayarlanmış yaşam yılı, her bir yaşam yılı ve yaşam yılının sağlıklı geçme derecesini gösteren kalite ağırlık katsayılarının çarpımlarının toplamı şeklinde hesaplanmaktadır. Kalite ağırlık katsayılarının belirlenmesi için farklı ölçek ve indeksler geliştirilmiştir. Bunlara,

fonksiyonel durum (fiziksel, mental ve sosyal), fizyolojik durum (hastalık veya tedavi ile ilgili yakınmalar) ve genel sağlık algısı (hastanın kendi sağlık durumuna bakışı) gibi değerlendirmeler örnek verilebilir. Bunun dışında, Dünya Bankası tarafından kaliteye-ayarlanmış yaşam yılına alternatif olarak, maluliyete-ayarlanmış yaşam yılı (disability-adjusted life years, DALY) önerilmiştir (8, 9, 16).

Bazı kaynaklarda maliyet-yararlılık analizi, farklı bir analiz tekniği olarak değil, maliyet-etkinlik analizinin özel bir şekli olarak da dikkate alınmaktadır (16, 30). Ancak sağlık kazanımı açısından, sadece kaliteye ayarlanmış yaşam yılının kullanılması maliyet-yararlılık analizi ile maliyet-etkinlik analizi ile arasında ortaya çıkan temel farklılıktır.

Maliyet-yararlılık analizinin, bazı kaynaklarda sağlık hizmetlerinin veya alternatif tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinliğini değerlendirmede bir altın standart olarak düşünülebileceği söylene de bu konu çok tartışılmaktadır (16). Maliyet-yararlılık analizinin, sağlık kazanımı bakımından farklı sağlık hizmetleri veya tedavi yöntemlerinin karşılaştırılmasını mümkün kılacak standardizasyonu sağlamasına rağmen tüm tedavi yöntemleri yansız şekilde değerlendirilemeyebilmektedir. Özellikle kronik bir hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemiyle akut bir hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yönteminin karşılaştırılmasında maliyet-yararlılık analizi için standart bir sağlık kazanım değeri yerine farklı eşik değerlerin kullanılması gerekebilmektedir (16).

2.4.6. Maliyet-Etkinlik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis)

İki veya daha fazla alternatif tedavi yönteminin maliyetlerinin ve sağlık kazanımlarının ölçülerek birbirleriyle karşılaştırıldığı sistematik bir analiz tekniğidir. Maliyet-etkinlik analizi, temel olarak ifade edilecek olursa, tedavi yöntemlerinin uygulanması sonucunda elde edilen sağlık kazanımları arasındaki farkın, tedavi yöntemlerinin uygulanması için gerekli olan maliyetler arasındaki farka oranlamasına dayanan bir karşılaştırma yöntemidir (4, 5, 8, 10, 16, 33-35).

Maliyet ölçümü, maliyet-fayda analizi, maliyet-sonuç analizi, maliyet azaltma analizi, maliyet-yararlılık analizi ve maliyet-etkinlik analizinin tümünde benzer şekilde

yapılır. Bu teknikler arasındaki fark, sağlık kazanımları ve sağlık hizmetinin sonuçlarının nasıl ölçüldüğüdür. Maliyet-fayda analizinde, tüm sağlık kazanımları parasal değerlere dönüştürülerek alternatif tedavi yöntemleri arasındaki karşılaştırma bu ortak parasal birimlere dayalı olarak yapılır. Maliyet-sonuç analizinde, tüm maliyetler ve tüm sağlık kazanımları birbiriyle ilişkilendirilmeksizin rapor halinde sunularak karşılaştırılır. Maliyet-azaltma analizi, tüm alternatif tedavi yöntemlerinin sağladıkları sağlık kazanımlarının eşit olduğu varsayımına dayanır. Maliyet-yararlılık analizinde kaliteye göre ayarlanmış yaşam yıllarındaki artış dikkate alınır. Maliyet-etkinlik analizinde ise sağlık kazanımları ortak bir birimle ölçülerek alternatif tedavi yöntemleri birbirleriyle karşılaştırılır (4, 5, 10, 16, 30, 34, 36).

2.5. Maliyet-Etkinlik Analizi

Maliyet-etkinlik analizi, iki veya daha fazla olayın maliyetlerini ve sonuçlarını görece olarak karşılaştıran ekonomiyle ilgili olarak ortaya çıkmış bir analiz şeklidir. Maliyet-etkinlik analizi, etki değerlendirmesine maddi bir değer veren maliyet-fayda analizinden farklıyken maliyet-yararlılık analizine benzerdir. Tipik olarak maliyet-etkinlik analizi, paydanın kazanım (yaşam süresi, tedavi edilen hasta sayısı, kan basıncında azalma, engellenen prematüre doğum sayısı, semptomsuz gün sayısı vb.), payın ise kazanımla ilgili maliyet olduğu oranları girdi olarak ele alan bir analizdir. Ancak maliyet-etkinlik analizi bu şekilde elde edilen basit bir oran değildir. Maliyet-etkinlik tipik olarak, maliyetteki değişimin etkinlikteki değişime oranı olarak ifade edilebilir.

Maliyet-etkinlik analizinde, karşılaştırılacak tüm alternatif tedavi yöntemleri için tek bir sağlık kazanımı seçilmektedir. Genel olarak bu kazanım, önlenen ölüm sayısı, tedavi edilen hasta sayısı, semptomsuz geçen gün sayısı, hastalıkta gerileme görülme sayısı, kazanılan yaşam yılı, kaliteye ayarlanmış yaşam yılı gibi birincil klinik sonlanım noktalarıdır. En sık kullanılan etkinlik ölçümü kaliteye ayarlanmış yaşam yılıdır. İdeal sonlanım noktası, herhangi bir kan ya da idrar testi gibi bir laboratuvar parametresinin artması ya da azalması gibi aracı sonuçlar değil, kazanılan yaşam yılı gibi net bir sonlanım noktası olmalıdır (4, 5, 16, 35, 37).

Maliyet-etkinlik analizi, laboratuvar ortamlarında yapılan çalışmalara değil, insanlar üzerinde yürütülen klinik çalışmalarda ortaya çıkan maliyet ve sağlık kazanımlarına dayalı olarak yapılmaktadır. Bu şekilde, hem maliyet hem de etkinlik değeri, klinik çalışmalara dayalı olarak elde edildiğinden gerçek maliyet ve gerçek etkinlik değerlerinin kullanılması mümkün olmaktadır (16, 34).

Maliyet-etkinlik analizi çalışmaları, ileriye yönelik çalışmalar olabileceği gibi modelleme çalışmaları şeklinde de olabilir. İleriye yönelik çalışmalarda, hastalar randomize şekilde tedavi gruplarına atanır ve çalışma süresince her bir tedavi yönteminin gerektirdiği maliyet ve kazandırdığı sağlık kazanımına ilişkin veriler toplanır. Modelleme çalışmalarında, maliyetler gerçek yaşam deneyimlerine bağlı olarak elde edilirken sağlık kazanımına ait veriler ise çoğu zaman ya klinik denemelerden ya da klinik denemelerin meta analizlerinden veya sistematik derlemelerinden de elde edilebilir (10, 16, 35).

Maliyet-etkinlik analizi, elde edilen sağlık kazanımlarına karşılık yapılan tedavilerin maliyetlerini karşılaştırmak için kullanılan temel bir değerlendirme aracıdır. Burada tedaviden kasıt, yalın tedavi araçları olmayıp söz konusu sağlık kazanımını sağlamayı amaçlayan insan gücü, para, zaman vb. her şey olabilmektedir. Sağlık kazanımından kasıt ise bir sağlık probleminin ortaya çıkma riskinin azalması, bir hastalığın şiddetinin ya da süresinin azalması, bir hastalıktan ölüm riskinin azalması ya da ölümün tamamen önlenmesi olabilir (4, 5). Maliyet-etkinlik analizinde, bir sağlık sorununun çözümündeki asıl tedavi maliyetlerine ek olarak, verilen sağlık hizmetinin bedeli, hastanede kalış süresi ve bu süre içerisinde yapılan tüm işlemlerin maliyetleri birlikte dikkate alınmaktadır. Söz konusu tedavi sonucundaki sağlık kazanımları ise yine yalın olarak tedavinin sağladığı kazanım değil, yaşam kalitesi, varsa yan etkiler, kalıcı problemlerin ortaya çıkıp çıkmaması gibi olumlu ve olumsuz tüm sonuçlar ve etik değerlerin genel bir değerlendirmesi olarak dikkate alınmaktadır (25, 38). Ayrıca, yan etki ya da komplikasyonların giderilmesi için gereken ek tedavi ve maliyetler de tedavi maliyetine eklenmektedir. Maliyet-etkinlik analizi, alternatif tedavilerin maliyetlerini ve bu tedaviler sonucunda elde edilen sağlık kazanımlarını bu şekilde hesaplayarak maliyetlerinin ve etkinliklerinin karşılaştırılmasını sağlar. Sağlık kazanımının benzer olduğu durumlarda, sadece bu kazanımı sağlayan tedavilerin maliyetlerinin karşılaştırılması da yeterli olabilmektedir.

Maliyet-etkinlik analizi, karar verme noktasında bulunanların hangi bilgiye ihtiyacı olduğuna bağlı olarak farklı açılardan ele alınabilen bir yöntem olmasına karşın genellikle sonuçların kim için ve ne için kullanılacağından bağımsız olarak doğrudan ve dolaylı tüm maliyetler dikkate alınmaktadır. Burada maliyet olarak dikkate alınan girdiler, sağlık hizmetiyle ilgili ürün alımı ya da uygulama yapılması gibi tüm maliyetlerdir. Ayrıca, sağlık hizmetinin dışında olup bu sağlık hizmetiyle ilişkili olabilecek tüm maliyetler, tüm üretim ve uygulama maliyetleri ve ulaşım, konaklama, hastalığın aileyile ilgili olarak ortaya çıkardığı maliyetler gibi hastalığın sosyal açıdan sebep olduğu tüm maliyetler de buna dahildir (4, 5, 10, 16, 34).

Maliyet-etkinlik analizinde, tedaviler arasında karşılaştırma yapılabilmesi için etkinliklerin belirli ve standart bir birimle ifade edilmesi gerekmektedir. Bu birim, tedavi edilen vaka sayısı, engellenen ölüm sayısı, sigarayı bırakan insan sayısı veya herhangi bir olumlu özellik ya da davranış kazanan birey sayısı da olabilir. Kanser klinik denemelerinde bu birim nadiren tamamen iyileşen birey sayısı veya hastalıkta gerileme (remisyon) görülen birey sayısı olabildiği gibi genellikle kaliteli geçirilen yaşam yılı, hastalık ilerlemeden (progresyonsuz) geçirilen yaşam yılı ya da kazanılan yaşam yılı olmaktadır (2, 4, 5, 8, 9, 39). Kazanılan yaşam yılı söz konusu olduğunda, hastanın yaşı da hesaba katılmalıdır. Kısa dönem hastalıklar dışında kalan durumlarda, kazanılan yaşam yılı, ölüm sırasındaki yaş ile o yaştaki beklenen yaşam yılı arasındaki farktır (8, 9). Erken teşhis sayesinde kazanılan yılların belirsizliğini ve avantajını hesaba katabilmek için gelecek yılların hesaptan düşülmesi gerekir. Yani, her bir gelecek yıl için etkinliğin değeri, geçen zamana bağlı olarak artan bir miktarda azaltılır. Örneğin; etkinlik değeri yıllık olarak %3 oranında azaltılıyorsa, bu ilk yıl için değerlerin 1.03'e, ikinci yıl için 1.03'ün karesine bölünmesi ve bu şekilde hesaplamaya devam edilmesi anlamına gelir. Kısa dönem, akut hastalıklar söz konusu olduğunda ise yaşın etkinlikle ilgisi yoktur, hesaptan düşme durumu da söz konusu değildir, yani etkinliğin hesaplanmasında tüm yaşam yılları eşit şekilde dikkate alınır (8, 9, 40). Bunların yanında, Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Bankası tarafından engelli geçirilen yaşam yılı kavramı ortaya atılmıştır ve iki amaç için kullanılmaktadır (37). Bunlardan biri, prematüre ölümlerini veya engelli olmayı, ileri yaşlara kadar sağlıklı yaşayanlarla karşılaştırarak hastalığın külfetini ölçmektir. Diğeri ise, farklı yaşlarda çeşitli şekillerde ortaya çıkan veya birbirinden farklı olan sağlık sonuçlarına sahip tedavi yöntemlerinin

değerini karşılaştırmaktır. Özellikle, yaşam kurtarmaktansa sağlık sonuçlarını ölçmeye ve karşılaştırmaya izin verir.

Maliyet-etkinlik analizi, sağlık politikası ve planlayıcılarının belirli kararlar vermesinde, çeşitli tedavi yöntemlerinin sağladığı sağlık kazanımlarının karşılaştırılmasını sağlayan bir değerlendirme aracıdır. Maliyet-etkinlik analizi bir tedavi yönteminin maliyetini beklenen sağlık kazanımıyla karşılaştırmak için başlıca araçtır. Maliyet-etkinlik analizinde, tedavi ile ilgili girdilerin tümü maliyet, sağlıkla ilgili kazanımların tümü de etkinlik olarak dikkate alınmaktadır. Tedavi başarısı da dikkate alınarak yapılan hesaplamalar sonrasında, maliyet-etkinlik analizinde sonuç, etkinlik başına maliyeti gösteren ve aynı kazanımı sağlayan diğer tedavi yöntemleri, tedavinin uygulandığı diğer merkezler ya da bölgelerle de karşılaştırılabilir olan “artan maliyet-etkinlik oranı (incremental cost-effectiveness ratio)” olarak elde edilmektedir (4, 5, 7, 8, 39). Aslında bu oran için hiçbir zaman belirlenmiş mutlak bir doğru ya da bilinen en iyi bir değer yoktur ve sonuç her zaman görecelidir. Hesaplanan artan maliyet-etkinlik oranlarının sayısal değerlerinin birbirleriyle kıyaslanması yanında, ülkelerin sağlık politikaları, ülkenin ya da hastalığa yakalananların ekonomik durumu, kişi başına düşen milli gelir, beklentiler ve bu beklentiler için ödemeye razı olunan maliyetler gibi birçok ekonomik ve kişisel nedenler bu oran hakkında verilecek kararları zorunlu olarak etkilemektedir.

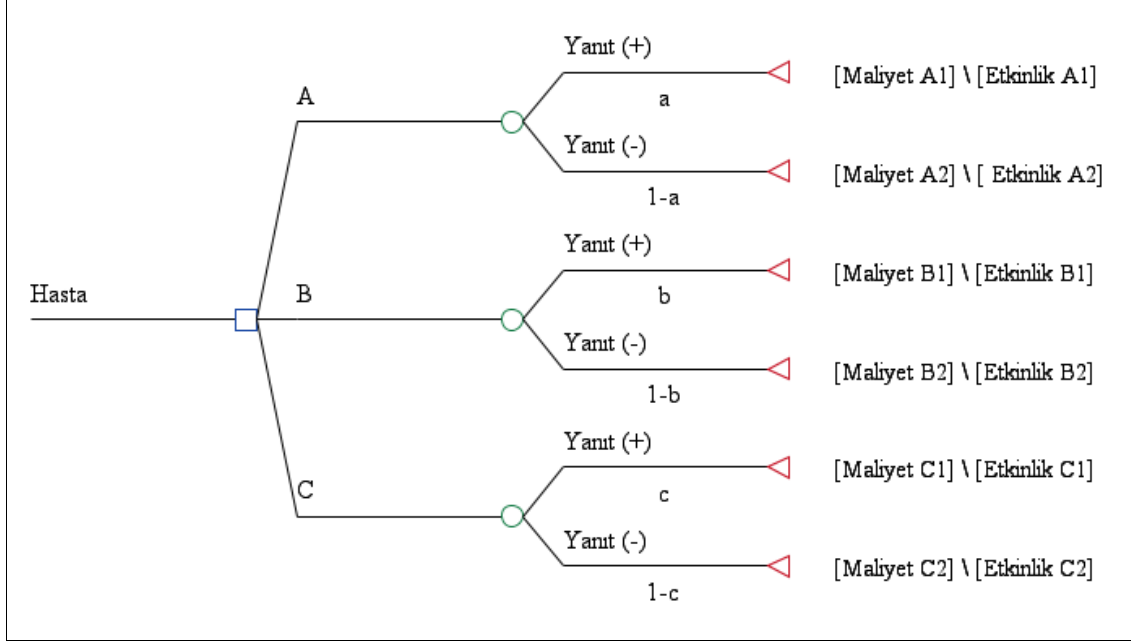
Bir tedavi yönteminin maliyet-etkinliği uygulanan tedavi programının büyüklüğüne ya da kapsamına bağlı olarak çok büyük değişiklik gösterebilir. Tedavi yönteminin uygulanabilmesi için tedavi altındaki hasta sayısından bağımsız olan bir takım sabit giderler vardır. Tipik olarak tedavi programının kapsamı genişledikçe ve daha fazla hastaya hizmet verildikçe etkinlik başına maliyet azalacaktır. Örneğin; daha fazla hasta tedavi altına alındıkça, tedavi hizmetinin verildiği birim tam kapasite çalışma durumuna gelinceye kadar doktor hizmetleri, hemşirelik hizmetleri veya klinik hizmetleri gibi sabit maliyetler azalacak ve daha ucuza mal olmaya başlayacaktır. Ancak, kapasitesinin üstüne çıkılmaya başlanırsa, daha fazla hastaya hizmet vermek gittikçe zorlaşacağı için bu kez de kapsam genişledikçe maliyetler artacaktır. Bu nedenle, hasta sayısından kaynaklı olarak artan ya da azalan maliyetlerin analiz sonucunu etkilememesi için maliyet-etkinlik analizinde, yapılan karşılaştırmaya bağlı olarak “ortalama maliyet-etkinlik oranı (average cost-effectiveness ratio)” ve “artan

maliyet-etkinlik oranı (incremental cost-effectiveness ratio)” dikkatli şekilde incelenip değerlendirilmelidir. Ortalama maliyet-etkinlik oranı, sıfırdan başlar ve toplam maliyet ve toplam etkinliği dikkate alır. Artan maliyet-etkinlik oranı ise kapsam veya hizmetin mevcut seviyesinden başlar ve artan maliyetler ve artan etkinlikleri karşılaştırmalı olarak dikkate alır (8, 9).

Maliyet-etkinlik analizinde, her bir tedavi yönteminin maliyet ve sağlık kazanımları belirlendikten sonra ilk olarak tedavi yöntemleri maliyetlerine göre küçükten büyüğe doğru sıralanarak analize başlanır. Her bir tedavi yöntemi için maliyet bakımından kendisinden önce gelen tedavi yöntemine göre maliyet ve etkinlik farkları hesaplanır. “Artan maliyet (incremental cost)” ve “artan etkinlik (incremental effectiveness)” adı verilen bu farkların birbirine oranlanmasına dayalı olarak “artan maliyet-etkinlik oranı (incremental cost-effectiveness ratio)” elde edilir. Artan maliyet-etkinlik oranına bakılarak tedavilerin birbirine göre maliyet-etkin olma durumları incelenir. Maliyet-etkinlik analizinde hesaplamaların yeniden yapılmasını gerektirecek durumlar ortaya çıkabilir. Artan maliyet-etkinlik oranına göre “baskınlık (dominance)” ya da “genişletilmiş baskınlık (extended dominance)” değerlendirmesi yapılır. Buna bağlı olarak, baskılanan bir tedavi yöntemi ya da tedavi yöntemleri varsa bu yöntemlerin modelden çıkarılmasıyla yeniden hesaplamalar yapılması şeklinde devam edilerek nihai sonuçlar hesaplanır ve yorumlanır (4, 5, 8, 10, 16, 33, 34, 41).

2.5.1. Maliyet-Etkinlik Analizi Hesaplama Adımları

Maliyet-etkinlik analizi modellerinde, her bir tedavinin başarılı olduğu ve başarısız olduğu durumlar olmak üzere genellikle her bir tedavi için en az iki kol bulunmaktadır. Genişletilmiş baskınlık durumunun ortaya çıkabileceği modeller ise en az üç alternatif tedavinin karşılaştırıldığı modellerdir. (Şekil 2.1). Bu modellerde maliyet-etkinlik analizi yapılırken ilk olarak her bir tedavi yönteminin maliyeti ve etkinliği kendi tedavi başarı oranıyla ağırlıklandırılarak analize alınacak olan maliyet ve etkinlik değerleri elde edilir.



Şekil 2.1. Maliyet-etkinlik analizi modeli

Üç tedavi yönteminin karşılaştırıldığı ve her bir tedavi yönteminin başarılı olduğu ve başarısız olduğu durumlar bulunan modelde (Şekil 2.1), her bir tedavi yöntemi için hesaplanacak maliyet ve etkinlik değerleri şu şekildedir:

- **A tedavisinin maliyeti:** $[(a) \times (\text{Maliyet A1})] + [(1-a) \times (\text{Maliyet A2})]$
- **B tedavisinin maliyeti:** $[(b) \times (\text{Maliyet B1})] + [(1-a) \times (\text{Maliyet B2})]$
- **C tedavisinin maliyeti:** $[(a) \times (\text{Maliyet C1})] + [(1-a) \times (\text{Maliyet C2})]$
- **A tedavisinin etkinliği:** $[(a) \times (\text{Etkinlik A1})] + [(1-a) \times (\text{Etkinlik A2})]$
- **B tedavisinin etkinliği:** $[(a) \times (\text{Etkinlik B1})] + [(1-a) \times (\text{Etkinlik B2})]$
- **C tedavisinin etkinliği:** $[(a) \times (\text{Etkinlik C1})] + [(1-a) \times (\text{Etkinlik C2})]$

Tedavi yöntemlerinin her biri için bu şekilde maliyet ve etkinlik değerleri hesaplandıktan sonra analiz aşamasına geçilir (Çizelge 2.2). Tedavi yöntemleri maliyet değerlerine göre küçükten büyüğe doğru sıralanır. Etkinlik değerleri için özel bir sıralama yapılmaz, kendi maliyetinin yanına yazılır. Bu şekilde sıralama oluşturulduktan sonra her bir tedavi yöntemi için, maliyet bakımından kendisinden önce

gelen tedavi yöntemine göre maliyet ve etkinlik farkları hesaplanır. Bu noktada maliyet bakımından ilk sırada yer alan tedavi yöntemi için herhangi bir hesaplama yapılmaz. Zaten kendinden önce herhangi bir değer yer almadığından hesaplama yapılması da mümkün değildir. Maliyeti en düşük olan tedavi yöntemi hesaplamalara temel oluşturur. Son olarak artan maliyet ve artan etkinlik adı verilen bu farkların da birbirine oranlanmasına dayalı olarak her bir tedavi yöntemi için artan maliyet-etkinlik oranı elde edilir (4, 5, 8, 10, 16, 33, 34, 41).

Çizelge 2.2. Maliyet-etkinlik analizi hesaplama adımları

| Tedavi | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik |
|----------|---------|----------|---------------|----------------|------------------------|
| B | 200 | 4 | - | - | - |
| C | 300 | 5 | 100 | 1 | 100 |
| A | 450 | 6 | 150 | 1 | 150 |

Üç tedavi yönteminin karşılaştırıldığı bu analizde (Çizelge 2.2), maliyet-etkinlik analizinde elde edilen değerler çizelgedeki sırasıyla şu şekildedir:

- **B tedavisinin artan maliyeti:** hesaplanmaz
- **C tedavisinin artan maliyeti:** [(Maliyet C) – (Maliyet B)]
- **A tedavisinin artan maliyeti:** [(Maliyet A) – (Maliyet C)]
- **B tedavisinin artan etkinliği:** hesaplanmaz
- **C tedavisinin artan etkinliği:** [(Etkinlik C) – (Etkinlik B)]
- **A tedavisinin artan etkinliği:** [(Etkinlik A) – (Etkinlik C)]
- **B tedavisinin artan maliyet-etkinliği:** hesaplanmaz
- **C tedavisinin artan maliyet-etkinliği:** [(Artan Maliyet C) / (Artan Etkinlik C)]
- **A tedavisinin artan maliyet-etkinliği:** [(Artan Maliyet A) / (Artan Etkinlik A)]

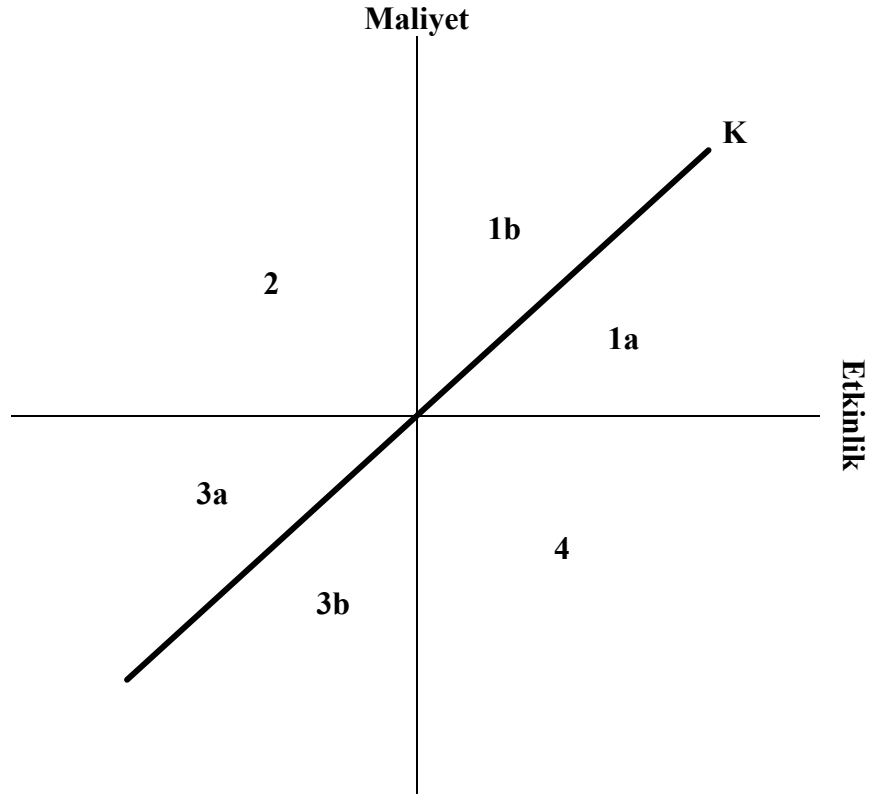
2.5.2. Maliyet-Etkinlik Kabul Edilebilirlik Eğrisi

Maliyet-etkinlik kabul edilebilirlik eğrisi, kazanılan her bir etkinlik birimi için ödemeye razı olunan maliyetin bir fonksiyonu şeklinde, bir tedavi yönteminin başka bir tedavi yönteminden daha maliyet-etkin olup olmadığını gösteren olasılık grafiğidir. Kısaca bu eğri, iki veya daha fazla tedavi yöntemi arasındaki maliyet-etkinlik karşılaştırmasının grafiksel gösterimidir (16, 41-45).

Sadece iki tedavi yönteminin karşılaştırıldığı düşünülürse, bu iki tedavi yöntemi arasındaki maliyet farkı olan artan maliyet ve etkinlik farkı olan artan etkinlik hesaplanır. Artan maliyetin artan etkinliğe oranlanmasıyla artan maliyet-etkinliği oranı elde edilerek iki tedavi yönteminin karşılaştırması sağlanır. Burada artan maliyet-etkinlik oranı kazanılan ilave etkinlik biriminden daha küçük ise ikinci tedavi yönteminin birinci tedavi yöntemine göre daha maliyet-etkin olduğu kabul edilir (4, 5, 8, 10, 16, 33, 34, 42-44).

Pratikte ne artan maliyet, ne artan etkinlik ne de artan maliyet-etkinlik oranı için bilinen bir gerçek değer ya da beklenen değer söz konusu değildir. Hesaplanan bu değerler her bir maliyet-etkinlik analizinde göreceli olarak karşılaştırılmakta ve tedavi yöntemlerinin birbirilerine göre durumları incelenmektedir. Artan maliyet-etkinlik oranı hakkında bir karar vermek için kullanılan kriterler, ödemeye razı olunan miktar (willingness to pay) veya kişi başına düşen milli gelir olabilmektedir.

Maliyet-etkinlik kabul edilebilirlik eğrisi, karşılaştırılan tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinlik bakımından birbirilerine göre durumlarının farklı şekilde ifade edilmesini sağlamaktadır. Maliyet-etkinlik kabul edilebilirlik eğrisi, genellikle maliyet ve etkinlik terimleriyle tanımlanmakla birlikte, sadece maliyet-etkinlik analizinde değil, maliyet-fayda analizi ve maliyet-yararlılık analizinde de aynı şekilde geçerli ve değerlidir. Eğrinin çizilmesinde kullanılan maliyet ve etkinlik değerleri, klinik çalışmalar kapsamında elde edilebileceği gibi hasta bazında da dikkate alınabilir veya modellemelerle de saptanabilir. Olasılığa dayalı bir grafik olmakla birlikte, uygun istatistiksel analizlerle de bu eğri çizilebilir (16, 41-43, 46, 47).



Şekil 2.2. Maliyet-etkinlik analizi kabul edilebilirlik eğrisi (43)

Maliyet ve etkinlik değerleri çiftine bağlı olarak oluşan düzlemi gösteren maliyet-etkinlik analizi kabul edilebilirlik eğrisi artan maliyet-etkinlik oranının şematik gösterimi gibi de düşünülebilir (41, 43, 46). Bu düzlem dört bölümden oluşmaktadır. Düzlemdeki 1 ve 3 numaralı bölümler ilave her bir etkinlik birimi başına en yüksek maliyeti ifade eden K eğrisi tarafından tekrar iki bölüme ayrılmaktadır.

K eğrisi için en net ve kolay yorumlanabilir durum, eğrinin etkinlik eksenine 45° 'lik açı ile tam köşegen şeklinde olduğu durumdur. Böyle bir durumda, maliyet ve etkinlik değerleri birbirine paralel şekilde arttığından, analize alınan tüm tedavi yöntemleri maliyet-etkinlik bakımından kabul edilebilir olarak değerlendirilecektir.

4 numaralı bölümde, artan etkinlik değeri pozitifdir (sıfırdan büyüktür) fakat artan maliyet negatiftir (sıfırdan küçüktür). Dolayısıyla, ikinci tedavi yöntemi karşılaştırıldığı birinci tedavi yönteminden hem daha etkin hem de daha ucuzdur ve herhangi bir şarta bağlı kalmadan tercih edilebilir durumdadır. Tam tersine, 2 numaralı bölümde, ikinci tedavi yönteminin, birinci tedavi yöntemine göre etkinliği daha düşük ve maliyeti daha yüksektir ve kabul edilebilirliği çok daha düşüktür.

1 ve 3 numaralı bölümlerdeki durum, bir tedavi yönteminin kabul edilebilirliği için ilave her bir etkinlik birimi başına en yüksek maliyeti gösteren K değerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. 1 numaralı bölümde, genel olarak bakıldığında, ikinci tedavi yöntemi birinci tedavi yönteminden hem daha etkin hem de daha yüksek maliyetlidir. 1a bölümünde ikinci tedavinin tercih edilebilmesi bakımından artan maliyete kıyasla yeteri kadar yüksek bir etkinlik artışı vardır. Bununla birlikte, 1b bölümünde etkinlikteki artış, maliyetteki artışa kıyasla yeteri kadar yüksek değildir ve ikinci tedavi yönteminin kabul edilebilir olup olmadığına etkinlikteki artış miktarına göre dikkatle karar verilmesi gerekir. 3 numaralı bölümde, genel olarak bakıldığında, ikinci tedavi yöntemi birinci tedavi yönteminden daha düşük etkinliğe sahiptir fakat aynı zamanda daha ucuzdur. 3b numaralı bölümde, ikinci tedavinin tercih edilebilirliği bakımından etkinlikteki azalmaya kıyasla maliyetteki azalma yeterli düzeydedir. Ancak, 3a numaralı bölümde, etkinlikteki azalmaya kıyasla maliyetteki azalma yeteri kadar yüksek değildir ve bu durumda ikinci tedavi yönteminin kabul edilebilir olup olmadığına maliyetteki azalma miktarına göre dikkatle karar verilmesi gerekir.

Genel olarak bakıldığında, birinci tedavi yöntemi ile karşılaştırıldığında ikinci tedavi yönteminin kabul edilebilir olduğu tüm durumlar düzlemde K eğrisinin altında kalan bölgelerde, yani 1a, 3b ve 4 numaralı bölümlerde yer almaktadır. Farklı bir ifadeyle, K değeri ile ikinci tedavi yönteminin artan etkinlik miktarının çarpılması sonucu elde edilen maliyetin, ikinci tedavi yönteminin artan maliyetinden büyük yani $[(K \times \text{Artan etkinlik}) - (\text{Artan maliyet})] > 0$ olduğu bölgelerdir (43, 46, 47).

Eğer K çok küçükse, tedavi yönteminin kullanılabilirliği hakkında karar verirken maliyet öncelikli durumda olacaktır. Böyle bir durumda, K eğrisi düzdür ve artan etkinlik eksenine yaklaşır, yani açı değeri 45° 'den daha küçük olacaktır. Tedavi yönteminin kabul edilebilirliği 3 ve 4 numaralı bölümlerle, yani ikinci tedavinin birinci tedaviden daha ucuz olup olmadığıyla daha fazla ilgilidir. Diğer bir uç durum olarak, K çok büyük olduğunda da tedavi yönteminin kullanılabilirliği hakkında karar vermek için etkinlik öncelikli durumdadır olacaktır ve ilave her bir etkinlik için yüksek bir maliyet ödenmesi gerekecektir. Böyle bir durumda, K eğrisi dik durumdadır ve artan maliyet eksenine yaklaşır, yani açı değeri 45° 'den daha büyük olacaktır. Tedavi yönteminin kabul edilebilirliği 1 ve 4 numaralı bölümlerle, yani ikinci tedavinin birinci tedaviden daha etkin olup olmadığıyla daha fazla ilgilidir.

Şekil 2.1'den de açık bir şekilde görüldüğü üzere, maliyet-etkinlik bakımından bir tedavi yönteminin kabul edilebilirliği sadece maliyet-etkinlik oranına dayalı değildir, aynı zamanda artan etkinliğin işaretine de bağlıdır. Artan etkinlik pozitif (sıfırdan büyük) olduğunda, maliyet-etkinlik oranı K değerinden küçükse ya da artan etkinlik negatif (sıfırdan küçük) olduğunda, maliyet-etkinlik oranı K değerinden büyükse ikinci tedavi yöntemi kabul edilebilir durumdadır (43, 46).

2.5.3. Maliyet-Etkinlik Analizinde Baskınlık

Genel anlamda düşünüldüğünde baskınlık, herhangi bir seçeneğin başka bir seçeneğe üstün gelmesi durumudur. Tercih edilmesi gereken alternatiflerin varlığı durumunda, baskınlıktan bahsedildiğinde, baskılanan bir alternatif ve buna karşı baskın olan bir alternatif var demektir. Hem baskılanan hem de baskın olan alternatiflerin birden fazla olması da söz konusu olabilmektedir. Maliyet-etkinlik analizinde de karşılaştırılan tedavi yöntemleri arasında baskınlık olması ve bir tedavi yönteminin başka bir tedavi yöntemini baskılaması söz konusu olabilmektedir. Maliyet-etkinlik analizi sonuçlarının doğru bir şekilde yorumlanabilmesi ve kullanılabilmesi için hem baskınlık kavramının hem de ortaya çıkan bu baskınlığın neden ya da nedenlerinin ve nasıl oluştuğunun tam olarak anlaşılması gerekmektedir. Maliyet-etkinlik analizinin amacı, karşılaştırılan tedavi yöntemlerinden hangisi ya da hangilerinin maliyet-etkinlik bakımından daha iyi olduğunu belirlemek ve maliyet-etkinliği düşük olan tedavi yöntemlerinin alternatif tedavi yöntemleri arasından çıkarılmasını sağlayarak kaynakların gereksiz yere kullanımını engellemektir.

Maliyet-etkinlik analizinde, tedavi yöntemlerinin artan maliyet-etkinlik oranına göre karşılaştırılması dışında, baskınlık olarak adlandırılan durum ortaya çıkabilmekte ve karşılaştırılan tedavi yöntemlerinden birinin diğerini tamamen baskılaması söz konusu olabilmektedir. Maliyet-etkinlik analizinde baskınlık, karşılaştırılan tedavi yöntemlerinden birinin, maliyet bakımından kendinden önce gelen bir tedavi yöntemi ile kıyaslandığında negatif artan-maliyet etkinlik oranına sahip olması ile belirlenmektedir. Yani, söz konusu tedavi yöntemi, maliyet bakımından kendisinden daha önce gelen tedavi yöntemine göre maliyeti yüksek olmasına karşın, ondan daha

düşük bir etkinlik sağlamaktadır (4, 5, 8, 10). Bunun dışında, çalışmadaki araştırmacılar ya da ulusal/uluslar arası sağlık politikası tarafından belirlenen bir eşik/tavan değer varsa karşılaştırılan tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinlik oranları bu değerlere göre de kıyaslanabilmektedir. Aynı hastalığın tedavisinde kullanılan ikiden fazla tedavi yönteminin karşılaştırılması durumunda, baskınlık çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabilmektedir; bir tedavi yöntemi bir veya daha fazla tedavi yöntemini tamamen baskılayabileceği gibi birden fazla tedavi yöntemi de baskın hale gelebilmektedir. Maliyet-etkinlik analizlerinde baskınlık ortaya çıkması durumunda tamamen baskılanan tedavi yöntemi ya da yöntemlerinin maliyet-etkin olmadığı ve maliyetine göre etkinliği oldukça düşük olan tedavi yöntemi ya da yöntemleri olduklarına karar verilmektedir.

Maliyet-etkinlik analizinde baskınlık ortaya çıkması durumunda bunun tespit edilmesi kolay ve net olacaktır. Artan maliyet-etkinlik oranı negatif olan tedavi yöntemi baskılanmıştır ve modelden çıkarılması gerekmektedir. Burada, artan maliyet-etkinlik oranının negatif olmasının tek nedeni, söz konusu tedavi yönteminin maliyet bakımından kendinden daha düşük olan tedavi yöntemiyle kıyaslandığında, etkinlik değerinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Bu tedavi yönteminin artan etkinlik değeri negatif olmakta ve buna bağlı olarak artan maliyet-etkinlik değeri de negatif olmaktadır.

Maliyet-etkinlik analizinde baskınlık ortaya çıkması durumunda (Çizelge 2.3), baskılanan yani artan-maliyet-etkinlik oranı negatif olan tedavi yöntemi modelden çıkarılır. Diğer tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri ise bu tedavi yönteminin çıkarılmasından sonra yapılır (4, 5, 8, 10, 16, 33, 34).

Çizelge 2.3. Maliyet-etkinlik analizinde baskınlık örneği

| Tedavi | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik |
|---------------|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| B | 200 | 4 | - | - | - |
| C | 300 | 3 | 100 | -1 | -100 |
| A | 450 | 6 | 250 | 2 | 125 |

Üç tedavi yönteminin karşılaştırıldığı bu analizde (Çizelge 2.3), C tedavisinin baskılandığı görülmektedir. C tedavisi, kendisinden daha düşük maliyetli olan B tedavisinden daha az etkinlik göstererek negatif artan etkinlik değerine sahip olmuş ve dolayısıyla baskılanmıştır. Yani C tedavisi, Şekil 2.2'deki maliyet-etkinlik düzleminde 2 numaralı bölümde kalmaktadır. Bazı durumlarda, 1b ve 3a bölümlerinde de baskınlık görülebilir. A tedavisi ile ilgili hesaplamalar ise C tedavisi çizelgeden çıkarılarak yapılmıştır.

2.5.4. Maliyet-Etkinlik Analizinde Genişletilmiş Baskınlık

Maliyet-etkinlik analizlerinde, karşılaşılabilen baskınlık durumunun farklı bir şekli olarak hiçbir tedavi yönteminin bir diğerine tam olarak üstünlük sağlayamadığı, ancak tüm tedavi yöntemlerinin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmediği durumlar ortaya çıkabilmektedir. Maliyet-etkinlik analizlerinde, sadece ikiden fazla tedavi yönteminin incelendiği karşılaştırmalarda karar vermeyi zorlaştıran bu durum bir ya da birkaç tedavi yönteminin tamamen baskın hale gelmediği, dolayısıyla maliyet-etkinlik bakımından tedavi yöntemlerinden hangisinin uygulanabilir hangisinin tamamen vazgeçilmesi gereken olduğuna da sadece maliyet-etkinlik analizi sonucuna bakılarak karar verilemediği durumdur. Bu durum genişletilmiş baskınlık olarak ifade edilmektedir (4, 5, 8, 10, 11, 48, 49).

Maliyet-etkinlik analizinde, genişletilmiş baskınlık ortaya çıkması durumunda araştırmacılar, maliyet-etkinliği en yüksek olan tedavi yönteminin belirlenmesi konusunda karar vermekte zorlanmaktadırlar. Genişletilmiş baskınlık nedeniyle arada kalan tedavi yöntemini alternatif tedavi yöntemlerinden biri olarak kullanmaya devam etmek ya da maliyet-etkin olmadığı ve maliyetine göre sağladığı kazanımın oldukça düşük olduğu nedeniyle tedavi yöntemi olarak önermemek konusunda karar verememektedirler.

Genişletilmiş baskınlık ortaya çıkması durumunda söz konusu tedavi yöntemlerinden baskılayanların farklı kombinasyonları (farklı ağırlıklarla birden fazla tedavi yönteminin birlikte uygulanması) denenerek artan maliyet-etkinlik oranlarının nasıl değişeceği incelenebilir. Bu kombinasyonların oluşturulması ile ilk modelde tam olarak baskılanmamış olan tedavi yöntemleri tamamen baskılanmış hale gelebilir ve

böylece en uygun tedavi yönteminin belirlenmesi konusunda bir çözüm bulunabilir. Ancak böyle bir kombinasyonlu model oluşturulduğunda da durum değişmeyip aynı tedavi yöntemleri hala genişletilmiş baskınlık altında kalmaya devam edebilir. Daha iyi bir çözüm olarak tamamen baskılanan tedavi yöntemleri modelden çıkarıldıktan sonra baskılayan tedavi yöntemleri ve genişletilmiş baskınlık nedeniyle arada kalan tedavi yöntemleri için yeniden bir maliyet-etkinlik analizi yapılarak yine bir genişletilmiş baskınlık durumunun ortaya çıkıp çıkmayacağı incelenebilir. Böylece modelde hiç baskılanmış veya genişletilmiş baskınlıkta olan tedavi yöntemi kalmayabilir (tüm tedavi yöntemlerinin uygulanabilir olduğu sonucuna varılabilir) ya da modeldeki bir veya daha fazla tedavi yöntemi tamamen baskılanarak en uygun tedavi yöntemi seçilebilir. Düşük de olsa diğer bir olasılık, karşılaştırılan tedavi yöntemi sayısı azaltılmış böyle bir model kurulduğunda da hala genişletilmiş baskınlık ortaya çıkma olasılığıdır. Böyle bir durumda baskılayan tedavi yöntemlerinin farklı kombinasyonlarının denenmesi daha kolay olacak ve genişletilmiş baskınlığın ortadan kalkması ilk olarak sunulan çözümden daha yüksek şansa sahip olacaktır. Sonuçta tamamen baskılanmış tedavi yöntemlerinin yer aldığı veya tüm tedavi yöntemlerinin baskın hale geldiği bir sonuç elde edilebilecek ve böylece en uygun tedavi yöntemi ya da yöntemlerinin belirlenmesi daha kolay olacaktır.

Maliyet-etkinlik analizi sonuçlarının yorumlanmasında çoğu zaman genişletilmiş baskınlık kavramı doğru bir şekilde anlaşılamadığından, maliyet-etkinlik analizi sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi ve kullanılabilmesi konusunda eksiklikler yaşanmaktadır. Baskınlık kavramında anlaşılması güç bir durum yoktur ve nerdeyse herkes tarafından net bir şekilde anlaşılabilir. Genişletilmiş baskınlık kavramı ise biraz daha karmaşık olan teknik bir kavramdır. Ortaya çıkan genişletilmiş baskınlığın neden ya da nedenlerinin araştırılması, genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinlik bakımından ne kadar değerli olduğu ya da olmadığına detaylı incelenmesi gerekmektedir. Bu noktada maliyet-etkinlik analizi konusunda yeterli ve donanımlı olan kişiler tarafından, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yönteminin detaylı şekilde incelenmesi, genişletilmiş baskınlık ortaya çıkan modellerin alternatif modellerle kıyaslanarak bu genişletilmiş baskınlık durumunun giderilip giderilemeyeceğinin tespit edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, genişletilmiş baskınlığın giderilemediği durumlarda, söz konusu tedavi yönteminin maliyet-etkinlik bakımından

kullanılabilir bir tedavi olup olmadığı, kullanılması durumunda gerektireceği maliyete karşılık sağlayabileceği sağlık kazanımları dikkatli şekilde değerlendirilerek, tedavi yönteminin avantaj ve dezavantajları incelenmelidir.

Maliyet-etkinlik analizinde genişletilmiş baskınlık ortaya çıkması durumunda bunun tespit edilmesi baskınlığın tespit edilmesi kadar kolay olmayacaktır. Bir tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranı, maliyet bakımından kendisinden sonra gelen bir tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından daha büyük olduğunda, bu tedavi yöntemi genişletilmiş baskınlıkta kalmıştır. Burada, artan maliyet-etkinlik oranının büyük olmasının nedeni yine etkinliğe bağlıdır ve iki şekilde ortaya çıkabilir. Birinci olasılık söz konusu tedavi yönteminin maliyet bakımından kendinden daha düşük olan tedavi yöntemine göre maliyeti yüksek olmasına karşın etkinliğinin yeteri kadar yüksek olmaması olabilir. İkinci olasılık ise maliyet bakımından söz konusu tedavi yönteminden sonra gelen tedavi yönteminin etkinliğinin maliyetine göre çok daha yüksek oranda artması olabilir. Dolayısıyla her iki şekilde de maliyet sıralamasında arada kalan bu tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranı kendisinden daha yüksek maliyetli tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından yüksek olacaktır.

Maliyet-etkinlik analizinde genişletilmiş baskınlık ortaya çıkması durumunda (Çizelge 2.4), genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi modelde kalmaya devam eder (4, 5, 8, 10, 16, 33, 34). Zaten genişletilmiş baskınlık durumunun tespit edilebilmesi için modeldeki tüm tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri tamamlanmış olmalıdır. Maliyet-etkinlik analizinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi hakkında net bir karar verilmez.

Çizelge 2.4. Maliyet-etkinlik analizinde genişletilmiş baskınlık örneği

| Tedavi | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik |
|---------------|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| B | 200 | 4 | - | - | - |
| C | 300 | 5 | 100 | 1 | 100 |
| A | 450 | 7 | 150 | 2 | 75 |

Üç tedavi yönteminin karşılaştırıldığı bu analizde (Çizelge 2.4), C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı görülmektedir. C tedavisi, kendisinden daha düşük maliyetli olan B tedavisinden daha yüksek etkinlik göstererek pozitif artan etkinlik değerine sahip olmuştur. Ancak kendisinden daha yüksek maliyetli olan A tedavisinin etkinlik değerine kıyasla yeteri kadar yüksek etkinlik gösteremediğinden artan maliyet-etkinlik oranı yüksek hesaplanmıştır. Yani C tedavisi, Şekil 2.2'deki maliyet-etkinlik düzleminde 1b ya da 3a numaralı bölümlerde kalmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tezin amacı kanser klinik denemeleri için maliyet-etkinlik analizlerinde genişletilmiş baskınlık ortaya çıkan durumların incelenmesi ve modelde genişletilmiş baskınlık ortaya çıkması durumunda uygun yöntemin seçilmesidir. Bu doğrultuda, öncelikle kanser klinik denemelerinde maliyet-etkinlik analizi çalışmaları yapılmış, maliyet-etkinlik analizini etkileyen girdiler ve çıktılar irdelenmiştir. Ayrıca genişletilmiş baskınlık ortaya çıkmasının nedenlerini saptamaya yönelik çalışmalar yapılmış ve bu amaçla genişletilmiş baskınlık içeren modeller oluşturularak çalışmalara devam edilmiştir.

Çalışmalar hem gerçek verilere dayalı olarak simülasyonla üretilen veriler üzerinde hem de hipotetik olarak yine simülasyonla üretilen veriler üzerinde yürütülmüştür. Hem gerçek verilere dayalı olarak kurulan modellerde hem de hipotetik olarak oluşturulan modellerde maliyet-etkinlik analizi sonucunda genişletilmiş baskınlık ortaya çıkıp çıkmadığı üzerinde durulmuş ve genişletilmiş baskınlığın ortaya çıktığı modeller elde edilmeye çalışılmıştır.

Gerçek veriler üzerinde yapılan çalışmalara Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndan temin edilen verilerle oluşturulan model üzerinde yürütülen maliyet-etkinlik analizi ile başlanmış ve bu çalışmada kurulan model temel alınmıştır (50). Model kurma çalışmalarında, literatürde yer alan renal hücre kanseri (renal cell carcinoma), meme kanseri (breast cancer) ve karaciğer kanseri (hepatocellular carcinoma) gibi farklı kanser türleri ve bu kanser türlerinin tedavisinde kullanılan farklı tedavi yöntemleri için yapılmış olan çalışmalar incelenerek modelde nelerin dikkate alınması gerektiği, maliyet ve etkinlik hesaplamalarının nasıl yapılabileceği ayrıntılı şekilde saptanmaya çalışılmıştır (51,-69). Bu çalışmada, belirli bir kanser türünün tedavisinde kullanılan bilinen en iyi bakım tedavisi ile alternatif tedavi yönteminin maliyetleri ve hastalığın gerileme (remisyon) sürelerinin hesaplanması yapılarak model oluşturulmuştur (50). Tedavi maliyetlerinin hesaplanmasında, söz konusu tedavi yöntemine ek olarak tüm tedaviler için gereken standart maliyetler (hastanede kalış, hasta bakım hizmetleri, hemşirelik hizmetleri vb.) de dahil edilmiştir. Model, hem sadece tedaviye yanıt alınan hastalar için her bir tedavi

yöntemine tek sonuç atanarak hem de tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalardan oluşmak üzere her bir tedavi yöntemine iki sonuç atanarak ayrı ayrı oluşturulmuş ve denenmiştir. Ayrıca alternatif tedaviyi alan, ancak tedaviye hiçbir yanıt vermeyen hastaların bilinen en iyi bakım tedavisi ve ekstra tedavilerle devam edildiği göz önüne alınarak üç tedavi yöntemli bir model daha oluşturulmuştur. Bu modeller oluşturulduktan sonra simülasyon yardımıyla daha da geliştirilerek gerçek verilere dayalı olarak üretilen modellerde genişletilmiş baskınlık ortaya çıkışı ve böyle bir durumda en uygun tedavi yönteminin seçilmesi üzerinde durulmuştur.

Kaliteli-geçirilen yaşam süresi (quality-adjusted life years, QALY) hem maliyet-etkinlik çalışmalarında en sık kullanılan etkinlik ölçütlerinden biri olduğundan hem de kanser çalışmalarında da en önemli sonuç değerlendirme ölçütlerinden biri olduğundan yapılan modelleme çalışmalarında etkinlik ölçütü olarak kaliteli-geçirilen yaşam süresi veya hastalığın gerileme (remisyon) süresi dikkate alınmıştır. Maliyetlerin hesaplanmasında, sadece her bir tedavi yönteminin kendi maliyeti değil, tedavi yönteminin kendi maliyetine ek olarak tüm tedavi yöntemleri için gerekli olan genel hastane ve sağlık hizmeti maliyetleri de eklenerek toplam maliyetler elde edilmiştir. Etkinliklerin hesaplanmasında da yine tedavi yönteminin yalın etkinliği değil, tedaviyle ilgili olarak ortaya çıkan olumsuz durumlar, yan etki vb. koşullar da dikkate alınarak net etkinlik değeri dikkate alınmıştır.

Yapılan simülasyon çalışmalarıyla her bir modelde yer alan her bir tedavi yöntemi için farklı maliyet ve farklı etkinlik değeri alternatifleri denenerek model sayısı ve çeşitliliği artırılmaya çalışılmıştır. Ayrıca modeller her bir tedavi yöntemi için tedaviye verilen yanıt oranına göre de ayrı ayrı kurularak tedavi başarısının maliyet-etkinlik analizi sonuçlarını nasıl etkilediği ve baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık durumlarında ne gibi değişikliklere neden olduğu da incelenmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda, her bir tedaviye verilen yanıt oranı tüm tedavi yöntemleri için aynı olacak şekilde ve her bir tedaviye verilen yanıt oranı tüm tedavi yöntemleri için farklı olacak şekilde modeller oluşturulmuştur. Bu şekilde, hem her bir tedavi yöntemi için iki sonuç olacak şekilde hem de her bir sonucun farklı oranları olacak şekilde modeller oluşturularak model çeşitliliği artırılmış ve uygulamada karşılaşılabilecek tüm durumlar örneklendirilmeye çalışılmıştır. Hipotetik olarak kurulan bu modeller için simülasyonla veriler üretilmiş ve üretilen bu veriler modelde tek tek ele alınıp maliyet-etkinlik analizi

yapılarak genişletilmiş baskınlık ortaya çıkıp çıkmadığı incelenmiştir. Bu şekilde genişletilmiş baskınlık ortaya çıkan modeller kurulmaya çalışılarak genişletilmiş baskınlığın hangi koşullarda ortaya çıktığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

3.1. Simülasyon Çalışmaları

Simülasyon çalışmaları, oluşturulan başlangıç modeli temel alınarak yapılmış ve bu modele bağlı olarak modeldeki maliyet ve etkinlik değerleri, hesaplanan en küçük ve en büyük değer aralığında rasgele şekilde değiştirilerek yürütülmüştür (Çizelge 3.1). Daha sonra her bir tedavi yöntemi için tedaviye verilen yanıt oranları aynı olacak şekilde ve her bir tedavi yöntemi için tedaviye verilen yanıt oranları farklı olacak şekilde hipotetik modeller oluşturulmuştur (Çizelge 3.2). Oluşturulan bu modellerde de yine hesaplanan en küçük ve en büyük değer aralığında simülasyon çalışmaları ile rasgele şekilde değişen maliyet ve etkinlik değerleri üretilerek modellerin maliyet-etkinlik analizleri yapılmıştır.

Simülasyon çalışmalarında izlenen yöntem şu şekildedir:

- i.* Gerçek veri setinde hesaplanan maliyet ve etkinlik değerleri için en küçük ve en büyük değerler belirlenerek bu aralıkta Uniform dağılıma sahip veriler üretilmiştir.
- ii.* Modelde yer alan üç tedavi yöntemi ve her bir tedavi yöntemi için tedaviye yanıt alınan ve tedaviye yanıt alınamayan iki kol olmak üzere toplam altı kol için aynı anda veri üretilmiştir.
- iii.* Modeldeki her bir kol için maliyet ve etkinlik değerleri üretilerek her bir kola ait farklı maliyet ve etkinlik değerlerinin yer aldığı farklı modeller oluşturulmuştur.
- iv.* Modeldeki her bir kol için üretilen verilere üretildiği andaki haliyle model sıra numarası verilerek her bir model için aynı anda modele alınacak veriler bir araya getirilmiş ve diğer modellere ait verilerden ayrılması sağlanmıştır.
- v.* İlk dört maddede sayılan çalışmalar 10000 defa tekrarlanarak üç tedavi yönteminin uygulandığı 10000 model oluşturulmuştur.
- vi.* Gerçek verilere dayalı olan ilk 10000 modelde A, B ve C tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranları sırasıyla 0,73; 0,67 ve 0,75 olarak alınmıştır.

vii. Daha sonra Çizelge 3.2'deki tedavi yanıt oranları dikkate alınarak ilk altı maddede sayılan çalışmalar tekrarlanmış ve çizelgede gösterilen her bir tedavi yanıt oranı kombinasyonu için ayrı ayrı 10000 model oluşturulmuştur.

Simülasyon çalışmalarında dikkate alınacak tedavi yanıt oranları belirlenirken 1000 modellik ön çalışmalarla farklı tedavi yanıt oranları denenmiştir. Bu çalışmalarda tedavi yanıt oranları 0,95 seviyesinden başlatılarak 0,05 birimlik değişimlerle 0,50 seviyesine kadar tek tek denenmiş ve birbirine çok yakın tedavi yanıt oranları arasında dikkate alınabilir farklılıklar ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Tedavi yanıt oranındaki değişimin etkisini daha iyi gösterebilmek amacıyla değişimlerin fark edilebilir düzeyde olduğu tedavi yanıt oranları seçilerek 10000 modellik simülasyon çalışmalarına bu oranlarla devam edilmiştir.

Çizelge 3.1. Simülasyon çalışmalarındaki maliyet ve etkinlik değerleri

| Tedavi Yöntemi | Tedaviye Yanıt | Maliyet (L) Etkinlik (Ay) | En Küçük Değer | En Büyük Değer |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| A | Var | Maliyet | 63860 | 95790 |
| | | Etkinlik | 8,6 | 12,8 |
| | Yok | Maliyet | 36960 | 55440 |
| | | Etkinlik | 4,4 | 6,6 |
| B | Var | Maliyet | 38918 | 58378 |
| | | Etkinlik | 6,3 | 9,5 |
| | Yok | Maliyet | 13709 | 20563 |
| | | Etkinlik | 2,2 | 3,4 |
| C | Var | Maliyet | 52452 | 78678 |
| | | Etkinlik | 6,8 | 10,2 |
| | Yok | Maliyet | 24218 | 36326 |
| | | Etkinlik | 3,0 | 4,4 |

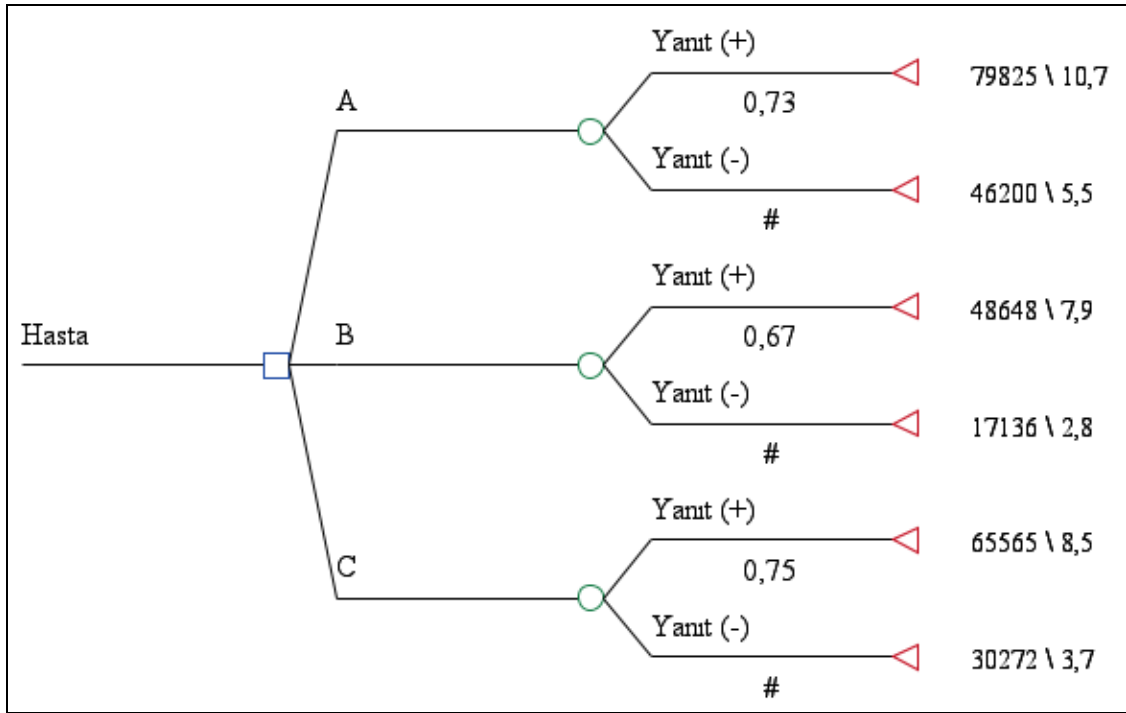
Çizelge 3.2. Simülasyon çalışmalarındaki tedavi yanıt oranları

| Çalışma No | A Tedavisi | B Tedavisi | C Tedavisi |
|------------|------------|------------|------------|
| 1 | 0,73 | 0,67 | 0,75 |
| 2 | 0,90 | 0,90 | 0,90 |
| 3 | 0,80 | 0,80 | 0,80 |
| 4 | 0,70 | 0,70 | 0,70 |
| 5 | 0,60 | 0,60 | 0,60 |
| 6 | 0,50 | 0,50 | 0,50 |
| 7 | 0,90 | 0,70 | 0,50 |
| 8 | 0,90 | 0,50 | 0,70 |
| 9 | 0,70 | 0,90 | 0,50 |
| 10 | 0,70 | 0,50 | 0,90 |
| 11 | 0,50 | 0,90 | 0,70 |
| 12 | 0,50 | 0,70 | 0,90 |

3.2. Maliyet-Etkinlik Analizi

Oluşturulan modeller için yapılan maliyet-etkinlik analizlerinde, ilk olarak her bir modelde tedavi yöntemleri kendi tedavi başarı oranları ile ağırlıklandırılarak elde edilen maliyet değerlerine göre küçükten büyüğe doğru sıralanmıştır. Yine her bir tedavi yönteminin kendi tedavi başarı oranlarına göre ağırlıklandırılmış etkinlik değerleri kendi maliyetleri ile yan yana getirilmiştir. Maliyet ve etkinliklerin, kendi sırasından bir öncekine göre farkı alınarak her bir tedavi yöntemi için artan maliyet ve artan etkinlik oranları hesaplanmış bu hesaplamalardan faydalanarak da artan maliyet-etkinlik oranlarının nasıl değiştiği incelenmiştir. Bu şekilde maliyet-etkinlik analizi yapılan modellerde, baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olup olmadığı bu sıralamaları da dikkate alarak belirlenmiştir. Maliyet-etkinlik analizleri yapılırken hiçbir baskınlığın gözlenmediği modeller ve genişletilmiş baskınlık gözlenen modellerde ortalama maliyet, artan maliyet, artan etkinlik ve artan maliyet/etkinlik oranı modeldeki tedavi yöntemlerinin maliyetlerine göre ilk sıralandığı haliyle değerlendirilmiştir.

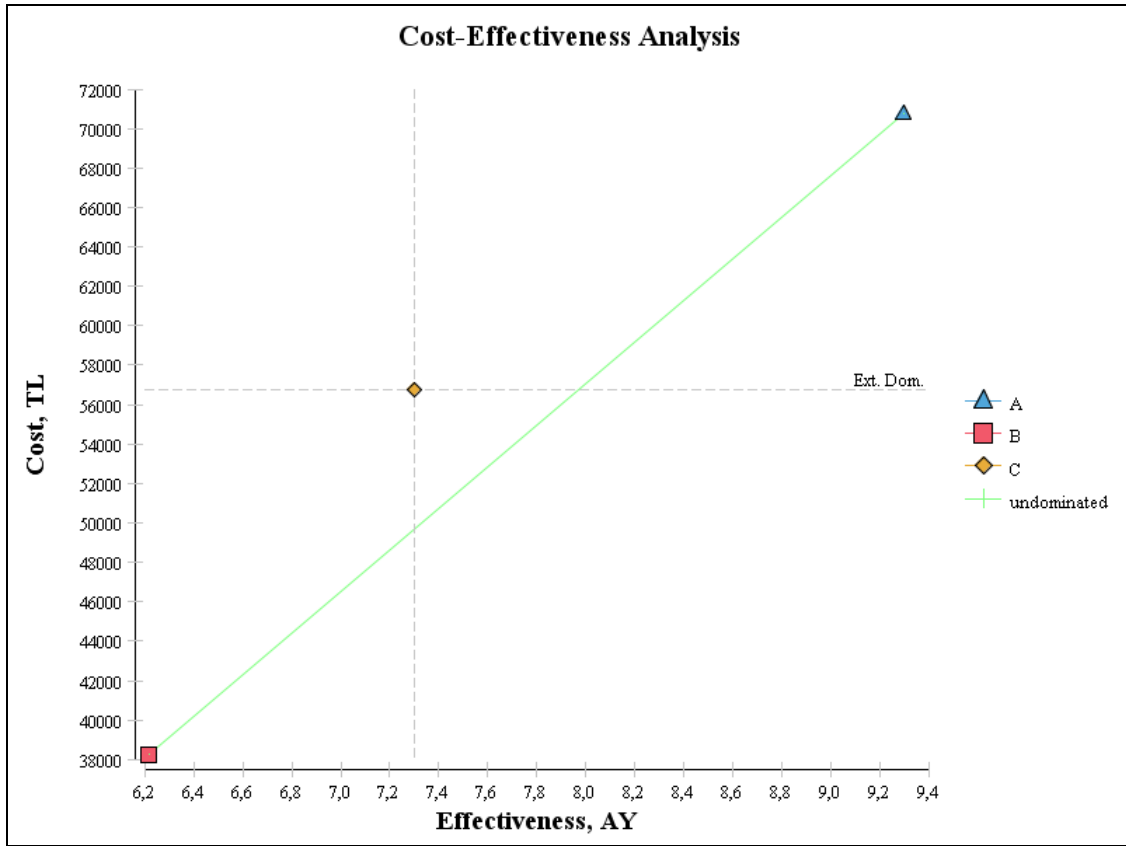
Baskınlık ortaya çıkan modellerde ise tüm bu hesaplamalar baskılanan tedavi yöntemi dışlandıktan sonra tekrar yapılmıştır. Maliyet-etkinlik analizlerindeki hesaplama adımlarına ilişkin detaylı bilgi, kullanılan formüller ve bir örnek hesaplama Bölüm 2.6.1’de verilmiştir. Modelde baskınlık ve genişletilmiş baskınlık olması durumunda maliyet-etkinlik analizi hesaplama adımlarındaki değişikliklere ilişkin detaylı bilgi ve bir örnek hesaplama ise Bölüm 2.6.3 ve Bölüm 2.6.4’te verilmiştir. Baskılanan tedavi yöntemine ait artan maliyet/etkinlik oranı negatif bir sayı olarak ortaya çıktığından, o modeldeki en yüksek maliyete sahip tedavi yöntemi için ortalama maliyet, artan maliyet, artan etkinlik ve artan maliyet/etkinlik oranı hesaplamaları ya yanlış olmakta ya da hiç hesaplanamamaktadır. Bu nedenle baskınlık ortaya çıkan modellerde bu hesaplamaların baskılanan tedavi yöntemi dışlanarak tekrar yapılması bir zorunluluk olmakta, aksi takdirde maliyet bakımından üçüncü sıradaki model için hesaplama yapılamamaktadır (11, 42, 70-72). Şekil 3.1, Şekil 3.2 ve Çizelge 3.3’te, yapılan maliyet-etkinlik analizlerine ilişkin model ve grafik örnekleri görülmektedir.



Şekil 3.1. İlk çalışmalardan bir model örneği

Çizelge 3.3. Örnek modele ait maliyet-etkinlik analizi

| Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|---------------------------------|----------|----------|------------------|-------------------|------------------------------|--------|
| 6152,33 | 38249,04 | 6,22 | 0,00 | 0,00 | | B |
| 7772,84 | 56741,75 | 7,30 | 18492,71 | 1,08 | 17075,45 | C (GB) |
| 7610,40 | 70746,25 | 9,30 | 14004,50 | 2,00 | 7016,28 | A |



Şekil 3.2. Örnek modele ait maliyet-etkinlik analizi grafiği

3.3. Artan Maliyet-Etkinlik Oranlarının İncelenmesi

Maliyet-etkinlik analizleri sonucunda genişletilmiş baskınlık ortaya çıkan modeller tek tek incelenmiş ve genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranının, maliyet bakımından kendisinden sonra gelen tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından oransal olarak ne kadar büyük olduğu tespit edilmiştir. Bu şekilde artan maliyet-etkinlik oranları arasında oransal ilişki kurularak genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemine ait artan maliyet-etkinlik oranının, maliyet bakımından kendisinden sonra yer alan tedavi yöntemine ait artan maliyet-etkinlik oranının kaç katı olduğu hesaplanmıştır. Elde edilen değerlerin ortanca değer, çeyreklik ve yüzdeler dilimleri hesaplanmıştır. On iki çalışma için hesaplanan çeyreklik değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri hesaplanmıştır. Daha sonra çalışmalarda dikkate alınan tedavi başarı oranları ve maliyet-etkinlik analizleri sonucunda ortaya çıkan genişletilmiş baskınlık görülme oranlarına göre ağırlıklı ortalamalar hesaplanmıştır.

3.4. Kullanılan Paket Programlar

Simülasyon çalışmalarında MedCalc ® v.12.2.1 (73) paket programı kullanılmıştır. Maliyet-etkinlik analizlerinin uygulanmasında TreeAge Pro paket programının Microsoft ® Office Excel modülüyle senkronize çalışabilen TreeAge Pro Suite 2012 (74) versiyonu kullanılmıştır. TreeAge Pro paket programından elde edilen maliyet-etkinlik analizlerine ait çıktıların çizelge haline getirilip karşılaştırılmasında ve bu verilere ait grafik çizimlerinde Microsoft Office Standart Edition 2003 for Students and Teachers, Microsoft ® Office Excel 2003 (75) modülünden yararlanılmıştır.

4. BULGULAR

Oluşturulan tüm modellerde yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda baskınlık veya genişletilmiş baskınlığın ortaya çıktığı ya da hiçbir baskınlığın gözlenmediği modeller saptanmıştır. Tüm modellerde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlığın ortaya çıkıp çıkmadığı, ortaya çıkmışsa hangi tedavi yönteminin baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık durumunda kaldığı, hangi tedavi yönteminin ise etkinlik başına maliyet bakımından ön plana çıktığı tek tek incelenmiştir. Tedavi yanıt oranlarına göre oluşturulan her bir model için yapılan simülasyon çalışmalarının sonuçları önce her çalışma kendi içinde incelenerek çalışma sırasıyla verilmiştir. Daha sonra tüm çalışmaların sonuçları birlikte değerlendirilerek tedavi yanıt oranı, maliyet ve etkinlikteki değişimlerin tümü birlikte ele alındığında modeldeki etkileri değerlendirilmiş ve genişletilmiş baskınlık durumunun bu değişimlerden nasıl etkilendiği incelenmiştir.

Maliyet-etkinlik analizi sonuçlarına göre, baskılanan veya genişletilmiş baskınlıkta kalan farklı tedavi yöntemleri, baskılanan tedavi yöntemlerinin modelde yer aldığı sıra, aynı anda birden fazla tedavi yönteminin baskılanması ya da hiçbir baskınlığın gözlenmemesi şeklinde ortaya çıkan farklı durumlara ait modellerin her biri için maliyet-etkinlik analizi grafiklerinden birer örnek verilmiştir. Maliyet-etkinlik analizlerinin nasıl değerlendirildiği ve modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olup olmadığının nasıl tespit edildiğine dair örnek oluşturması amacıyla bu modellere ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri de çizelgeler halinde verilmiştir.

4.1. Tüm Çalışmalar için Kendi İçinde Değerlendirme

4.1.1. Çalışma 1 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,73; B:0,67 ve C:0,75)

Tedavi yanıt oranları gerçek verilere dayalı (A:0,73; B:0,67 ve C:0,75) olarak oluşturulan modelde yapılan 10000 deneme için maliyet-etkinlik analizleri sonucunda beklenenden farklı bir model ile karşılaşmamıştır. Modellerin büyük çoğunluğunda

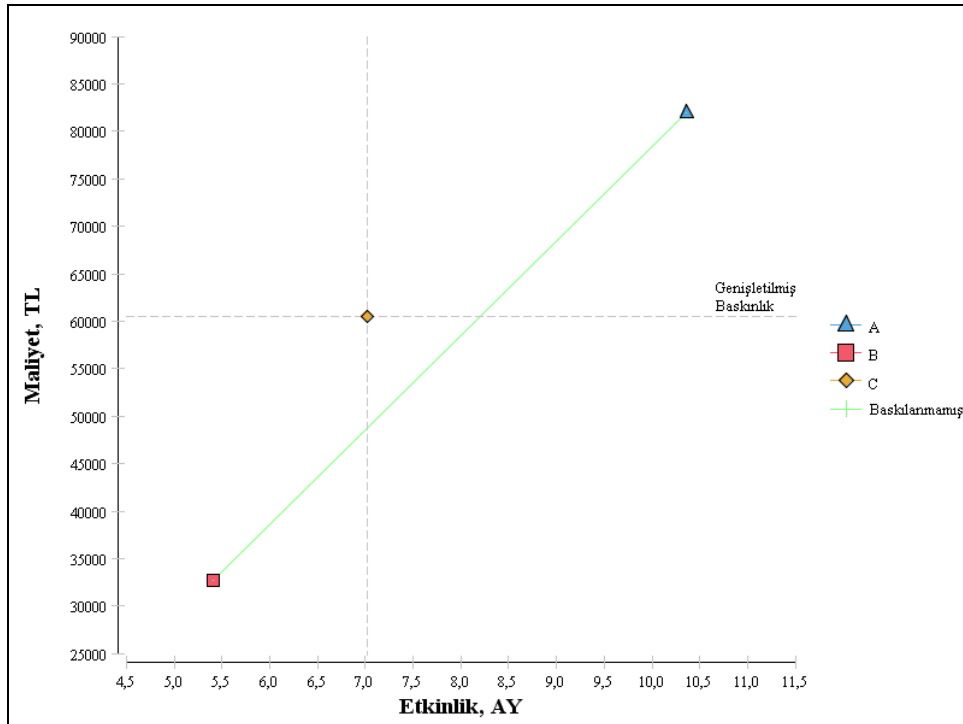
genişletilmiş baskınlık, buna kıyasla daha az oranda tam baskınlık gözlenirken bazı modellerde ise her üç tedavi yönteminin de hiçbir şekilde baskılanmadığı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak, gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Çalışma 1’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,73; B:0,67 ve C:0,75)

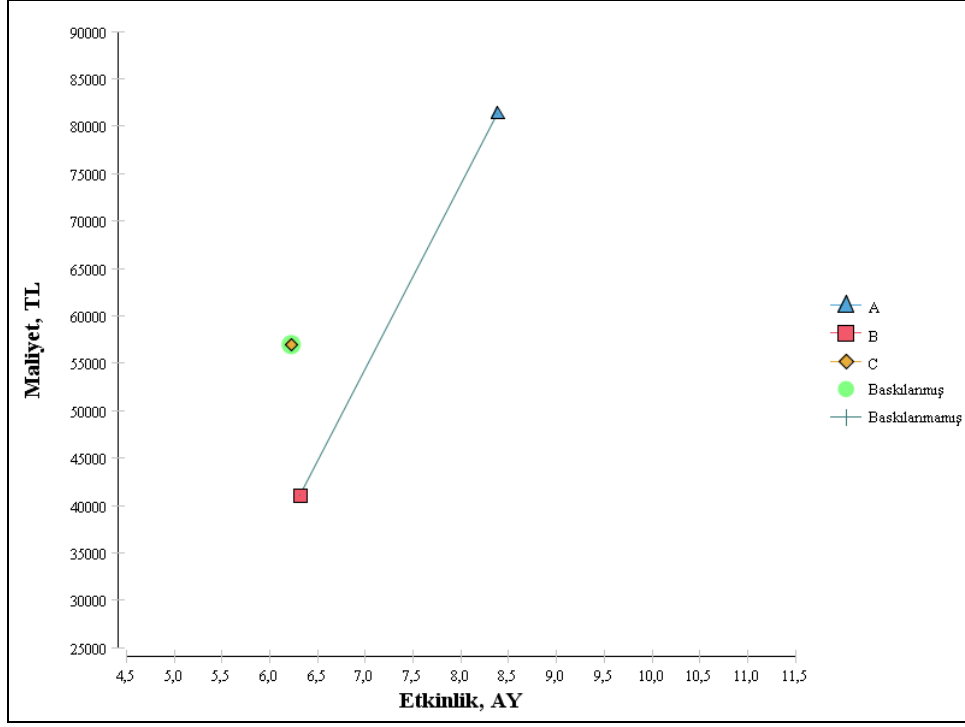
| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|------|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 37 | 6037,94 | 32728,83 | 5,42 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8561,39 | 60451,01 | 7,06 | 27722,18 | 1,64 | 16900,10 | C (GB) |
| | 7935,06 | 81991,10 | 10,33 | 21540,09 | 3,27 | 6583,40 | A |
| 4 | 6505,65 | 41061,55 | 6,31 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 9168,03 | 56973,35 | 6,21 | 15911,80 | -0,10 | -163495,37 | C (B) |
| | 9735,63 | 81291,33 | 8,35 | 40229,78 | 2,04 | 19737,87 | A |
| 226 | 6424,51 | 34053,62 | 5,30 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 6149,53 | 64535,74 | 10,49 | 30482,13 | 5,19 | 5868,90 | A |
| | 10344,65 | 64777,33 | 6,26 | 241,59 | -4,23 | -57,08 | C (B) |
| 1484 | 6261,65 | 42097,58 | 6,72 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7796,40 | 65131,92 | 8,35 | 23034,33 | 1,63 | 14122,69 | A (GB) |
| | 7727,72 | 65481,41 | 8,47 | 349,49 | 0,12 | 2925,37 | C |
| 346 | 6008,51 | 32787,61 | 5,46 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8343,30 | 67145,08 | 8,05 | 34357,47 | 2,59 | 13260,71 | C |
| | 10050,18 | 78337,16 | 7,79 | 11192,08 | -0,25 | -44205,74 | A (B) |
| 15 | 5573,96 | 33392,55 | 5,99 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 6999,99 | 57759,67 | 8,25 | 24367,12 | 2,26 | 10779,12 | C |
| | 8727,36 | 78884,87 | 9,04 | 21125,19 | 0,79 | 26828,71 | A |

İlk çalışma için yapılan maliyet-etkinlik analizlerine ilişkin olarak verilen örnek grafiklerden Şekil 4.1’de C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.2’de A

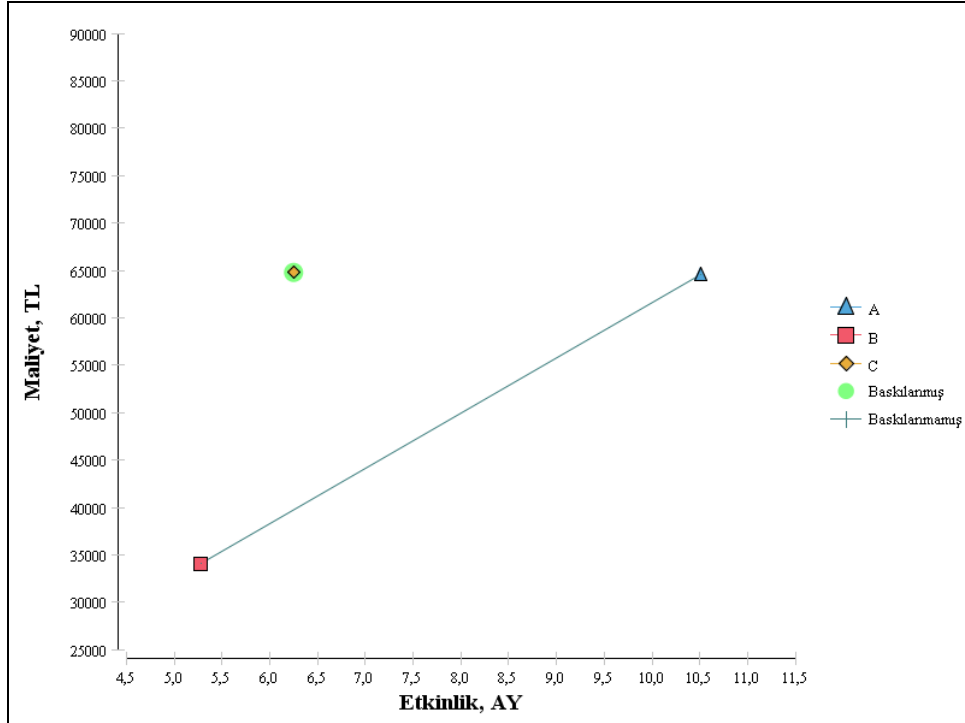
ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı birer model örneği görülmektedir. Bu modellerin her ikisinde de C tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır. Şekil 4.3'te ise yine A ve B tedavilerinin baskın olduğu, C tedavisinin baskılandığı, ancak bu kez modeldeki en yüksek maliyetli tedavi olduğundan maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.4'te A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 deneme için sadece 19 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.5'te ise B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı ve A tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum yine nadir olarak 10000 denemede 399 kez ortaya çıkmıştır. Bunun dışındaki modellerde A tedavisi en yüksek maliyetli tedavi olduğu durumlarda da baskılanmamıştır. Bu çalışma için son örnek olarak Şekil 4.6'da hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir.



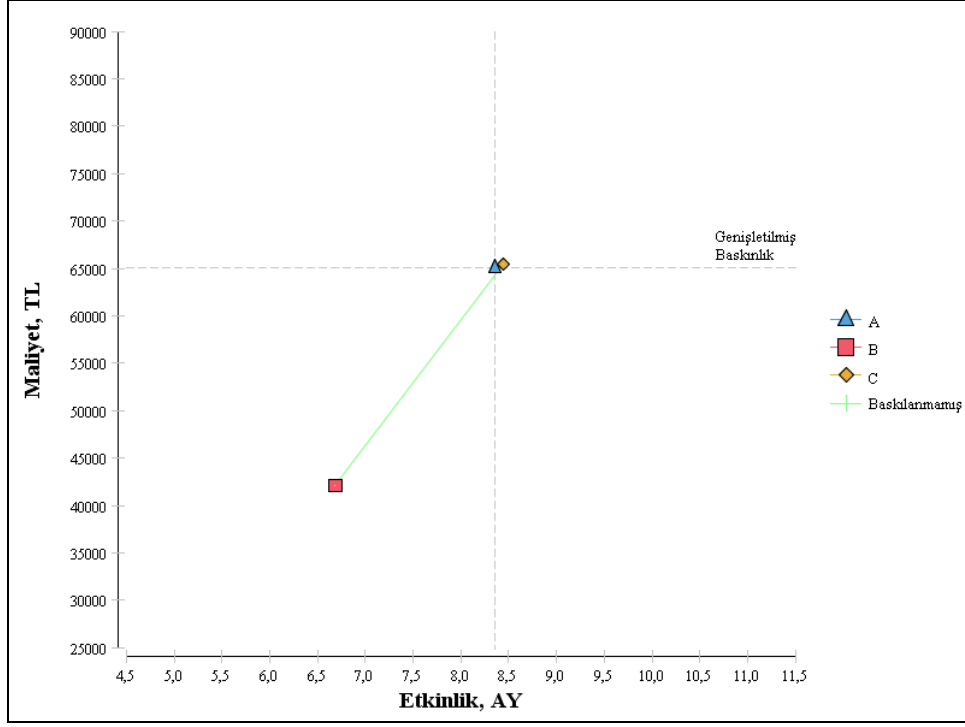
Şekil 4.1. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (1/37)



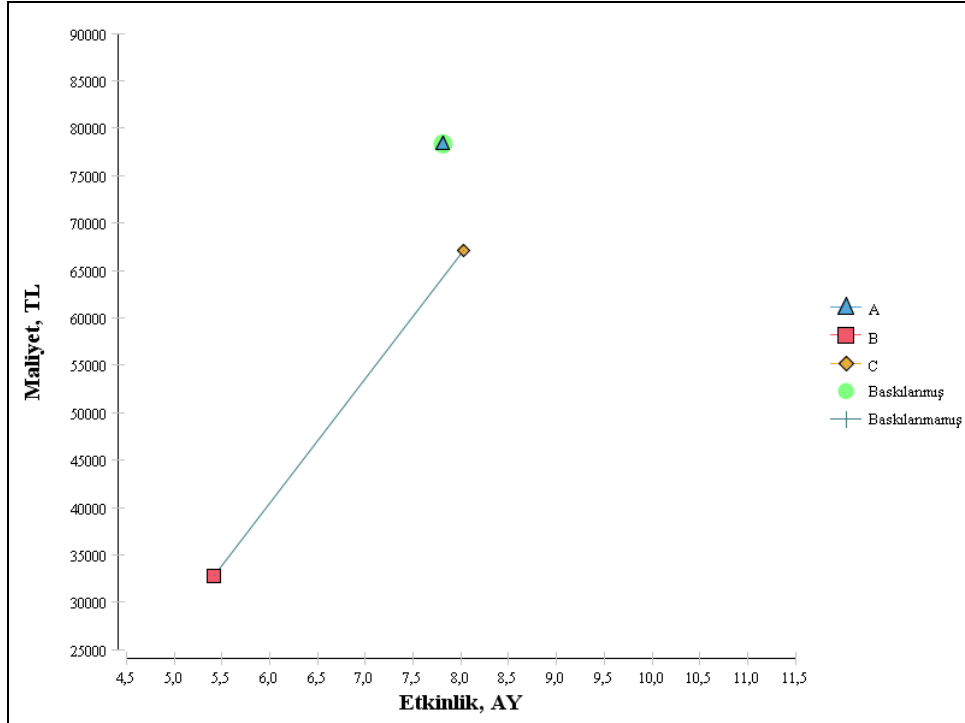
Şekil 4.2. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (1/4)



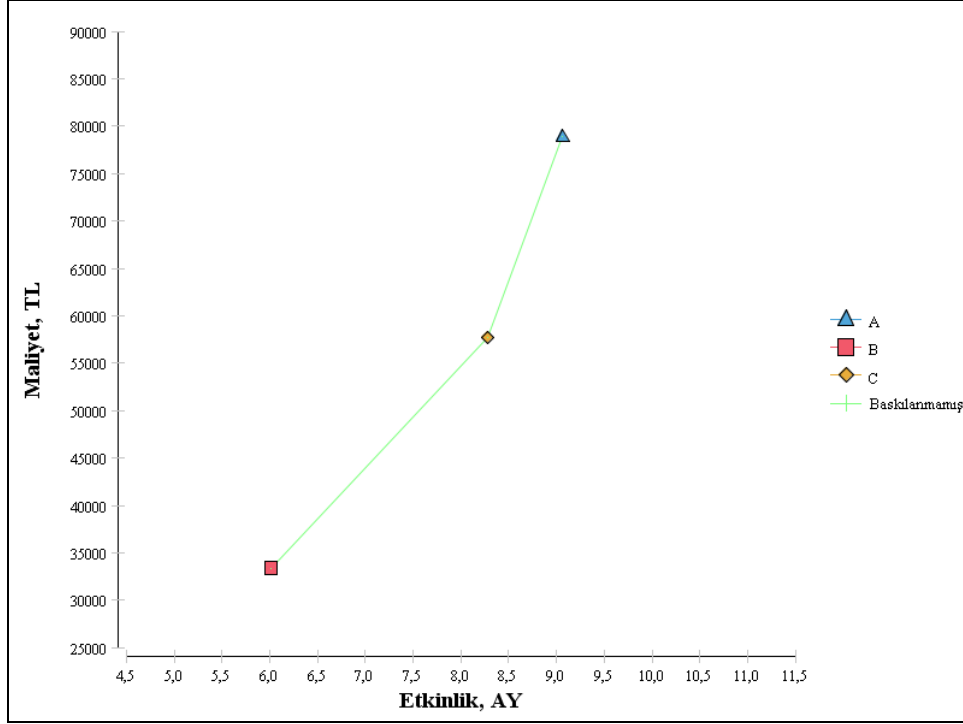
Şekil 4.3. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (1/226)



şekil 4.4. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (1/1484)



şekil 4.5. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (1/346)



Şekil 4.6. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (1/15)

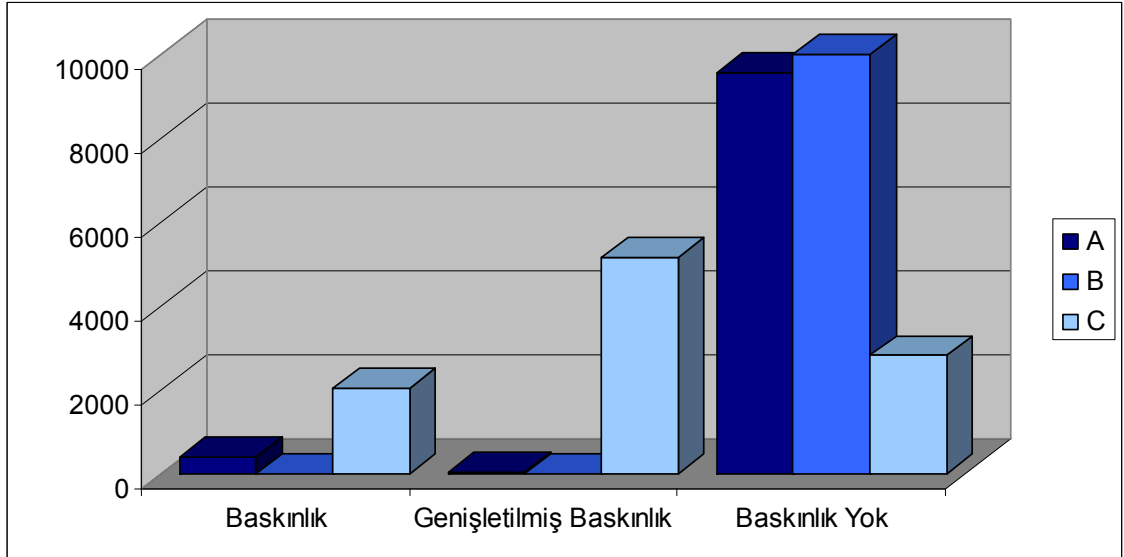
İlk çalışmada, tedavi yanıt oranları gerçek verilere dayalı (A:0,73; B:0,67 ve C:0,75) olarak oluşturulan modelde yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 5176 modelde genişletilmiş baskınlık, 2426 modelde baskınlık ve 2398 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.2 ve Şekil 4.7).

Genişletilmiş baskınlık görülen 5176 modelden 5157 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken sadece 19 modelde A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

Tedavi yöntemlerinden birinin baskılandığı 2426 modelden ise 2027 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin, geriye kalan 399 modelde ise B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 2027 baskınlıktan 1398 tanesinde, C tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen baskılanırken, diğer 629 tanesinde modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olarak üçüncü sırada bulunmaktadır. A tedavisinde gözlenen baskınlıkların tamamında ise A tedavisi maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi durumundadır.

Çizelge 4.2. Çalışma 1’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları
(Tedavi yanıt oranları A:0,73; B:0,67 ve C:0,75)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|----------------|---------------------|--------------------|-------------------------|---------------|
| A | 0 | 399 | 19 | 9582 |
| B | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| C | 1398 | 629 | 5157 | 2816 |
| Toplam | 1398 | 1028 | 5176 | 2398 |



Şekil 4.7. Çalışma 1’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

Modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olduğu durumlarda, her bir tedavi yönteminin baskın tedavi yöntemlerinden biri olma durumu olduğundan aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 2398 modele ek olarak her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği

model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9582 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığından yapılan 10000 denemenin tamamında maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. C tedavisi ise en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 2816 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

4.1.2. Çalışma 2 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,90; B:0,90 ve C:0,90)

Yürütülen ikinci çalışmada tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olduğu ve tedavi başarısının da yüksek olduğu bir model (A:0,90; B:0,90 ve C:0,90) oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki modellerin büyük çoğunluğunda baskınlık ve genişletilmiş baskınlık gözlenirken, bunlara kıyasla daha az sayıda hiçbir baskınlığın gözlenmediği model ortaya çıkmıştır. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.3'te verilmiştir.

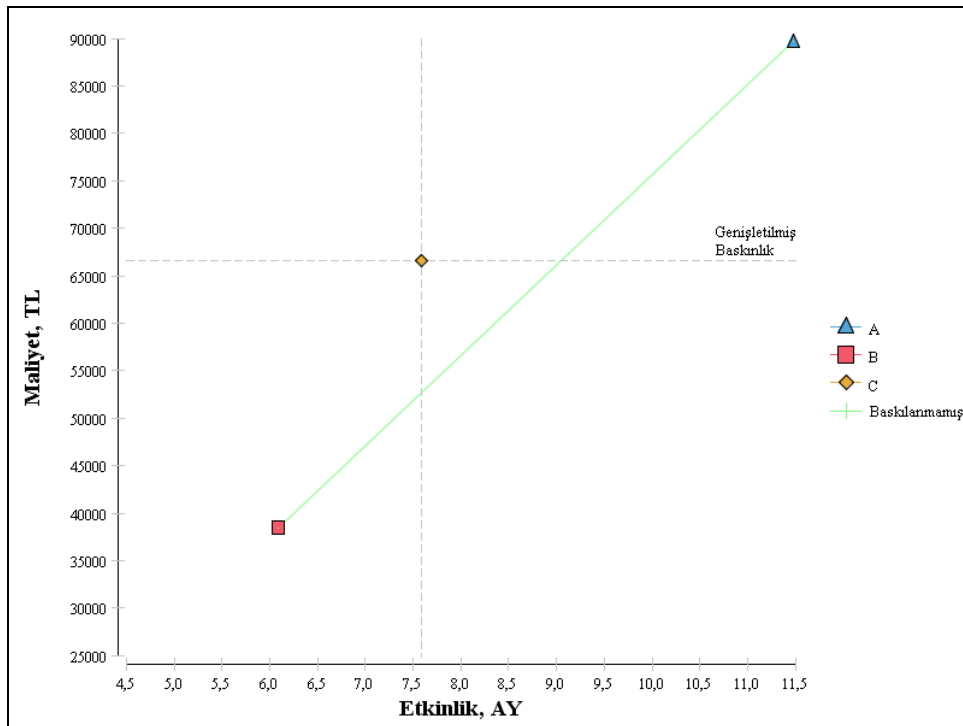
İkinci çalışmada maliyet-etkinlik analizi sonucunda karşılaşılan durumlara ait verilen örneklerden Şekil 4.8'de C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.9'da C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı birer model örneği görülmektedir. Şekil 4.10'da yine C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu modellerde C tedavisi maliyeti en yüksek olan tedavi yöntemi durumundadır. Şekil 4.11'de A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı nadir görülen modellerden bir model örneği yer almaktadır. Bu durum 10000 denemede sadece 36 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.12'de ise B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı ve A tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum da 10000 denemede sadece 12 kez ortaya çıkmıştır.

Çizelge 4.3. Çalışma 2’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,90; B:0,90 ve C:0,90)

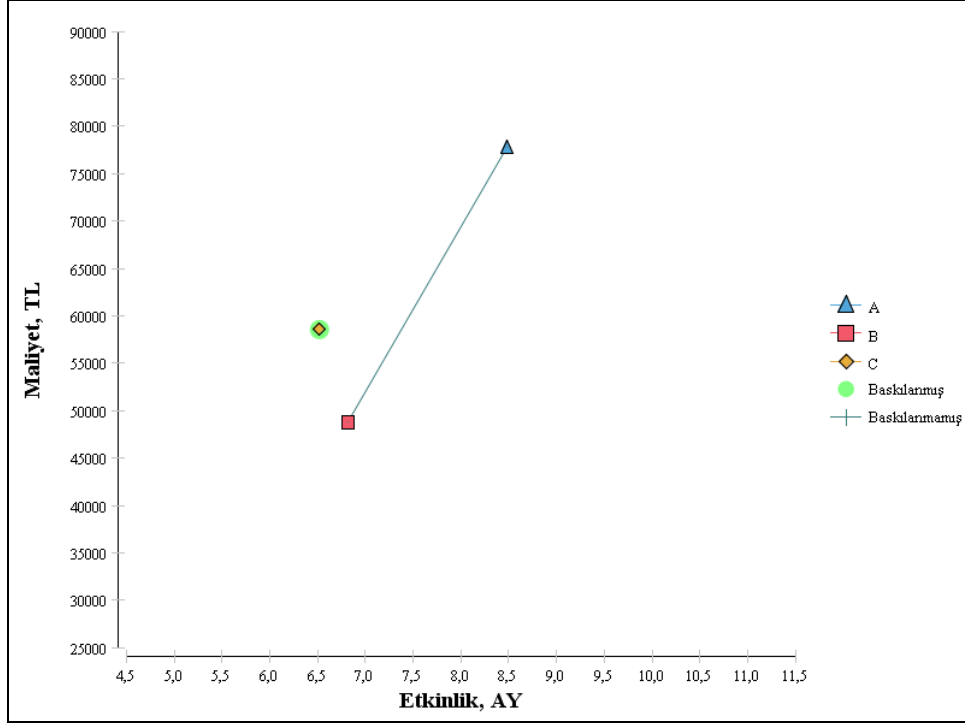
| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|------|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 37 | 6275,95 | 38462,41 | 6,13 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8716,56 | 66651,03 | 7,65 | 28188,63 | 1,52 | 18570,18 | C (GB) |
| | 7808,25 | 89657,41 | 11,48 | 23006,38 | 3,84 | 5997,65 | A |
| 8 | 7131,51 | 48788,46 | 6,84 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8977,96 | 58545,64 | 6,52 | 9757,18 | -0,32 | -30471,38 | C (B) |
| | 9172,50 | 77702,89 | 8,47 | 28914,43 | 1,63 | 17738,47 | A |
| 77 | 5666,98 | 42000,91 | 7,41 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7187,34 | 61716,34 | 8,59 | 19715,43 | 1,18 | 16774,98 | A |
| | 8201,96 | 67186,87 | 8,19 | 5470,53 | -0,40 | -13840,79 | C (B) |
| 343 | 5392,43 | 38072,86 | 7,06 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7615,97 | 68528,55 | 9,00 | 30455,69 | 1,94 | 15718,38 | A (GB) |
| | 7538,17 | 69171,57 | 9,18 | 643,01 | 0,18 | 3609,14 | C |
| 7863 | 4954,53 | 42709,48 | 8,62 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7240,83 | 62400,78 | 8,62 | 19691,30 | 0,00 | -8269319,47 | A (B) |
| | 8142,65 | 73440,53 | 9,02 | 30731,05 | 0,40 | 77028,53 | C |
| 71 | 5114,09 | 41618,74 | 8,14 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7816,47 | 71978,10 | 9,21 | 30359,37 | 1,07 | 28360,95 | C |
| | 8335,41 | 75710,17 | 9,08 | 3732,06 | -0,13 | -29722,61 | A (B) |
| 9394 | 6011,36 | 50223,43 | 8,35 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 6180,62 | 51293,42 | 8,30 | 1069,99 | -0,06 | -19218,40 | B (B) |
| | 8741,97 | 89389,28 | 10,23 | 39165,85 | 1,87 | 20938,18 | A |
| 2 | 6249,39 | 41498,98 | 6,64 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7605,94 | 65197,89 | 8,57 | 23698,91 | 1,93 | 12269,78 | C |
| | 9179,41 | 83984,40 | 9,15 | 18786,51 | 0,58 | 32545,22 | A |
| 410 | 5305,68 | 45719,39 | 8,62 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 8632,36 | 66258,73 | 7,68 | 20539,34 | -0,94 | -21816,91 | C (B) |
| | 8256,36 | 70309,57 | 8,52 | 24590,19 | -0,10 | -242864,59 | A (B) |

Şekil 4.13’te yine A tedavisinin B ve C tedavileri tarafından baskılandığı ve en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olarak maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı ve

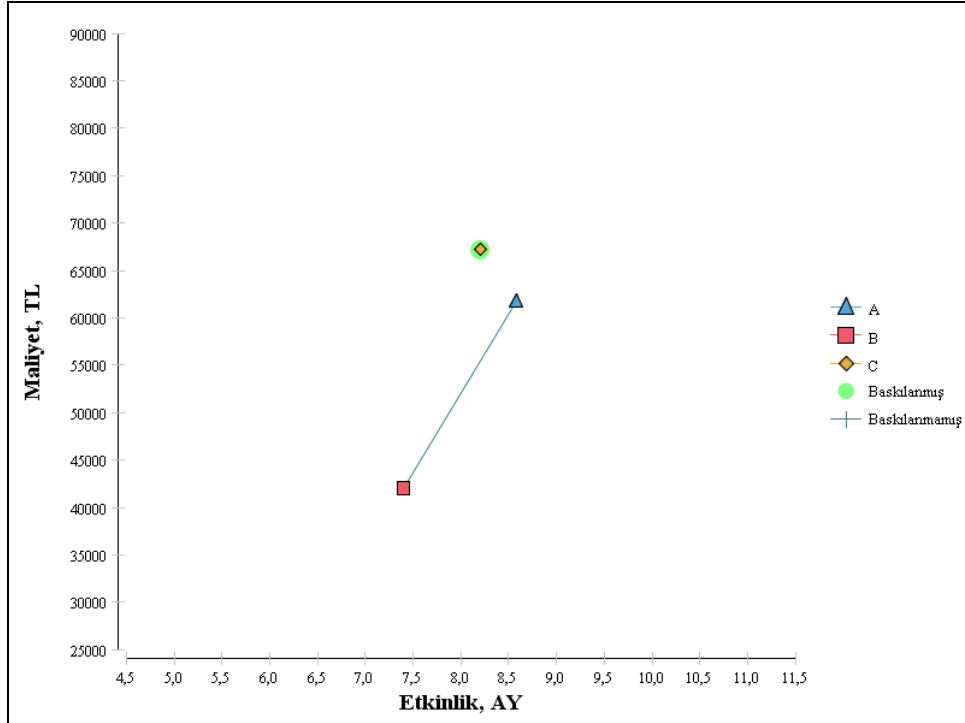
yine az görülen bir model örneği görülmektedir. Bu durumun ortaya çıkma sayısı 10000 deneme için 684 modeldir. Şekil 4.14'te beklenmeyen bir sonuç olarak ortaya çıkan B tedavisinin baskılandığı, A ve C tedavilerinin baskın hale geldiği bir model örneği yer almaktadır. Bu çalışmada C tedavisi en düşük maliyetli tedavi yöntemi olarak hesaplanıp maliyet bakımından ilk sırada yer alırken B tedavisi maliyet bakımından çok küçük bir farkla C tedavisinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve bu durum 10000 denemede sadece 18 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.15'te hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, maliyet-etkinlik bakımından tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir. Son örnek olarak Şekil 4.16'da ise B tedavisinin aynı anda hem A hem de C tedavilerini baskıladığı, maliyet bakımından C tedavisinin ikinci sırada ve A tedavisinin de üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu modelde B tedavisi en düşük maliyetli tedavi yöntemi olup buna rağmen modeldeki en yüksek etkinliği sağlamış durumdadır. Bu durum da nadir olarak 10000 denemede 88 kez gözlenmiştir.



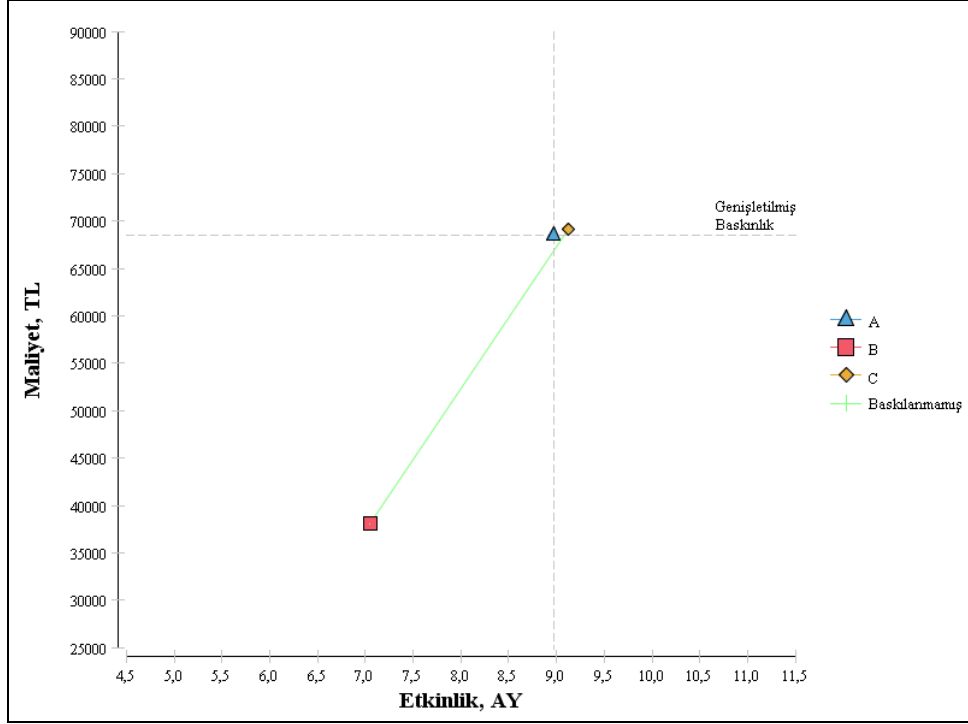
Şekil 4.8. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (2/37)



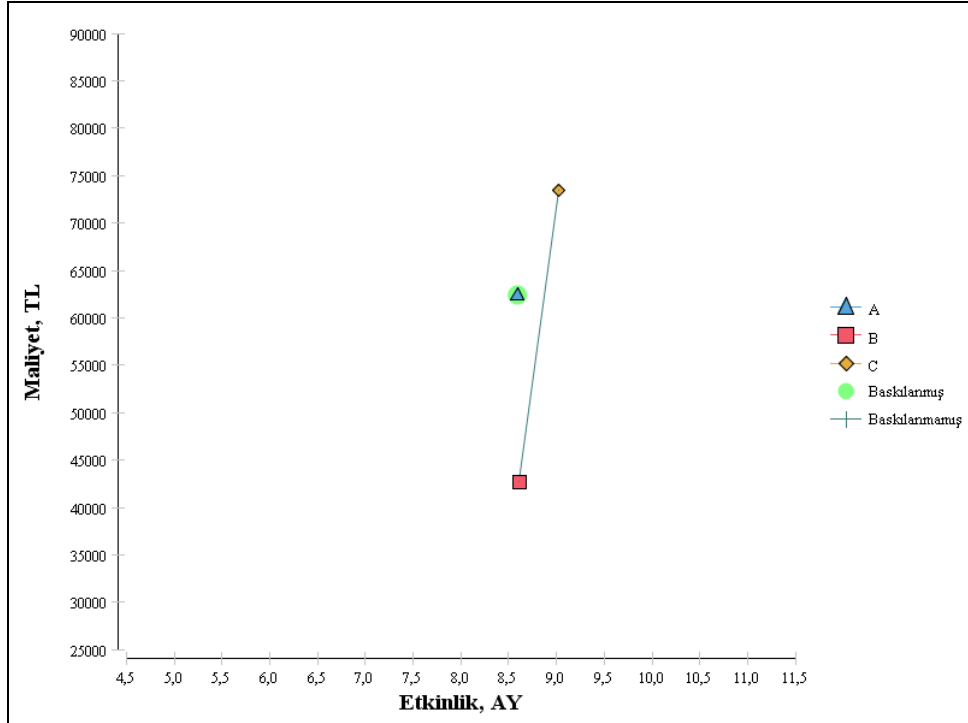
Şekil 4.9. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (2/8)



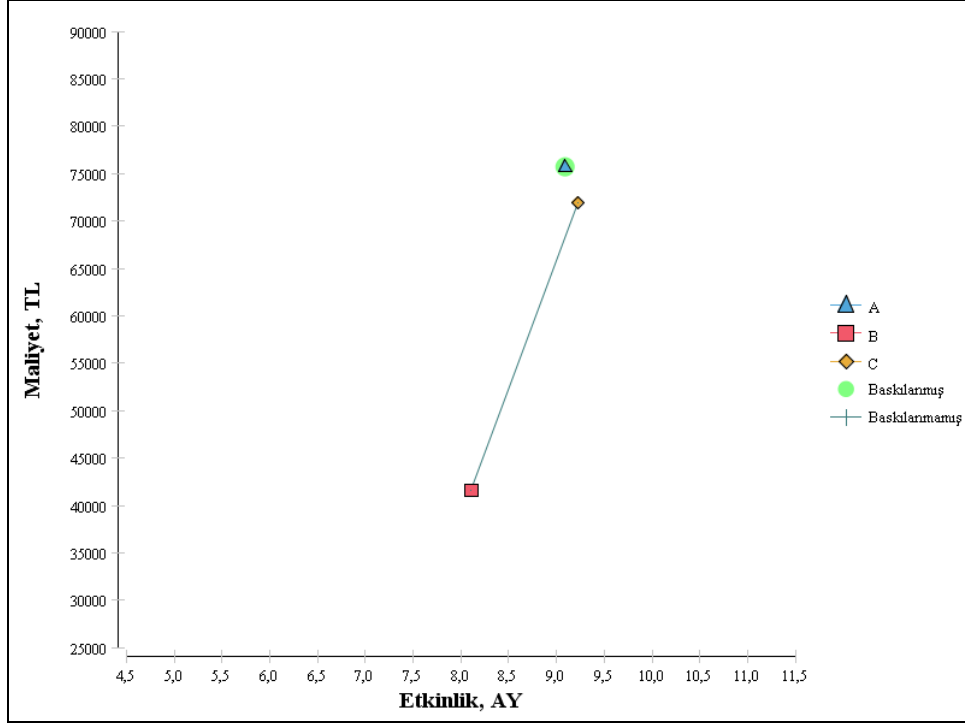
Şekil 4.10. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (2/77)



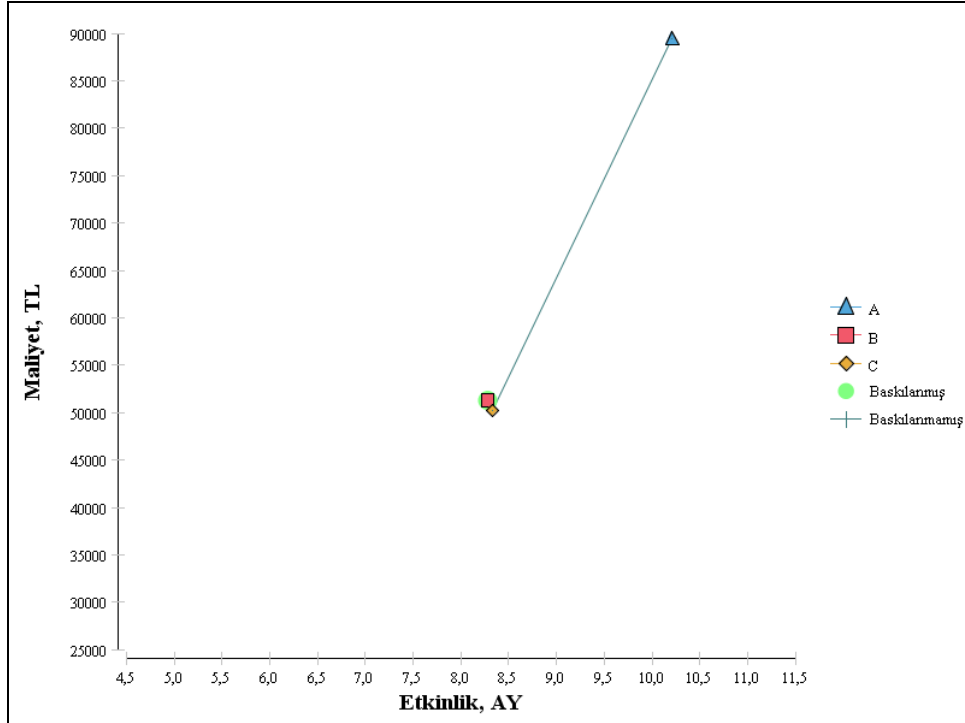
Şekil 4.11. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (2/343)



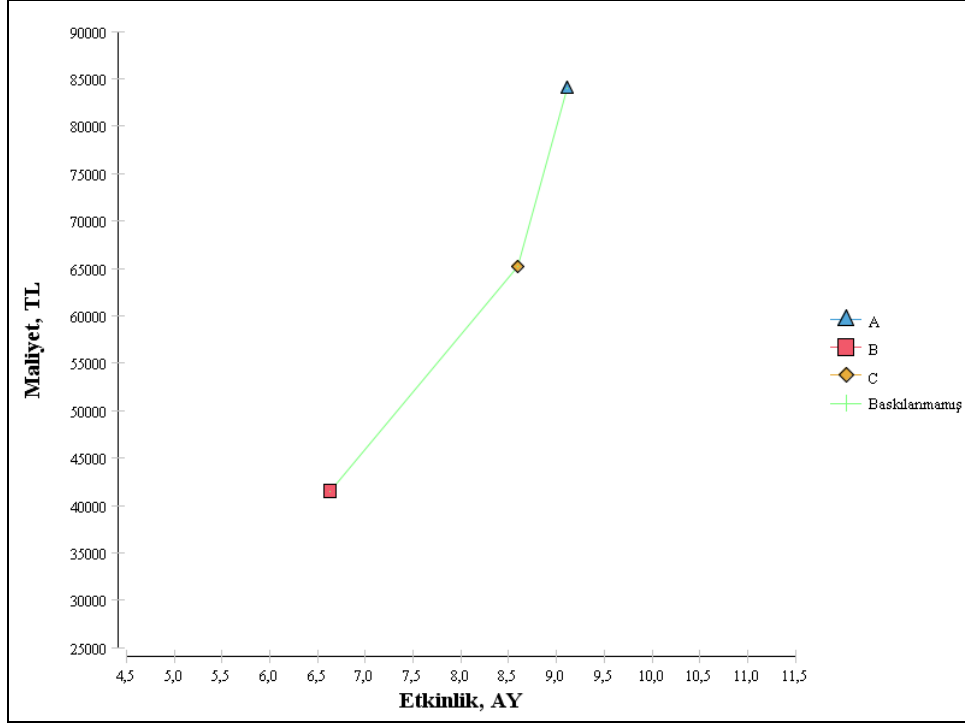
Şekil 4.12. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (2/7863)



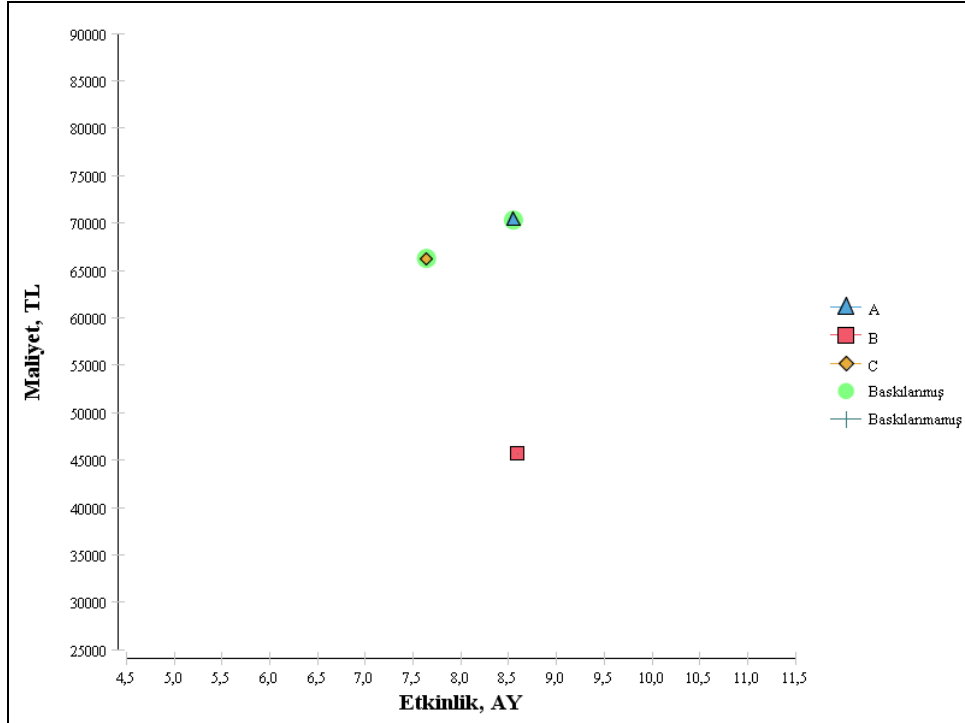
Şekil 4.13. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (2/71)



Şekil 4.14. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (2/9394)



Şekil 4.15. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (2/2)



Şekil 4.16. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (2/410)

Tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olduğu ve tedavi başarısının da yüksek olduğu bir model (A:0,90; B:0,90 ve C:0,90) oluşturulan ikinci çalışmada yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 3650 modelde genişletilmiş baskınlık, 4385 modelde baskınlık ve 1965 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.4 ve Şekil 4.17).

Genişletilmiş baskınlık görülen 3650 modelden 3614 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken sadece 36 modelde A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

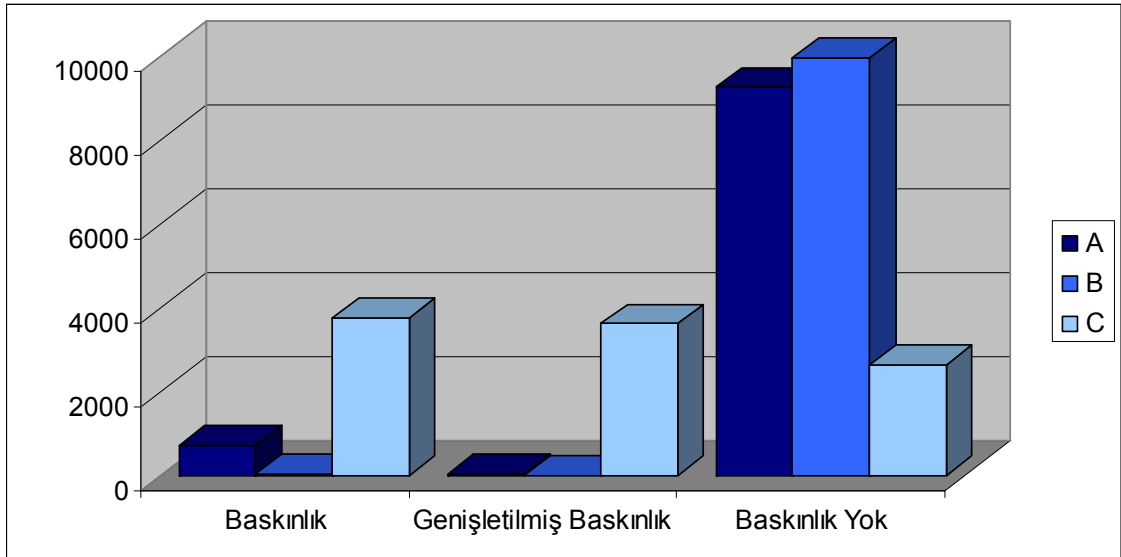
Bu çalışmada aynı modelde aynı anda iki tedavi yönteminin birden baskılandığı 88 model ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tedavi yöntemi bazında bakıldığında toplamda 4473 baskınlık olduğu gözlenmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan toplam 4473 baskılıktan 3759 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, 696 modelde B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı ve geriye kalan 18 modelde ise A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 3759 baskılıktan 2782 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada olduğu, diğer 977 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir. A tedavisinde gözlenen 696 baskılıktan sadece 12 tanesinde A tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen baskılanmış durumdayken, diğer 684 modelde ise A tedavisi maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi durumunda yer almıştır. B tedavisinin baskılandığı 18 modelin tamamında ise B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır.

Aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 1965 modele ek olarak, baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olan modellerde baskın durumda olma sayıları da dikkate alındığında her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9268 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi sadece 18 modelde baskılandığından 9982 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. C tedavisi ise en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi

yöntemi olduğundan sadece 2627 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.4. Çalışma 2’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları (Tedavi yanıt oranları A:0,90; B:0,90 ve C:0,90)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|----------------|---------------------|--------------------|-------------------------|---------------|
| A | 12 | 684 | 36 | 9268 |
| B | 18 | 0 | 0 | 9982 |
| C | 2782 | 977 | 3614 | 2627 |
| Toplam | 2812 | 1661 | 3650 | 1965 |
| | 4473 (4385 + 88) | | | |



Şekil 4.17. Çalışma 2’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

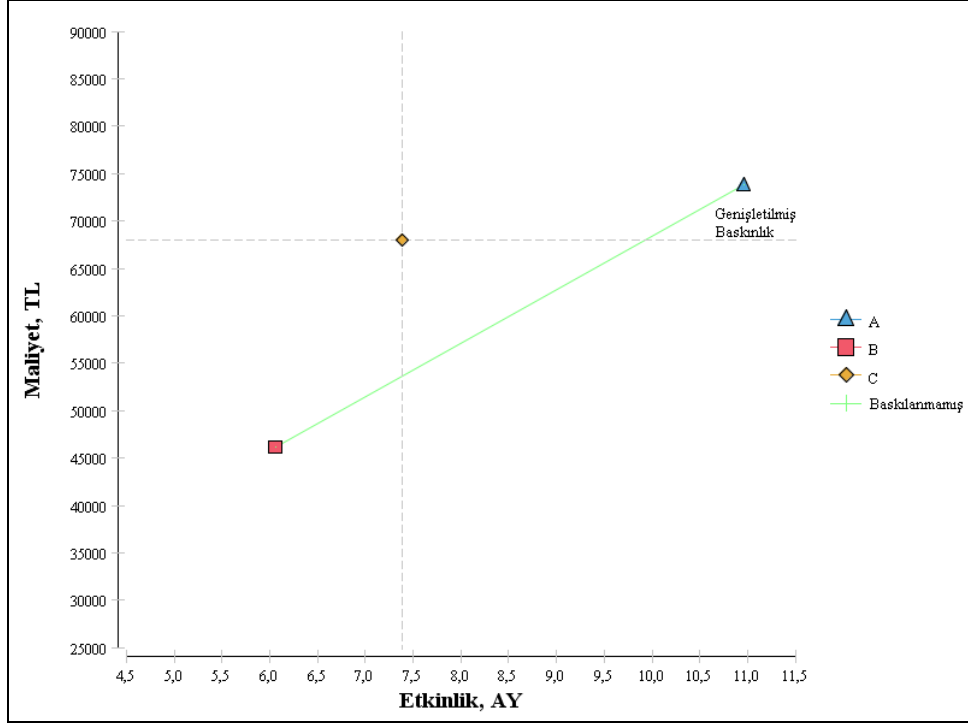
4.1.3. Çalışma 3 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,80; B:0,80 ve C:0,80)

Tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olduğu ve tedavi başarısının yine yüksek olduğu bir model (A:0,80; B:0,80 ve C:0,80) olan üçüncü çalışmadaki modellerin büyük çoğunluğunda baskınlık ve genişletilmiş baskınlık ortaya çıkarken, bunlara kıyasla daha az sayıda hiçbir baskınlığın olmadığı model gözlenmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.5'te verilmiştir.

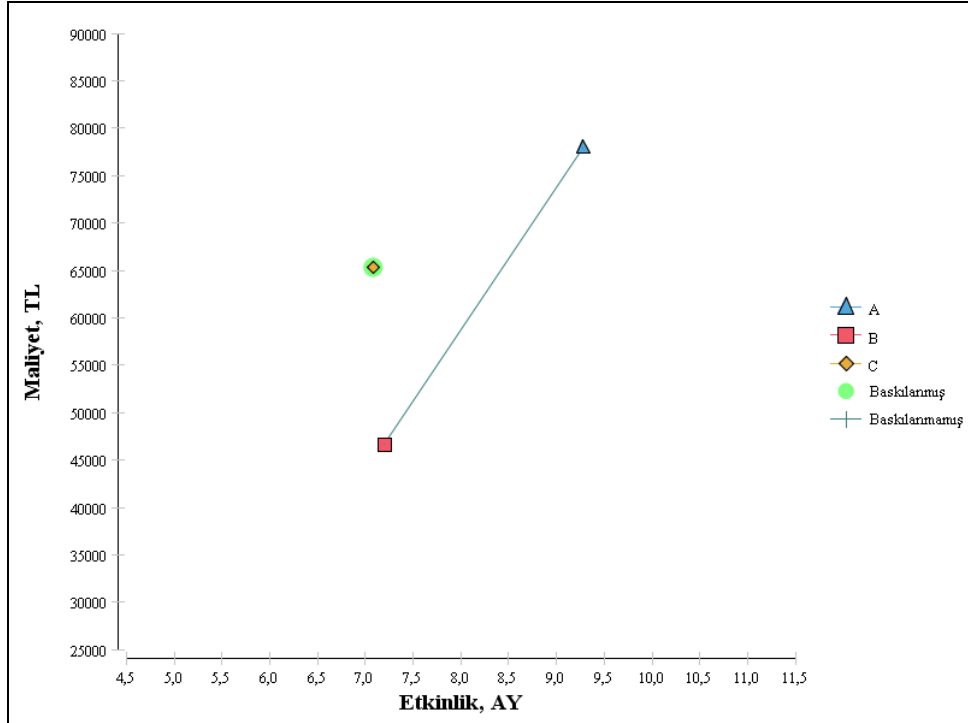
Maliyet-etkinlik analizleri sonucunda ortaya çıkan farklı baskınlık durumlarına ait örnek grafiklerden Şekil 4.18'de C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.19'da C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı modellerden birer örnek görülmektedir. Şekil 4.20'da yine C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.21'de nadir görülen modellerden biri olan A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modellerden bir örnek yer almaktadır. Bu durum 10000 denemede sadece 20 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.22'de A tedavisinin baskılandığı, B ve C tedavilerinin baskın olduğu ve A tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 denemede sadece 4 kez gözlenmiştir. Şekil 4.23'te yine A tedavisinin B ve C tedavileri tarafından baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum da yine nadir olarak 10000 deneme için 449 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.24'te beklenmeyen bir sonuç olarak ortaya çıkan B tedavisinin baskılandığı, A ve C tedavilerinin baskın hale geldiği bir model örneği yer almaktadır. Bu modelde B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır ve bu durum sadece 1 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.25'te hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir. Son olarak Şekil 4.26'da ise B tedavisinin aynı anda hem A hem de C tedavilerini baskıladığı, maliyet bakımından C tedavisinin ikinci sırada ve A tedavisinin de üçüncü sırada yer aldığı ve 10000 denemede sadece 20 kez gözlenen modellerden bir örnek verilmiştir.

Çizelge 4.5. Çalışma 3’te gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,80; B:0,80 ve C:0,80)

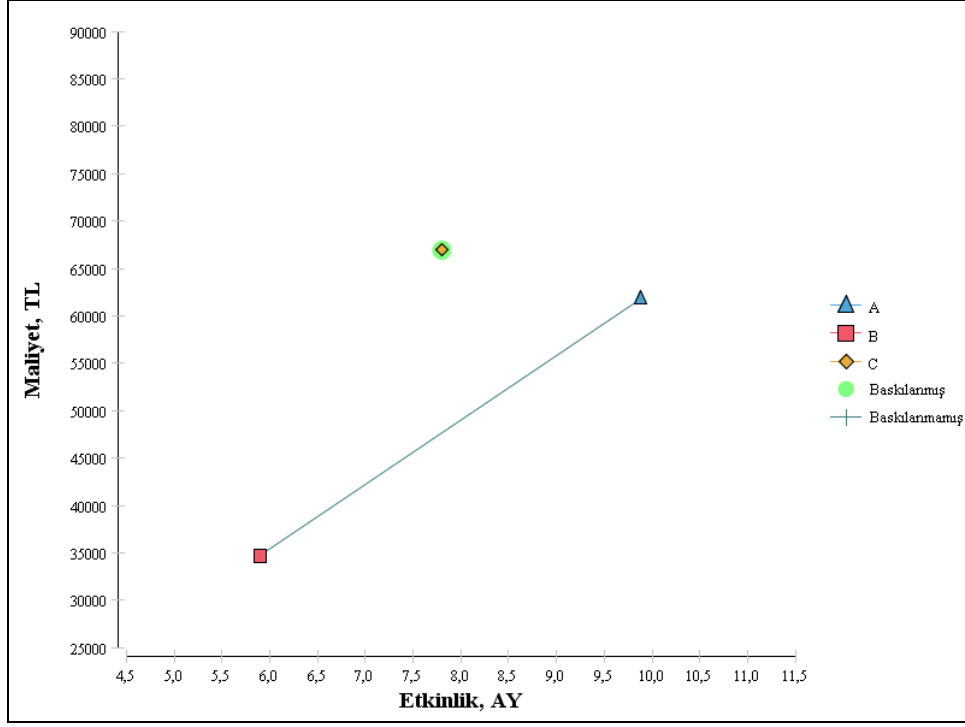
| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|------|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 12 | 7629,96 | 46157,72 | 6,05 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 9247,63 | 68001,89 | 7,35 | 21844,17 | 1,30 | 16752,86 | C (GB) |
| | 6709,99 | 73799,54 | 11,00 | 5797,64 | 3,65 | 1590,57 | A |
| 61 | 6498,98 | 46635,26 | 7,18 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 9221,40 | 65316,47 | 7,08 | 18681,21 | -0,09 | -201650,09 | C (B) |
| | 8419,83 | 77939,96 | 9,26 | 31304,70 | 2,08 | 15043,57 | A |
| 85 | 5898,63 | 34690,19 | 5,88 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 6281,30 | 61799,00 | 9,84 | 27108,80 | 3,96 | 6849,97 | A |
| | 8560,74 | 66914,93 | 7,82 | 5115,94 | -2,02 | -2530,05 | C (B) |
| 1484 | 6321,48 | 47036,91 | 7,44 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7757,26 | 66703,44 | 8,60 | 19666,53 | 1,16 | 16982,68 | A (GB) |
| | 7776,57 | 68019,36 | 8,75 | 1315,92 | 0,15 | 8899,96 | C |
| 2796 | 5768,22 | 46259,29 | 8,02 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7468,07 | 59854,64 | 8,01 | 13595,35 | 0,00 | -2752294,61 | A (B) |
| | 8258,56 | 66672,07 | 8,07 | 20412,78 | 0,05 | 382242,31 | C |
| 346 | 5992,47 | 36448,67 | 6,08 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 8316,80 | 69372,57 | 8,34 | 32923,90 | 2,26 | 14575,52 | C |
| | 9989,09 | 80934,88 | 8,10 | 11562,31 | -0,24 | -48391,85 | A (B) |
| 649 | 5482,25 | 47538,30 | 8,67 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 6761,74 | 48379,77 | 7,15 | 841,47 | -1,52 | -554,92 | B (B) |
| | 7627,72 | 73683,22 | 9,66 | 26144,92 | 0,99 | 26445,75 | A |
| 2 | 6153,42 | 38610,14 | 6,27 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7638,89 | 60811,26 | 7,96 | 22201,12 | 1,69 | 13166,59 | C |
| | 8905,49 | 78871,58 | 8,86 | 18060,32 | 0,90 | 20161,94 | A |
| 510 | 4794,86 | 38601,23 | 8,05 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 9797,82 | 62894,24 | 6,42 | 24293,01 | -1,63 | -14891,40 | C (B) |
| | 9619,26 | 75705,85 | 7,87 | 37104,62 | -0,18 | -205780,98 | A (B) |



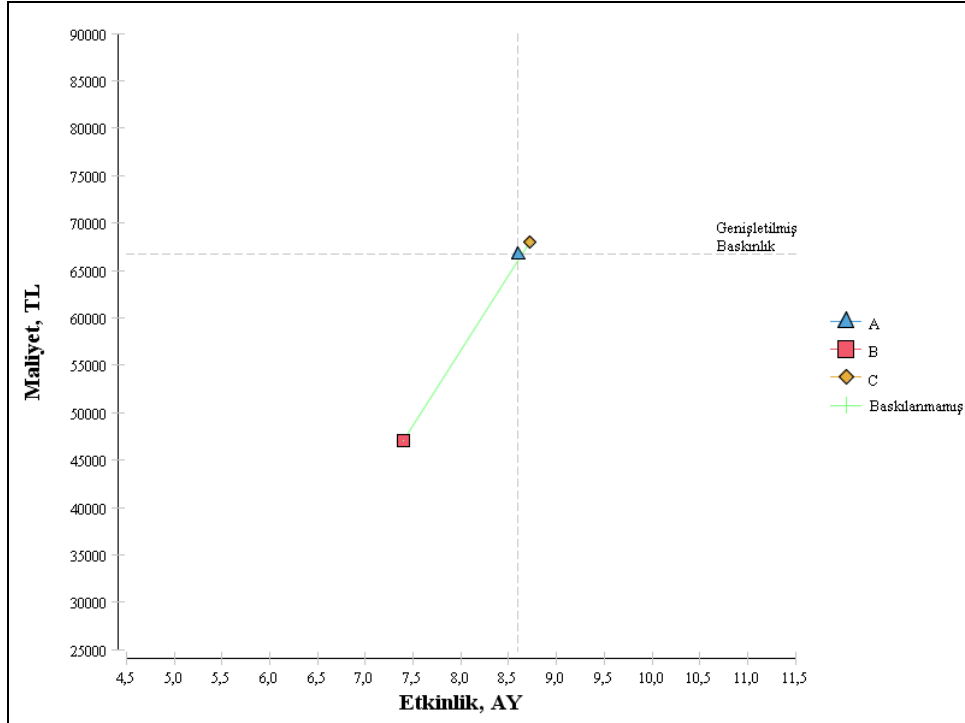
Şekil 4.18. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (3/12)



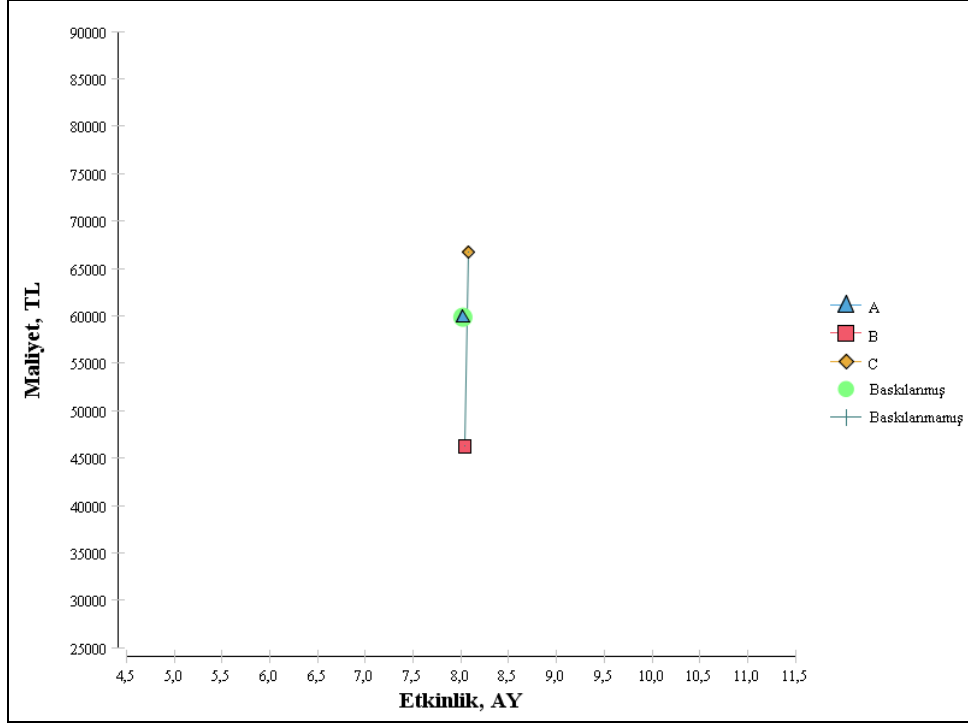
Şekil 4.19. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (3/61)



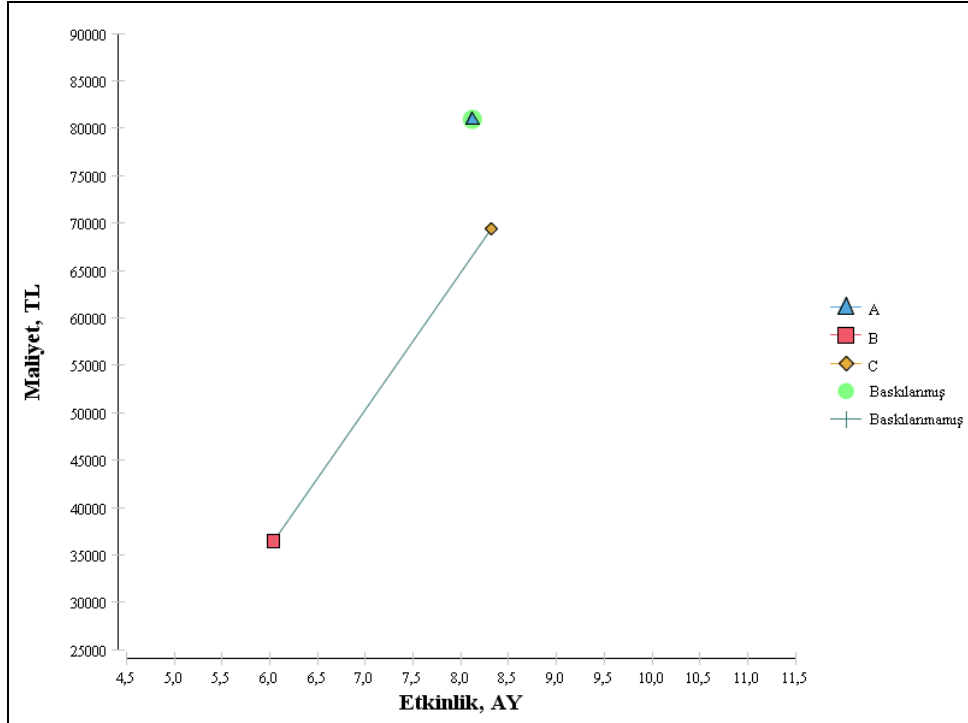
Şekil 4.20. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (3/85)



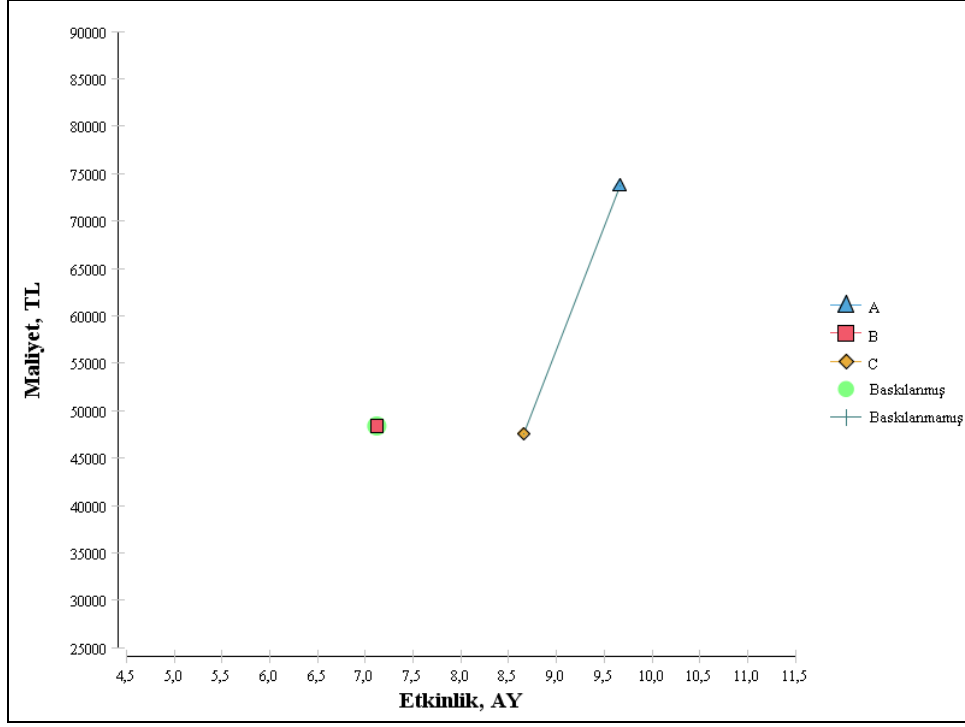
Şekil 4.21. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (3/1484)



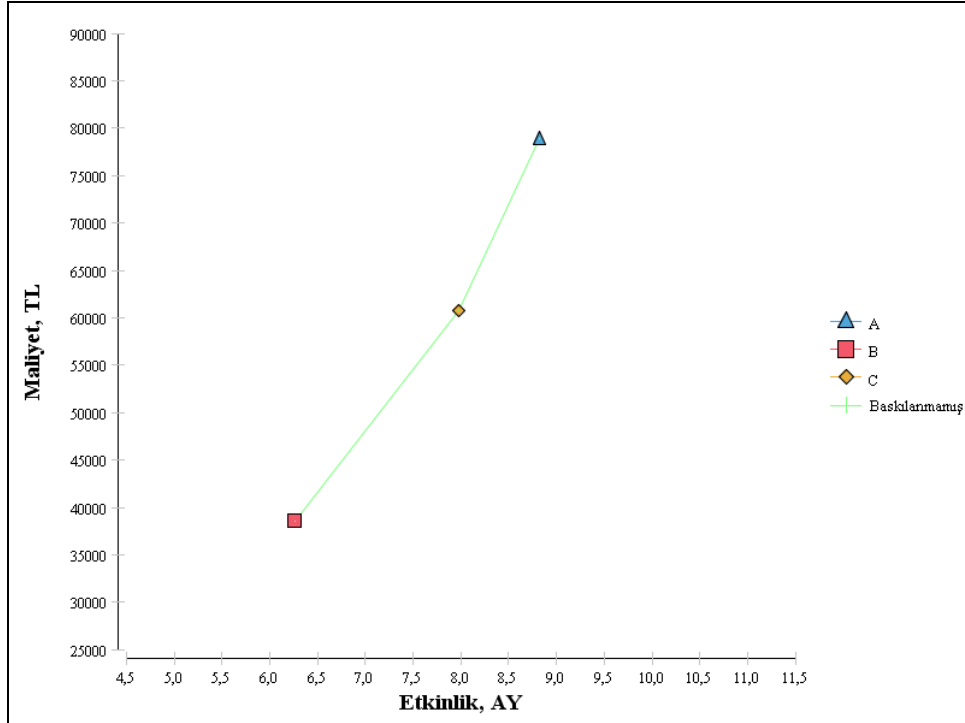
Şekil 4.22. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (3/2796)



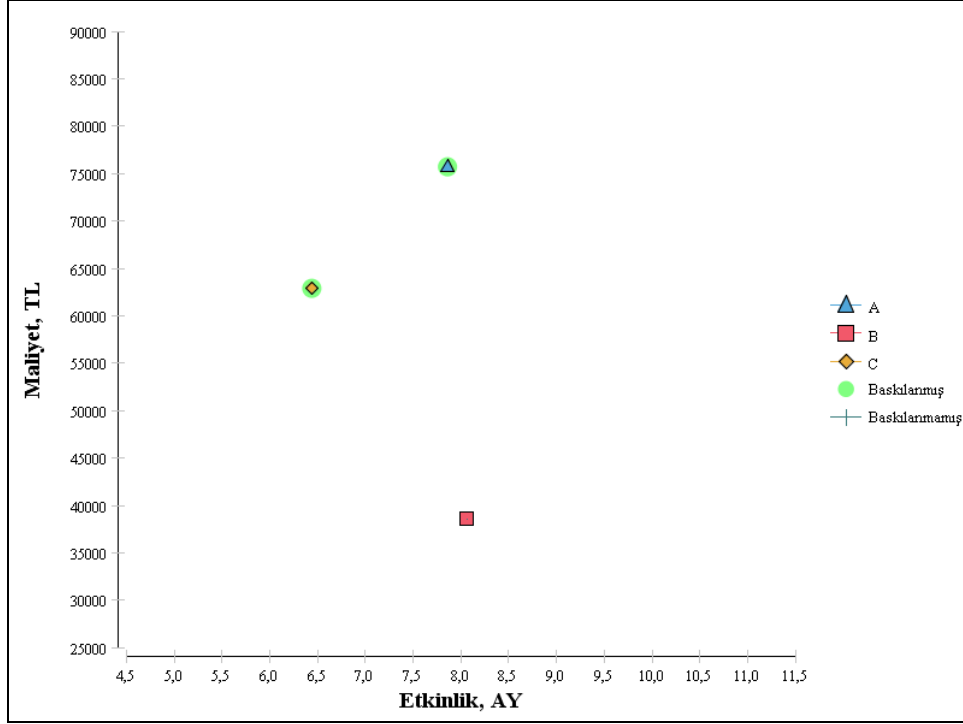
Şekil 4.23. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (3/346)



Şekil 4.24. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (3/649)



Şekil 4.25. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (3/2)



Şekil 4.26. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (3/510)

Tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olduğu ve tedavi başarısının da yine yüksek olduğu bir model (A:0,80; B:0,80 ve C:0,80) oluşturulan üçüncü çalışmada yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 4178 modelde genişletilmiş baskınlık, 3737 modelde baskınlık ve 2085 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.6 ve Şekil 4.27).

Genişletilmiş baskınlık görülen 4178 modelden 4158 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken sadece 20 modelde A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

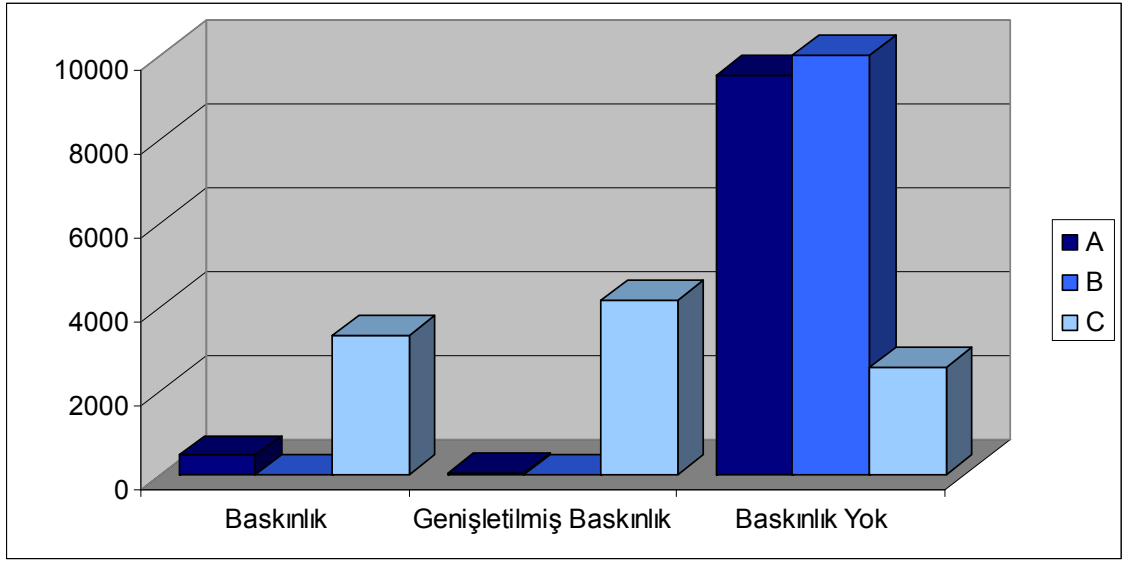
Bu çalışmada aynı modelde iki tedavi yönteminin birden baskılandığı 20 model ortaya çıktığından tedavi yöntemi bazında bakıldığında 3757 baskınlık olduğu gözlenmektedir. Bu 3757 baskınlıktan 3303 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, 453 modelde B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı ve sadece 1 modelde ise A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılandığı tespit edilmiştir. C tedavisinde gözlenen 3303 baskınlıktan 2620 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada olmasına rağmen baskılandığı, 683 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi

olarak üçüncü sırada yer aldığı gözlenmiştir. A tedavisinde gözlenen 453 baskınlıktan sadece 4 tanesinde A tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen baskılanmış, diğer 449 modelde ise A tedavisi maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olmuştur. B tedavisinin baskılandığı 1 modelde ise B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır.

Modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olduğu durumlarda, her bir tedavi yönteminin baskın tedavi yöntemlerinden biri olma durumuna göre, aynı modelde üç tedavi yönteminin de maliyet-etkin kabul edildiği 2085 modele ek olarak her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9527 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi sadece 1 modelde baskılandığından yapılan 10000 denemeden 9982 tanesinde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olduğu tespit edilmiştir. C tedavisi ise bu çalışmada da en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan tüm modeller içinde 2539 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.6. Çalışma 3’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları
(Tedavi yanıt oranları A:0,80; B:0,80 ve C:0,80)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A | 4 | 449 | 20 | 9527 |
| | 453 | | | |
| B | 1 | 0 | 0 | 9999 |
| | 1 | | | |
| C | 2620 | 683 | 4158 | 2539 |
| | 3303 | | | |
| Toplam | 2625 | 1132 | 4178 | 2085 |
| | 3757 (3737 + 20) | | | |



Şekil 4.27. Çalışma 3’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

4.1.4. Çalışma 4 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,70; B:0,70 ve C:0,70)

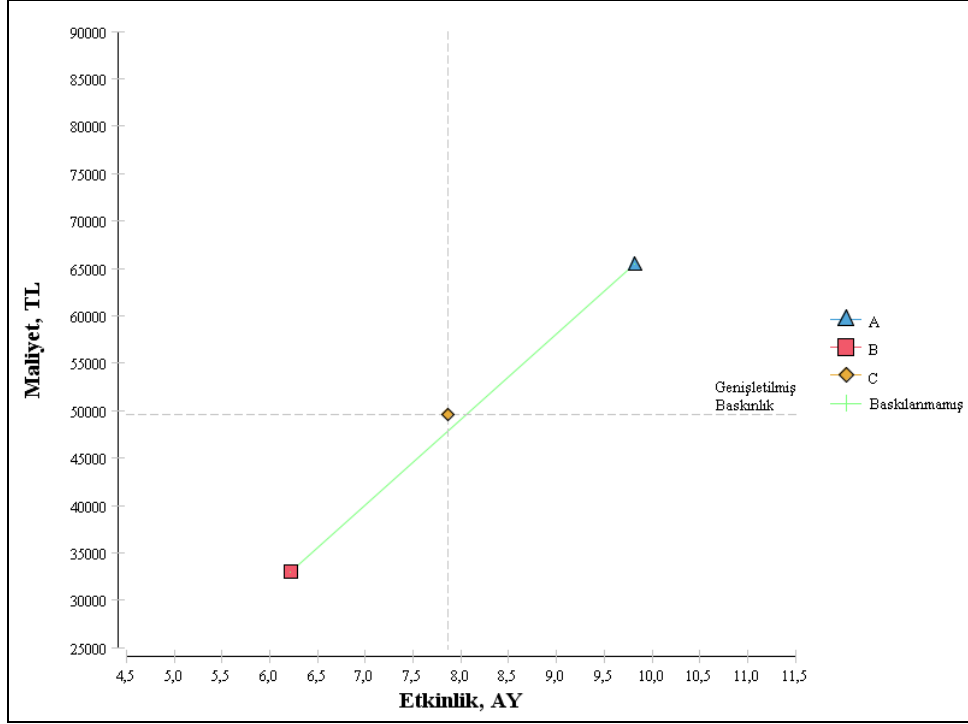
Tedavi yanıt oranlarının tüm tedavi yöntemleri için eşit olduğu ve tedavi başarısının orta düzeyde olduğu bir model (A:0,70; B:0,70 ve C:0,70) olan dördüncü çalışmadaki modellerin yine büyük çoğunluğunda baskınlık ve genişletilmiş baskınlık ortaya çıkarken, daha az sayıda hiçbir baskınlığın olmadığı model gözlenmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.7’de verilmiştir.

Dördüncü çalışmada karşılaşılan farklı durumlara ait maliyet-etkinlik analizleri grafiklerinden Şekil 4.28’de C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.29’da C tedavisinin baskılandığı modellerden birer örnek görülmektedir. Her iki modelde de C tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır. Şekil 4.30’da yine C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.31’de A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı ve çok az ortaya çıkan modellerden bir örnek yer almaktadır. Bu durum 10000 denemede sadece 7 kez gözlenmiştir. Şekil 4.32’de B ve C tedavilerinin baskın olduğu, A tedavisinin baskılandığı ve A tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı

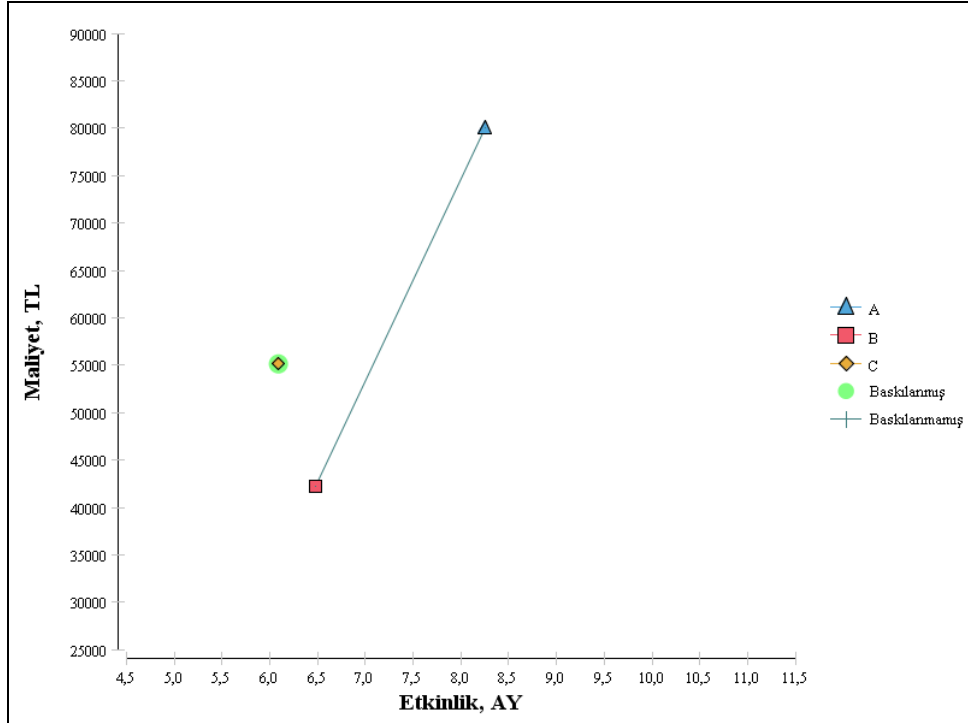
bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 denemede 238 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.33'te hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir. Son olarak Şekil 4.34'te ise B tedavisinin aynı anda hem A hem de C tedavilerini baskıladığı, maliyet bakımından C tedavisinin ikinci sırada ve A tedavisinin de üçüncü sırada yer aldığı ve 10000 denemede sadece 1 kez ortaya çıkan model verilmiştir.

Çizelge 4.7. Çalışma 4'te gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,70; B:0,70 ve C:0,70)

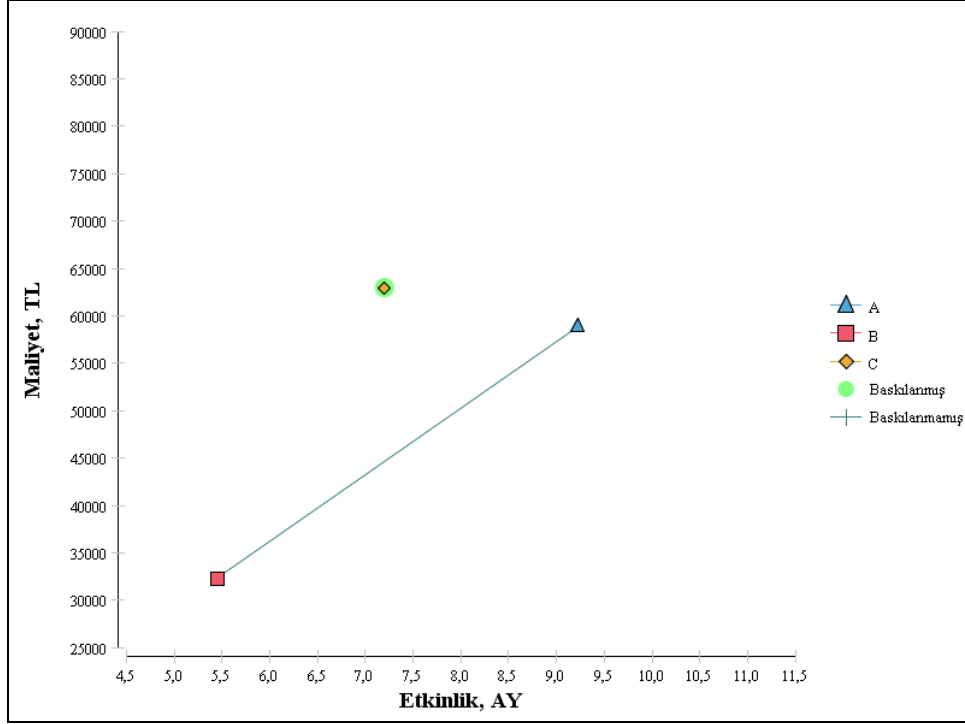
| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|------|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 5 | 5332,24 | 33032,15 | 6,19 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 6290,09 | 49635,93 | 7,89 | 16603,78 | 1,70 | 9787,98 | C (GB) |
| | 6655,46 | 65401,98 | 9,83 | 15766,05 | 1,94 | 8144,96 | A |
| 4 | 6520,28 | 42216,69 | 6,47 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 9072,16 | 55136,64 | 6,08 | 12919,94 | -0,40 | -32534,62 | C (B) |
| | 9737,49 | 80006,99 | 8,22 | 37790,29 | 1,74 | 21697,25 | A |
| 85 | 5947,97 | 32300,55 | 5,43 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 6414,82 | 58877,09 | 9,18 | 26576,54 | 3,75 | 7091,30 | A |
| | 8722,84 | 62970,43 | 7,22 | 4093,34 | -1,96 | -2089,23 | C (B) |
| 4578 | 6456,59 | 34476,81 | 5,34 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7754,54 | 59548,14 | 7,68 | 25071,33 | 2,34 | 10717,27 | A (GB) |
| | 7727,58 | 62917,28 | 8,14 | 3369,15 | 0,46 | 7280,12 | C |
| 346 | 6004,49 | 33632,47 | 5,60 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 8371,81 | 64917,59 | 7,75 | 31285,12 | 2,15 | 14530,35 | C |
| | 10077,87 | 77223,86 | 7,66 | 12306,27 | -0,09 | -134365,26 | A (B) |
| 9 | 7298,18 | 39180,47 | 5,37 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8027,73 | 56430,49 | 7,03 | 17250,02 | 1,66 | 10385,82 | C |
| | 8984,44 | 76851,43 | 8,55 | 20420,94 | 1,52 | 13396,10 | A |
| 3191 | 5589,64 | 41884,41 | 7,49 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 8699,68 | 57159,12 | 6,57 | 15274,71 | -0,92 | -16549,61 | C (B) |
| | 9274,48 | 68893,21 | 7,43 | 27008,80 | -0,06 | -415774,68 | A (B) |



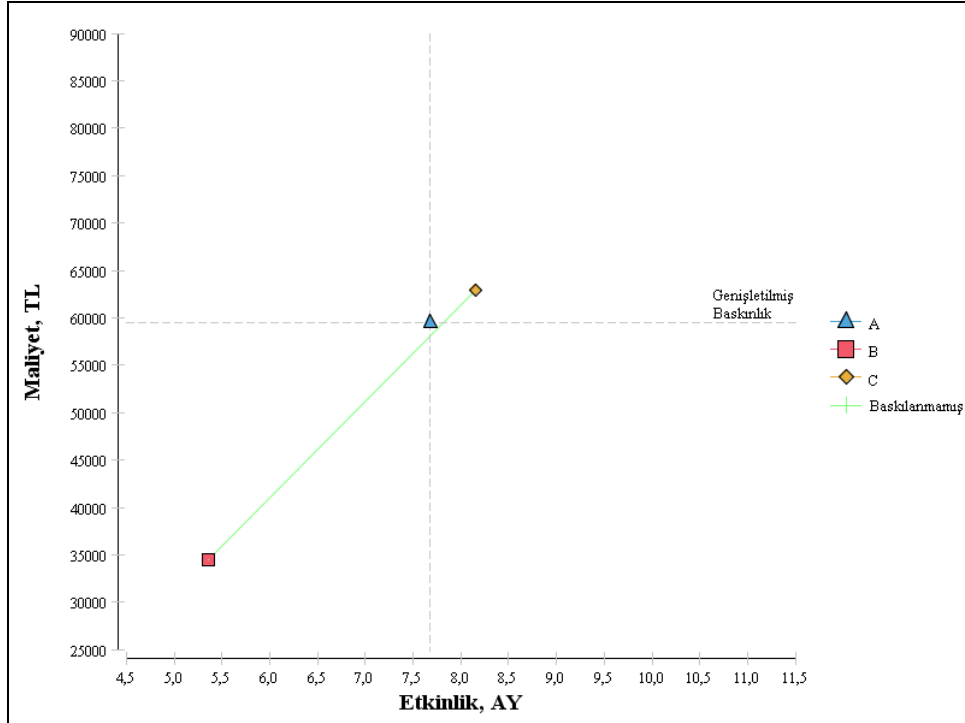
Şekil 4.28. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (4/5)



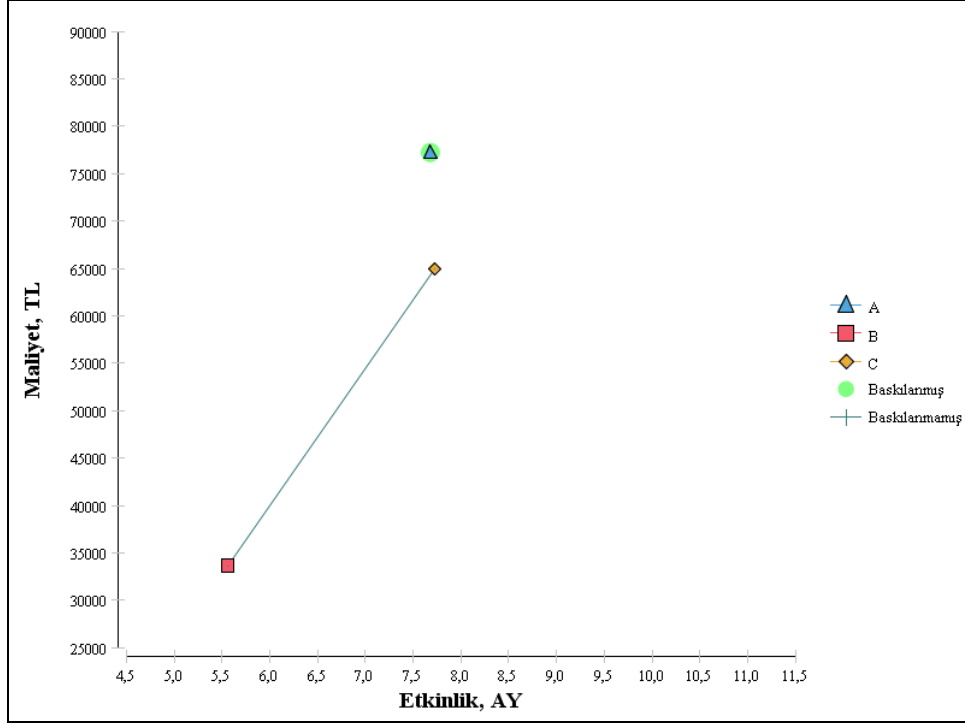
Şekil 4.29. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (4/4)



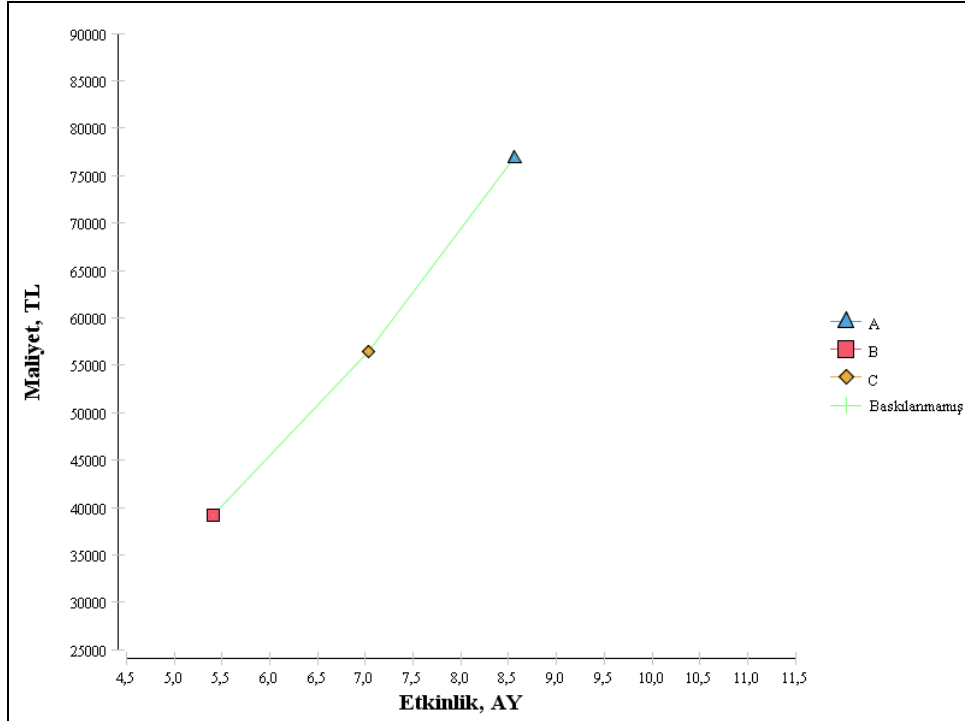
Şekil 4.30. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (4/85)



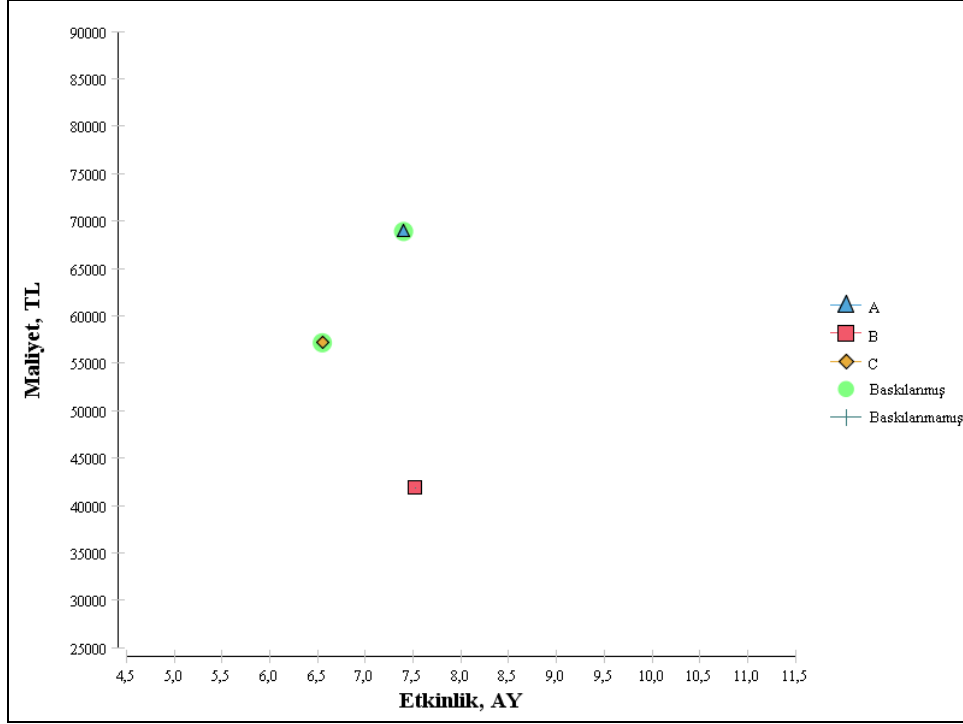
Şekil 4.31. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (4/4578)



Şekil 4.32. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (4/346)



Şekil 4.33. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (4/9)



Şekil 4.34. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (4/3191)

Dördüncü çalışmada, yine tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olduğu ve tedavi başarısının da orta düzeyde olduğu bir model (A:0,70; B:0,70 ve C:0,70) oluşturulmuş ve maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 4810 modelde genişletilmiş baskınlık, 3025 modelde baskınlık ve 2165 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.8 ve Şekil 4.35).

Genişletilmiş baskınlık görülen 4810 modelden 4803 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken sadece 7 modelde A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

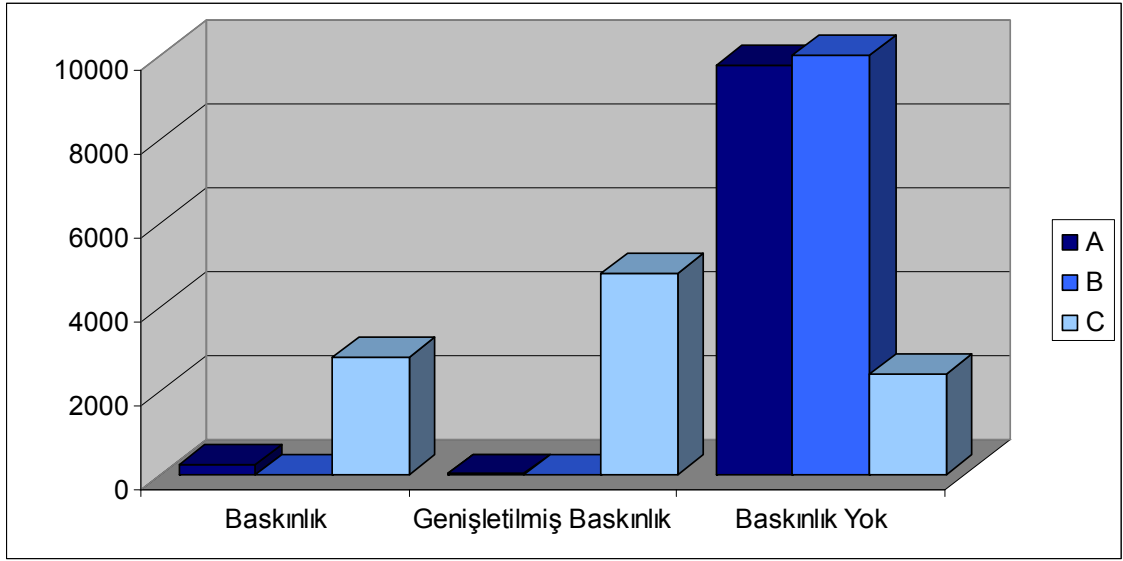
Bu çalışmada aynı modelde iki tedavi yönteminin birden baskılandığı sadece 1 model ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tedavi yöntemi bazında bakıldığında 3026 baskınlık olduğu gözlenmektedir. Bu 3026 baskınlıktan 2788 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, geriye kalan 238 modelde B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 2788 baskınlıktan 2383 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen A ve B tedavileri baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, diğer 405 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi

yöntemi olarak üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir. A tedavisinde gözlenen 238 baskınlığın tamamında A tedavisi maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi durumundadır.

Aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 2165 modele ek olarak, baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olan modellerde baskın durumda olma sayıları da dikkate alındığında her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9755 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi sadece hiçbir modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık durumunda kalmadığından yapılan tüm 10000 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. C tedavisi ise en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 2409 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.8. Çalışma 4’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları
(Tedavi yanıt oranları A:0,70; B:0,70 ve C:0,70)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A | 0 | 238 | 7 | 9755 |
| | 238 | | | |
| B | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| | 0 | | | |
| C | 2383 | 405 | 4803 | 2409 |
| | 2788 | | | |
| Toplam | 2383 | 643 | 4810 | 2165 |
| | 3026 (3025 + 1) | | | |



Şekil 4.35. Çalışma 4’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

4.1.5. Çalışma 5 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,60; B:0,60 ve C:0,60)

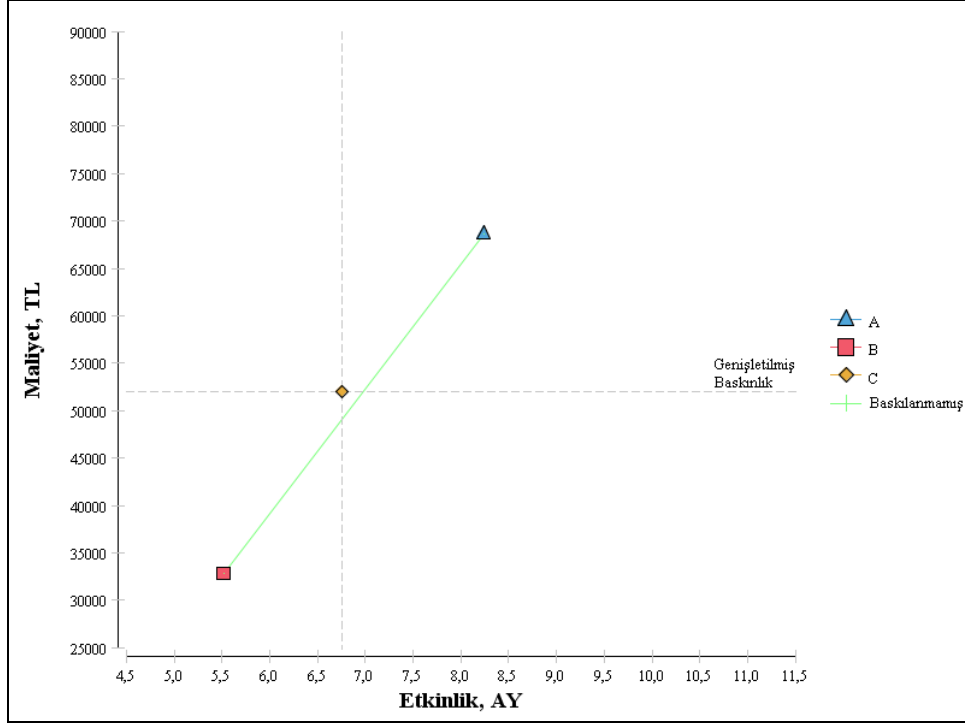
Beşinci çalışma olarak planlanan çalışmada tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olduğu ve tedavi başarısının orta düzeyde sayılabileceği bir model (A:0,60; B:0,60 ve C:0,60) oluşturulmuştur. Bu çalışma için yapılan 10000 denemede, modellerin büyük çoğunluğunda genişletilmiş baskınlık ortaya çıkarken, buna kıyasla daha az sayıda baskınlık ve hiçbir baskınlığın olmadığı model gözlenmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.9’da verilmiştir.

Beşinci çalışmada yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda farklı şekillerde ortaya çıkan baskınlık durumlarına ait örneklerden Şekil 4.36’da C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.37’de ise C tedavisinin tamamen baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı modellerden birer örnek görülmektedir. Şekil 4.38’de yine C tedavisinin baskılandığı ve bu kez modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak, maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği verilmiştir. Şekil 4.39’da A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı bir model yer almaktadır. Bu model, yapılan 10000 denemenin içinde sadece bir kez ortaya

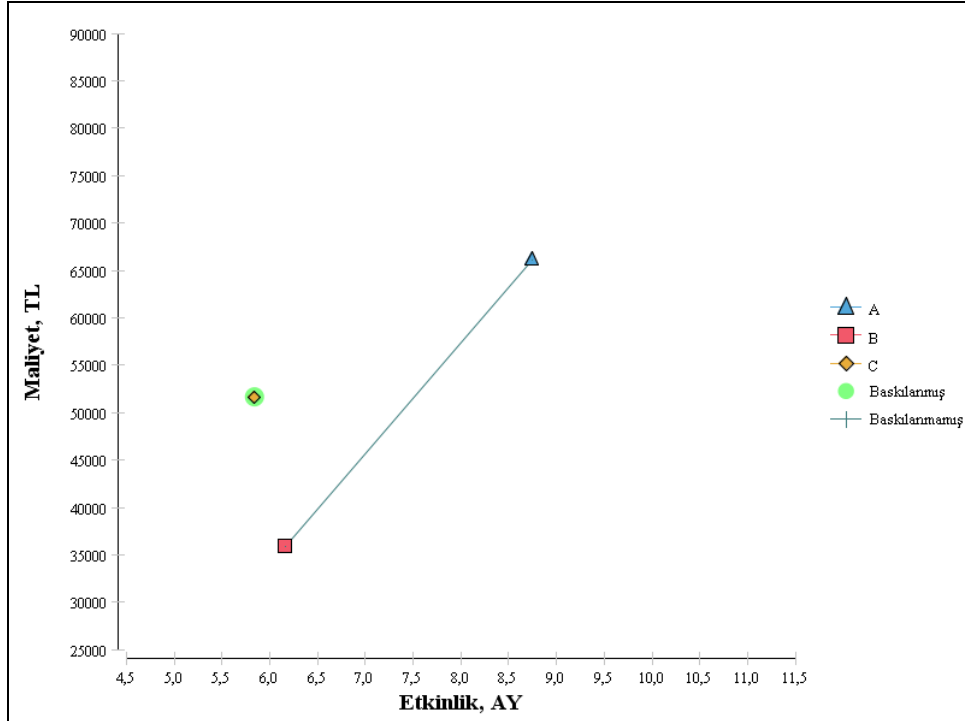
çıkıştır. Şekil 4.40'ta ise A tedavisinin baskılandığı, B ve C tedavilerinin baskın olduğu ve A tedavisinin modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olup maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 denemede sadece 134 kez ortaya çıkmıştır. Bu çalışma için farklı şekilde ortaya çıkan baskınlık durumlarına son örnek olarak, Şekil 4.41'de hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tüm tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir.

Çizelge 4.9. Çalışma 5'te gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,60; B:0,60 ve C:0,60)

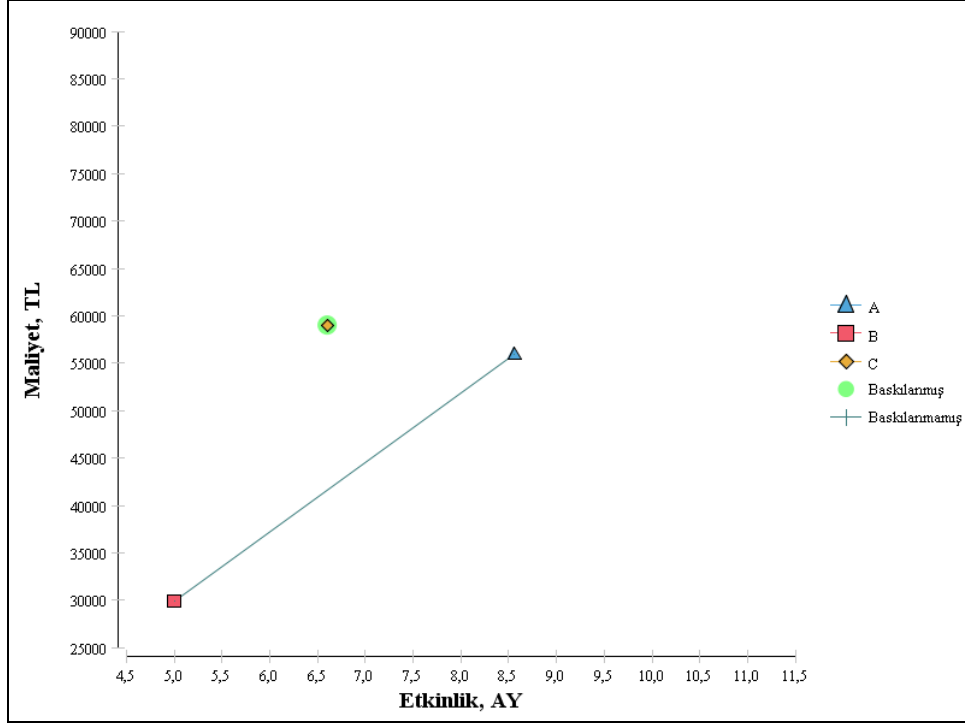
| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|------|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 2 | 5923,49 | 32832,46 | 5,54 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7722,72 | 52037,99 | 6,74 | 19205,52 | 1,20 | 16064,36 | C (GB) |
| | 8299,49 | 68645,93 | 8,27 | 16607,94 | 1,53 | 10835,02 | A |
| 6 | 5848,14 | 35945,60 | 6,15 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8835,89 | 51668,72 | 5,85 | 15723,12 | -0,30 | -52603,12 | C (B) |
| | 7590,07 | 66144,89 | 8,71 | 30199,29 | 2,57 | 11759,14 | A |
| 85 | 6006,23 | 29910,91 | 4,98 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 6569,04 | 55955,19 | 8,52 | 26044,27 | 3,54 | 7361,23 | A |
| | 8914,18 | 59025,92 | 6,62 | 3070,74 | -1,90 | -1619,21 | C (B) |
| 4578 | 6411,45 | 31782,13 | 4,96 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7833,60 | 57496,42 | 7,34 | 25714,28 | 2,38 | 10792,43 | A (GB) |
| | 7718,05 | 58353,06 | 7,56 | 856,64 | 0,22 | 3878,32 | C |
| 641 | 4841,92 | 31887,90 | 6,59 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7214,18 | 53866,56 | 7,47 | 21978,67 | 0,88 | 24948,40 | C |
| | 7478,30 | 55286,07 | 7,39 | 1419,50 | -0,07 | -19210,32 | A (B) |
| 11 | 6706,06 | 35553,27 | 5,30 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7390,90 | 53486,17 | 7,24 | 17932,90 | 1,94 | 9267,18 | C |
| | 8590,97 | 71388,94 | 8,31 | 17902,77 | 1,07 | 16684,66 | A |



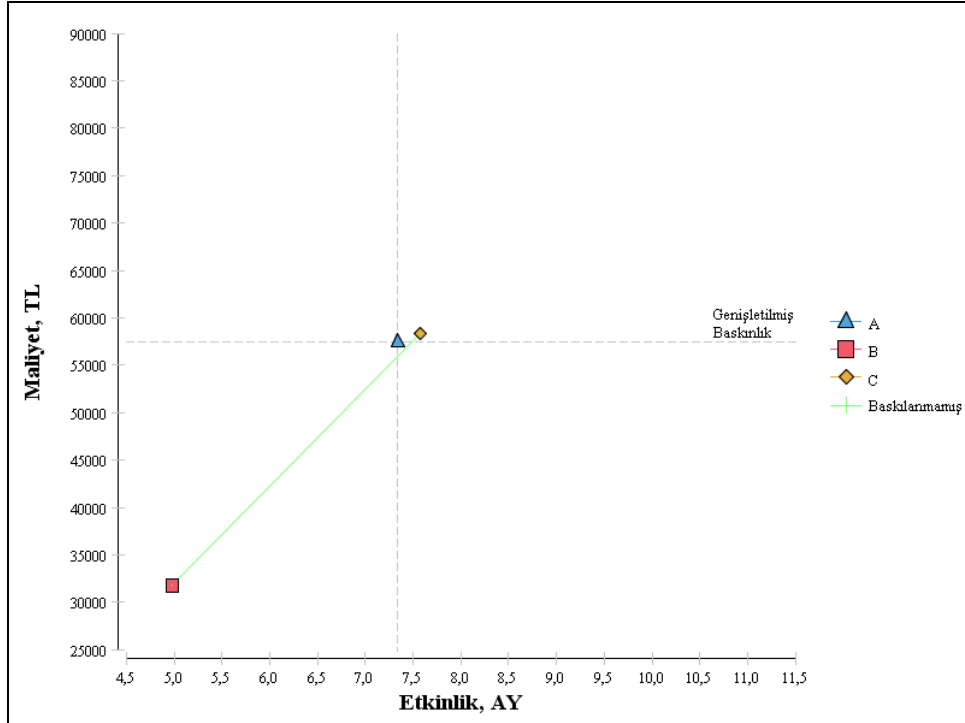
Şekil 4.36. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (5/2)



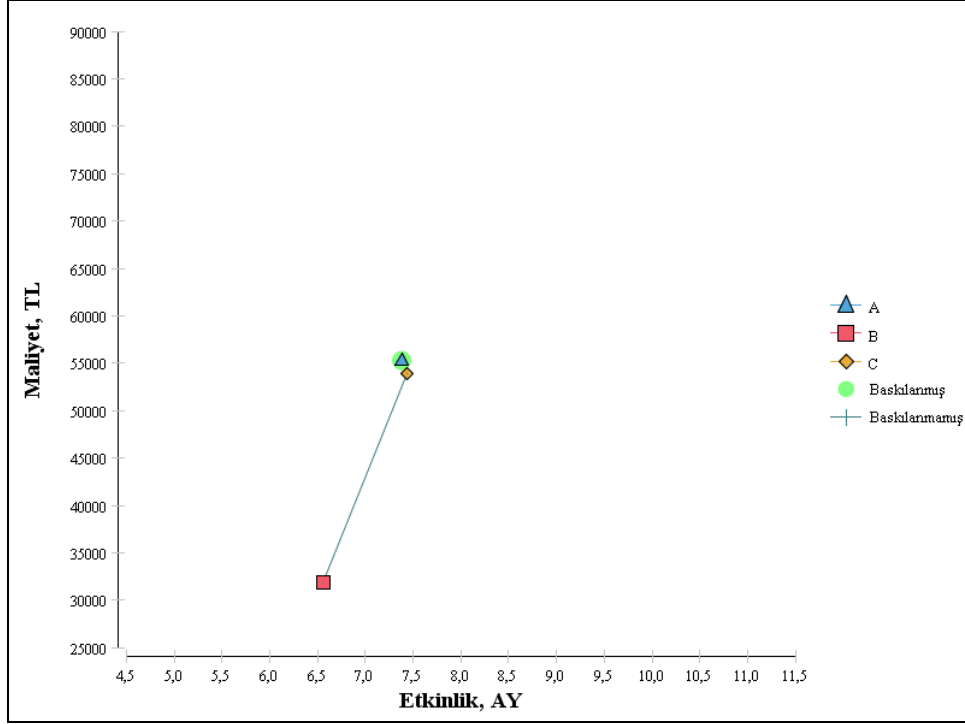
Şekil 4.37. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (5/6)



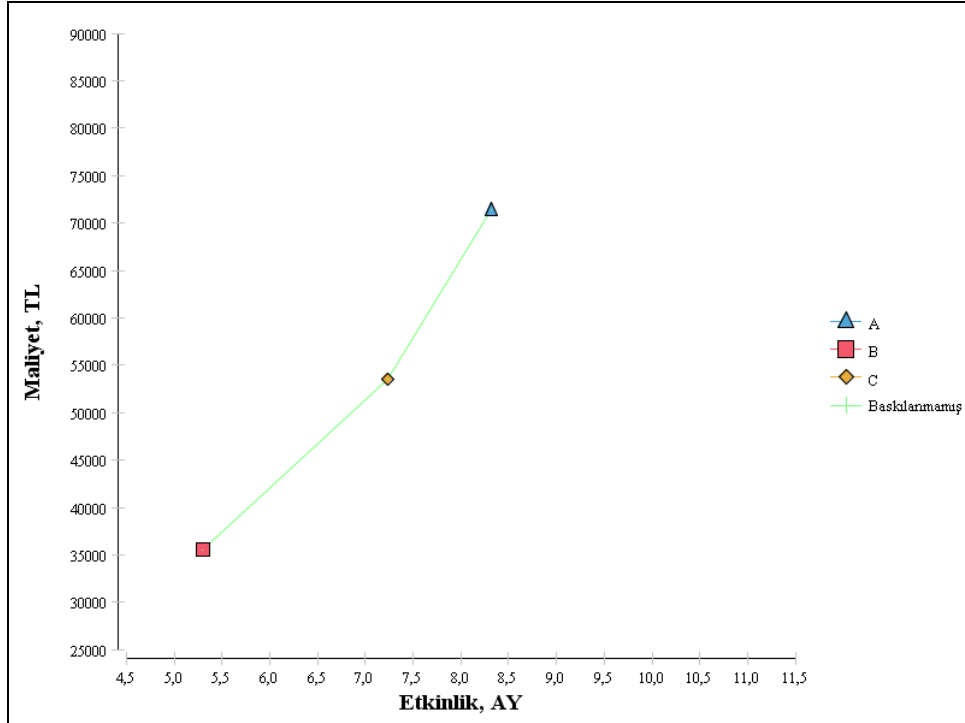
Şekil 4.38. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (5/85)



Şekil 4.39. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (5/4578)



Şekil 4.40. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (5/641)



Şekil 4.41. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (5/11)

Tedavi yanıt oranlarının eşit düzeyde olduğu bir başka çalışma olan beşinci çalışmada, her bir tedavi yöntemi için tedavi başarısı oranlarının orta düzeyde olduğu bir model (A:0,60; B:0,60 ve C:0,60) oluşturulmuştur. Bu çalışmada yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 5502 modelde genişletilmiş baskınlık, 2375 modelde baskınlık ve 2123 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.10 ve Şekil 4.42).

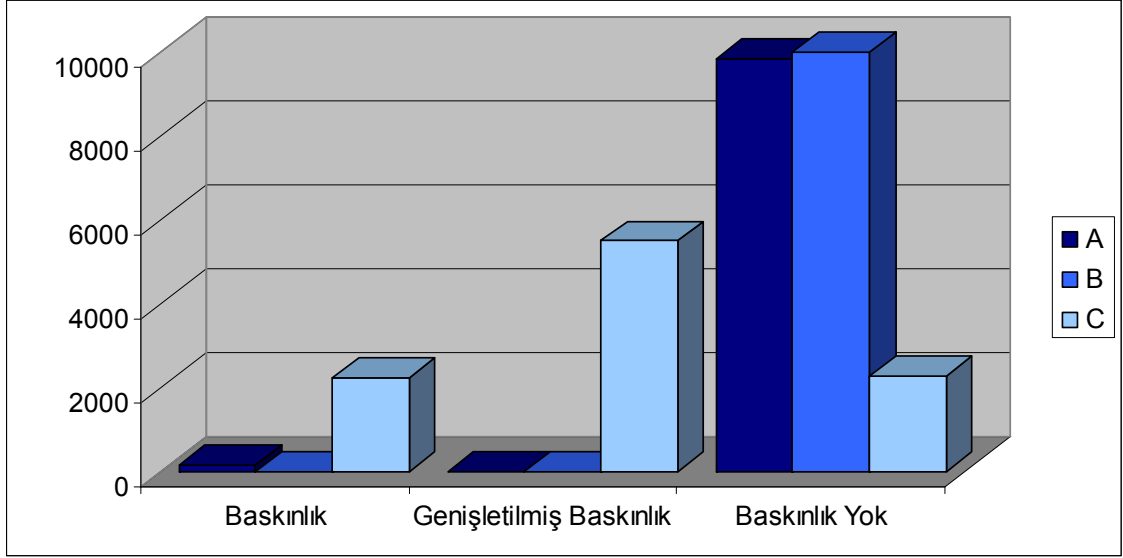
Çizelge 4.10. Çalışma 5’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları
(Tedavi yanıt oranları A:0,60; B:0,60 ve C:0,60)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A | 0 | 134 | 1 | 9865 |
| | 134 | | | |
| B | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| | 0 | | | |
| C | 2056 | 185 | 5501 | 2258 |
| | 2241 | | | |
| Toplam | 2056 | 319 | 5502 | 2123 |
| | 2375 | | | |

Genişletilmiş baskınlık görülen 5502 modelden 5501 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken sadece 1 modelde A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

Tedavi yöntemlerinden birinin baskılandığı 2375 modelden 2241 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, geriye kalan 134 modelde ise B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 2241 baskınlıktan 2056 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen baskılandığı, diğer 185 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak maliyet

bakımından üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir. A tedavisinde gözlenen baskınlıkların tamamında ise A tedavisi maliyet bakımından o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi durumundadır.



Şekil 4.42. Çalışma 5’te baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

Modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olduğu durumlarda, her bir tedavi yönteminin baskın tedavi yöntemlerinden biri olma durumu olduğundan aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 2123 modele ek olarak her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9865 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığından yapılan 10000 denemenin tamamında maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. C tedavisi ise en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 2258 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

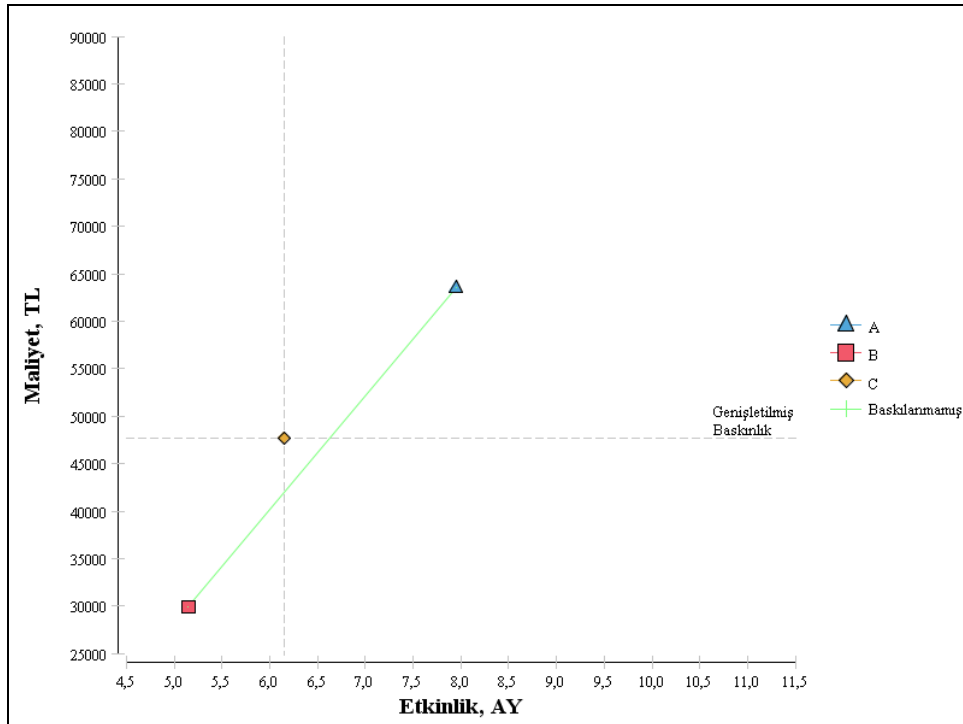
4.1.6. Çalışma 6 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,50; B:0,50 ve C:0,50)

Tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olarak alındığı son çalışmada, tedavi başarılarının düşük olarak dikkate alındığı bir model (A:0,50; B:0,50 ve C:0,50) oluşturulmuştur. Altıncı çalışmadaki bu modellerin oldukça büyük bir çoğunluğunda genişletilmiş baskınlık gözlenirken, buna kıyasla daha az sayıda baskınlık ve baskınlığa benzer sayıda da hiçbir baskınlığın olmadığı model ortaya çıkmıştır. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.11’de verilmiştir.

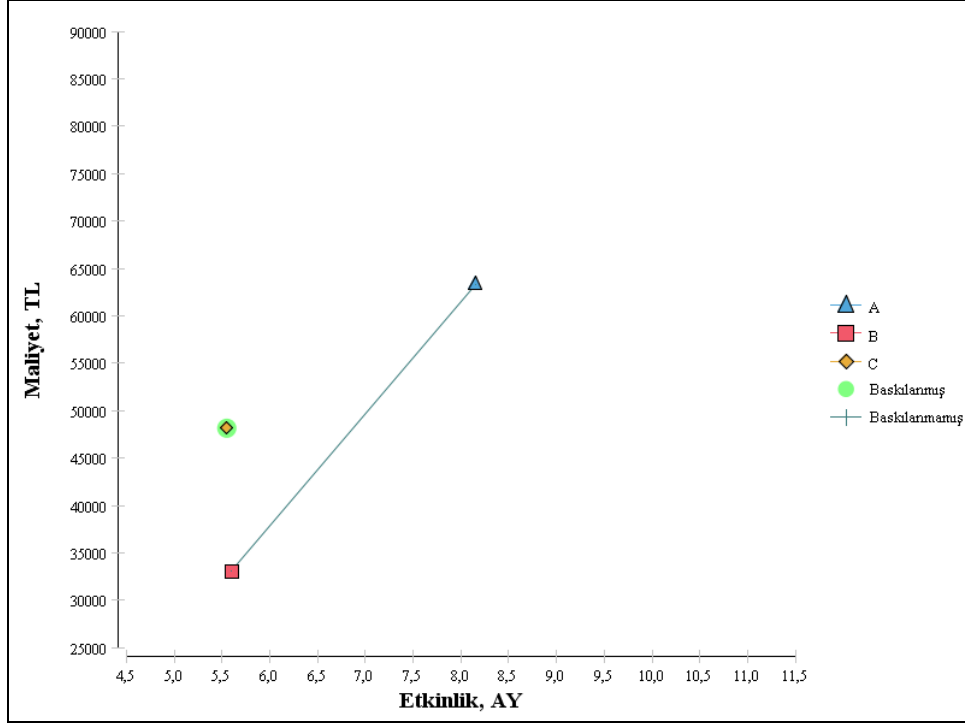
Çizelge 4.11. Çalışma 6’da gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,50; B:0,50 ve C:0,50)

| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|-----|---------------------------------|----------|----------|------------------|-------------------|------------------------------|--------|
| 2 | 5784,14 | 29943,63 | 5,18 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7777,19 | 47651,35 | 6,13 | 17707,73 | 0,95 | 18635,40 | C (GB) |
| | 7963,15 | 63533,11 | 7,98 | 15881,76 | 1,85 | 8578,60 | A |
| 6 | 5920,94 | 33075,73 | 5,59 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8656,54 | 48155,28 | 5,56 | 15079,55 | -0,02 | -645886,26 | C (B) |
| | 7792,29 | 63341,51 | 8,13 | 30265,78 | 2,54 | 11903,88 | A |
| 85 | 6076,08 | 27521,28 | 4,53 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 6749,18 | 53033,28 | 7,86 | 25512,01 | 3,33 | 7665,19 | A |
| | 9143,49 | 55081,42 | 6,02 | 2048,14 | -1,83 | -1116,99 | C (B) |
| 730 | 6502,83 | 32998,29 | 5,07 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7375,82 | 52799,58 | 7,16 | 19801,29 | 2,08 | 9501,49 | C |
| | 9409,99 | 66474,76 | 7,06 | 13675,19 | -0,09 | -145191,35 | A (B) |
| 9 | 7171,73 | 33786,47 | 4,71 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7632,52 | 47680,06 | 6,25 | 13893,59 | 1,54 | 9045,91 | C |
| | 9068,61 | 67093,87 | 7,40 | 19413,81 | 1,15 | 16859,33 | A |

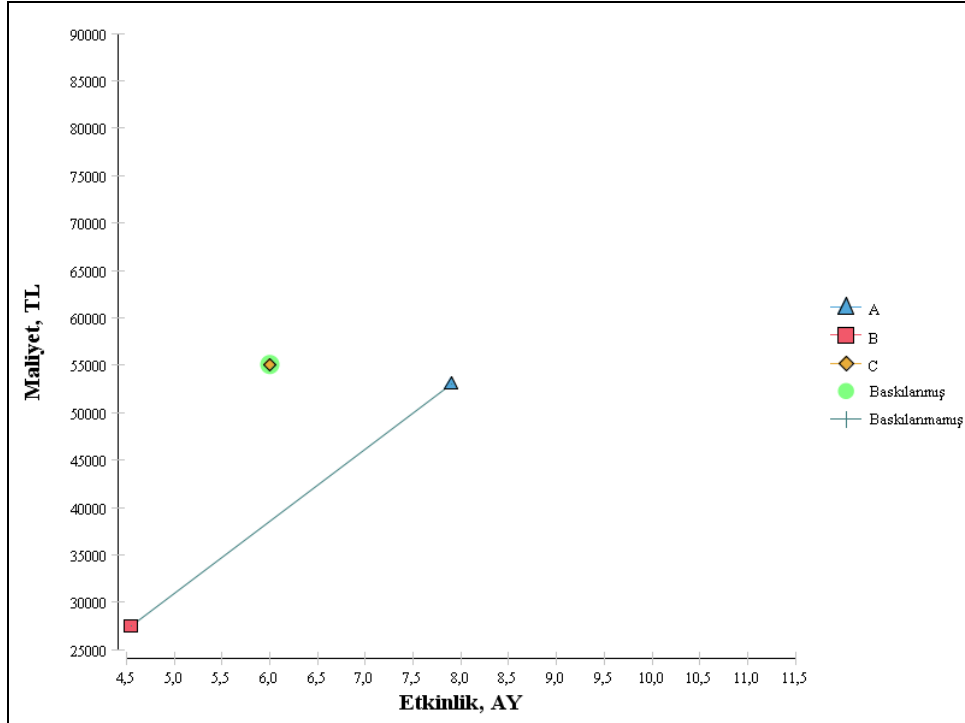
Baskınlık bakımından farklı durumların ortaya çıktığı modellere örnek olarak verilen maliyet-etkinlik analizi grafiklerinden Şekil 4.43'te C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.44'te A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı birer model örneği görülmektedir. Bu modellerin her ikisinde de C tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır. Şekil 4.45'te yine A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı ve bu kez C tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.46'da oldukça az sayıda görülen B ve C tedavilerinin baskın olduğu, A tedavisinin baskılandığı ve A tedavisinin modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olarak maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum yapılan 10000 deneme içinde sadece 56 kez ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada ortaya çıkan farklı baskınlık durumlarına son örnek olarak, Şekil 4.47'de hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir.



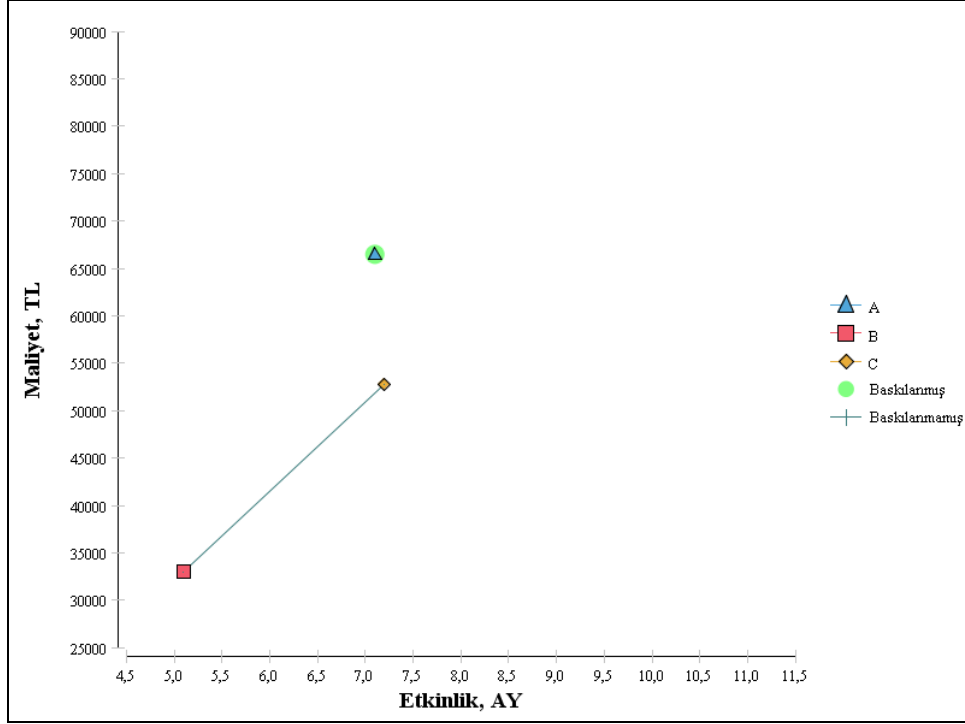
Şekil 4.43. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (6/2)



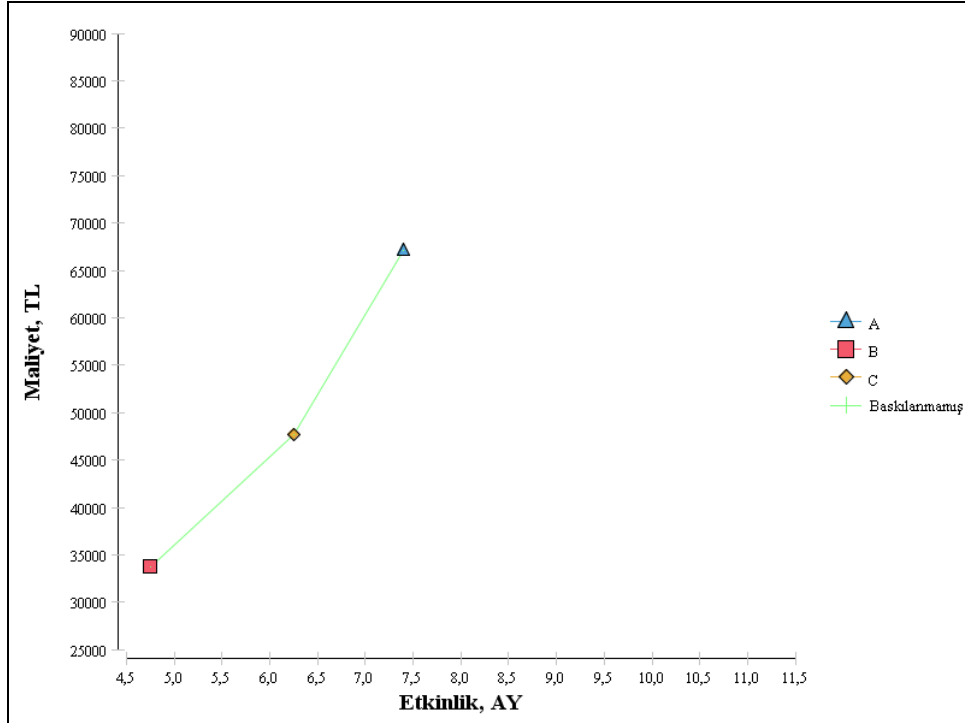
Şekil 4.44. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (6/6)



Şekil 4.45. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (6/85)



Şekil 4.46. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (6/730)



Şekil 4.47. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (6/9)

Tüm tedavi yöntemleri için tedavi yanıt oranlarının eşit olarak dikkate alındığı son çalışma olan altıncı çalışmada tedavi başarısı oranlarının düşük düzeyde olduğu bir model (A:0,50; B:0,50 ve C:0,50) oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 6149 modelde genişletilmiş baskınlık, 1768 modelde baskınlık ve 2083 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.12 ve Şekil 4.48).

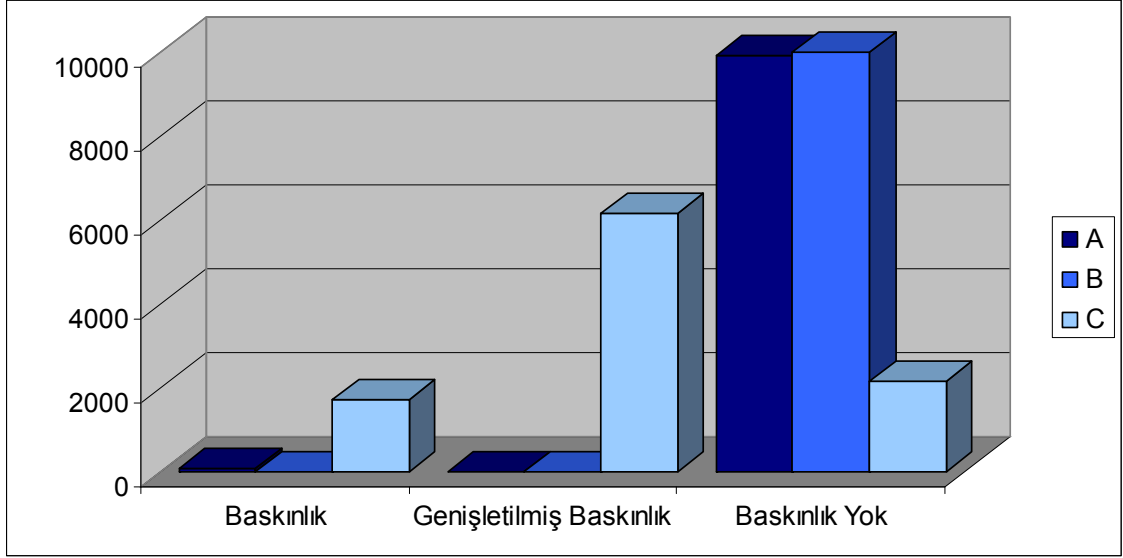
Çizelge 4.12. Çalışma 6’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları
(Tedavi yanıt oranları A:0,50; B:0,50 ve C:0,50)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|----------------|---------------------|--------------------|-------------------------|---------------|
| A | 0 | 56 | 0 | 9944 |
| | 56 | | | |
| B | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| | 0 | | | |
| C | 1646 | 66 | 6149 | 2139 |
| | 1712 | | | |
| Toplam | 1646 | 122 | 6149 | 2083 |
| | 1768 | | | |

Genişletilmiş baskınlık görülen 6149 modelin tamamında genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi olarak tespit edilmiştir.

Tedavi yöntemlerinden birinin baskılandığı 1768 modelden ise 1712 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, geriye kalan 56 modelde ise B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 1712 baskınlıktan 1646 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen A ve B tedavileri tarafından baskılandığı, diğer 66 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak maliyet bakımından üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir. A

tedavisinde gözlenen baskınlıkların tamamında ise A tedavisi maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi durumundadır.



Şekil 4.48. Çalışma 6’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

Aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 2083 modele ek olarak, tedavi yöntemi bazında değerlendirildiğinde, baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olan modellerde baskın durumda olma sayıları da dikkate alındığında her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9944 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığından yapılan 10000 denemenin tamamında maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. C tedavisi ise en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 2139 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

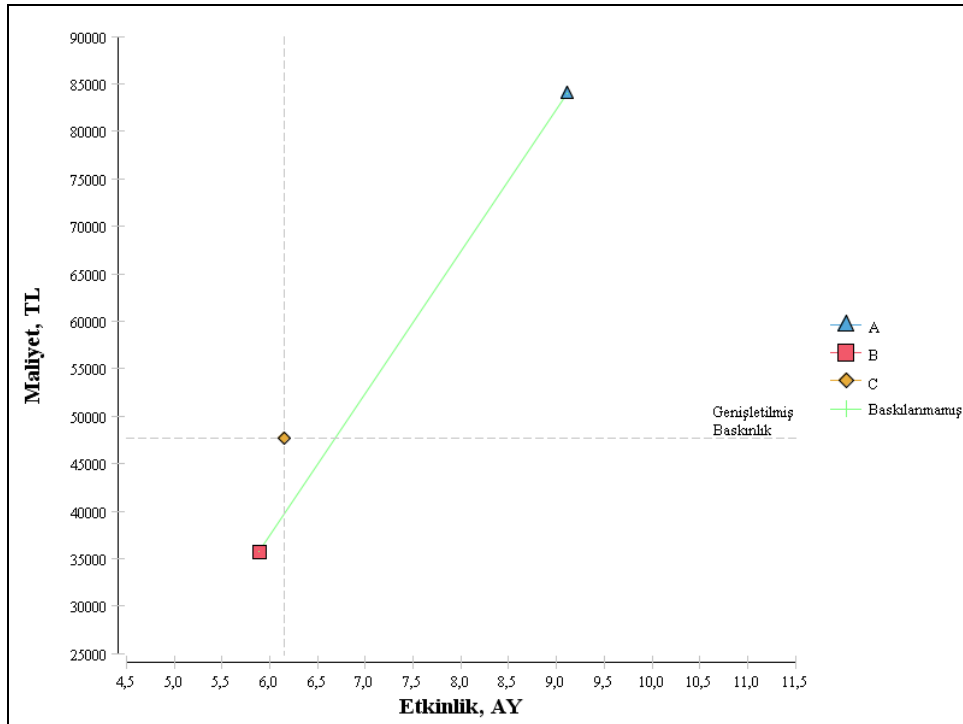
4.1.7. Çalışma 7 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,90; B:0,70 ve C:0,50)

Her bir tedavi yöntemi için farklı tedavi yanıt oranlarının kullanıldığı ilk çalışma olan yedinci çalışmada, A tedavisi için yüksek (0,90), B tedavisi için orta (0,70) ve C tedavisi için düşük (0,50) düzeyde tedavi başarısı olan bir model oluşturulmuştur. Bu modellerin büyük bir çoğunluğunda baskınlık ortaya çıkarken, buna kıyasla daha az sayıda genişletilmiş baskınlık ve daha da az sayıda hiçbir baskınlık olmayan model gözlenmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.13'te verilmiştir.

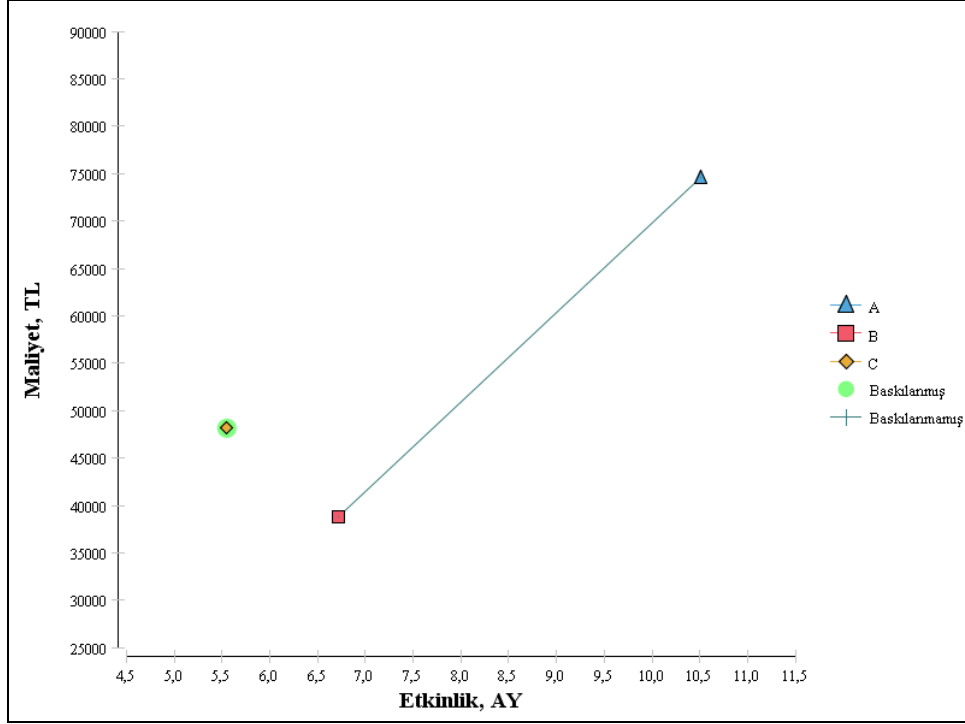
Çizelge 4.13. Çalışma 7’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,90; B:0,70 ve C:0,50)

| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|-----|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 2 | 6045,58 | 35721,30 | 5,91 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7777,19 | 47651,35 | 6,13 | 11930,05 | 0,22 | 54624,53 | C (GB) |
| | 9179,41 | 83984,40 | 9,15 | 36333,05 | 3,02 | 12022,26 | A |
| 6 | 5787,50 | 38815,47 | 6,71 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8656,54 | 48155,28 | 5,56 | 9339,80 | -1,14 | -8164,90 | C (B) |
| | 7119,19 | 74555,04 | 10,47 | 35739,57 | 3,77 | 9490,99 | A |
| 710 | 7798,10 | 41748,03 | 5,35 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 8021,15 | 43132,94 | 5,38 | 1384,92 | 0,02 | 58226,87 | B (GB) |
| | 7580,99 | 80646,27 | 10,64 | 37513,32 | 5,26 | 7131,06 | A |
| 22 | 6302,21 | 41065,85 | 6,52 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 8131,85 | 44509,42 | 5,47 | 3443,57 | -1,04 | -3302,77 | B (B) |
| | 7830,81 | 78259,37 | 9,99 | 37193,53 | 3,48 | 10694,91 | A |
| 9 | 7298,18 | 39180,47 | 5,37 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7632,52 | 47680,06 | 6,25 | 8499,59 | 0,88 | 9675,87 | C |
| | 8920,30 | 86608,99 | 9,71 | 38928,92 | 3,46 | 11243,83 | A |

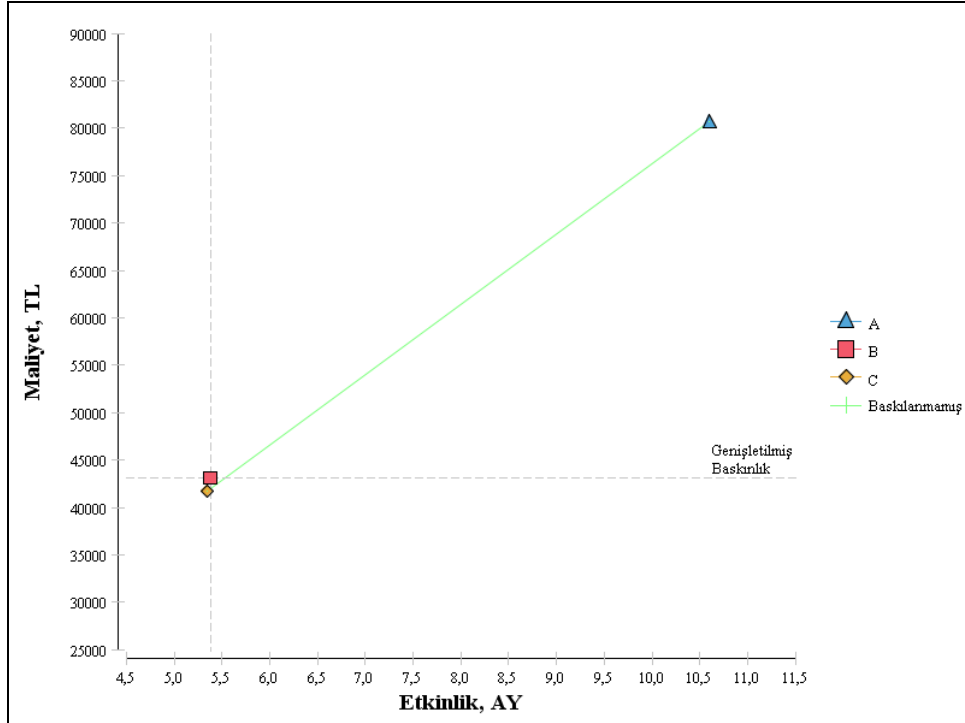
Yedinci çalışmadaki maliyet-etkinlik analizi sonuçlarına ilişkin olarak verilen örnek grafiklerden Şekil 4.49’da C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.50’de A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı modellerden birer örnek görülmektedir. Şekil 4.51’de bu noktaya kadar olan çalışmalar arasında ilk kez bu çalışmada ortaya çıkan ve çok az sayıda görülen modellerden biri olan B tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modellerden bir örnek yer almaktadır. Bu modellerde B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır ve bu durum 10000 denemede sadece 29 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.52’de yine beklenmeyen bir sonuç olarak ortaya çıkan B tedavisinin tamamen baskılandığı, A ve C tedavilerinin baskın hale geldiği bir model örneği yer almaktadır. Bu modelde B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır ve bu durum 116 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.53’te ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir.



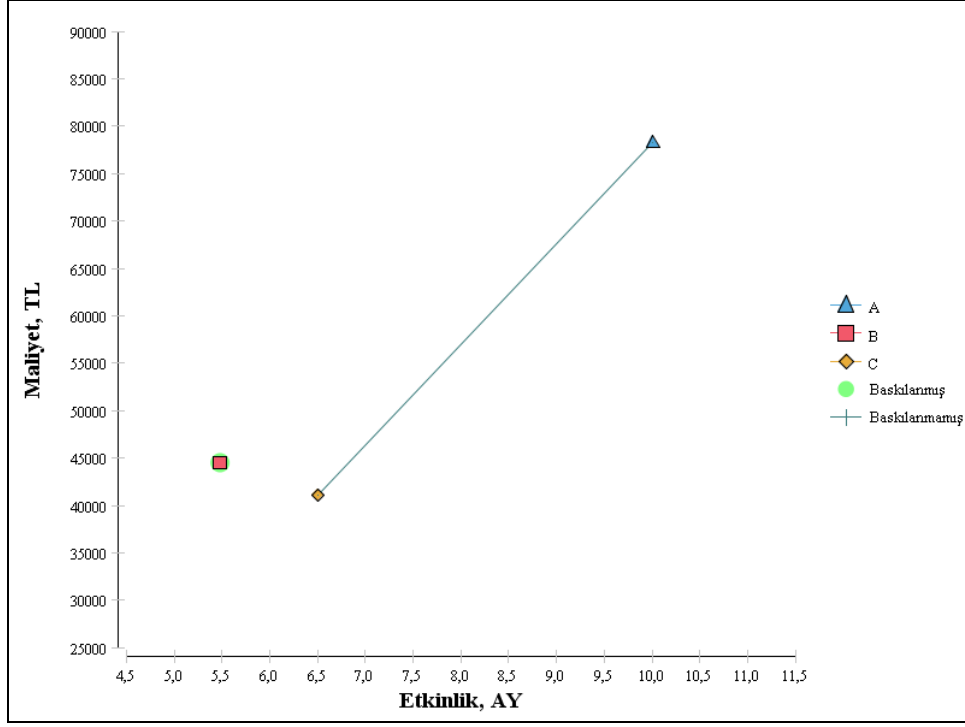
Şekil 4.49. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (7/2)



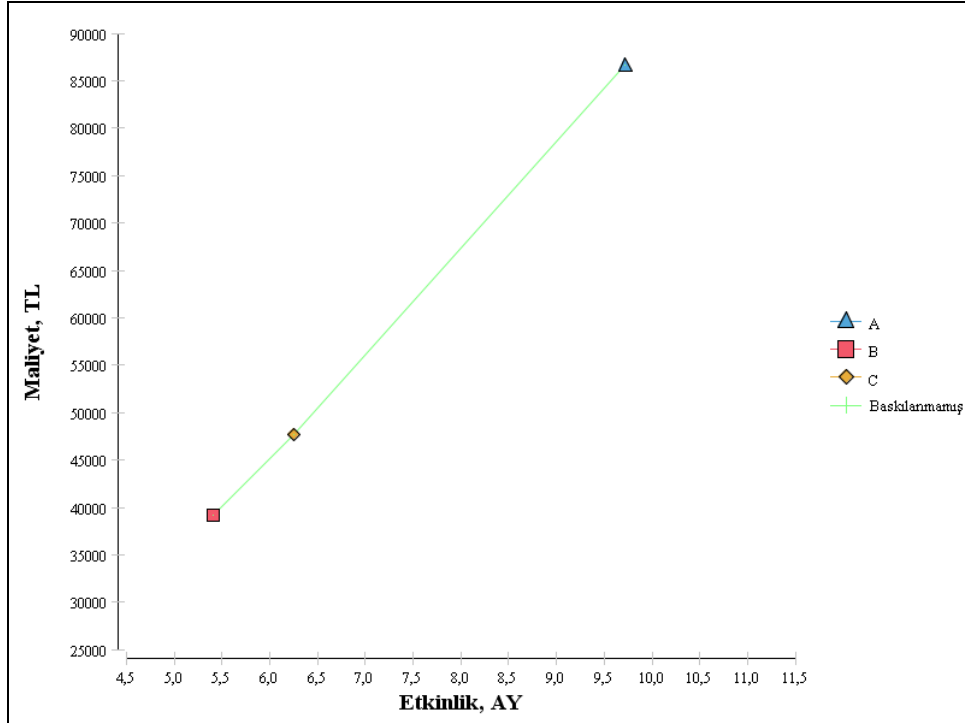
Şekil 4.50. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (7/6)



Şekil 4.51. B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (7/710)



Şekil 4.52. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (7/22)



Şekil 4.53. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (7/9)

Tedavi yanıt oranlarının her bir tedavi yöntemi için farklı şekilde olduğu ilk çalışma olan yedinci çalışmada, A tedavisi için yüksek (0,90), B tedavisi için orta (0,70) ve C tedavisi için düşük (0,50) düzeyde tedavi başarısı olan bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmada yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 2889 modelde genişletilmiş baskınlık, 6082 modelde baskınlık ve 1029 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.14 ve Şekil 4.54).

Genişletilmiş baskınlık görülen 2889 modelden 2860 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken diğer çalışmalardan farklı olarak A tedavisinin hiçbir modelde genişletilmiş baskınlıkta kalmadığı, diğer 29 modelde ise B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

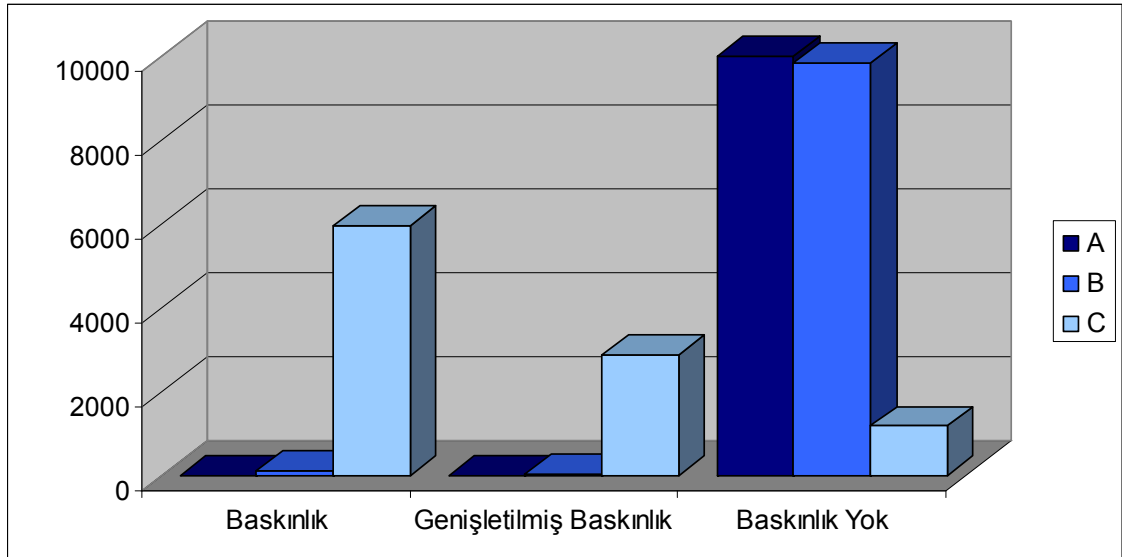
İki tedavi yönteminin baskın hale gelerek bir tedavi yönteminin baskılandığı 6082 modelden 5966 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı ve geriye kalan 166 modelde ise A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. Yine ilk kez bu çalışmada karşılaşılan bir durum olarak A tedavisi hiçbir modelde baskılanmamıştır. C tedavisinde gözlenen 5966 baskınlığın tamamında, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer alıyor olmasına rağmen A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı gözlenmiştir. B tedavisinde gözlenen 166 baskınlığın da benzer şekilde B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılanmış olduğu modeller olduğu tespit edilmiştir.

Modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olduğu durumlarda, her bir tedavi yönteminin baskın tedavi yöntemlerinden biri olma durumu olduğundan aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 1029 modele ek olarak her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. Bu noktaya kadar yapılan çalışmalar arasında ilk kez karşılaşılan bir durum olarak A tedavisinin hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığı, yapılan 10000 denemenin tamamında maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. B tedavisi ise baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9855 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. C tedavisi bu çalışmada önceki çalışmalara göre daha da artan ve yine en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık

altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 1174 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.14. Çalışma 7’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları (Tedavi yanıt oranları A:0,90; B:0,70 ve C:0,50)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|----------------|---------------------|--------------------|-------------------------|---------------|
| A | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| B | 116 | 0 | 29 | 9855 |
| C | 5966 | 0 | 2860 | 1174 |
| Toplam | 6082 | 0 | 2889 | 1029 |



Şekil 4.54. Çalışma 7’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

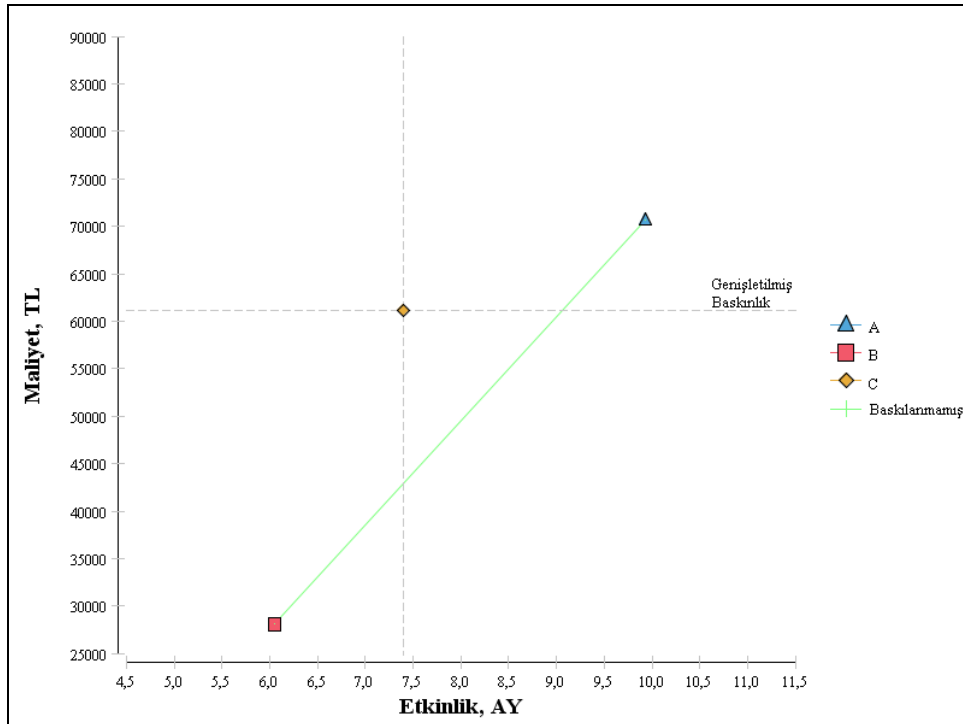
4.1.8. Çalışma 8 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,90; B:0,50 ve C:0,70)

Her bir tedavi yöntemi için farklı tedavi yanıt oranlarının kullanıldığı sekizinci çalışmada, A tedavisi için yine yüksek (0,90) düzeyde, B tedavisi için düşük (0,50) ve C tedavisi için orta (0,70) düzeyde tedavi başarısı olan bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki modellerin oldukça büyük bir çoğunluğunda genişletilmiş baskınlık ortaya çıkarken, buna kıyasla daha az sayıda hiçbir baskınlığın olmadığı ve çok az bir sayıda da baskınlık olan model ortaya çıkmıştır. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.15’te verilmiştir.

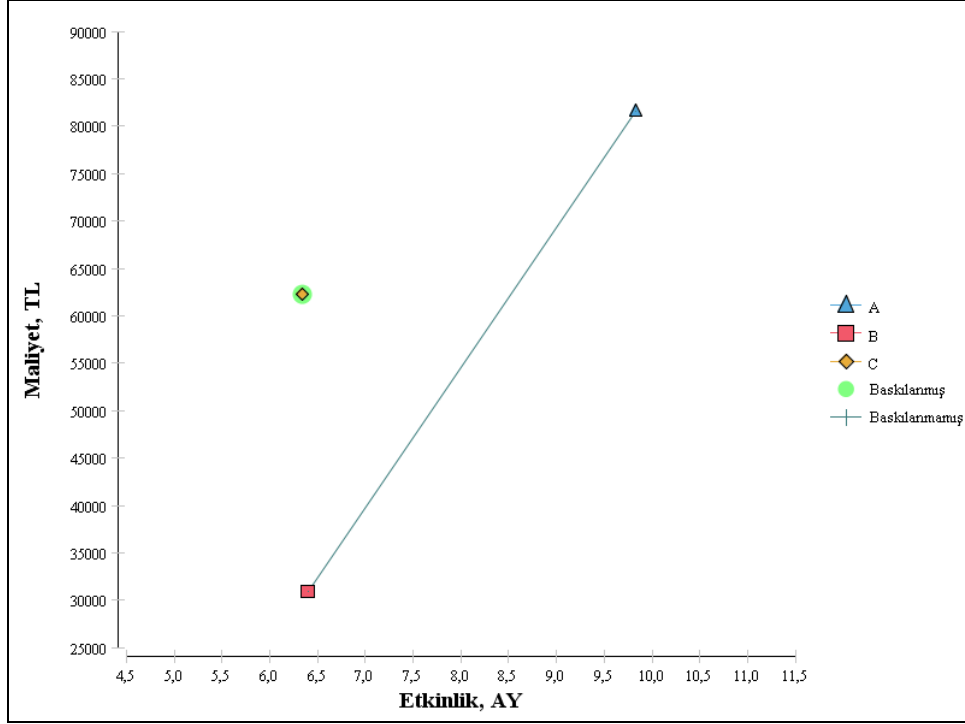
Çizelge 4.15. Çalışma 8’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,90; B:0,50 ve C:0,70)

| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|------|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 1 | 4634,09 | 28117,77 | 6,07 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8248,99 | 61136,36 | 7,41 | 33018,58 | 1,34 | 24571,32 | C (GB) |
| | 7138,33 | 70668,90 | 9,90 | 9532,55 | 2,49 | 3830,56 | A |
| 166 | 4858,83 | 30957,39 | 6,37 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 9839,02 | 62268,31 | 6,33 | 31310,92 | -0,04 | -734017,15 | C (B) |
| | 8315,11 | 81551,04 | 9,81 | 50593,65 | 3,44 | 14723,72 | A |
| 1813 | 6979,57 | 33265,53 | 4,77 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 6471,59 | 63103,18 | 9,75 | 29837,65 | 4,98 | 5985,89 | A |
| | 9362,92 | 65230,33 | 6,97 | 2127,15 | -2,78 | -764,09 | C (B) |
| 7589 | 6319,30 | 32151,92 | 5,09 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7618,14 | 63815,65 | 8,38 | 31663,74 | 3,29 | 9627,44 | C |
| | 10761,59 | 88954,21 | 8,27 | 25138,56 | -0,11 | -226674,30 | A (B) |
| 15 | 5430,16 | 28707,98 | 5,29 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7066,66 | 56034,33 | 7,93 | 27326,35 | 2,64 | 10340,60 | C |
| | 8778,42 | 85575,53 | 9,75 | 29541,21 | 1,82 | 16240,37 | A |

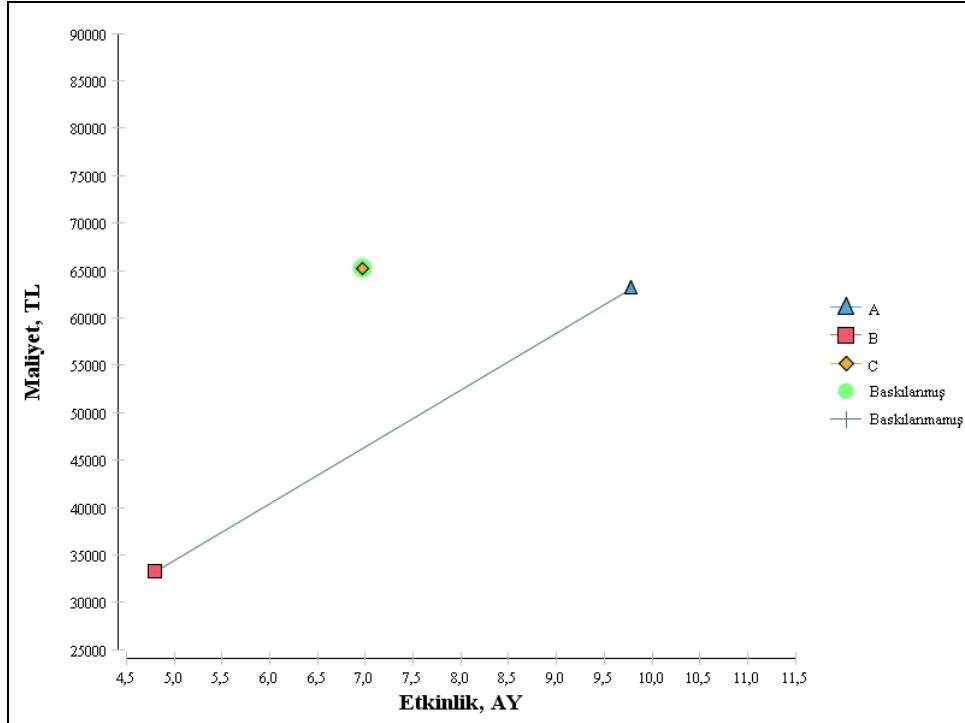
Tedavi yanıt oranlarının her bir tedavi yöntemi için farklı şekilde ele alındığı bu çalışmada baskınlık bakımından farklı durumların ortaya çıktığı maliyet-etkinlik analizi sonuçlarına örnek olarak verilen grafiklerinden Şekil 4.55'te çok sayıda gözlenen C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model örneği yer almaktadır. Şekil 4.56'da ise az sayıda ortaya çıkan C tedavisinin tamamen baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı modellerden birer örnek görülmektedir. Bu durum 10000 denemede 164 kez gözlenmiştir. Şekil 4.57'de çok az sayıda görülen C tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı ve baskılandığı bir model örneği görülmektedir. Bu durumun görülme sayısı ise 10000 deneme için 50 olarak ortaya çıkmıştır. Şekil 4.58'de 10000 denemede sadece 2 kez ortaya çıkan, A tedavisinin B ve C tedavileri tarafından baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.59'da ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı ve tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir.



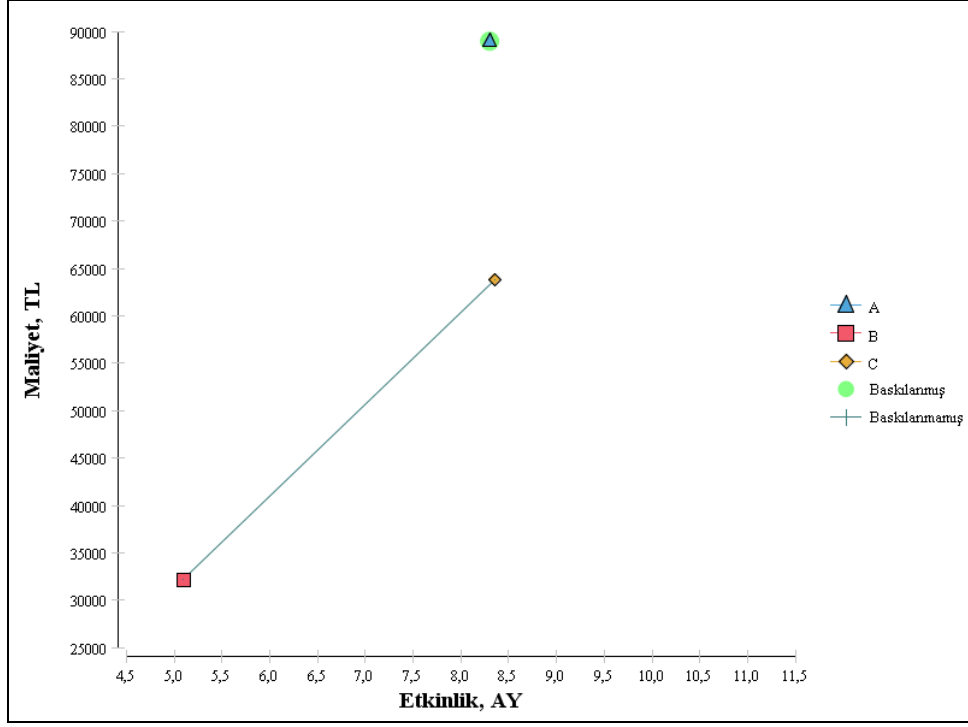
Şekil 4.55. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (8/1)



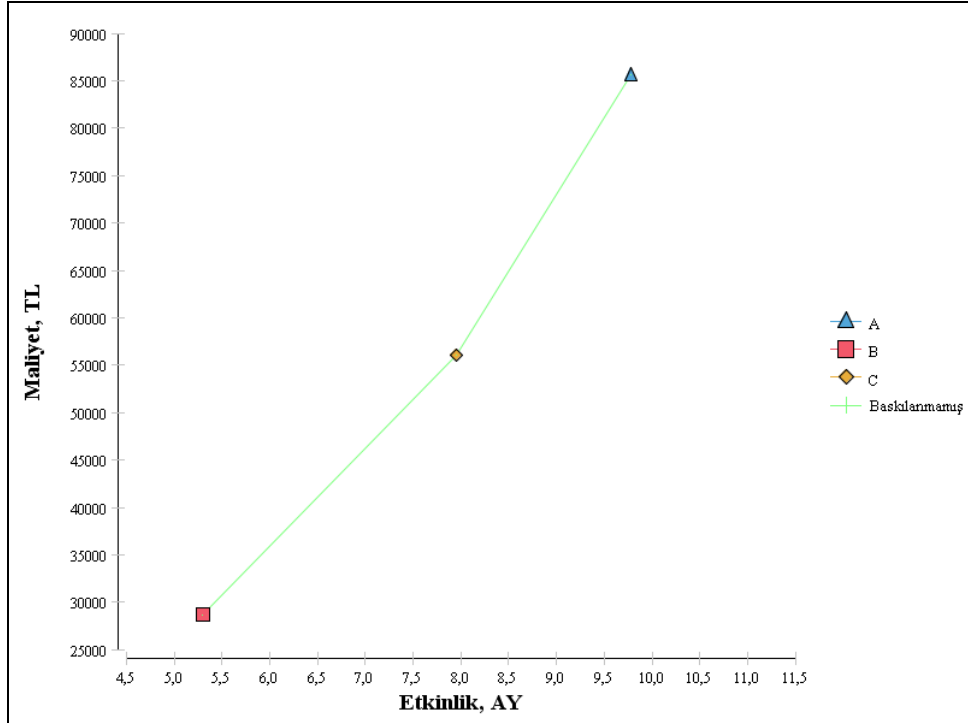
Şekil 4.56. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (8/166)



Şekil 4.57. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (8/1813)



Şekil 4.58. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (8/7589)



Şekil 4.59. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (8/15)

Tedavi yanıt oranlarının her bir tedavi yöntemi için farklı şekilde olduğu bir diğer çalışmada, A tedavisi için yüksek (0,90), B tedavisi için düşük (0,50) ve C tedavisi için orta (0,70) düzeyde tedavi başarısının dikkate alındığı bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmada oluşturulan 10000 model üzerinde yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 7168 modelde genişletilmiş baskınlık, 216 modelde baskınlık ve 2616 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.16 ve Şekil 4.60).

Genişletilmiş baskınlık görülen 7168 modelin tamamında genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yönteminin C tedavisi olduğu tespit edilmiştir.

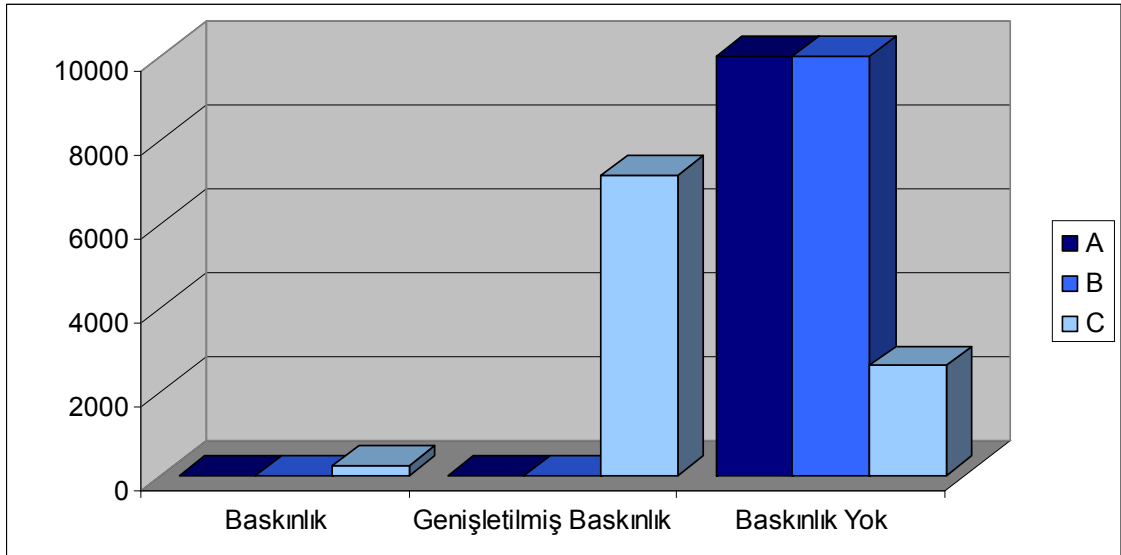
Tedavi yöntemlerinden birinin baskılandığı 216 modelden 214 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı ve geriye kalan sadece 2 modelde ise B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 214 baskınlığın 164 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen A ve B tedavilerinin baskın hale gelmesi sonucu baskılandığı, diğer 50 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir. A tedavisinde gözlenen sadece 2 baskınlığın her ikisinde de A tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olduğu tespit edilmiştir.

Modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olduğu durumlarda, her bir tedavi yönteminin baskın tedavi yöntemlerinden biri olma durumu da bulunduğundan aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 2616 modele ek olarak her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. Bu noktaya kadar yapılan çalışmalar arasında, yedinci çalışmadan sonra ikinci kez karşılaşılan bir durum olarak A tedavisinin neredeyse hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığı, yapılan 10000 denemenin 9998 tanesinde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. B tedavisinin de yine hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığı, yapılan 10000 denemenin tamamında maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirildiği gözlenmiştir. Buna karşılık C tedavisinin durumunda diğer çalışmalara kıyasla çok önemli bir değişiklik olmamış, yine çalışmadaki en çok baskınlık ve

genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 2618 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.16. Çalışma 8’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları (Tedavi yanıt oranları A:0,90; B:0,50 ve C:0,70)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|----------------|---------------------|--------------------|-------------------------|---------------|
| A | 0 | 2 | 0 | 9998 |
| B | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| C | 164 | 50 | 7168 | 2618 |
| Toplam | 164 | 52 | 7168 | 2616 |



Şekil 4.60. Çalışma 8’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

4.1.9. Çalışma 9 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,70; B:0,90 ve C:0,50)

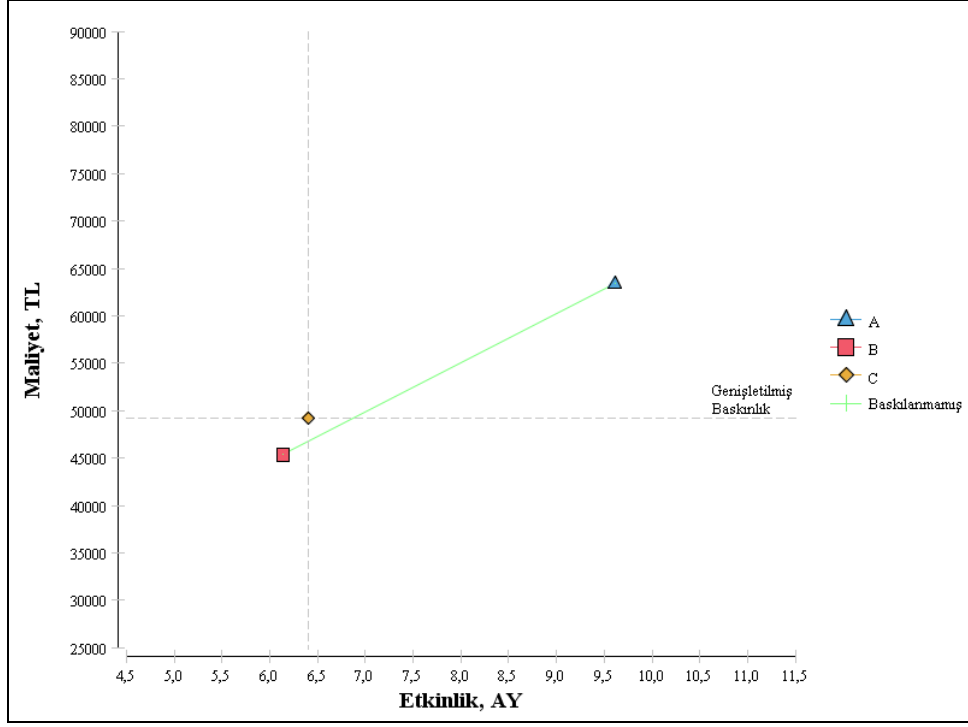
Çizelge 4.17. Çalışma 9’da gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,70; B:0,90 ve C:0,50)

| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|-----|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 31 | 7406,61 | 45379,34 | 6,13 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7737,13 | 49218,30 | 6,36 | 3838,96 | 0,23 | 16374,55 | C (GB) |
| | 6606,35 | 63432,56 | 9,60 | 14214,26 | 3,24 | 4386,52 | A |
| 3 | 4842,46 | 37176,19 | 7,68 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 9776,33 | 55691,49 | 5,70 | 18515,30 | -1,98 | -9348,49 | C (B) |
| | 8508,74 | 76018,99 | 8,93 | 38842,80 | 1,26 | 30898,95 | A |
| 28 | 7479,09 | 43734,15 | 5,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 5918,93 | 47504,85 | 8,03 | 3770,70 | 2,18 | 1730,95 | B |
| | 8727,09 | 68524,45 | 7,85 | 21019,60 | -0,17 | -120807,18 | A (B) |
| 43 | 6523,02 | 42780,29 | 6,56 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 6955,38 | 48299,65 | 6,94 | 5519,36 | 0,39 | 14304,23 | B (GB) |
| | 7290,87 | 73812,58 | 10,12 | 25512,94 | 3,18 | 8023,55 | A |
| 108 | 6183,42 | 40205,95 | 6,50 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 7682,02 | 46455,40 | 6,05 | 6249,45 | -0,45 | -13737,06 | B (B) |
| | 6500,50 | 67297,82 | 10,35 | 27091,87 | 3,85 | 7035,96 | A |
| 17 | 5623,08 | 39805,64 | 7,08 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 5592,56 | 42675,27 | 7,63 | 2869,62 | 0,55 | 5200,94 | C |
| | 6972,05 | 62822,78 | 9,01 | 20147,51 | 1,38 | 14600,28 | A |
| 20 | 5477,08 | 45646,76 | 8,33 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7334,86 | 46361,03 | 6,32 | 714,26 | -2,01 | -354,74 | C (B) |
| | 8510,14 | 70410,64 | 8,27 | 24763,87 | -0,06 | -410003,04 | A (B) |

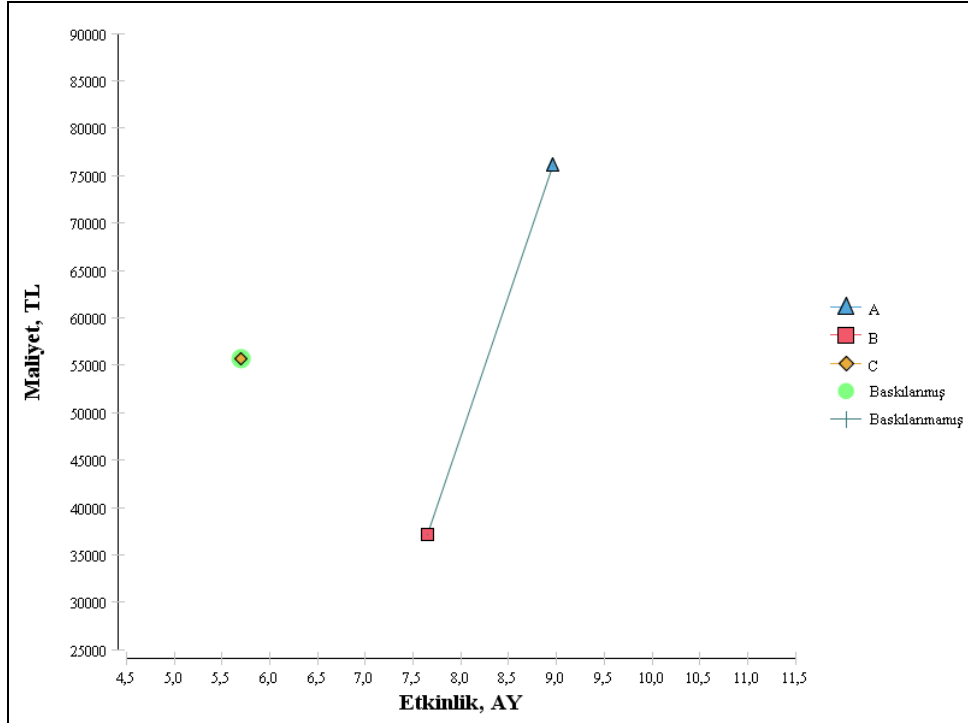
Her bir tedavi yöntemi için farklı tedavi yanıt oranlarının kullanıldığı bir başka çalışma olan dokuzuncu çalışmada, A tedavisi için orta (0,70), B tedavisi için yüksek (0,90) ve C tedavisi için de düşük (0,50) düzeyde tedavi başarısı olan bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki modellerin oldukça büyük bir çoğunluğunda baskınlık

ortaya çıkarken, buna kıyasla daha az sayıda hiçbir baskınlık olmayan ve çok az sayıda da genişletilmiş baskınlık gözlenen model ortaya çıkmıştır. Tüm çalışmalar genişletilmiş baskınlık üzerine kurulan modellere dayalı olduğundan bu çalışmada tüm çalışmalara göre oldukça düşük sayıda genişletilmiş baskınlık olan model ortaya çıkması dikkat çekicidir. Bu çalışmada, diğer çalışmalarda genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemlerinin daha çok baskılandığı ve bu durumun genişletilmiş baskınlık sayısının azalarak baskılanma sayısının artmasına neden olduğu gözlenmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.17’de verilmiştir.

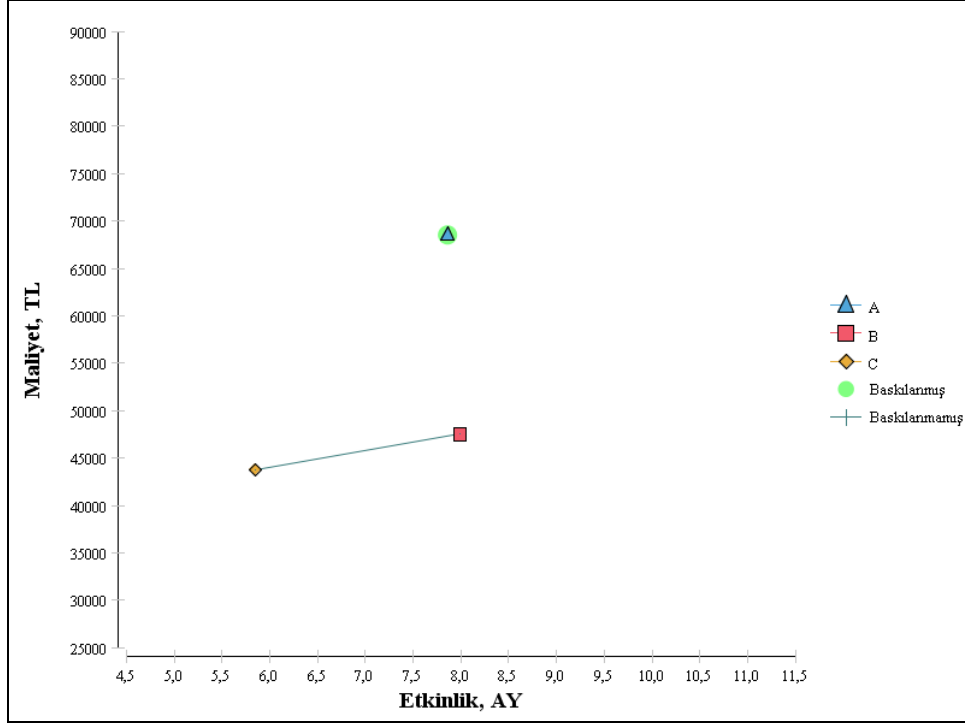
Maliyet-etkinlik analizleri sonucunda ortaya çıkan farklı baskınlık durumlarına birer örnek olarak verilen grafiklerden Şekil 4.61’de çok az sayıda görülen C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 denemede 559 kez gözlenmiştir. Şekil 4.62’de ise oldukça çok sayıda görülen C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.63’te B ve C tedavileri baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı ve en yüksek maliyetle, maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı az sayıda görülen bir model örneği görülmektedir. Bu durumun ortaya çıkma sayısı 10000 deneme için 778 modeldir. Şekil 4.64’te beklenmeyen bir sonuç olarak ortaya çıkan B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı modellere bir örnek yer almaktadır. Bu durum 10000 denemede 321 kez gözlenmiştir. Şekil 4.65’te de az sayıda görülen modellerden biri olan B tedavisinin baskılandığı, A ve C tedavilerinin baskın hale geldiği bir model örneği yer almaktadır. Bu çalışmada B tedavisi maliyet bakımından çok küçük bir farkla C tedavisinden sonra ikinci sırada yer almaktadır ve bu durum 10000 denemede 282 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.66’da hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir. Son olarak, Şekil 4.67’de ise B tedavisinin aynı anda hem A hem de C tedavilerini baskıladığı, maliyet bakımından C tedavisinin ikinci sırada ve A tedavisinin de üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 deneme için 570 kez gözlenmiştir.



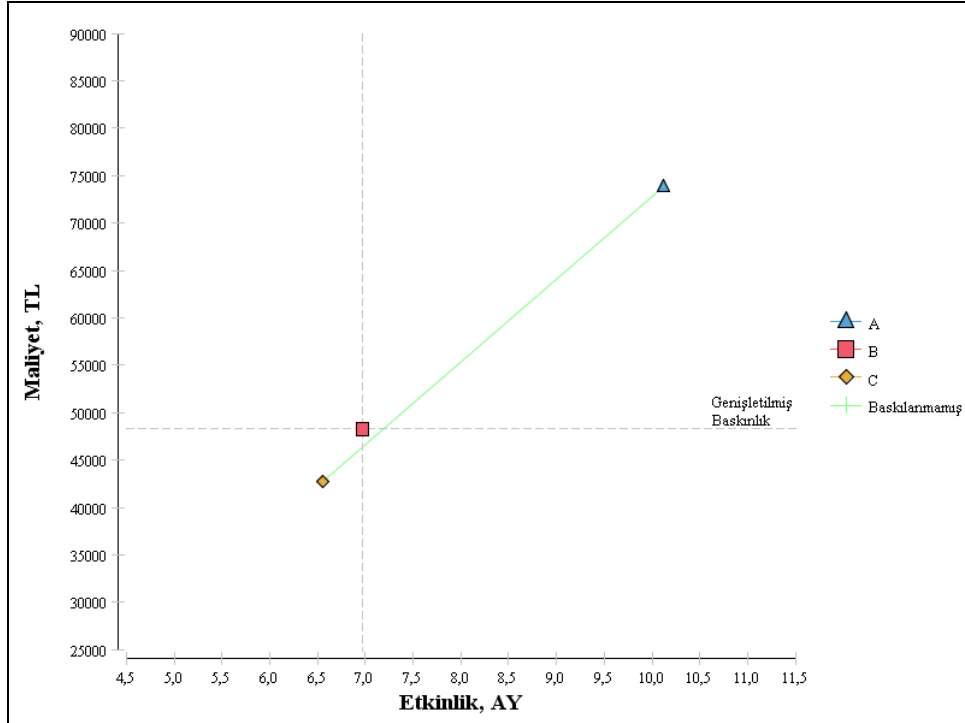
Şekil 4.61. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (9/31)



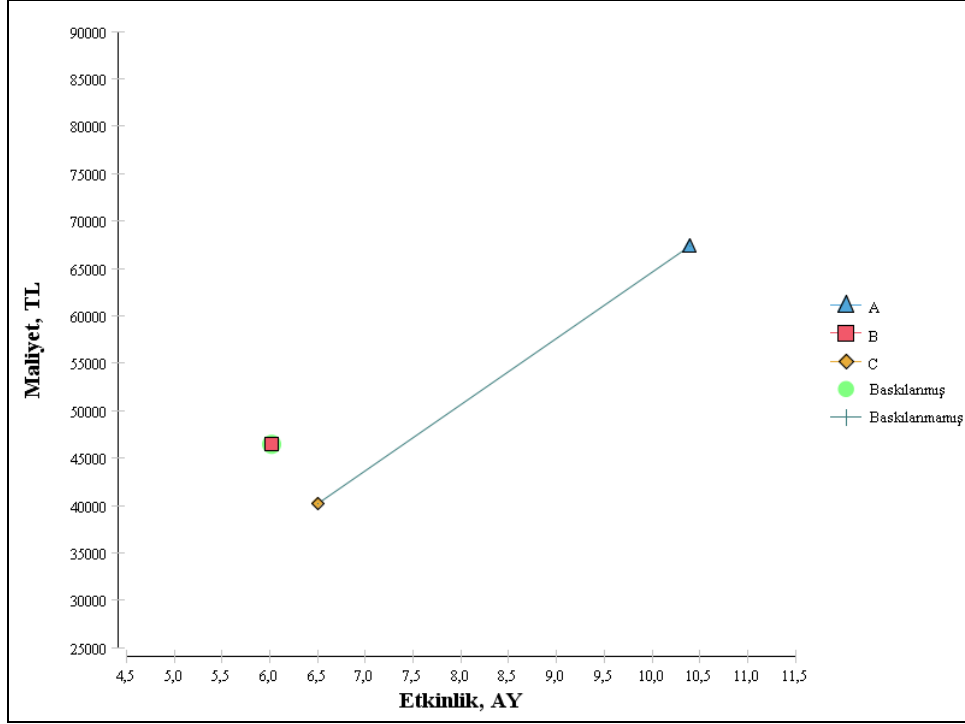
Şekil 4.62. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (9/3)



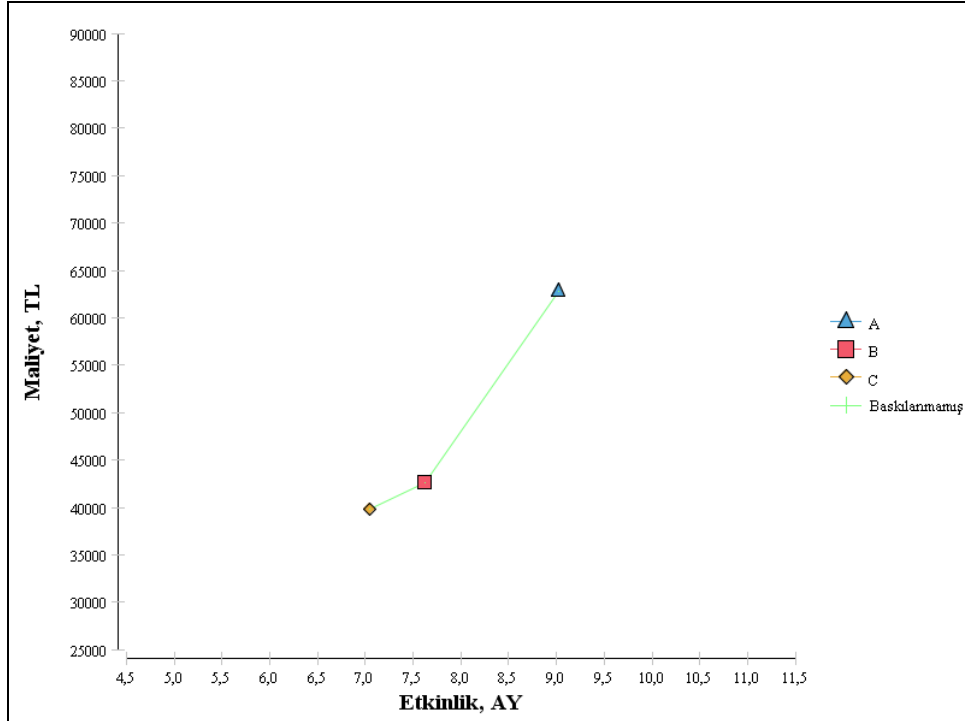
Şekil 4.63. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (9/28)



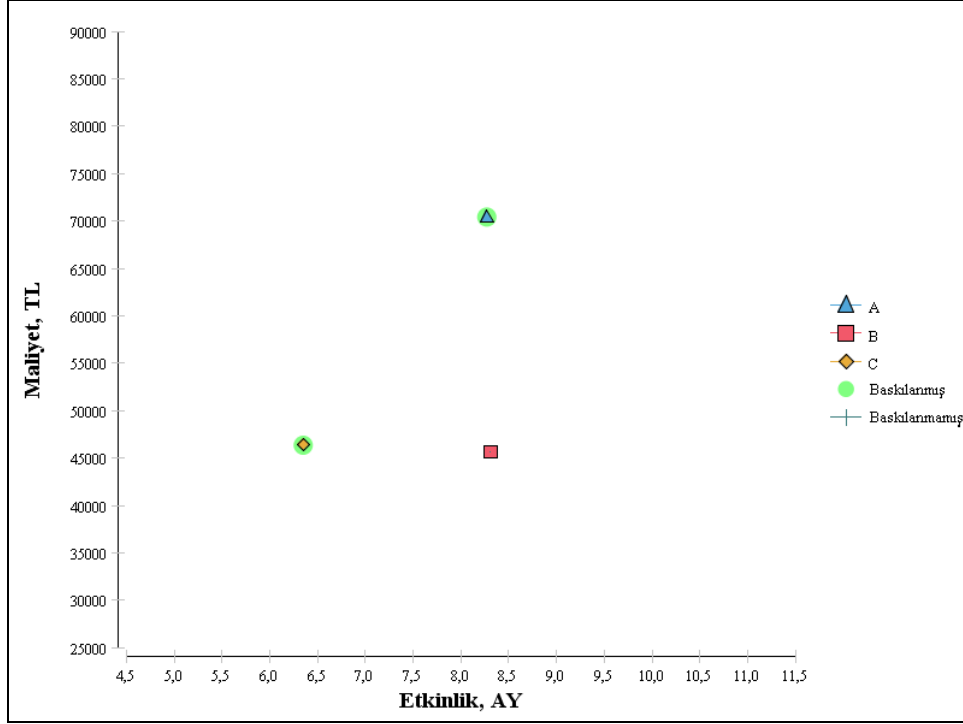
Şekil 4.64. B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (9/43)



Şekil 4.65. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (9/108)



Şekil 4.66. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (9/17)



Şekil 4.67. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (9/20)

Tedavi yanıt oranlarının her bir tedavi yöntemi için farklı şekilde olduğu bir başka çalışma olan dokuzuncu çalışmada, A tedavisi için orta (0,70), B tedavisi için yüksek (0,90) ve C tedavisi için düşük (0,50) düzeyde tedavi başarısının dikkate alındığı bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 880 modelde genişletilmiş baskınlık, 7015 modelde baskınlık ve 2105 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.18 ve Şekil 4.68).

Genişletilmiş baskınlık görülen 880 modelden 559 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken yine A tedavisinin hiçbir modelde genişletilmiş baskınlıkta kalmadığı, diğer 321 modelde ise diğer çalışmalardan oldukça farklı olarak B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

Bu çalışmada aynı modelde iki tedavi yönteminin birden baskılandığı 570 model ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tedavi yöntemi bazında bakıldığında 7585 baskınlık olduğu gözlenmektedir. Bu 7585 baskınlıktan 6525 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, 778 tanesinde B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı ve geriye kalan 282 tanesinde ise A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C

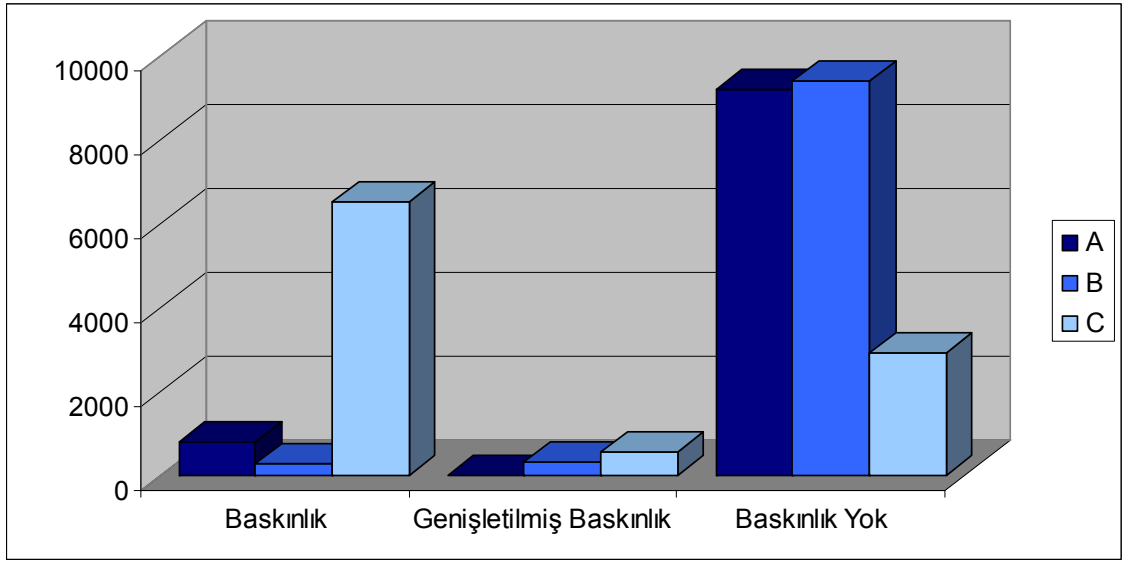
tedavisinde gözlenen 6525 baskınlığın tamamında C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer almasına rağmen baskılandığı tespit edilmiştir. B tedavisinde gözlenen 282 baskınlığın tamamında, C tedavisindeki duruma benzer şekilde, B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer alıyor olmasına rağmen A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılandığı gözlenmiştir. A tedavisinde gözlenen 778 baskınlığın tamamında ise diğer iki tedavi yöntemindeki durumun tersine, A tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.18. Çalışma 9’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları (Tedavi yanıt oranları A:0,70; B:0,90 ve C:0,50)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A | 0 | 778 | 0 | 9222 |
| | 778 | | | |
| B | 282 | 0 | 321 | 9397 |
| | 282 | | | |
| C | 6525 | 0 | 559 | 2916 |
| | 6525 | | | |
| Toplam | 6807 | 778 | 880 | 2105 |
| | 7585 (7015 + 570) | | | |

Modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olduğu durumlarda, her bir tedavi yönteminin baskın tedavi yöntemlerinden biri olma durumu olduğundan aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 2105 modele ek olarak her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisinin baskılandığı modeller dışında yapılan 10000 denemenin 9222 tanesinde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. B tedavisinin de yine baskılandığı ya da genişletilmiş

baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9397 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. Bu durum B tedavisi için yapılan tüm çalışmalar arasında B tedavisinin en az maliyet-etkinlik kabul edildiği durum olarak tespit edilmiştir. C tedavisi yine çalışmadaki en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 2916 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.68. Çalışma 9’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

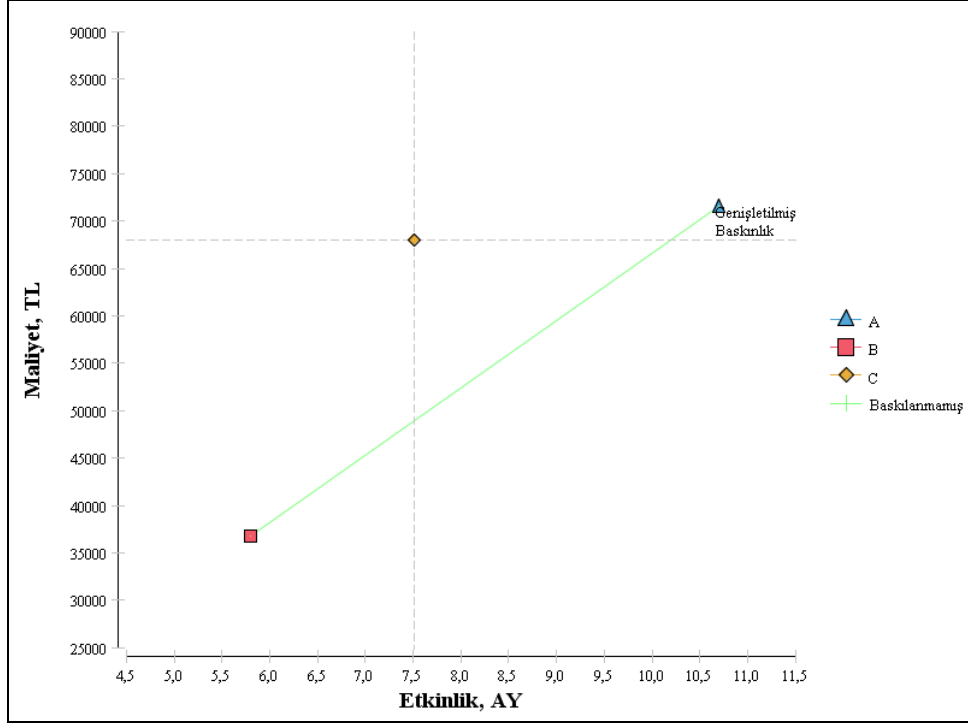
4.1.10. Çalışma 10 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,70; B:0,50 ve C:0,90)

Onuncu çalışmada yine her bir tedavi yöntemi için farklı tedavi yanıt oranları kullanılmış, A tedavisi için yine orta (0,70), B tedavisi için düşük (0,50) ve C tedavisi için de yüksek (0,90) düzeyde tedavi başarısı olan bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki modellerin çoğunluğunda genişletilmiş baskınlık ve bundan daha az sayıda baskınlık ortaya çıkarken, daha az sayıda da hiçbir baskınlığın olmadığı model gözlenmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.19’da verilmiştir.

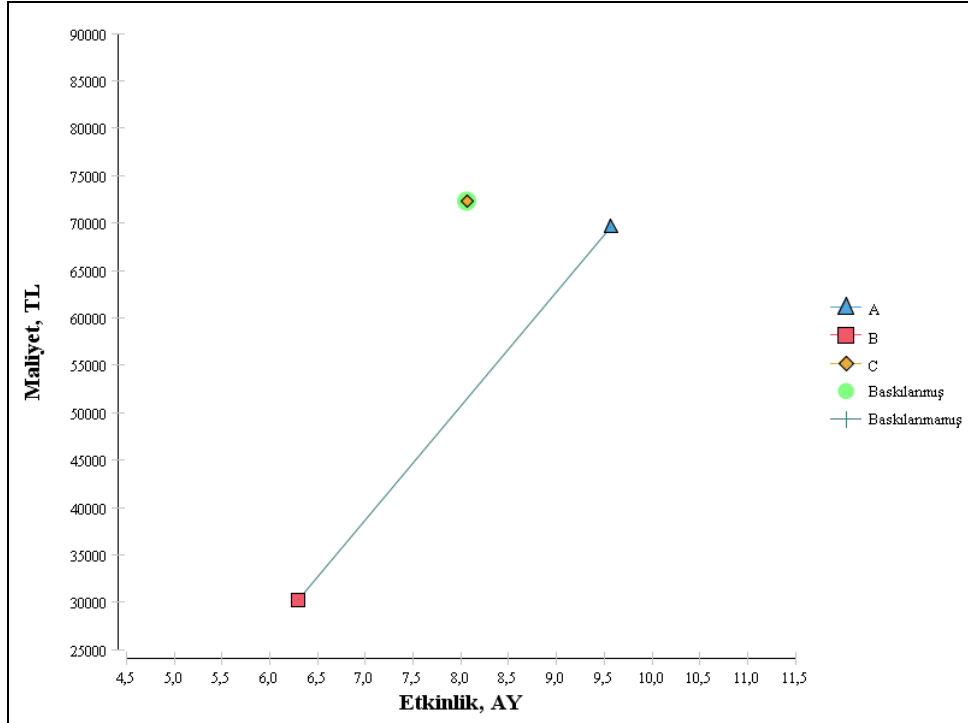
Onuncu çalışmadaki modellerden farklı baskınlık durumları ortaya çıkanlara ait maliyet-etkinlik analizleri grafiklerinden Şekil 4.69'da C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.70'te C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.71'de A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı az sayıda ortaya çıkan modellerden bir örnek yer almaktadır. Bu durum 10000 denemede 252 kez gözlenmiştir. Şekil 4.72'de B ve C tedavilerinin baskın olduğu, A tedavisinin baskılandığı ve A tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 denemede 1518 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.73'te ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir.

Çizelge 4.19. Çalışma 10'da gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,70; B:0,50 ve C:0,90)

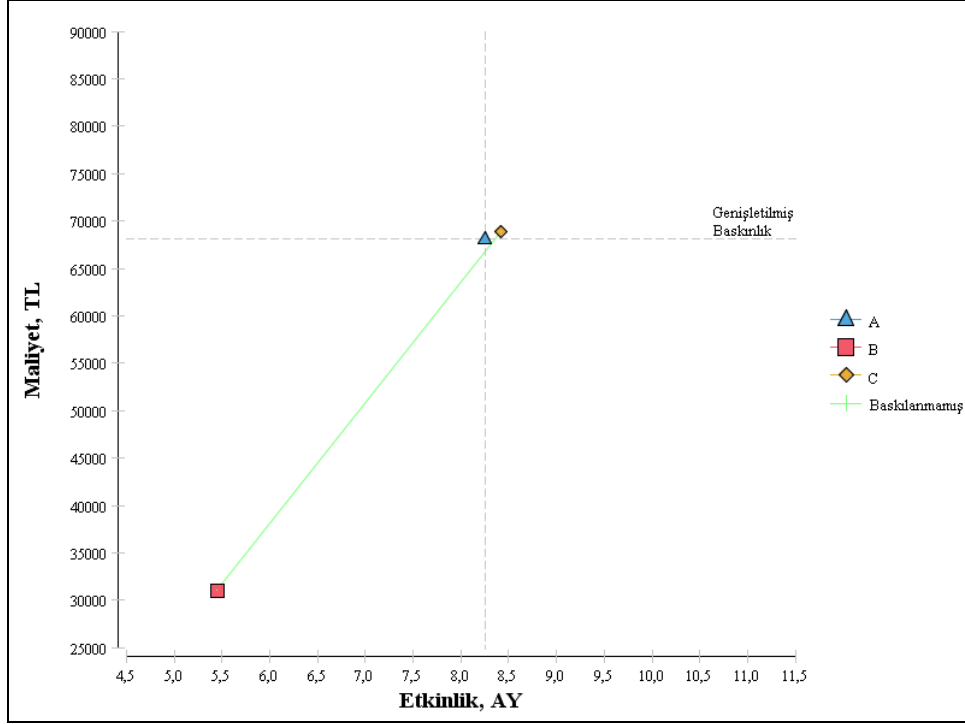
| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|----|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 16 | 6348,69 | 36796,20 | 5,80 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 9066,05 | 67994,38 | 7,50 | 31198,18 | 1,70 | 18308,61 | C (GB) |
| | 6686,61 | 71513,93 | 10,70 | 3519,55 | 3,20 | 1101,51 | A |
| 10 | 4794,85 | 30244,86 | 6,31 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7260,53 | 69551,61 | 9,58 | 39306,75 | 3,27 | 12014,43 | A |
| | 9010,76 | 72307,18 | 8,02 | 2755,56 | -1,55 | -1772,21 | C (B) |
| 62 | 5675,96 | 31018,73 | 5,46 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 8266,74 | 68107,98 | 8,24 | 37089,25 | 2,77 | 13371,00 | A (GB) |
| | 8160,94 | 68862,26 | 8,44 | 754,28 | 0,20 | 3785,74 | C |
| 11 | 6722,77 | 32605,80 | 4,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7239,73 | 65091,28 | 8,99 | 32485,48 | 4,14 | 7845,25 | C |
| | 8626,30 | 76218,19 | 8,84 | 11126,91 | -0,16 | -71656,69 | A (B) |
| 9 | 7171,73 | 33786,47 | 4,71 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8343,76 | 65180,93 | 7,81 | 31394,46 | 3,10 | 10124,39 | C |
| | 8984,44 | 76851,43 | 8,55 | 11670,50 | 0,74 | 15730,46 | A |



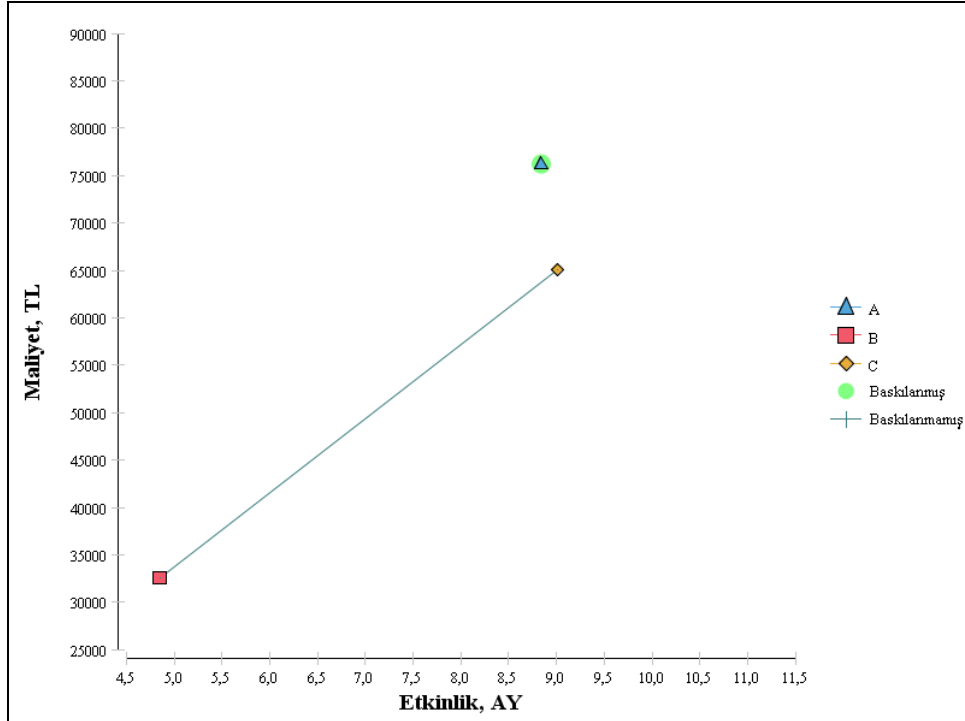
Şekil 4.69. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (10/16)



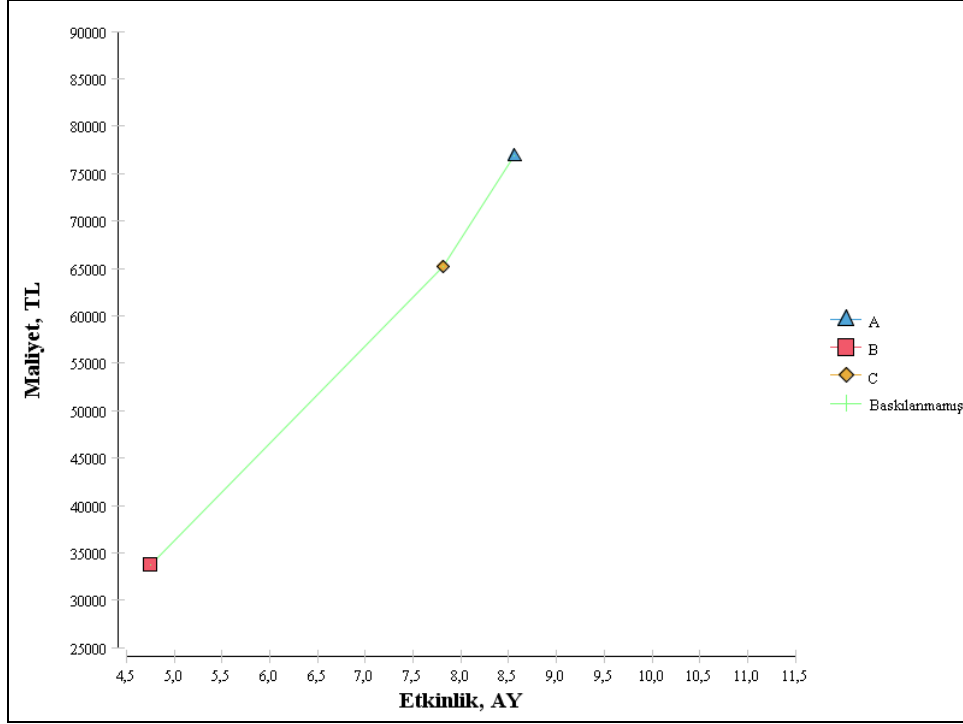
Şekil 4.70. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (10/10)



Şekil 4.71. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (10/62)



Şekil 4.72. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (10/11)



Şekil 4.73. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (10/9)

Tedavi yanıt oranlarının her bir tedavi yöntemi için farklı şekilde olduğu bir diğer çalışmada, A tedavisi için orta (0,70), B tedavisi için düşük (0,50) ve C tedavisi için yüksek (0,90) düzeyde tedavi başarısının dikkate alındığı bir model oluşturulmuştur. Bu şekilde oluşturulan 10000 model üzerinde yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 4196 modelde genişletilmiş baskınlık, 3371 modelde baskınlık ve 2433 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.20 ve Şekil 4.74).

Genişletilmiş baskınlık görülen 4196 modelden 3944 tanesinde, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken 252 modelde A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

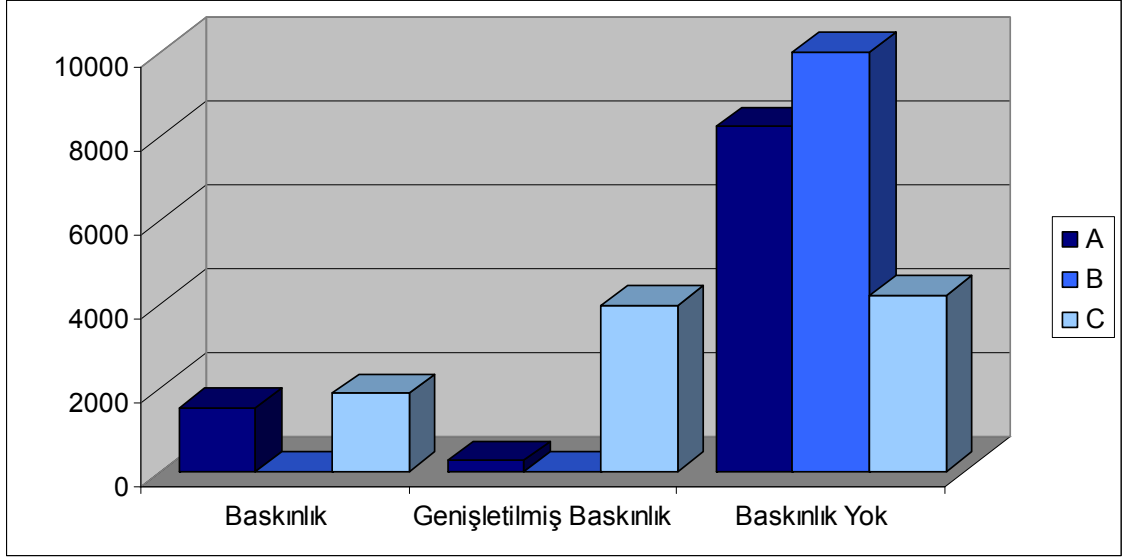
Tedavi yöntemlerinden birinin baskılandığı 3371 modelden 1853 tanesinde A ve B tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı ve geriye kalan 1518 modelde ise B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 1853 baskınlığın tamamında o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak C tedavisinin üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde A tedavisinde gözlenen 1518 baskınlığın da tamamında A

tedavisinin maliyet bakımından üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi olduğu tespit edilmiştir.

Aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 2433 modele ek olarak, baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olan modellerde baskın durumda olma sayıları da dikkate alındığında her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 8230 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığından yapılan 10000 denemenin tamamında maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. C tedavisi ise diğer çalışmalardaki durumlara benzer şekilde, en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olduğundan sadece 4203 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir. Ancak bu çalışmada, tüm çalışmalar içinde, C tedavisinin maliyet-etkinlik bakımından en çok sayıda kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir sonuç ortaya çıkmıştır.

Çizelge 4.20. Çalışma 10’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları (Tedavi yanıt oranları A:0,70; B:0,50 ve C:0,90)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A | 0 | 1518 | 252 | 8230 |
| | 1518 | | | |
| B | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| | 0 | | | |
| C | 0 | 1853 | 3944 | 4203 |
| | 1853 | | | |
| Toplam | 0 | 3371 | 4196 | 2433 |
| | 3371 | | | |



Şekil 4.74. Çalışma 10’da baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

4.1.11. Çalışma 11 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,50; B:0,90 ve C:0,70)

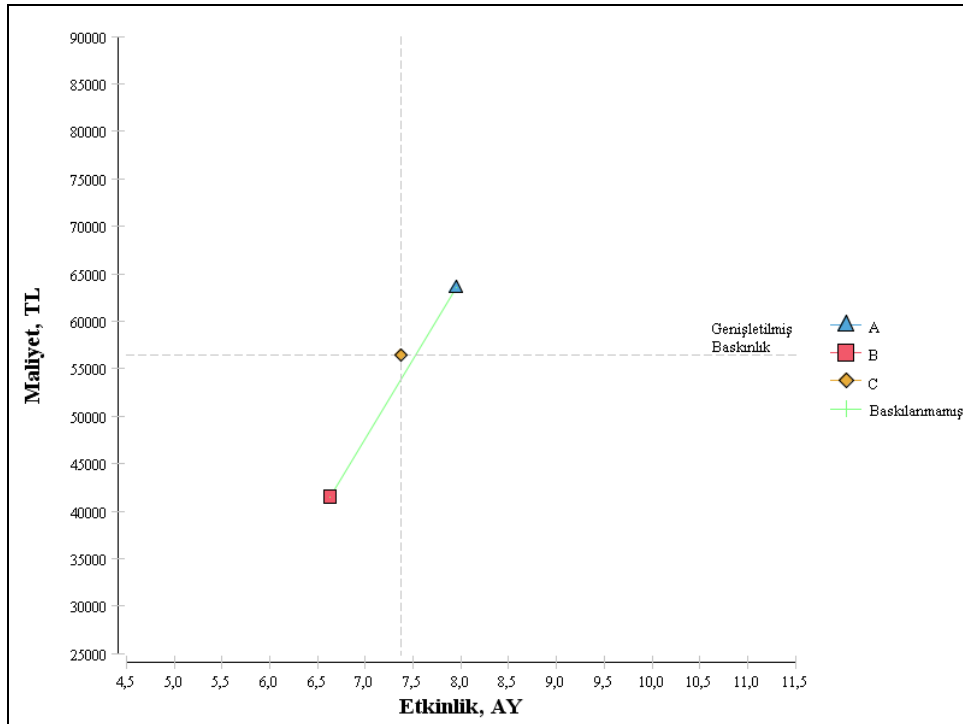
Her bir tedavi yöntemi için farklı tedavi yanıt oranlarının kullanıldığı on birinci çalışmada, A tedavisi için düşük (0,50), B tedavisi için yüksek (0,90) ve C tedavisi için orta (0,70) düzeyde tedavi başarısı olan bir model oluşturulmuştur. Bu modellerin oldukça büyük bir çoğunluğunda baskınlık ortaya çıkarken, buna kıyasla çok daha az sayıda genişletilmiş baskınlık ve hiçbir baskınlık olmayan model gözlenmiştir. Yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.21’de verilmiştir.

Farklı baskınlık durumları için örnek olarak verilen grafiklerden Şekil 4.75’te C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.76’da C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı modellerden birer örnek görülmektedir. Şekil 4.77’de C tedavisinin baskılandığı ve en yüksek maliyete sahip olup maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği verilmiştir. Şekil 4.78’de nadir görülen modellerden biri olan A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modellerden bir örnek yer almaktadır. Bu durum 10000 denemede sadece 79 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.79’da B ve C tedavilerinin baskın olduğu, A tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir.

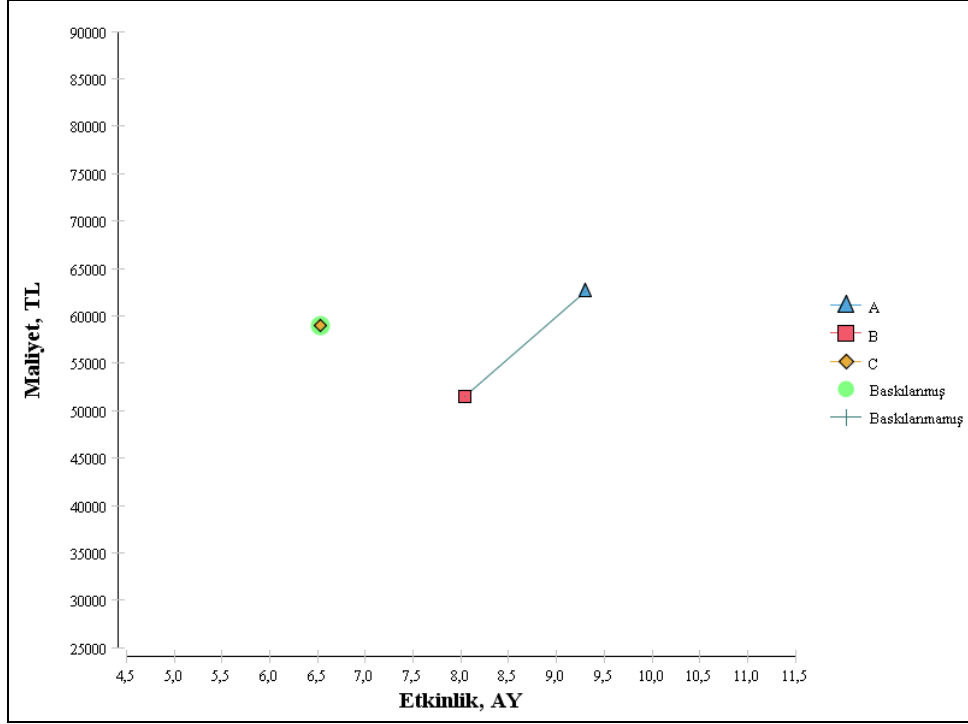
Çizelge 4.21. Çalışma 11’de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,50; B:0,90 ve C:0,70)

| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|-----|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 2 | 6249,39 | 41498,98 | 6,64 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7677,32 | 56424,62 | 7,35 | 14925,64 | 0,71 | 21050,65 | C (GB) |
| | 7963,15 | 63533,11 | 7,98 | 7108,49 | 0,63 | 11303,58 | A |
| 16 | 6417,33 | 51497,13 | 8,02 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 9041,94 | 58963,56 | 6,52 | 7466,43 | -1,50 | -4965,77 | C (B) |
| | 6726,99 | 62574,12 | 9,30 | 11076,99 | 1,28 | 8672,50 | A |
| 48 | 7537,20 | 48430,55 | 6,43 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7146,49 | 55270,38 | 7,73 | 6839,84 | 1,31 | 5227,68 | A |
| | 8107,09 | 58895,45 | 7,26 | 3625,07 | -0,47 | -7725,53 | C (B) |
| 119 | 6602,70 | 46147,13 | 6,99 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7991,38 | 59066,11 | 7,39 | 12918,98 | 0,40 | 32129,21 | A (GB) |
| | 8001,92 | 61034,05 | 7,63 | 1967,95 | 0,24 | 8331,52 | C |
| 372 | 6037,98 | 47910,74 | 7,93 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7576,49 | 58215,93 | 7,68 | 10305,19 | -0,25 | -41034,05 | A (B) |
| | 7556,17 | 62934,06 | 8,33 | 15023,32 | 0,39 | 38136,86 | C |
| 11 | 6669,55 | 44395,71 | 6,66 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7332,98 | 57354,54 | 7,82 | 12958,83 | 1,16 | 11123,73 | C |
| | 8550,87 | 66559,68 | 7,78 | 9205,14 | -0,04 | -245592,02 | A (B) |
| 706 | 7161,64 | 49707,43 | 6,94 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 7261,08 | 50789,85 | 6,99 | 1082,42 | 0,05 | 20040,39 | B (GB) |
| | 7457,43 | 64899,29 | 8,70 | 14109,44 | 1,71 | 8261,58 | A |
| 192 | 6176,20 | 47143,20 | 7,63 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | C |
| | 7491,89 | 50401,20 | 6,73 | 3257,99 | -0,91 | -3597,57 | B (B) |
| | 7919,77 | 67288,46 | 8,50 | 20145,26 | 0,86 | 23337,37 | A |
| 9 | 7397,04 | 44574,48 | 6,03 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 8027,73 | 56430,49 | 7,03 | 11856,02 | 1,00 | 11815,19 | C |
| | 9068,61 | 67093,87 | 7,40 | 10663,38 | 0,37 | 28895,80 | A |
| 4 | 6601,69 | 49917,69 | 7,56 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 9072,16 | 55136,64 | 6,08 | 5218,95 | -1,48 | -3517,31 | C (B) |
| | 9751,64 | 71444,75 | 7,33 | 21527,06 | -0,23 | -91636,78 | A (B) |

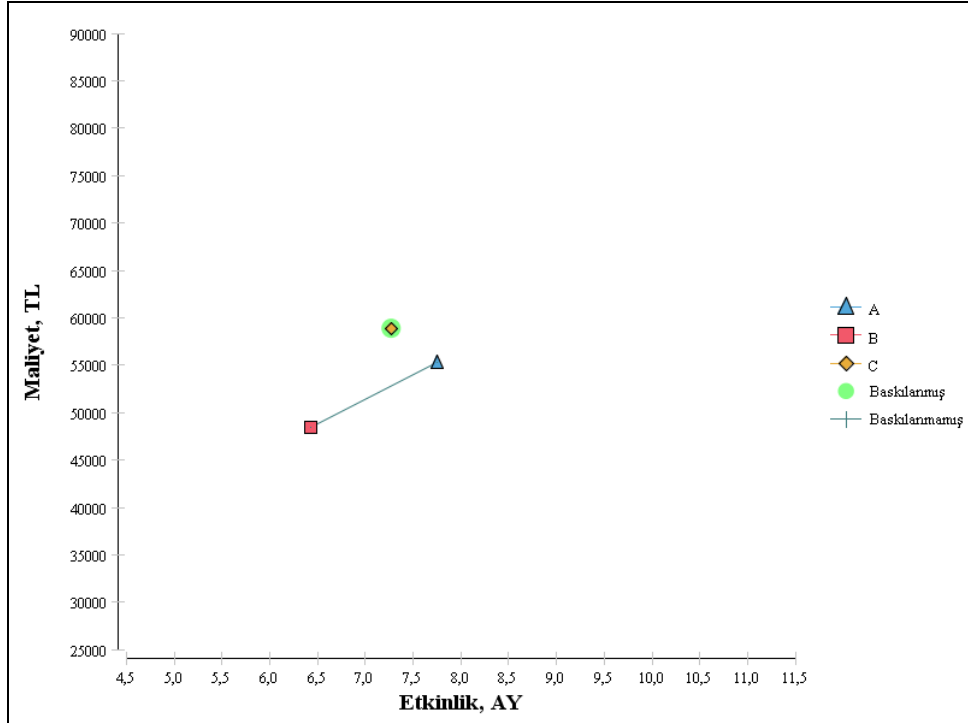
Şekil 4.80’de A tedavisinin B ve C tedavileri tarafından baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.81’de çok az karşılaşılan modellerden biri olan B tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer alarak genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modellerden bir örnek yer almaktadır. Bu durum 10000 denemede sadece 41 kez gözlenmiştir. Şekil 4.82’de B tedavisinin baskılandığı, A ve C tedavilerinin baskın hale geldiği ve B tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 deneme için 245 kez ortaya çıkmıştır. Şekil 4.83’te ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tedavi yöntemlerinin tümünün maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir. Son olarak, Şekil 4.84’te B tedavisinin aynı anda hem A hem de C tedavilerini baskıladığı, maliyet bakımından C tedavisinin ikinci sırada ve A tedavisinin de üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği verilmiştir. Bu durum 2333 model ile tüm çalışmalardaki en yüksek sayıda gözlenmiştir.



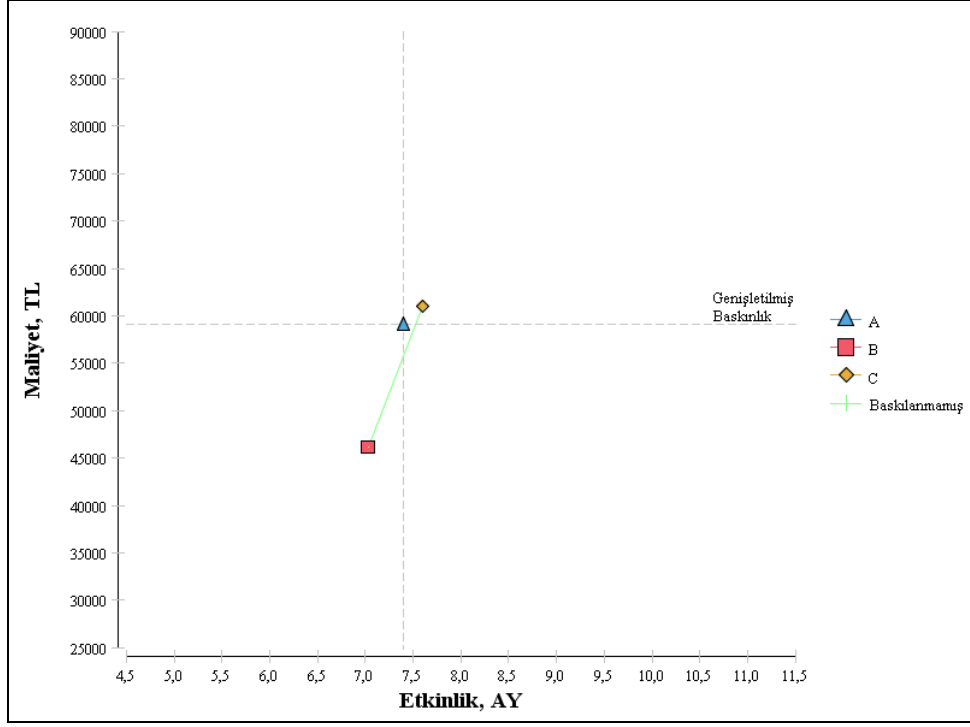
Şekil 4.75. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (11/2)



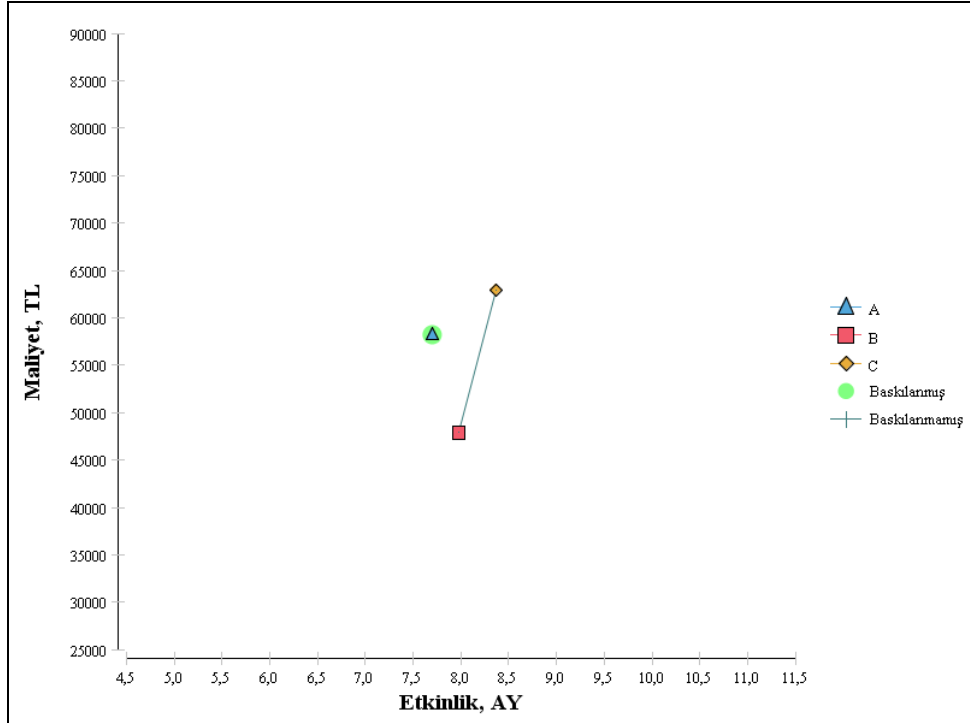
Şekil 4.76. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (11/16)



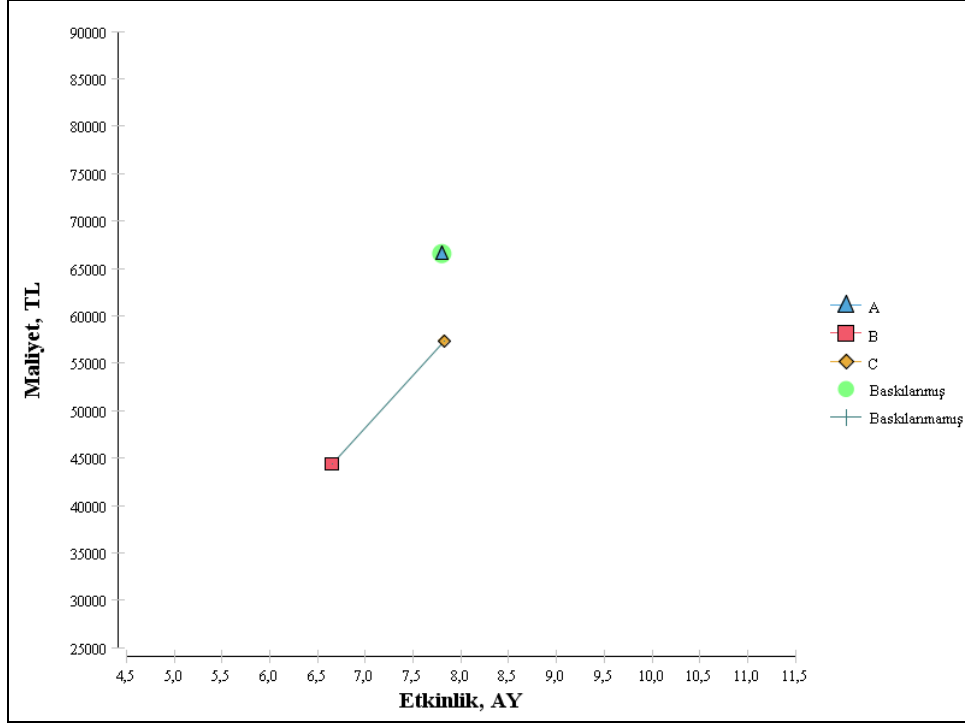
Şekil 4.77. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (11/48)



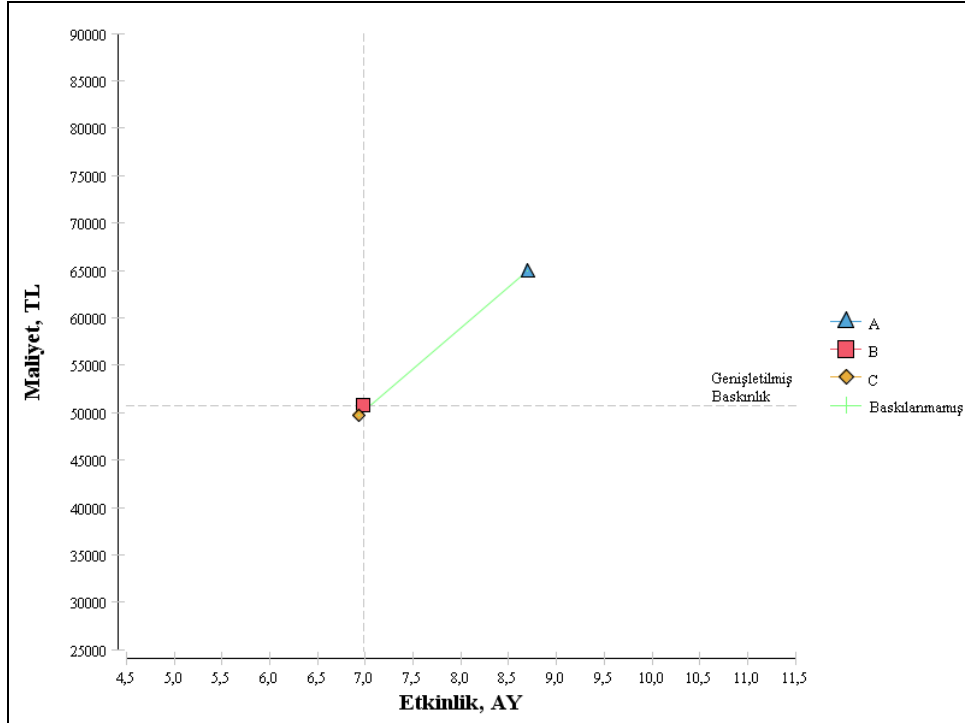
Şekil 4.78. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (11/119)



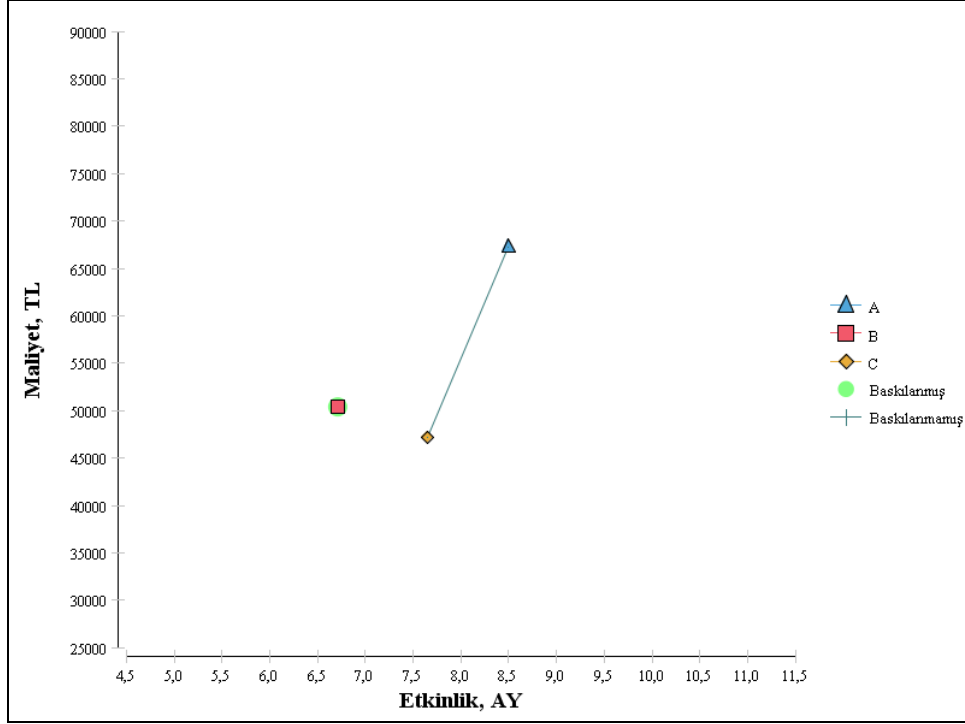
Şekil 4.79. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (11/372)



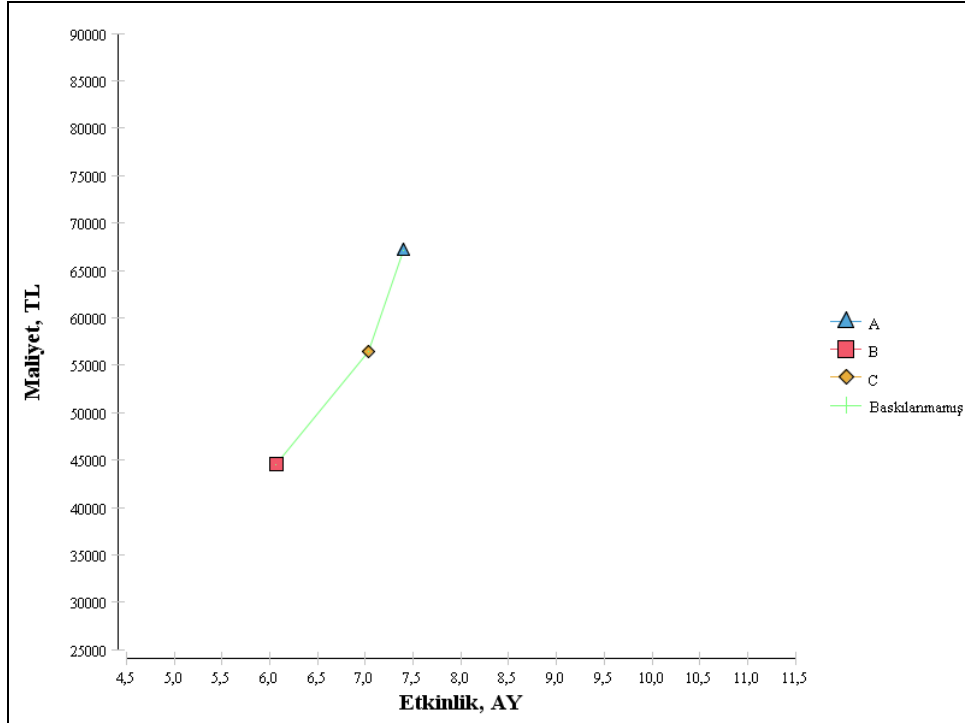
Şekil 4.80. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (11/11)



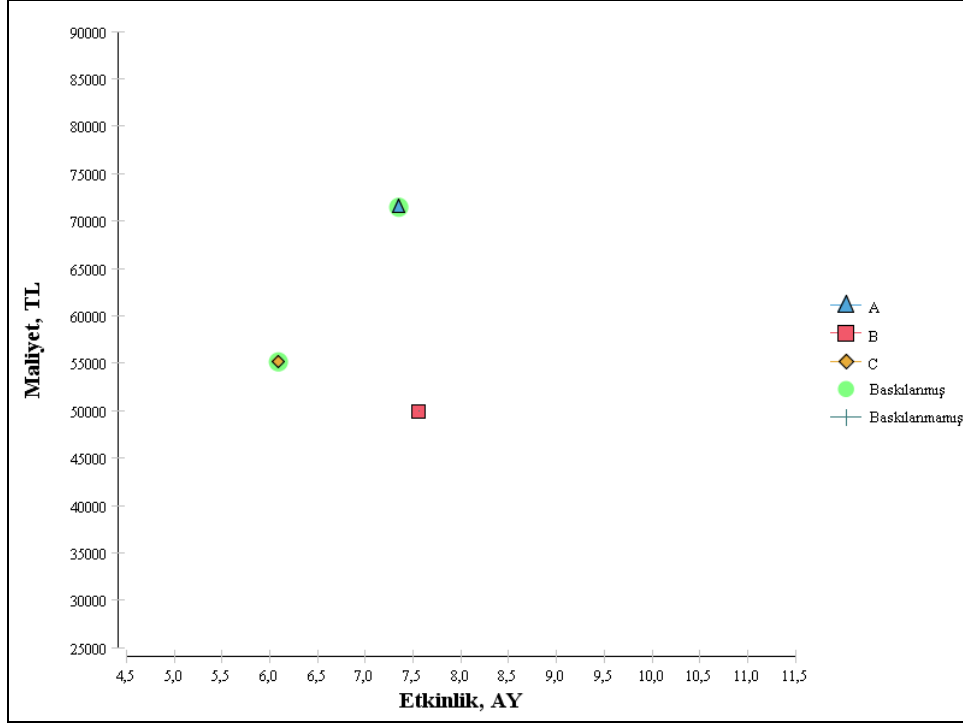
Şekil 4.81. B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (11/706)



Şekil 4.82. B tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (11/192)



Şekil 4.83. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (11/9)



Şekil 4.84. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (11/4)

On birinci çalışmada her bir tedavi yöntemi için farklı tedavi yanıt oranlarının olduğu ve A tedavisi için düşük (0,50), B tedavisi için yüksek (0,90) ve C tedavisi için orta (0,70) düzeyde tedavi başarısının dikkate alındığı bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 1443 modelde genişletilmiş baskınlık, 7452 modelde baskınlık ve 1105 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.22 ve Şekil 4.85).

Genişletilmiş baskınlık görülen 1443 modelden 1323 tanesinde genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken, tüm çalışmalar içinde ilk kez görülen bir durum olarak hem A hem de B tedavilerinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı modeller ortaya çıkmıştır. C tedavisi dışında genişletilmiş baskınlık görülen 140 model incelendiğinde, A tedavisinin 79 modelde ve B tedavisinin ise 41 modelde genişletilmiş baskınlıkta kaldığı gözlenmiştir.

Bu çalışmada aynı modelde iki tedavi yönteminin birden baskılandığı 2433 model ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tedavi yöntemi bazında bakıldığında 9785 baskınlık olduğu gözlenmektedir ve bu çalışma tüm çalışmalar arasında en yüksek sayıda baskınlık gözlenen çalışmadır. Bu 9785 baskılıktan 6234 tanesinde A ve B

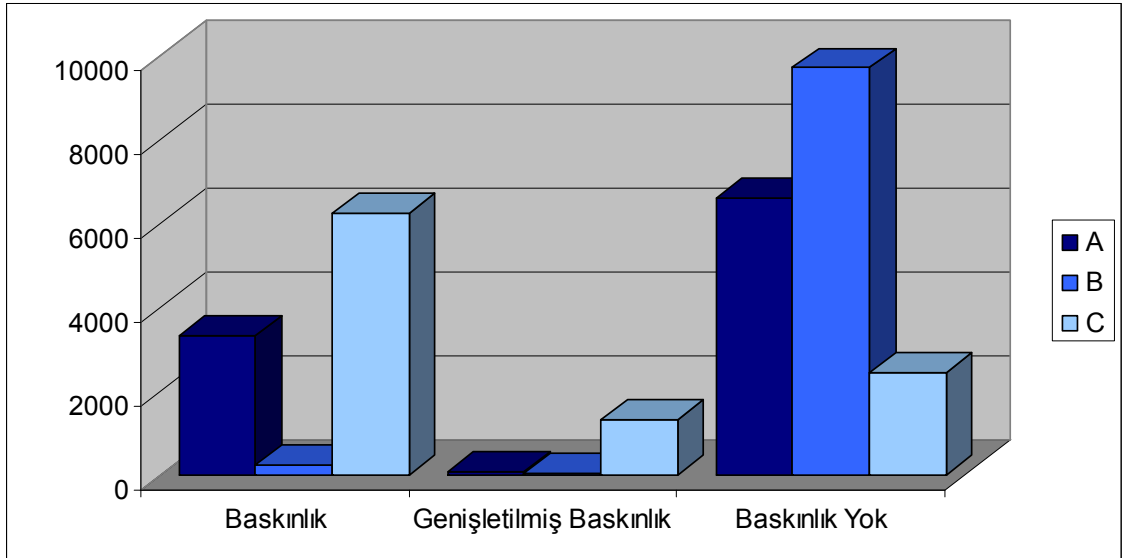
tedavilerinin baskın hale gelerek C tedavisinin baskılandığı, 3306 tanesinde B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin baskılandığı ve geriye kalan 245 tanesinde ise A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılandığı gözlenmiştir. C tedavisinde gözlenen 6234 baskınlığın 4796 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı, diğer 1438 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak üçüncü sırada olduğu tespit edilmiştir. A tedavisinde gözlenen 3306 baskınlığın 367 tanesinde, B ve C tedavilerinin baskın hale gelerek A tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada olmasına rağmen baskılandığı, diğer 2939 tanesinde ise üçüncü sırada yer alarak o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olduğu tespit edilmiştir. B tedavisinde gözlenen 245 baskınlığın tamamında, B tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer alıyor olmasına rağmen A ve C tedavilerinin baskın hale gelerek B tedavisinin baskılandığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.22. Çalışma 11’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları (Tedavi yanıt oranları A:0,50; B:0,90 ve C:0,70)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A | 367 | 2939 | 79 | 6615 |
| | 3306 | | | |
| B | 245 | 0 | 41 | 9714 |
| | 245 | | | |
| C | 4796 | 1438 | 1323 | 2443 |
| | 6234 | | | |
| Toplam | 5408 | 4377 | 1443 | 1105 |
| | 9785 (7452 + 2333) | | | |

Modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık olduğu durumlarda, her bir tedavi yönteminin baskın tedavi yöntemlerinden biri olma durumu olduğundan aynı modelde her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak

kabul edildiği 1105 modele ek olarak her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisinin baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplam 6615 modelde kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. B tedavisinin de yine baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında toplamda 9714 modelde kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. C tedavisi ise diğer çalışmalarda ortaya çıkan sonuçlara benzer şekilde, yine çalışmadaki en çok baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi olarak 2443 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 4.85. Çalışma 11’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

4.1.12. Çalışma 12 (Tedavi Yanıt Oranları A:0,50; B:0,70 ve C:0,90)

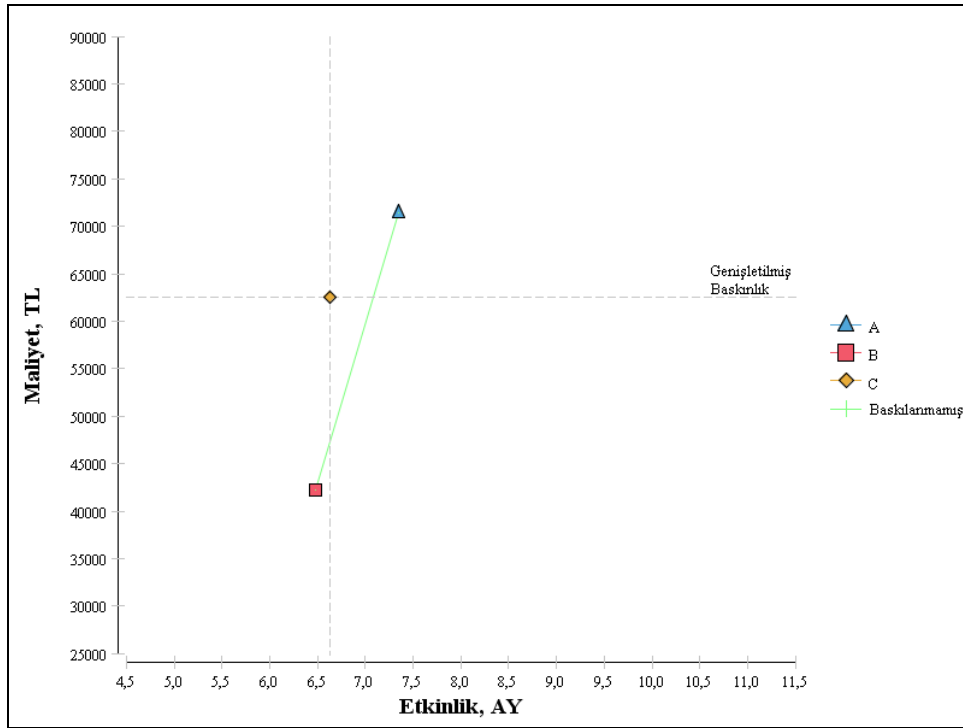
Her bir tedavi yöntemi için farklı tedavi yanıt oranlarının kullanıldığı son çalışmada, A tedavisi için düşük (0,50), B tedavisi için orta (0,70) ve C tedavisi için yüksek (0,90) düzeyde tedavi başarısı olan bir model oluşturulmuştur. Bu modellerin büyük bir çoğunluğunda baskınlık ortaya çıkarken, çok daha az sayıda genişletilmiş baskınlık ve daha da az sayıda hiçbir baskınlık olmayan model gözlenmiştir. Yapılan

maliyet-etkinlik analizleri sonucunda modelde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık bakımından ortaya çıkan farklı durumlara birer örnek olarak gözlenen her bir duruma ait maliyet-etkinlik analizi değerlendirmeleri Çizelge 4.23'te verilmiştir.

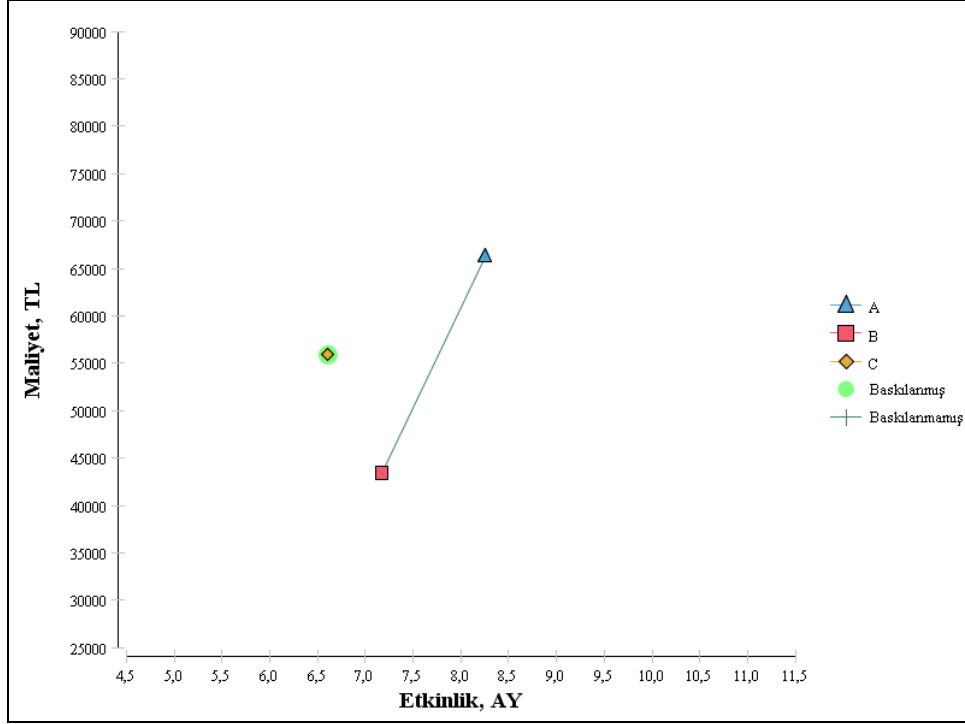
Çizelge 4.23. Çalışma 12'de gözlenen farklı baskınlık durumları için örnekler
(Tedavi yanıt oranları A:0,50; B:0,70 ve C:0,90)

| No | Ortalama Maliyet Etkinlik | Maliyet | Etkinlik | Artan Maliyet | Artan Etkinlik | Artan Maliyet Etkinlik | Tedavi |
|-----|---------------------------|----------|----------|---------------|----------------|------------------------|--------|
| 4 | 6520,28 | 42216,69 | 6,47 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 9431,87 | 62483,47 | 6,62 | 20266,78 | 0,15 | 135071,73 | C (GB) |
| | 9751,64 | 71444,75 | 7,33 | 8961,28 | 0,70 | 12770,54 | A |
| 23 | 6026,85 | 43403,18 | 7,20 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 8461,26 | 55880,52 | 6,60 | 12477,34 | -0,60 | -20887,64 | C (B) |
| | 8068,90 | 66270,07 | 8,21 | 22866,88 | 1,01 | 22609,47 | A |
| 7 | 4788,23 | 33728,73 | 7,04 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7054,68 | 57487,06 | 8,15 | 23758,33 | 1,10 | 21506,58 | A |
| | 7963,26 | 64567,50 | 8,11 | 7080,44 | -0,04 | -174366,68 | C (B) |
| 2 | 6045,58 | 35721,30 | 5,91 | 0,00 | 0,00 | | B |
| | 7963,15 | 63533,11 | 7,98 | 27811,81 | 2,07 | 13437,45 | A (GB) |
| | 7605,94 | 65197,89 | 8,57 | 1664,78 | 0,59 | 2804,64 | C |
| 310 | 5764,82 | 41770,18 | 7,25 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 8277,45 | 57022,20 | 6,89 | 15252,02 | -0,36 | -42740,93 | A (B) |
| | 9040,48 | 66135,89 | 7,32 | 24365,70 | 0,07 | 348986,16 | C |
| 11 | 6691,98 | 38500,75 | 5,75 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7239,73 | 65091,28 | 8,99 | 26590,53 | 3,24 | 8213,11 | C |
| | 8550,87 | 66559,68 | 7,78 | 1468,40 | -1,21 | -1216,70 | A (B) |
| 38 | 6579,76 | 39931,69 | 6,07 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7500,68 | 57441,54 | 7,66 | 17509,85 | 1,59 | 11017,28 | A |
| | 8594,39 | 71639,13 | 8,34 | 14197,59 | 0,68 | 20959,27 | C |
| 253 | 5492,57 | 41320,81 | 7,52 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | B |
| | 7715,87 | 51957,18 | 6,73 | 10636,37 | -0,79 | -13476,91 | C (B) |
| | 8577,77 | 64172,68 | 7,48 | 22851,87 | -0,04 | -547128,08 | A (B) |

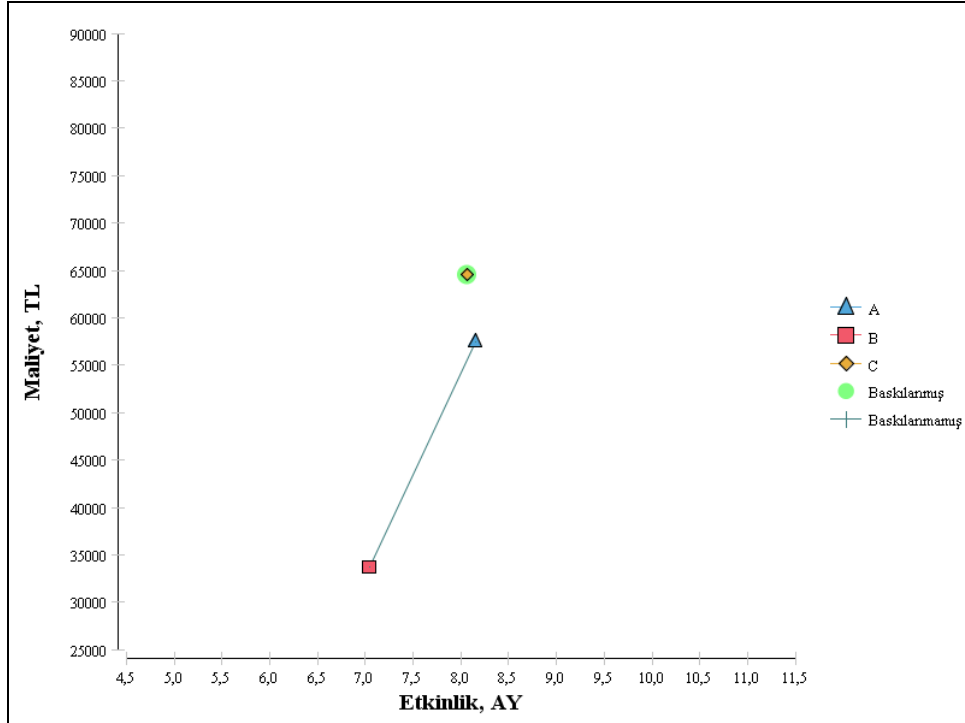
Maliyet-etkinlik analizleri sonucunda ortaya çıkan farklı baskınlık durumlarına örnek olarak verilen grafiklerden Şekil 4.86’da C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, Şekil 4.87’de C tedavisinin baskılandığı modellerden birer örnek görülmektedir. Bu modellerin her ikisinde de C tedavisi maliyet bakımından ikinci sırada yer almaktadır. Şekil 4.88’de C tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği verilmiştir. Şekil 4.89’da A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modellerden bir örnek yer almaktadır. Şekil 4.90’da A tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından ikinci sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.91’de yine A tedavisinin baskılandığı ve maliyet bakımından üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.92’de ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı, tüm tedavi yöntemlerinin kullanılabilir olarak değerlendirildiği bir model örneği görülmektedir. Şekil 4.93’te B tedavisinin aynı anda hem A hem de C tedavilerini baskıladığı, maliyet bakımından C tedavisinin ikinci sırada ve A tedavisinin de üçüncü sırada yer aldığı bir model örneği görülmektedir. Bu durum 10000 deneme için sadece 78 kez gözlenmiştir.



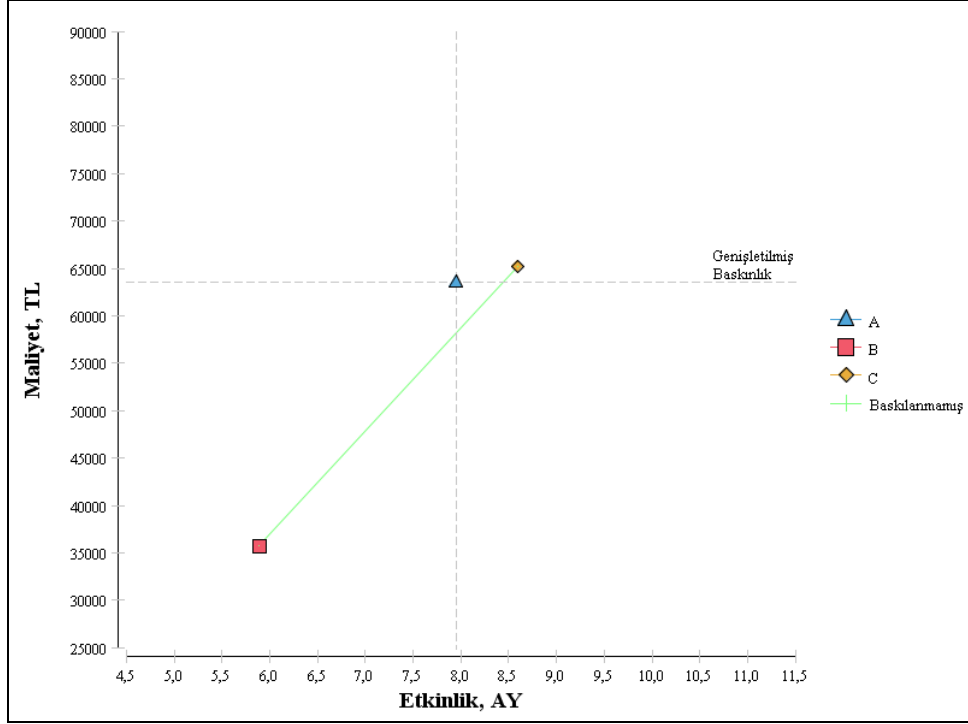
Şekil 4.86. C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (12/4)



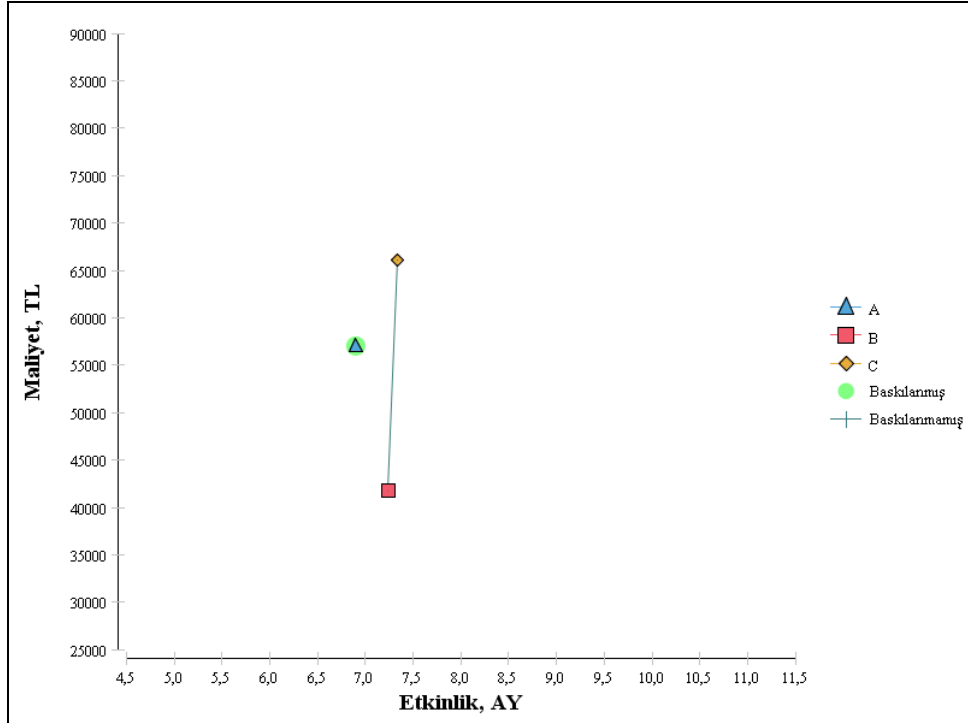
Şekil 4.87. C tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (12/23)



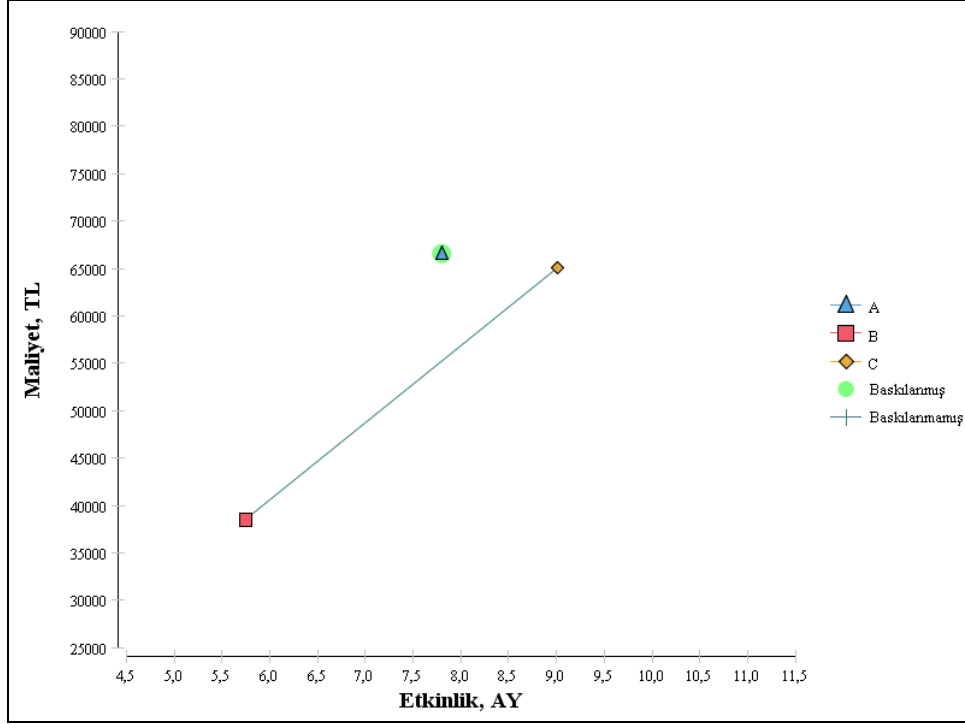
Şekil 4.88. C tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (12/7)



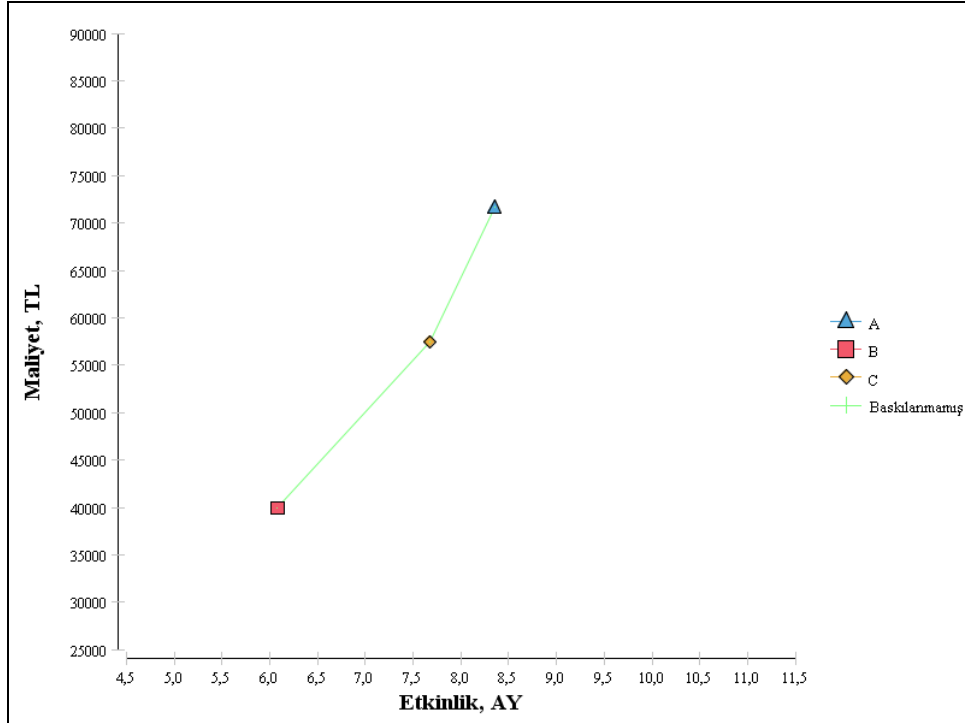
Şekil 4.89. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kaldığı bir model (12/2)



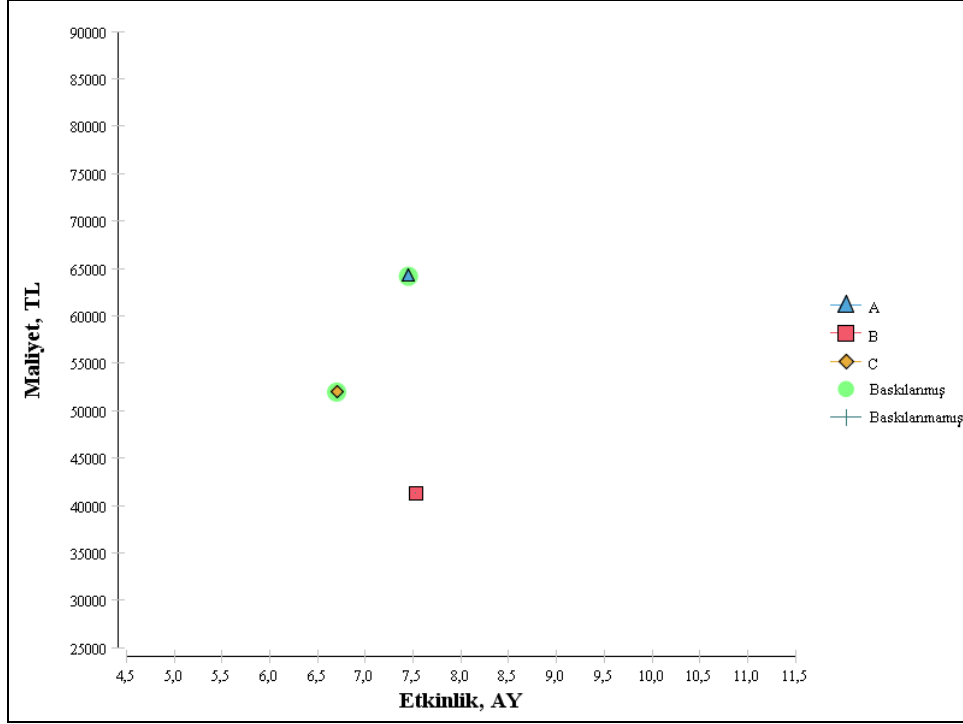
Şekil 4.90. A tedavisinin 2. sırada baskılandığı bir model (12/310)



Şekil 4.91. A tedavisinin 3. sırada baskılandığı bir model (12/11)



Şekil 4.92. Hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı bir model (12/38)



Şekil 4.93. A ve C tedavilerinin aynı anda baskılandığı bir model (12/253)

Tedavi yanıt oranlarının her bir tedavi yöntemi için farklı şekilde olduğu son çalışmada, A tedavisi için düşük (0,50), B tedavisi için orta (0,70) ve C tedavisi için yüksek (0,90) düzeyde tedavi başarısının dikkate alındığı bir model oluşturulmuştur. Bu çalışmada yapılan maliyet-etkinlik analizleri sonucunda, 2973 modelde genişletilmiş baskınlık, 5536 modelde baskınlık ve 1491 modelde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır (Çizelge 4.24 ve Şekil 4.94).

Genişletilmiş baskınlık görülen 2973 modelden 1633 tanesinde, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi C tedavisi iken 1340 modelde ise A tedavisidir.

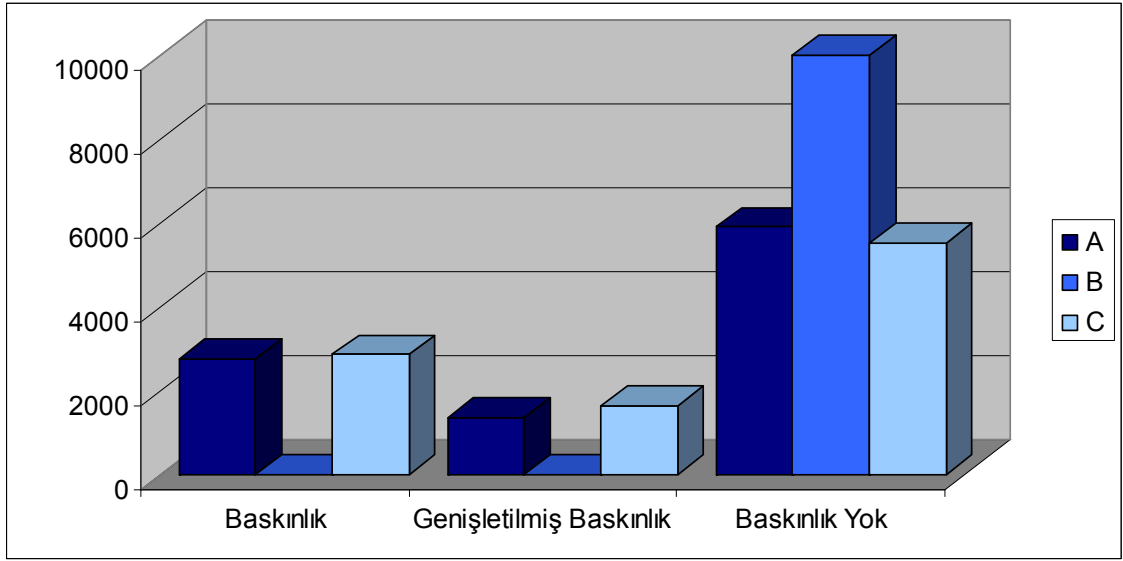
Bu çalışmada aynı modelde iki tedavi yönteminin birden baskılandığı 78 model ortaya çıkmıştır. Bu nedenle tedavi yöntemi bazında bakıldığında 5614 baskınlık olduğu gözlenmektedir. Bu 5614 baskınlıktan 2858 tanesinde C tedavisinin, geriye kalan 2756 modelde ise A tedavisinin baskılandığı sonucuna ulaşılmıştır. C tedavisinde gözlenen 2858 baskınlığın 397 tanesinde, C tedavisinin maliyet bakımından ikinci sırada yer alıyor olmasına rağmen baskılandığı, diğer 2461 tanesinde ise o modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olarak üçüncü sırada yer aldığı tespit edilmiştir. A tedavisinde gözlenen 2756 baskınlığın 159 tanesinde, A tedavisinin maliyet bakımından ikinci

sırada yer alıyor olmasına rağmen baskılandığı, diğer 2597 tanesinde ise üçüncü sırada yer alarak o modeldeki en yüksek maliyetli tedavi yöntemi durumunda olduğu tespit edilmiştir.

Her üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak kabul edildiği 1491 modele ek olarak, her bir tedavi yönteminin baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık görülen modellerde baskın durumda olma sayıları da eklendiğinde her tedavi yönteminin maliyet-etkin kabul edildiği model sayısı artmaktadır. A tedavisi baskılandığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında 5904 modelde maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak değerlendirilmiştir. B tedavisi hiçbir modelde ne baskınlık ne de genişletilmiş baskınlık altında kalmadığından 10000 denemenin tamamında maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır. C tedavisi ise baskınlık ve genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modeller dışında 5509 model ile tüm çalışmalar içinde en çok sayıda maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.24. Çalışma 12’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları (Tedavi yanıt oranları A:0,50; B:0,70 ve C:0,90)

| Tedavi Yöntemi | Baskınlık (2. sıra) | Baskınlık (3.sıra) | Genişletilmiş Baskınlık | Baskınlık Yok |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|
| A | 159 | 2597 | 1340 | 5904 |
| | 2756 | | | |
| B | 0 | 0 | 0 | 10000 |
| | 0 | | | |
| C | 397 | 2461 | 1633 | 5509 |
| | 2858 | | | |
| Toplam | 556 | 5058 | 2973 | 1491 |
| | 5614 (5536 + 78) | | | |



Şekil 4.94. Çalışma 12’de baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları

4.2. Tüm Çalışmalar için Genel Değerlendirme

Tüm çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmalı olarak değerlendirebilmek ve tedavi yanıt oranı, maliyet ve etkinlikteki değişimler birlikte ele alındığında modelde nasıl bir etkileri olduğunu inceleyebilmek için tedavi yöntemlerinin modelde baskılanma, genişletilmiş baskınlıkta kalma ve hiçbir baskınlık altında kalmama sayıları belirlenerek Çizelge 4.25 ve Çizelge 4.26’da özetlenmiştir. Çizelge 4.25’de baskılanan tedavi yöntemleri modelde yer aldığı maliyet sırasına göre ayrı belirtilirken, Çizelge 4.26’da ise bir tedavi yönteminin hangi sırada olursa olsun baskılandığı toplam sayı verilmiştir.

Tedavi yanıt oranlarının aynı olduğu beş çalışma (çalışma 2 – 6) incelendiğinde, gerçek verilere dayalı olarak kurulan modellere benzer durumların ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu çalışmaların tamamında baskınlık ya da genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi oldukça büyük bir çoğunlukla C tedavisi olmuştur. A ve B tedavileri ise önemsenmeyecek kadar az sayıda modelde baskılanma ya da genişletilmiş baskınlıkta kalma durumunda olsalar da oldukça büyük bir çoğunlukla maliyet-etkinlik bakımından uygulanabilir olarak değerlendirilen tedavi yöntemleri olmuşlardır. Genele bakıldığında, C tedavisinin 3614 ile 6149 arasında değişen sayılarda genişletilmiş baskınlıkta kaldığı, 1712 ile 3759 arasında değişen sayıda modelde de baskılandığı gözlenmiştir.

Çizelge 4.25. Tüm çalışmalarda maliyet sırasına göre baskınlık sayıları*

| | | Çalışma No | | | | | | | | | | | | |
|--------|------|------------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| Tedavi | A | B-2 | 0 | 12 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 367 | 159 |
| | | B-3 | 399 | 684 | 449 | 238 | 134 | 56 | 0 | 2 | 778 | 1518 | 2939 | 2597 |
| | | GB | 19 | 36 | 20 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 252 | 79 | 1340 |
| | | B(0) | 9582 | 9268 | 9527 | 9755 | 9865 | 9944 | 10000 | 9998 | 9222 | 8230 | 6615 | 5904 |
| | B | B-2 | 0 | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 | 116 | 0 | 282 | 0 | 245 | 0 |
| | | B-3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | GB | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 | 0 | 321 | 0 | 41 | 0 |
| | | B(0) | 10000 | 9982 | 9999 | 10000 | 10000 | 10000 | 9855 | 10000 | 9397 | 10000 | 9714 | 10000 |
| | C | B-2 | 1398 | 2782 | 2620 | 2383 | 2056 | 1646 | 5966 | 164 | 6525 | 0 | 4796 | 397 |
| | | B-3 | 629 | 977 | 683 | 405 | 185 | 66 | 0 | 50 | 0 | 1853 | 1438 | 2461 |
| | | GB | 5157 | 3614 | 4158 | 4803 | 5501 | 6149 | 2860 | 7168 | 559 | 3944 | 1323 | 1633 |
| | | B(0) | 2816 | 2627 | 2539 | 2409 | 2258 | 2139 | 1174 | 2618 | 2916 | 4203 | 2443 | 5509 |
| Model | B-2 | 1398 | 2812 | 2625 | 2383 | 2056 | 1646 | 6082 | 164 | 6807 | 0 | 5408 | 556 | |
| | B-3 | 1028 | 1661 | 1132 | 643 | 319 | 122 | 0 | 52 | 778 | 3371 | 4377 | 5058 | |
| | GB | 5176 | 3650 | 4178 | 4810 | 5502 | 6149 | 2889 | 7168 | 880 | 4196 | 1443 | 2973 | |
| | B(0) | 2398 | 1965 | 2085 | 2165 | 2123 | 2083 | 1029 | 2616 | 2105 | 2433 | 1105 | 1491 | |

* **B-2:** Baskınlık - Maliyet bakımından 2.sıra, **B-3:** Baskınlık - Maliyet bakımından 3.sıra, **GB:** Genişletilmiş baskınlık, **B(0):** Baskınlık yok

Çizelge 4.26. Tüm çalışmalarda baskınlık ve genişletilmiş baskınlık sayıları*

| | | Çalışma No | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|-------------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|-------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| Tedavi | A | B | 399 | 696 | 453 | 238 | 134 | 56 | 0 | 2 | 778 | 1518 | 3306 | 2756 |
| | | GB | 19 | 36 | 20 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 252 | 79 | 1340 |
| | | B(0) | 9582 | 9268 | 9527 | 9755 | 9865 | 9944 | 10000 | 9998 | 9222 | 8230 | 6615 | 5904 |
| | B | B | 0 | 18 | 1 | 0 | 0 | 0 | 116 | 0 | 282 | 0 | 245 | 0 |
| | | GB | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 | 0 | 321 | 0 | 41 | 0 |
| | | B(0) | 10000 | 9982 | 9999 | 10000 | 10000 | 10000 | 9855 | 10000 | 9397 | 10000 | 9714 | 10000 |
| | C | B | 2027 | 3759 | 3303 | 2788 | 2241 | 1712 | 5966 | 214 | 6525 | 1853 | 6234 | 2858 |
| | | GB | 5157 | 3614 | 4158 | 4803 | 5501 | 6149 | 2860 | 7168 | 559 | 3944 | 1323 | 1633 |
| | | B(0) | 2816 | 2627 | 2539 | 2409 | 2258 | 2139 | 1174 | 2618 | 2916 | 4203 | 2443 | 5509 |
| | Model | B | 2426 | 4385 | 3737 | 3025 | 2375 | 1768 | 6082 | 216 | 7015 | 3371 | 7542 | 5536 |
| | | GB | 5176 | 3650 | 4178 | 4810 | 5502 | 6149 | 2889 | 7168 | 880 | 4196 | 1443 | 2973 |
| | | B(0) | 2398 | 1965 | 2085 | 2165 | 2123 | 2083 | 1029 | 2616 | 2105 | 2433 | 1105 | 1491 |

* **B:** Baskınlık, **GB:** Genişletilmiş baskınlık, **B(0):** Baskınlık yok

Tedavi yanıt oranlarının her bir çalışma için farklı olarak seçildiği altı çalışmada (çalışma 7 – 12), her bir tedavi için değişen tedavi başarı oranının sonuçlar üzerinde farklı etkilere neden olduğu, herhangi bir tedavinin kendi başarısı sabitken diğer iki alternatif tedavi yöntemlerindeki tedavi başarısı değişikliğinin bile farklı sonuçlar ortaya çıkarabildiği gözlenmiştir. Genel olarak bakıldığında, C tedavisinin, özellikle tedavi başarısının en yüksek olduğu çalışmalarda, maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir kabul edildiği model sayısının arttığı gözlenmiştir. Bu değişimlerden en az etkilenen tedavi yöntemi B tedavisi olurken A ve C tedavileri arasında tedavi başarı oranı üstünlüğüne bağlı olarak baskınlık ve genişletilmiş baskınlıkta kalma sayısı bakımından yer değiştirmeler ortaya çıkmıştır.

4.3. Genişletilmiş Baskınlık ve Artan Maliyet-Etkinlik Oranları

Her bir çalışma için genişletilmiş baskınlık ortaya çıkan model sayısı ve bu modellerdeki artan maliyet-etkinlik oranlarının ilişkileri farklı şekilde olduğundan öncelikle her bir çalışma kendi içinde değerlendirilmiştir. Daha sonra çalışmalarda dikkate alınan tedavi başarı oranları ve her çalışma için genişletilmiş baskınlık ortaya çıkma oranına göre ağırlıklandırma yapılarak artan maliyet-etkinlik oranları arasındaki oransal ilişkilerin tedavi başarısından ve genişletilmiş baskınlık ortaya çıkma oranından etkilenip etkilenmediği, etkileniyorsa ne yönde ve nasıl bir etki ortaya çıktığı belirlenmeye çalışılmıştır. Her çalışma için ayrı ayrı ve herhangi bir ağırlıklandırma yapmadan hesaplanan çeyreklikler Çizelge 4.27’de gösterilmiştir. Bu çeyrekliklerin 12 çalışma için aritmetik ortalaması alınarak genel bir oransal ilişki değerlendirmesi yapılmıştır.

Tüm çalışmalara ait çeyreklik değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak, tedavi başarı oranı ve genişletilmiş baskınlık ortaya çıkma oranına göre ağırlıklı ortalama alınarak hesaplanan değerler Çizelge 4.28’de gösterilmiştir.

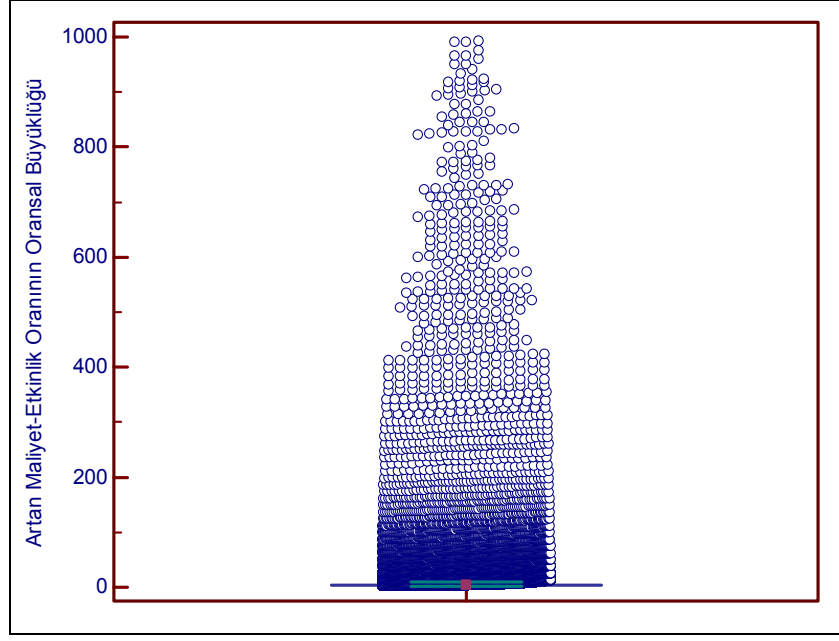
Tüm çalışmalar için, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemlerine ait artan maliyet-etkinlik oranlarının oransal büyüklüklerini gösteren nokta grafiği Şekil 4.95’te ve bu değerlerin kutu grafiği ise Şekil 4.96’da gösterilmiştir.

Çizelge 4.27. Artan maliyet-etkinlik oranı büyüklük düzeyleri

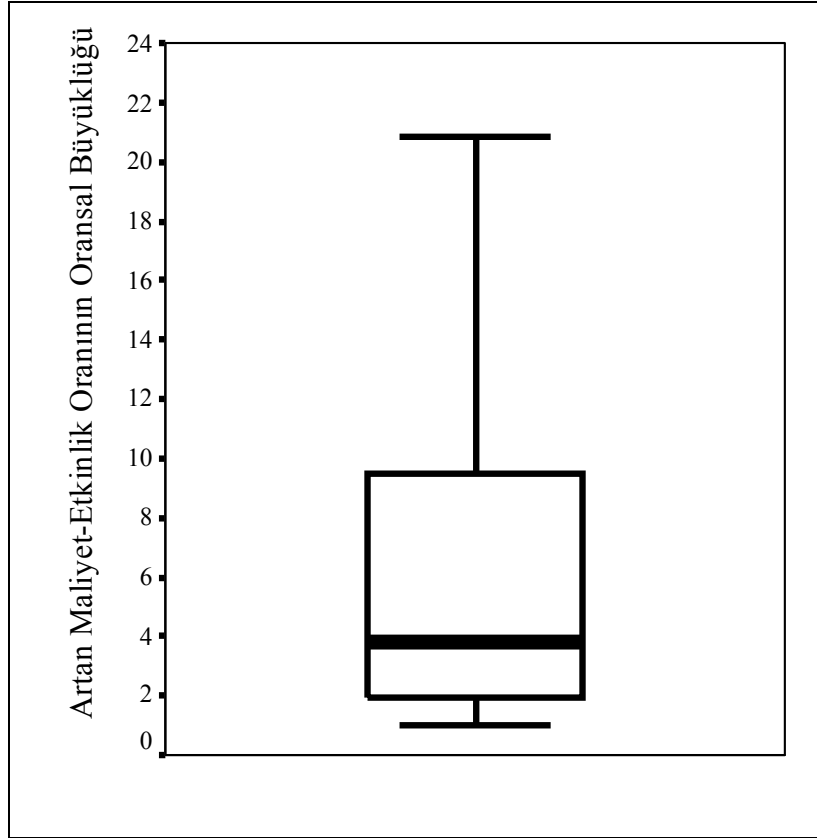
| Çalışma No | 1. Çeyrek | 2. Çeyrek | 3. Çeyrek |
|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| 1 | 2,00 | 4,09 | 10,62 |
| 2 | 2,05 | 4,40 | 12,88 |
| 3 | 2,11 | 4,36 | 11,99 |
| 4 | 2,04 | 4,16 | 10,90 |
| 5 | 1,95 | 3,83 | 9,66 |
| 6 | 1,86 | 3,53 | 8,41 |
| 7 | 2,02 | 3,83 | 9,54 |
| 8 | 1,75 | 3,10 | 6,64 |
| 9 | 2,01 | 4,08 | 11,49 |
| 10 | 1,77 | 3,31 | 7,59 |
| 11 | 2,14 | 4,78 | 15,02 |
| 12 | 2,12 | 4,67 | 13,24 |
| Genel | 1,99 | 4,01 | 10,67 |

Çizelge 4.28. Ağırlıklandırılmış artan maliyet-etkinlik oranı büyüklük düzeyleri

| | 1. Çeyrek | 2. Çeyrek | 3. Çeyrek |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Doğrudan | 1,99 | 4,01 | 10,67 |
| Tedavi Başarı Oranına Göre Ağırlıklandırılmış | 1,99 | 4,04 | 10,79 |
| Genişletilmiş Baskınlık Oranına Göre Ağırlıklandırılmış | 1,95 | 3,85 | 9,84 |
| Genel | 1,97 | 3,97 | 10,43 |



Şekil 4.95. Artan maliyet-etkinlik oranlarının oransal büyüklüğü nokta grafiği



Şekil 4.96. Artan maliyet-etkinlik oranlarının oransal büyüklüğü kutu grafiği

5. TARTIŞMA

Maliyet-etkinlik analizlerinde amaç, aynı sağlık kazanımını sağlayan farklı tedavi yöntemlerini maliyetleri ve karşılığında sağladıkları etkinlikler bakımından karşılaştırarak maliyet-etkinlik oranı en uygun olan tedavi yöntemini belirlemektir. Maliyet-etkinlik analizi sonucunda önerilen tedavi yöntemi maliyet-etkin tedavi olarak ifade edilmekte ve bu tedavi yönteminin hangisi olduğuna artan maliyet-etkinlik oranına göre karar verilmektedir (4, 5, 8, 10, 33). Kabaca ilave her bir etkinlik birimi başına ortaya çıkan fazladan maliyet gibi de değerlendirilebilecek olan artan maliyet-etkinlik oranı tedavi yöntemlerinin maliyet ve etkinlikleri arasındaki farka dayalı olarak hesaplanmaktadır.

Maliyet-etkinlik analizi modelinde maliyet artışına paralel olarak etkinliğin de artması durumunda karşılaştırılan tedavi yöntemleri belirli bir sıralama içinde tutularak tümü maliyet-etkin olarak kabul edilmekte ve hangi tedavi yönteminin tercih edileceği, analiz sonucunu değerlendirecek olan karar birimine bırakılmaktadır. Bu tip durumlarda, karar biriminin yapısı, kararın ekonomik boyutu, tıbbi boyutu, etik boyutu ve hukuki boyutu (daha sonra ortaya çıkacak durumlarda örnek teşkil etmesi veya sigortaların geri ödeme politikalarında yer alıp almaması bakımından) önem arz etmektedir. Bu karar birimi tedaviyi uygulayacak hekim ya da konsey olabileceği gibi, sağlık politikalarını belirleme noktasında karar verme durumunda bulunan kişi ya da kuruluşlar olabilmektedir. Ayrıca maliyet-etkinlik analizinde incelenen sağlık problemine sahip olan kişi de bazen karar biriminde yer alabilir. Tüm tedavi yöntemlerinin maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirildiği böyle modellerde, maliyet daha çok ön plana çıkmaktadır. Bu gibi durumlarda, sağlık politikasını belirleyen kişiler ülke ekonomisini de göz önünde bulundurmada olduklarından belirli bir maliyet sınırı koyabilirler. Ayrıca ülkenin veya tedaviyi alacak olan kişinin de maliyetle ilgili beklenti ve karşılama gücü önem arz edecektir. Bu noktada, olaya ülke yönetimi açısından bakıldığında ülkede kişi başına düşen milli gelir, tedaviyi alacak olan kişi açısından bakıldığında ise ödemeye razı olunan maliyet kavramları devreye girmektedir. Ayrıca, sigorta şirketlerinin masrafları karşılayıp karşılamayacağı da karar vermede etkili bir kriterdir. Maliyet-etkinlik analizlerinde

karşılaştırılan tüm tedavi yöntemleri, maliyet-etkinlik bakımından uygulanabilir olarak bulunduğu elbette bir maliyet ve etkinlik sıralaması söz konusu olmaktadır. Bu sıralamada en az maliyetli tedavinin aynı zamanda en az etkinliği sağlayan tedavi olacağı gerçeği unutulmamalıdır. Bu nedenle, tüm tedavi yöntemlerinin uygulanabilir kabul edildiği modellerde sadece maliyete bakarak karar vermeye çalışmanın etik boyutu da ortaya çıkmaktadır. Böyle durumlarda, karar verme sürecinde bu konu etik profesyonelleri ile de tartışılmalıdır. Çünkü bu modellerde, maliyete paralel olarak etkinlik de arttığından ödenecek maliyet yükselse de karşılığında sağlanacak sağlık kazanımı daha fazla olmaktadır. Bu noktada artan maliyet-etkinlik oranı ve ortalama maliyet-etkinlik oranının birlikte incelenerek, etkinlikteki bu artışın maliyeti en düşük tedavi yöntemine oranla ne kadar büyük ya da küçük olduğu değerlendirilmeli, tedavi başarısı da göz önünde bulundurularak dikkatli ve titiz bir karar verilerek hangi tedavi yönteminin kullanılacağına karar verilmelidir.

Maliyet-etkinlik analizi modellerinde karşılaştırılan tedavi yöntemleri için her zaman maliyete paralel olarak değişen etkinlik olması söz konusu değildir. Maliyetin artmasına karşın etkinlik de bir artışın olmadığı, hatta belki de azaldığı, yani daha az etkinliğin söz konusu olduğu durumlar ortaya çıkabilmektedir. Böyle durumlarda, eğer maliyeti daha yüksek olan tedavi yönteminin etkinliği, kendinden daha az maliyetli olan diğer bir tedaviden daha küçükse baskınlık adı verilen durum ortaya çıkmakta ve maliyeti yüksek olmasına rağmen etkinliği düşük olan bu tedavi yöntemi modelden çıkarılmaktadır (4, 5, 8, 10, 16, 33, 34). Baskınlık, modelde kaç tedavi yöntemi karşılaştırılmış olursa olsun, her bir tedavi yöntemi için sadece maliyet bakımından kendinden bir önce gelen tedavi yöntemiyle karşılaştırıldığında ortaya çıkabilecek bir durumdur ve modeldeki en düşük tedavi yöntemi dışındaki diğer tüm tedavi yöntemlerinde görülebilir. Aynı miktarda ya da daha yüksek miktardaki etkinliği daha düşük maliyetle sağlayabilecek bir tedavi yönteminin varlığı durumunda, maliyeti daha yüksek olan tedavi yöntemi baskılanmakta ve tedavi alternatifleri arasından çıkarılması önerilmektedir. Maliyet-etkinlik analizi modelinde, eğer ikiden fazla tedavi yöntemi karşılaştırılıyorsa, karşılaştırma artık maliyet bakımından ilk sırada olan tedavi yöntemi ile üçüncü sırada yer alan tedavi yöntemi arasında olmaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin de maliyet ve etkinlikleri benzer şekilde karşılaştırılarak karar verilmekte ve tüm tedavi yöntemleri için bu şekilde devam edilerek model tamamlanmaktadır.

Maliyet-etkinlik analizlerinde, bazı durumlarda da etkinlik değerinin yine maliyetle birlikte arttığı ancak bu artışın paralel olmaması ve artan maliyet değerine göre daha düşük kalması söz konusu olmaktadır. Maliyeti daha yüksek olan tedavi yönteminin etkinliğinin de yüksek olduğu, ancak kendinden daha düşük maliyete sahip olan tedavi yöntemine göre etkinliğinin görece daha düşük kaldığı böyle durumlarda, maliyet bakımından üçüncü sırada olan tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranı da karar verme noktasında önemli olmaktadır. Maliyet bakımından ortada kalan ve etkinliği görece düşük olan ancak maliyet bakımından kendisinden düşük tedavi yöntemiyle kıyaslandığında negatif bir artan-maliyet etkinlik oranı da göstermeyen tedavi yöntemi, bir de maliyet bakımından kendisinden sonra gelen tedavi yöntemiyle karşılaştırılmaktadır. Maliyet bakımından üçüncü sırada yer alan tedavi yönteminin etkinliği, maliyetine paralel olarak artıyorsa bu durumda üçüncü sıradaki bu yöntem için hesaplanacak olan artan-maliyet etkinlik oranı, ikinci sıradaki tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından düşük olacaktır. Bu şekilde, bir tedavi yöntemi maliyet bakımından kendinden önce gelen tedavi yöntemiyle kıyaslandığında pozitif artan maliyet-etkinlik oranına sahip olmasına rağmen, maliyet bakımından kendisinden sonra gelen tedavi yönteminden daha büyük artan maliyet-etkinlik oranına sahipse genişletilmiş baskınlık olarak adlandırılan durum oluşmaktadır (4, 5, 8, 10, 11, 48, 49). Genişletilmiş baskınlık durumunda, maliyet bakımından orta düzeyde kalan bu tedavi yöntemi hakkında modelde net bir karar işaret edilmemekte ve bu tedavi yönteminin maliyetine göre etkinliğinin yeteri kadar yüksek olmadığı ancak sadece etkinlik bakımından incelendiğinde, kendinden düşük maliyetli yöntemlere göre de daha yüksek etkinliğe sahip olduğu belirtilmektedir. Bu noktada, maliyet-etkinlik analizinin sonucunu değerlendirecek olan kişi ya da kişiler de uygulamaya yönelik olarak karar vermekte zorlanmakta, bu tedavi yöntemini dışlayıp dışlamamak konusunda net bir karar verememektedir.

Bu çalışmada, kanser klinik denemelerinde maliyet-etkinlik analizleri ve genişletilmiş baskınlık ortaya çıkmasına ilişkin çalışmalar yapılarak kanser klinik denemelerinde maliyet-etkinlik analizinin kullanımı ve genişletilmiş baskınlık sorununa çözüm önerileri tartışılmıştır. Bu doğrultuda, hem gerçek verilerden oluşturulan bir model üzerinde hem de gerçek verilere dayalı olarak oluşturulan on bir farklı hipotetik model üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Tüm modellerde maliyet-etkinlik analizleri

yapılarak sonuçları incelenmiştir. İlk olarak gerçek verilere dayalı olarak kurulan model üzerinde yapılan çalışmalara ait sonuçlar incelenmiştir. Daha sonra tedavi başarı oranlarının tüm tedavi yöntemleri için eşit olduğu modeller ile farklı olduğu modeller karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

5.1. Gerçek Verilere Dayalı Olan (A:0,73; B:0,67 ve C:0,75) Model

Tedavi yanıt oranlarının benzer düzeyde olduğu (A:0,73; B:0,67 ve C:0,75) gerçek verilere dayalı olarak yürütülen çalışmada, yapılan 10000 denemenin %51,76'sında genişletilmiş baskınlık, %24,26'sında baskınlık ve %23,98'inde ise hiçbir tedavi yönteminin baskılanmadığı model ortaya çıkmıştır. Çalışmaya temel oluşturan modelin genişletilmiş baskınlık görülen bir model olduğu ve üzerinde durulan ve hakkında nasıl bir karar verilebileceği araştırılan tedavi yönteminin de C tedavisi olduğu düşünüldüğünde bu durum beklenildiği gibi ortaya çıkmıştır. Genişletilmiş baskınlık görülen modellerin %99,63'ünde C tedavisi, diğer %0,37'sinde ise A tedavisi genişletilmiş baskınlık altında kalmıştır.

A tedavisi modeldeki maliyeti en yüksek tedavi yöntemi olduğundan, baskılanmadığı ya da genişletilmiş baskınlık altında kalmadığı modellerde (%95,82), maliyet bakımından üçüncü sırada yer almaktadır. A tedavisinin baskılandığı modeller (%3,99) incelendiğinde, maliyet açısından yine üçüncü sırada olduğu ancak etkinlik bakımından küçük bir farkla, maliyet bakımından o modelde kendisinden önce gelen C tedavisinden daha düşük düzeyde kaldığı ve bu nedenle de negatif artan maliyet-etkinlik oranına sahip olduğundan baskılandığı görülmektedir. A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modellerin incelenmesi sonucunda ise A tedavisi ile C tedavisi arasındaki çok küçük bir maliyet farkı nedeniyle A tedavisinin maliyet bakımından yer değiştirerek ikinci sırada yer aldığı ve bu nedenle de genişletilmiş baskınlık durumunda kaldığı gözlenmiştir. Bu şekilde ortaya çıkan 19 model hem maliyetleri hem de etkinlikleri bakımından detaylı şekilde incelendiğinde ise A ve C tedavileri arasındaki bu farklılıkların pratikte uygulanamayacak kadar küçük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, A tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kaldığı modellerin oranının, oluşturulan tüm modeller içinde %0,19 oranında ve genişletilmiş baskınlık görülen modeller içinde

de %0,37 oranında olduğu göz önüne alındığında bu durumun daha detaylı incelenmesine gerek duyulmamıştır.

B tedavisi ise yapılan 10000 denemenin hiçbirinde baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık durumunda kalmamış, 10000 denemede de maliyet-etkin bulunmuştur. Baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık görülen modellerde, büyük çoğunlukla A tedavisi ile birlikte baskın hale gelerek C tedavisini, nadiren de C tedavisi ile birlikte baskın hale gelerek A tedavisini baskılamış ya da genişletilmiş baskınlıkta bırakmıştır. B tedavisi modeldeki maliyeti en düşük tedavi yöntemi olduğundan maliyet bakımından hep ilk sırada yer almış, denemelerin tamamında da değişen maliyet ve etkinlik değerlerine rağmen sırasını korumaya devam etmiştir.

C tedavisinin 10000 modeldeki durumu kendi içinde incelendiğinde, %51,57 oranında genişletilmiş baskınlık, %20,27 oranında baskınlık ve %28,16 oranında da maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir kabul edildiği gözlenmektedir. C tedavisi tüm baskılanan modeller içinde %83,55 oranında baskılanan tedavi yöntemidir. Baskılandığı modellerin %68,97'sinde maliyet bakımından ikinci sırada, %31,03'ünde ise üçüncü sırada yer almaktadır. İkinci sırada baskılandığı modellerde maliyeti beklenen seviyelerde olmasına rağmen, modeldeki en düşük maliyetli B tedavisinden daha az etkinliğe sahip olduğu, üçüncü sırada baskılandığı modellerde ise maliyetinin yüksek olmasına rağmen etkinliğinin diğer tedavi yöntemlerine kıyasla orta seviyelerde kaldığı belirlenmiştir. Dolayısıyla C tedavisinin genişletilmiş baskınlık altında kalmadığı durumların %41,85'inde de bazen oldukça düşük etkinlik bazen de oldukça yüksek maliyet nedeniyle baskılandığı göz önüne alındığında A ve B tedavilerinin varlığında, C tedavisi tercih edilirse %71,84 olasılıkla bekleneni verememe riski bulunmaktadır.

5.2. Tedavi Yanıt Oranları Aynı Olan Modeller

Tedavi yanıt oranlarının aynı olduğu tüm çalışmalarda (çalışma 2 – 6) kurulan modeller içinde toplamda ortaya çıkan genişletilmiş baskınlık sayısının tedavi başarısıyla ters orantılı şekilde, baskınlık sayısının ise doğru orantılı şekilde değiştiği gözlenmiştir. Tedavi başarısı 0,90 olan modelde %36,50, tedavi başarısı 0,80 olan modelde %41,78, tedavi başarısı 0,70 olan modelde %48,10, tedavi başarısı 0,60 olan

modelde %55,02 ve tedavi başarısı 0,50 olan modelde de %61,49 oranında genişletilmiş baskınlık gözlenmiştir. Bu durumun tam tersine, tedavi başarısı 0,90 olan modelde %43,85, tedavi başarısı 0,80 olan modelde %37,37, tedavi başarısı 0,70 olan modelde %30,25, tedavi başarısı 0,60 olan modelde %23,75 ve tedavi başarısı 0,50 olan modelde de %17,68 oranında baskınlık gözlenmiştir. Ancak hiçbir baskınlığın gözlenmediği, tedavi yöntemlerinin üçünün de maliyet-etkinlik bakımından aynı anda uygulanabilir kabul edildiği model sayısının tedavi başarı oranı değişmesine karşın neredeyse hiç değişmediği söylenebilir. Tedavi başarısı 0,90 olan modelde %19,65, tedavi başarısı 0,80 olan modelde %20,85, tedavi başarısı 0,70 olan modelde %21,65, tedavi başarısı 0,60 olan modelde %21,23 ve tedavi başarısı 0,50 olan modelde de %20,83 oranında hiçbir baskınlık gözlenmeyen model ortaya çıkmıştır.

Tedavi yöntemleri açısından değerlendirildiğinde ise tedavi yanıt oranlarının aynı olduğu tüm çalışmalarda, her bir çalışmanın kendi içindeki duruma bakıldığında baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemlerine ait oranların benzer kaldığı gözlenmiştir. Genel olarak ifade edilecek olursa, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yönteminin yine tedavi başarı oranıyla ters orantılı olduğu, ancak çok küçük değişimlerle tüm çalışmalarda neredeyse tamamının C tedavisi olduğu, baskılanan tedavi yönteminin ise yine tedavi başarı oranıyla doğru orantılı olduğu ve oldukça büyük bir çoğunluğunun yine C tedavisi olduğu görülmektedir. Benzer şekilde, A tedavisindeki baskınlık görülme oranının da tedavi başarı oranıyla doğru orantılı olduğu ve her bir çalışmada baskılanan tedavi yöntemlerinden biri olma durumunun çok düşük oranda olduğu gözlenmiştir. Sadece, tedavi başarı oranları 0,90 ve 0,80 olarak planlanan çalışmalarda B tedavisinin baskılandığı modeller ortaya çıkmış, ancak bu modellerin her ikisinde de bu durumun gözlenme oranı sonuçları etkilemeyecek kadar küçük şekilde ortaya çıkmıştır.

Modelde genişletilmiş baskınlık olduğunda, C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi olma oranı, tedavi başarısı 0,90 olan modelde %99,01, 0,80 olan modelde %99,52, 0,70 olan modelde %99,85, 0,60 olan modelde %99,98 ve 0,50 olan modelde tümünün C tedavisi olduğu gözlenmiştir. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi olma oranı ise, tedavi başarısı 0,90 olan modelde %0,99, 0,80 olan modelde %0,48, 0,70 olan modelde %0,15, 0,60 olan modelde %0,02 şeklinde ortaya çıkmış ve 0,50 olan modelde de hiç gözlenmemiştir.

Baskınlık ortaya çıkan modellerde, C tedavisinin baskılanan tedavi yöntemi olma oranı, tedavi başarısı 0,90 olan modelde %85,72, 0,80 olan modelde %88,39, 0,70 olan modelde %92,17, 0,60 olan modelde %94,36 ve 0,50 olan modelde de %96,83 olarak elde edilmiştir. A tedavisinin baskılanan tedavi yöntemi olma oranı ise tedavi başarısı 0,90 olan modelde %15,87, 0,80 olan modelde %12,12, 0,70 olan modelde %7,87, 0,60 olan modelde %5,64 ve 0,50 olan modelde de %3,17 olarak elde edilmiştir. Sadece iki çalışmada ortaya çıkan B tedavisinin baskılanma durumu, tedavi başarısı 0,90 olan modelde %0,41 oranında, tedavi başarısı 0,80 olan modelde ise %0,03 oranında gözlenmiştir.

Sonuç olarak, tedavi başarısının eşit olduğu çalışmalara dayanarak C tedavisinin alternatif tedavilerden biri olarak düşünülmesinin hem maliyet hem de etkinlik açısından bir katkısı olmayacağı görülmüştür. C tedavisinin, tedavi başarısı 0,90 olan modelde %73,73, 0,80 olan modelde %74,61, 0,70 olan modelde %75,91, 0,60 olan modelde %77,42 ve 0,50 olan modelde de %78,61 oranında baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık altında kaldığı gözlenmiştir. Tüm bu değerlendirmeler ışığında, maliyet-etkinlik analizinde karşılaştırılacak olan alternatif tedavilerin tedavi başarısının eşit olduğu durumlarda, çok büyük farklılık olmasa da tedavi yanıt oranına göre ters orantılı şekilde değişmekle birlikte, C tedavisinin %73,73 ile %78,61 arasında bekleneni veremeyeceği sonucuna ulaşılmıştır.

5.3. Tedavi Yanıt Oranları Farklı Olan Modeller

Tedavi başarı oranları her bir tedavi yöntemi için farklı olacak şekilde planlanan çalışmaların (çalışma 7 – 12) sonuçları değerlendirildiğinde, maliyet-etkinlik analizi sonucunda baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık ortaya çıkma durumunun tedavi başarısından aşırı etkilendiği tespit edilmiştir. Ancak bu etkilenmenin baskınlık ve genişletilmiş baskınlık oranları arasında bir değişim şeklinde ortaya çıktığı, hiçbir baskınlığın ortaya çıkmayıp üç tedavi yönteminin de maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir kabul edildiği model sayısının benzer oranlarda kaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, bu değişimler tedavi yöntemleri için de her çalışmada farklı şekillerde ortaya çıkmakta, bu nedenle tedavi yönteminin sadece kendi tedavi başarısı değil modelde

maliyet bakımından hangi sırada olduğu ve diğer tedavi yöntemlerinin tedavi başarı oranlarının nasıl değiştiği de önem arz etmektedir.

Modellerdeki genişletilmiş baskınlık sayıları incelendiğinde çalışma 7'de %28,89, çalışma 8'de %71,68, çalışma 9'da %8,80, çalışma 10'da %41,96, çalışma 11'de %14,43 ve çalışma 12'de %29,73 oranında genişletilmiş baskınlık ortaya çıktığı gözlenmiştir. Buna karşılık, çalışma 7'de %60,82, çalışma 8'de %2,16, çalışma 9'da %70,15, çalışma 10'da %33,71, çalışma 11'de %74,52 ve çalışma 12'de %55,36 oranında baskınlık gözlenmiştir. Hiçbir baskınlığın gözlenmediği, tedavi yöntemlerinin üçünün de maliyet-etkinlik bakımından aynı anda uygulanabilir kabul edildiği model sayısı ise çalışma 7'de %10,29, çalışma 8'de %26,16, çalışma 9'da %21,05, çalışma 10'da %24,33, çalışma 11'de %11,05 ve çalışma 12'de %14,91 oranında ortaya çıkmıştır.

Modelde genişletilmiş baskınlık olduğunda, C tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi olma oranı, tedavi başarısının 0,90 olduğu modellerde %93,99 ve %54,93, 0,70 olduğu modellerde %100,00 ve %91,68 ve tedavi başarısının 0,50 olduğu modellerde ise %99,00 ve %63,52 şeklinde ortaya çıkmıştır. A tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi olma oranı ise, tedavi başarısının 0,90 olduğu modellerde hiç gözlenmezken, 0,70 olduğu modellerin birinde yine hiç gözlenmeyip diğerinde ise %6,01 ve tedavi başarısının 0,50 olduğu modellerde de %5,47 ve %45,07 şeklinde ortaya çıkmıştır. Sadece iki çalışmada ortaya çıkan B tedavisinin genişletilmiş baskınlıkta kalma durumu, tedavi başarısının 0,90 olduğu modellerden birinde %2,84 oranında, tedavi başarısının 0,70 olduğu modellerden birinde ise %1,00 olarak ortaya çıkmıştır. Diğer tedavi başarısı 0,90 ve 0,70 olan modellerle, tedavi başarısının 0,50 modellerin her ikisinde de genişletilmiş baskınlık gözlenmemiştir.

Baskınlık görülen modeller incelendiğinde, C tedavisinin baskılanan tedavi yöntemi olma oranı, tedavi başarısının 0,90 olduğu modellerde %54,97 ve %51,63, 0,70 olduğu modellerde %99,07 ve %82,66 ve tedavi başarısının 0,50 olduğu modellerde ise %98,09 ve %93,02 şeklinde ortaya çıkmıştır. A tedavisinin baskılanan tedavi yöntemi olma oranı ise, tedavi başarısının 0,90 olduğu modellerin birinde hiç gözlenmezken diğerinde %0,93, 0,70 olduğu modellerde %11,09 ve %45,03 ve tedavi başarısının 0,50 olduğu modellerde de %43,83 ve %49,78 şeklinde ortaya çıkmıştır. Yine sadece üç

çalışmada ortaya çıkan B tedavisinin baskılanma durumu, tedavi başarısının 0,90 olduğu modellerde %4,02 ve %3,25 ve tedavi başarısının 0,70 olduğu modellerden birinde ise %1,91 olarak ortaya çıkmıştır. Tedavi başarısının 0,70 olduğu modellerden birinde ve 0,50 olduğu her iki modelde de gözlenmemiştir.

Tedavi yöntemleri açısından değerlendirildiğinde ise, temel modele göre maliyeti en yüksek olan A tedavisi, modelde en yüksek tedavi başarısına sahip olduğu çalışmalarda (çalışma 7 ve 8), tedavi başarı oranları ne olursa olsun B ve C tedavilerinin varlığından etkilenmemektedir. Tedavi başarısı orta ve düşük düzeylerde olan çalışmalarda (çalışma 9 – 12), tedavi başarı oranı ne olursa olsun B tedavisinden yine etkilenmezken C tedavisinin tedavi başarı oranının yüksek olması durumunda (çalışma 10 ve 12) A tedavisinin baskılanma sayısı artmaktadır. A tedavisinin maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olma sayısı, kendi tedavi başarısının düşmesiyle doğru orantılı şekilde azalmakla birlikte yine de tüm çalışmalar içinde C tedavisine kıyasla daha yüksek oranda maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir.

Maliyet bakımından en düşük seviyede olan ve tüm modeller içinde en çok maliyet-etkin olması beklenen B tedavisi tedavi başarı oranı ne olursa olsun, diğer tedavi yöntemlerinin başarı durumundan da çok fazla etkilenmeksizin tüm çalışmalarda, maliyet-etkinlik bakımından en çok öne çıkan tedavi yöntemi olmuştur. B tedavisinin tercih edilmesi durumunda, bekleneni verme olasılığı en düşük ihtimalle %93,97 olarak tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın yapılmasının en önemli nedeni olan, C tedavisi değişen tedavi başarı oranlarına bağlı olarak her çalışmada farklı farklı sonuçlar gösteren bir tedavi yöntemi olmuştur. Ancak bu farklılıklar daha çok baskılanmak ya da genişletilmiş baskınlık altında kalmak arasındaki değişimler şeklinde ortaya çıkmıştır. Kendi tedavi başarısının alternatif tedavi yöntemlerinin başarı oranlarına kıyasla en yüksek olduğu durumlarda bile C tedavisinin baskınlık ya da genişletilmiş baskınlık altında kalma durumunun devam ettiği, yeterince yüksek olasılıklarla bekleneni sağlayamayacağı tespit edilmiştir.

Tedavi yöntemlerinin genişletilmiş baskınlık ve baskınlık sayılarında tedavi başarı oranına göre gözlenen değişimler hem maliyet hem de etkinliklerin etkilenmesiyle ortaya çıkmaktadır. Maliyet-etkinlik analizi modellerinde, her bir tedavinin başarılı olduğu ve başarısız olduğu durumlar olmak üzere genellikle her bir

tedavi için en az iki kol bulunmaktadır. Tedavi başarı oranı, aynı zamanda yüksek maliyeti ve yüksek etkinliği içeren kolun gerçekleşme olasılığı gibi de değerlendirilebilir. Maliyet-etkinlik analizi yapılırken ilk olarak her bir tedavi yönteminin maliyeti ve etkinliği kendi tedavi başarı oranıyla ağırlıklandırılarak analize alınacak olan maliyet ve etkinlik değerleri elde edilmektedir (4, 5, 8, 10, 16, 33, 34). Dolayısıyla, bir tedavi yönteminin başarı oranının artması, bu tedavinin analize alınacak olan maliyet ve etkinlik değerlerinin de yüksek çıkmasına neden olacaktır. Bununla birlikte, başarı oranı düşük olan bir tedavi yönteminin analize alınacak olan maliyet ve etkinlik değerleri de düşük çıkacaktır. İki tedavi yönteminin farklı yönlerde birbirinden uzaklaşmaları, aralarındaki maliyet farklılığının artmasına ve bazen de maliyet sıralamalarının değişmesine neden olacaktır. Maliyeti en düşük olarak bilinen tedavi yöntemi, yüksek tedavi başarı oranına bağlı olarak maliyet bakımından üst sıralarda yer alabileceği gibi, başka bir tedavi yöntemi de maliyeti yüksek olmasına rağmen düşük tedavi başarı oranı nedeniyle maliyet-etkinlik analizinde düşük maliyetli gibi yer alabilecektir. Burada sadece maliyetlerin değil, etkinliklerinde benzer şekilde tedavi başarı oranlarından etkilendiği düşünüldüğünde, bu durum maliyet-etkinlik analizi sonuçlarında çoğunlukla farklılık oluşturmayacaktır. Farklılığın oluşabileceği durumlar, bir tedavi yönteminin sağlayabileceği en yüksek etkinlik değerini mümkün en düşük maliyetle sağlarken, bir diğer tedavi yönteminin de mümkün olan en yüksek maliyeti gerektirmiş olmasına karşın kendisinden beklenen en düşük etkinliği sağlaması gibi uç durumlardır. Bu durumlar, nadiren ortaya çıkıp tedavi başarı oranının da etkisiyle fark edilir hale gelen durumlardır.

Sonuç olarak, maliyet-etkinlik analizinde genişletilmiş baskınlık görülmesi durumunda, genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yönteminin durumu, hem alternatif tedavi yöntemleri ile tedavi başarı oranlarının aynı hem de farklı olduğu kombinasyonlara ilişkin yapılan çalışmalarla incelenmiş ve genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yönteminin pratikte kullanımının bekleneni verme olasılığının oldukça düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Özellikle tedavi başarılarının eşit ya da benzer olduğu çalışmalarda, genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavinin alternatif tedavilerden biri olarak düşünülmesinin hem maliyet hem de etkinlik açısından bir katkısı olmayacağı, söz konusu tedaviden beklenen etkinliğin beklenen maliyet karşılığında elde edilmesi olasılığının %25 dolaylarında kalacağı tespit edilmiştir.

Karşılaştırılan alternatif tedavilere ilişkin tedavi başarı oranlarının farklı olduğu durumlarda ise genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yönteminin bekleneni sağlama konusunda %10 - %30 arasında değişen olasılıklara sahip olduğu gözlenmiştir. Sadece kendi tedavi başarısı en yüksekken bu olasılığın %40 - %50 arasına çıkabildiği, ancak bu durumlarda da zaten geri kalan olasılıklarla bu tedavi yönteminin tamamen baskılanarak modelden çıkarıldığı saptanmıştır.

Gerek tedavi başarı oranları aynı olan modellerde gerekse tedavi başarı oranları farklı olan modellerde, genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yönteminin harcanan maliyete karşılık beklenen etkinliği verememe riski bulunmaktadır. Ancak burada söz konusu insan sağlığı olduğundan bu tedavi alternatifinden yararlanma şansı hiçbir zaman göz ardı edilememektedir. Dolayısıyla bu tedavi yönteminin bekleneni verme olasılığının en yüksek olacağı durumlar tespit edilerek kullanılabilirliği ve kullanılması durumunda da olumlu sonuç alınabilirliği üzerinde durulmalıdır.

5.4. Genişletilmiş Baskınlık ve Artan Maliyet-Etkinlik Oranı

Maliyet-etkinlik analizinde genişletilmiş baskınlık kararı verilirken dikkate alınan tek kriter bir tedavi yönteminin artan-maliyet-etkinlik oranının, maliyeti daha yüksek olan tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından büyük olmasıdır (4, 5, 8, 10, 11, 16, 33, 34, 48, 49). Bu, çok genel ve kontrol altında tutulması oldukça zor bir kriterdir. Burada “Ne kadar büyük?” sorusunun cevaplanması gerekmektedir. Sadece sayısal değer açısından bakıldığında 2 de 1’den büyüktür, 2000 de 1’den büyüktür. Dolayısıyla sadece artan maliyet-etkinlik oranının büyük olmasına bakarak karar verilmesi durumunda, aslında maliyet-etkin olan bir tedavinin gerçekte önemsenmeyecek kadar küçük bir farkla dışlanması söz konusu olabilir. Bunun tam tersine, gerçekte nerdeyse baskılanacak kadar az etkinliğe sahip olan bir tedavi yöntemi de genişletilmiş baskınlık altında kalabilir. Genişletilmiş baskınlık kararı verilirken kullanılacak bir artan-maliyet-etkinlik oranı kıyaslama çizelgesi bu sorunu ciddi ölçüde çözebilir.

5.5. Genişletilmiş Baskınlık ve Etik

Söz konusu insan sağlığı olduğunda, uygulanacak tedavi yöntemi hakkında karar verirken etik kavramı da oldukça önemlidir. Hatta uygulanacak tedavi yöntemi belirlenirken, etik kavramının maliyet ve etkinlikten daha önce dikkate alınması gerekebilir. Tıbbi uygulamaların mutlaka bir etik boyutu vardır ve uygulama noktasında bulunan kişinin bu boyutu gözden kaçırmaması gerekmektedir. Tıp etiği konusunda birçok ilke bulunmakla beraber, genel anlamda kabul gören ve pratikte ilk olarak dikkate alınan dört temel etik ilke vardır. Bunlar zarar vermeme, yarar sağlama, özerkliğe saygı duyma ve adil olma şeklinde sıralanabilir (76-82). Bu ilkeler arasında net bir sıralama ya da öncelikten bahsedilemeyeceği gibi her ilke her durumda uygulanabilir olmayabilir. Önemli olan söz konusu sağlık sorunun çözümünü sağlamak adına etik ilkelere bağlı kalarak uygun çözümün bulunması ve uygulanmasıdır (76).

Uygulanacak tedavi konusunda ilk etik prensip “zarar verme” ilkesidir (76-78). Yani ilk olarak hastanın, uygulanacak tedaviden herhangi bir şekilde olumsuz etkilenmeyeceği garanti altına alınmalıdır. Dolayısıyla hastanın bir tedavi yönteminden zarar görmesi olasılığı varsa, hastanın zarar görmeyeceği alternatif bir yöntemin daha olup olmadığı araştırılmalıdır.

İkinci etik prensip ise “yarar sağla” ilkesidir (76-78). Yani uygulanacak tedavinin hastaya bir yarar sağlaması, tedavinin uygulanması sonucunda hastanın söz konusu sağlık problemi ile ilgili olarak bir kazanımı olması gerekmektedir. Burada yarar sağlamaktan kasıt, her zaman tamamen iyileşme olmayabilir. Ancak hastanın ağrılarının azaltılması, yaşam standardının yükseltilmesi, kısmi iyileşme sağlanması hatta hastanın mevcut durumunun korunarak hastalığın ilerlemesinin önlenmesi (ilerleyen hastalıklar için) de yarar sağlamaktır.

Zarar vermeme ve yarar sağlama ilkeleri ne tamamen birbirinden ayrı ne de tamamen birbirine benzer ilkeler gibi değerlendirilemez. Örneğin; kapısı açık olan bir eve girip hırsızlık yapmamak o evin sahibine zarar vermemektir. Ancak kapı kapatılmadığı ya da ev sahibine haber verilerek olası bir olayın önüne geçilmediği sürece de herhangi bir yarar sağlanmamıştır (83). Ayrıca, zarar vermemek bir zorunluluktur, ancak yarar sağlamak tamamen tedaviyi uygulayanın kendisiyle alakalı olarak ortaya çıkan bir durumdur. Örneğin; hiç kimse karşıdan karşıya geçmek isteyen

görme engelli birine yardım etmek zorunda değildir, yapmadığında da herhangi bir zarar vermemiştir. Ama bu kişinin karşıdan karşıya geçmesine yardım etmesi durumunda bir yarar sağlamış olacaktır (79-83).

Hastanın tedavisi sürecinde dikkate alınması gereken üçüncü etik prensip ise “özerkliğe saygı duy” ilkesidir (76-78). Hastanın seçimini özerk bir biçimde yapabilmesi, yapmak istediği ya da seçmek istediği şeyi de bilinçli ve istekli olarak gerçekleştirmesi önemlidir. Özellikle yarar-zarar eşitliği söz konusu olduğunda bu ilke çok önem taşımaktadır. Yani hastanın zarar görme olasılığı olmasına karşılık uygulanacak tedavi sonucunda yarar sağlayacağı da bilindiğinde, hastaya bu konuda detaylı bilgi verildikten sonra tercihine saygı duyulması gerekmektedir.

Temel etik prensiplerden bir başkası da “adil ol” ilkesidir (76-78). Bu ilke, herkese karşı aynı tutum ve davranış içinde olma, ayrımcılık yapmama şeklinde ifade edilebilir. Burada hak kavramı tam karşılık olmayabilir, çünkü toplumdaki tüm bireyler eşit haklara sahip olmayabilir (77). Ancak hekimliğin ve etiğin gereklerinden olan adalet ilkesi, hekimler açısından toplumdaki tüm bireylerin eşit olduğu ve hastalığın tedavi edilmesi, uygun tedavi yönteminin seçilmesi ve tedavinin uygulanması gibi noktalarda, hiçbir özelliğine göre ayırım yapmaksızın tüm bireylere eşit şekilde davranılması söz konusudur.

Tüm bunların yanında hekimlerin de birer insan olduğu unutulmamalıdır. Hasta-hekim ilişkilerinde en önemli nokta empati kurmaktır. Dolayısıyla bir hekime hastasına uygulayacağı tedaviyi nasıl seçeceği sorulduğunda, “aynı durumda kendime, kendi çocuğuma hangi tedaviyi uygularsam hastama da o tedaviyi uygulamayı tercih ederim” cevabını verecektir (83).

Artan maliyet-etkinlik oranı bakımından bir bakıma arada kalmış olarak da adlandırılabilir olan genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi hakkında karar vermek uygulamada oldukça zordur. Etik kavramı düşünüldüğünde, bir hekimin hastasına “başka bir tedavi yöntemi daha var ama sonucunda ne olacağını tam bilemiyorum” gibi bir teklif yapması söz konusu bile olamaz. Dolayısıyla, genişletilmiş baskınlık durumunda kalan bu tedavi yöntemlerinin kullanılabilirliği hakkında karar verirken etik prensiplerin de dikkate alınması bir zorunluluktur. Genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemi hakkında karar verirken özellikle “özerkliğe saygı duy” ve “adil ol” ilkeleri önem taşımaktadır. Genişletilmiş baskınlık ortaya çıkması durumunda,

etkinlik bakımından diğer tedavi yöntemine kıyasla az da olsa daha fazla etkinlik sağlayan ancak maliyet bakımından da oransal olarak çok daha yüksek maliyet gerektiren bir durum söz konusudur. Böyle bir durumda, tedavi yönteminin seçimi konusunda, ülke politikaları, ülkenin ekonomik durumu, ödemeye razı olunan miktar veya kişi başına düşen milli gelir kavramları devreye girmektedir (4, 5, 8, 10, 11). Bu noktada, hastanın mali durumuna göre ayrımcılık yapılmayarak adil bir şekilde davranılması ve tedavi alternatifleri hakkında detaylı bilgi verildikten sonra hastanın özerkliğine saygı duyularak kendi seçiminin uygulanması konusunda mümkün olan gayretin gösterilmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Maliyet-etkinlik analizlerinde, karşılaştırılan alternatif tedavi yöntemleri arasındaki artan maliyet-etkinlik oranına dayalı olarak ortaya çıkan genişletilmiş baskınlık durumunun aslında baskınlıktan çok farklı olmadığı söylenebilir. Yine artan maliyet-etkinlik oranına dayalı olarak karar verilen baskınlık durumunda, artan maliyet-etkinlik oranının negatif olması söz konusuysen genişletilmiş baskınlıkta da negatif olmamanın tek nedeninin bazen çok küçük bir etkinlik farkı olduğu görülmektedir. Maliyet sıralaması oluştuktan sonra, bir tedavi yönteminin sağladığı etkinlik, maliyet bakımından kendisinden önce gelen yönteme kıyasla daha düşük olduğunda tedavi yöntemi doğrudan baskılanırken, sağladığı etkinlik uygulanamayacak kadar çok az bir farkla bile olsa kendinden önceki yöntemden yüksek olduğunda baskılanmamaktadır. Böyle bir durumda, baskılanmayan tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranı bir de maliyet bakımından kendisinden sonra gelen tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranıyla kıyaslanarak genişletilmiş baskınlık kontrolü yapılmakta ve eğer artan maliyet-etkinlik oranı kendisinden sonra gelen tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından daha yüksekse genişletilmiş baskınlıkta olduğu belirlenmektedir.

Bu çalışmada maliyet-etkinlik analizinde karşılaştırılan tedavi yöntemleri arasında genişletilmiş baskınlık görülmesi durumunda, genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yöntemi hakkında nasıl karar verilmesi gerektiği üzerine çalışmalar yapılmış ve şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Maliyet-etkinlik analizinde karşılaştırılan tedavi yöntemlerinin tedavi yanıt oranlarının birbiriyle aynı ya da benzer olduğu durumlarda, maliyet-etkinlik analizi sonucunda genişletilmiş baskınlık altında kalan bir tedavi yöntemi varsa;
 - 1.1. Bu tedavi yönteminin genişletilmiş baskınlıkta kalmadığı modellerin büyük bir çoğunluğunda da (bu çalışmada %44,46 ile %58,58 arasında) baskınlık altında kaldığı görülmüştür.
 - 1.2. Tedavi başarı oranının artması ya da azalmasının da bu konuda çok büyük bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Tedavi başarısının değişimi hem genişletilmiş baskınlık sayısını hem de baskınlık sayısını etkilediğinden, genel sonuçta önemli bir farklılık görülmemektedir. Genişletilmiş baskınlık sayısı

tedavi başarısı ile ters orantılı, baskınlık sayısı ise doğru orantılı olarak değişmektedir. Dolayısıyla söz konusu tedavi yönteminin baskılanma sayısı ile genişletilmiş baskınlık altında kalma sayısı birbiriyle ters orantılı olarak değiştiğinden, tedavi yönteminin maliyet-etkinlik bakımından uygulanabilir olduğu model sayısı önemli şekilde değişmemektedir.

1.3. Bu tedavi yönteminin alternatif tedavilerden biri olarak düşünülmesinin hem maliyet hem de etkinlik açısından önemli bir katkısı olmayacağı, alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılması durumunda çoğunlukla (bu çalışmada %73,73 ile %78,61 arasında) bekleneni veremeyeceği tespit edilmiştir.

1.4. Beklenen etkinlikleri beklenen maliyetlerle sağlama olasılığı çok yüksek (bu çalışmada %92,68 ile %100 arasında) iki alternatif tedavi varken, beklenen maliyetle beklenen etkinliği sağlama olasılığı görece çok daha düşük (bu çalışmada %21,39 ile %26,27 arasında) bu tedavi yönteminin alternatif tedaviler arasında yetersiz kaldığı tespit edilmiştir.

2. Maliyet-etkinlik analizinde karşılaştırılan tedavi yöntemlerinin tedavi yanıt oranlarının birbirinden farklı olduğu durumlarda, maliyet-etkinlik analizi sonucunda genişletilmiş baskınlık altında kalan bir tedavi yöntemi varsa;

2.1. Bu tedavi yönteminin genişletilmiş baskınlıkta kalmadığı modellerin büyük bir çoğunluğunda da (bu çalışmada %30,60 ile %83,56 arasında) baskınlık altında kaldığı görülmüştür.

2.2. Bu tedavi yöntemine ait başarı oranının artması, ancak diğer tedavi yöntemlerinin başarı oranlarının düşük olması durumunda, tedavi yönteminin maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir olduğu modeller artmış gibi görünse de çok büyük bir değişikliğe neden olmadığı gözlenmiştir. Bekleneni verme olasılığının tatmin edici düzeyde yükselmediği sonucuna ulaşılmıştır.

2.3. Bu tedavi yönteminin alternatif tedavilerden biri olarak düşünülmesinin hem maliyet hem de etkinlik açısından önemli bir katkısı olmayacağı, alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılması durumunda çoğunlukla (bu çalışmada %57,97 ile %88,26 arasında) bekleneni veremeyeceği tespit edilmiştir.

2.4. Beklenen etkinlikleri beklenen maliyetlerle sağlama olasılığı çok yüksek (bu çalışmada %93,97 ile %100 arasında) iki alternatif tedavi varken, beklenen

maliyetle beklenen etkinliği sağlama olasılığı görece çok daha düşük (bu çalışmada %11,74 ile %42,03 arasında) bu tedavi yönteminin alternatif tedaviler arasında yetersiz kaldığı tespit edilmiştir.

Maliyet-etkinlik analizlerinde genişletilmiş baskınlık problemiyle her alanda ve çok sık karşılaşılabileceği, bu durum tedavi başarı oranlarından etkilense de genellikle ve büyük bir olasılıkla ilave her bir etkinlik birimi başına ortaya çıkan artan maliyetin en büyük etken olduğu grlmştir. Genişletilmiş baskınlık olup olmadığı tespit edilirken, baskılanmayan bir tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranı, maliyet bakımından kendisinden sonra gelen tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından daha yüksekse genişletilmiş baskınlıkta olduğu belirlenmektedir. Ancak burada iki artan maliyet-etkinlik oranı arasındaki farkın ne kadar olduğu dikkate alınmamakta, sadece büyük olup olmama durumu incelenmektedir. Oysaki, maliyet-etkinlik analizinde tedavi yöntemlerinin karşılaştırılması için en önemli kriter olan artan-maliyet etkinlik oranının sayısal değerini çok önem arz etmektedir. Analiz sonucunu yorumlarken, bu sayının ne kadar büyük ya da kk olduğunun değerlendirilmesi, bununla birlikte ortalama maliyet-etkinlik oranının da göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Baskılanmayan her tedavi yönteminin, tercih edilebilir olduğu söylenemez. Baskılanmamış olmakla birlikte, çok büyük bir artan maliyet-etkinlik oranına sahip olan bir tedavi yöntemi, maliyet bakımından kendisinden sonra gelen tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranıyla da kıyaslanarak tercih edilebilirliğinin ne düzeyde olduğu görülebilir. Bu nedenle, maliyet-etkinlik analizlerinde artan maliyet-etkinlik oranının sayısal değerinin incelenmesi, bu değer için bir kesim noktası belirlenmesi ya da bir sınıflama yoluna gidilmesi analiz sonuçlarının yorumlanmasını kolaylaştıracaktır. Genişletilmiş baskınlıkta kalan bir tedavi yönteminin bazı modellerde, maliyet-etkinlik bakımından kullanılabilir bir yöntem olarak değerlendirildiği düşünüldüğünde, artan maliyet-etkinlik oranının etkin kullanımı bu durumun fark edilmesini ve modelde ortaya çıkmasa dahi genişletilmiş baskınlık durumu olan tedavi yönteminin tespitini sağlayacaktır. Ayrıca artan maliyet-etkinlik oranı için belirlenecek bir kesim değerini ya da sınıflama aralığı sayesinde, genişletilmiş baskınlıkta kalsın ya da kalmasın tüm alternatif tedavi yöntemlerinin birbirine göre durumu daha iyi kıyaslanıp alternatif tedavi yöntemleri konusunda karar verilmesi daha kolay ve daha net hale gelecektir. Bu

çalışmada, genişletilmiş baskınlık ortaya çıkan modellerde, genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yönteminin maliyet-etkinliği hakkında karar verebilmek ve klinikte uygulanabilirliği konusunda daha kesin çıkarımlar yapabilmek için genişletilmiş baskınlık kararı verme konusunda yeni bir kriter elde edilmeye çalışılmıştır. Bir tedavinin artan maliyet-etkinlik oranının, kendisinden daha yüksek maliyetli bir tedavinin artan maliyet-etkinlik oranından oransal olarak kaç kat büyük olması durumunda genişletilmiş baskınlık kararı verilmesi gerektiği tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu doğrultuda yapılan hesaplamalar sonucunda bütün çalışmalarda oldukça benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yine tüm çalışmalar için çeyreklik değerlerinin gerçek durumu oldukça iyi yansıttığı saptanmıştır. Bu konu üzerinde detaylı şekilde inceleme yapılarak artan maliyet-etkinlik oranlarının oransal büyüklüğünün değerlendirilmesi için kullanılabilecek bir aralık belirlenmiş ve pratikte kullanımı bakımından yorumlanmıştır.

Genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranı, kendisinden daha yüksek maliyetli olan tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından;

- **$\geq 2,00$ kat büyükse** bu durumun çok küçük sayısal farklılıklar nedeniyle ortaya çıktığı, büyük çoğunlukla pratikte uygulanamayacak kadar küçük farklılıklara dayandığı, dolayısıyla genişletilmiş baskınlık altında kalmış gibi görünen tedavi yönteminin *alternatif tedavi yöntemleri arasında kalması gerektiği*,
- **2,01 – 10,00 kat büyükse** *genişletilmiş baskınlık durumunun net bir şekilde ortaya çıktığı*, genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yöntemini klinikte uygulayıp uygulamama konusunda karar verirken ekonomik durum, ödemeye razı olunan miktar ve etik ilkelerin de göz önünde tutulması gerektiği,
- **$\leq 10,01$ büyükse** genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yönteminin çoğunlukla baskılanmak üzere olduğu, pratikte uygulanamayacak kadar küçük sayısal farklılıklar nedeniyle baskılanmadığı, dolayısıyla genişletilmiş baskınlıkta kalan tedavi yönteminin *alternatif tedavi yöntemleri arasından çıkarılması gerektiği*,

önerilir.

Önerilen bu sınıflama, modeldeki tedavi yöntemlerinin tedavi başarı oranları aynı ya da farklı olduğu her iki durumda da geçerli olmaktadır. Ayrıca, tedavi başarı oranlarının farklı olması durumunda da bu sınıflama değişmemektedir. Çünkü tedavi

başarı oranları farklıyken genişletilmiş baskınlık altında kalan tedavi yönteminin başarı oranı düşükçe genişletilmiş baskınlıkta kalma sayısı azalmakta, ancak baskılanma sayısı artmaktadır. Dolayısıyla tedavi başarı oranı, genişletilmiş baskınlık ve baskınlık sayılarını etkilemekte, artan maliyet-etkinlik oranları arasındaki büyüklük ilişkisi üzerinde bir etkisi olmamaktadır. Benzer şekilde, bu sınıflama, modelde genişletilmiş baskınlık görülme oranından da etkilenmemektedir.

Önerilen bu sınıflama sayesinde, bir çalışmada genişletilmiş baskınlık ortaya çıkması durumunda, söz konusu tedavi yöntemi hakkında karar verilmesi %50 oranında kolaylaştırılmıştır. Geriye kalan %50 olasılıkla hala genişletilmiş baskınlık altında olduğu kararı verilen (artan maliyet-etkinlik oranı, kendisinden daha yüksek maliyetli olan tedavi yönteminin artan maliyet-etkinlik oranından 2,01-10,00 kat büyük olan) tedavi yöntemi için ise maliyeti üzerinde çalışılması bir çözüm olabilir. Bir tedavi yönteminin etkinliğinin değiştirilmesi çok zor, belki de imkansız olduğundan maliyetinin nasıl azaltılabileceği konusunda çalışmalar yapılması önerilir. Eğer maliyeti azaltılabilirse, belki de bu tedavi yöntemi genişletilmiş baskınlık altında kalmayabilir ve rahatlıkla alternatif tedavi yöntemlerinden biri olarak dikkate alınabilir.

KAYNAKLAR

1. **Chow SC, Liu JP.** *Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies.* 2nd Ed., Wiley-Interscience, United States of America, **2004.**
2. **Girling DJ, Parmar MKB, Stenning SP, Stephens RJ, Stewart LA.** *Clinical Trials in Cancer: Principles and Practices.* Oxford University Press, New York, **2003.**
3. **Brown ML, Goldie SJ, Draisma G, Harford J, Lipscomb J.** Health Service Interventions for Cancer Control in Developing Countries. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P. Eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries, 2nd Ed.*, Oxford University Press, New York, **2006:569-590.**
4. **Muennig P.** *Cost-Effectiveness Analysis in Health: A Practical Approach.* 2nd Ed., Jossey-Bass, United States of America, **2008.**
5. **Levin HM, McEwan PJ.** *Cost-Effectiveness Analysis: Methods and Applications.* 2nd Ed., Sage Publications, United States of America, **2001.**
6. **Barbieri M, Drummond M, Willke R, Chancellor J, Jolain B, Towse A.** Variability of Cost-Effectiveness Estimates for Pharmaceuticals in Western Europe: Lessons for Inferring Generalizability. *Value in Health*, **2005**; 8(1):10-23.
7. **Garber AM.** Advances in Cost-Effectiveness Analysis of Health Interventions. *National Bureau of Economic Research Working Paper Series*, Working Paper No. 7198, June **1999.**
8. **Musgrove P, Fox-Rushby J.** Cost-Effectiveness Analysis for Priority Setting. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P. Eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd Ed.*, Oxford University Press, New York, **2006:271-286.**
9. **Laxminarayan R, Chow J, Shahid-Salles SA.** Intervention Cost-Effectiveness: Overview of Main Messages. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P. Eds. *Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd Ed.*, Oxford University Press, New York, **2006:35-86.**
10. **Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC.** Eds. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* Oxford University Press, New York, **1996.**
11. TreeAge Pro 2012 User's Manual: TreeAge Pro 2012, © 2012 TreeAge Software Inc.
12. **Sackett DL, Wennberg JE.** Choosing the Best Research Design for Each Question. *British Medical Journal*, **1997**; 315(7123):1636.

13. **Chow SC, Shao J, Wang H.** *Sample Size Calculations in Clinical Research.* Marcel Dekker, United States of America, **2003**.
14. **O'Brien PC.** Data and Safety Monitoring. Armitage P, Colton T. Eds. *Encyclopedia of Biostatistics.* 2nd Ed., Wiley, United Kingdom, **2005**(2):1362-1371.
15. **Meinert CL.** Clinical Trials, Overview. Armitage P, Colton T. Eds. *Encyclopedia of Biostatistics.* 2nd Ed., Wiley, United Kingdom, **2005**(2):875-890.
16. ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW. Eds. Lawrenceville, NJ: ISPOR, **2003**.
17. **Ernst R.** Indirect Costs and Cost-Effectiveness Analysis. *Value in Health*, **2006**; 9(4):253-261.
18. **Mycka JM, Dellamano R, Kolassa EM, Wonder M, Ghosh S, Hay JW, Smeeding J.** Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost Effectiveness Analyses: An Industry Perspective: The ISPOR Drug Cost Task Force Report-Part-V. *Value in Health*, **2010**; 13(1):25-27.
19. **Mansley EC, Carroll NV, Chen KS, Shah ND, Piech CT, Hay JW, Smeeding J.** Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: A Managed Care Perspective: The ISPOR Drug Cost Task Force Report-Part III. *Value in Health*, **2010**; 13(1):14-17.
20. **Garrison LP, Mansley EC, Abbott TA, Bresnahan BW, Hay JW, Smeeding J.** Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: A Societal Perspective: The ISPOR Drug Cost Task Force Report-Part II. *Value in Health*, **2010**; 13(1):8-13.
21. **Hay JW, Smeeding J, Carroll NV, Drummond M, Garrison LP, Mansley EC, Mullins CD, Mycka JM, Seal B, Shi L.** Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost Effectiveness Analyses: Issues and Recommendations: The ISPOR Drug Cost Task Force Report-Part I. *Value in Health*, **2010**; 13(1):3-7.
22. **Mullins CD, Seal B, Seoane-Vazquez E, Sankaranarayanan J, Asche CV, Jayadevappa R, Lee WC, Romanus DK, Wang J, Hay JW, Smeeding J.** Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: Medicare, Medicaid and Other US Government Payers Perspectives: The ISPOR Drug Cost Task Force Report-Part IV. *Value in Health*, **2010**; 13(1):18-24.
23. **Shi L, Hodges M, Drummond M, Ahn J, Li SC, Hu S, Augustovski F, Hay JW, Smeeding J.** Good Research Practices for Measuring Drug Costs in Cost-Effectiveness Analyses: An International Perspective: The ISPOR Drug Cost Task Force Report-Part VI. *Value in Health*, **2010**; 13(1):28-33.

24. **Kalkan O.** Sağlık Ekonomisi Araştırmaları. Erişim: <http://www.bsm.gov.tr/makale/20014.asp?sayi=20014>. Erişim Tarihi: 02.01.2012.
25. **Ahuja J, Gupta M, Gupta AK, Kohli K.** Pharmacoeconomics. *The National Medical Journal of India*, **2004**; 17(2):80-83.
26. **Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL.** *Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd Ed., Oxford University Press, New York, **2005**.
27. **Cunningham SJ.** An Introduction to Economic Evaluation of Health Care, *Journal of Orthodontics*, **2001**; 28(3):246-250.
28. **O'Brien B.** Principles of Economic Evaluation for Health Care Programs. *The Journal of Rheumatology*, **1995**; 22(7):1399-1402.
29. **Robinson R.** Cost-Benefit Analysis. *British Medical Journal*, **1993**; 307(6909):924-926.
30. **Gafni A.** Economic Evaluation of Health-care Programmes: Is CEA Better than CBA?. *Environmental & Resource Economics*, **2006**; 34(3):407-418.
31. **Mauskopf JA, Paul JE, Grant DM, Stergachis A.** The Role of Cost-Consequence Analysis in Healthcare Decision-Making. *Pharmacoeconomics*, **1998**; 13(3):277-288.
32. **Briggs AH, O'Brien BJ.** The Death of Cost-Minimization Analysis?. *Health Economics*, **2001**; 10(2):179-184.
33. Cost-Effectiveness Analysis. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, Jha P, Mills A, Musgrove P. Eds. *Priorities in Health*. Oxford University Press, New York, **2006**:39-58.
34. **Weinstein MC, Stason WB.** Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices. *The New England Journal of Medicine*, **1977**; 296(13):716-721.
35. **Walker D.** Cost and Cost-Effectiveness Guidelines: Which Ones to Use?. *Health Policy and Planning*, **2001**; 16(1):113-121.
36. **Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC.** The Role of Cost-Effectiveness Analysis in Health and Medicine. *The Journal of the American Medical Association*, **1996**; 276(14):1172-1177.
37. **Graham JD.** Cost-Effectiveness Analysis in Health Policy. *Value in Health*, **2003**; 6(4):417-419.

38. **Drummond M, Brown R, Fendrick AM, Fullerton P, Neumann P, Taylor R, Barbieri M.** Use of Pharmacoeconomics Information-Report of the ISPOR Task Force on Use of Pharmacoeconomic/Health Economic Information in Health-Care Decision Making. *Value in Health*, **2003**; 6(4):407-416.
39. **Owens DK.** Interpretation of Cost-Effectiveness Analyses. *Journal of General Internal Medicine*, **1998**; 13(10): 716–717.
40. **Sinnott PL, Joyce VR, Barnett PG.** *Guidebook: Preference Measurement in Economic Analysis*. Health Economics Resource Center (HERC), **2007**.
41. **Fenwick E, Marshall DA, Levy AR, Nichol G.** Using and Interpreting Cost-Effectiveness Acceptability Curves: An Example Using Data from a Trial of Management Strategies for Atrial Fibrillation. *BMC Health Services Research*, **2006**; 6:52.
42. **Lothgren M, Zethraeus N.** Definition, Interpretation and Calculation of Cost-Effectiveness Acceptability Curves. *Health Economics*, **2000**; 9(7):623-630.
43. **O'Hagan A, Stevens JW, Montmartin J.** Inference for the Cost-Effectiveness Acceptability Curve and Cost-Effectiveness Ratio. *Pharmacoeconomics*, **2000**; 17(4):339-349.
44. **Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FFH.** Costs, Effects and C/E-Ratios Alongside a Clinical Trial. *Health Economics*, **1994**; 3(5):309-319.
45. **Fenwick E, Byford S.** A Guide to Cost-Effectiveness Acceptability Curves. *British Journal of Psychiatry*, **2005**; 187(2):106-108.
46. **Black WC.** The CE Plane: A Graphic Representation of Cost-Effectiveness. *Medical Decision Making*, **1990**; 10(3): 212-214.
47. **Barton GR, Briggs AH, Fenwick EAL.** Optimal Cost-Effectiveness Decisions: The Role of the Cost-Effectiveness Acceptability Curve (CEAC), the Cost-Effectiveness Acceptability Frontier (CEAF), and the Expected Value of Perfection Information (EVPI). *Value in Health*, **2008**; 11(5):886-897.
48. **Postma MJ, De Vries R, Welte R, Edmunds WJ.** Health Economic Methodology Illustrated with Recent Work on Chlamydia Screening: The Concept of Extended Dominance. *Sexually Transmitted Infections*, **2008**; 84(2):152-154.
49. **Hutson KR, Shier DR.** Extended Dominance and A Stochastic Shortest Path Problem. *Computers & Operations Research*, **2009**; 36(2):584-596.
50. **Ata A, Sungur MA, Kanık A, Arıcan A.** Türkiye’de Hepatoselüler Karsinomada Sorafenib Kullanımının Ekonomik Değerlendirmesi. 19. Ulusal Kanser Kongresi Bildiri Özetleri. Antalya, 20-24 Nisan 2011:467.

51. **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A.** Efficacy of Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase III Trial. *The Lancet*, **2008**; 372(9637):449-456.

52. **Liberato NL, Marchetti M, Barosi G.** Cost Effectiveness of Adjuvant Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **2007**; 25(6):625-633.

53. **Lidgren M, Jonsson B, Rehnberg C, Willking N, Bergh J.** Cost-Effectiveness of HER2 Testing and 1-year Adjuvant Trastuzumab Therapy for Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **2008**; 19(3): 487-495.

54. **Garrison LP, Lubeck D, Lalla D, Paton V, Dueck A, Perez EA.** Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab in the Adjuvant Setting for Treatment of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancer*, **2007**; 110(3):489-498.

55. **Purmonen TT, Auvinen PK, Martikainen JA.** Budget Impact Analysis of Trastuzumab in Early Breast Cancer: A Hospital District Perspective. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, **2010**; 26(2):163–169.

56. **Skedgel C, Rayson D, Younis T.** The Cost-Utility of Sequential Adjuvant Trastuzumab in Women with Her2/Neu-Positive Breast Cancer: An Analysis Based On Updated Results from the HERA Trial. *Value in Health*, **2009**; 12(5):641-648.

57. **Garrison LP, Veenstra DL.** The Economic Value of Innovative Treatments over the Product Life Cycle: The Case of Targeted Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Value in Health*, **2009**; 12(8):1118-1123.

58. **Dedes KJ, Szucs TD, Imesch P, Fedier A, Fehr MK, Fink D.** Cost-Effectiveness of Trastuzumab in the Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer: A Model-Based Analysis of the HERA and FinHer Trial. *Annals of Oncology*, **2007**; 18(9): 1493-1499.

59. **Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Lang I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Ruschoff J, Suto T, Greatorex V, Ward C, Strahle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD.** Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **2005**; 353(16):1659-1672.

60. **Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, Tan-Chiu E, Martino S, Paik S, Kaufman PA, Swain SM, Pisansky TM, Fehrenbacher L, Kutteh LA, Vogel VG, Visscher DW, Yothers G, Jenkins RB, Brown AM, Dakhil SR, Mamounas EP, Lingle WL, Klein PM, Ingle JN, Wolmark N.** Trastuzumab plus Adjuvant Chemotherapy for Operable HER2-Positive Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **2005**; 353(16):1673-1684.

61. **Neyt M, Huybrechts M, Hulstaert F, Vrijens F, Ramaekers D.** Trastuzumab in Early Stage Breast Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis for Belgium. *Health Policy*, **2008**; 87(2):146-159.
62. **McKeage K, Plosker GL.** Zoledronic Acid: A Pharmacoeconomic Review of its Use in the Management of Bone Metastases. *Pharmacoeconomics*, **2008**; 26(3):251-268.
63. **Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grunwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A.** Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer*, **2010**; 116(18):4256-4265.
64. **Ferrara F, Ravasio R.** Cost-Effectiveness Analysis of the Addition of Rituximab to CHOP in Young Patients with Good-Prognosis Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *Clinical Drug Investigation*, **2008**; 28(1):55-65.
65. **Hoyle M, Green C, Thompson-Coon J, Liu Z, Welch K, Moxham T, Stein K.** Cost-Effectiveness of Sorafenib for Second-Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Value in Health*, **2010**; 13(1):55-60.
66. **Muszbek N, Shah S, Carroll S, McDonald H, Dale P, Maroun J, Knox J.** Economic Evaluation of Sorafenib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Canada. *Current Medical Research And Opinion*, **2008**; 24(12):3559-3569.
67. **Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, De Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Gale PR, Seitz JF, Borbath I, Haussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J.** Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **2008**; 359(4):378-390.
68. **Chen LS, Liao CS, Chang SH, Lai HC, Chen THH.** Cost-Effectiveness Analysis for Determining Optimal Cut-Off of Immunochemical Faecal Occult Blood Test for Population-Based Colorectal Cancer Screening (KCIS 16). *Journal of Medical Screening*, **2007**; 14(4):191-199.
69. **Carr BI, Carroll S, Muszbek N, Gondek K.** Economic Evaluation of Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2010**; 25(11):1739-1746.
70. **Samnaliev M.** Cost-Effectiveness Analysis. Erişim: http://childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2846/Documents/5-Cost-effectiveness_Analysis.pdf. Erişim Tarihi: 09.01.2012.
71. **Samnaliev M.** Cost-Effectiveness Analysis. Erişim: http://childrenshospital.org/cfapps/research/data_admin/Site2846/Documents/Costeffectiveness_analysis_Samnaliev_10_28_2011_Web.pdf. Erişim Tarihi: 09.01.2012.

72. **Cantor SB, Ganiats TG.** Incremental Cost-Effectiveness Analysis: The Optimal Strategy Depends on the Strategy Set. *Journal of Clinical Epidemiology*, **1999**; 52(6):517-522.
73. MedCalc ® Version 12.2.1.0. © 1993-2012, MedCalc Software bvba. MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium.
74. TreeAge Pro 2012, Version 2012. Build-Id: 12.1.3.0-v20120504. © 1988-2012 TreeAge Software Inc.
75. Microsoft ® Office Excel 2003 (11.8346.8341) SP3. Microsoft Office Standard Edition 2003 for Students and Teachers. © 1985-2003 Microsoft Corporation, <http://office.microsoft.com/tr-tr/default.aspx>.
76. **Yıldırım G, Kadioğlu S.** Etik ve Tıp Etiği Temel Kavramları. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2007**; 29(2):7-12.
77. **Arda B, Şahinoğlu-Pelin S.** Tıbbi Etik: Tanımı, İçeriği, Yöntemi ve Başlıca Konuları. *Ankara Tıp Mecmuası*, **1995**; 48(3):323-336.
78. **Williams RJ.** *Medical Ethics Manual*. 2nd Ed., The World Medical Association, France, **2009**.
79. **Demirhan Erdemir A, Öncel Ö, Aksoy Ş.** *Çağdaş Tıp Etiği*. 1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, **2003**.
80. **Demirhan Erdemir A, Oğuz Y, Elçiöğlü Ö, Doğan H.** *Klinik Etik*. 1. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, **2001**.
81. **Sarı N.** *Tıp Tarihi ve Tıp Etiği Ders Kitabı*. 1. Baskı, İstanbul Üniversitesi: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, **2007**.
82. **Aydın E.** *Tıp Etiğine Giriş*. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık, **2001**.
83. **Akça T.** Tıbbi Etik, Hasta-Hekim İlişkileri, *Basılmamış Ders Notları ve Kişisel Görüşmeler*, **2011-2012**.

ÖZGEÇMİŞ

30.03.1980 tarihinde Kayseri’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimlerini Kayseri’de tamamladıktan sonra 2003 yılında Mersin Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nden mezun oldu. 2007 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimini tamamlayarak doktora eğitimine başladı. Halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı’nda Doktora Öğrencisi ve Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.